GIÁ TRỊ CỦA AFP-L3%, PIVKA-II TRONG TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT SAU CẮT GAN DO UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Võ Duy Thuần[1], Nguyễn Đình Song Huy[1], Vương Thừa Đức[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Việc tiên lượng tái phát sau mổ cắt gan đối với ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) vẫn còn là một điều khó khăn. Gần đây, việc phối hợp hình ảnh học (CT, MRI) với các chất chỉ điểm như tỷ lệ AFP-L3 (AFP-L3% - đồng dạng của AFP) và PIVKA-II đã cho thấy nhiều ích lợi. Vì vậy, nghiên cứu nhằm xác định giá trị của chúng trong tiên lượng sau mổ cắt gan.*

Đối tượng - Phương pháp nghiên cứu*: Đoàn hệ tiến cứu trên 104 bệnh nhân (BN) được cắt gan và theo dõi tới 2 năm. Chất chỉ điểm ung thư được thử trong vòng 2 tuần trước mổ và sau mổ 1 tháng. Xác định tái phát dựa trên CT, MRI hoặc sinh thiết. Số liệu thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0 và phân tích qua biểu đồ ROC, Kaplan-Meier và Log-rank test. Giá trị p <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.*

Kết quả*: Giá trị ngưỡng AFP-L3% trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 13,6%, (độ nhạy: 59,26 %, độ đặc hiệu: 70%, AUC= 0,636, p=0,017). Giá trị ngưỡng PIVKA-II trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 903 mAU/ml, (độ nhạy: 79,6%, độ đặc hiệu: 62%, AUC=0,703, p=0,000355). AFP-L3% và PIVKA-II trước mổ vượt trên ngưỡng có liên quan xấu đến tiên lượng tái phát và sống còn sau mổ (p <0,005). Phối hợp AFP-L3%, PIVKA-II và AFP: càng có nhiều chất chỉ điểm khối u cao vượt ngưỡng thì tiên lượng càng kém. Nhóm có 3 chất chỉ điểm khối u dương tính có tiên lượng kém nhất, nhóm có cả 3 chất đều âm tính có tiên lượng tốt nhất.*

Kết luận*: Ngưỡng tham chiếu của AFP-L3%, PIVKA-II trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn sau mổ cắt gan do UTBMTBG là: 13,6% và 903 mAU/mL.*

Từ khóa*: AFP-L3, PIVKA-II, Tái phát và sống còn sau mổ cắt gan do UTBMTBG*

ABSTRACT

VALUES OF AFP-L3% AND PIVKA-II IN RECURRENCE PROGNOSIS AFTER LIVER RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Vo Duy Thuan, Nguyen Dinh Song Huy, Vuong Thua Duc

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 13-19

Objectives*: The prognosis of recurrence after hepatectomy in HCC is still difficult. The association between image studies (CT, MRI) with AFP-L3 and PIVKA-II is now proved of interest. This study is to determine the values of these 2 new tumor markers in predicting the recurrence risk of HCC after liver resection.*

Methods*: Prospective cohort study in 104 HCC patients who were operated and followed up to deaths or 2 years. The tumor markers were preoperatively measured and the recurrences were diagnosed by CT, MRI or biopsy. Data were estimated by SPSS 20.0 and analyzed with Receiver operating characteristic (ROC) curves to determine the predictive value of tumor markers, and Kaplan-Meier survival curves and Log-rank test to find the relationships between DFS and OS and level of tumor markers (p value <0.05 is statistically significant).*

Results*: The values of tumor markers in recurrence and survival prognosis were: Preoperative threshold of AFP-L3% was 13.6%, (sensitivity: 59.26%, specificity: 70%, AUC=0.636, p=0.017). Preoperative threshold of PIVKA-II was 903 mAU/ml, (sensitivity: 79.6%, specificity: 62%, AUC=0.703,*

[1]Khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy [2]Bộ môn Ngoại, ĐH Y Dược TP. Hồ Chí Minh
Tác giả liên lạc: ThS.BS. Võ Duy Thuần *ĐT*: 0913760398 *Email*: voduythuan78@gmail.com

p=0.000355). High Levels of preoperative AFP-L3% and PIVKA-II were significantly related with recurrence and survival after operation (p <0.005). Association between 3 tumor markers (AFP-L3%, PIVKA-II and AFP): patients who had the more numbers of preoperative tumor markers higher than valuable thresholds the worse their prognoses were.

***Conclusions**: Valuable thresholds of preoperative AFP-L3% and PIVKA-II in recurrence and survival prognosis were 13.6% and 903 mAU/ml.*

***Keywords**: AFP-L3%, PIVKA-II, recurrence and survival after hepatectomy for HCC*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những ung thư có dự hậu xấu với tỷ lệ sống còn toàn bộ và tái phát 5 năm sau phẫu thuật cắt gan lần lượt là 30%-50% và 70%-85%[1]. Mặc dù việc chẩn đoán và điều trị UTBMTBG đã đạt nhiều tiến bộ, nhưng vẫn còn khó khăn trong theo dõi tiến triển và tiên lượng bệnh. Vì vậy, việc phát hiện sớm các trường hợp có nguy cơ tái phát cao sau phẫu thuật cắt gan, để có hướng điều trị sớm và nhờ đó cải thiện tiên lượng sau phẫu thuật do UTBMTBG là một vấn đề cần thiết.

AFP là một chất chỉ điểm khối u đã từng được sử dụng từ lâu. Tuy nhiên, độ nhạy trong chẩn đoán và theo dõi tái phát của AFP không cao, với 40% âm tính giả và dễ bị dương tính giả ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan[2]. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy các chất như AFP-L3 (một đồng dạng của AFP) cùng với PIVKA-II có vai trò tích cực hơn trong theo dõi và chẩn đoán tái phát bệnh sau phẫu thuật[3,4,5,6]. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là nhằm vào việc xác định giá trị của AFP-L3% và PIVKA-II trong tiên lượng tái phát và sống còn sau phẫu thuật cắt gan do UTBMTBG.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Có 104 bệnh nhân (BN) UTBMTBG được điều trị cắt gan và theo dõi tại khoa U gan, bệnh viện (BV) Chợ Rẫy TP. Hồ Chí Minh từ tháng 01/2017-12/2017

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Tiến cứu đoàn hệ không nhóm chứng.

Cỡ mẫu

Được tính là 29 (theo HR của PIVKA-II=2.877 (Wang BL)[7]) hoặc 63,52 (theo HR của AFP-L3%=2,02 (Cheng J)[3]). Tất cả các kiểm định được xem là có ý nghĩa thống kê với giá trị p ≤0,05.

Phương pháp thực hiện

Bệnh nhân (BN) UTBMTBG (được xác định bằng giải phẫu bệnh sau phẫu thuật cắt gan) không phân biệt tuổi, giới, không uống Vitamin K hoặc điều trị thuốc kháng Vitamin K, chưa được áp dụng các phương pháp điều trị nào trước đó, được thử AFP-L3% và PIVKA II trong vòng 2 tuần trước khi mổ.

BN không có di căn ngoài gan, được phẫu thuật cắt gan tại khoa U gan, bệnh viện Chợ Rẫy TP. Hồ Chí Minh. Khi mổ không bị vỡ u, không sót u, diện cắt cách u từ 0,5-1 cm và không có tái phát hoặc sót u gan thấy được trên phim chụp CT scan hoặc MRI khi tái khám 01 tháng sau mổ và được theo dõi mỗi 3 tháng cho tới khi tử vong hoặc tới 24 tháng sau phẫu thuật.

Tiêu chuẩn tái phát: Dựa vào hình ảnh học (CT scan, MRI, xạ hình xương và/hoặc PET CT) hoặc giải phẫu bệnh nếu BN được phẫu thuật lần 2 hay sinh thiết gan.

Xử lý dữ liệu

Phân tính thống kê với phần mềm SPSS 20.0. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng với các điểm cắt của AFP, AFP-L3%, PIVKA-II**.** Biểu đồ ROC để xác định ngưỡng giá trị AFP, AFPL3%, PIVKA-II trước mổ với tái phát hay tử vong.

Biểu đồ Kaplan-Meier và phép kiểm Log-rank để so sánh tỷ lệ sống còn và thời gian sống không bệnh của BN điều trị bằng phẫu thuật giữa các nhóm.

Y đức

Nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM, số 414/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 01/12/2016.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 01/2017 đến 12/2017, có 104 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị cắt gan và theo dõi tại khoa U gan BV Chợ Rẫy.

Thời gian và vị trí tái phát

Trong 104 BN được theo dõi trong thời gian 3,9-34,97 tháng, trung bình là 27,2 tháng, trung vị là 28,9 tháng, chúng tôi ghi nhận:

- Có 26/104 ca tử vong (25%) do UTBMTBG.

- Có 54/104 bị tái phát (51,9%) gồm có; 36 BN (34,6%) tái phát trong năm đầu và 18 BN (17,3%) tái phát trong năm thứ 2 sau mổ. Có 42/54 BN tái phát tại gan, 3/54 trong gan + ngoài gan và 9/54 BN chỉ tái phát ngoài gan.

- Thời gian tái phát trung bình = 11,42 tháng (2,53 -28,73), trung vị = 10,3 tháng.

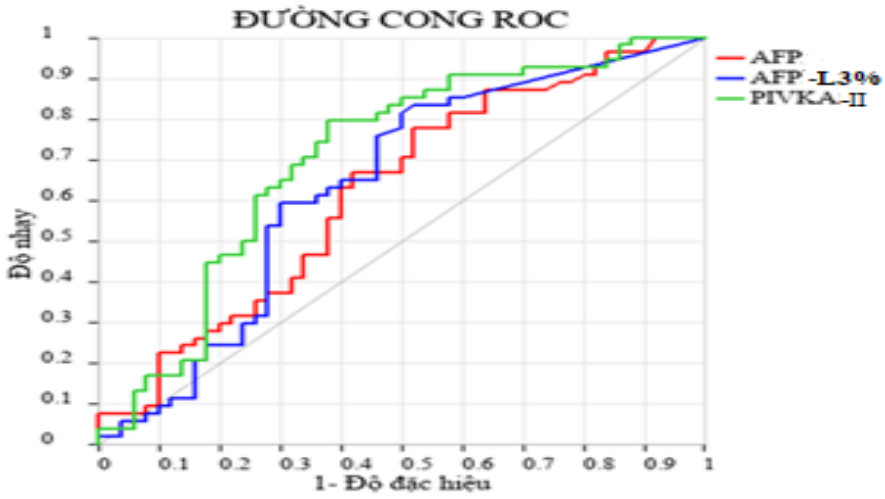
- Thời gian sống còn không bệnh trung bình = 20,2 tháng (2,53-34,93), trung vị = 25,6 tháng. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình = 27,25 tháng (3,9-34,97), trung vị = 28,9 tháng.

Ngưỡng AFP, AFP-L3%, PIVKA-II (trước mổ) trong tiên lượng tái phát

Điểm cắt tối ưu để dự đoán tái phát của AFP là 21,4ng/ml, có độ nhạy là 66,67%, độ đặc hiệu là 58%, giá trị tiên đoán (+) là 62,5%, diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,625 với p=0,034 và 95% KTC là 0,512-0,729.

Điểm cắt tối ưu để dự đoán tái phát của AFP-L_3% là 13,6%, có độ nhạy là 59,26 %, độ đặc hiệu là 70%, giá trị tiên đoán (+) là 64,2%, diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,636 với p=0,017, 95% KTC=0,526-0,746.

Điểm cắt tối ưu để dự đoán tái phát của PIVKA-II là 903 mAU/ml, có độ nhạy là 79,6%, độ đặc hiệu là 62%, giá trị tiên đoán (+) là 71,15%, diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,703 với p=0,000355, 95% KTC=0,6-0,8.



***Hình 1**: Đường cong ROC so sánh nồng độ trước mổ của các chất AFP, AFP-L_3%, và PIVKA-II liên quan với tái phát*

Liên quan giữa AFP-L_3% với tái phát và sống còn toàn bộ

Có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm AFP-L_3% <13,6% và nhóm AFP-L_3% ≥13,6% (p <0,005) *(Hình 2)*.

Có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên lượng sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm AFP-L_3% sau phẫu thuật 01 tháng (nhóm AFP-L_3% <13,6% và nhóm AFP-L_3% ≥13,6%) (p=0,042) nhưng chưa thấy sự khác biệt trong tiên lượng sống không bệnh (p >0,05).

Liên quan giữa PIVKA-II với tái phát và sống còn toàn bộ

Có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm, PIVKA-II<903 mAU/ml và PIVKA-II ≥903 mAU/ml (p<0,005) *(Hình 3)*.

Sau mổ cắt gan, 99% BN đều giảm PIVKA-II dưới mức 903mAU/mL.

Phối hợp 3 chất chỉ điểm khối u trước phẫu thuật trong tiên lượng

Khi phối hợp 3 chất chỉ điểm khối u (Dương tính khi AFP ≥21,4 ng/ml, AFP-L3% ≥13,6%, PIVKA-II ≥903 mAU/ml) cho thấy *(Hình 4)*:

- Trong tiên lượng tái phát: Không có sự khác biệt giữa các nhóm; không có chất nào dương tính (0+) so với 1 chất dương tính (1+) (p=0,214); 1 chất so với 2 chất dương tính (2+) (p=0,138); 2 chất dương tính so với 3 chất dương tính (3+), (p=0,094).

- Có sự khác biệt giữa các nhóm:

(0+) so *với* (2+) (p=0,007), hoặc (3+) (p <0,0001).

(1+) so với (3+) (p=0,004).

(0+) và (1+) *so với* (2+) và 3(+) (p <0,001).

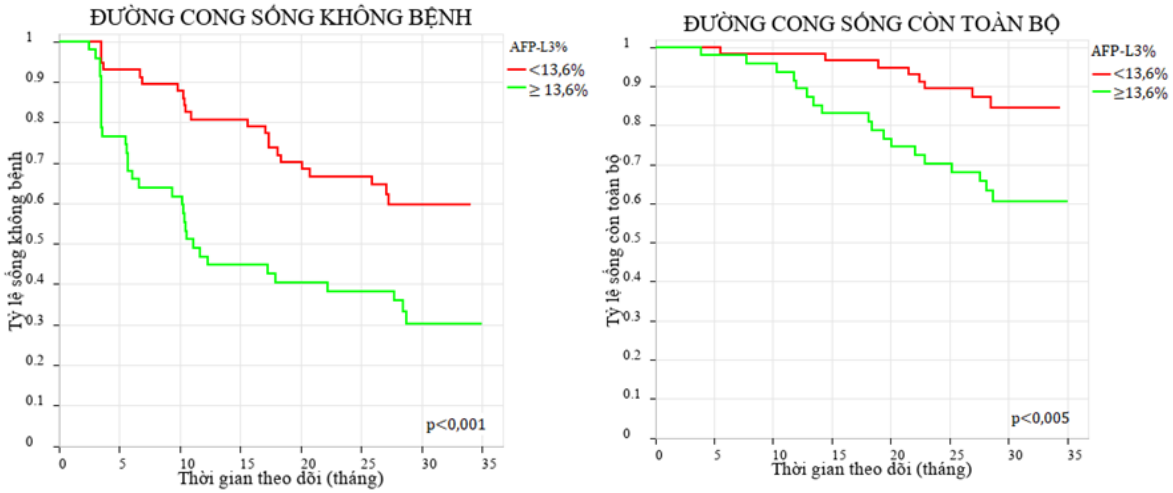
- Trong tiên lượng sống còn: Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống còn ở nhóm không có chất dương tính (0+) so với 1 chất dương (1+) (p=0,436), 1 chất so với 2 chất dương (2+) (p=0,071), 2 chất so với 3 chất dương tính (3+) (p=0,495).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm:

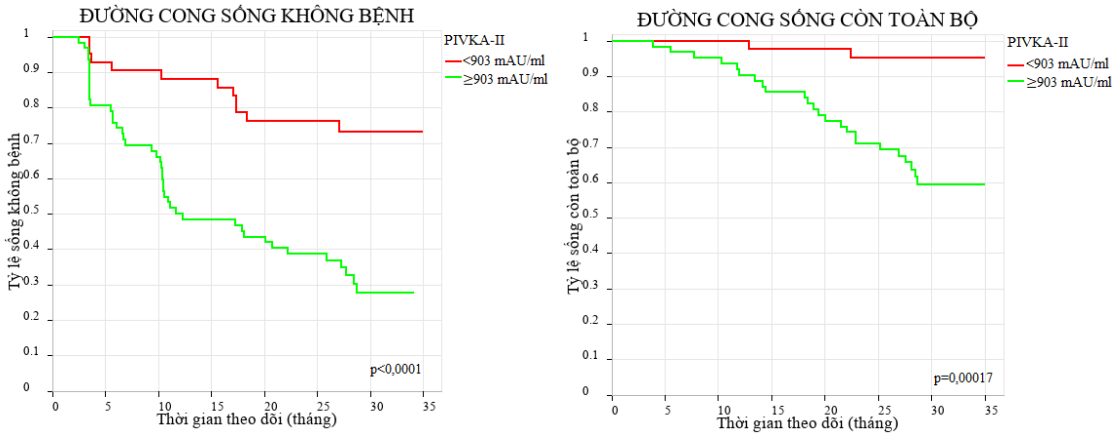
(0+) *so với* (2+) (p=0,006), *hoặc* (3+) (p=0,001),

(1+) *so với* (3+) (p=0,016).

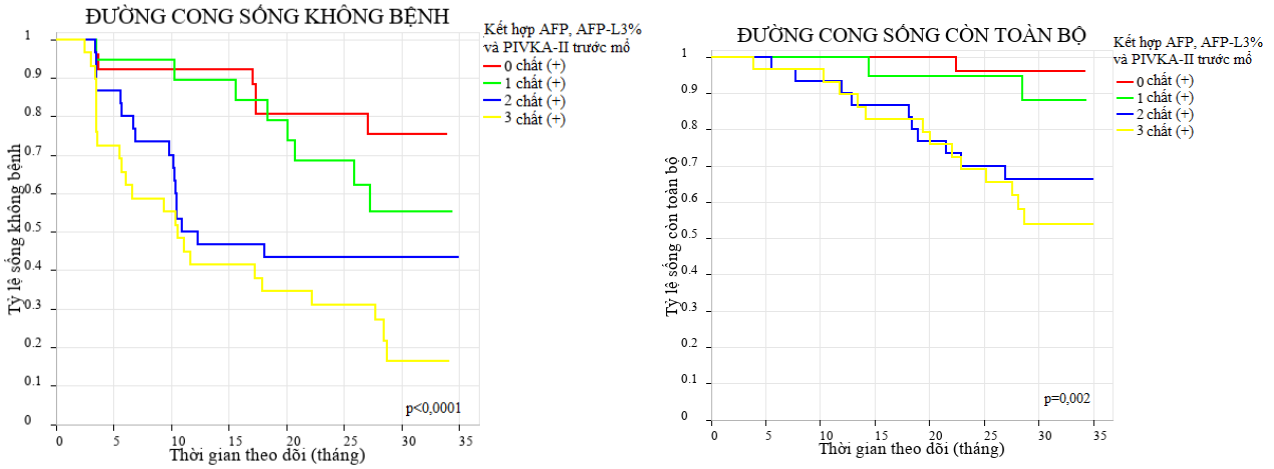
(0+) và (1+) so với (2+) và (3+) (p <0,001).



***Hình 2**: AFP-L3% trước phẫu thuật liên quan với tái phát và sống còn toàn bộ*



***Hình 3**: PIVKA-II trước phẫu thuật liên quan với tái phát và sống còn toàn bộ*



***Hình 4**: Phối hợp AFP-L3%, PIVKA-II với AFP trong tái phát và sống còn*

BÀN LUẬN

Ngưỡng của AFP, AFP-L3%, PIVKA-II trong tiên lượng tái phát và sống còn

Mặc dù độ nhạy và độ đặc hiệu cho tiên đoán tái phát của các chất AFP, AFP-L$_3$%, PIVKA-II với các điểm cắt trong nghiên cứu này không cao nhưng đều có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên đoán tái phát (p <0,05). So sánh diện tích dưới đường cong ROC (AUC), chúng tôi nhận thấy PIVKA-II có diện tích dưới đường cong lớn nhất, tiếp đến là AFP-L$_3$% và AFP *(Hình 1)*. Như vậy, PIVKA-II có thể có giá trị chẩn đoán cao hơn 2 chất còn lại.

AFP-L$_3$%

Ngưỡng AFP-L$_3$% trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,6%, cho thấy giá trị này cũng nằm trong giới hạn ngưỡng dùng trong tiên lượng bệnh của nhiều nghiên cứu khác. Dựa vào biểu đồ Kaplan Meier, nhiều nghiên cứu cho thấy, BN có AFP-L$_3$% vượt ngưỡng (thay đổi từ 5-15% tùy tác giả) có tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ xấu hơn BN có có các chỉ số thấp hơn ngưỡng.

Tamura Y[8] nhận thấy BN có AFP-L$_3$% <10% có giá trị tiên lượng tốt hơn sau phẫu thuật cắt gan và đốt u (RFA) so với nhóm còn lại (p=0,024).

Saito nhận thấy, BN có AFP-L$_3$% <10% có tiên lượng tái phát và sống còn sau cắt gan cao hơn BN có AFP-L$_3$%>10% với thời gian theo dõi trung bình là 30,5 tháng[9].

Yamao T với 283 BN có AFP ≤20 ng/ml được điều trị phẫu thuật cắt gan hay RFA, cũng cho thấy nhóm BN có AFP-L$_3$% <10% có tỷ lệ tái phát và tỷ lệ sống còn toàn bộ tốt hơn so với nhóm BN có AFP-L$_3$% ≥10%[10]. Do đó, AFP-L$_3$% còn có vai trò tiên lượng ở những BN có AFP thấp (≤20 ng/ml).

Một số nghiên cứu còn sử dụng các ngưỡng giá trị 7% hay 24,4% đối với AFP-L$_3$% trong tiên lượng bệnh UTBMTBG sau điều trị không phẫu thuật[11].

Sự thay đổi của AFP-L$_3$% trước và sau phẫu thuật cũng có ảnh hưởng đến tiên lượng. Okuda K. với 84 BN được cắt gan và 46 BN được đốt u bằng vi sóng (MWA) nhận thấy, nhóm có AFP-L$_3$% sau mổ vượt ngưỡng có tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ kém hơn nhóm AFP-L$_3$% dưới ngưỡng (p <0,0001)[12]. Nghiên cứu của Zhang XF cũng nhận thấy kết quả tương tự ở nhóm BN có AFP-L$_3$% vượt ngưỡng sau mổ so với nhóm còn lại (p <0,001)[13].

PIVKA-II

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị ngưỡng PIVKA-II trong tiên lượng tái phát là 903 mAU/ml. Kết quả này thấp hơn của Shimoda với 1.240 mAU/ml trong tiên lượng tái phát sớm sau phẫu thuật (p=0,0001)[14] nhưng cao hơn so với kết quả của nhiều nghiên cứu khác như:

- Hakamada K với ngưỡng PIVKA-II ≥400 mAU/ml là một yếu tố tiên lượng độc lập trong tiên lượng sống còn toàn bộ và tiên lượng sống không bệnh[15].

- Wang BL với ngưỡng PIVKA-II là 373,5mAU/ml trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan, ông nhận thấy nhóm BN với PIVKA-II <373,5 mAU/ml có tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật cắt gan thấp hơn nhóm BN có PIVKA-II ≥373,5 mAU/ml (p <0,0001)[7].

- Hong YM ở ngưỡng PIVKA-II ≥46 mAU/ml là một yếu tố tiên đoán tốt cho tái phát sớm sau phẫu thuật[16].

- Kim WJ nhận thấy, ngưỡng PIVKA-II ≥200 mAU/ml là một yếu tố tiên lượng tái phát sớm sau phẫu thuật cắt gan (p <0,001)[17].

Sự phối hợp các chất chỉ điểm trong tiên lượng

Khi phối hợp cả 3 chất (AFP-L_3%, PIVKA-II và AFP) trong tiên lượng thì, khi có cả 3 chất chỉ điểm khối u cùng (+) thì tỷ lệ tái phát cao nhất và tỷ lệ sống còn toàn bộ thấp nhất. Và khi so sánh nhóm có 2 chất chỉ điểm (+) trở lên cũng có tiên lượng tái phát cao hơn và sống còn toàn bộ kém hơn so với nhóm <2 chất chỉ điểm khối u (+) *(Hình 4)*.

Kiriyama S nhận thấy, có sự khác biệt về tỷ lệ sống không bệnh và sống còn toàn bộ giữa nhóm có 3 chất cùng tăng sẽ kém hơn các nhóm có ít hơn 3 chất không tăng[5].

Nakagawa S ghi nhận, BN có đồng thời 3 chất chỉ điểm khối u (+) sẽ có tiên lượng rất kém[18].

Tuy nhiên, với 173 BN được mổ cắt gan, Toyoda H nhận thấy số lượng chất chỉ điểm khối u (+) khi phối hợp AFP, AFP-L_3%, PIVKA-II trước phẫu thuật chưa thể đánh giá được tiên lượng tái phát và sống còn toàn bộ sau điều trị, nhưng sự phối hợp của các chất này sau mổ thì có ý nghĩa trong tiên lượng tái phát và sống còn[6].

Ryu T khi nghiên cứu 475 BN UTBMTBG trong tiêu chuẩn Milan được phẫu thuật cắt gan và phá hủy u bằng vi sóng cho thấy, nhóm BN có đồng thời 3 chất chỉ điểm khối u (+) có tỷ lệ sống không bệnh và sống còn kém hơn so với nhóm có cả 3 chất chỉ điểm âm tính hay nhóm chỉ có 1 chất chỉ điểm (+). Hơn nữa, giống như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Ryu T cũng nhận thấy, có sự khác biệt về tỷ lệ sống còn và sống không bệnh sau phẫu thuật cắt gan giữa nhóm có 1 chất chỉ điểm khối u so với nhóm có ≥2 chất chỉ điểm khối u (+)[19].

KẾT LUẬN

Với 104 BN UTBMTBG cắt gan và theo dõi trong 2 năm (14/2/2017- 26/12/2017), chúng tôi rút ra kết luận như sau:

- Giá trị ngưỡng AFP-L_3% trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 13,6%, (AUC=0,636, p=0,017).

- Giá trị ngưỡng PIVKA-II trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 903 mAU/ml, (AUC=0,703, p=0,000355).

- BN có giá trị AFP-L_3%, PIVKA-II trước mổ trên ngưỡng sẽ có tiên lượng kém hơn nhóm BN còn lại.

- Sự phối hợp giữa AFP-L_3%, PIVKA-II và AFP cho thấy BN càng có nhiều chất chỉ điểm khối u cao vượt ngưỡng thì tiên lượng sống còn toàn bộ càng kém.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lu WP, Dong JH (2014). Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 20(28):9237.
2. Johnson PJ (2001). The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clinics in Liver Disease*, 5(1):145-159.
3. Cheng J, Wang W, Zhang Y, Liu X, et al (2014). Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*, 9(1):e87011.
4. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, et al (2011). Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatology Research*, 41(11):1036-1045.
5. Kiriyama S, Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al (2011). Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival. *Ann Surg*, 254(6):984-91.
6. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, et al (2012). Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *J Hepatol*, 57(6):1251-7.

7. Wang BL, Tan QW, Gao XH, Wu J, et al (2014). Elevated PIVKA-II is associated with early recurrence and poor prognosis in BCLC 0-A hepatocellular carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(16):6673-8.
8. Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, et al (2013). Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment. *Dig Dis Sci*, 58(8):2406-12.
9. Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, et al (2012). Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy using preoperative Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein. *Hepatol Res*, 42(9):887-94.
10. Yamao T, Yamashita Y-i, Imai K, Umezaki N, et al (2019). Clinical significance of preoperative hepatocellular carcinoma with high lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein, but low alpha-fetoprotein. *Anticancer Research*, 39(2):883-889.
11. Cheng J, Wang W, Zhang Y, Liu X, et al (2014). Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(1):e87011.
12. Okuda K, Tanaka M, Kanazawa N, Nagashima J, et al (1999). Evaluation of curability and prediction of prognosis after surgical treatment for hepatocellular carcinoma by lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *International Journal of Oncology*, 14(2):265-336.
13. Zhang XF, Yin ZF, Wang K, Zhang ZQ, et al (2012). Changes of serum alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: prognostic significance. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 11(6):618-623.
14. Shimoda M, Tago K, Shiraki T, Mori S, et al (2016). Risk factors for early recurrence of single lesion hepatocellular carcinoma after curative resection. *World Journal of Surgery*, 40(10):2466-2471.
15. Hakamada K, Kimura N, Miura T, Morohashi H, et al (2008). Des-gamma-carboxy prothrombin as an important prognostic indicator in patients with small hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology: *WJG*, 14(9):1370.
16. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, et al (2017). Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. Tumour Biol, 39(10), 1010428317720863.
17. Kim WJ, Lim TW, Park PJ, Choi SB, et al (2019). Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection. *International Journal of Biological Markers*, 34(2):123-131.
18. Nakagawa S, Beppu T, Okabe H, Sakamoto K, et al (2014). Triple positive tumor markers predict recurrence and survival in early stage hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 44(9):964-74.
19. Ryu T, Takami Y, Wada Y, Tateishi M, et al (2017). Double-and triple-positive tumor markers predict early recurrence and poor survival in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria and Child-Pugh class A. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 21(6):957-966.

Ngày nhận bài báo: *08/12/2021*
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: *10/02/2022*
Ngày bài báo được đăng: *15/03/2022*