

GAAD Score như một dấu ấn mới tầm soát ung thư gan nguyên phát hiệu quả.

PGS. TS. BS. Phạm Thị Thu Thủy, BS. CK1 Hồ Tấn Đạt,

ThS. BS. Nguyễn Bảo Toàn, BS. Phan Thanh Hải.

Trung tâm y khoa MEDIC, TP. Hồ Chí Minh.

TÓM TẮT.

Ung thư gan nguyên phát (HCC) là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các ung thư ở Việt Nam. Đa số HCC phát hiện giai đoạn muộn, tỉ lệ tử vong cao. Vì vậy vấn đề tầm soát và chẩn đoán ung thư sớm là cần thiết. AFP, AFP-L3, PIVKA II đã được sử dụng chẩn đoán HCC, gần đây GAAD Score là chỉ dấu mới tỏ ra hiệu quả trong phát hiện sớm HCC.

Mục đích nghiên cứu:

- Xác định giá trị tầm soát, chẩn đoán HCC của GAAD Score, so sánh với AFP, PIVKA II, AFP + PIVKA II.
- Khả năng phát hiện sớm HCC của GAAD Score.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang, các bệnh nhân đến khám tại Khoa Gan -Trung tâm Y khoa MEDIC (Hồ Chí Minh, Việt Nam) từ tháng 09/2023 đến 12/2024. Những bệnh nhân viêm gan mạn, xơ gan, nghi ngờ HCC trên siêu âm được chụp CT Scanner, làm các xét nghiệm AFP, PIVKA-II, và GAAD Score. Đặc điểm bệnh nhân, các giá trị AFP, PIVKA II, GAAD Score được thu thập để phân tích.

Kết quả: Trong 2611 đối tượng được đưa vào nghiên cứu, có 128 người bệnh HCC (4,9%). 63% khối HCC có kích thước < 2cm và 80% chỉ có 1 khối u. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố tuổi, giới tính, tỉ lệ xơ gan, Fibroscan, nồng độ PIVKA-II, AFP và GAAD Score giữa nhóm HCC và không HCC. Giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) khi sử dụng GAAD Score, PIVKA-II, và AFP trong dự đoán HCC đạt 98,33%, 89,12%, và 86,72%. Kết hợp AFP và PIVKA-II trong dự đoán HCC cho độ nhạy (84,4%) và độ đặc hiệu (96,0%), cao hơn khi sử dụng đơn độc. Sử dụng GAAD Score ngưỡng 2.57 trong dự đoán HCC đạt độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 98,4%.

Kết luận: GAAD Score rất hiệu quả trong tầm soát HCC sớm với khối u <2cm và chỉ 1 khối u. GAAD Score có độ nhạy và độ đặc hiệu cao thích hợp ứng dụng ở các nước có tỉ lệ lưu hành viêm gan B cao và tỉ lệ HCC cao.

Từ khóa: Ung thư gan nguyên phát (HCC), AFP, PIVKA II, GAAD Score.

GAAD Score as a new marker for effective HCC screening.

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the leading cause of cancer related death in Vietnam. Most HCC cases are detected at the advanced stage, with a high mortality rate. Therefore, early cancer screening and diagnosis are necessary. AFP, AFP-L3, PIVKA-II have been used to diagnose HCC. Recently, GAAD Score is a new marker that has demonstrated its effectiveness in early detection of HCC.

Aim:

- Determine the value of GAAD Score for HCC screening and diagnosis, compare with AFP, PIVKA-II, AFP + PIVKA-II.
- GAAD Score's ability to detect HCC early.

Methods: Cross-sectional retrospective study of patients examined at the Hepatology Department - Medic Medical Center (Ho Chi Minh, Vietnam) from September 2023 to December 2024. Patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and suspected HCC on ultrasound were given a CT Scan, AFP, PIVKA-II, and GAAD Score tests. Patient characteristics, AFP, PIVKA-II, GAAD Score values were collected for analysis.

Results: Among 2611 subjects included in the study, there were 128 people with HCC (4.9%). 63% of HCC tumors were < 2cm in size and 80% had only 1 tumor. There were statistically significant differences in age distribution, gender, cirrhosis rate, Fibroscan, PIVKA-II concentration, AFP and GAAD Score between HCC and non-HCC groups. The area under the curve (AUC) values when using GAAD Score, PIVKA-II, and AFP in predicting HCC reached 98.33%, 89.12%, and 86.72%. Combining AFP and PIVKA-II in predicting HCC resulted in higher sensitivity (84.4%) and specificity (96.0%) than those when used alone. Using GAAD Score threshold of 2.57 in predicting HCC achieved sensitivity of 86.7% and specificity of 98.4%.

Conclusion: GAAD Score is very effective in early screening of HCC with tumors <2cm and only 1 tumor. GAAD Score has high sensitivity and specificity, suitable for application in countries with high hepatitis B prevalence and high HCC rates.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), AFP, PIVKA II, GAAD Score.

I. Đặt vấn đề.

Ung thư gan nguyên phát (HCC) cho đến nay vẫn còn là một bệnh nguy hiểm trên toàn cầu. Theo The Global Cancer Observatory công bố năm 2024 thì mặc dù HCC đứng thứ sáu trong các ung thư phổ biến ở người nhưng lại xếp thứ ba trong các nguyên nhân tử vong do ung thư¹. Tại Việt Nam, HCC nằm trong nhóm ba nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư, đặc biệt tỉ lệ mắc HCC và tỉ lệ tử vong do HCC gần như tương đương nhau (20,2 và 19,3)¹. Một trong những nguyên nhân chính làm cho HCC dễ dẫn đến tử vong là phát hiện HCC trễ: HCC phát hiện càng sớm càng tăng tỉ lệ điều trị thành công và tăng tỉ lệ sống còn của người bệnh². Do đó, để tăng tỷ lệ sống còn của bệnh nhân HCC, chẩn đoán sớm là rất quan trọng và tầm soát HCC thường quy, còn được gọi là sàng lọc, là hoàn toàn cần thiết đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao. Các khuyến nghị về giám sát HCC ở các nhóm có nguy cơ HCC cao đã được bộ y tế, các hiệp hội bệnh lý về gan trong nước và quốc tế đề cập^{3,4,5}.

Để tầm soát HCC thì có hai nhóm phương tiện thực hiện là chẩn đoán hình ảnh như: Siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CT) hay cộng hưởng từ (MRI) và các xét nghiệm máu tìm các dấu ấn HCC^{3,4,5}. Siêu âm là một công cụ đầu tay để tầm soát HCC vì đơn giản, rẻ tiền, dễ thực hiện, không xâm lấn và phổ biến^{3,4,5}. Tuy nhiên, độ nhạy của siêu âm không cao trong phát hiện HCC, đặc biệt trong việc chẩn đoán HCC giai đoạn sớm thì độ nhạy chỉ 47%, và khi kết hợp với các dấu ấn u như AFP (Alpha-FetoProtein) thì độ nhạy sẽ tăng 63%⁶. Do đó các dấu ấn u đóng một vai trò thật sự cần thiết trong chẩn đoán HCC, đặc biệt là chẩn đoán HCC giai đoạn sớm góp phần điều trị bệnh dễ dàng hơn & hiệu quả hơn.

Hiện nay có nhiều dấu ấn HCC đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng riêng lẻ hoặc phối hợp các dấu ấn như AFP, PIVKA II (Protein induced by vitamin K absence) hay còn gọi DCP (*des-gamma-carboxyprothrombin*), AFP-L3^{3,4,5}. PIVKA II là một protein prothrombin bất thường được sản xuất khi các tế bào gan ác tính không có khả năng carboxyl hóa prothrombin chưa trưởng thành sau dịch mã, là một dấu ấn tương đối mới có thể giúp tăng khả năng phát hiện HCC giai đoạn sớm khi sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với AFP⁷. Theo Lok AS và cộng sự, độ nhạy của AFP và PIVKA II đối với HCC ở bất kỳ giai đoạn nào lần lượt là 61% và 74% và tăng lên 91% khi hai dấu hiệu này được sử dụng kết hợp⁷. Bên cạnh đó, HCC thường hay xảy ra ở nam giới và người lớn tuổi^{1,8,9}. GAAD Score là một thuật toán đa biến mới được phát triển gần đây bao gồm giới tính sinh học (giới tính), tuổi, AFP và PIVKA-II thuộc Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Thụy Sĩ với hy vọng góp phần tăng

khả năng chẩn đoán được HCC giai đoạn sớm¹⁰. Từ tháng 9 năm 2023, Trung tâm Y khoa MEDIC bắt đầu sử dụng GAAD Score, bên cạnh đó cho đến nay chưa có một nghiên cứu nào tại Việt Nam về hiệu quả lâm sàng của GAAD trong chẩn đoán HCC đặc biệt HCC giai đoạn sớm cũng như so sánh vai trò GAAD Score với AFP, PIVKA II hay AFP kết hợp PIVKA II trong chẩn đoán HCC. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục đích:

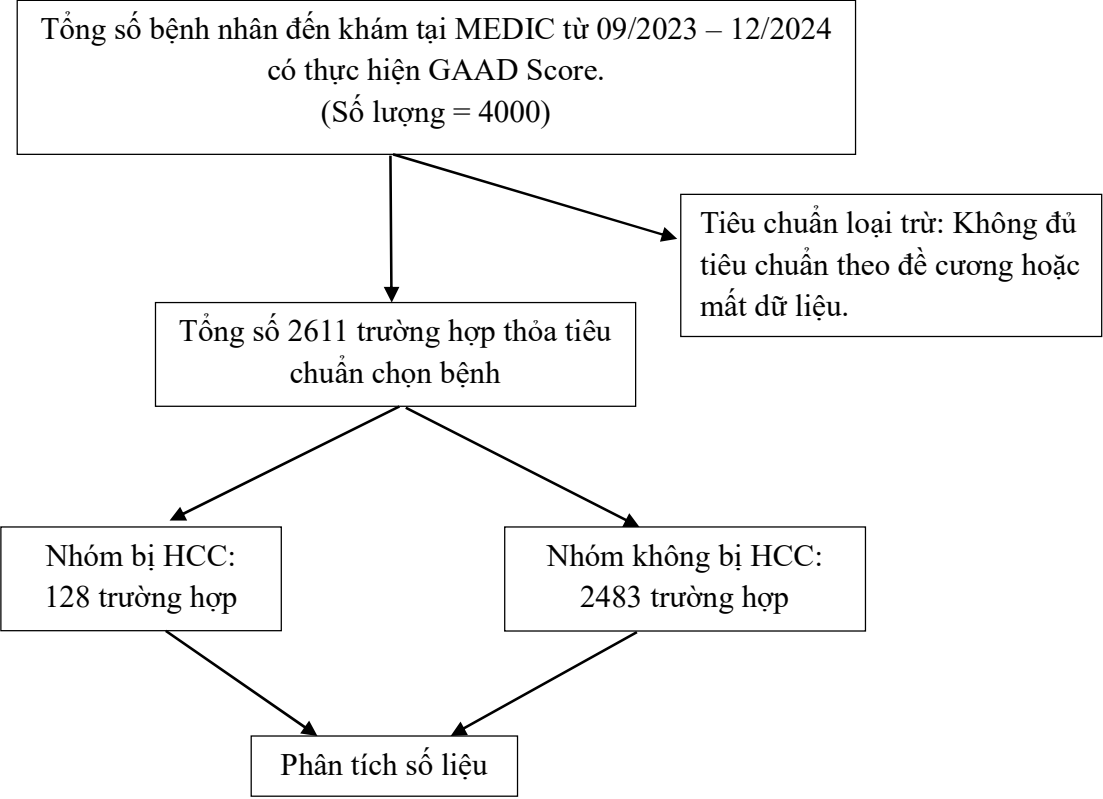
- Xác định giá trị tầm soát, chẩn đoán HCC của GAAD Score, so sánh với AFP, PIVKA II, AFP + PIVKA II.
- Khả năng phát hiện sớm HCC của GAAD Score.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

- Loại nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang.
- Đối tượng nghiên cứu:
 - Các bệnh nhân trên 18 tuổi đến khám tại Khoa Gan -Trung tâm Y khoa MEDIC (Hồ Chí Minh, Việt Nam) từ tháng 09/2023 đến 12/2024 có đầy đủ các xét nghiệm viêm gan vi rút B (HBV), viêm gan vi rút C (HCV), đánh giá độ xơ hóa gan bằng máy FibroScan 502 của hãng Echosens, phân loại độ xơ hóa gan (F: Fibrosis) và xơ gan theo hướng dẫn của Bộ y tế.
 - Những bệnh nhân viêm gan mạn, xơ gan, nghi ngờ HCC trên siêu âm được chụp CT bụng, làm các xét nghiệm AFP, PIVKA-II, và GAAD Score.
 - Bệnh nhân không bị suy thận giai đoạn cuối, không dùng thuốc chống đông kháng vitamin K, không có bệnh ung thư gì khác đang điều trị, không có bằng chứng viêm gan cấp.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - Bệnh nhân đã điều trị HCC trước đó hoặc HCC tái phát.
 - Bệnh nhân không có đủ dữ liệu nghiên cứu.
 - Bệnh nhân không có chẩn đoán xác định.

- Đặc điểm bệnh nhân, các giá trị AFP, PIVKA II, GAAD Score được thu thập để phân tích.
- GAAD Score: G: giới tính (Gender); A: tuổi (Age); A: AFP; D: DCP (hay còn gọi là PIVKA II).
- Bệnh nhân được chẩn đoán HCC theo tiêu chuẩn của “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan”. 2020 - 3129/QĐ-BYT 3.
- Các mẫu huyết thanh được thu thập theo quy trình xét nghiệm của Trung tâm MEDIC có chứng nhận tiêu chuẩn ISO và nồng độ AFP và PIVKA II sẽ được phát hiện bằng xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang trên máy Cobas E801 theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Đức), xử lý tất cả các xét nghiệm theo tiêu chuẩn ISO 15189.
- Giá trị ngưỡng của các dấu ấn sinh học theo hướng dẫn của nhà sản xuất:
 - Điểm 2,57 (phạm vi 0–10) cho GAAD Score.
 - 20 ng/ml cho AFP.
 - 28,4 ng/ml đối với PIVKA-II.
- Điểm GAAD được tính toán tự động và báo cáo bằng thuật toán của bộ Navify.
- Thống kê sử dụng phần mềm SAS 9.4, với $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU.



III. Kết quả.

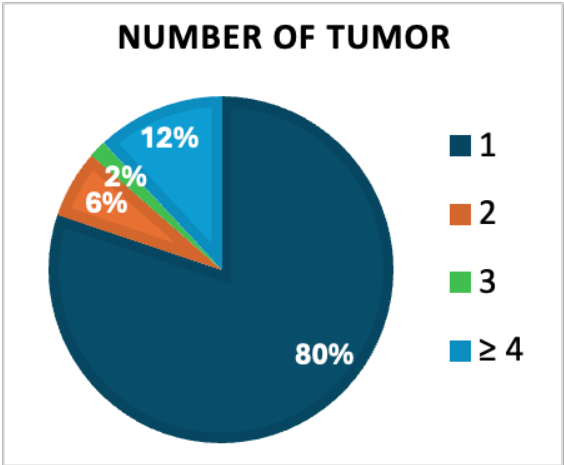
Bảng 1: Đặc điểm các bệnh nhân nghiên cứu.

	Tổng cộng	Không HCC	HCC	<i>p</i>
	2611 (100%)	2483 (95,1%)	128 (4,9%)	
Tuổi (Trung vị, 25-75)	56 (46-65)	55 (45-64)	63 (56-72)	<0,001
< 50	886 (33,93)	875 (35,24)	11 (8,59)	<0,001
≥ 50	1725 (66,07)	1608 (64,76)	117 (91,41)	
Giới tính				
Nữ	1192 (45,65)	1166 (46,96)	26 (20,31)	<0,001

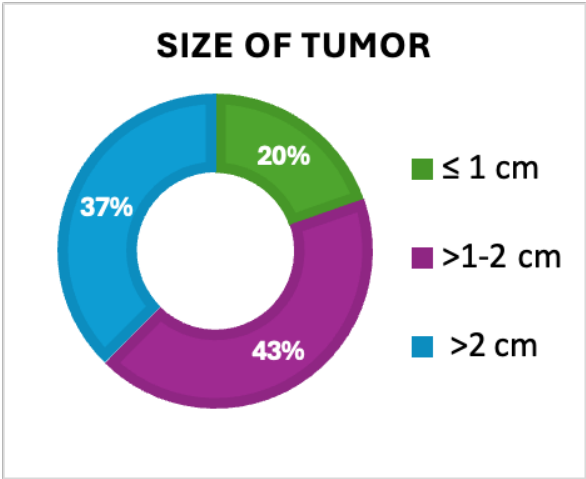
	Tổng cộng	Không HCC	HCC	<i>p</i>
Nam	1419 (54,35)	1317 (53,04)	102 (79,69)	
Xơ gan				
Có	371 (14,21)	296 (11,92)	75 (58,59)	<0,001
Không	2237 (85,68)	2184 (87,96)	53 (41,41)	
HBV và HCV				
HBV	1348 (51,63)	1281 (51,59)	67 (52,34)	0,6261
HCV	320 (12,26)	308 (12,40)	12 (9,38)	
Đồng nhiễm HBV/HCV	22 (0,84)	20 (0,81)	2 (1,56)	
Không nhiễm HBV/HCV	921 (35,27)	874 (35,20)	47 (36,72)	
Fibroscan (Số lượng, %)				
F0	527 (20,18)	527 (21,22)	0 (0)	<0,001
F1	985 (37,73)	981 (39,51)	4 (3,13)	
F2	423 (16,20)	408 (16,43)	15 (11,72)	
F3	305 (11,68)	271 (10,91)	34 (26,56)	
F4	371 (14,21)	296 (11,92)	75 (58,59)	
PIVKA-II (ng/mL) (Trung vị, 25-75)	15,60 (13,80-18,00)	15,50 (13,80-17,60)	56,50 (27,30-297,00)	<0,001
AFP (ng/mL) (Trung vị, 25-75)	2,85 (2,13-4,13)	2,74 (2,10-3,87)	8,32 (4,55-40,20)	<0,001
GAAD scores (Trung vị, 25-75)	0,35 (0,17-0,75)	0,33 (0,16-0,67)	5,05 (3,11-8,10)	<0,001
Nguy cơ cao (> 2,57)	150 (5,74)	39 (1,57)	111 (86,72)	<0,001
Nguy cơ thấp (≤ 2,57)	2456 (94,06)	2439 (98,23)	17 (13,28)	

Hình 1: Tỷ lệ % số lượng u gan ở bệnh nhân (Hình 1 A) và tỷ lệ % kích thước u gan (Hình 1 B) của 128 bệnh nhân có HCC.

Hình 1 A

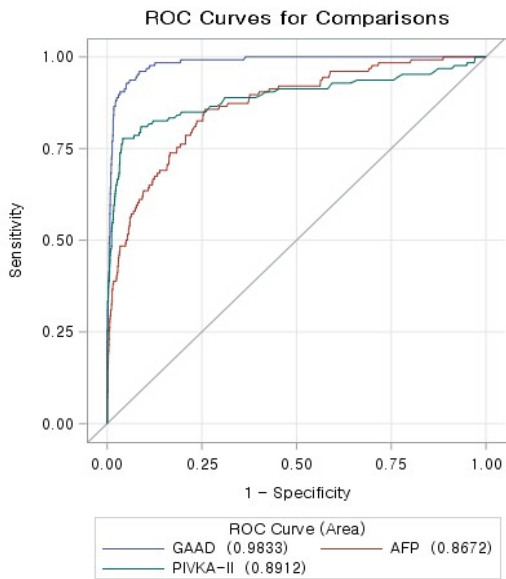


Hình 1 B

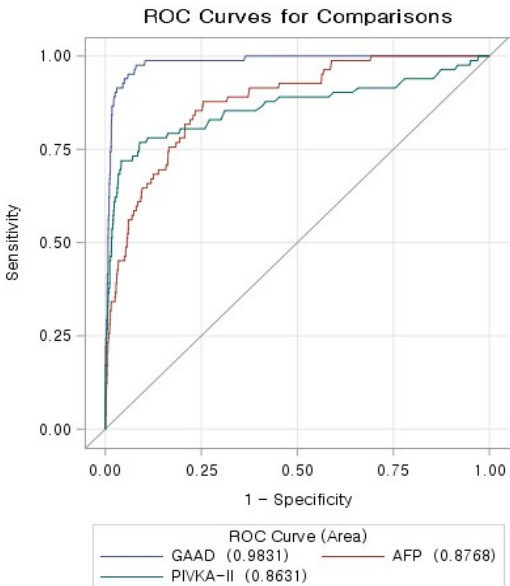


Hình 2: Đường cong ROC (Receiver operating characteristic: ROC) của GAAD Score, AFP và PIVKA II trong nhóm các bệnh nhân có HCC chung (Hình 2 A) và ở những bệnh nhân có HCC với u gan < 2 cm (Hình 2 B). Diện tích dưới đường cong (The area under the curves: AUC) được tính toán cho mỗi dấu ấn u và so sánh giữa chúng.

Hình 2 A: 128 bệnh nhân HCC



Hình 2 B: Bệnh nhân HCC có u < 2 cm



	AUC (95%CI) (128 bệnh nhân HCC)		AUC (95%CI) (Bệnh nhân HCC có u < 2 cm)
GAAD	98,33% (97,56-99,10%)*	GAAD	98,31% (97,34-99,29%)*
AFP	86,72% (83,30-90,14%)*	AFP	87,68% (84,02-91,35%)*
PIVKA-II	89,12% (84,86-93,28%)*	PIVKA-II	86,31% (80,62-91,99%)*

Bảng 2. Các đặc điểm của AFP, PIVKA II, AFP kết hợp PIVKA II và GAAD Score trong tiên đoán HCC.

	Chung	Tuổi ≥ 50	U HCC ≤ 2cm
AFP ≥ 20ng/mL			
Độ nhạy	0,328 (0,247-0,410)	0,299 (0,216-0,382)	0,286 (0,189-0,382)
Độ đặc hiệu	0,989 (0,985-0,993)	0,989 (0,984-0,994)	0,989 (0,985-0,993)
Độ chính xác	0,956 (0,949-0,964)	0,943 (0,932-0,954)	0,966 (0,959-0,973)
Giá trị tiên đoán dương (PPV)	0,60 (0,485-0,715)	0,673 (0,546-0,800)	0,462 (0,326-0,597)
Giá trị tiên đoán âm (NPV)	0,966 (0,959-0,973)	0,951 (0,941-0,961)	0,976 (0,970-0,982)
PIVKA-II ≥ 28,4 ng/mL			
Độ nhạy	0,727 (0,649-0,804)	0,735 (0,655-0,815)	0,679 (0,579-0,778)
Độ đặc hiệu	0,970 (0,963-0,977)	0,965 (0,956-0,974)	0,970 (0,963-0,977)
Độ chính xác	0,958 (0,950-0,966)	0,949 (0,939-0,960)	0,960 (0,953-0,968)
Giá trị tiên đoán dương (PPV)	0,554 (0,478-0,629)	0,601 (0,521-0,682)	0,432 (0,347-0,516)
Giá trị tiên đoán âm (NPV)	0,986 (0,981-0,990)	0,980 (0,974-0,987)	0,989 (0,985-0,993)

	Chung	Tuổi ≥ 50	U HCC $\leq 2\text{cm}$
PIVKA-II $\geq 28,4$ ng/mL kết hợp AFP $\geq 20\text{ng/mL}$			
Độ nhạy	0,844 (0,781-0,907)	0,838 (0,771-0,904)	0,821 (0,740-0,903)
Độ đặc hiệu	0,960 (0,952-0,968)	0,956 (0,946-0,966)	0,960 (0,952-0,968)
Độ chính xác	0,954 (0,946-0,962)	0,948 (0,937-0,958)	0,956 (0,948-0,964)
Giá trị tiên đoán dương (PPV)	0,522 (0,454-0,590)	0,580 (0,506-0,654)	0,411 (0,336-0,485)
Giá trị tiên đoán âm (NPV)	0,992 (0,988-0,995)	0,988 (0,982-0,993)	0,994 (0,991-0,997)
GAAD score $\geq 2,57$			
Độ nhạy	0,867 (0,808-0,926)	0,863 (0,801-0,926)	0,869 (0,797-0,941)
Độ đặc hiệu	0,984 (0,979-0,989)	0,980 (0,973-0,986)	0,984 (0,979-0,989)
Độ chính xác	0,979 (0,973-0,984)	0,972 (0,964-0,980)	0,981 (0,975-0,986)
Giá trị tiên đoán dương (PPV)	0,740 (0,669-0,810)	0,754 (0,681-0,827)	0,652 (0,564-0,740)
Giá trị tiên đoán âm (NPV)	0,993 (0,989-0,996)	0,990 (0,985-0,995)	0,996 (0,993-0,998)

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value.

IV. Bàn luận.

Tổng cộng có 4.000 trường hợp thực hiện GAAD Score tại trung tâm y khoa MEDIC từ tháng 09/2023 – 12/2024, trong đó có 2.611 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh với 128 (4,9%) trường hợp chẩn đoán HCC theo như bảng 1. Nhóm bệnh nhân HCC có độ tuổi lớn hơn nhóm bệnh nhân không HCC, ở nhóm bệnh nhân HCC thì trên 50 tuổi chiếm tỉ lệ nhiều hơn (91,41%) so nhóm nhỏ hơn 50 tuổi (8,59%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$, điều này cũng phù hợp theo nghiên cứu về phân bố độ tuổi ở bệnh nhân HCC ở Anh ⁹, cũng như nghiên cứu ở bệnh nhân Việt Nam của Nguyen-Dinh SH và cộng sự cho thấy nhóm bệnh nhân HCC nhiều nhất ở khoảng tuổi 50 – 70 và khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ⁸. Theo như bảng 1 thì HCC hay xảy ra hơn ở nam so với nữ

(79,69% so với 20,31%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cũng phù hợp với công bố của Globocan 2024 thống kê ở Việt Nam cũng như trên thế giới tỉ lệ HCC xảy ra ở nam nhiều hơn ở nữ¹. Bên cạnh đó, theo Nguyen-Dinh SH và cộng sự cũng cho thấy ở bệnh nhân Việt Nam thì HCC ở nam chiếm hơn 80%⁸.

Kết quả bảng 1 cho chúng ta thấy HCC xảy ra nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có độ xơ hóa gan nặng hơn cũng như nhóm bệnh nhân xơ gan thì HCC cao hơn nhóm không xơ gan với $p < 0,001$ có ý nghĩa thống kê: Điều này cũng tương tự nhiều nghiên cứu trước đây và từ đó nhóm có độ xơ hóa gan càng nặng hoặc xơ gan thì xem như là nhóm nguy cơ cao cần được tầm soát HCC định kỳ^{3, 4, 5}. Nguyên nhân HCC ở nhóm bệnh nhân chúng tôi theo bảng 1 thì HBV là nguyên nhân chủ yếu (Chiếm 52,34%), còn HCV chỉ 9,38%, kết quả này cũng tương tự của Nguyen-Dinh SH và cộng sự cho biết nguyên nhân HCC ở Việt Nam chủ yếu là HBV chiếm tỉ lệ trung bình khoảng 60%^{3, 8}.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân phát hiện HCC chỉ có một u chiếm 80% (Hình 1 A) và tỉ lệ phát hiện sớm cao khi $u \leq 2$ cm chiếm 63% như hình 1 B, do đó góp phần can thiệp điều trị HCC đơn giản và hiệu quả hơn. Nguyên nhân là các bệnh nhân trong nghiên cứu đang điều trị bệnh gan mạn và tầm soát HCC định kỳ theo các hướng dẫn của bộ y tế và các hiệp hội bệnh về gan^{3, 4, 5}.

Trong chẩn đoán HCC ở tất cả các giai đoạn thì diện tích dưới đường cong ROC của AFP là 0,867 và PIVKA II là 0,891 theo như hình 2 A, như vậy PIVKA II có giá trị chẩn đoán HCC hơn AFP. Kết quả của chúng tôi cũng giống như của Lok AS và cộng sự cho thấy diện tích dưới đường cong ROC của AFP là 0,79 và PIVKA II là 0,82⁷. Tương tự theo Huang C.F và cộng sự cho thấy diện tích dưới đường cong ROC của AFP là 0,746 và PIVKA II là 0,874¹¹. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Teerha Piratvisuth và cộng sự thì giá trị chẩn đoán HCC ở tất cả giai đoạn của AFP và PIVKA II gần như tương đương (Diện tích dưới đường cong ROC của AFP là 0,873 so với của PIVKA II là 0,876)¹⁰. Theo Hemken và cộng sự thì giá trị chẩn đoán HCC ở tất cả các giai đoạn của AFP và PIVKA II gần như tương đương (Diện tích dưới đường cong của AFP là 0,88 so với của PIVKA II là 0,87)¹². Như vậy trong chẩn đoán HCC chung thì giá trị chẩn đoán HCC của AFP và PIVKA II chưa có sự khác biệt rõ giữa các nghiên cứu nhưng nhìn chung nếu sử dụng đơn lẻ thì dù sao PIVKA II có giá trị chẩn đoán HCC ở các giai đoạn bằng hoặc cao hơn AFP.

Tương tự với nhóm chẩn đoán HCC sớm với khối u kích thước nhỏ hơn 2 cm, theo kết quả của chúng tôi ở hình 2 B giá trị chẩn đoán của AFP có cao hơn so với PIVKA II nhưng không có sự khác

biệt rõ với diện tích dưới đường cong của AFP là 0,877 so với của PIVKA II là 0,863. Kết quả nghiên cứu của Jinlin Hou và cộng sự cũng cho thấy giá trị chẩn đoán của AFP cao hơn so với PIVKA II với diện tích dưới đường cong của AFP là 0,822 so với của PIVKA II là 0,775¹³. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Huang C.F và cộng sự cho thấy PIVKA II có giá trị chẩn đoán HCC giai đoạn sớm hơn AFP với diện tích dưới đường cong của AFP là 0,737 so với của PIVKA II là 0,849¹¹. Nhìn chung vai trò của AFP và PIVKA II trong chẩn đoán HCC giai đoạn sớm chưa có sự khác biệt rõ rệt vì kết quả của các nghiên cứu khác nhau còn khác nhau.

Trong chẩn đoán HCC ở tất cả các giai đoạn với AFP $\geq 20\text{ng/mL}$ của chúng tôi có độ nhạy 32,8% và độ đặc hiệu 98,9% theo như bảng 2. Kết quả cũng tương tự theo Jinlin Hou và cộng sự với độ nhạy AFP là 53,8% và độ đặc hiệu 98%¹³. Nhìn chung AFP có độ nhạy chẩn đoán HCC tất cả các giai đoạn thấp nhưng độ đặc hiệu cao. Tương tự, với ngưỡng PIVKA-II $\geq 28,4\text{ ng/mL}$ của chúng tôi có độ nhạy 72,7% và độ đặc hiệu 97% theo như bảng 2. Kết quả cũng tương tự theo nghiên cứu của Jinlin Hou và cộng sự với độ nhạy PIVKA II là 78,4% và độ đặc hiệu 90,4%¹³. So với AFP thì PIVKA II không những có độ đặc hiệu chẩn đoán HCC cao mà độ nhạy cao hơn đáng kể. Như vậy PIVKA II trong chẩn đoán HCC có độ đặc hiệu cao đồng thời độ nhạy cũng cao từ đó góp phần quan trọng trong chẩn đoán HCC.

Trong chẩn đoán HCC giai đoạn sớm với ngưỡng AFP $\geq 20\text{ng/mL}$ của chúng tôi có độ nhạy 28,6% và độ đặc hiệu 98,9% theo như bảng 2. Kết quả cũng tương tự theo các nghiên cứu của Jinlin Hou và cộng sự thì AFP có độ nhạy 41,4% và độ đặc hiệu 98%¹³. Với ngưỡng PIVKA-II $\geq 28,4\text{ ng/mL}$ của chúng tôi có độ nhạy 67,9% và độ đặc hiệu 97% theo như bảng 2. Kết quả cũng tương tự theo các nghiên cứu của Jinlin Hou và cộng sự thì PIVKA II có độ nhạy 60,9% và độ đặc hiệu 90,4%¹³. Như vậy trong chẩn đoán HCC giai đoạn sớm thì PIVKA II không những có độ đặc hiệu chẩn đoán HCC cao mà độ nhạy cao hơn đáng kể so với AFP từ đó góp phần quan trọng trong chẩn đoán HCC sớm.

So với khi sử dụng các dấu ấn riêng lẻ của AFP và PIVKA II, khi kết hợp 2 dấu ấn thì góp phần tăng đáng kể độ nhạy cũng như độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC. Trong nhóm chẩn đoán HCC chung, khi sử dụng phối hợp 2 dấu ấn thì độ nhạy tăng cao rõ là 84,4% và độ đặc hiệu là 96% theo bảng 2. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Si và cộng sự, khi kết hợp 2 dấu ấn AFP và PIVKA II thì độ nhạy là 86,8% và độ đặc hiệu là 86,2%¹⁴. Tương tự trong nhóm chẩn đoán HCC giai đoạn sớm, khi phối hợp 2 dấu ấn AFP và PIVKA II thì độ nhạy đạt được 82,1% và độ đặc hiệu là 96% theo bảng 2.

Kết quả cũng tương tự theo Nan, Garay, Lu và cộng sự khi sử dụng phối hợp 2 dấu ấn AFP và PIVKA II trong chẩn đoán HCC giai đoạn sớm đạt được độ nhạy 76,1% và độ đặc hiệu 90,4%¹⁵. Như vậy, khi kết hợp 2 dấu ấn AFP và PIVKA II sẽ tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán HCC kể cả giai đoạn sớm.

Theo nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy HCC hay gặp ở nam và bệnh nhân lớn tuổi^{1, 8, 9} cũng như kết quả của chúng tôi ở bảng 1, do đó nếu kết hợp các dấu ấn AFP và PIVKA II thêm độ tuổi và giới tính sinh học của bệnh nhân sẽ góp phần tăng khả năng chẩn đoán HCC không? Trong nghiên cứu kết hợp giới tính, tuổi, AFP và DCP trong chẩn đoán HCC của Hemken và cộng sự cho thấy kết hợp 4 yếu tố sẽ có giá trị chẩn đoán HCC cao nhất với diện tích dưới đường cong ROC là 0,95 với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 84%¹². Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 2 là khi kết hợp 4 yếu tố gồm giới tính, tuổi, AFP và DCP (Gọi là GAAD Score) thì có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn khi kết hợp 2 yếu tố AFP và PIVKA II trong chẩn đoán HCC: Ở nhóm HCC chung thì GAAD Score có độ nhạy là 86,7% và độ đặc hiệu là 98,4% cao hơn tương ứng của kết hợp AFP và PIVKA II là 84,4% và 96%. Tương tự ở nhóm HCC sớm thì GAAD Score có độ nhạy là 86,9% và độ đặc hiệu là 98,4% cao hơn tương ứng của kết hợp AFP và PIVKA II là 82,1% và 96%. Như vậy khi kết hợp 4 yếu tố gồm giới tính, tuổi, AFP và PIVKA II hoặc tính thành GAAD Score sẽ có giá trị chẩn đoán HCC ở tất cả các giai đoạn kể cả HCC giai đoạn sớm tốt hơn so với chỉ kết hợp AFP với PIVKA II.

Theo kết quả của chúng tôi khi sử dụng GAAD Score thì rất có giá trị chẩn đoán HCC trong tất cả các giai đoạn HCC với diện tích dưới đường cong ROC là 0,983 và cao hơn rõ so với AFP là 0,867 và PIVKA II là 0,891 theo như hình 2 A. Đồng thời khi so sánh kết hợp độ nhạy và độ đặc hiệu của GAAD Score có độ nhạy là 86,7% và độ đặc hiệu là 98,4% theo bảng 2, kết quả này cao hơn khi so sánh độ nhạy là 32,8% và độ đặc hiệu 98,9% của AFP; PIVKA II có độ nhạy là 72,7% và độ đặc hiệu 97%. Kết quả của Teerha Piratvisuth và cộng sự cũng tương tự với diện tích dưới đường cong ROC của GAAD Score 0,949 so với AFP là 0,89 và PIVKA II là 0,873; GAAD Score có độ nhạy là 85,3% và độ đặc hiệu là 90%, kết quả này cao hơn khi so sánh độ nhạy là 59,9% và độ đặc hiệu 94,9% của AFP; PIVKA II có độ nhạy là 80% và độ đặc hiệu 88,7%¹⁰. Trong một nghiên cứu của Jinlin Hou và cộng sự cũng cho kết quả GAAD Score có giá trị chẩn đoán HCC tốt nhất với diện tích dưới đường cong ROC là 0,95 so với AFP là 0,873 và PIVKA II là 0,876; GAAD Score có độ nhạy là 83,1% và độ đặc hiệu là 93,7%, kết quả này cao hơn khi so sánh độ nhạy là 53,8% và độ đặc hiệu 98% của AFP; PIVKA II có độ nhạy là 78,4% và độ đặc hiệu 90,4%¹³. Theo một nghiên cứu ở bệnh nhân Việt Nam đánh giá hiệu quả chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát trên đối tượng nguy cơ cao viêm

gan B mạn được theo dõi định kỳ AFP âm tính (< 20 ng/ml) bằng thang điểm GAAD, Đới Ngọc Anh và cộng sự cũng cho thấy GAAD Score có độ nhạy cao hơn AFP và PIVKA II riêng lẻ trong hỗ trợ chẩn đoán HCC với diện tích dưới đường cong ROC của GAAD Score là 0,854 cao hơn PIVKA II là 0,800; Với điểm cắt của GAAD Score là 1,09 thì có độ nhạy 86,3% và độ đặc hiệu 75,7% so với PIVKA II với điểm cắt 21,45 có độ nhạy 74% và độ đặc hiệu 80,3%¹⁶. Như vậy trong chẩn đoán HCC ở tất cả các giai đoạn thì GAAD Score rất có giá trị chẩn đoán bao gồm độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với chỉ AFP hoặc PIVKA II riêng lẻ.

Đối với nhóm chẩn đoán HCC giai đoạn sớm kết quả của chúng tôi cho thấy GAAD Score có giá trị chẩn đoán cao với diện tích dưới đường cong ROC là 0,983 và cao hơn rõ so với AFP là 0,877 và PIVKA II là 0,863 theo như hình 2. Đồng thời khi so sánh kết hợp độ nhạy và độ đặc hiệu của GAAD Score có độ nhạy là 86,9% và độ đặc hiệu là 98,4% theo bảng 2, kết quả này cao hơn khi so sánh độ nhạy là 28,6% và độ đặc hiệu 98,9% của AFP; PIVKA II có độ nhạy là 67,9% và độ đặc hiệu 97%. Kết quả của Teerha Piratvisuth và cộng sự cũng tương tự với diện tích dưới đường cong ROC của GAAD Score 0,907 so với AFP là 0,844 và PIVKA II là 0,772; GAAD Score có độ nhạy là 71,8% và độ đặc hiệu là 90%, kết quả này cao hơn khi so sánh độ nhạy là 42,4% và độ đặc hiệu 94,9% của AFP; PIVKA II có độ nhạy là 61,3% và độ đặc hiệu 88,7%¹⁰. Trong một nghiên cứu của Jinlin Hou và cộng sự cũng cho kết quả GAAD Score có giá trị chẩn đoán HCC tốt nhất với diện tích dưới đường cong ROC là 0,914 so với AFP là 0,822 và PIVKA II là 0,775; GAAD Score có độ nhạy là 70,1% và độ đặc hiệu là 93,7%, kết quả này cao hơn khi so sánh độ nhạy là 41,4% và độ đặc hiệu 98% của AFP; PIVKA II có độ nhạy là 60,9% và độ đặc hiệu 90,4%¹³. Như vậy trong chẩn đoán HCC ở giai đoạn sớm thì GAAD Score rất có giá trị chẩn đoán bao gồm độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với chỉ AFP hoặc PIVKA II riêng lẻ.

Theo chúng tôi biết thì đây là nghiên cứu đầu tiên với số lượng bệnh nhân lớn ở Việt Nam để đánh giá vai trò của GAAD Score trong tầm soát HCC. Hy vọng trong tương lai sẽ có những nghiên cứu với qui mô lớn hơn đặc biệt có kết hợp với siêu âm bụng sẽ thấy được giá trị nổi bật của GAAD Score để tầm soát HCC trong thực hành lâm sàng từ đó góp phần chẩn đoán sớm được HCC, làm cơ sở để bổ sung GAAD Score vào hướng dẫn chẩn đoán HCC.

V. Kết luận.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy GAAD Score rất hiệu quả trong tầm soát HCC ở tất cả các giai đoạn, đặc biệt là HCC giai đoạn sớm với kích thước u < 2 cm và 1 khối u so với chỉ số AFP

hoặc PIVKA đơn lẻ hoặc phối hợp. GAAD Score có độ nhạy và độ đặc hiệu cao thích hợp ứng dụng ở các nước có tỉ lệ lưu hành viêm gan B cao và tỉ lệ HCC cao.

Tài liệu tham khảo.

1. The Global Cancer Observatory | All rights reserved | Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/11-liver-and-intrahepatic-bile-ducts-fact-sheet.pdf> - <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheet.pdf>.
2. Hongmei Zeng et al. *Performance and effectiveness of hepatocellular carcinoma screening in individuals with HBsAg seropositivity in China: a multicenter prospective study*. Nature Cancer volume 4, pages 1382–1394 (2023).
3. Bộ y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. 3129/QĐ-BYT , 2020.
4. Hội gan mật Việt Nam. *Khuyến cáo của Hội gan mật Việt Nam và phân hội phẫu thuật Gan mật tụy Việt Nam về chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Bản cập nhật 2024. Tạp chí Gan mật Việt Nam, số 57 – 2024.
5. Ahn et al. *Hepatocellular carcinoma surveillance: current practice and future directions*. Hepatoma research, 8, 10., 2022.
6. Kristina Tzartzeva et al. *Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta analysis*. Gastroenterology, 2018 May;154(6):1706-1718.
7. Lok et al. *Des--Carboxy Prothrombin and-Fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2010;138:493–502.
8. Nguyen-Dinh SH et al. *High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016*. World J Hepatol 2018 January 27; 10(1): 116-123.
9. Cancer Research UK. *Liver cancer incidence statistics*. www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/liver-cancer/incidence#heading-One.

10. Teerha Piratvisuth et al. *Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies*. Hepatology Communications. 2023;7:e0317.
11. Chung-Feng Huang et al. *Surveillance Imaging and GAAD/GALAD Scores for Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis*. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2024 vol. 12(11) | 907–916.
12. Hemken PM et al. *Validation of a novel model for the early detection of hepatocellular carcinoma*. Clin Proteom 2019;16:2.
13. Jinlin Hou et al. *Comparative evaluation of multimarker algorithms for early-stage HCC detection in multicenter prospective studies*. JHEP Reports, February 2025. vol. 7 j 101263.
14. Si et al. *Value of AFP and PIVKA-II in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma and prediction of vascular invasion and tumor differentiation*. Infectious Agents and Cancer (2020) 15:70.
15. Nan, Garay, Lu et al. *Early-stage hepatocellular carcinoma screening in patients with chronic hepatitis B in China: a cost–effectiveness analysis*. J. Comp.Eff.Res. (2024).
16. Đới Ngọc Anh và cộng sự. *Giá trị của thuật toán GAAD trong hỗ trợ sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát trên bệnh nhân viêm gan B mạn có AFP < 20 ng/ml*. Tạp chí nghiên cứu y học - TCNCYH 181 (08) – 2024.