

# TỔNG QUAN VỀ ỨNG DỤNG CHỈ SỐ FIB-4 TRONG CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN

ThS.BS Lê Đình Vĩnh Phúc, TS.BS Phạm Thị Thu Thủy  
Trung tâm Y khoa MEDIC TP HCM

## I. CƠ SỞ LÝ LUẬN

Tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xơ hóa gan là đánh giá tổn thương mô học trên mẫu sinh thiết gan (*liver biopsy*). Tuy nhiên, sinh thiết gan có một số hạn chế quan trọng, đó là kỹ thuật xâm lấn gây đau đớn và có biến chứng, tính sẵn có ở các cơ sở y tế thấp, người bệnh chi trả cao, khả năng chấp nhận của người bệnh đối với kỹ thuật thấp, tính lặp lại kém, kết quả có sự khác nhau giữa những chuyên gia đọc và cuối cùng là lỗi khi lấy mẫu sinh thiết gây ra khoảng 24% âm tính giả [3], [4].

Nghiên cứu Apricot là một nghiên cứu thử nghiệm với mục tiêu đánh giá hiệu quả của *peg-interferon* và *ribavirin* ở bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan siêu vi C và HIV được công bố vào năm 2004 [8]. Xuất phát từ cơ sở dữ liệu của nghiên cứu này, bằng kỹ thuật phân tích hồi qui đa biến (*multivariate logistic regression analysis*), trên cơ sở nghiên cứu hồi cứu 832 bệnh nhân sinh thiết gan, mức độ xơ hóa gan đánh giá dựa vào chỉ số Ishak, nhóm tác giả Sterling và cộng sự đã đề xuất chỉ số FIB-4 đơn giản để đánh giá xơ hóa gan. Chỉ số FIB-4 được tính toán dựa vào 4 biến số là **tuổi** của bệnh nhân, aspartate aminotransferase (**AST**), alanine aminotransferase (**ALT**) và **tiểu cầu**. Công thức tính như sau:

$$\text{FIB-4} = [\text{Tuổi (năm)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{Tiểu cầu (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (IU/L)}]$$

Với công thức tính như trên, các tác giả đã chứng minh ở điểm cắt (*cut-off*) **FIB-4 <1,45** có thể phân biệt chính xác giữa giai đoạn từ không xơ hóa đến xơ hóa trung bình (Ishak 0-3) với giai đoạn xơ hóa bắc cầu (Ishak 4-5) và ở điểm cắt **FIB-4 >3,25** có thể phân biệt chính xác giữa giai đoạn từ không xơ hóa đến xơ hóa trung bình (Ishak 0-3) với giai đoạn xơ gan (Ishak 6). Diện tích dưới đường cong ROC trong chẩn đoán phân biệt giữa giai đoạn Ishak (0-3) và Ishak (4-6) là 0,765. Ở điểm cắt FIB-4 <1,45 giá trị tiên đoán âm loại trừ xơ hóa nặng (Ishak 4-6) là 90% với độ nhạy 70%. Ở điểm cắt FIB-4 >3,25 giá trị tiên đoán dương 65% với độ đặc hiệu cao tới 97% [7]. Điều này có nghĩa là chỉ số FIB-4 phân loại xơ hóa gan tốt khi FIB-4 nằm ngoài khoảng giá trị từ 1,45 - 3,25.

Các phương tiện không xâm lấn đặc biệt là dấu ấn sinh hóa (*FibroTest*) hoặc đo độ đàn hồi gan (*elastometry*) ngày càng phát triển mạnh mẽ thay thế sinh thiết trong chẩn đoán xơ hóa gan. Các thiết bị không xâm lấn này có giá trị tiên đoán dương tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ từ trung bình đến nặng [6], [9]. Ưu điểm của chúng là đơn giản, bác sĩ dễ thực hiện, người bệnh ít tổn kém và có thể thực hiện lặp lại nhiều lần

trên bệnh nhân. Nhược điểm của chúng là tính sẵn có, chỉ có thể trang bị ở các cơ sở y tế lớn, chuyên khoa sâu.

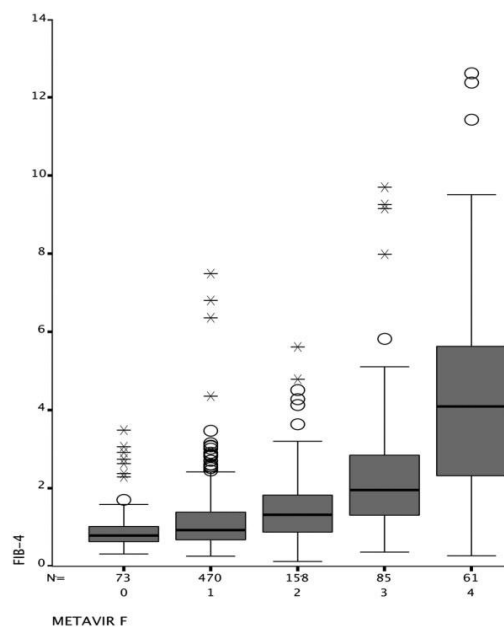
Chỉ số FIB-4 có thể ứng dụng có giá trị trong một số tình huống. Đầu tiên là FIB-4 dễ dàng sử dụng, tính toán đơn giản, nhanh chóng, không đòi hỏi phải tiêu chuẩn hóa. Thứ hai là kết quả có ngay trong lần thăm khám bệnh nhân. Thứ ba là ít tốn kém, không cần đầu tư thêm chi phí cho hệ thống máy móc xét nghiệm, các thông số trong công thức tính FIB-4 đã có sẵn trong xét nghiệm thường qui đánh giá bệnh gan. Có thể nói, chỉ số FIB-4 ứng dụng phù hợp trong hoàn cảnh điều kiện kinh tế của nước ta từ cơ sở y tế tuyến huyện trở lên.

## II. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CHỈ SỐ FIB-4 TRÊN THẾ GIỚI

• Nghiên cứu của Anaïs Vallet-Pichard và cộng sự thực hiện trên cỡ mẫu khá lớn bệnh nhân viêm gan siêu vi C mạn, cho thấy:

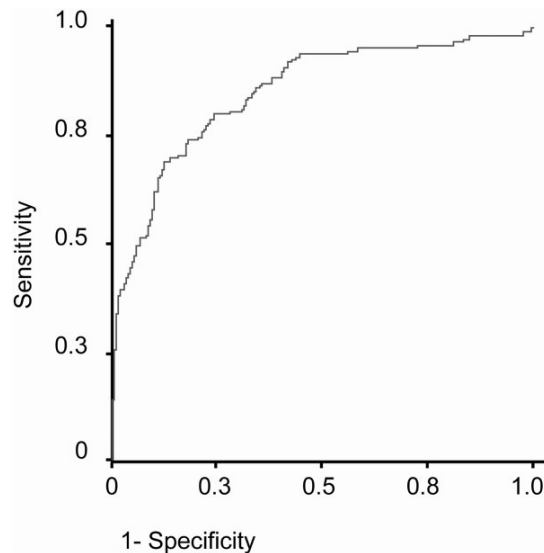
- So sánh FIB-4 với FibroTest ở 780 kết quả của 592 bệnh nhân, hệ số tương quan giữa FIB-4 và FibroTest là  $\kappa = 0,56$ . Trong 454 trường hợp FIB-4 <1,45 thì có 418 trường hợp (92,1%) FibroTest thuộc vào giai đoạn F0, F1, F2 theo tiêu chuẩn Metavir. Trong 50 ca FIB-4 >3,25 có 38 ca (76%) phù hợp với FibroTest F3 và F4, còn lại 12 ca (24%) không phù hợp với FibroTest thuộc vào các giai đoạn F0, F1, F2 [2]. Kết quả này chỉ ra FIB-4 đánh giá xơ hóa gan phù hợp tốt nhất với FibroTest khi FIB-4 <1,45 hoặc FIB-4 >3,25.

- So sánh FIB-4 với 847 ca sinh thiết gan, cho thấy:



**Biểu đồ 1: Chỉ số FIB-4 theo các giai đoạn xơ hóa của Metavir**

Phân tích biểu đồ 1, giá trị FIB-4 trong mẫu nghiên cứu dao động trong khoảng rất rộng, từ 0,13 - 12,62. Giá trị trung bình FIB-4 tăng theo các giai đoạn xơ hóa của Metavir, từ  $0,99 \pm 0,66$  ở F0 đến  $4,5 \pm 2,8$  ở F4, tuy nhiên sự khác biệt về trị số trung bình FIB-4 chỉ có ý nghĩa ở nhóm xơ hóa nặng (F3, F4) so với nhóm không xơ hóa đến xơ hóa trung bình (F0, F1, F2) ( $p < 0,01$ ). Quan sát biểu đồ 1, ta thấy sự phân bố giá trị FIB-4 có sự chồng lấp (*overlapping*) ở một số giai đoạn xơ hóa, cụ thể là FIB-4 không thể phân biệt rõ giữa F0 với F1 hoặc F0 với F2 cũng như giữa F1 với F2 [2].



## Biểu đồ 2: Đường cong ROC trong chẩn đoán các giai đoạn xơ hóa nặng (F3, F4)

Biểu đồ 2 cho thấy chỉ số FIB-4 chẩn đoán chính xác các giai đoạn xơ hóa nặng (F3, F4) theo Metavir với diện tích dưới đường cong ROC là 0,85. Ở điểm cắt FIB-4 < 1,45 có giá trị tiên đoán âm loại trừ xơ hóa nặng là 94,7%, độ nhạy 74,3% và độ đặc hiệu 80,1%. Khi FIB-4 > 3,25 thì giá trị tiên đoán dương các giai đoạn xơ hóa gan nặng (F3, F4) là 82,1%, độ nhạy 37,6%, độ đặc hiệu 98,2% [2]. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Sterling và cộng sự một lần nữa khẳng định chỉ số FIB-4 phân loại xơ hóa gan tốt khi FIB-4 nằm ngoài khoảng giá trị từ 1,45 - 3,25.

- Nghiên cứu chỉ số FIB-4 ở quần thể dân số bệnh gan thẫm mỡ không do rượu (*nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD*) của tác giả Yoshio Sumida và cộng sự trên cỡ mẫu 576 bệnh nhân sinh thiết gan dưới hướng dẫn của siêu âm từ năm 2002 - 2008 tại 9 trung tâm gan ở Nhật Bản. Kết quả mô học gan được đọc độc lập bởi hai chuyên gia bệnh học gan, cho thấy:

- Giá trị FIB-4 dao động trong khoảng rất rộng, từ 0,17 - 10,74, giá trị trung bình FIB-4 ở các giai đoạn F0; F1; F2; F3; và F4 lần lượt là 1,09; 1,40; 2,36; 3,23 và 4,48. Giá trị trung bình FIB-4 của các giai đoạn 0-2 và giai đoạn 3-4 là 1,13 và 3,17. Sự khác biệt về các trị số trung bình này rất có ý nghĩa ( $p < 0,01$ ). Diện tích dưới đường cong ROC trong

chẩn đoán các giai đoạn xơ hóa nặng (F3, F4) là 0,871. Ở điểm cắt FIB-4 = 1,45 độ nhạy 90% trong khi độ đặc hiệu chỉ 35%. Giá trị tiên đoán âm loại trừ xơ hóa nặng (F3,F4) là 98%. Ở điểm cắt FIB-4 = 2,67 độ nhạy chỉ 52% trong khi độ đặc hiệu tới 90% [10].

- Diện tích dưới đường cong ROC của FIB-4 cao nhất khi so sánh với các phương pháp chẩn đoán xơ hóa gan không xâm lấn khác bao gồm chỉ số xơ hóa NAFLD (*NAFLD fibrosis score*), chỉ số AST và tiểu cầu (*APRI*), chỉ số tuổi - tiểu cầu (*AP index*), tỉ số AST/ALT (*AAR*), *BARD score* và *N (Nippon) score* [10].

• Nghiên cứu phân tích tổng hợp (meta-analysis) thực hiện từ 12 nghiên cứu với tổng số 1908 bệnh nhân xơ hóa gan và 10 nghiên cứu với tổng số 2105 bệnh nhân đã ở giai đoạn xơ gan xác định bằng sinh thiết gan ở dân số bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn tính. Kết quả cho thấy, ở bệnh nhân xơ hóa gan, diện tích dưới đường cong ROC tổng hợp của các nghiên cứu là 0,78. Điểm cắt FIB-4 đề nghị là giữa 1,45 và 1,62, độ nhạy, độ đặc hiệu tổng hợp tương ứng là 65% và 77%. Ở bệnh nhân xơ gan, diện tích dưới đường cong ROC tổng hợp của các nghiên cứu là 0,89. Điểm cắt FIB-4 đề nghị là giữa 2,9 và 3,6, độ nhạy, độ đặc hiệu tổng hợp tương ứng là 42% và 96% [5].

### **III. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CHỈ SỐ FIB-4 Ở VIỆT NAM**

Nghiên cứu so sánh chỉ số FIB-4 và FibroScan trong chẩn đoán xơ hóa gan trên mẫu 296 bệnh nhân viêm gan siêu vi B hoặc C hoặc đồng nhiễm viêm gan siêu vi B và C mạn tính năm 2011 tại Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh, cho thấy:

- Giá trị FIB-4 trung bình ở các giai đoạn F0; F1; F2; F3 và F4 tương ứng là 0,85; 1,05; 2,10; 2,24 và 6,01. Quan sát các giá trị trung bình FIB-4 ở các giai đoạn xơ hóa trên ta thấy, FIB-4 không thể phân biệt được hai giai đoạn F2 và F3. Giá trị FIB-4 trung bình của F(0-2) và F(3-4) là 1,02 và 3,77. Sự khác biệt về FIB-4 trung bình này ở 2 nhóm rất có ý nghĩa. Điều này có nghĩa là FIB-4 có thể phân loại tốt nhóm F(0-2) với nhóm F(3-4) [1].

- Diện tích dưới đường cong ROC là 0,891, ở điểm cắt FIB-4 = 1,40 độ nhạy 82,54% và độ đặc hiệu 81,55% trong chẩn đoán xơ hóa nặng (F3, F4) [1].

### **IV. KẾT LUẬN**

FIB-4 là chỉ số đơn giản, dễ ứng dụng trong thực hành lâm sàng đánh giá xơ hóa gan. Ở điểm cắt FIB-4 <1,45 có giá trị loại trừ xơ hóa nặng. Ở điểm cắt FIB-4 >3,25 có giá trị chẩn đoán xơ hóa nặng với độ đặc hiệu cao. Như vậy khi FIB-4 nằm ngoài khoảng giá trị 1,45 - 3,25 đã phân loại rõ ràng giữa nhóm không xơ hóa đến xơ hóa trung bình với

nhóm xơ hóa nặng. Vì vậy chỉ định sinh thiết gan không cần thiết trong tình huống FIB-4 <1,45 hoặc FIB-4 >3,25.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đình Vĩnh Phúc và cs (2011). "So sánh chỉ số FIB-4 với FibroScan trong chẩn đoán xơ hóa gan", *Báo cáo sinh hoạt khoa học kỹ thuật Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh*.
2. Anai's Vallet-Pichard, et al (2007). "FIB-4: an Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison with Liver Biopsy and FibroTest", *Hepatology*, 46(1): 32-6.
3. Bedossa P, et al (2003). "Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C", *Hepatology*, 38: 1449-57.
4. Colloredo G, et al (2003). "Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease", *J Hepatol*, 39: 239-44.
5. Li Y, et al (2014). "The Diagnostic Value of the FIB-4 Index for Staging Hepatitis B-Related Fibrosis: A Meta-Analysis", *PLoS ONE*, 9(8): e105728.
6. Poynard T, et al (2005). "FibroTest-Fibro-SURE: towards a universal biomarker of liver fibrosis?", *Expert Rev Mol Diagn*, 5: 15-21.
7. Sterling RK, et al (2006). "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection", *Hepatology*, 43: 1317-25.
8. Torriani FJ, et al (2004). "Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients", *N Engl J Med*, 35: 438-50.
9. Wai CT, et al (2003). "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C", *Hepatology*, 38: 518-26.
10. Yoshio Sumida, et al (2012). "Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population", *BMC Gastroenterology*, 12(2).