

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PIVKA-II HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ AFP BÌNH THƯỜNG

*Nguyễn Đắc Thắng¹, Hoàng Xuân Sử¹
Nguyễn Văn Mạnh², Dương Quang Huy^{1,3*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonists II) huyết tương và mối liên quan với một số đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) có AFP (alpha-fetoprotein) bình thường. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 51 BN UTBMTBG có AFP bình thường điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ) 108. Định lượng PIVKA-II huyết tương theo phương pháp miễn dịch vi hạt huỳnh quang (fluorescent microsphere immunoassay - FMIA) trên máy Architect *ci16200*. **Kết quả:** Trung vị nồng độ PIVKA-II huyết tương ở BN UTBMTBG có AFP bình thường là 89,22 mAU/mL, trong đó tăng PIVKA-II > 40 mAU/mL gặp ở 78,4% BN. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PIVKA-II huyết tương với kích thước khối u và tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC) ở BN UTBMTBG có AFP bình thường. **Kết luận:** PIVKA-II huyết tương tăng ở BN UTBMTBG và có liên quan đến gánh nặng khối, cho thấy đây là dấu ấn hữu ích trong chẩn đoán và tiên lượng UTBMTBG có AFP bình thường.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan; AFP; PIVK-II.

STUDY ON PLASMA PIVKA-II CONCENTRATION IN PATIENTS WITH NORMAL-AFP HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Abstract

Objectives: To evaluate the plasma PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonists II) concentration and its correlation with certain tumor characteristics

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

³Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Dương Quang Huy (huyduonghvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 03/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 10/9/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50si4.1488>

and disease stages in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have normal AFP (alpha-fetoprotein) levels. **Methods:** A cross-sectional descriptive, analytical study was conducted on 51 patients with normal AFP levels diagnosed with HCC, treated at Military Hospital 103 and Military Central Hospital 108. Plasma PIVKA-II was quantified using a fluorescent microsphere immunoassay on the Architect *ci16200* machine. **Results:** The median plasma PIVKA-II concentration in patients with normal AFP levels was 89.22 mAU/mL, with elevated PIVKA-II > 40 mAU/mL found in 78.4% of patients. There was a statistically significant correlation between plasma PIVKA-II concentration and the tumor size, as well as portal vein thrombosis status, in patients with normal AFP levels. **Conclusion:** Elevated plasma PIVKA-II is observed in patients with HCC and is associated with tumor burden, indicating that it is a useful marker for the diagnosis and prognosis of HCC with normal AFP levels.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; AFP; PIVKA-II.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chẩn đoán UTBMTBG theo các hướng dẫn hiện nay dựa trên chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính (CLVT) đa dãy hoặc cộng hưởng từ), cùng với xét nghiệm dấu ấn ung thư và sinh thiết gan trong một số trường hợp không điển hình [1, 2]. Trong các dấu ấn sinh học, AFP huyết tương vẫn là dấu ấn được sử dụng rộng rãi nhất để sàng lọc, chẩn đoán, tiên lượng và đánh giá hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, 30 - 40% BN UTBMTBG có nồng độ AFP bình thường (< 20 ng/mL), với triệu chứng lâm sàng nhẹ và không đặc hiệu, khối u thường kích thước nhỏ, đặc điểm hình ảnh không điển hình khi so sánh với BN UTBMTBG có AFP tăng nên chẩn đoán dễ bỏ sót và đa phần phải thực hiện sinh thiết gan để xác chẩn [3 - 5]. Do vậy, việc tìm ra dấu ấn sinh học có thể thay

thế AFP trong trường hợp AFP bình thường là vấn đề rất cần thiết.

Hiện nay, bên cạnh AFP, còn có hai chỉ dấu quan trọng giúp chẩn đoán UTBMTBG là AFP-L3 và PIVKA-II. AFP-L3 được xác định với độ nhạy không cao và cũng ít có giá trị chẩn đoán UTBMTBG trong trường hợp AFP bình thường [3]. Trong khi đó, PIVKA-II lại cho thấy biểu hiện dương tính ở > 90% BN UTBMTBG và > 50% BN UTBMTBG với AFP bình thường có tăng nồng độ PIVKA-II. Do đó, PIVKA-II được xem như một dấu ấn giúp chẩn đoán, theo dõi đáp ứng điều trị cũng như tái phát và tiên lượng độc lập cho nhóm BN có AFP huyết tương bình thường [4, 6].

Hiện nay ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu đề cập đến sự biến đổi nồng độ PIVKA-II huyết tương ở BN UTBM

tế bào gan có AFP bình thường. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá sự biến đổi nồng độ PIVKA-II huyết tương và mối liên quan với một số đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh ở BN UTBMTBG có AFP bình thường.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 51 BN UTBMTBG có AFP bình thường điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 5/2023 - 5/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán UTBMTBG theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam (2020): BN > 18 tuổi có khối u gan trên chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm nồng độ AFP huyết tương < 20 ng/mL và kết quả mô bệnh học qua sinh thiết gan là UTBMTBG [2].

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có tiền sử thiếu hụt vitamin K hoặc đang dùng các thuốc kháng vitamin K; có chống chỉ định sinh thiết gan qua da; mảnh sinh thiết gan nhỏ không đạt yêu cầu; không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có phân tích.

* *Nội dung nghiên cứu:*

Tất cả BN lựa chọn vào nghiên cứu đều được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm đánh giá chức năng gan, nồng độ AFP huyết tương, chụp CLVT đa

dãy để xác định các đặc điểm khối u gan gồm vị trí khối u (gan phải, gan trái, toàn gan), số lượng u, kích thước khối u (đường kính lớn nhất của khối u), tình trạng huyết khối TMC và di căn ngoài gan. Tiến hành sinh thiết gan theo đúng quy trình kỹ thuật của Bộ Y tế để xác chẩn UTBMTBG bằng mô bệnh học.

Đánh giá giai đoạn bệnh UTBMTBG theo hệ thống phân chia giai đoạn Barcelona (BCLC) (2022) gồm giai đoạn rất sớm (0), giai đoạn sớm (A), giai đoạn trung gian (B), giai đoạn tiến triển (C) và giai đoạn cuối (D) [1].

* *Định lượng PIVKA-II huyết tương:* BN nhịn ăn sáng, lấy 3mL máu toàn phần chống đông EDTA hoặc Lithium heparin, tách huyết tương và định lượng lần đầu khi BN được chẩn đoán UTBMTBG theo phương pháp FMIA, thực hiện trên máy Architect *ci16200* tại Module Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Miễn dịch, Bệnh viện TWQĐ 108.

Giá trị tham chiếu bình thường của PIVKA-II ≤ 40 mAU/mL.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê SPSS 26.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y thông qua (Quyết định số 88/HĐĐĐ ngày 19/8/2024). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới tính của nhóm BN nghiên cứu (n = 51).

Đặc điểm		Giá trị
Nam/Nữ		46/5
Lứa tuổi	< 40	0 (0,0%)
	40 - 59	13 (25,5%)
	≥ 60	38 (74,5%)
Tuổi trung bình		64,76 ± 9,99

BN chủ yếu là nam giới (46 BN, chiếm 90,2%), tỷ lệ nam/nữ là 9,0 lần. Lứa tuổi ≥ 60 tuổi chiếm 74,5%, tuổi trung bình là 64,76 ± 9,99.

Bảng 2. Gánh nặng khối u và giai đoạn bệnh theo BCLC (n = 51).

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng u	1	60,8
	2	21,6
	≥ 3	17,6
Đường kính khối u (cm)	< 5	62,7
	≥ 5	37,3
Huyết khối TMC	Không	96,1
	Có	3,9
Di căn ngoài gan	Không	78,4
	Có	21,6
Giai đoạn BCLC	0/A	31,4
	B	43,1
	C	25,5

Đa số BN có 1 khối u (60,8%) với kích thước < 5cm (62,7%), 3,9% có huyết khối TMC, 21,6% di căn ngoài gan và 43,1% ở giai đoạn trung gian.

Bảng 3. Nồng độ PIVKA-II huyết tương ở nhóm BN nghiên cứu (n = 51).

Nồng độ PIVKA-II		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Nồng độ PIVKA-II (mAU/mL)	< 40	11	21,6
	40 - 400	28	54,9
	> 400	12	23,5
Trung vị (tứ phân vị)		89,22 (41,84 - 329,32)	

Nồng độ PIVKA-II của BN nghiên cứu là 89,22 (41,84 - 329,32) mAU/mL, chủ yếu nồng độ PIVKA-II trong khoảng 40 - 400 mAU/mL (54,9%), tiếp theo là > 400 mAU/mL (23,5%) và < 40 mAU/mL (chỉ 21,6%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ PIVKA-II huyết tương với gánh nặng khối u và giai đoạn UTBMTBG (n = 51).

Gánh nặng khối u và giai đoạn bệnh		Nồng độ PIVKA-II (mAU/mL)	p
Số lượng u	1 (n = 31)	67,41 (41,84 - 237,50)	0,402
	2 (n = 11)	233,50 (73,95 - 1532,00)	
	≥ 3 (n = 9)	275,54 (27,02 - 5711,00)	
Đường kính khối u (cm)	< 5 (n = 32)	73,71 (37,61 - 217,72)	0,019
	≥ 5 (n = 15)	124,60 (48,80 - 329,32)	
Huyết khối TMC	Không (n = 19)	73,95 (41,84 - 237,50)	0,047
	Có (n = 2)	5664,12 (1532,00 - 9796,24)	
Di căn ngoài gan	Không (n = 40)	116,80 (37,61 - 595,49)	0,982
	Có (n = 11)	56,85 (49,94 - 268,05)	
Giai đoạn BCLC	0/A (n = 16)	100,21 (49,35 - 231,08)	0,589
	B (n = 22)	64,67 (27,44 - 1041,36)	
	C (n = 13)	122,40 (54,84 - 1532,00)	

Nồng độ PIVKA-II huyết tương ở BN UTBMTBG có AFP bình thường tăng cao hơn rõ rệt ở nhóm BN có khối u kích thước $\geq 5\text{cm}$ và xâm lấn TMC so với nhóm BN có u kích thước $< 5\text{cm}$ ($p = 0,019$) và không có huyết khối TMC ($p = 0,047$), trong khi không ghi nhận mối liên quan giữa nồng độ PIVKA-II với số lượng u, tình trạng di căn và giai đoạn bệnh.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình của BN UTBMTBG có AFP bình thường là $64,76 \pm 9,99$, nam giới chiếm ưu thế (90,2%), phù hợp với đặc điểm dịch tễ học chung của UTBMTBG tại Việt Nam [7, 8], cũng như đặc điểm của nhóm BN UTBMTBG có AFP bình thường trong nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới [5, 6].

Về đặc điểm khối u, chúng tôi ghi nhận 60,8% số BN trong nghiên cứu có 1 khối u và 62,3% khối u có kích thước $< 5\text{cm}$, trong đó chỉ có 2 BN (3,9%) xâm lấn TMC. Như vậy, UTBMTBG có AFP bình thường có gánh nặng khối u nhẹ hơn, phát hiện ở giai đoạn có thể điều trị triệt căn khá cao (31,4%) và do vậy, có tiên lượng tốt hơn, tương tự như kết quả nghiên cứu của Li L và CS (2017) trên 112 BN UTBMTBG có AFP $< 20\text{ ng/mL}$ cho thấy 71,1% BN có 1 khối u, tỷ lệ huyết khối TMC chỉ

chiếm 6,3% và giai đoạn 0/A chiếm đến 60,7% [5].

PIVKA-II được ghi nhận tăng ở 78,4% BN (trên ngưỡng 40 mAU/mL), trong khi AFP vẫn trong giới hạn bình thường. Nghiên cứu của Pan YX và CS (2021) trên 1.830 BN UTBMTBG có AFP bình thường cũng ghi nhận tỷ lệ tăng PIVKA-II là 66,2% [9]. Như vậy, PIVKA-II có giá trị phát hiện UTBMTBG ngay cả khi AFP không tăng, phù hợp với các kết quả nghiên cứu khác.

Ngoài ra, chúng tôi còn nhận thấy có mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ PIVKA-II huyết tương với kích thước khối u, huyết khối TMC, cho thấy vai trò của PIVKA-II không chỉ trong chẩn đoán mà còn có giá trị tiên lượng. Nghiên cứu của Bùi Thị Lan Anh và CS (2023) ứng dụng PIVKA-II huyết thanh để chẩn đoán UTBMTBG cho thấy nồng độ PIVKA-II có mối liên quan với kích thước u, khối u có kích thước $> 5\text{cm}$ có nồng độ PIVKA-II cao hơn đáng kể so với những BN có khối u gan $< 5\text{cm}$, đồng thời trong nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên quan với giai đoạn bệnh UTBMTBG theo BCLC, ở đó giai đoạn muộn (BCLC B - D) có nồng độ PIVKA-II cao hơn so với giai đoạn sớm (BCLC 0 - A) [8]. Nghiên cứu của Liu Z và CS (2020) trên 87 BN UTBMTBG có AFP $< 20\text{ ng/mL}$, nồng độ PIVKA-II huyết tương ở nhóm UTBMTBG

giai đoạn tiến triển cao hơn rõ rệt so với nhóm BN UTBMTBG giai đoạn sớm (406 so với 34 mAU/mL, $p < 0,001$) [6]. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan này có lẽ do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ (chỉ có 51 BN).

KẾT LUẬN

Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ PIVKA-II huyết tương ở BN UTBMTBG có AFP bình thường là 89,22 (41,84 - 329,32) mAU/mL, trong đó tăng PIVKA-II > 40 mAU/mL gặp ở 78,4% số BN.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PIVKA-II huyết tương với kích thước khối u và tình trạng huyết khối TMC ở BN UTBMTBG có AFP bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022; 76(3):681-693.
2. 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 7 năm 2020.
3. Park SJ, Jang JY, Jeong SW, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(11):e5811.
4. Wang T and Zhang KH. New blood biomarkers for the diagnosis of AFP-negative hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2020; 10:1316.
5. Li L, Chen J, Xu W, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma patients with normal serum alpha-fetoprotein level: A study of 112 consecutive cases. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018; 14(5):e336-e340.
6. Liu Z, Wu M, Lin D, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin is a favorable biomarker for the early diagnosis of alfa-fetoprotein-negative hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Int Med Res*. 2020; 48(2):300060520902575.
7. Nguyễn Công Long, Đàm Thị Phương. Một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2018 - 2019. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 2022; 32(2):123-128.
8. Bùi Thị Lan Anh, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Nguyễn Đức Tuấn và CS. Nghiên cứu giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của nồng độ PIVKA-II huyết thanh. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 529(Chuyên đề):105-111.
9. Pan YX, Sun XQ, Hu ZL, et al. Prognostic values of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin in hepatocellular carcinoma in China: An analysis of 4792 patients. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021; 8:657-670.