

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ ALPHA-FETOPROTEIN HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN CÓ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Võ Duy Thông^{1,2}, Mai Hoài Sang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát giá trị alpha-fetoprotein (AFP) huyết thanh ở bệnh nhân xơ gan có và không có ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả 75 trường hợp xơ gan tại Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh chúng tôi ghi nhận có 46 trường hợp HCC và 29 trường hợp không có HCC từ tháng 09/2020 đến tháng 1/2021. **Kết quả:** Tuổi trung bình $61,9 \pm 10,9$, tỉ lệ nam/nữ là 1,68/1. AUROC của nồng độ AFP để chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan là tốt với $AUC = 0,8291$, $p = 0,047 < 0,05$. Ngưỡng cắt AFP $\geq 10,9$ ng/ml có giá trị cao nhất để chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan với độ nhạy là 80,43% và độ đặc hiệu là 75,86%. **Kết luận:** Nồng độ AFP huyết thanh là xét nghiệm đơn giản, với ngưỡng cắt AFP $\geq 10,9$ ng/ml, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong tầm soát biến chứng HCC ở bệnh nhân xơ gan.

Từ khóa: AFP, HCC, xơ gan

SUMMARY

INVESTIGATION ALPHA-FETOPROTEIN IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Objective: To investigate alpha-fetoprotein (AFP) level in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma (HCC). **Method:** A cross-sectional study describing 75 cases of patients with cirrhosis was conducted at the University Medical Center. We recorded 46 cases of HCC and 29 cases without HCC from September 2020 to January 2021. **Results:** The mean age of patients was $61,9 \pm 10,9$, the ratio male/female was 1,68/1. The AUROC of AFP levels for the diagnosis of HCC in cirrhotic patients was 0,8291 ($p < 0,05$), AFP cut-off threshold $\geq 10,9$ ng/ml was highest for diagnosing HCC in cirrhotic patients with the sensitivity of 80,43% and the specificity 75,86%. **Conclusion:** Serum AFP level is a simple test of high sensitivity and specificity in screening for HCC complications in cirrhotic patients.

Keywords: AFP, HCC, cirrhosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là giai đoạn cuối của một quá trình viêm hoại tử tế bào gan xen lẫn với sự phát triển tổ chức xơ và sự tái tạo các tế bào gan để bù trừ

kéo dài. Xơ gan dù là nguyên nhân nào cũng có nguy cơ cao biến chứng thành ung thư gan nguyên phát [1]. Theo nghiên cứu của Coskun [2], tỉ lệ HCC ở bệnh nhân xơ gan trong khoảng 2–6,6%. Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) được biết là dạng phổ biến nhất của ung thư gan nguyên phát [3], là nguyên nhân gây tử vong do ung thư cao thứ tư trên thế giới với khoảng 780,000 người mỗi năm, với tỉ lệ mắc khoảng 9,5/10,000 người/năm. Tại Việt Nam, theo thống kê của IARC (International Agency for Research on Cancer) năm 2008, ung thư gan đứng hàng đầu trong tất cả các bệnh ung thư thường gặp ở cả hai giới. Nguyên nhân là do tình trạng nhiễm viêm gan vi rút B (HBV) trong dân số rất phổ biến (15 – 20%) [4]. Mặc dù có nhiều chiến lược phòng ngừa toàn cầu như chích ngừa HBV nhưng hiện tại tỉ lệ mắc HCC ở những nước phát triển và đang phát triển vẫn đang tăng gây tổn hại nhiều về con người và chi phí điều trị [5].

Alpha-fetoprotein (AFP) có lẽ là chất chỉ điểm khối u được xác định tốt nhất cho HCC. Do vậy, AFP được sử dụng rộng rãi trong các cơ sở lâm sàng như một công cụ chẩn đoán và tiên lượng hỗ trợ. Có tới 70% các trường hợp HCC có nồng độ AFP trong huyết thanh tăng cao. Nhằm xác định ngưỡng chẩn đoán của AFP ở bệnh nhân xơ gan có HCC chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "*Khảo sát giá trị AFP huyết thanh ở bệnh nhân xơ gan có ung thư biểu mô tế bào gan*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang tiến cứu và hồi cứu

Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi đủ 18 trở lên
- Đã được chẩn đoán xơ gan
- Đã được chụp CT có cản quang nhiều thì và/ hoặc MRI có cản từ nhiều thì.
- Có kết quả xét nghiệm định lượng nồng độ AFP.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đã được chẩn đoán bất kỳ bệnh lý ác tính nào khác ngoài HCC, phụ nữ có thai.

Cỡ mẫu: Tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Các bước tiến hành và phân tích số liệu: Chúng tôi tiến hành thu thập số liệu từ hồ sơ

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Thông

Email: duythong@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 13.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 31.12.2020

Ngày duyệt bài: 12.01.2021

bệnh án ngoại trú tại phòng khám ung bướu gan mật và ghép gan, Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh. Hồi cứu tất cả các bệnh nhân đến khám tại phòng khám ung bướu gan mật và ghép gan từ tháng 01/2018 đến 10/2020, thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh, không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ. Ghi nhận các thông tin bằng bảng thu thập số liệu.

Phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 14.0. Các mối liên hệ được kiểm định bằng phép kiểm t với $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu đã thông qua hội đồng y đức trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dân số nghiên cứu. Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu nhập được 75 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và đưa vào nghiên cứu với tuổi trung bình là $61,9 \pm 10,9$. Có 47 (37,3%) là bệnh nhân nam và 28 (62,7%) là bệnh nhân nữ, với tỷ lệ nam/nữ là 1,68/1. Kết quả nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan, HCC chiếm tỷ lệ cao là 61,3% và không có HCC là 28,7%. Phân bố về tỷ lệ nguyên nhân gây xơ gan và phân độ Child-Pugh của nhóm nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1. Nguyên nhân viêm gan vi rút B và C gây xơ gan vẫn chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 48,0% và 29,3%. Tỷ lệ Child-Pugh A là 70,7%, chiếm tỷ lệ cao nhất.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n = 75)
Tuổi (năm)	61,9 ± 10,9
Giới tính [n (%)]	
Nam	47 (37,3%)
Nữ	28 (62,7%)
Có HCC	46 (61,3%)
Không HCC	29 (28,7%)
Nguyên nhân	
HBV	36 (48,0%)
HCV	22 (29,3%)
NAFLD/NASH	2 (2,7%)
Rượu	6 (8,0%)
Khác	6 (8,0%)
Phân độ Child-Pugh	
A	53 (70,7%)
B	17 (22,7%)
C	5 (6,6%)

Đặc điểm AFP ở bệnh nhân xơ gan có HCC và không có HCC. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự khác biệt về nồng độ AFP ở nhóm có HCC so với nhóm không có HCC có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 2).

Bảng 2. Giá trị AFP ở bệnh nhân xơ gan có HCC và không HCC

Nhóm	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	P < 0,01 Mann Whitney test = - 4,78
Không HCC (ng/ml)	13,1	1,2	111,1	
Có HCC (ng/ml)	4197,1	2,2	160250	

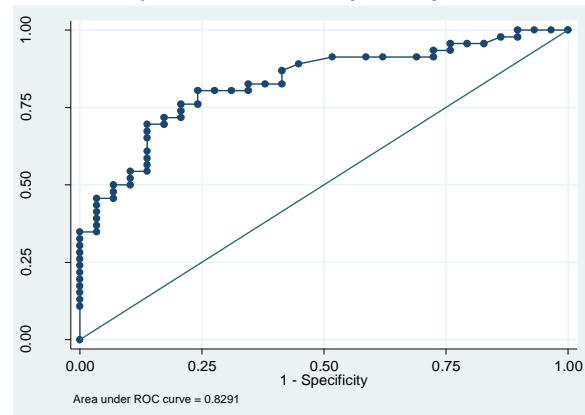
Trong nghiên cứu của chúng tôi HCC ở thùy gan phải chiếm tỉ lệ cao nhất với 69,6%. Không có mối liên quan giữa nồng độ AFP huyết thanh với kích thước khối u và số lượng u ở bệnh nhân xơ gan (Bảng 3).

Bảng 3. Vị trí, kích thước của HCC

Vị trí	Số ca	Tỉ lệ %	r	p
Thùy gan trái	7	15,2	-0,04	0,76
Thùy gan phải	32	69,6		
Cả 2 thùy	7	15,2		
Kích thước u				
≤ 2cm	13	28,3	0,2	0,09
2-3cm	14	30,4		
3-5cm	13	28,3		
≥ 5cm	6	13,0		

Trong nghiên cứu của chúng tôi HCC ở thùy gan phải chiếm tỉ lệ cao nhất với 69,6%. Không có mối liên quan giữa nồng độ AFP huyết thanh với kích thước khối u và số lượng u ở bệnh nhân xơ gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ u đơn độc chiếm tỉ lệ cao nhất với 78,3%.

Giá trị của AFP trong chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan. Khi khảo sát giá trị của AFP để chẩn đoán HCC, kết quả cho thấy diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ AFP để chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan là tốt với AUC = 0.8291 với $p = 0.047 < 0.05$ (Hình 1).



Hình 1. Đường cong ROC cho nồng độ AFP để chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan

Ngưỡng cắt tối ưu được xác định dựa trên hệ số J của Youden lớn nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngưỡng cắt AFP $\geq 10,9$ ng/ml có giá trị cao nhất để chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan với độ nhạy là 80,43% và độ đặc hiệu là 75,86%. Tại ngưỡng $\geq 17,8$ ng/ml thì độ nhạy là 69,57% và độ đặc hiệu là 86,21% (Bảng 4).

Bảng 4. Các giá trị ngưỡng chẩn đoán AFP

Ngưỡng chẩn đoán AFP (ng/ml)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số Youden
$\geq 9,7$	80,43%	68,97%	0,494
$\geq 10,8$	80,43%	72,41%	0,528
$\geq 10,9$	80,43%	75,86%	0,563
$\geq 12,3$	76,09%	75,86%	0,520
$\geq 12,5$	73,91%	79,31%	0,532
$\geq 12,9$	71,74%	79,31%	0,511
$\geq 13,8$	71,74%	82,76%	0,545
$\geq 17,3$	69,57%	82,76%	0,523
$\geq 17,8$	69,57%	86,21%	0,558
$\geq 18,1$	67,39%	86,21%	0,536
$\geq 19,3$	65,22%	86,21%	0,514

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của J. Best [6] với nữ chiếm tỉ lệ là 22,1% thấp hơn nam là 79,1%. Điều này có thể giải thích là nam có nhiều yếu tố nguy cơ hơn như rượu bia, đặc biệt tỉ lệ này ở Việt Nam khá cao. Ngoài ra viêm gan vi rút B, C là những tác nhân lây truyền qua đường tiêm chích (như ma túy), đường tình dục. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là $61,9 \pm 10,9$, bệnh nhân trẻ nhất là 40 tuổi và già nhất là 88 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của J. Best là $66,8 \pm 10,8$ [6]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nguyên nhân chiếm tỉ lệ gây xơ gan cao nhất là viêm gan vi rút B với 48,0%, và viêm gan vi rút C là 29,3%. Nghiên cứu của J. Best và cộng sự [6] cũng chỉ ra rằng viêm gan vi rút B, viêm gan vi rút C và rượu là những nguyên nhân hàng đầu của xơ gan và ung thư gan với tỉ lệ lần lượt là 15,1%; 22,3% và 2,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân có HCC là 46 chiếm tỉ lệ 61,3% cao hơn nhóm không HCC là 29 chiếm tỉ lệ 28,7%. Trong nghiên cứu của J. Best [6] thì tỉ lệ xơ gan ở bệnh nhân HCC là 86,7%. Tỉ lệ HCC ở nhiều tài liệu và nghiên cứu như của Coskun và cộng sự [2] là khoảng 2-6,6% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Điều này là do nghiên cứu của chúng tôi cao hơn vì đối tượng chính trong nghiên cứu của

chúng tôi là những bệnh nhân HCC với nền xơ gan. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của J. Best và cộng sự với Child A cao nhất với 67.6%, child B là 25.9%. Điều này phù hợp vì Child C mức độ nặng bệnh nhân thường nhập viện điều trị nội trú với tình trạng mất bù của gan hay do biến chứng nhiễm trùng. Nghiên cứu của J. Best cho thấy ở bệnh nhân HCC có nồng độ AFP cao hơn ở nhóm bệnh nhân xơ gan đơn thuần không có HCC với giá trị lần lượt là $39,35 \pm 12329,26$ ng/ml và $2,7 \pm 115,92$ ng/ml sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngưỡng cắt AFP $\geq 10,9$ ng/ml có giá trị cao nhất để chẩn đoán HCC ở bệnh nhân xơ gan với độ nhạy là 80,43% và độ đặc hiệu là 75,86%. Tại ngưỡng $\geq 17,8$ ng/ml thì độ nhạy là 69,57% và độ đặc hiệu là 86,21%. Nghiên cứu của J. Best [6] thì tại ngưỡng ≥ 10 ng/ml có độ nhạy là 68,8% và độ đặc hiệu là 88,1%, tại ngưỡng ≥ 20 ng/ml có độ nhạy là 58,2% và độ đặc hiệu là 94,0%.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ AFP huyết thanh là xét nghiệm đơn giản và hỗ trợ việc tiên lượng diễn tiến HCC. Với ngưỡng cắt AFP $\geq 10,9$ ng/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong tầm soát biến chứng HCC ở bệnh nhân xơ gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hà Văn Mạo, Hoàng Kỳ, Phạm Hoàng Việt.** Xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Nhà xuất bản y học. 2006, 42-48
- Coskun M.** Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Exp Clin Transplant* 2017,15(2):99-107
- Nguyễn Quang Tuấn, Nguyễn Sào Trung, Nguyễn Văn Thắng, Trần Minh Thôn.** Ung thư gan nguyên phát: Đặc điểm giải phẫu bệnh - Lâm sàng. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh* 2005. 9(1): 65-70
- Vũ Văn Vũ, Võ Thị Xuân Hạnh, Maj Thị Bích Ngọc, Lê Ngọc Lan Thanh.** Dịch tễ học, lâm sàng và cận lâm sàng ung thư gan nguyên phát - Khảo sát 107 trường hợp điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM 2009 -2010. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh* 2010. 14 (4): 134-138.
- Amoros R, King R, Toyoda H, Kumada T.** A continuous-time hidden Markov model for cancer surveillance using serum biomarkers with application to hepatocellular carcinoma. *Metron* 2019. 77 (2): 87-94
- Best J, Bilgi H, Heider D, Schotten C.** The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2016. 54 (12): 153-159.