

# 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

Đới Ngọc Anh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Kim Thu<sup>1,2</sup>, Phạm Ngọc Thạch<sup>2</sup>  
và Nguyễn Thị Thanh Hải<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 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. Nghiên cứu thực hiện kết hợp hồi cứu và tiến cứu trên 225 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn làm đủ xét nghiệm AFP và PIVKA II có AFP < 20 ng/mL được theo dõi từ 1/2022-7/2024 tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương. Kết quả GAAD có độ nhạy cao hơn AFP và PIVKA II riêng lẻ trong hỗ trợ chẩn đoán sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan. Diện tích dưới đường cong AUC của GAAD là 0,854 (95% CI: 0,800 - 0,907) cao hơn PIVKA II là 0,800 (95% CI: 0,737 - 0,862). Điểm cắt tối ưu của GAAD là 1,09 với độ nhạy 86,3%, độ đặc hiệu 75,7%. Như vậy, thang điểm GAAD có thể là chỉ số hỗ trợ giúp tăng độ nhạy sàng lọc sớm ung thư biểu mô tế bào gan cho bệnh nhân viêm gan B mạn tính, đặc biệt những trường hợp AFP và PIVKA-II âm tính.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát, viêm gan B mạn tính, PIVKA-II, AFP, GAAD.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu, đứng thứ sáu về mức độ phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ ba trong số các loại ung thư. Tại Việt Nam, theo số liệu từ GLOBOCAN 2022, tỷ lệ mắc ung thư gan theo tuổi ở nam giới là cao nhất và ở nữ giới là thứ năm.<sup>1</sup> Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) chiếm từ 80 - 90% tổng số các trường hợp ung thư gan, với nguyên nhân chính là nhiễm virus viêm gan B, đặc biệt trong khu vực có tỷ lệ lưu hành virus này cao như Việt Nam.<sup>2</sup>

Việc sàng lọc sớm ung thư biểu mô tế bào gan cho đối tượng có nguy cơ cao trong đó bao gồm bệnh nhân viêm gan B mạn (VGBM) đã

được khuyến cáo bởi nhiều tổ chức y tế trên thế giới. Phát hiện sớm các khối u gan là cực kỳ quan trọng trong việc đánh giá tiên lượng và lựa chọn phương án điều trị tối ưu cho bệnh nhân. Tại Việt Nam, bệnh nhân VGBM thường được theo dõi định kỳ bằng xét nghiệm alpha-fetoprotein (AFP) và siêu âm gan từ 3 đến 6 tháng một lần. Tuy nhiên, các báo cáo trước đây cho thấy sử dụng AFP kết hợp với siêu âm để phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan còn nhiều hạn chế chỉ đạt độ nhạy 45-63%.<sup>3</sup> Nhiều trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan có AFP dưới 20 ng/ml, siêu âm đánh giá u gan trên lâm sàng lại phụ thuộc chủ quan vào người thực hiện, dẫn tới bỏ sót nhiều trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan không được chẩn đoán từ giai đoạn sớm.<sup>4</sup>

Để tăng hiệu quả chẩn đoán, hiện nay sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan kết hợp nhiều dấu ấn ung thư như PIVKA II (Prothrombin

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Hải

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhhai@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/08/2024

Ngày được chấp nhận: 23/08/2024

Induced by Vitamin K Absence-II), AFP-L3. Đặc biệt, thuật toán GAAD (Gender-Age-AFP-DCP) là một công cụ thống kê toán học được phát triển với mục đích để cải thiện khả năng phát hiện của ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên bốn thông số là AFP, PIVKA-II, tuổi và giới tính của bệnh nhân. Thuật toán GAAD đã được báo cáo làm tăng tỷ lệ phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan lên đến 90,7%, cải thiện đáng kể khả năng phát hiện sớm, từ đó mở ra cơ hội điều trị kịp thời và hiệu quả hơn cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.<sup>3</sup>

Tại Việt Nam việc sàng lọc, chẩn đoán, đặc biệt là chẩn đoán sớm ung thư gan còn hạn chế đặc biệt trong nhóm theo dõi định kỳ có AFP âm tính. Việc sử dụng hai chỉ số PIVKA-II, AFP huyết thanh đã được đánh giá là rất cần thiết để tránh bỏ sót chẩn đoán sớm bệnh ung thư gan nguyên phát. Tuy nhiên cho đến thời điểm hiện tại ở Việt Nam có chưa có nghiên cứu đánh giá vai trò kết hợp hai xét nghiệm này trong thuật toán GAAD trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân VGBM có AFP < 20 ng/L. Từ những lí do trên chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm đánh giá giá trị lâm sàng của thuật toán GAAD trên đối tượng này, là những trường hợp có nguy cơ cao nhưng dễ bỏ sót ung thư biểu mô tế bào gan để áp dụng lâm sàng hiệu quả nâng cao chất lượng sàng lọc.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

225 bệnh nhân viêm gan B mạn được theo dõi thường xuyên định kỳ tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương làm đủ xét nghiệm AFP, PIVKA-II từ tháng 1/2022 tới tháng 7/2024 và có xét nghiệm AFP < 20 ng/mL.

## 2. Phương pháp

### Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

### Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân nhân viêm gan B mạn được theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương được tiến hành khám sàng lọc bao gồm triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm chức năng gan, xét nghiệm AFP, PIVKA-II, siêu âm gan mật có AFP < 20 ng/ml. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát lần đầu theo hướng dẫn của Bộ Y tế có hình ảnh điển hình trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ, hoặc có kết quả giải phẫu bệnh lý là ung thư biểu mô tế bào gan.<sup>5</sup> Bệnh nhân không ung thư biểu mô tế bào gan được khẳng định chắc chắn bằng siêu âm và/hoặc chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sau ít nhất 3 tháng làm xét nghiệm.

Xét nghiệm Elecsys AFP, PIVKA-II được thực hiện trên hệ thống COBAS E601 hoặc E801 với ngưỡng cut-off chẩn đoán lần lượt là 20ng/mL và 28,4 ng/mL. Chỉ số Z Elecsys GAAD được tính toán trên phần mềm do hãng Roche Diagnostic cung cấp với ngưỡng cut-off khuyến cáo là 2,57. AFP, PIVKA-II, và GAAD được coi là âm tính nếu giá trị đo/tính được nhỏ hơn giá trị ngưỡng khuyến cáo.

### Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê.

## 3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã thực hiện đúng về nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương số 12-2023/HĐĐĐ-NĐTU' ngày 16/4/2023.

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1. Tuổi, giới bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	UTBMTBG n = 73		Không UTBMTBG n = 152		p	
	n	%	n	%		
Giới	Nam	62	84,9	106	69,7	0,014*
	Nữ	11	15,1	46	30,3	
Tuổi	≤ 40	3	4,1	38	25,0	0,001*
	41 - 70	59	80,8	106	69,7	
	> 70	11	15,1	8	5,3	
	$\bar{x} \pm SD$	61,1 ± 9,8		50,6 ± 12,6		

\*Kiểm định chi-square ( $\chi^2$ )

Có 73/252 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan mà có AFP âm tính, trong đó nam giới chiếm chủ yếu ở cả hai nhóm ( $p < 0,05$ ).

Độ tuổi trung bình ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan là 61,1 ± 9,8 và nhóm không ung thư biểu mô tế bào gan là 50,6 ± 12,6. Trong nhóm ung thư biểu mô tế bào gan thì nhóm tuổi từ 41 - 70 tuổi là nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất 80,8%.

**Bảng 2. Đặc điểm khối u gan được phát hiện qua CLVT hoặc CHT có tiêm thuốc**

Đặc điểm khối u	n = 73
<b>Số lượng khối (n, %)</b>	
1	54 (74,0)
2	05 (6,8)
Đa ổ	10 (13,7)
Thâm nhiễm lan tỏa	04 (5,5)
<b>Tính chất di căn (mạch hoặc tạng)</b>	
Có	09 (12,3)
Không	64 (87,7)
<b>Kích thước khối</b>	
< 2cm	18 (24,7)
2 - 5cm	37 (50,7)
> 5cm	18 (24,6)

Đặc điểm khối u	n = 73
<b>Siêu âm lần đầu</b>	
Bình thường	3 (4,1)
U gan	64 (87,7)
Xơ gan nhưng không rõ khối u	4 (5,5)
U máu/nang gan	2 (2,7)
<b>Phân loại giai đoạn theo Barcelona</b>	
0 (rất sớm)	10 (13,7)
A (giai đoạn sớm)	28 (38,4)
B (giai đoạn trung gian)	22 (30,1)
C, D (giai đoạn tiến triển và muộn)	13 (17,8)

Trong 73 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan được phát hiện khi AFP ở giới hạn bình thường có 64 trường hợp (87,7%) siêu âm lần đầu đã phát hiện khối u gan, còn lại 9 trường hợp 13,3% bỏ sót khối u gan trong lần siêu âm đầu tiên. Các trường hợp sau khi được chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ có tiêm thuốc để đánh giá tính chất ung thư biểu mô tế bào gan, trong đó 52,1% các bệnh nhân thuộc

giai đoạn sớm và rất sớm còn nhiều lựa chọn chỉ định can thiệp điều trị triệt căn, 54 trường hợp (74,0%) có 1 khối, 4 trường hợp thâm nhiễm lan tỏa, 50,7 % các trường hợp phát hiện khi kích thước khối từ 2 - 5cm, 9 trường hợp phát hiện đã di căn (mạch, tạng khác).

**2. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của PIVKA-II, chỉ số GAAD trong nhóm AFP < 20 ng/ml**

**Bảng 3. Giá trị AFP, PIVKA-II, chỉ số GAAD ở các nhóm bệnh nhân**

Xét nghiệm	UTBMTBG	Không UTBMTBG	p
	n = 73	n = 152	
<b>AFP (ng/ml)</b>			
Trung vị	5,4	3,7	
$\chi \pm SD$	7,8 $\pm$ 5,2	4,8 $\pm$ 3,9	< 0,001*
<b>PIVKA-II (ng/ml)</b>			
Trung vị	62,40	16,65	
$\chi \pm SD$	1116,6 $\pm$ 3035	146,6 $\pm$ 1017	< 0,001*
<b>GAAD</b>			
Trung vị	3,46	0,47	
$\chi \pm SD$	4,5 $\pm$ 3,4	1,23 $\pm$ 1,9	< 0,001*

\*Kiểm định Mann-Whitney U

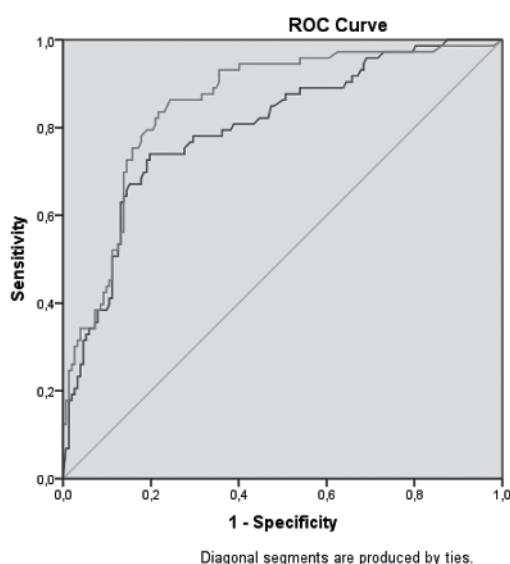
Giá trị trung bình  $\bar{x}$  của PIVKA-II và chỉ số GAAD ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn nhóm không ung thư, có ý nghĩa thống kê  $p < 0,001$ .

Trong 73 trường hợp phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan với AFP < 20 ng/mL có 48 trường hợp (65,8%) có PIVKA-II dương tính và 42 ca (57,5%) có GAAD dương tính. Trong đó, ở giai

đoạn sớm có 19 trường hợp (26,0%) PIVKA-II dương tính và 15 trường hợp (20,5%) GAAD dương tính. Đặc biệt, 7 trường hợp (9,6%) có GAAD dương tính nhưng PIVKA-II âm tính, trong đó 06 trường hợp (8,2%) phát hiện ở giai đoạn sớm, 02 trường hợp không phát hiện được trên siêu âm lần đầu tiên.

**Bảng 4. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của chỉ số GAAD trên nhóm nguy cơ cao được theo dõi định kỳ AFP trong giới hạn bình thường**

	Cut-off	AUC (95%CI)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
PIVKA-II	21,45	0,800 (0,737 - 0,862)	74,0	80,3	73,9	86,8
GAAD	1,09	0,854 (0,800 - 0,907)	86,3	75,7	86,3	75,6



**Biểu đồ 1. Đường cong ROC của PIVKA-II (xanh lục), GAAD (xanh lá) trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan**

Diện tích dưới đường cong AUC của PIVKA-II là 0,800. Điểm cắt tối ưu chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là 21,45 ng/mL cho độ nhạy

74,0%, độ đặc hiệu 80,3%.

Diện tích dưới đường cong AUC của GAAD là 0,854, cao hơn diện tích dưới đường cong của PIVKA-II. Điểm cắt tối ưu chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là 1,09 cho độ nhạy 86,3%, độ đặc hiệu 75,7%.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm thẩm định vai trò hỗ trợ chẩn đoán lâm sàng của thuật toán GAAD trong việc sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan trên đối tượng nguy cơ cao là bệnh nhân viêm gan B mạn tại Việt Nam được theo dõi định kỳ có AFP âm tính, là đối tượng dễ bị bỏ sót chẩn đoán ung thư trên lâm sàng. Kết quả phân tích ROC cho thấy AUC của GAAD cao hơn PIVKA-II giúp phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan ở tất cả các giai đoạn, đặc biệt ở giai đoạn sớm và rất sớm. Ngoài ra, chúng tôi đề xuất ngưỡng chẩn đoán tối ưu sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan cho GAAD trên quần thể bệnh nhân Việt Nam

nhiễm viêm gan B mạn có AFP < 20 ng/mL là 1,09 với độ nhạy 86,3% và độ đặc hiệu 75,7% sẽ hỗ trợ sàng lọc hiệu quả hơn so với ngưỡng khuyến cáo ban đầu là 2,57.

Thuật toán GAAD là một công thức toán học được phát triển bởi công ty Roche Diagnostics, áp dụng trên lâm sàng nhờ 2 cách thức (1) tính toán thủ công nhờ sử dụng tài khoản trên trang web do Roche Diagnostics International Ltd, (Rotkreuz, Thụy Sĩ) cung cấp và (2) tính toán tự động trên cơ sở dữ liệu kết quả xét nghiệm (AFP, PIVKA-II) và thông tin bệnh nhân (tuổi, giới) tích hợp với hệ thống thông tin phòng xét nghiệm LIS thông qua phần mềm NAVIFY. Thuật toán GAAD cùng với thuật toán GALAD (AFP, PIVKA-II, AFP-L3, tuổi, giới) đã được xác nhận vai trò hỗ trợ chẩn đoán sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan hiệu quả tương tự nhau nhưng thuật toán GAAD đơn giản và tiết kiệm hơn vì không cần kết quả xét nghiệm AFP-L3.<sup>3,6,7</sup> Nghiên cứu này được thực hiện bởi quy trình thử nghiệm tính toán thủ công tại bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương nhằm đánh giá hiệu năng lâm sàng GAAD trước khi áp dụng sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan cho bệnh nhân viêm gan B

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 225 bệnh nhân mắc viêm gan B mãn tính được theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Kết quả cho thấy 73 bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư biểu mô tế bào gan và được theo dõi định kỳ AFP < 20 ng/ml. Trong số này, 87,7% (64 trường hợp) được phát hiện khối u nhờ siêu âm và 9 trường hợp (13,3%) bỏ sót khối u trong lần siêu âm đầu tiên. Điều này cho thấy mặc dù siêu âm là phương pháp sàng lọc hiệu quả, nhưng vẫn còn tồn tại một tỷ lệ sai sót nhất định. Kết quả này của chúng tôi cũng tương đồng với một số tác giả trên thế giới, trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của tác giả Kristina Tzartzeva và cộng

sự, đã theo dõi đánh giá 32 nghiên cứu (bao gồm 13.367 bệnh nhân) cho kết quả siêu âm phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn bất kỳ cho độ nhạy 84% (95% CI: 76% - 92%), nhưng ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn đầu thì độ nhạy chỉ còn 47% (95% CI: 33% - 61%).<sup>8</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi 73 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có AFP < 20 ng/L nhưng nhờ kết hợp siêu âm và/hoặc chỉ số PIVKA-II dương tính đã được chụp CT hoặc MRI với thuốc cản quang giúp phát hiện được khối u. Trong đó, 74,0% trường hợp có một khối, 50,7% trường hợp có kích thước từ 2 - 5cm, và 12,3% đã di căn. Điều đáng chú ý là 52,1% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn sớm hoặc rất sớm cho thấy giá trị tiềm năng giúp phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan nhờ kết hợp thêm dấu ấn ung thư là PIVKA-II và siêu âm. Ngoài ra, trong 73 bệnh nhân này có 7 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan có xét nghiệm AFP và PIVKA-II đều âm tính ở điểm cut-off khuyến cáo, nhưng chỉ số GAAD dương tính. Trong đó, 06 ca được phát hiện ở giai đoạn sớm (4 ca) và rất sớm (2 ca), 2 trường hợp siêu âm trên lâm sàng bỏ sót khối u gan do kích thước khối u quá nhỏ < 1cm, 01 ca được xác định ung thư biểu mô tế bào gan ở giai đoạn B do thời điểm phát hiện khối u có kích thước > 5cm. Trường hợp phát hiện muộn duy nhất này có ghi nhận GAAD dương tính trước đó nhưng mô bệnh học sinh thiết gan cho kết quả lành tính. Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi sau 3 tháng thấy kích thước khối u tăng nhanh và có biểu hiện xâm lấn, được chỉ định phẫu thuật cắt khối u gan và giải phẫu bệnh sau mổ cho kết quả chính xác là ung thư biểu mô tế bào gan. Điều này cho thấy giá trị sàng lọc của thuật toán GAAD bên cạnh các dấu ấn ung thư đơn lẻ và siêu âm giúp tăng độ nhạy, tránh bỏ sót chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan, tạo

thêm cơ hội phát hiện sớm cho bệnh nhân viêm gan B mạn tính, kể cả khi các xét nghiệm đơn lẻ như AFP và PIVKA-II đều âm tính.

Đánh giá hiệu năng của GAAD trong nghiên cứu này trên nhóm bệnh nhân viêm gan B được theo dõi định kỳ AFP < 20 ng/mL cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của GAAD cao hơn so với chỉ số PIVKA-II đơn lẻ. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu gần đây của tác giả Teerha Piratvisuth cùng công sự thẩm định hiệu năng của chỉ số GAAD trên 877 bệnh nhân được thu tuyển từ 10 cơ sở y tế đa quốc gia (Trung Quốc, Nhật Bản, Hongkong, Thái Lan) từ 2017 - 2021, AUC của GAAD chẩn đoán phân biệt giữa ung thư biểu mô tế bào gan và viêm gan mạn giai đoạn đầu là 91,4% (95% CI: 88,8 - 94,0%, độ nhạy 70,1%, độ đặc hiệu 93,7%), cao hơn PIVKA-II đơn lẻ có AUC là 77,5% (95%CI: 72,6 - 82,4%, độ nhạy 60,9%, độ đặc hiệu 78,4%).<sup>3</sup> Như vậy, GAAD có tiềm năng làm tăng độ nhạy sàng lọc ung thư gan nói chung và trên đối tượng viêm gan B mạn nói riêng so với chỉ sử dụng dấu ấn ung thư riêng lẻ kết hợp siêu âm như khuyến cáo quốc tế về chẩn đoán sớm ung thư biểu mô tế bào gan hiện nay. Thực tế khi bổ sung các dấu ấn ung thư gan riêng lẻ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II kết hợp với siêu âm trong sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan như khuyến cáo của Hiệp Hội Gan Mật Nhật Bản đã làm tăng tỷ lệ phát hiện sớm và tỷ lệ sống thêm 5 năm ở Nhật Bản cao hơn nhiều so với ở Mỹ.<sup>9</sup> Do đó, việc áp dụng thêm các chỉ số mới như GAAD có thể giúp cải thiện tỷ lệ này tại các quốc gia trên thế giới trong đó có Việt Nam. Ngoài ra, ngưỡng chẩn đoán sàng lọc trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi được đề xuất thấp hơn giá trị khuyến cáo của nhà sản xuất là 1,07 (độ nhạy 86,3%, độ đặc hiệu 75,7%) giúp tối ưu quy trình sàng lọc, tăng độ nhạy tránh bỏ sót khối u nhỏ giai đoạn đầu, từ đó tăng cơ hội điều trị và tỷ lệ

sống sót sau 5 năm trên quần thể người Việt Nam có viêm gan B mạn tính.

Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu này là chỉ tập hợp các bệnh nhân viêm gan B mạn theo dõi định kỳ có AFP < 20 ng/mL tại một cơ sở duy nhất, và không phân tích những yếu tố ảnh hưởng đến độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm sàng lọc ung thư gan như tình trạng xơ gan đi kèm, mức độ tổn thương, tình trạng cấp tính hay mức độ hoạt động của virus viêm gan B. Trong nghiên cứu tiếp theo, cần quan tâm đến các yếu tố gây nhiễu trong chẩn đoán sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan để đề xuất ngưỡng chẩn đoán nguy cơ theo từng thể bệnh đi kèm.

Như vậy, kết quả nghiên cứu này đã chứng minh hiệu quả lâm sàng của thuật toán GAAD trong việc phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm và tất cả các giai đoạn ở bệnh nhân viêm gan B đang được theo dõi định kỳ có AFP < 20 ng/L. Nghiên cứu sâu hơn cần được thực hiện để đánh giá lợi ích về chẩn đoán theo từng trường hợp thể bệnh đi kèm cùng hiệu quả kinh tế của việc kết hợp thuật toán vào thực hành lâm sàng hỗ trợ chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi chứng minh GAAD có độ nhạy cao hơn AFP và PIVKA II riêng lẻ trong hỗ trợ chẩn đoán sàng lọc ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân viêm gan B có AFP < 20 ng/L. Kết quả này ủng hộ việc bổ sung GAAD vào chương trình sàng lọc sớm ung thư biểu mô tế bào gan đặc biệt là trong những trường hợp AFP và PIVKA-II đều âm tính.

## LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Công ty TNHH Roche Việt Nam đã tài trợ kinh phí và phần mềm tính điểm GAAD thực hiện nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. May-Jun 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Easterbrook PJ, Luhmann N, Bajis S, et al. WHO 2024 hepatitis B guidelines: an opportunity to transform care. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. Jun 2024; 9(6): 493-495. doi:10.1016/s2468-1253(24)00089-x.
3. Piratvisuth T, Hou J, Tanwandee T, et al. Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies. *Hepatology communications*. Nov 1 2023; 7(11)doi:10.1097/hc9.0000000000000317.
4. Wen N, Cai Y, Li F, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Bioscience trends*. Mar 11 2022; 16(1): 20-30, doi:10.5582/bst.2022.01061.
5. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Quyết định số 3129/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020*,
6. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Jan 2014; 23(1): 144-53. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0870.
7. Henry Lik-Yuen Chan AV, Thomas Berg, Enrico N De Toni, Masatoshi Kudo, Jörg Trojan, Katharina Malinowsky, Peter Findeisen, Hanns-Georg Klein, Johannes Kolja Hegel, Wenzel Schöning, Konstantin Kröniger, Kairat Madin, Ashish Sharma, Teerha Piratvisuth. A comparative analysis of Elecsys GALAD and Elecsys GAAD score to detect early-stage hepatocellular carcinoma in an international cohort. *EASL ILC International Liver Congress* 22–26 June, 2022.
8. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. May 2018; 154(6): 1706-1718.e1. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.064.
9. Kudo M. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *Liver cancer*. May 2018; 7(2): 134-147. doi:10.1159/000484619.



## Summary

# THE VALUE OF THE GAAD ALGORITHM IN THE CLINICAL PERFORMANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA SCREENING IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH AFP <20NG/ML

A cross-sectional descriptive study was conducted to evaluate the diagnostic performance of hepatocellular carcinoma (UTBMTBG) in high-risk patients with chronic hepatitis B infection (VGBM); patients were routinely monitored with a negative AFP (< 20 ng/ml) using the GAAD score. The study was conducted using retrospective and prospective methods on 225 chronic hepatitis B patients with AFP < 20 ng/mL, based on the AFP and PIVKA-II tests obtained from January 2022 to July 2024 at the National Hospital of Tropical Diseases. The findings revealed that the GAAD exhibits a higher sensitivity than single AFP and PIVKA II in the differential diagnosis of UTBMTBG. The AUC of GAAD was 0.854 (95% CI: 0.800-0.907) higher than PIVKA II, which was 0.800 (95% CI: 0.737-0.862). The optimal cut-off of GAAD was 1.9, with a sensitivity of 86.3% and a specificity of 75.7%. The GAAD score could be a potential index to induce the sensitivity of early HCC screening for chronic hepatitis B patients, especially in patients with negative AFP and PIVKA-II.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis B infection, PIVKA-II, AFP, GAAD.