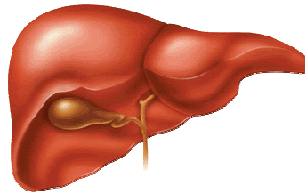




Hội nghị gan mật toàn quốc 11-2019.



GIÁ TRỊ CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ TRONG HCC.



PGS. TS. BS. Phạm Thị Thu Thủy.
BS. Hồ Tấn Đạt.
Trung Tâm Y Khoa MEDIC, TP. Hồ Chí Minh.

1, MỞ ĐẦU

Viet Nam

Source: Globocan 2018

International Agency for Research on Cancer



Viet Nam

Source: Globocan 2018



Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

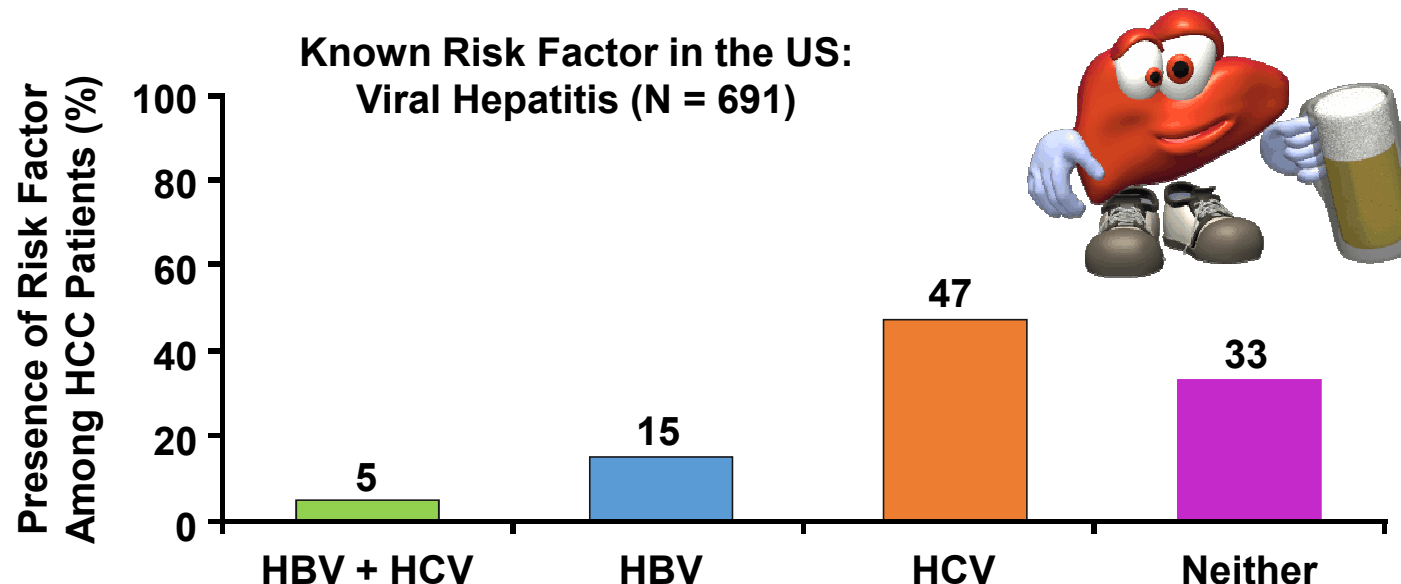
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Liver	25 335	1	16.45	2.59	25 404	1	23.48	2.59	21 055	21.82
Lung	23 667	2	15.37	2.57	20 710	2	19.14	2.27	22 564	23.38
nasopharynx	6 212	6	4.03	0.64	4 232	7	3.91	0.47	16 290	16.88
Leukaemia	6 144	7	3.99	0.52	4 923	5	4.55	0.43	16 565	17.17
Colon	5 457	8	3.54	0.60	3 183	8	2.94	0.31	11 662	12.09
Thyroid	5 418	9	3.52	0.45	528	22	0.49	0.05	16 897	17.51

Tỉ lệ mắc và tử vong do ung thư gan là gần tương đương
Cho thấy mức độ nguy hiểm của ung thư gan.



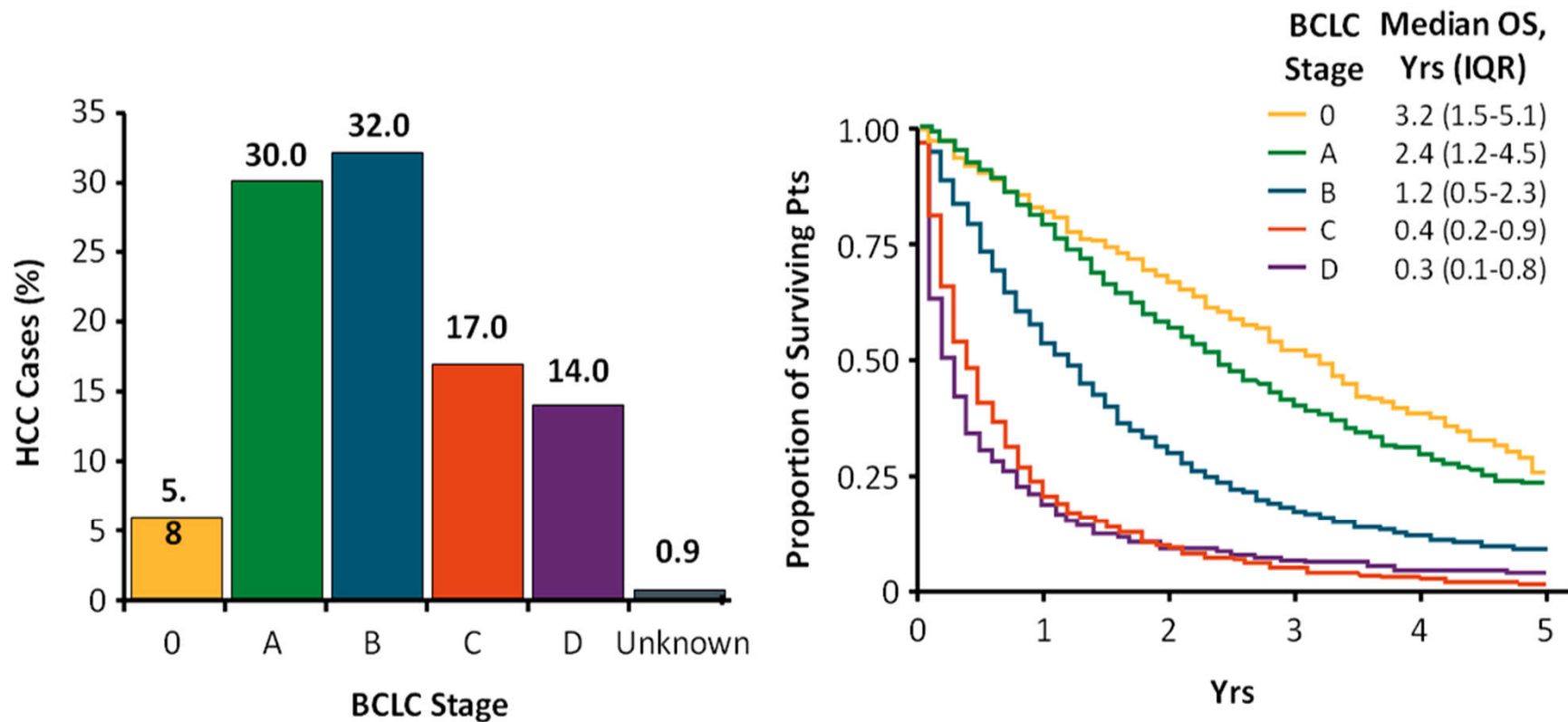
Viral Hepatitis as a Risk Factor for HCC

- Worldwide, 75% to 80% of HCC attributable to chronic HBV (50% to 55%) or HCV (25% to 30%)



Di Bisceglie AM, et al. Am J Gastroenterol. 2003;98:2060-2063. El-Serag HB. Gastroenterology. 2004;127:S27-S34. Bosch FX, et al. Gastroenterology. 2004;127:S5-S16.

Stage at Presentation and Survival Curves



Serper. Gastroenterology. 2017;152:1954.

2, CHẨN ĐOÁN HCC



Tuổi.

Yếu tố gia đình.

Sắc tộc.

Độ xơ hóa gan.

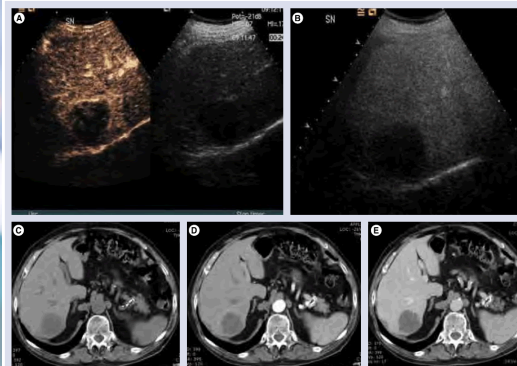
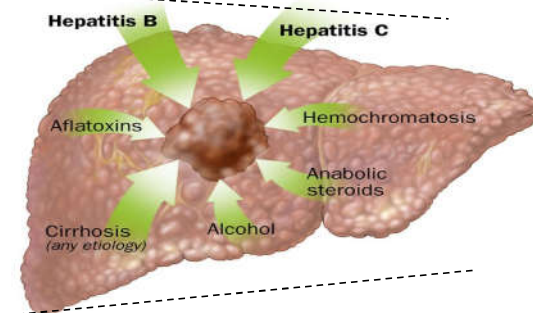
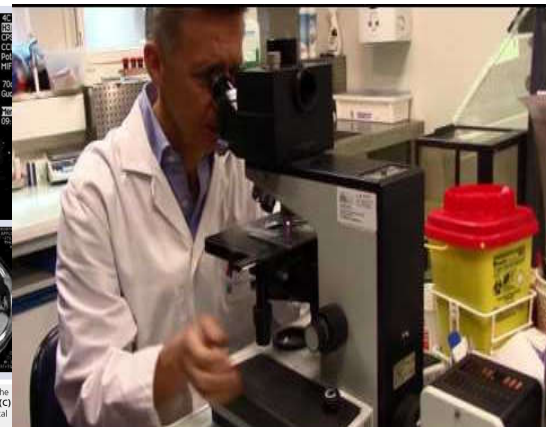


Figure 9. Pathologically proven hypovascular hepatic metastasis from colon carcinoma. On contrast-enhanced ultrasound the lesion appears hypoechic both in early (A) and late contrastographic phases (B). The lesion is slightly hypodense on unenhanced CT (C) and no significant contrast enhancement can be appreciated after administration of contrast agents both in the arterial (D) and portal phase (E).



Major Guidelines Recognize the Importance of Routine Surveillance in High-risk Populations

Society/Institution	Guidelines
AASLD ¹ American Association for the Study of Liver Diseases	US every 6 months
EASL ² European Association for the Study of the Liver	US every 6 months
APASL ³ Asian-Pacific Association for the Study of the Liver	AFP + US every 6 months
NCCN ⁴ National Comprehensive Cancer Network	AFP + US every 6-12 months
VA ⁵ United States Department of Veterans Affairs	AFP + US every 6-12 months
JSH-HCC ⁶ Japan Society of Hepatology	<i>High-risk</i> : US every 6 months + AFP/DCP/AFP-L3 every 6 months <i>Very High-risk</i> : US every 6 months + AFP/DCP/AFP-L3 every 6 months + CT/MRI (optional) every 6-12 months

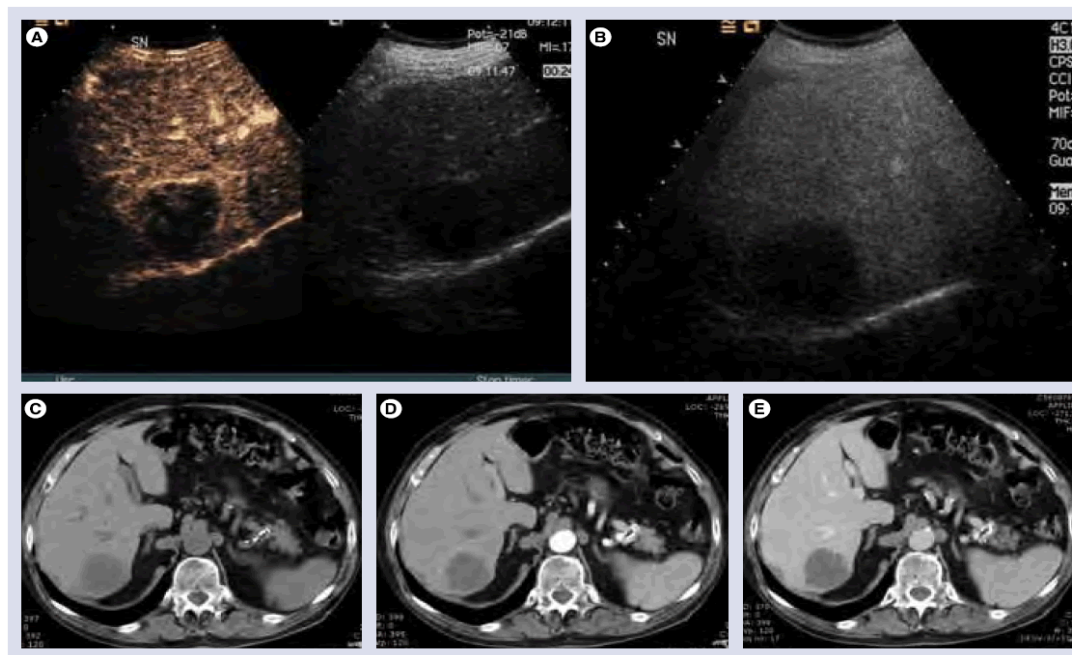
AFP=alpha-fetoprotein; AFP-L3=*Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; CT=computerized tomography; DCP=des-γ-carboxyprothrombin; MRI=magnetic resonance imaging; US=ultrasound.

1. Bruix J et al. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022; 2. EASL, EORTC. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-943; 3. Omata M et al. *Hepatol Int*. 2010;4(2):439-474; 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers v1.2016. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. Accessed February 10, 2016; 5. US Dept of Veterans Affairs. Available at: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2009HCC-guidelines.pdf>. Accessed September 23, 2015; 6. Kokudo N et al. *Hepatol Res*. 2015;45.

3, Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh.

Chẩn đoán hình ảnh giữ 1 vai trò không thể thiếu trong chẩn đoán HCC: Từ bệnh cảnh lâm sàng, triệu chứng cũng như xét nghiệm đều hướng đến HCC nhưng hình ảnh học không xác định được u ở đâu thì cũng không thể chẩn đoán là HCC.

Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh giúp chẩn đoán vị trí u, kích thước, số lượng u, giai đoạn, mức độ cũng như giữ vai trò tầm soát bệnh



ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH PHÁT HIỆN HCC

PHƯƠNG TIỆN HÌNH ẢNH	THUẬN LỢI	KHÔNG THUẬN LỢI
Siêu âm	Không xâm lấn Có sẵn ở mọi nơi Chi phí thấp	Kết quả tùy thuộc vào kinh nghiệm và kỹ năng của bác sĩ siêu âm Béo phì Đánh giá mô mềm Độ nhạy thấp
MSCT bụng	Độ nhạy cao (80%)	Nguy cơ nhiễm xạ Chi phí cao
MRI bụng	Độ nhạy cao (86%) Độ phân giải cao	Sử dụng hạn chế Chi phí cao

Accuracy of MRI vs spiral CT for diagnosing HCC

VARIABLES	MRI (%)	HELICAL CT (%)
Sensitivity	76 %	61 %
Specificity	75 %	66 %
PPV	90 %	87 %
False positive	10 %	13%
NPV	50 %	30 %
LR* positive test	3.04	1.79
<i>*Likelihood ratio for a + result</i>		
<i>n=55 cirrhotics (29 with HCC)</i>		
<i>Burel M et al Hepatology 2003</i>		

Scans and Biopsies

- Scans: *which ones?*
 - US is used for ease and cost, HCC not diagnosed by US, US sensitivity is low when using CT/MR for diagnosis¹
 - Four-phase helical CT or multi-phase dynamic contrast enhanced MRI is more sensitive for mass detection and is the standard for diagnosis²
 - Presence of arterial enhancement followed by washout has sensitivity (90%) and specificity (95%)³
- When to biopsy and when NOT to biopsy
 - **95% specific for HCC: biopsy NOT needed in most patients³**
 - Only focal hepatic mass with atypical imaging findings (LiRADs-4) or focal hepatic mass detected in a non-cirrhotic liver should undergo biopsy³

1. Del Poggio P, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1927-1933.e2;
2. Digumarthy S, et al. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):20-24;
3. Bruix J, et al. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-1022.

4, VAI TRÒ CÁC CHỈ DẤU XÉT NGHIỆM MÁU TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ GAN.

- Alpha-fetoprotein (AFP)
- AFP-L3%
- Des-gamma carboxyprothrombin (DCP)



a, Alpha-fetoprotein (AFP)

- Glucoprotein AFP được sản xuất bởi:
 - ✓ Tế bào gan bình thường của thai nhi.
 - ✓ Tế bào gan tăng sinh bình thường.
 - ✓ Một số HCC.
 - ✓ Ung thư tinh hoàn.
- Độ nhạy và độ đặc hiệu tổng thể thấp.
- AFP > 400-500 ng /ml được xem là chẩn đoán HCC.
- AFP không có trong khuyến cáo AASLD hiện tại cho việc theo dõi HCC.

How to Conduct Surveillance?

α -Fetoprotein May Add Value to Ultrasound

- HCC can produce AFP values ranging from normal to $>100,000$ ng/mL¹.
 - No correlation with stage or size of tumor.
- Limitations of AFP alone²:
 - Often increased in patients with chronic liver disease in the absence of cancer.
 - May be elevated in patients with HCC, embryonic carcinomas, gastric cancer, and lung cancer.

AFP is inadequate as a marker for “diagnosis” of HCC in the absence of ultrasound and subsequent contrast CT or MR imaging.

AFP=alpha fetoprotein; CT=computerized tomography; MRI=magnetic resonance imaging.

1. Koteish A, Thuluvath PJ. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:S185-190; 2. Gomaa AI, et al. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1301-1314.

Alpha-Fetoprotein when used with contrast CT or MR scan

Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Positive DLR*
8.9 ng/mL (normal)	0.62	0.80	0.30	0.94	3.04
50 ng/mL	0.31	0.96	0.55	0.91	8.72
100 ng/mL	0.26	0.98	0.69	0.90	16.03
200 ng/mL	0.20	>0.99	0.79	0.90	26.20
400 ng/mL	0.15	>0.99	0.81	0.89	31.05
1000 ng/mL	0.13	>0.99	0.94	0.89	113.54

DLR, diagnostic likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

*Positive DLR is defined as: $\text{sensitivity}/(1-\text{specificity})$ and it represents the odds ratio that an elevated alpha fetoprotein result will be observed in an hepatocellular carcinoma (HCC) patient compared to a patient without HCC. Thus, tests with higher positive DLR values are more useful.

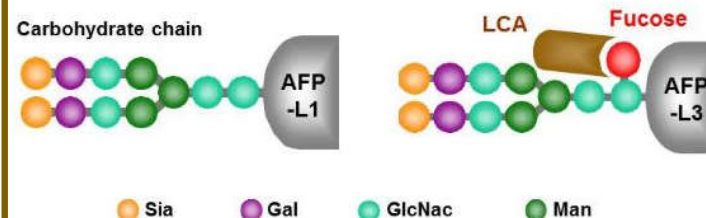
Snowberger, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007.

b, HCC Surveillance Biomarker: Alpha-Fetoprotein-L3 (AFP-L3)

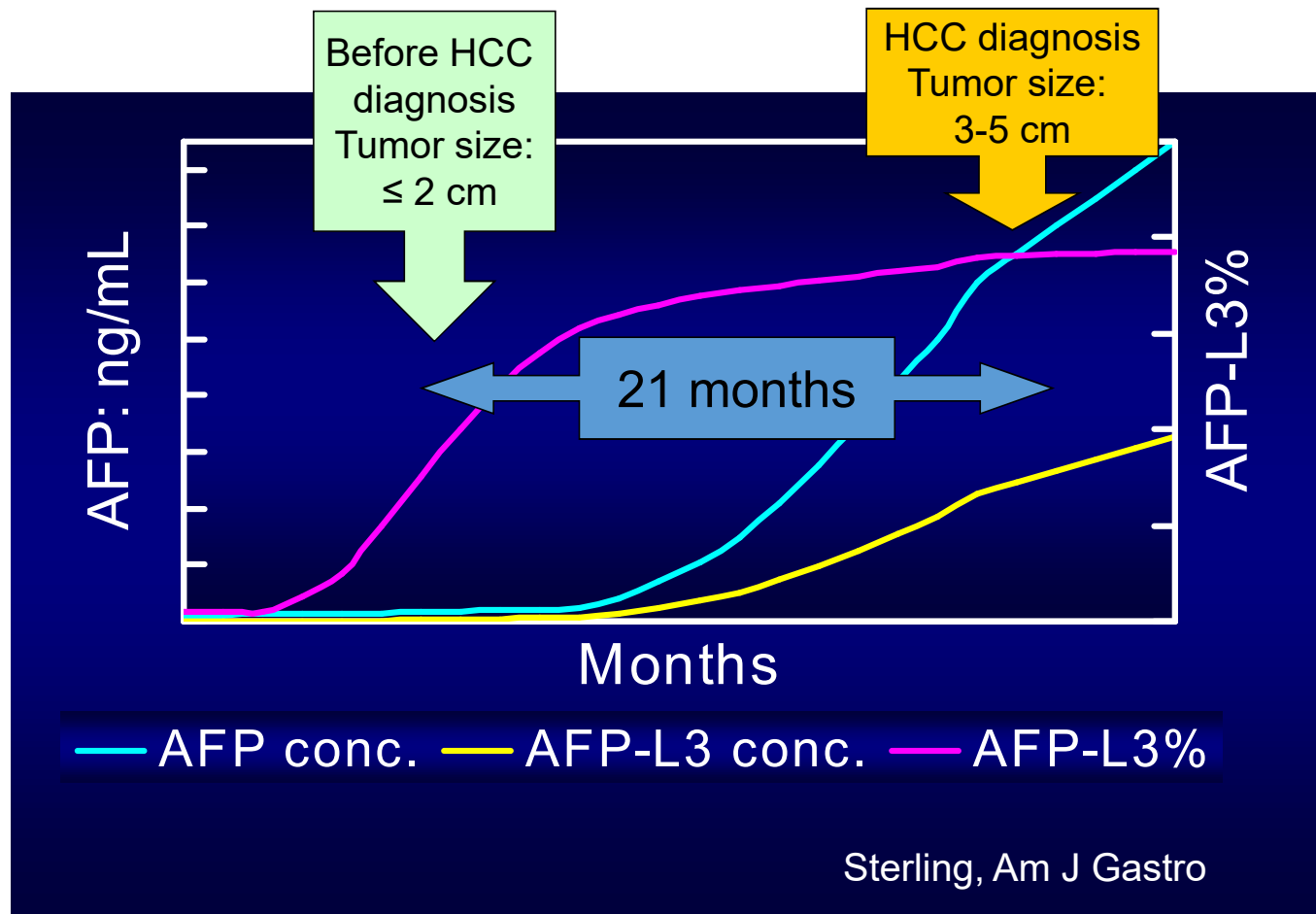
- AFP-L3 is a fucosylated isoform of AFP.
- AFP-L3 binds to lectin *Lens culinaris* (lentil) agglutinin (LCA) which interacts with AFP-L3 but not AFP-L1 (majority of AFP).
- Relevance of AFP-L3 to HCC:
 - AFP-L3 has been shown to be elevated in patients with HCC. Elevation of L3 occurs early in HCC
 - AFP-L3 (%) is highly specific for HCC

$$\text{AFP-L3 (\%)} = \frac{\text{AFP-L3 (ng/mL)}}{\text{Total AFP (ng/mL)}} \times 100$$

Cut-off Point: 10% (Intended Use)

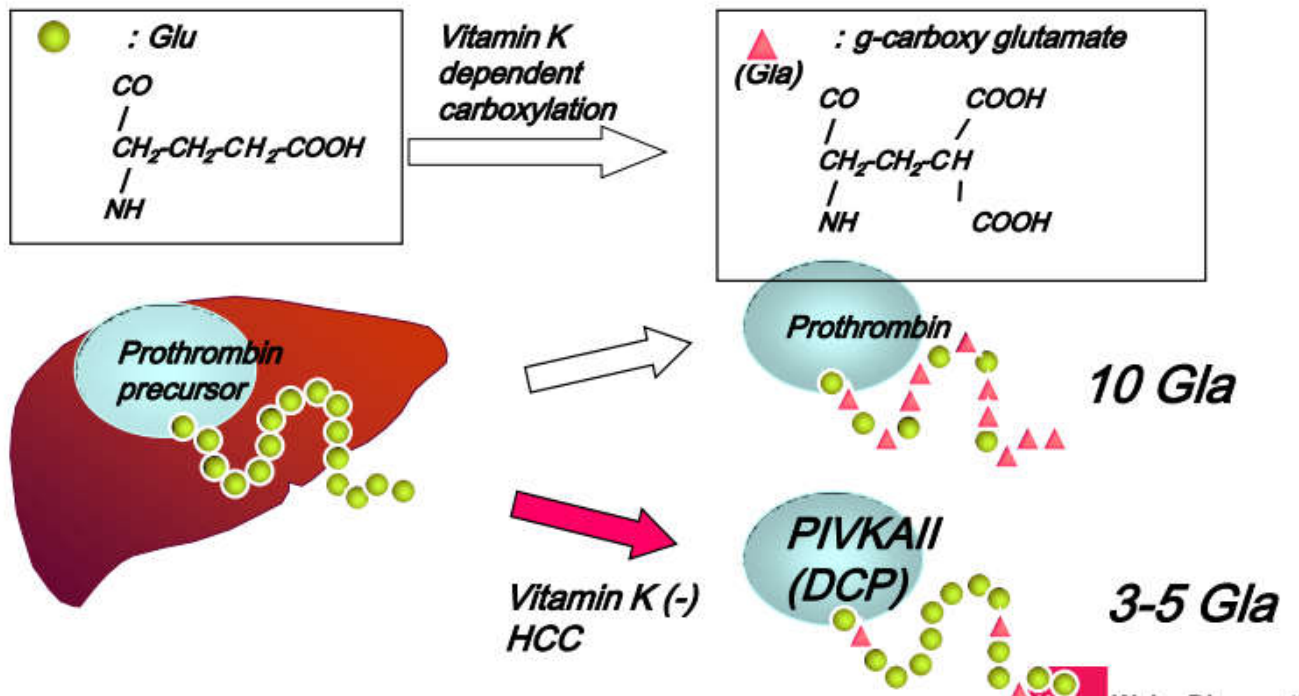


AFP L3% rises before AFP in typical course of HCC occurrence case



c, PIVKA II (DCP)

- PIVKA II (DCP) là một dạng bất thường của prothrombin tăng trong huyết thanh của bệnh nhân mắc bệnh HCC.



Diagnostic value of current biomarkers for HCC compared to AFP.

Marker	Ref.	Comparison		AUC
DCP	(16)	Mixed (meta-analysis)	DCP	0.79
			AFP	0.83
			Combined	0.87
AFP-L3%	(16)	Mixed (meta-analysis)	AFP-L3	0.71
			AFP	0.83
			Combined	0.83
OPN	(18)	Early-stage HCC vs. LC and CHB	OPN	0.78
			AFP	0.78
			Combined	0.84
GPC3	(17)	Mixed (meta-analysis)	GPC3	0.76
			AFP	0.81
			Combined	0.85
GP73	(16)	Mixed (meta-analysis)	GP73	0.91
			AFP	0.83
			Combined	0.93

AFP, α -fetoprotein; AFP-L3%, lectin-bound AFP; AUC, area under the curve; CHB, chronic hepatitis B; DCP, des- γ -carboxyprothrombin; GP73, Golgi protein-73; GPC3, glypican 3; HCC, hepatocellular carcinoma; LC, liver cirrhosis; OPN, osteopontin.

ONCOLOGY REPORTS 36: 613-625, 2016

Inclusion of AFP-L3 & DCP Improves Early Detection

	Primary Tool	Sensitivity	Specificity	Conclusions
Colli et al (2006) ¹	Ultrasound	60% (95% CI 44-76%)	97% (95% CI 95-98%)	<i>“Ultrasound is...insufficiently sensitive to detect HCC in many cirrhotics or to support an effective surveillance program.”</i>
Singal et al (2012) ²	Ultrasound	43.9%	91.5%	Ultrasound is suboptimal when used alone
Volk et al (2007) ³	AFP, AFP-L3 & DCP	88%	91%	Combined use of AFP, AFP-L3 and DCP results in early detection of HCC with minimal false positives
Hann et al (2013) ⁴	AFP, AFP-L3 & DCP	83%	>90%	

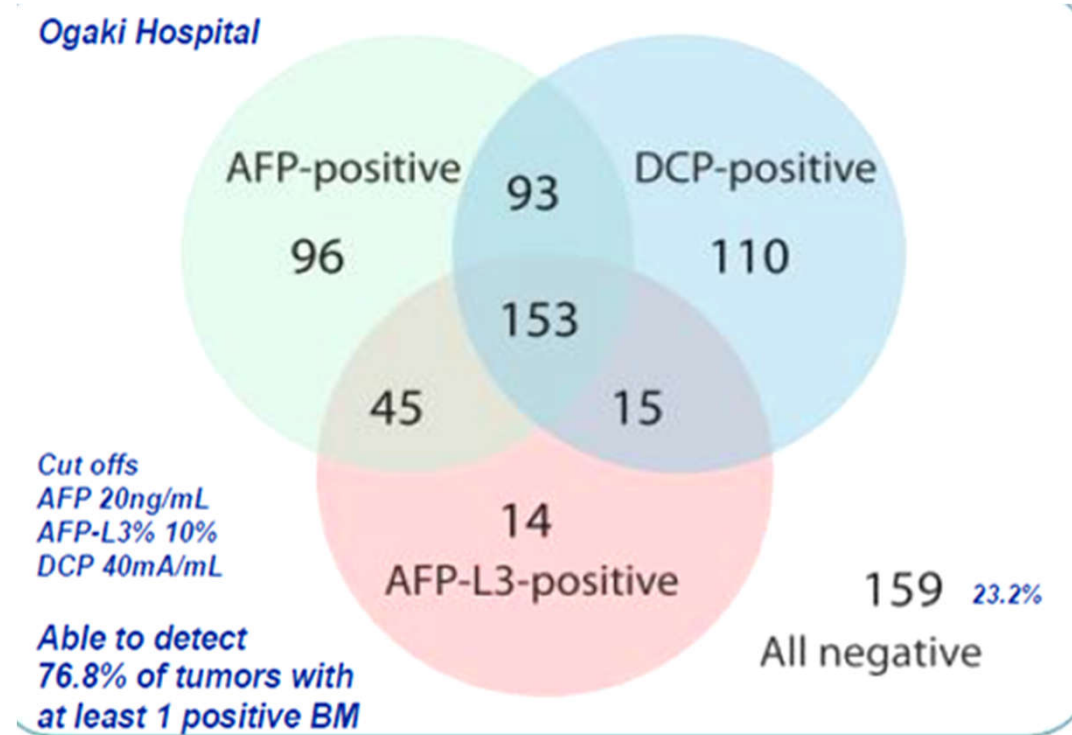
Colli A, et al. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:513-23; Singal, et al. *Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. May 2012 21; 793; Volk, et al. *Cancer Bio* 3. 2007, 79-87. Hann, et al. Potential usefulness of highly sensitive AFP-L3% and DCP in risk assessment in surveillance of patient at risk for HCC with total AFP in reference range. *Gastroenterology*. Vol. 144, Issue 5, Supplement 1, Page S-1040.

Tầm soát HCC bằng các dấu ấn ung thư.

AFP, AFP-L3 và PIVKA II tăng khả năng phát hiện HCC.

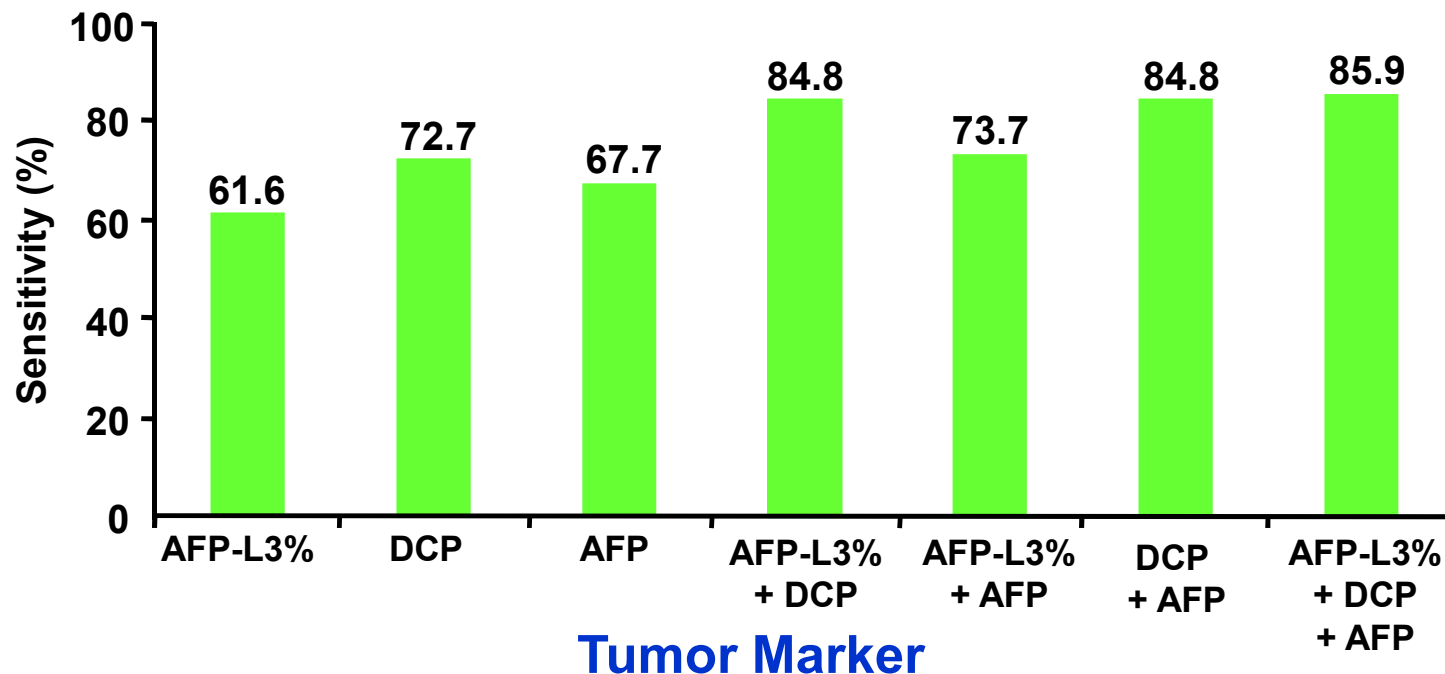
Tỉ lệ % của 685 cases.

- AFP: 56.5; Chỉ có AFP: 14.
- AFP-L3: 33.1; Chỉ có AFP-L3=2.
- DCP: 54.2; Chỉ có DCP: 16.1.
- AFP + AFP-L3: 6.6.
- AFP + DCP: 13.6.
- AFP-L3 + DCP: 2.2.
- AFP + AFP-L3 + DCP: 22.3.



Current Surveillance Tests Are Not Sufficiently Sensitive

- Prospective analysis of 99 patients with histologically proven, unresectable HCC



AFP –L3 Lens culinaris fraction of AFP

Carr BI, et al. Dig Dis Sci. 2007;52:776-782.

Serum diagnostic markers in hepatocellular carcinoma

Biomarkers	Sensitivity (%)	Specificity (%)
------------	-----------------	-----------------

XU HƯỚNG TƯƠNG LAI CÁC CHỈ DẤU XÉT NGHIỆM MÁU TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ GAN.

Nhiều xét nghiệm dấu ấn ung thư gan, kể cả các xét nghiệm ở mức độ gen đang được phát triển nhằm mục đích cải thiện khả năng phát hiện sớm HCC với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, tuy nhiên các xét nghiệm này chưa được công nhận và sử dụng rộng rãi: AKR1B10, AXL, GP 73, Thioredoxin, GPC3, RNAs không mã hóa (non-coding RNAs: miRNA and long non-coded RNA; lncRNA), DNA khối u vòng (Circulating tumor DNA-ctDNA) ...

AFP: alpha-fetoprotein; AFP-L3: lens culinaris agglutinin (LCA)-reactive AFP; DCP: C-carboxy prothrombin; PON1: paraoxonase 1; Fuc-PON1: PON1-fucosylated level protein; HSP90 α : heat shock protein 90 alpha

Combined methylated DNA and protein markers: an accurate blood-based test for early-stage detection of hepatocellular carcinoma

Aim:

To identify a panel of blood-based biomarkers with high sensitivity for early-stage detection of hepatocellular carcinoma

Methods:

- Multi-center, case-control study
- Patient population: 135 HCC cases; 305 age- and liver disease etiology-matched controls
- Whole blood collected at clinical sites and shipped to central lab for processing; samples blinded upon delivery
- 10 methylated DNA markers (MDMs) and multiple proteins evaluated via logistic regression algorithm to classify samples as positive or negative for HCC

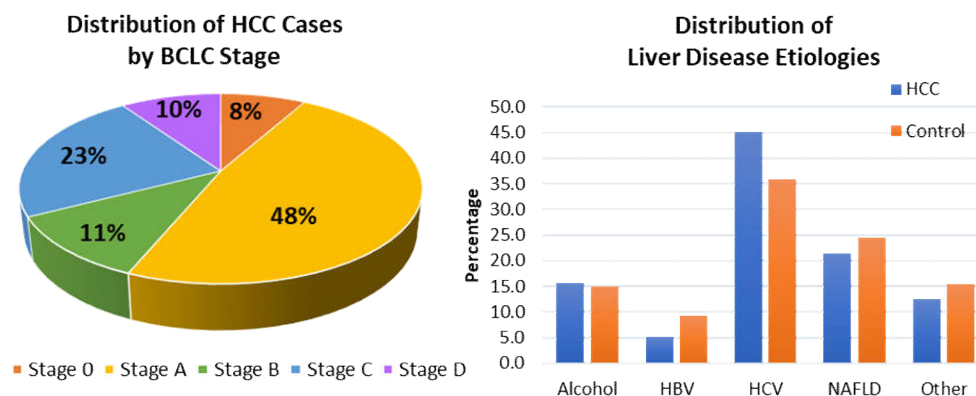
Main Findings:

At 90% specificity, a panel of 4 MDMs (DAB2IP, EMX1, HOXA1, TSPYL5) and 2 proteins (AFP, AFP-L3) detected 71% of early-stage HCC.

Conclusions:

We identified a panel of 6 biomarkers with significantly higher sensitivity for early-stage HCC compared to AFP with or without AFP-L3.

Chalasani N, et al., Abstract 109



Biomarker Panel	Early Stage* Sensitivity (95% CI)	All Stage Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC (95% CI)
Exact (4 MDM + 2 Protein)	71% (60-81%)	80% (72-86%)	90% (86-93%)	0.912 (89-94%)
AFP (20 ng/mL)	21% (13-32%)	43% (35-52%)	98% (95-99%)	0.706 (66-76%)
AFP (100 ng/mL)	6.6% (2-15%)	27% (20-36%)	100% (99-100%)	0.637 (58-69%)
AFP (5 ng/mL) + AFP-L3 (4%)	37% (26-49%)	55% (46-63%)	94% (90-96%)	0.795 (75-84%)

*Early Stage = BCLC Stage 0 and A

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA AFP, AFP-L3, PIVKA II TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

- Nghiên cứu hồi cứu 224 trường hợp viêm gan mạn/xơ gan tại Khoa Gan – Trung tâm Y khoa Medic từ 01/2016 đến 06/2018.
- Có 103 trường hợp chẩn đoán xác định HCC và 121 trường hợp không có HCC qua CT bụng và/hoặc MRI bụng.
- Nồng độ của AFP, AFP-L3, PIVKA II trong nhóm HCC đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không HCC với $p < 0,001$.
- Trong 3 dấu ấn chỉ có nồng độ PIVKA II là có tương quan tuyến tính với kích thước khối u với hệ số tương quan $r = 0,553$.
- PIVKA II có giá trị chẩn đoán cao nhất trong 3 dấu ấn.
- Kết hợp 3 dấu ấn cho kết quả chẩn đoán chính xác nhất.

Phùng Huy Hoàng. (2018). Luận văn bác sĩ nội trú, chuyên ngành nội khoa. Trường đại học y khoa Phạm Ngọc Thạch.



TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân 66T. Nam. TPHCM.

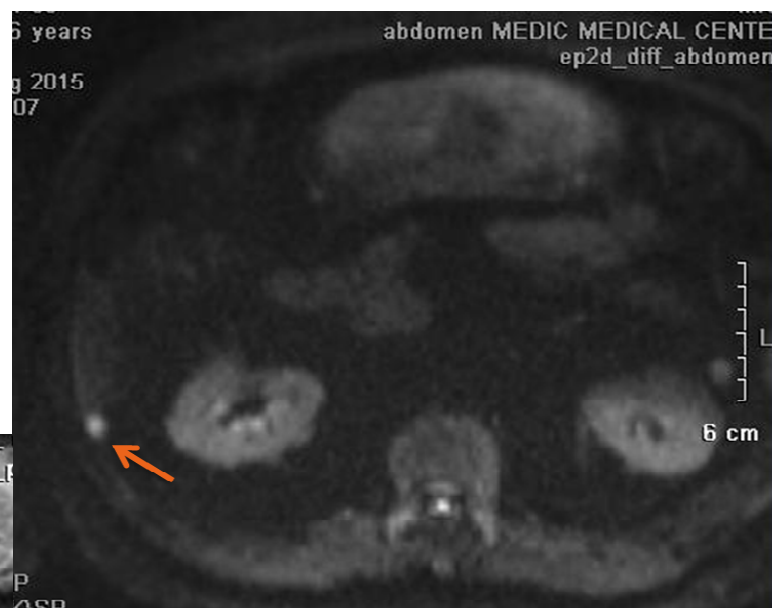
Kiểm tra sức khỏe định kỳ.

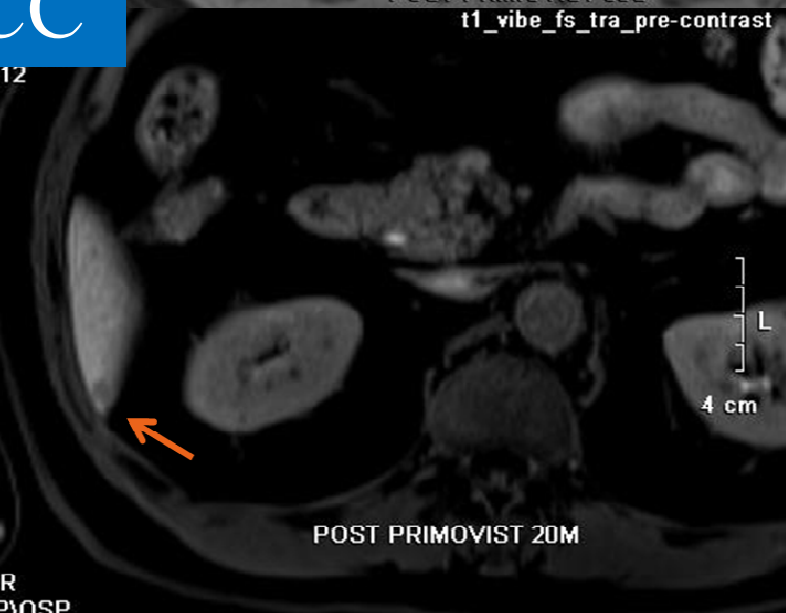
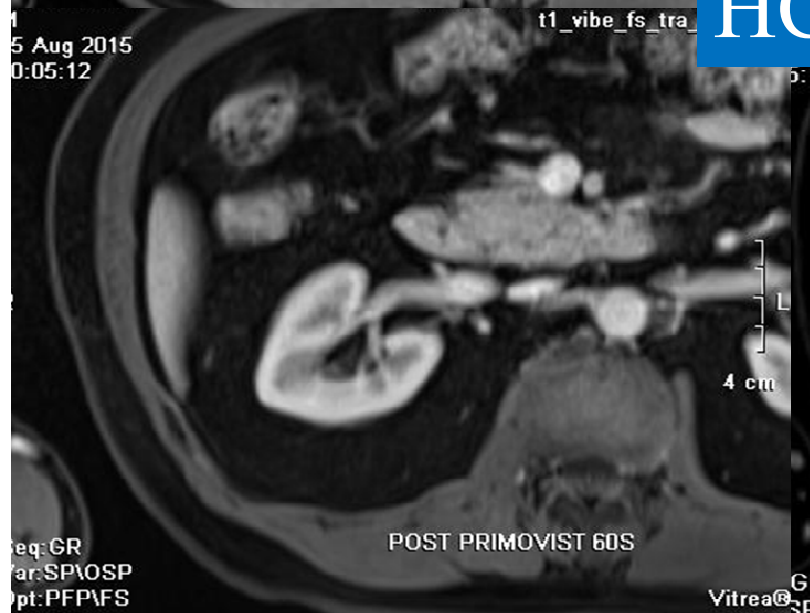
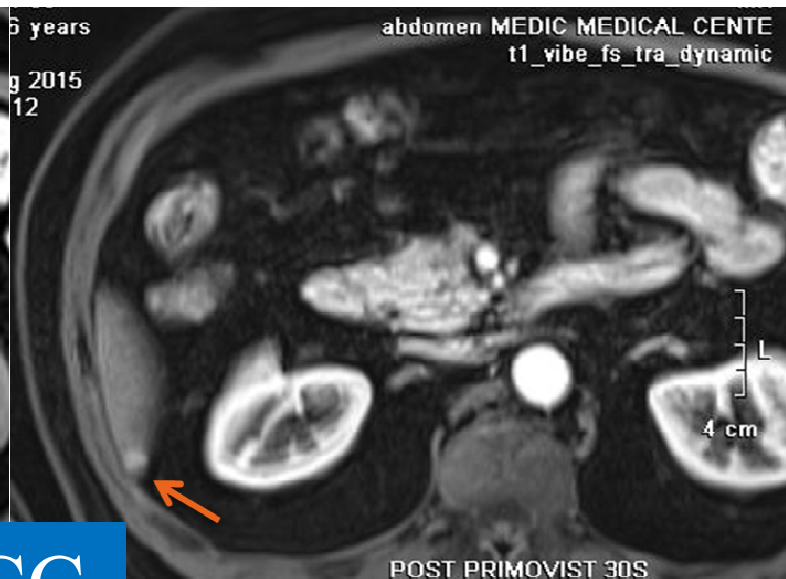
HBV (-), HCV (-).

Siêu âm bụng: bình thường.

XN: Wako test (HCC risk): AFP=33.6ng/ml;

AFP-L3=62.4%; DCP=21mAU/ml.





HCC

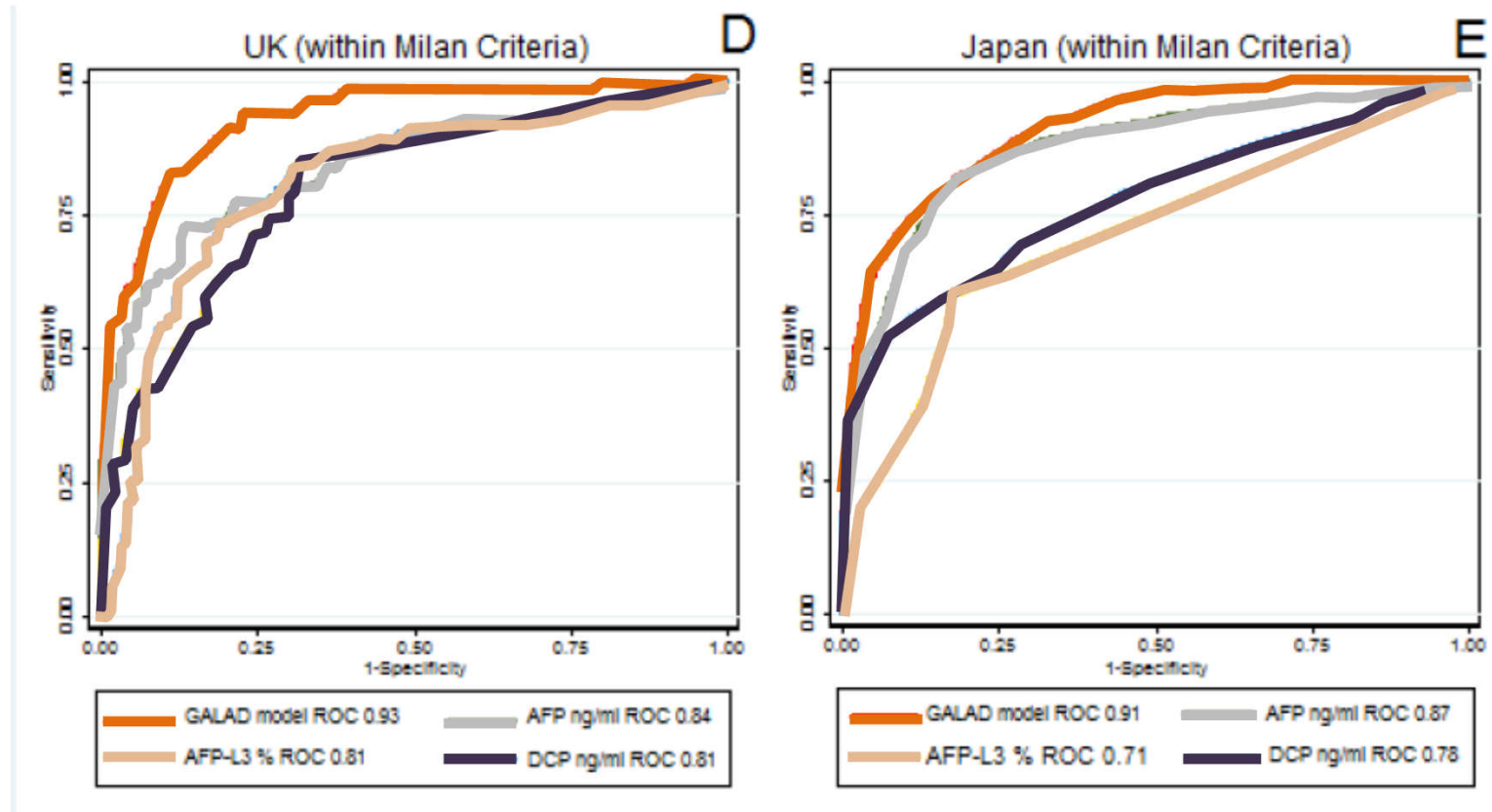
Seq:GR
Par:SPVOSP
Pt:PPVFS

Vitreac
GR
SPVOSP



Sau RFA 1 tháng:
Wako test (HCC risk):
AFP=7.6ng/ml; **L3=22.1%**;
DCP=20mAU/ml.

GALAD Score Improves AUROC Compared to Biomarkers Alone for Early Detection of HCC



<http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/galad>
Berhane, et al, *Clin Gastro Hep.* 2016

5 , KẾT LUẬN

- ☞ HCC là 1 ung thư khó điều trị và tiên lượng nặng nếu phát hiện trễ.
- ☞ Chẩn đoán sớm và chính xác ung thư biểu mô tế bào gan góp phần quan trọng trong lựa chọn phương pháp điều trị cũng như tiên lượng thời gian sống còn của bệnh nhân.
- ☞ Trong khi tỉ lệ HCC tại Việt Nam vẫn còn cao nên nhiệm vụ đặt ra cho người thầy thuốc phải biết vận dụng uyển chuyển tất cả các phương tiện chẩn đoán có trong tay để làm sao phát hiện được HCC càng sớm càng tốt.
- ☞ Mỗi phương tiện, mỗi xét nghiệm để chẩn đoán HCC đều có các ưu nhược điểm khác nhau nên phải biết để sử dụng cho hợp lý, chính xác và hiệu quả.

