

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CỦA THUẬT TOÁN GALAD

Trần Thị Thắm^{1,✉}, Nguyễn Trọng Tuệ^{1,2}, Nguyễn Ích Việt¹

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu đánh giá hiệu năng chẩn đoán của thuật toán GALAD trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) và so sánh với các dấu ấn huyết thanh đơn lẻ. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 160 đối tượng, gồm 80 bệnh nhân UTBMTBG và 80 bệnh nhân viêm gan B mạn không có ung thư. Hiệu năng chẩn đoán của GALAD, AFP, AFP-L3 và PIVKA-II được đánh giá thông qua đường cong ROC, diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương (PPV) và giá trị dự đoán âm (NPV). Kết quả: GALAD cho hiệu năng chẩn đoán cao nhất với AUC đạt 0,910 (95% CI: 0,864 – 0,957), cao hơn so với PIVKA-II (0,891), AFP (0,859) và AFP-L3 (0,834). Tại ngưỡng cắt 1,29, GALAD đạt độ nhạy 96,3%, độ đặc hiệu 80,0%, PPV 82,8% và NPV 95,5%. Kết luận: Thuật toán GALAD cho hiệu năng chẩn đoán cao hơn so với các dấu ấn đơn lẻ, đặc biệt với độ nhạy và NPV cao, cho thấy tiềm năng trong sàng lọc và hỗ trợ phát hiện sớm UTBMTBG ở bệnh nhân viêm gan B.

Từ khoá: Ung thư biểu mô tế bào gan, GALAD, AFP, AFP-L3, PIVKA-II.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn cầu, với gánh nặng bệnh tật đặc biệt cao tại các quốc gia châu Á trong đó có Việt Nam.

Theo dữ liệu GLOBOCAN 2022, ung thư gan là loại ung thư đứng thứ sáu về tỷ lệ mắc mới và đứng thứ ba về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn thế giới, với khoảng 866.000 ca mắc mới và 759.000 ca tử vong trong năm 2022. Cũng theo dữ liệu này, tại Việt Nam ung thư gan hiện là loại ung thư đứng thứ hai về số ca mắc mới với 24.502 trường hợp và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu với 23.333 trường hợp tử vong trong năm 2022.¹

Trong thực hành lâm sàng, siêu âm gan kết hợp với các dấu ấn sinh học huyết thanh, đặc biệt là alpha-fetoprotein (AFP), vẫn là phương pháp sàng lọc phổ biến. Tuy nhiên, AFP có độ nhạy thấp (khoảng 40 - 60%) trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm và có thể tăng không đặc hiệu trong các bệnh gan mạn tính không ác tính. Trong vài năm trở lại đây, các marker mới như AFP-L3% và PIVKA-II đã được đưa vào nhằm cải thiện hiệu quả chẩn đoán. Dù vậy, khi sử dụng đơn lẻ các marker này vẫn tồn tại hạn chế đáng kể: AFP-L3% có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp ở giai đoạn sớm, trong khi PIVKA-II có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng thiếu vitamin K hoặc sử dụng thuốc kháng vitamin K.^{2,3}

Do đó xu hướng hiện nay là kết hợp nhiều dấu ấn sinh học và yếu tố lâm sàng nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán. Thuật toán GALAD (Gender, Age, AFP-L3%, AFP, PIVKA-II) được phát triển nhằm mục tiêu này và đã cho thấy

Tác giả liên hệ: Trần Thị Thắm

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: tranthamhmu89@gmail.com

Ngày nhận: 11/05/2026

Ngày được chấp nhận: 01/07/2026

hiệu quả hứa hẹn so với từng marker đơn lẻ. Nghiên cứu của Johnson PJ và cộng sự cho thấy GALAD đạt AUROC khoảng 0,93 - 0,97, cao hơn rõ rệt so với AFP, AFP-L3% hoặc PIVKA-II riêng lẻ, đặc biệt trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm (2). Các phân tích tiếp theo tại nhiều quần thể độc lập cũng xác nhận rằng thuật toán này cải thiện đồng thời cả độ nhạy và độ đặc hiệu, giảm tỷ lệ bỏ sót tổn thương nhỏ so với việc sử dụng một marker đơn độc.^{3,4}

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu bước đầu đã đánh giá giá trị của thuật toán GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Nghiên cứu của Đậu Quang Liêu và cộng sự thực hiện trên 64 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và 64 bệnh nhân bệnh gan mạn tính tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho thấy chỉ số GALAD có giá trị chẩn đoán cao hơn so với từng dấu ấn sinh học đơn lẻ, với AUROC đạt 0,812 và độ đặc hiệu 93,7% tại điểm cắt tối ưu 1,66.⁵ Một nghiên cứu khác của Phạm Cẩm Phương và cộng sự cũng ghi nhận việc kết hợp AFP, AFP-L3% và PIVKA-II trong thuật toán GALAD giúp cải thiện hiệu quả phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan so với sử dụng riêng lẻ từng dấu ấn sinh học.⁶ Tuy nhiên, số lượng nghiên cứu trong nước còn hạn chế và kết quả vẫn cần được xác nhận trên các quần thể bệnh nhân khác nhau do sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học, căn nguyên bệnh gan nền cũng như thực hành xét nghiệm giữa các cơ sở y tế.

Từ những cơ sở trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Đánh giá giá trị chẩn đoán của thuật toán GALAD trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan và so sánh hiệu quả của GALAD với các dấu ấn sinh học đơn lẻ gồm AFP, AFP-L3% và PIVKA-II trên quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

80 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan của Bộ Y tế (Số 3129/QĐ-BYT) có tiền sử được chẩn đoán viêm gan B theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan virus B (3310/QĐ-BYT).

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng

80 bệnh nhân viêm gan B mạn tính theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan B virus BYT (Số: 3310/QĐ-BYT), không mắc ung thư biểu mô tế bào gan được loại trừ bằng không có hình ảnh học điển hình của ung thư biểu mô tế bào gan trên CT/MR.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã phẫu thuật và điều trị; Phụ nữ có thai; Di căn gan của các ung thư khác (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng...); Bệnh nhân có tiền sử thiếu hụt vitamin K, hoặc đang dùng thuốc kháng vitamin K; Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Tháng 01/2023 đến tháng 12/2025.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu

Phương pháp chọn mẫu: lấy mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu: Theo Buderer (1996), cỡ mẫu tối thiểu để ước lượng độ nhạy/độ đặc hiệu được tính như sau:

$$n = (Z^2 \times Se \times (1 - Se)) / d^2 \times P$$

Trong đó:

- n: Số người bệnh có ung thư biểu mô tế bào gan.

- Z: Giá trị Z theo mức ý nghĩa thống kê ($Z = 1,96$ nếu $\alpha = 0,05$).

- Se: Ước lượng ban đầu của độ nhạy (hoặc đặc hiệu).

- d: Sai số chấp nhận được (thường chọn 0,1 hoặc 0,05).

- P: Tỷ lệ hiện mắc của bệnh (nếu tính độ nhạy thì $P = 1$, do chọn mẫu trong nhóm có bệnh).

Áp dụng trong nghiên cứu này, lấy mức độ nhạy mong muốn (Se) = 80 % (0,8), sai số chấp nhận $d = 0,1$ (10%), $Z = 1,96$ (độ tin cậy 95%), $p = 1$.

Thay vào công thức: $n = 61,47$.

→ Cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm chứng cần ≈ 62 bệnh nhân.

Dự phòng mất mẫu và sai số: Tính đến khả năng mất dữ liệu hoặc sai số khi thu thập, tăng thêm 10 - 20%.

Nhóm ung thư biểu mô tế bào gan: khoảng 70 - 75 bệnh nhân.

Nhóm viêm gan virus B mạn tính: khoảng 70 - 75 bệnh nhân.

Do đó, chúng tôi chọn cỡ mẫu của nghiên cứu 160 bệnh nhân bao gồm 80 bệnh nhân nhóm bệnh và 80 bệnh nhân nhóm chứng.

Chỉ số, biến số nghiên cứu

- AFP (ng/mL): Glycoprotein do gan bào thai sản xuất; ở người lớn tăng trong ung thư biểu mô tế bào gan và một số bệnh gan mạn. Ngưỡng cut-off lâm sàng được xác định là 20 ng/ml dựa trên các nghiên cứu công bố trước đó.⁷

- AFP-L3 (%): Phân nhóm AFP gắn lectin (Lens culinaris); đặc hiệu hơn cho HCC, phân ánh dạng AFP có nguồn gốc từ tế bào ung thư. Ngưỡng cut-off lâm sàng được xác định là 10% dựa trên các nghiên cứu công bố trước đó.⁷

- PIVKA-II (mAU/mL): Prothrombin bất thường do thiếu carboxyl hóa phụ thuộc vitamin K; marker liên quan tăng sinh và xâm lấn của HCC. Ngưỡng cut-off lâm sàng được xác định là 40 mAU/mL dựa trên các nghiên cứu công bố trước đó.⁷

- GALAD: Thuật toán kết hợp Gender, Age, L3 (AFP-L3), AFP, DCP (PIVKA-II). Được tính bằng công thức:

$$\text{GALAD} = -10,08 + 0,09 \times \text{tuổi} + 1,67 \times \text{giới} + 2,34 \log_{10}(\text{AFP}) + 0,04 \times (\text{AFP-L3}) + 1,33 \log_{10}(\text{PIVKA II})$$

Giới được cho bằng 1 với nam và 0 với nữ.

- Diện tích dưới đường cong ROC (AUC - Area Under Curve): chỉ số tổng hợp đánh giá khả năng phân biệt giữa bệnh và không bệnh của một xét nghiệm/mô hình. Giá trị từ 0-1; càng gần 1 càng tốt, 0,5 tương đương đoán ngẫu nhiên. Tính từ đường cong ROC bằng phương pháp Delong.

- Chỉ số Youden (Youden Index, J): thước đo hiệu quả chẩn đoán tổng hợp, được tính bằng $J = \text{độ nhạy} + \text{độ đặc hiệu} - 1$; giá trị từ 0-1, càng cao càng tốt. Thường dùng để chọn điểm cắt tối ưu trên đường ROC.

- Độ nhạy: là khả năng phát hiện đúng người có bệnh.

$\text{Độ nhạy} = \frac{\text{số dương tính thật}}{\text{số dương tính thật} + \text{số âm tính giả}} \times 100$

- Độ đặc hiệu: là khả năng xác định đúng người không bệnh.

$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{\text{số âm tính thật}}{\text{số âm tính thật} + \text{số dương tính giả}} \times 100$

- Giá trị chẩn đoán âm tính: là xác suất không bệnh khi test âm tính.

$\text{Giá trị dự đoán âm} = \frac{\text{số âm tính thật}}{\text{số âm tính thật} + \text{số âm tính giả}} \times 100$

- Giá trị chẩn đoán dương tính: là xác suất có bệnh khi test dương tính.

$\text{Giá trị dự đoán dương} = \frac{\text{số dương tính thật}}{\text{số dương tính thật} + \text{số dương tính giả}} \times 100$

Quy trình nghiên cứu

- Thu thập dữ liệu bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu từ thông tin có sẵn hồ sơ bệnh án từ tháng 01/2023 đến 12/2025 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- Tính toán các chỉ số, biến số nghiên cứu bao gồm GALAD, nồng độ trung bình các chỉ số nghiên cứu, diện tích dưới đường cong ROC, chỉ số Youden, độ nhạy, độ đặc hiệu, các giá trị chẩn đoán âm tính và dương tính.

- So sánh nồng độ trung bình, giá trị AUROC, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của các chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA II và chỉ số GALAD.

Xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê dùng trong y sinh học với phần mềm SPSS 20.0.

- Sử dụng kiểm định chi bình phương (χ^2 test) và Fisher's chính xác với trường hợp có

mẫu nhỏ hơn 5 để so sánh tỷ lệ.

- Sử dụng T-test so sánh trung bình của 2 nhóm độc lập phân bố chuẩn (tuổi, giới); Sử dụng Mann-Whitney để so sánh trung vị của 2 nhóm với các chỉ số phân bố không chuẩn (AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD).

- Phân tích DeLong được sử dụng nhằm đánh giá sự khác biệt AUC giữa GALAD và các marker khác.

3. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin nghiên cứu đều là các thông tin có sẵn trong bệnh án của bệnh nhân, không can thiệp trên bệnh nhân và quá trình chẩn đoán, điều trị của bệnh nhân. Mọi thông tin các bệnh nhân được mã hoá và giữ bảo mật an toàn. Thu thập số liệu được tiến hành một cách trung thực, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ**1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu****Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới ở nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm VGB	Nhóm UTBMTBG	p
Tuổi (TB $\pm$ SD)	52,28 $\pm$ 12,62	62,05 $\pm$ 12,378	< 0,01
Nam giới n (%)	67,5%	87,5%	0,205

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân viêm gan B và ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là 52,28 $\pm$ 12,62 và 62,05 $\pm$ 12,378. Tỷ lệ nam/nữ ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

có xu hướng cao hơn, chiếm 87,5%, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

2. Mối liên quan 3 chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD trong nhóm nghiên cứu**Bảng 2. Giá trị trung vị của AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD trong nhóm ung thư biểu mô tế bào gan và nhóm viêm gan virus B mạn tính (VGB)**

Xét nghiệm	Nhóm VGB (Median[Q1-Q3])	Nhóm UTBMTBG (Median[Q1-Q3])	p
AFP (ng/mL)	2,55 [1,55 - 10,75]	123,65 [14,2 - 2478,65]	< 0,01
AFP-L3 (%)	0,5 [0,5 - 0,5]	25,8 [7,35 - 52,8]	< 0,01
PIVKA-II (mAU/mL)	19 [13 - 24]	916 [98,5 - 9011,5]	< 0,01
GALAD	-0,98 [-2,84 - 0,75]	7,47 [4,36 - 10,63]	< 0,01

Giá trị trung vị của tất cả các chỉ điểm cao hơn rõ rệt ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan so với nhóm viêm gan B mạn; trong đó GALAD

cho thấy sự tách biệt rõ giữa hai nhóm (7,74 so với -0,33). Tất cả các khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

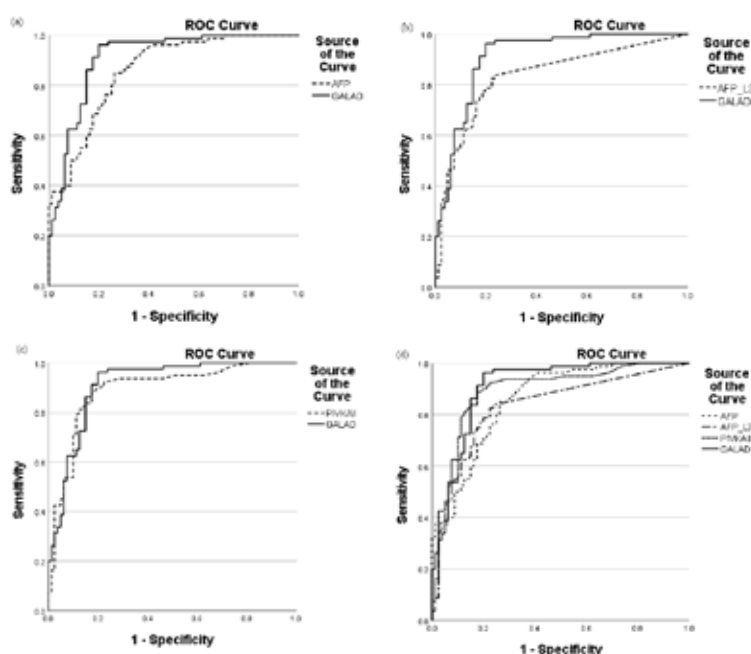
Bảng 3. Tỷ lệ thay đổi các chỉ điểm AFP, AFP-L3, PIVKA-II trong nhóm ung thư biểu mô tế bào gan và nhóm viêm gan virus B mạn tính (VGB) dựa theo các ngưỡng cut-off lâm sàng

Xét nghiệm	Nhóm VGB	Nhóm UTBMTBG	p
	n (%)	n (%)	
AFP < 20 (ng/mL)	78,8%	27,5%	< 0,01
AFP ≥ 20 (ng/mL)	21,3%	72,5%	< 0,01
AFP-L3 < 10% (%)	83,8%	30,0%	< 0,01
AFP-L3 ≥ 10 (%)	16,3%	70,0%	< 0,01
PIVKA-II < 40 (mAU/mL)	83,8%	16,3%	< 0,01
PIVKA-II ≥ 40 (mAU/mL)	16,3%	83,8%	< 0,01

Các ngưỡng lâm sàng hiện tại (AFP ≥ 20 ng/mL, AFP-L3 ≥ 10%, PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL) phân định tương đối rõ giữa ung thư biểu mô tế bào gan và VGB, với tỷ lệ vượt ngưỡng ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là

72,5%; 70,0% và 83,8%, cao hơn rõ rệt so với nhóm VGB (21,3%; 16,3% và 16,3%) và đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD



Biểu đồ 1. Đường cong đặc tính hoạt động (ROC)

(a) AFP và GALAD. (b) AFP-L3 và GALAD

(c) PIVKA-II và GALAD. (d) AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD

Giá trị ngưỡng cut-off tối ưu của chỉ số GALAD theo chỉ số Youden là 1,29 với giá trị chỉ số $J = 0,763$, tại đó diện tích dưới đường cong

ROC đạt giá trị cao nhất là 0,91 với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 96,3% và 80%.

Bảng 4. Diện tích dưới đường cong ROC của AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD

Xét nghiệm	Diện tích dưới đường cong ROC	95% CI	
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên
AFP	0,859	0,804	0,915
AFP-L3	0,834	0,768	0,899
PIVKA-II	0,891	0,838	0,944
GALAD	0,910	0,864	0,957

Đường cong ROC cho thấy GALAD nằm cao hơn so với các marker đơn lẻ trên phần lớn miền giá trị, trong khi AFP-L3 thấp hơn tương đối. Diện tích AUROC ghi nhận cao nhất ở GALAD (0,910), tiếp đến là PIVKA-II (0,891), AFP (0,859) và thấp nhất là AFP-L3 (0,834) với

các khoảng tin cậy 95% không chồng lấp hoàn toàn. Khi tiến hành kiểm định sự khác biệt bằng test DeLong cho thấy chỉ có sự khác biệt của AFP và AFP-L3 so với GALAD là có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Giá trị chẩn đoán của các chỉ số AFP, AFP-L3, PIVKA-II và GALAD

Chỉ số	AFP	AFP-L3	PIVKA-II	GALAD
Độ nhạy (%)	72,5	70,0	83,8	96,3
Độ đặc hiệu (%)	78,8	83,8	83,8	80
Giá trị dự đoán âm tính(%)	74,1	73,6	83,8	95,5
Giá trị dự đoán dương tính(%)	77,3	81,2	83,8	82,8

Thuật toán GALAD có độ nhạy cao nhất ở mức 96,3% và giá trị dự đoán âm tính cao ở mức 95,5% so với các marker đơn lẻ khác; độ đặc hiệu đạt 80% thấp hơn so với AFP-L3 và PIVKA-II là 83,8% và cao hơn AFP (78,8%).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã đánh giá giá trị chẩn đoán của thuật toán GALAD so với các dấu ấn đơn lẻ (AFP, AFP-L3, PIVKA-II) trên 160 bệnh nhân cho thấy GALAD đạt diện tích dưới đường cong ROC cao nhất (0,910; khoảng tin

cậy 95%: 0,864 - 0,957), vượt trội so với AFP (0,859), PIVKA-II (0,891) và AFP-L3 (0,834). Đường cong ROC của GALAD nằm cao hơn trên phần lớn miền giá trị, đặc biệt ở vùng trung gian - nơi phản ánh rõ nhất giá trị chẩn đoán trong thực hành lâm sàng, trong khi ở vùng độ đặc hiệu rất cao, các đường cong có xu hướng hội tụ. Điều này cho thấy ưu thế của GALAD chủ yếu nằm ở khả năng cải thiện phát hiện bệnh nhưng khả năng loại bỏ các trường hợp dương tính giả còn hạn chế. Phân tích DeLong cho thấy AUC của GALAD cao hơn AFP-L3 và

AFP với ý nghĩa thống kê, trong khi sự khác biệt giữa GALAD và PIVKA-II không đạt ý nghĩa thống kê. Kết quả này cho thấy mặc dù GALAD có xu hướng đạt hiệu năng chẩn đoán cao hơn, lợi thế của mô hình so với PIVKA-II chưa được chứng minh rõ ràng trong quần thể nghiên cứu này hoặc cỡ mẫu chưa đủ để phát hiện sự khác biệt nhỏ về AUC.

Tại ngưỡng cắt 1,29, GALAD đạt độ nhạy 96,3%, độ đặc hiệu 80%, giá trị dự đoán dương tính 82,8% và giá trị dự đoán âm tính 95,5%, cho thấy thuật toán này đặc biệt hữu ích trong việc loại trừ bệnh khi kết quả bình thường. So với AFP, GALAD cho thấy sự cải thiện rõ rệt cả về AUROC (0,910 so với 0,859) và độ nhạy (96,3% so với 72,5%), đồng thời cải thiện đáng kể giá trị dự đoán âm tính, khắc phục hạn chế của AFP vốn dễ tăng trong viêm gan mạn và có độ đặc hiệu thấp hơn (78,8%). So với AFP-L3, GALAD tiếp tục cho thấy ưu thế về khả năng phân biệt (AUROC 0,910 so với 0,834) và phát hiện bệnh (96,3% so với 70,0%), mặc dù AFP-L3 có độ đặc hiệu cao hơn (83,8%), phản ánh tính đặc hiệu sinh học tốt hơn nhưng hạn chế về độ nhạy. Đối với PIVKA-II, marker đơn lẻ có giá trị cao nhất, GALAD vẫn đạt AUROC và độ nhạy cao hơn (0,910 và 96,3% so với 0,891 và 83,8%), trong khi PIVKA-II có độ đặc hiệu nhỉnh hơn (83,8% so với 80%), cho thấy ít dương tính giả hơn nhưng có khả năng bỏ sót ca bệnh. Nhìn chung, so với các marker đơn lẻ thì GALAD cao hơn về độ nhạy về độ nhạy và giá trị dự đoán âm tính, trong khi AFP, AFP-L3 và PIVKA-II có xu hướng đạt độ đặc hiệu cao hơn nhưng hạn chế về khả năng phát hiện bệnh. Điều này phản ánh đặc điểm đánh đổi giữa nhạy và đặc hiệu khi tích hợp nhiều biến số trong một mô hình dự đoán. Đồng thời, sự khác biệt rõ rệt về điểm GALAD giữa hai nhóm (-0,98 [-2,84 - 0,75] so với 7,47 [4,36 - 10,63]; $p < 0,01$) khẳng định khả năng phân tách tốt giữa bệnh nhân ung thư và viêm gan B mạn tính.

Ưu thế về độ nhạy của GALAD chủ yếu đến từ cơ chế tích hợp đa tham số (AFP, AFP-L3, PIVKA-II, tuổi và giới), giúp thuật toán khai thác đồng thời nhiều khía cạnh sinh học của quá trình sinh ung thư biểu mô tế bào gan. Các marker thành phần phản ánh những cơ chế khác nhau của ung thư biểu mô tế bào gan như tái lập trình biểu hiện gen phôi thai (AFP), tăng fucosyl hóa glycoprotein liên quan ác tính (AFP-L3) và rối loạn carboxyl hóa prothrombin do vi môi trường thiếu vitamin K và hypoxia (PIVKA-II). Khi được kết hợp trong một mô hình hồi quy, các tín hiệu sinh học yếu hoặc không đồng nhất ở từng marker đơn lẻ có thể được khuếch đại, làm tăng khả năng phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm và cải thiện độ nhạy. Tuy nhiên, chính sự tích hợp này cũng làm giảm độ đặc hiệu tương đối. AFP và PIVKA-II đều có thể tăng trong các tình trạng không ung thư như viêm gan hoạt động, tái tạo tế bào gan hoặc rối loạn đông máu do bệnh gan mạn tính, trong khi AFP-L3 cũng có thể dao động trong một số tình huống viêm gan nặng. Bên cạnh đó, hai biến số tuổi và giới trong công thức GALAD phản ánh nguy cơ dịch tễ học nền nhưng không mang tính đặc hiệu sinh học, có thể làm tăng điểm số ở các nhóm nguy cơ cao dù chưa có ung thư thực sự.

Kết quả này tương đồng với nhiều báo cáo trong nước và quốc tế khi đánh giá giá trị chẩn đoán của điểm GALAD. Thuật toán GALAD được Johnson PJ và cộng sự phát triển ban đầu với AUROC 0,93 - 0,97, cao hơn hơn từng marker riêng lẻ, đặc biệt trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm.² Phân tích tổng hợp năm 2023 trên 15 nghiên cứu với cỡ mẫu 19.021 bệnh nhân đã báo cáo AUROC gộp của GALAD là 0,92 cho ung thư biểu mô tế bào gan mọi giai đoạn và 0,86 cho giai đoạn sớm, vượt rõ rệt so với AFP (AUROC 0,7).⁸ Tại Việt Nam, Phạm Chi Phương và cộng sự đã báo cáo AUROC của GALAD là 0,940 với ngưỡng cut-off 1,24 đạt độ nhạy 91,2%,

độ đặc hiệu 81,9%, cao hơn siêu âm và đề xuất mô hình GALADUS kết hợp.⁶ Tác giả Võ Duy Thông cũng ghi nhận AUROC 0,91, với ngưỡng cut-off -0,518 đạt độ nhạy 87,25% và độ đặc hiệu 82,98% khi nghiên cứu trên 196 mẫu.⁹ Như vậy, nghiên cứu này bổ sung thêm bằng chứng cho hiệu quả của GALAD trong bối cảnh Việt Nam vẫn chịu gánh nặng bệnh tật lớn từ ung thư biểu mô tế bào gan phát triển trên bệnh lý nền của gan đa số là VGB.

Tuy nhiên, có một số nghiên cứu ghi nhận kết quả khác biệt về giá trị của GALAD, chủ yếu liên quan đến ngưỡng độ nhạy, độ đặc hiệu và ngưỡng cut-off tối ưu. Nhiều nghiên cứu trên thế giới sử dụng ngưỡng âm trong khoảng -0,63 đến -0,77 với độ đặc hiệu cao lên đến trên 90%, trong khi các nghiên cứu châu Á và cụ thể là Việt Nam thường tìm thấy ngưỡng tối ưu có xu hướng dương tính cao, đồng thời độ đặc hiệu chưa cho thấy sự vượt trội so với các marker đơn lẻ.^{5,6,8} Điều này có thể giải thích bởi nhiều nguyên nhân, tiêu biểu nhất phải kể đến căn nguyên bệnh lý gan nền chiếm ưu thế ở Việt Nam và Châu Á là VGB, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng HBV có xu hướng làm tăng mạnh AFP và PIVKA-II hơn so với HCV hoặc NAFLD/NASH phổ biến ở các nước. Do đó, điểm GALAD ở nhóm bệnh và nhóm chứng thường cao hơn dẫn tới điểm cut-off tối ưu có xu hướng dương mạnh, đặc biệt khi so sánh với các mô hình nghiên cứu sử dụng nhóm chứng là bệnh nhân khỏe mạnh hoặc viêm gan giai đoạn sớm. Sự khác biệt về phương pháp xét nghiệm cũng có thể ảnh hưởng đáng kể đến kết quả. Các marker như AFP, AFP-L3 và PIVKA-II được định lượng bằng nhiều kỹ thuật khác nhau với độ nhạy và độ đặc hiệu không đồng nhất, dẫn đến sai khác giá trị đo giữa các nghiên cứu. Do đó, cùng một thuật toán GALAD nhưng dữ liệu đầu vào khác nhau có thể làm thay đổi điểm số, ngưỡng cut-off và giá trị chẩn đoán.

Sự khác biệt về ngưỡng cắt không làm giảm giá trị của GALAD mà phản ánh nhu cầu hiệu chỉnh theo căn nguyên bệnh, giai đoạn và đặc điểm dân số; trên thực tế, AUROC vẫn duy trì cao ổn định qua đa số các nghiên cứu trong nước và quốc tế. Thuật toán GALAD không chỉ có giá trị chẩn đoán cao mà còn an toàn vì chỉ dựa trên xét nghiệm huyết thanh, không xâm lấn. Hiệu quả thể hiện qua khả năng hỗ trợ phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan và giảm nguy cơ can thiệp không cần thiết. Tính khả thi được đánh giá cao do xét nghiệm có sẵn tại nhiều cơ sở y tế, dễ kết hợp với siêu âm để nâng cao hiệu quả sàng lọc. Về chi phí, áp dụng GALAD có thể tiết kiệm lâu dài nhờ phát hiện bệnh sớm và giảm biến chứng, mặc dù cần đánh giá chi phí lợi ích chính thức. Với độ nhạy rất cao và giá trị dự đoán âm tính lớn, GALAD đặc biệt hữu ích trong loại trừ ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn. Đồng thời, khi kết hợp với siêu âm có thể nâng cao hiệu quả sàng lọc sớm, phù hợp triển khai trong thực hành lâm sàng.

Nghiên cứu có một số hạn chế gồm cỡ mẫu còn hạn chế, được thực hiện tại một trung tâm duy nhất và sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, do đó có thể ảnh hưởng đến tính đại diện và khả năng khái quát hóa kết quả. Bên cạnh đó, nghiên cứu chưa đánh giá riêng nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm, vì vậy cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và đa trung tâm để xác nhận thêm các kết quả này.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tại ngưỡng cắt 1,29, thang điểm GALAD đạt diện tích dưới đường cong ROC cao nhất (0,91) với độ nhạy 96,3%, độ đặc hiệu 80%, cao hơn so với các marker đơn lẻ trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Những kết quả gợi ý GALAD có thể là một

công cụ hỗ trợ hữu ích trong phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan trên bệnh nhân viêm gan B mạn. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế đa trung tâm để đánh giá và khẳng định thêm giá trị ứng dụng của thang điểm này.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Lãnh đạo Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện và hỗ trợ trong quá trình thu thập số liệu và triển khai 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 Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. 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.* 2014; 23(1): 144-153.
3. Berhane S, Toyoda H, Tada T, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 775-782.
4. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with chronic liver disease. *Gastroenterology.* 2016; 151(5): 1140-1152.e3.
5. Đâu Quang Liêu, Trần Ngọc Ánh. Giá trị của điểm GALAD trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108.* 2021; 17(Special Issue): 113-119. doi:10.52389/ydls.v17iDB.1263.
6. Phuong PC, Khoa MT, Loi NT, et al. GALAD score and a proposal for GALADUS model for detecting hepatocellular carcinoma in Vietnamese patients with chronic liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024; 28(3): 1111-1122. doi:10.26355/eurrev_202402_35348.
7. Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition). *Liver Cancer.* 2022; 11(4): 331-356. doi:10.1159/000525495.
8. Guan MC, Wang Y, Wang LW, et al. The performance of GALAD score for diagnosing hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023; 12(3): 949. doi:10.3390/jcm12030949.
9. Vo TD, Mai SH, Lam HT. Evaluating the GALAD score for detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2025; 59(9): 915-919. doi:10.1097/MCG.0000000000002097.

Summary

EVALUATION OF THE DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF THE GALAD SCORE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

This study was conducted to evaluate the diagnostic performance of the GALAD score in detecting hepatocellular carcinoma (HCC) and to compare it with individual serum biomarkers. Methods: This cross-sectional study included 160 subjects, 80 patients with HCC and 80 patients with chronic hepatitis B without cancer. The diagnostic performance of GALAD, alpha-fetoprotein (AFP), AFP-L3, and PIVKA-II was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). Results: The GALAD score demonstrated the highest diagnostic performance with an AUC of 0.910 (95% CI: 0.864 – 0.957), outperforming PIVKA-II (0.891), AFP (0.859), and AFP-L3 (0.834). At the optimal cut-off value of 1.29, GALAD achieved a sensitivity of 96.3%, specificity of 80.0%, PPV of 82.8%, and NPV of 95.5%. Conclusion: The GALAD score showed superior diagnostic performance compared with individual biomarkers, particularly in terms of sensitivity and negative predictive value. These findings suggest that GALAD is a promising tool for screening and supporting early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, GALAD, AFP, AFP-L3, PIVKA-II.