

HÌNH ẢNH PET-CT TRÊN BỆNH NHÂN SAU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ PIVKA-II HOẶC AFP-L3 CAO

Cao Văn Khánh¹, Lê Nho Quốc², Ngô Văn Tấn²,
Nguyễn Hoàng Ái Ly², Nguyễn Xuân Cảnh²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Có nhiều phương pháp hình ảnh trong theo dõi điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG). Nghiên cứu nhằm khảo sát hình ảnh PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) với thuốc phóng xạ F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) trong theo dõi UTBMTBG có PIVKA-II (Protein induced by the absence of vitamin K or antagonist II) hoặc AFP-L3 cao.

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu những bệnh nhân UTBMTBG sau điều trị, theo dõi có nồng độ huyết thanh PIVKA-II >40 mAU/ml hoặc AFP-L3 >10 % và có ghi hình FDG PET/CT với CT động nhằm khảo sát đặc điểm hình ảnh FDG PET/CT trong sự tương quan với nồng độ PIVKA-II và AFP-L3 (Lens culinaris agglutinin-reactive AFP).

Kết quả: 42/48 bệnh nhân trong nghiên cứu (chiếm 87,5%) có tổn thương trên hình ảnh FDG PET/CT, trong đó 16 bệnh nhân (33,3 %) có tổn thương ở gan, 10 bệnh nhân (20,8 %) có tổn thương ngoài gan và 16 bệnh nhân (33,3 %) có tổn thương ở gan và ngoài gan. 26/48 bệnh nhân (54,2%) có tổn thương ngoài gan: di căn phổi (31,2 %), hạch ở xa (16,6 %), phúc mạc (8,3 %), hạch vùng (6,2 %), xương (6,2 %) và thượng thận (2,1 %).

Tỷ lệ AFP-L3 trung bình là 40,6 % ở nhóm bệnh nhân có tổn thương và 11,7 % ở nhóm không phát hiện tổn thương ($p = 0,02$). Không có sự khác biệt ý nghĩa về nồng độ PIVKA-II giữa 2 nhóm bệnh nhân.

Kết luận: Ở bệnh nhân UTBMTBG đã điều trị có nồng độ huyết thanh PIVKA-II hoặc AFP-L3 cao, thì FDG-PET/CT với CT động đóng vai trò quan trọng trong việc

¹ Bệnh viện Quân y 175; ²Bệnh viện Chợ Rẫy

Người phản hồi (Corresponding): Cao Văn Khánh (cvkhanh175@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/7/2021, ngày phản biện: 16/8/2021

Ngày bài báo được đăng: 30/9/2021

phát hiện các tổn thương. Cần xem xét chỉ định FDG PET/CT khi kết quả hình ảnh thường qui không phát hiện được tổn thương hoặc khi muốn đánh giá kỹ hơn và phát hiện thêm các tổn thương khác trong cơ thể.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG), PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography), FDG (F-18 Fluorodeoxyglucose), PIVKA-II và AFP-L3.

CHARACTERISTICS OF FDG PET/CT IN TREATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH HIGH LEVELS OF PIVKA-II OR AFP-L3

ABSTRACT

Objective: Many diagnostic imaging modalities are used in follow-up of treated hepatocellular carcinoma (HCC). The aim of this study is to investigate characteristics of FDG PET/CT in follow-up of treated HCC with elevated levels of PIVKA-II or AFP-L3.

Patients and methods: A retrospective study analyzed treated HCC patients who had PIVKA-II >40 mAU/ml or AFP-L3 >10% and underwent FDG PET/CT with dynamic CT. We investigated PET/CT imaging characteristics in correlation with serum PIVKA-II and AFP-L3.

Results: FDG PET/CT detected lesions in 42 of 48 patients (87.5 %), including hepatic lesions in 16 (33,3 %), extrahepatic lesions in 10 (20,8 %) and both in 16 patients (33,3 %). 26 of 48 patients (54,2 %) had extrahepatic lesions: lung (31.2 %), distal lymph node (16.6 %), peritoneum (8,3 %), regional lymph node (6.2 %), bone (6.2 %) and adrenal gland (2.1 %).

Mean AFP-L3 value was 40,6 % in group of patients with lesions in PET/CT and 11.7 % in patients without lesions (p = 0.02). There was no difference on PIVKA-II value between both groups.

Conclusion: In patients with treated HCC with high serum concentration of PIVKA-II or AFP-L3, FDG PET/CT played an important role in detection of lesions. The indication for FDG PET/CT should be considered when negative conventional imaging or to further evaluate and find out further lesions.

Keywords: Hepatocellular cancer (HCC), PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography), FDG (F-18 Fluorodeoxyglucose), PIVKA-II and AFP-L3.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào gan nguyên phát (UTBMTBG) là loại ung thư thường gặp

nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư ở nước ta [8]. Các phương pháp chẩn đoán như CT, MRI, siêu âm

được sử dụng thường qui trong chẩn đoán và theo dõi UTBMTBG. Tình huống lâm sàng khó khăn đặt ra như trường hợp UTBMTBG sau điều trị có chỉ số PIVKA-II hoặc AFP-L3 huyết thanh cao, hình ảnh thường qui không phát hiện tổn thương hoặc có tổn thương chưa xác định, thì cần khảo sát thêm những phương pháp chẩn đoán khác.

Một phương pháp chẩn đoán kết hợp giữa hình ảnh chuyển hóa và cấu trúc, đó là ghi hình PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) với thuốc phóng xạ F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG, một chất tương tự glucose) đã đang được ứng dụng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh lý ung thư. FDG PET/CT thường không được chỉ định trong chẩn đoán tổn thương nguyên phát nhưng đã có sử dụng trong theo dõi sau điều trị UTBMTBG [2]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm (1) khảo sát đặc điểm hình ảnh FDG PET/CT và (2) mối tương quan giữa kết quả chẩn đoán PET/CT với nồng độ huyết thanh PIVKA-II và AFP-L3 ở bệnh nhân UTBMTBG sau điều trị có PIVKA-II hoặc AFP-L3 cao.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTBMTBG được chẩn đoán dựa theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát”

theo quyết định 5250/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 28/12/2012 tại bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2016 đến 2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân UTBMTBG sau điều trị có nồng độ huyết thanh PIVKA-II >40 mAU/ml và/hoặc AFP-L3 $>10\%$ và có ghi hình FDG PET/CT với CT gan động.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có bệnh ung thư khác kèm theo, đang sử dụng các thuốc kháng đông kháng vitamin K, nồng độ glucose huyết thanh ≥ 150 mg/dl trước khi ghi hình FDG PET/CT.

Cỡ mẫu: Mẫu nghiên cứu được thu thập theo kiểu thuận tiện, liên tục.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả

Tiến hành nghiên cứu: Thu thập hồ sơ bệnh án, phân tích hình ảnh PET/CT sẵn có.

Thiết bị nghiên cứu: Hệ thống máy trình bày kết quả PET/CT.

Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS version 20.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 48 bệnh nhân gồm 39 nam và 9 nữ (từ 26 đến 80 tuổi, trung bình $56,8 \pm 12,8$ tuổi) được chẩn đoán là

UTBMTBG và đã điều trị bằng một hoặc nhiều phương pháp như phẫu thuật, nút mạch hóa chất, phá hủy khối u gan tại chỗ bằng sóng cao tần hoặc bằng vi sóng.

3.2. Hình ảnh FDG PET/CT

Tất cả bệnh nhân đều được ghi hình FDG PET/CT với CT gan động. Kết quả cho thấy 42/48 bệnh nhân (87,5 %) có tổn thương như trong bảng 1:

Bảng 1: Kết quả chẩn đoán trên hình ảnh FDG PET/CT

Kết quả FDG PET/CT	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tổn thương ở gan	16	33,3
Tổn thương ở gan và ngoài gan	16	33,3
Tổn thương ngoài gan	10	20,8
Không có tổn thương	6	12,6

Trong 32/48 bệnh nhân (66,6 %) có tổn thương gan trên hình ảnh FDG PET/CT, 25 bệnh nhân có tổn thương gan được phát hiện nhờ dấu hiệu tăng hấp thu FDG trên hình ảnh PET kèm hoặc không kèm bất thuốc cản quang và 7 bệnh nhân còn lại có tổn thương gan được phát hiện nhờ đặc tính bất thuốc cản quang nhưng không tăng hấp thu FDG. Mức độ chuyển hóa của các tổn thương gan được phát hiện trên hình ảnh FDG PET/CT được định

lượng nhờ vào giá trị hấp thu chuẩn tối đa $\text{maxSUV} = 5,7 \pm 2,5$ (2,5 - 12,6). Tỷ lệ hấp thu FDG giữa tổn thương gan và mô gan lành là $2,2 \pm 1,1$.

Ngoài ra, 26/48 bệnh nhân (54,2 %) có tổn thương ngoài gan, bao gồm di căn hạch vùng, phúc mạc, thượng thận, phổi, xương và hạch ở xa. Mức độ chuyển hóa của các tổn thương ngoài gan được phát hiện trên hình ảnh FDG PET/CT như trong bảng 2.

Bảng 2: Mức độ hấp thu FDG của tổn thương ngoài gan trên hình ảnh FDG PET/CT

Tổn thương	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	maxSUV	
			Trung bình	Khoảng
Phổi	15	31,2	$4,7 \pm 4,2$	0,5 - 12,0
Hạch ở xa	8	16,6	$8,0 \pm 4,7$	3,0 - 16,5
Phúc mạc	4	8,3	$3,0 \pm 2,0$	0,5 - 5,3
Hạch vùng	3	6,2	$11,3 \pm 9,3$	3,0 - 21,4
Xương	3	6,2	$7,1 \pm 7,4$	0,5 - 12,0
Thượng thận	1	2,1	6,0	

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Đánh giá sự tương hợp giữa kết quả chẩn đoán của hình ảnh FDG PET/CT và chẩn đoán thường qui (MRI, CT vùng bụng chậu, X quang hoặc CT phổi) cho thấy hình ảnh PET/CT đã phát hiện 42/48 bệnh nhân (87,5 %) có tổn thương, trong khi phương pháp chẩn đoán thường qui phát hiện 24/48 bệnh nhân (50 %) có tổn thương trước khi ghi hình PET/CT. Có sự tương hợp yếu về kết quả chẩn đoán giữa 2 phương pháp với hệ số Kappa = 0,35 (bảng 3).

Bảng 3: Sự tương hợp về kết quả chẩn đoán giữa FDG PET/CT và chẩn đoán thường qui

		Kết quả FDG PET/CT				Tổng cộng
		0	1	2	3	
Kết quả chẩn đoán thường qui	0	6	12	3	3	24
	1	0	4	3	0	7
	2	0	0	6	0	6
	3	0	0	4	7	11
Tổng cộng		6	16	16	10	48

Hệ số Kappa = 0,35.

3.3. Sự tương quan kết quả chẩn đoán FDG PET/CT với nồng độ PIVKA-II và AFP-L3

Nồng độ huyết thanh PIVKA-II, AFP-L3 và AFP ở nhóm bệnh nhân có tổn thương cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có tổn thương trên hình ảnh FDG PET/CT. Tuy nhiên, chỉ có nồng độ AFP-L3 là có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$) giữa 2 nhóm (bảng 4).

Bảng 4: Nồng độ PIVKA-II, AFP-L3 và AFP trong nhóm bệnh nhân có tổn thương và không có tổn thương trên hình ảnh FDG PET/CT

Hình ảnh FDG PET/CT	Nồng độ huyết thanh	Trung vị	Trung bình ± độ lệch chuẩn	Giá trị p
Có tổn thương	PIVKA-II (mAU/ml)	314	2021 ± 5373	0,43
Không có tổn thương		95	276 ± 402	

Có tổn thương	AFP-L3 (%)	40	41 ± 30	0,02
Không có tổn thương		11	12 ± 11	
Có tổn thương	AFP (ng/ml)	598	2774 ± 8909	0,8
Không có tổn thương		296	1864 ± 3918	

4. BÀN LUẬN

4.1. Hình ảnh FDG PET/CT

Ghi hình FDG PET/CT cung cấp những thông tin về chuyển hóa glucose và cấu trúc tổn thương đang được ứng dụng trong lĩnh vực ung thư để chẩn đoán, phân chia giai đoạn, đánh giá đáp ứng điều trị và phát hiện tổn thương tái phát, di căn. Trong UTBMTBG, FDG PET/CT chưa được chỉ định trong chẩn đoán u nguyên phát, trong khi chỉ định trong theo dõi sau điều trị vẫn đang còn tranh luận.

So sánh với tế bào bình thường, các tế bào ung thư có biểu hiện cao thành phần protein vận chuyển glucose vào trong tế bào (Glut-1: glucose transporter type 1), hoạt động mạnh của men hexokinase để chuyển hóa glucose trong tế bào ung thư và hoạt động tương đối yếu của men Glucose-6-phosphatase đẩy glucose ra ngoài tế bào. Tất cả đặc điểm này giúp hấp thu và bắt giữ glucose cao trong tế bào ung thư, biểu hiện gián tiếp là tăng hấp thu FDG trên hình ảnh PET/CT. Trong UTBMTBG, mức độ hấp thu FDG thay đổi tùy thuộc vào bản chất sinh học của

tế bào ung thư gan. Phần lớn UTBMTBG biệt hóa tốt và biệt hóa trung bình thường không tăng hấp thu FDG do biểu hiện thấp Glut-1 và tăng hoạt động men Glucose-6-phosphatase. Ngược lại, UTBMTBG biệt hóa kém sẽ tăng hoạt động chuyển hóa glucose nhiều, nên thường tăng hấp thu FDG trên hình ảnh PET/CT do biểu hiện cao Glut-1 và giảm hoạt động men Glucose-6-phosphatase trong tế bào [3]. Trong khi tỷ lệ UTBMTBG biệt hóa kém đã được ghi nhận trong nghiên cứu ở nước ngoài khoảng 22,8 % [10], một nghiên cứu ở bệnh viện Việt Đức cho thấy tỷ lệ UTBMTBG biệt hóa tốt-vừa là 33,8% và biệt hóa kém là 66,8% [1]. Điều này có thể suy diễn rằng UTBMTBG ở dạng biệt hóa kém chiếm một tỷ lệ khá cao và ứng dụng FDG PET/CT có thể đóng một vai trò đáng kể.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy FDG PET/CT với CT gan động đã phát hiện 87,5 % số bệnh nhân có tổn thương ở những bệnh nhân UTBMTBG sau điều trị, theo dõi có nồng độ trong huyết thanh PIVKA-II hoặc AFP-L3 cao. Trong khi kết quả chẩn đoán thường qui

trước ghi hình PET/CT chỉ phát hiện 50 % số bệnh nhân có tổn thương. Sự tương hợp yếu giữa 2 phương pháp có thể được giải thích PET/CT kết hợp chuyển hóa và cấu trúc có nhiều ưu điểm hơn, trong đó hình ảnh chuyển hóa glucose có khả năng phát hiện nhiều tổn thương hơn so với hình ảnh cấu trúc.

Một điểm lợi của sự kết hợp hình ảnh chuyển hóa và cấu trúc trong PET/CT là sự bổ túc lẫn nhau trong chẩn đoán. Những tổn thương gan không tăng chuyển hóa glucose trong tế bào cũng có thể bắt thuốc cản quang trên hình ảnh CT gan động. Thực tế đã có 28 % số bệnh nhân trong nghiên cứu có tổn thương gan được phát hiện nhờ đặc tính bắt thuốc cản quang mà không tăng chuyển hóa glucose. Ngoài ra, do kỹ thuật PET/CT có trường ghi hình toàn thân nên cơ hội phát hiện tổn thương nhiều hơn. Tuy nhiên cũng nên lưu ý rằng các phương pháp chẩn đoán thường qui chưa được bác sĩ chỉ định khảo sát đầy đủ tất cả các cơ quan trong cơ thể do bệnh nhân chưa có triệu chứng.

Khi đánh giá tổn thương ngoài gan, nghiên cứu của chúng tôi đã tìm thấy 31,2 % có di căn phổi, 16,6 % di căn hạch ở xa, 6 % di căn hạch vùng, 8,3 % di căn phúc mạc và 6,2 % di căn xương. Kết quả này cũng tương tự như các báo cáo của Katyal S và của Natsuzaka M và cộng sự khi nghiên cứu lâm sàng, hình ảnh thường qui và tử thiết ở những bệnh

nhân UTBMTBG đã cho thấy di căn ngoài gan không thường gặp và những vị trí di căn thường là phổi (55 %), xương (28 %), hạch (41 %) [4].

4.2. Sự tương quan giữa kết quả chẩn đoán FDG PET/CT với PIVKA-II và AFP-L3

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy những bệnh nhân với các tổn thương trên hình ảnh FDG PET/CT thường có nồng độ trung bình PIVKA-II, AFP-L3 và AFP cao. Tuy nhiên chỉ có AFP-L3 là thật sự cao có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân có tổn thương khi so sánh với nhóm bệnh nhân không phát hiện tổn thương trên hình ảnh FDG PET/CT.

Đến nay những nghiên cứu về PIVKA-II, AFP-L3 phần lớn tập trung vào vai trò chẩn đoán UTBMTBG nguyên phát [6]. Nồng độ PIVKA-II cao ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến xa hơn so với nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm và nồng độ PIVKA-II cao được xem là dấu hiệu chỉ định sự tiến triển của bệnh [11].

Rất ít những nghiên cứu vai trò PIVKA-II sau điều trị. Nghiên cứu của Yamamoto K và cộng sự ở 96 bệnh nhân khoảng 6 tháng sau phẫu thuật UTBMTBG đã cho thấy những bệnh nhân có nồng độ PIVKA-II ≥ 60 mAU/mL có tỷ lệ tái phát 50 % (3/6 trường hợp) và những bệnh nhân có nồng độ AFP-L3 ≥ 10 % có tỷ lệ

tái phát là 57 % (4/7 trường hợp). Trong khi tỷ lệ tái phát là 16,7 % khi PIVKA-II <60 mAU/mL và 16,8 % khi AFP-L3 <10 % [9].

Nghiên cứu của Kim DY và cộng sự ở 27 bệnh nhân UTBMTBG sau điều trị có nồng độ PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL, tỷ lệ tái phát là 74,1% (20/27 trường hợp) [5]. Một nghiên cứu khác của Shawky Elsawabi và cộng sự cho thấy sau điều trị UTBMTBG, với ngưỡng tỷ lệ AFP-L3 8,5 % cho độ nhạy và độ đặc hiệu đến 100 % trong việc phát hiện tổn thương tái phát [7]. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi nồng độ PIVKA-II >40 mAU/mL và/hoặc AFP-L3 >10 % thì tỷ lệ phát hiện tổn thương đến 87,5 %, cao hơn so với nghiên cứu của Yamamoto K và của Kim DY. Điều này có thể giải thích rằng do chúng tôi sử dụng PET/CT với sự kết hợp giữa hình ảnh chuyển hóa và cấu trúc với trường khảo sát rộng, bao phủ toàn thân nên khả năng tìm ra nhiều tổn thương hơn.

Trong một nghiên cứu của Yu R và cộng sự liên quan đến nồng độ PIVKA-II với sự tái phát sau điều trị UTBMTBG, nhóm bệnh nhân còn tổn thương ác tính hoặc tái phát có nồng độ PIVKA-II cao hơn so với nhóm bệnh nhân không còn tổn thương một cách có ý nghĩa. Nồng độ PIVKA-II của nhóm còn tổn thương ác tính là 2016 mAU/ml, nhóm tái phát là 1672 mAU/ml và nhóm không còn tổn thương là 77 mAU/ml [11]. Trong khi, nghiên cứu

của chúng tôi cho thấy nồng độ PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân có tổn thương là 2021 mAU/ml so với nhóm bệnh nhân không còn tổn thương là 276 mAU/ml.

Nói chung, PIVKA-II là một dấu chỉ điểm cho việc xâm lấn của khối u, phản ánh sự phát triển và tăng sinh mạch máu khối u gan, trong khi AFP-L3 phản ánh sự biểu hiện kém biệt hóa của khối u và biểu hiện xâm lấn mạch máu nên nồng độ PIVKA-II hoặc AFP-L3 càng cao thì khả năng còn tổn thương hoặc tái phát và có thể được phát hiện trên hình ảnh FDG PET/CT.

5. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân UTBMTBG sau điều trị có nồng độ huyết thanh PIVKA-II hoặc AFP-L3 cao:

(1) FDG-PET/CT phát hiện 87,5 % số bệnh nhân có tổn thương (33,3 % ở gan, 20,9 % ở ngoài gan và 33,3 % ở trong gan kèm ngoài gan).

(2) Nồng độ AFP-L3 cao hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân có tổn thương so với nhóm không có tổn thương trên hình ảnh FDG PET/CT.

Cần xem xét chỉ định FDG PET/CT khi kết quả hình ảnh thường qui không phát hiện được tổn thương hoặc khi muốn đánh giá kỹ hơn và phát hiện thêm các tổn thương khác trong cơ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Quang Nghĩa (2018). Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tế bào gan kích thước lớn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Tạp chí Y – Dược học quân sự số chuyên đề ngoại bụng. Trang 64-69.
2. Chen Z, Liang H, Zhang X, et al (2012). Value of (18)F-FDG PET/CT and CECT in detecting postoperative recurrence and extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma in patients with elevated serum alpha-fetoprotein]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. Nov;32(11):1615-9.
3. Izuishi K, Yamamoto Y, Mori H, et al (2014). Molecular mechanisms of [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer. *Oncol Rep*. Feb;31(2):701-6.
4. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, et al (2000). Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. Sep;216(3):698-703.
5. Kim DY, Paik YH, Ahn SH, et al (2007). PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology*. 72 Suppl 1:52-7.
6. Park SJ, Jang JY, Jeong SW, et al (2017). Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. Mar;96(11): e5811.
7. Shawky Elsayabi, A., Abdel wahab, K., Ibrahim, W. et al (2019). α -Fetoprotein (AFP)-L3% and transforming growth factor B1 (TGFB1) in prognosis of hepatocellular carcinoma after radiofrequency. *Egypt Liver Journal* 9, 8.
8. Globocan (2020). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
9. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al (2010). AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol*. Dec;45(12):1272-82.
10. Yip VS, Gomez D, Tan CY, et al (2013). Tumour size and differentiation predict survival after liver resection for hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic and non-fibrotic liver: a case-controlled study. *Int J Surg*. 11(10):1078-82.
11. Yu R, Tan Z, Xiang X, et al (2017). Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data. *BMC Cancer*. 17(1):608. Published 2017 Sep 1.