

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ PIVKA-II HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

TÓM TẮT

Bùi Thị Lan Anh^{1*}

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ PIVKA-II huyết tương ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh được tiến hành trên 50 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan phát hiện lần đầu, chưa có can thiệp, điều trị; 50 bệnh nhân mắc xơ gan tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 7/2022 – 6/2023.

Kết quả: Nồng độ PIVKA-II trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG là: $2668,23 \pm 5636,67$ ng/ml, trung vị: 451,5 ng/ml. Nồng độ PIVKA-II trung bình ở nhóm bệnh nhân xơ gan là: $56,86 \pm 166,75$ ng/ml, trung vị: 18,2 ng/ml. Sự khác biệt giữa nồng độ PIVKA-II trung bình ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê ($p = 0.002$). PIVKA-II có giá trị tốt trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, tại ngưỡng tham chiếu 28,4 ng/ml với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là: 84% và 72%; AUC đạt 90,5%. Khi kết hợp PIVKA-II với AFP trong chẩn đoán UTBMTBG cho độ nhạy tốt hơn khi sử dụng từng chỉ điểm riêng lẻ (92% so với AFP đơn độc: 70% và PIVKA-II đơn độc: 86%). Chúng tôi cũng ghi nhận mối liên quan giữa nồng độ PIVKA-II huyết tương với kích thước khối u và sự xâm lấn mạch máu lớn.

Kết luận: Nồng độ PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm xơ gan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ PIVKA-II có mối liên quan với kích thước khối u và sự xâm lấn mạch máu. PIVKA-II là một dấu ấn sinh học phù hợp và hữu ích trong việc chẩn đoán UTBMTBG, đặc biệt khi kết hợp với AFP.

Từ khóa: PIVKA-II, DCP, Ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư gan.

INVESTIGATION OF PLASMA PIVKA-II CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA.

ABSTRACT

Objective: Investigation of plasma PIVKA-II concentrations in patients with hepatocellular carcinoma.

1. Trường Đại học Y Dược Thái Bình

*Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Lan Anh

Email: Anhanh.764119@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/05/2024

Ngày phản biện: 29/05/2024

Ngày duyệt bài: 10/06/2024

Method: Comparative cross-sectional descriptive study was conducted on 50 patients with hepatocellular carcinoma detected for the first time, without intervention or treatment; 50 patients with cirrhosis at Hanoi Medical University Hospital from July 2022 - June 2023.

Results: The average PIVKA-II concentration in the group of patients with hepatocellular carcinoma is: 2668.23 ± 5636.67 ng/ml, median: 451.5 ng/ml. The average PIVKA-II concentration in the group of patients with cirrhosis is: 56.86 ± 166.75 ng/ml, median: 18.2 ng/ml. The difference between the average PIVKA-II concentration in the 2 groups is statistically significant ($p = 0.002$). We also noted an association between plasma PIVKA-II concentration and tumor size and macrovascular invasion. PIVKA-II has good value in diagnosing hepatocellular carcinoma, at the reference threshold of 28.4 ng/ml, it has sensitivity and specificity of 84% and 72%, respectively; AUC: 90.5%. When combining PIVKA-II with AFP in diagnosing hepatocellular carcinoma, the sensitivity is better than when using each individual marker (92% compared to AFP alone: 70% and PIVKA-II alone: 86%).

Conclusion: PIVKA-II concentration in the HCC group was higher than the chronic liver disease group, the difference was statistically significant. PIVKA-II

concentration is associated with tumor size and vascular invasion. PIVKA-II is a suitable and useful biomarker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma, especially when combined with AFP.

Keywords: PIVKA-II, DCP, hepatocellular carcinoma, liver cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại tổn thương thường gặp nhất trong các loại ung thư gan. Theo nghiên cứu của GLOBOCAN năm 2020, ung thư gan là ung thư phổ biến thứ bảy và có tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ ba trên thế giới trong các bệnh ung thư nói chung. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư gan đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư[1]. Hiện nay, phần lớn bệnh nhân ung thư gan được phát hiện ở giai đoạn tiến triển

dẫn đến chi phí điều trị lớn, thời gian điều trị kéo dài mà hiệu quả mang lại thường không cao. Trong khi đó, nếu được chẩn đoán và điều trị sớm, tỷ lệ bệnh nhân ung thư gan sống sau 5 năm là trên 70% [2].

Hiện nay, đã có nhiều chiến lược sàng lọc và chẩn đoán sớm ung thư gan được đưa ra dựa trên các thông tin như tiền sử, kết quả siêu âm và đặc biệt là các chỉ dấu sinh học như AFP, AFP-L3 và PIVKA-II. AFP là chỉ dấu sinh học thường được sử dụng, tuy nhiên AFP cũng tăng trong nhiều bệnh lý khác như viêm gan mạn, xơ gan và chúng chỉ tăng khoảng 60% các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG). Do đó, AFP đơn độc cho hiệu quả sàng lọc UTBMTBG không cao. Bên cạnh AFP, chỉ dấu sinh học PIVKA-II (Prothrombin Induced by Vitamin K Absence-II) hay còn gọi là DCP (Des-gamma-Carboxy Prothrombin) được hình thành từ một dạng bất thường của prothrombin được tạo ra do thiếu vitamin K, đồng thời chúng cũng tăng trong huyết thanh bệnh nhân UTBMTBG. Những năm gần đây, nhiều nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Jun Ji hay nghiên cứu của Fei Xu đã chứng minh giá trị của PIVKA-II trong chẩn đoán sớm UTBMTBG [3], [4]. Tại Việt Nam, hiện đã có xét nghiệm định lượng PIVKA-II đơn độc trên hệ thống xét nghiệm tự động thông thường sẽ cung cấp thêm những lựa chọn phù hợp để nâng cao hiệu quả của chiến lược sàng lọc, chẩn đoán UTBMTBG. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát nồng độ PIVKA-II trong huyết tương của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

* Đối tượng nghiên cứu:

- Nhóm UTBMTBG: Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán mắc UTBMTBG theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTBMTBG, quyết định số 3129/QĐ-BYT. ĐTNC phát hiện bệnh lần đầu, chưa có can thiệp, điều trị.

- Nhóm xơ gan : ĐTNC đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán mắc theo hướng dẫn của bộ y tế.

- ĐTNC có đầy đủ thông tin hồ sơ, bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- ĐTNC có mắc kèm các bệnh ung thư khác.

- ĐTNC đang có thai hoặc đang trong thời kỳ hậu sản.

- ĐTNC có tiền sử thiếu hụt vitamin K hoặc đang dùng các thuốc kháng vitamin K.

- ĐTNC không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

* **Thời gian nghiên cứu:** Tháng 7/2022 – 6/2023

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu có so sánh.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện tối thiểu 50 ĐTNC cho mỗi nhóm.

Biến số và chỉ số nghiên cứu:

Thông tin lâm sàng: Giới, tuổi, chẩn đoán bệnh, chẩn đoán giai đoạn bệnh, số lượng u, kích thước u, tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa, tình trạng xâm lấn mạch máu lớn.

Thông tin cận lâm sàng: nồng độ PIVKA-II huyết tương.

- Quy trình nghiên cứu: ĐTNC đáp ứng tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được thu thập thông tin, lấy mẫu máu. Mẫu máu được vận chuyển tới khoa Xét nghiệm trong vòng 30 phút, sau đó tiến hành ly tâm tách huyết thanh. Xét nghiệm Elecsys PIVKA-II sử dụng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) được thực hiện trên hệ thống Cobas e801.

- Phân tích số liệu: số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương được thông qua hội đồng khoa học trường Đại học Y Dược Thái Bình

Toàn bộ thông tin nghiên cứu được truy cập hồi cứu từ hồ sơ bệnh án, các thông tin được bảo mật và không can thiệp vào quá trình điều trị bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

		Nhóm xơ gan		Nhóm UTBMTBG		P
		N=50	%	N=50	%	
Tuổi	± SD	56,92 ± 11,5		59,06 ± 12,08		0,367
	Dưới 60	28	56%	23	46%	
	Trên 60	22	44%	27	54%	
Giới	Nam	34	68%	43	86%	0,056
	Nữ	16	32%	7	14%	

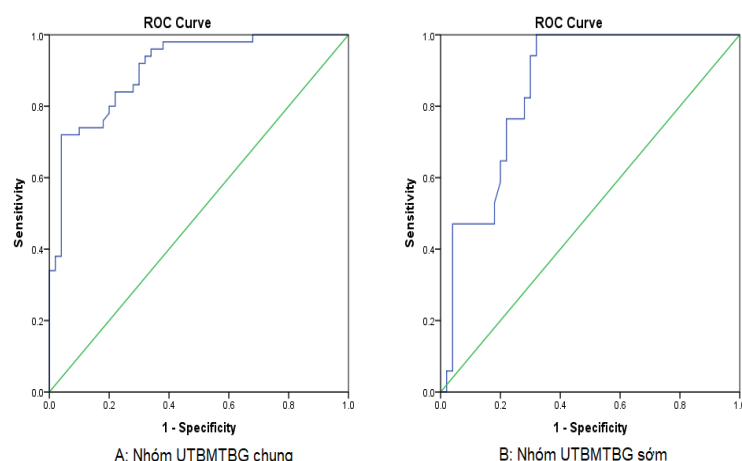
Tuổi trung bình của nhóm xơ gan và UTBMTBG lần lượt là: 56,92 ± 11,5 tuổi và 59,06 ± 12,08 tuổi. Tỷ lệ nam giới ở 2 nhóm lần lượt là 68%, 86%. Không có sự khác biệt về tuổi, giới giữa nhóm xơ gan và nhóm UTBMTBG.

Bảng 2: Nồng độ các chất chỉ điểm u của đối tượng nghiên cứu

Chất chỉ điểm u		UTBMTBG	Xơ gan	P
AFP (ng/ml)	± SD	952,54±1548,6	22,16 ± 53,31	0.000
	Trung vị	292,5	3,97	
	Min-max	1,2 – 8259,56	1,08 – 325	
PIVKA-II (ng/ml)	± SD	2668,23±5636,67	56,86±166,75	0.002
	Trung vị	451,5	18,2	
	Min-max	14,5 – 25530	6,8 – 1010	

Nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG dao động từ: 14,5 ng/ml đến 25530 ng/ml, trung bình là: 2668,23 ± 5636,67 ng/ml, trung vị: 451,5 ng/ml. Nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân xơ gan từ 6,8 ng/ml đến 1010 ng/ml, trung bình là: 56,86 ± 166,75 ng/ml, trung vị: 18,2 ng/ml. Sự khác biệt giữa nồng độ PIVKA-II trung bình ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê ($p = 0.002$).

Nồng độ AFP ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG dao động từ: 1,2 ng/ml đến 8259,56 ng/ml, trung bình là: 952,54±1548,6 ng/ml, trung vị: 292,5 ng/ml. Nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân xơ gan từ 1,08 ng/ml đến 325 ng/ml, trung bình là: 22,16 ± 53,31 ng/ml, trung vị: 3,97 ng/ml. Sự khác biệt giữa nồng độ AFP trung bình ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê ($p = 0.000$).

**Hình 1: Giá trị của PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG**

Trong chẩn đoán phân biệt giữa nhóm UTBMTBG và nhóm xơ gan, xét nghiệm PIVKA-II có diện tích dưới đường cong là 90,5%. Tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất là 28,4 ng/ml, độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm PIVKA-II lần lượt là 84% và 72%. Tại ngưỡng PIVKA-II là 90,65 ng/ml, độ nhạy và độ đặc hiệu của PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là: 72% và 96%.

Bảng 3: Giá trị của phối hợp AFP, PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG

		AFP (20 ng/ml)	PIVKA (28,4 ng/ml)	AFP + PIVKA-II
Kết quả xét nghiệm	Dương tính thật	35 BN	43 BN	46 BN
	Dương tính giả	10 BN	14 BN	22 BN
	Âm tính thật	90 BN	86 BN	78 BN
	Âm tính giả	15 BN	7 BN	4 BN
Độ nhạy (%)		70	86	92
Độ đặc hiệu (%)		90	86	78

Khi kết hợp AFP, PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cho độ nhạy 92% cao hơn so với từng chỉ điểm riêng lẻ (AFP đơn độc: 70%, PIVKA-II đơn độc 86%).

Bảng 4: Liên quan giữa nồng độ PIVKA-II với một số yếu tố khác của bệnh nhân UTBMTBG

		N	Nồng độ PIVKA-II (ng/ml)	P value
Số lượng u	1 u	23	2876,42 ± 6846,53	0,581
	2-3 u	7	1034,15 ± 1578,09	
	Trên 3 u	20	3347,78 ± 5406,11	
Kích thước u	Dưới 5 cm	25	1107,55 ± 4264,81	0,05*
	Trên 5cm	25	4228,91 ± 6450,18	
HKTM cửa	Có	8	5146,7 ± 8796,58	0,177
	Không	42	2196,14 ± 4830,46	
Xâm lấn mạch máu lớn	Có	12	6343,25 ± 7819,44	0,008*
	Không	38	1507,7 ± 4258,53	

Ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG, nồng độ PIVKA-II của nhóm bệnh nhân có u kích thước nhỏ dưới 5cm và u lớn trên 5cm lần lượt là: 1107,55 ± 4264,81 ng/ml; 4228,91 ± 6450,18 ng/ml. Nồng độ PIVKA-II trung bình ở nhóm bệnh nhân có xâm lấn mạch máu lớn và không có xâm lấn lần lượt là: 6343,25 ± 7819,44 ng/ml; 1507,7 ± 4258,53 ng/ml. Sự khác biệt về nồng độ PIVKA-II trung bình của hai nhóm này là có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về nồng độ PIVKA-II trung bình của nhóm có 1 u, 2-3 u hay nhiều u, bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa hay không.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân UTBMTBG và nhóm xơ gan lần lượt là: 59,06 ± 12,08 tuổi; 56,92 ± 11,5 tuổi. Những bệnh nhân mắc UTBMTBG và xơ gan đều chủ yếu là nam giới với 43/50 bệnh nhân UTBMTBG và 34/50 bệnh nhân xơ gan. Không có sự khác biệt về tuổi, giới của hai nhóm này. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới trước đó đều chỉ ra rằng đối tượng thường gặp của xơ gan và UTBMTBG thường là nam giới, tuổi cao. Lý do có thể do nam giới thường có thói quen sinh hoạt không lành mạnh hơn nữ giới: tỷ lệ nam giới sử dụng rượu, bia, thuốc lá và các chất kích thích thường cao hơn nữ giới. Đồng thời, càng cao tuổi thì sự tích lũy các đột biến trong cơ thể càng lớn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ AFP ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG dao động từ: 1,2 ng/ml đến 8259,56 ng/ml, trung bình là: 952,54 ± 1548,6 ng/ml, trung vị: 292,5 ng/ml. Nồng độ AFP ở nhóm bệnh nhân xơ gan từ 1,08 ng/ml đến 325 ng/ml, trung bình là: 22,16 ± 53,31 ng/ml, trung vị: 3,97 ng/ml. Sự khác biệt giữa nồng độ AFP trung bình ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Tôn Thất Ngọc trên 210 đối tượng trong đó có: 70 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 70 bệnh nhân xơ gan, 70 người khỏe mạnh, nồng độ AFP trung bình của các nhóm này lần lượt là: 3977,1 ± 15501 ng/ml; 331,8 ± 883,9 ng/ml và 3,05 ± 1,48 ng/ml. Sự khác biệt về nồng độ trung bình AFP giữa các nhóm trong nghiên cứu của Tôn Thất Ngọc là có ý nghĩa thống kê (p<0,001) [5]. Nghiên cứu của Bùi Xuân

Trường và Nguyễn Khánh Trạch, 104 bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B được chia thành 4 nhóm: 40 người lành mang virus, 14 bệnh nhân nhiễm virus mạn tính, 25 bệnh nhân xơ gan và 25 bệnh nhân ung thư gan. Kết quả, Nồng độ AFP trung bình tăng dần từ nhóm người lành mang virus ($7,6 \pm 24,9$ ng/ml), đến nhóm viêm gan mạn ($119,1 \pm 251,9$ ng/ml), nhóm xơ gan ($201,3 \pm 324,2$ ng/ml) và cao nhất ở nhóm ung thư gan ($417,1 \pm 365,2$ ng/ml). Nồng độ AFP trung bình ở nhóm viêm gan mạn thấp hơn nhóm ung thư gan, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả đều cho nồng độ trung bình AFP của nhóm ung thư biểu mô tế bào gan tăng rõ ràng so với nhóm nguy cơ cao là nhóm xơ gan. Vì vậy mà AFP vẫn được coi là chỉ điểm u hữu ích trong chẩn đoán UTBMTBG. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra AFP tăng hơn ngưỡng tham chiếu trong nhóm bệnh nhân xơ gan, ngoài ra, AFP cũng tăng trong một số trường hợp không phải ung thư gan như: viêm gan, ung thư tinh hoàn, u tế bào mầm. Điều này làm giảm tính đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán UTBMTBG nên rất cần các chỉ điểm u khác bổ sung với AFP để nâng cao hiệu quả chẩn đoán.

Trong nghiên cứu này, nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG dao động từ: 14,5 ng/ml đến 25530 ng/ml, trung bình là: $2668,23 \pm 5636,67$ ng/ml, trung vị: 451,5 ng/ml. Nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân xơ gan từ 6,8 ng/ml đến 1010 ng/ml, trung bình là: $56,86 \pm 166,75$ ng/ml, trung vị: 18,2 ng/ml. Sự khác biệt giữa nồng độ PIVKA-II trung bình ở 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê. Nồng độ PIVKA-II trung bình của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Henry Ly Chan và cộng sự, nhưng có cao hơn so với nghiên cứu của Nadia I. Zakhary và cộng sự, nhưng điểm chung là sự khác biệt về nồng độ PIVKA-II trung bình giữa nhóm ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn so với khác nhóm khác đều rất có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, trong nghiên cứu của Henry Ly Chan và cộng sự trên 168 bệnh nhân ung thư gan, 208 trường hợp đối chứng (người nhiễm virus viêm gan B, virus viêm gan C có xơ gan hoặc không, những người bị bệnh gan khác), nồng độ PIVKA-II trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG là 301,19 ng/ml tăng rõ rệt so với nhóm đối chứng là 19,39 ng/ml. Nghiên cứu của Nadia I. Zakhary và cộng sự trên 3 nhóm đối tượng: 11 người khỏe mạnh, 24 người nhiễm virus viêm gan C và 48 người mắc ung thư gan, trung vị nồng độ PIVKA-II của nhóm khỏe mạnh là 1 ng/

ml, giá trị này của nhóm nhiễm virus viêm gan C và UTBMTBG lần lượt là: 2,7 ng/ml và 59,5 ng/ml. Khi so sánh các giá trị này với nhau thì nhóm ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn hẳn nhóm nhiễm virus viêm gan C và nhóm còn lại ($p < 0,001$). Như vậy, mặc dù có sự chênh lệch về trung bình, trung vị của nồng độ PIVKA-II do các nhóm đối tượng nghiên cứu không hoàn toàn giống với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng các nghiên cứu đều chỉ ra sự khác biệt rất rõ ràng về nồng độ PIVKA-II của nhóm ung thư gan với các nhóm khác [7], [8]. Sự khác biệt này cho thấy PIVKA-II là một dấu ấn sinh học hữu ích trong chẩn đoán UTBMTBG.

Để phân biệt 2 nhóm bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và bệnh xơ gan, xét nghiệm PIVKA-II có diện tích dưới đường cong là: 0,905. Tại điểm cắt PIVKA-II $> 90,65$ ng/ml, xét nghiệm này cho độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là: 72%, 96%. Tại ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất PIVKA-II $> 28,4$ ng/ml, xét nghiệm này có độ nhạy là 84%, độ đặc hiệu 72%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Henry Ly Chan và cộng sự, 168 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và 208 bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B, C mạn tính, xơ gan hoặc mắc bệnh gan lành tính khác, để chẩn đoán phân biệt 2 nhóm đối tượng này, với ngưỡng khuyến cáo của nhà sản xuất PIVKA-II $> 28,4$ ng/ml, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm này lần lượt là: 86,9% và 83,7%, diện tích dưới đường cong $AUC = 0,908$ [8]. showing superiority to alpha-fetoprotein (AFP) Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Henry Ly Chan và cộng sự đều cho kết quả hiệu suất chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của PIVKA-II cao ($AUC > 90\%$), điều này cho thấy vai trò của PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG. Khi phân biệt UTBMTBG với 2 nhóm còn lại, PIVKA-II cho hiệu suất 0,946 cao hơn AFP là 0,918. Khi phân biệt UTBMTBG với nhóm xơ gan – nhóm nguy cơ cao, PIVKA-II cũng cho hiệu suất chẩn đoán cao hơn AFP (0,905 với 0,861). Như vậy, PIVKA-II là chất chỉ điểm u cho hiệu quả cao hơn AFP trong chẩn đoán UTBMTBG.

Kết hợp AFP và PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cho độ nhạy 92%, độ đặc hiệu: 78%. Như vậy so với từng chỉ điểm riêng lẻ, khi kết hợp AFP, PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG cho độ nhạy cao hơn hẳn từng chỉ điểm riêng lẻ (92% so với 70%, 86%). Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra khi sử dụng AFP với ngưỡng 20 ng/ml phát hiện được 35/50 trường hợp UTBMTBG, dùng PIVKA-II ở ngưỡng 28,4 ng/ml phát hiện được 43 trường hợp

UTBMTBG trong khi kết hợp cả hai chỉ điểm u này ở cùng ngưỡng trên phát hiện được 46 trường hợp UTBMTBG gan (tăng 11 trường hợp so với chỉ dùng AFP và tăng 3 trường hợp so với chỉ dùng PIVKA-II). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trong nước và quốc tế trước đó. Nghiên cứu của Tôn Thất Ngọc năm 2020 trên 210 đối tượng cho kết quả: độ nhạy khi kết hợp AFP và PIVKA-II trong chẩn đoán UTBMTBG là 92,9% cao hơn hẳn so với độ nhạy khi sử dụng AFP đơn độc (78,6%), hay sử dụng PIVKA-II đơn độc (82,9%). Độ đặc hiệu khi kết hợp hai chỉ điểm u là: 61,4% [5]. Nghiên cứu của Henry Ly Chan và cộng sự năm 2022 cho kết quả: Sử dụng kết hợp PIVKA-II (ở ngưỡng 28,4 ng/ml) và AFP (ở ngưỡng 20 ng/ml), độ nhạy tổng thể để phát hiện UTBMTBG là 92% so với 87% khi sử dụng Elecsys PIVKA-II riêng lẻ hoặc 52% chỉ sử dụng xét nghiệm Elecsys AFP. Độ đặc hiệu tương ứng lần lượt là 82%, 84% và 98% [8]. Kết quả cho thấy PIVKA-II là một dấu ấn sinh học phù hợp và hữu ích trong việc chẩn đoán UTBMTBG, đặc biệt là khi kết hợp với AFP. Việc này giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm một công cụ giúp chẩn đoán UTBMTBG, làm tăng khả năng phát hiện sớm bệnh để có hướng điều trị phù hợp, mang lại hiệu quả cao, kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

Khi xem xét mối quan hệ của PIVKA-II với các yếu tố khác trên 50 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, chúng tôi nhận thấy, nồng độ PIVKA-II của bệnh nhân có khối u dưới 5cm là $1107,55 \pm 4264,81$ ng/ml thấp hơn nhóm có khối u trên 5cm là: $4228,91 \pm 6450,18$ ng/ml. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nadia I. Zakhary trên 48 bệnh nhân ung thư gan cũng cho thấy nồng độ PIVKA-II tăng dần có liên quan với sự tăng của kích thước khối u ở các nhóm bệnh nhân có u < 3cm, 3 – 5cm và > 5 cm ($p < 0,001$) với nồng độ PIVKA-II trung bình ở các nhóm này lần lượt là: 34,7 ng/ml, 46,85 ng/ml, 123,6 ng/ml [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 50 bệnh nhân UTBMTBG có 12 bệnh nhân có xâm lấn mạch máu lớn quan sát được trên CT hoặc MRI. Nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có xâm lấn mạch máu lớn là: $6343,25 \pm 7819,44$ ng/ml lớn hơn nồng độ PIVKA-II trung bình của nhóm bệnh nhân UTBMTBG không có xâm lấn mạch máu lớn có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Yuan-Quan Si và cộng sự năm 2020 trên 266 bệnh nhân UTBMTBG nhiễm virus viêm gan B cho kết quả PIVKA-II tăng cao có

liên quan đến sự xâm lấn mạch máu ($p = 0,014$) [9]. PIVKA-II liên quan đến xâm lấn mạch do thúc đẩy quá trình phân bào bằng cách kích thích phân bào, yếu tố tăng trưởng và cytokine. Quá trình này đóng một vai trò lớn đối với sự tăng sinh, di căn và xâm lấn trong ung thư biểu mô tế bào gan. Xâm lấn mạch máu lớn có thể phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp (CT scan), chụp cộng hưởng từ (MRI), trong khi xâm lấn vi mạch phải dựa vào giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Việc PIVKA-II tăng có ý nghĩa trong nhóm UTBMTBG có xâm lấn mạch máu so với nhóm còn lại hứa hẹn một chất chỉ điểm u cho dự báo xâm lấn mạch máu hữu ích trên lâm sàng. Mặt khác, nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên quan giữa nồng độ PIVKA-II và một số yếu tố khác của bệnh nhân UTBMTBG. Ví dụ như nghiên cứu của Yamatoko K và cộng sự trên 96 bệnh nhân UTBMTBG cho thấy nồng độ PIVKA-II có liên quan tới số lượng khối u, hay nghiên cứu của Nadia I. Zakhary và cộng sự trên 48 bệnh nhân ung thư gan gồm 26 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa và 22 bệnh nhân không có huyết khối tĩnh mạch cửa, nồng độ PIVKA-II ở nhóm có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn hẳn so với nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa ($p < 0,001$) [7]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này của chúng tôi, mặc dù có sự gia tăng nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân có trên 3 khối u hay nhóm có huyết khối tĩnh mạch cửa so với các nhóm còn lại, nhưng sự khác biệt này là chưa có ý nghĩa thống kê. Lý giải cho kết quả này có thể phần thể nghiên cứu, cỡ mẫu cũng như tiêu chuẩn lựa chọn ĐTNC khác nhau giữa các nghiên cứu, do đó chúng tôi kiến nghị cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nữa để đánh giá toàn diện mối liên quan giữa nồng độ PIVKA-II đơn độc và các yếu tố khác nhau ở bệnh nhân UTBMTBG.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm xơ gan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ PIVKA-II có mối liên quan với kích thước khối u và sự xâm lấn mạch máu. PIVKA-II là một dấu ấn sinh học phù hợp và hữu ích trong việc chẩn đoán UTBMTBG, đặc biệt khi kết hợp với AFP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.

2. Nguyễn Trường Sơn, Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng khoa. Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Ung Thư Biểu Mô Tế Bào Gan.; 2020.
3. Ji J, Wang H, Li Y, et al. Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study, 2016.
4. Xu F, Zhang L, He W, et al. The Diagnostic Value of Serum PIVKA-II Alone or in Combination with AFP in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients. Dis Markers. 2021
5. Tôn Thất Ngọc. Nghiên cứu giá trị của AFP, AFP-L3 và DCP trong chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. 2020.
6. Bùi Xuân Trường, Nguyễn Khánh Trạch. Thông báo đầu tiên về nghiên cứu giá trị PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư gan ở bệnh nhân Việt Nam nhiễm virus viêm gan B. Tạp Chí Nghiên Cứu Học. 2010.
7. Zakhary NI, Khodeer SM, Shafik HE, et al. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Adv Res. 2013.
8. Chan HLY, Vogel A, Berg T, et al. Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis. JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol. 2022.
9. Si YQ, Wang XQ, Fan G, et al. Value of AFP and PIVKA-II in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma and prediction of vascular invasion and tumor differentiation. Infect Agent Cancer. 2020.