

TÌM HIỂU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN UNG THƯ GAN CỦA CÁC DẤU ẤN PIVKA II, AFP - L3 TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN VÀ UNG THƯ GAN CÓ HBSAG(+)

Nguyễn Kim Thu¹, Nguyễn Việt Nam².

Mục tiêu: nhằm tìm hiểu giá trị chẩn đoán của các dấu ấn ung thư gan PIVKA II và AFP - L3 trên bệnh nhân xơ gan và ung thư gan có HbsAg(+). **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 141 bệnh nhân gồm 55 bệnh nhân được chẩn đoán xác định xơ gan và 86 bệnh nhân ung thư gan, có HbsAg(+) và được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong thời gian từ 1/2018 đến tháng 7/2020. **Kết quả:** ở nhóm bệnh nhân ung thư gan nồng độ PIVKA - II và tỷ lệ AFP - L3 tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân xơ gan ($p < 0,05$). Với điểm cut - off là 14,05 độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP-L3 trong chẩn đoán ung thư gan là 68,6%; 70,9%; PIVKA - II với điểm cut - off là 104 thì độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 86% và 90,9%. Trong nhóm 23 bệnh nhân HCC có AFP < 20ng/ml, tỉ lệ AFP - L3 tăng trên 10% chiếm chủ yếu 60,9%, cũng trong nhóm này tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ PIVKA - II ≥ 40 mAU/ml chiếm 87%. Như vậy ở ngưỡng AFP rất thấp < 20ng/ml, hai marker AFP - L3 và PIVKA - II đã có khả năng phát hiện sớm ung thư gan. **Kết luận:** xét nghiệm marker AFP - L3 và PIVKA - II giúp phát hiện sớm ung thư gan trên bệnh nhân có HbsAg(+).

Từ khóa: AFP - L3, PIVKA - II, ung thư gan.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm vi rút viêm gan B (Hepatitis B virus = HBV) đã và đang là một vấn đề sức khỏe toàn cầu. HBV là một yếu tố gây ung thư đứng hàng thứ 2 sau thuốc lá, là nguyên nhân gây ra 60 - 80% trường hợp ung thư gan nguyên phát và 50% trường hợp xơ gan⁽¹⁾. Tỷ lệ sống nói chung của bệnh ung thư gan trong vòng 5 năm khoảng 9%. Nếu ung thư gan được phát hiện sớm trong giai đoạn đầu, khoảng 19% bệnh nhân có khả năng sống từ 5 năm trở lên. Tuy nhiên hiện chỉ có khoảng 30% số bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn này. Vì vậy việc phát hiện và chẩn đoán sớm ung thư gan ở bệnh nhân viêm gan vi rút B có xơ gan là rất quan trọng và cấp thiết. Hiện nay tại Việt Nam việc tầm soát ung thư gan chủ yếu dựa trên xét

nghiệm AFP và phát hiện sớm khối u bằng chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chỉ phát hiện ung thư khi đã xuất hiện các khối u. Vì vậy thầy thuốc luôn trăn trở tìm ra các dấu ấn sinh học, miễn dịch (do tế bào ung thư tiết ra) giúp phát hiện ung thư sớm, thậm chí trước cả khi xuất hiện khối u để tư vấn và tầm soát sớm ung thư gan. Hiệp hội gan mật Nhật Bản (JSH), từ năm 2008 đã đưa ra hướng dẫn tầm soát ung thư gan bằng cách sử dụng thêm các dấu ấn khác: PIVKA - II (protein induced by vitamin K absence or antagonist II) và AFP có ái lực với Lectin (AFP - L3) làm tăng khả năng chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị của ung thư gan. Tuy nhiên tại Việt Nam, xét nghiệm các dấu ấn ung thư này chưa được sử dụng rộng rãi. Để góp phần cung cấp thông tin cho các thầy thuốc lâm sàng trong phát hiện sớm ung thư gan, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: tìm hiểu giá trị chẩn đoán của các dấu ấn ung thư gan PIVKA II và AFP - L3 trên bệnh nhân xơ gan và ung thư gan có HbsAg(+).

⁽¹⁾Trường Đại học Y Hà Nội. ⁽²⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 12/4/2021.

Ngày phân biện xong: 05/6/2021.

Ngày duyệt đăng: 10/6/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Kim Thu, Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 0817876045. E-mail: nguyengkimthu@hmu.edu.vn

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: 141 bệnh nhân gồm 55 bệnh nhân được chẩn đoán xác định xơ gan và 86 bệnh nhân ung thư gan, có HbsAg(+) và được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong thời gian từ 1/2018 đến tháng 7/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân có xét nghiệm HbsAg(+) > 6 tháng.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan Bộ Y tế hướng dẫn dựa vào lâm sàng (hội chứng suy tế bào gan và hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa) và, hoặc đánh giá mức độ xơ hóa gan trên Fibroscan \geq F3⁽⁴⁾.

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan theo bộ Y tế 2014, có một trong 3 tiêu chuẩn sau⁽⁵⁾:

- + Có bằng chứng giải phẫu bệnh ung thư gan nguyên phát.
- + Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và có AFP > 400ng/ml.
- + Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và có AFP tăng cao nhưng chưa đến 400ng/ml ở người bệnh viêm gan vi rút B. Có thể làm sinh thiết nếu cần thiết.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh án có số liệu không rõ ràng, nghi ngờ chẩn đoán.

- Bệnh nhân đồng nhiễm với HIV và viêm gan vi rút C.
- Bệnh nhân dùng các thuốc có thể gây tăng enzym gan như Carbamazepin, Trimethoprim, Sulphamethoxazol... trong vòng 30 ngày trước thời điểm chẩn đoán.

- Bệnh nhân đang có thai.

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu có chủ đích.

Tuyển chọn bệnh nhân vào nghiên cứu sau đó chúng tôi chia 2 nhóm HCC và xơ gan và thực hiện các xét nghiệm PIVKA-II, AFP-L3, AFP.

- Đánh giá nồng độ AFP - L3 và PIVKA - II sẽ dựa theo các mốc giá trị bình thường là 10% và 40mAU/ml.

- So sánh mối liên quan giữa các chỉ số trong 2 nhóm xơ gan và ung thư gan

- Tính toán độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP, AFP - L3, PIVKA - II trong chẩn đoán ung thư gan.

- Đo lường các dấu ấn ung thư gan: PIVKA - II, AFP, AFP - L3.

AFP, AFP - L3 và PIVKA - II được đo trong mẫu huyết thanh bằng máy phân tích tự động μ TAS Wako i30 miễn dịch huỳnh quang tự động hoàn toàn do Nhật Bản sản xuất. Các mẫu huyết thanh bảo quản ở nhiệt độ -800C tới khi được kiểm tra. Tất cả các quá trình thực hiện một cách tự động và theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Nguyên lý làm xét nghiệm: phương pháp miễn dịch huỳnh quang tự động, cụ thể là phương pháp LBA (Liquid - phase Binding Assay). Phương pháp này phân tích nồng độ các dấu ấn sinh học bằng cách dùng kháng thể gắn với chất đánh dấu sinh học trong môi trường điện di rồi đo qua vi chip.

- + Thống kê và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 theo phương pháp thống kê y học thường quy. Số liệu thuộc biến liên tục phân bố chuẩn sẽ được biểu diễn dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, phân bố không chuẩn sẽ biểu diễn bằng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kiểm định Student đối với biến liên tục có phân bố chuẩn và Wilcoxon nếu phân bố không chuẩn. Đối với nhiều nhóm với biến liên tục phân bố không chuẩn, chúng tôi sử dụng kiểm định Kruskal Wallis. Để so sánh giữa các biến phân loại, chúng tôi kiểm định χ^2 và Fisher. Sử dụng diện tích dưới đường cong ROC để tính độ nhạy và độ đặc hiệu của các dấu ấn ung thư gan trong dự đoán ung thư tế bào gan.

- + Trong thống kê so sánh, sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Tất cả thông tin về người bệnh được đảm bảo bí mật, luôn nhằm cứu sống và đảm bảo an toàn cho người bệnh.

- Nghiên cứu chỉ với mục đích là chăm sóc sức khỏe nhân dân, không nhằm mục đích nào khác. Đảm bảo quy định về đạo đức trong nghiên cứu Y học theo quy định của Bộ Y tế.

KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo các nhóm tuổi và giới

Tuổi	Xơ gan + HCC	HCC	Xơ gan
	N = 141	N = 86	N = 55
< 40	15 (10,6%)	6 (7%)	9 (16,4%)
40 -70	111 (78,8%)	72 (83,7%)	39 (70,9%)
> 70	15 (10,6%)	8 (9,3%)	7 (12,7%)
Trung bình	55,6 ± 11,9 (30 - 89)	56,3 ± 11,0 (31 - 88)	54,5 ± 13,1 (30 - 89)
Nữ giới (%)	18 (12,8%)	9 (10,5%)	9 (16,4)
Nam giới (%)	123 (87,2%)	77 (89,5%)	46 (83,6%)

Bảng 2. So sánh nồng độ PIVKA II và AFP - L3 ở nhóm bệnh nhân xơ gan và HCC

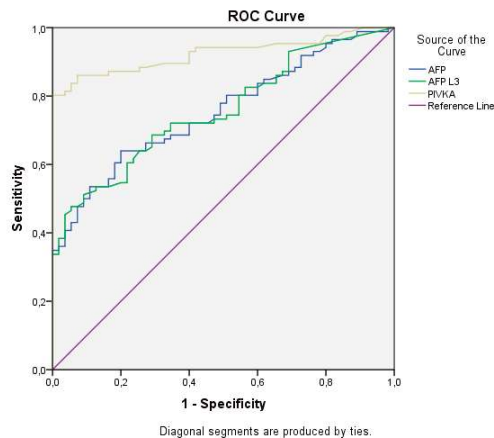
		Xơ gan (n = 55)	HCC (n = 86)	p	OR
PIVKA II	< 40mAU/ml	41 (74,5%)	11 (12,8%)	< 0,05	19,97
	≥ 40mAU/ml	14 (25,5%)	75 (87,2%)		
	Trung vị (Min - Max)	22 (5 - 212)	1251 (8 - 1091080)		
AFP - L3	< 10%	28 (50,9%)	23 (26,7%)	< 0,05	2,84
	≥ 10%	27 (49,1%)	63 (73,3%)		
	Trung vị (Min - Max)	10 (0,5 - 35,8)	22 (0,5 - 93,6)		

Bảng 3. Phân bố tỉ lệ AFP - L3 và PIVKA - II trong nhóm HCC theo nồng độ AFP

AFP ng/ml (n = 86)	AFP - L3		PIVKA - II	
	< 10%	≥ 10%	< 40 mAU/ml	≥ 40 mAU/ml
< 20 (n = 23)	9 (39,1%)	14 (60,9%)	3 (13%)	20 (87%)
20 - 19 (n = 20)	5 (25%)	15 (75%)	1 (5%)	19 (95%)
≥ 200 (n = 43)	23 (53,5%)	20 (46,5%)	7 (16,3%)	36 (83,7%)

Bảng 4. Độ nhạy và độ đặc hiệu của 3 dấu ấn trong dự đoán ung thư gan

	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	p
AFP (ng/ml)	84,1	64%	80%	0,75	< 0,05
AFP-L3	14,05	68,6%	70,9%	0,75	< 0,05
PIVKA - II (mAu/ml)	104	86%	90,9%	0,92	< 0,05

**Biểu đồ 1. Đường cong ROC của 3 dấu ấn ung thư**

BÀN LUẬN

Việt Nam là quốc gia có tỷ lệ mắc viêm gan B rất cao. Cứ khoảng 8 người sẽ có 1 người mắc viêm gan vi rút B mạn⁽⁶⁾. Hơn 90% trẻ em và khoảng 5% người lớn có hệ miễn dịch đầy đủ bị nhiễm HBV cấp sẽ chuyển qua giai đoạn nhiễm mạn, theo thời gian sẽ tiến triển thành xơ gan. Khi đã bị xơ gan 5% nguy cơ mỗi năm bị suy gan hay ung thư gan. Ung thư gan là một trong các loại ung thư thường gặp và gây tử vong cao nhất Việt Nam. Năm 2013, có khoảng 31.000 ca tử vong do ung thư gan tại Việt Nam. Tại Việt Nam, ung thư gan là ung thư thường gặp nhất ở nam giới và thường gặp thứ 3 ở nữ giới^(7,8). Mặc dù chiến lược sàng lọc và chẩn đoán HCC đã có nhiều thay đổi cùng với sự phát triển của phương tiện chẩn đoán hình ảnh, việc định lượng các dấu ấn ung thư vẫn luôn giữ vai trò quan trọng, đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân xơ gan. Năm 2014 Bộ Y Tế đã ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HCC. Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường nhưng chưa đến 400ng/ml + có nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán nếu bác sỹ lâm sàng thấy cần thiết. Mặc dù AFP là một dấu ấn ung thư gan kinh điển trong y văn, nhưng thực tiễn lại đưa ra một bài toán khó là những trường hợp AFP không tăng hoặc tăng trên giới hạn lâm sàng rất nhẹ, kèm đó là hình ảnh HCC trên nền xơ gan khó đánh giá trên siêu âm gan, việc tìm ra những marker mới có giá trị cao hơn trong việc phát hiện tầm soát sớm HCC. Theo khả năng gắn với Lectin LCA, có 3 dạng khác nhau của AFP được xác định là: AFP - L1 (không có ái lực với LCA); AFP - L2 (có ái lực yếu với LCA) và AFP - L3 (ái lực mạnh với LCA). AFP - L3 có các đường α 1 - 6 fucose gắn vào đầu tận N - acetylglucosamin trong đó AFP - L3 được tạo ra đặc trưng bởi tế bào ung thư bởi vì nó được sản xuất bởi các tế bào gan ác tính do vậy định lượng AFP huyết thanh và đánh giá tỷ lệ % với AFP toàn phần rất có ý nghĩa trong chẩn đoán HCC sớm⁽⁹⁾. DCP (hoặc PIVKA - II) là một sản phẩm bất thường của prothrombin do rối loạn sự carboxyl hóa của gan trong quá trình tạo thành thrombogen và tác động như một yếu tố tự phân bào (autologous mitogen) đối với dòng tế bào HCC. Bình thường, tiền chất prothrombin phải trải qua sự carboxyl hóa phụ thuộc vitamin K của 10 gốc glutamic acid ở đầu tận N của chuỗi polypeptide để sản xuất ra phân tử prothrombin tự nhiên. Trong HCC, sự chuyển dạng này bị

cản trở do enzyme *carboxylase* bị ức chế, dẫn đến sự tích lũy của DCP. Thời gian bán hủy của DCP trong huyết thanh là 4 ngày^(10,11).

Kết quả bảng 1 cho thấy nhóm bệnh nhân HCC gồm 86 bệnh nhân, trong đó tuổi thấp nhất là 31, cao nhất là 88. Độ tuổi trung bình là $56,3 \pm 11,0$. Lứa tuổi mắc bệnh thường gặp là từ 40 - 70 tuổi chiếm 78,8% và giảm dần về hai phía. Tuổi là một yếu tố được quan tâm do tuổi phản ánh quá trình tích lũy các đột biến theo thời gian khi tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư, trong nghiên cứu này tác nhân chính dẫn tới HCC là vi rút viêm gan B. Việt Nam lại là đất nước có lưu hành vi rút viêm gan B ở mức cao. Kết quả này tương đương với những kết quả nghiên cứu khác về HCC ở Việt Nam cũng như thế giới. Theo tác giả Đào Việt Hăng nghiên cứu đánh giá trên 130 bệnh nhân HCC có chỉ định đốt sóng cao tần từ 2011 - 2016 độ tuổi mắc bệnh trung bình là $57,5 \pm 10,2$ ⁽¹²⁾. Nghiên cứu quốc tế theo Rui và cs 2017 ở Trung Quốc, tuổi trung bình mắc HCC trên nhóm VGB đã điều trị là $51,3 \pm 12$ ⁽¹³⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm tỷ lệ 89,5%, nữ giới chiếm tỷ lệ 10,5%, tỷ lệ nam/nữ là 8,5/1. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Trần Văn Huy năm 2003 kết luận trong nhóm bệnh nhân HCC thì nam giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/nữ là 4,56⁽¹⁴⁾. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ HCC ở nam cao gấp 2 đến 4 lần ở nữ. Sự khác nhau về tỷ lệ mắc bệnh giữa 2 giới có lẽ là do nam giới bị ảnh hưởng nhiều hơn bởi các yếu tố nguy cơ gây bệnh: nam giới thường có lối sống kém lành mạnh hơn nữ giới, hay lạm dụng rượu, tỷ lệ mắc HBV của nam giới cao hơn nữ giới.

Trong nhóm xơ gan, có 55 bệnh nhân được làm xét nghiệm đánh giá AFP - L3 và PIVKA - II, tỉ lệ AFP - L3 50,9% ở mức < 10%, 74,5% số bệnh nhân xơ gan có PIVKA - II ở nồng độ bình thường (< 40mAU/ml) (bảng 2). Tỉ lệ trung bình AFP - L3 là $9,91 \pm 8,87$, nồng độ trung bình PIVKA - II là $40,64 \pm 46,51$. Kết quả này của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của tác giả Seung In Seo, năm 2015, nghiên cứu đánh giá 1.255 bệnh nhân viêm gan B mạn, trong đó có 879 bệnh nhân viêm gan B mạn không xơ gan, 219 bệnh nhân xơ gan không HCC và nhóm HCC gồm 219 bệnh nhân, các bệnh nhân được theo dõi từ 2005 đến 2012. Tỉ lệ PIVKA - II trong nghiên cứu Seung là 19 (dao động từ 4 - 312)⁽¹⁵⁾.

Trong nhóm HCC, tỉ lệ trung bình AFP - L3 là $31,77 \pm 27,41$, nồng độ trung bình PIVKA - II là $32234 \pm 129099,1$; đây là biến không chuẩn, trung vị 1251 khoảng

dao động 1091072. Trong 86 bệnh nhân HCC chỉ có 12,8% số bệnh nhân có nồng độ PIVKA - II dưới 40mAU/ml, còn lại 81,8% đều có nồng độ PIVKA - II cao trên giới hạn bình thường. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đó tại Việt Nam cũng như thế giới. Tác giả Đậu Quang Liêu năm 2017 nghiên cứu 45 bệnh nhân HCC có nồng độ AFP - L3 và PIVKA - II lần lượt là $22,07 \pm 24,68$ và $4821,78 \pm 10705,58^{(16)}$.

Kết quả bảng 3 cho thấy không phải bệnh nhân HCC nào cũng có nồng độ của tất cả các marker khối u ở mức cao. Chúng tôi thực hiện chia nhóm bệnh nhân HCC theo nồng độ AFP theo các mức độ thường dùng để tầm soát HCC. Kết quả cho thấy trong 86 bệnh nhân HCC có tới 43 bệnh nhân chiếm 50% là ở mức AFP < 200ng/ml, những bệnh nhân này được chẩn đoán HCC dựa vào có hình ảnh đặc hiệu HCC trên chẩn đoán hình ảnh (cắt lớp vi tính ổ bụng hoặc MRI). Trái lại chỉ số AFP - L3 và PIVKA - II tăng cao trên giới hạn bình thường thì chiếm chủ yếu (60,7% và 87%), kể cả trong khi nồng độ AFP ở mức thấp (< 20ng/ml). Như vậy ở ngưỡng AFP rất thấp < 20ng/ml, hai marker AFP - L3 và PIVKA - II đã có khả năng phát hiện sớm ung thư gan.

Một cách tiếp cận khác nhằm khắc phục những hạn

chế của AFP là kết hợp phép đo của nó với cá dấu ấn ung thư khác như PIVKA - II hoặc với AFP - L3.

Trong nghiên cứu chúng tôi đã sử dụng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt (bảng 4), chúng tôi thu được kết quả là tỷ lệ AFP - L3 có: $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,540$; giá trị cắt tối ưu là 14,05%; tỷ lệ AFP có: $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,492$; giá trị cắt tối ưu là 84,1 (ng/ml); Tỷ lệ PIVKA - II có: $J = \max (Se + Sp) - 1 = 0,492$; giá trị cắt tối ưu là 104 (mAU/ml).

Độ nhạy và độ đặc hiệu của mỗi marker ung thư tương ứng với ngưỡng *cut - off* trong nghiên cứu là:

- Điểm *cut - off* của giá trị của giá trị AFP là 84,1ng/ml, ứng với độ nhạy 64% và độ đặc hiệu 80%.

- Điểm *cut - off* của giá trị AFP - L3 là 14,05%, ứng với độ nhạy 68,6% và độ đặc hiệu 70,9%.

- Điểm *cut - off* của giá trị PIVKA - II là 104 (mAU/ml), ứng với độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 90,9%. Như vậy PIVKA - II là một marker có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có ý nghĩa trong việc chẩn đoán sớm ung thư gan.

KẾT LUẬN

Xét nghiệm marker AFP - L3 và PIVKA - II giúp phát hiện sớm ung thư gan trên bệnh nhân có HBsAg(+).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gounder PP, Bulkow LR, Snowball M, et al. Nested case-control study: hepatocellular carcinoma risk after hepatitis B surface antigen seroclearance. *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 2016. 43(11):1197-1207. doi:10.1111/apt.13621.
2. Gigi E, Lagopoulos VI, Bekiari E. Hepatocellular carcinoma occurrence in DAA-treated hepatitis C virus patients: Correlated or incidental? A brief review. *World J Hepatol.* Sep 27 2018. 10(9):595-602. doi:10.4254/wjh.v10.i9.595.
3. Bruden DJT, McMahon BJ, Townshend-Bulson L, et al. Risk of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related death by fibrosis stage in the hepatitis C Alaska Cohort. *Hepatology.* Jul 2017. 66(1):37-45. doi:10.1002/hep.29115.
4. Bộ Y tế (2014). Chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút B.
5. Tế BY. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bằng Y học hạt nhân. 2014.
6. Nguyen Dinh SH, Do A, Pham TND, Dao DY, Nguy TN, Chen MS, Jr. 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.* Jan 27 2018. 10(1):116-123. doi:10.4254/wjh.v10.i1.116.
7. Bui TTT, Tran TT, Nghiem MN, et al. Molecular characterization of hepatitis B virus in Vietnam. *BMC Infect Dis.* Aug 31 2017. 17(1):601. doi:10.1186/s12879-017-2697-x.
8. Nguyen HM, Sy BT, Trung NT, et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam. *PLoS One.* 2017. 12(4):e0175304. doi:10.1371/journal.pone.0175304.
9. Gao J, Song P. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAKII for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation. *Drug Discov Ther.* 2017. 11(3):168-169. doi:10.5582/ddt.2017.01036.
10. Northen A, Asendorf T, Watson PD, Oellerich M. Diagnostic value of alpha-1-fetoprotein (AFP) as a biomarker for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Clin Biochem.* Feb 2018. 52:20-25. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.10.011.
11. Wu J, Xiang Z, Bai L, et al. Diagnostic value of serum PIVKA-II levels for BCLC early hepatocellular carcinoma and correlation with HBV DNA. *Cancer Biomark.* 2018. 23(2):235-242. doi:10.3233/CBM-181402.
12. Hằng ĐV. Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u. 2016.
13. Rui S, Yan J, Zhang H, Wang Z, Zhou W. Intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients with a high HBV-DNA load may benefit from postoperative anti-hepatitis B virus therapy. *Medicine.* 2017. 96(30):e7608-e7608. doi:10.1097/MD.0000000000007608.
14. Kim BG, Park NH, Lee SB, et al. The risk of hepatocellular carcinoma within and beyond the first 5 years of entecavir in Korean patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* Dec 2018. 38(12):2269-2276. doi:10.1111/liv.13938.
15. Seo SI, Kim HS, Kim WJ, et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology.* 2015. 21(13):3928-3935. doi:10.3748/wjg.v21.i13.3928.
16. Liêu; ĐQ, Ánh TN. Đánh giá kết quả của AFP-L3 và PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2017. 2(7).

TO STUDY LIVER CANCER DIAGNOSIS VALUE OF PIVKA - II, AFP - L3 IN HBSAG(+) PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND LIVER CANCER

Summary

Objective: to investigate the diagnostic value of liver cancer markers PIVKA - II and AFP - L3 in cirrhotic and liver cancer patients with HbsAg(+). *Subjects and study methods:* Cross - sectional descriptive study was performed on 141 HbsAg(+) patients, including 55 ones diagnosed with cirrhosis and 86 ones with liver cancer, and treated at National Hospital for Tropical Diseases from January 2018 to July 2020. *Results:* In the group of patients with liver cancer, the concentration of PIVKA - II and the rate of AFP - L3 significantly increased compared to the group of patients with cirrhosis ($p < 0.05$). With a cut - off point of 14.05, the sensitivity and specificity of AFP - L3 in

diagnosis of liver cancer was 68.6%; 70.9%; for PIVKA - II with a cut - off point of 104 the sensitivity and specificity were 86% and 90.9% respectively. In the group of 23 HCC patients with AFP $< 20\text{ng/ml}$, the rate of AFP - L3 increasing at more than 10% accounted for 60.9%, also in this group the proportion of patients with PIVKA - II concentrations $\geq 40\text{mAU/ml}$ accounted for 87%. Thus, at very low AFP concentration $< 20\text{ng/ml}$, two markers AFP - L3 and PIVKA - II have the ability to detect liver cancer early. *Conclusion:* AFP - L3 and PIVKA - II markers help early detection of liver cancer in HbsAg(+) patients.

Key words: AFP - L3, PIVKA - II, liver cancer.