

Nghiên cứu nồng độ haptoglobin huyết tương ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Change of serum haptoglobin level in patients with hepatocellular carcinoma

Dương Quang Huy*,
Nguyễn Thành Trung**,
Đào Đức Tiến***

*Bệnh viện Quân y 103,
**Bệnh viện Quân y 105,
***Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá nồng độ haptoglobin (Hp) huyết tương và mối liên quan với đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang 77 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108, được xét nghiệm Hp theo phương pháp miễn dịch đo độ đục. **Kết quả:** Nồng độ Hp huyết tương ở bệnh nhân UTBM tế bào gan là $1,05 \pm 0,56$ (g/L), không khác biệt so với nhóm chứng là $1,08 \pm 0,48$ (g/L), $p > 0,05$. Có mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ Hp huyết tương với tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona. **Kết luận:** Nồng độ Hp huyết tương có liên quan đến giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona ở bệnh nhân UTBM tế bào gan.

Từ khóa: Haptoglobin, UTBM tế bào gan.

Summary

Objective: To evaluate the change of serum haptoglobin (Hp) level in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and the relationship with characteristics and stage of tumours. **Subject and method:** A prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 77 patients with HCC in Digestive Department of 103 Military Hospital and the 108 Military Central Hospital. Serum Hp concentration was determined by immunoturbidimetric assays. **Result:** Serum Hp levels in patients with HCC was 1.05 ± 0.56 (g/L), no significantly higher than that in control group (1.08 ± 0.48 g/L), $p > 0.05$. There was a significant relationship between serum Hp levels and portal venous thrombosis and Barcelona staging classification. **Conclusion:** Serum Hp concentration was significantly associated with Barcelona staging classification in patients with HCC.

Keywords: Haptoglobin, hepatocellular carcinoma.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan là một trong những loại ung thư phổ biến, đứng hàng thứ 6 trong 10 loại ung thư phổ biến trên toàn cầu [3]. Đây là loại ung thư rất ác tính, tiến triển nhanh, tiên lượng xấu, thời gian sống sau khi phát hiện ngắn chỉ khoảng 2 - 41,9 tháng [10]. Vì vậy, chẩn đoán UTBM tế bào gan giai đoạn sớm khi khối u còn nhỏ để

Ngày nhận bài: 2/10/2020, ngày chấp nhận đăng: 15/10/2020

Người phản hồi: Đào Đức Tiến

Email: ddtien1101@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

bệnh nhân có thể nhận được các phương pháp điều trị triệt căn (phẫu thuật, tiêu hủy khối u khu trú qua da) là vấn đề rất quan trọng. Một trong các hướng đi giúp phát hiện sớm UTBM tế bào gan và ít xâm lấn là tìm ra các dấu ấn sinh học có giá trị chẩn đoán. Hiện nay, alpha fetoprotein (AFP) đang được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán và theo dõi hiệu quả điều trị UTBM tế bào gan, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu chỉ đạt từ 40% đến 65% và từ 76% đến 96%, theo thứ tự [9]. Một số dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán UTBM tế bào gan khác như AFP-L3, Des gamma carboxy prothrombin (DCP),...cũng có giá trị nhất định nhưng chưa đạt độ nhạy và độ đặc hiệu mong muốn.

Haptoglobin (viết tắt là Hp) là một loại $\alpha 2$ glycoprotein chủ yếu được tổng hợp tại gan, bài tiết vào máu với chức năng chính là gắn với hemoglobin (Hb) tạo phức hợp Hp-Hb, từ đó ngăn không cho các phân tử Hb tự do xuất hiện trong tuần hoàn. Ngoài ra, Hp còn đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh lý và bệnh lý của tế bào như điều hòa sự tăng sinh, biệt hóa, chết tế bào theo chương trình; kích thích tăng sinh và tái cấu trúc mạch máu [9]. Do vậy, Hp là dấu ấn thực sự có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng nhiều bệnh lý ung thư như ung thư phổi, ung thư vú, ung thư tụy... Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu cũng đã ghi nhận giá trị của Hp huyết tương cũng như Hp bị fucosyl hóa trong chẩn đoán (đặc biệt chẩn đoán giai đoạn sớm) và tiên lượng UTBM tế bào gan [6], [7], [9].

Hiện nay, ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đề cập đến sự biến đổi nồng độ Hp huyết tương ở bệnh nhân UTBM tế bào gan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá nồng độ Hp huyết tương và mối liên quan với một số đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân UTBM tế bào gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 77 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 10 năm 2018 đến tháng 05 năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu được chẩn đoán xác định UTBM tế bào gan theo Hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam (2012) [2] khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

Có bằng chứng tế bào học/mô bệnh học là UTBM tế bào gan hoặc;

Hình ảnh điển hình của UTBM tế bào gan trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang hoặc cộng hưởng từ có thuốc cản từ + AFP > 400ng/mL hoặc;

Hình ảnh điển hình của UTBM tế bào gan trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang hoặc cộng hưởng từ có thuốc cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400ng/mL) + nhiễm virus viêm gan B/C.

Loại ra khỏi nghiên cứu các bệnh nhân UTBM tế bào gan đã được điều trị, đang có biến chứng nhiễm khuẩn, có bệnh lý đi kèm ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm Hp như đái tháo đường, suy thận, thiếu máu huyết tán...

Nhóm chứng: 30 người khỏe mạnh, nam giới không có bệnh lý gan mật, nội tiết, tim mạch... có phân bố tuổi tương đương với nhóm bệnh.

2.2. Phương pháp

Tất cả bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng xác định nồng độ AFP máu và đặc điểm khối u gan.

Đánh giá đặc điểm khối u gan trên CT scanner gan mật 3 thì, bao gồm: Vị trí khối u (gan phải, gan trái, toàn gan); kích thước khối u (đường kính lớn nhất của khối u), tình trạng xâm lấn của khối u vào tĩnh mạch cửa (TMC) tạo huyết khối.

Hình thái khối u: Thể khối (một khối u kích thước ≥ 5 cm, có thể có khối vệ tinh), thể nhân (nhiều khối u, kích thước mỗi khối < 5cm), thể lan tỏa (thâm nhiễm hoặc nhiều khối nhỏ).

Tình trạng xâm lấn/huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC): Xác định theo Tublin ME và cộng sự (1997) trên chụp cắt lớp vi tính (CLVT) (khối u gan nằm sát nhánh TMC, xâm lấn tạo huyết khối trong lòng TMC và sau tiêm thuốc cản quang có hình ảnh tăng tỷ

trọng của huyết khối (mạch tân tạo trong huyết khối) [8].

Đánh giá giai đoạn bệnh UTBM tế bào gan theo hệ thống Barcelona (2003) 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) [10].

Định lượng Hp huyết tương: Theo phương pháp miễn dịch đo độ đục tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện TWQĐ 108. Hp có trong huyết tương kết hợp với kháng thể kháng Hp có trong thuốc thử tạo

thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể không hòa tan tạo nên độ đục dạng huyền phù. Độ đục của dung dịch tỷ lệ với nồng độ Hp và được xác định bằng giá trị mật độ quang. Sử dụng nồng độ Hp chuẩn và phương pháp đo quang để định lượng nồng độ Hp trong huyết tương.

2.3. Xử lý số liệu

Theo chương trình SPSS 20.0 của Tổ chức Y tế Thế giới.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Tuổi, giới		Nhóm chứng (n = 30)		Nhóm nghiên cứu (n = 77)		p
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Giới	Nam	25	83,3	70	90,9	>0,05
	Nữ	5	16,7	7	9,1	
Tuổi trung bình		54,7 ± 13,9		60,3 ± 13,2		>0,05

Nhận xét: 90,9% bệnh nhân UTBM tế bào gan trong nghiên cứu là nam giới, tỷ lệ nam/nữ là 10/1, tuổi trung bình 60,3 ± 13,2 năm. Không có sự khác biệt về tuổi trung bình và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và nhóm chứng, p>0,05.

Bảng 2. Nồng độ AFP, đặc điểm khối u gan và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona (n = 77)

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
AFP (ng/mL)	< 20	13	16,9
	20 - 400	15	19,5
	> 400	49	63,6
Vị trí u	Gan phải	44	55,1
	Gan trái	6	7,8
	2 thùy gan	27	35,1
Hình thái u	Thể khối	58	75,3
	Thể nhân	15	19,5
	Thể lan tỏa	4	5,2
Kích thước khối u (cm) (n = 73)	< 5	13	17,8
	5 - 10	44	60,3
	> 10	16	21,9
Huyết khối TMC	Không	55	71,4
	Có	22	28,6
Giai đoạn Barcelona	A	8	10,4
	B	38	49,4

	C	27	35,1
	D	4	5,2

83,1% bệnh nhân UTBM tế bào gan có nồng độ AFP huyết tương tăng $\geq 20\text{ng/mL}$ và 16,9% bệnh nhân có nồng độ AFP huyết tương bình thường. Khối u nằm ở thùy gan phải (55,1%), thể khối (75,3%). Tỷ lệ xâm lấn TMC là 28,6% và bệnh chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn B và C (tỷ lệ lần lượt là 49,4% và 35,1%).

Bảng 3. Nồng độ Hp huyết tương ở bệnh nhân UTBM tế bào gan so với nhóm chứng

	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm nghiên cứu (n = 77)	p
Nồng độ Hp huyết tương trung bình (g/L)	$1,05 \pm 0,56$	$1,08 \pm 0,48$	$>0,05$

Nồng độ Hp trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan là $1,05 \pm 0,56$ (g/L), không khác biệt so với nhóm chứng là $1,08 \pm 0,48$ (g/L), $p>0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ Hp với nồng độ AFP huyết tương, đặc điểm khối u gan và giai đoạn bệnh UTBM tế bào gan

Các chỉ số	Nồng độ Hp (g/L)	p
Nồng độ AFP (ng/mL)	$< 20^{(1)}$ (n = 13)	$0,74 \pm 0,57$
	$20 - 400^{(2)}$ (n = 15)	$1,04 \pm 0,65$
	$> 400^{(3)}$ (n = 49)	$1,13 \pm 0,50$
Hình thái u	Thể khối	$1,08 \pm 0,55$
	Thể nhân	$0,87 \pm 0,57$
	Thể lan tỏa	$1,25 \pm 0,57$
Kích thước khối u (cm)	< 5	$0,87 \pm 0,55$
	$5 - 10$	$1,07 \pm 0,60$
	> 10	$1,07 \pm 0,46$
Huyết khối TMC	Không (n = 55)	$0,96 \pm 0,58$
	Có (n = 22)	$1,26 \pm 0,45$
Giai đoạn Barcelona	A (n = 8)	$0,54 \pm 0,34$
	B (n = 38)	$0,99 \pm 0,60$
	C (n = 27)	$1,22 \pm 0,45$
	D (n = 4)	$1,48 \pm 0,37$

Nồng độ Hp huyết tương tăng dần theo phân mức AFP, sự khác biệt thấy rõ giữa nhóm có nồng độ AFP $> 400\text{ng/mL}$ so với nhóm có nồng độ AFP $< 20\text{ng/mL}$ ($1,13 \pm 0,50$ so với $0,74 \pm 0,57\text{g/L}$, $p<0,05$).

Không có sự khác biệt giữa nồng độ Hp huyết tương trung bình giữa các nhóm UTBM tế bào gan theo hình thái u và kích thước khối u, $p>0,05$.

Nồng độ Hp huyết tương trung bình tăng cao khi bệnh xâm lấn TMC và tăng dần theo giai đoạn bệnh UTBM tế bào gan.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm nồng độ AFP huyết tương, khối u gan và giai đoạn bệnh

4.1.1. Đặc điểm nồng độ AFP huyết tương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngưỡng AFP tăng > 20ng/mL (ngưỡng phân biệt với người trưởng thành khỏe mạnh) gặp ở 83,1% số các trường hợp, phù hợp với AFP tăng từ 50 - 80% bệnh nhân UTBM tế bào gan trong tổng quan phân tích hệ thống của Butterfield LH (2007) [4]. 16,9% số bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán xác định UTBM tế bào gan có nồng độ AFP huyết tương không tăng, cho thấy AFP bình thường không giúp loại trừ UTBM tế bào gan [4, 10].

4.1.2. Đặc điểm u gan và tình trạng xâm lấn TMC

55,1% số bệnh nhân có khối u ở gan phải, một số ít bệnh nhân có u khu trú ở gan trái (7,8%). Sự phân bố khối u chủ yếu ở gan phải trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều công trình nghiên cứu khác.

Theo phân loại UTBM tế bào gan có 3 hình thái đại thể là thể nhân, thể khối và thể lan tỏa, trong đó chúng tôi gặp chủ yếu thể khối (75,3%) và 19,4% bệnh nhân được phát hiện có huyết khối TMC, tương tự như kết quả nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ (2015) tỷ lệ thể khối chiếm 88,6% và 10,5% bệnh nhân có huyết khối TMC [1].

4.1.3. Đặc điểm giai đoạn UTBM tế bào gan

Hiện nay, hệ thống giai đoạn BCLC hiện được coi là hệ thống có năng lực mạnh nhất trong phân tầng bệnh nhân, tiên lượng thời gian sống và là hệ thống duy nhất cung cấp phương pháp điều trị cụ thể cho từng giai đoạn [10]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân nghiên cứu ở giai đoạn BCLC B (chiếm 49,4%) và BCLC C (35,1%), giai đoạn chỉ có thể nhận điều trị can thiệp mạch hỗ trợ, trong khi chỉ 10,4% bệnh nhân ở giai đoạn BCLC A. Kết quả cho thấy bệnh nhân UTBM tế bào gan ở nước ta ít được phát hiện ở giai đoạn sớm nên tiên lượng thường nặng, thời gian sống thêm ngắn, cần có phương pháp truyền thông tầm soát phát hiện sớm.

4.2. Đặc điểm nồng độ Hp huyết tương ở bệnh nhân UTBM tế bào gan

Nồng độ Hp trung bình ở 30 người nhóm chứng là $1,08 \pm 0,48$ (g/L). Kết quả này phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên thế giới về nồng độ Hp huyết tương ở người bình thường không có bệnh gan như nghiên cứu của Zhu J và cộng sự (2014) cho kết quả nồng độ Hp là $1,04 \pm 0,17$ ng/mL [12], nghiên cứu của Sun L và cộng sự (2016) ghi nhận nồng độ Hp ở nhóm người khỏe mạnh là $0,92 \pm 0,57$ (g/L) [11].

Nồng độ Hp huyết tương trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan là $1,05 \pm 0,56$ (g/L), không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nồng độ Hp ở nhóm chứng, $p>0,05$, tương tự như kết quả nghiên cứu của Zhu J và cộng sự (2014) trên 50 bệnh nhân UTBM tế bào gan cho kết quả nồng độ Hp huyết tương trung bình là $1,20 \pm 0,14$ (g/L), không khác biệt so với nhóm chứng có nồng độ Hp huyết tương là $1,04 \pm 0,17$ (g/L), $p>0,05$ [12]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Shang S và cộng sự (2017) [6] và sau đó của Dalal K và cộng sự (2019) lại ghi nhận nồng độ Hp huyết tương ở bệnh nhân UTBM tế bào gan giảm thấp hơn so với nhóm người không ung thư [5].

Cơ chế thay đổi nồng độ Hp huyết tương ở bệnh nhân UTBM tế bào gan liên quan đến nhiều yếu tố. Trước đây, một số tác giả cho rằng tế bào ung thư gan có khả năng tiết ra Hp giống như AFP, tuy nhiên nghiên cứu gầy đây của Tai CH và cộng sự (2017) lại thấy biểu hiện Hp tại mô ung thư gan thấp hơn so với mức biểu hiện Hp tại mô gan lành, điều đó có nghĩa tế bào ung thư gan ít có khả năng sản xuất Hp [7]. Đến nay, yếu tố giữ vai trò quyết định nồng độ Hp huyết tương là chức năng gan (vì gan là cơ quan chính tổng hợp Hp) và tình trạng viêm. Nghiên cứu của Zhu J và cộng sự (2014) trên 46 bệnh nhân xơ gan với chức năng gan còn bù tốt (điểm MELD là $9,2 \pm 2,8$) ghi nhận nồng độ Hp trong huyết tương giảm thấp là $0,88 \pm 0,12$ g/L [12]. Nghiên cứu trên 130 bệnh nhân xơ gan của Shang S và cộng sự (2017) cũng ghi nhận nồng độ Hp huyết tương giảm rất thấp là $0,46 \pm 0,52$ g/L [6]. Ngược lại nồng độ Hp huyết tương tăng cao trong các nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường, bệnh động mạch vành là các bệnh có liên quan đến tình trạng đáp ứng viêm.

Với bệnh nhân UTBM tế bào gan, 80% bệnh nhân thường có tình trạng xơ gan đi kèm, nên tình trạng suy chức năng gan sẽ làm giảm khả năng tổng hợp Hp. Tuy nhiên, khối u gan chính là một yếu tố gây ra đáp ứng viêm cho cơ thể nên lại kích thích tổng hợp Hp. Do vậy, nồng độ Hp huyết tương ở nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan trong các nghiên cứu có thể tăng, giảm, thậm trí bình thường tùy thuộc vào sự cân bằng của mức độ suy gan và mức độ đáp ứng viêm của cơ thể.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ Hp huyết tương với AFP, đặc điểm u và giai đoạn bệnh

Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Hp huyết tương với giai đoạn bệnh UTBM tế bào gan chúng tôi nhận thấy nồng độ Hp huyết tương trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan có huyết khối TMC là $1,26 \pm 0,45$ (g/L), cao hơn so với nồng độ tương ứng ở nhóm bệnh nhân không có huyết khối TMC là $0,96 \pm 0,58$ (g/L), $p < 0,05$. Đồng thời nồng độ Hp huyết tương tăng dần theo phân loại giai đoạn bệnh BCLC, đặc biệt nhóm UTBM tế bào gan giai đoạn D và C có mức Hp huyết tương cao hơn rõ so với nồng độ Hp huyết tương ở nhóm bệnh nhân giai đoạn B và A ($1,48 \pm 0,37$ và $1,22 \pm 0,45$ so với $0,99 \pm 0,60$ và $0,54 \pm 0,34$ g/L theo thứ tự, $p < 0,05$). Kết quả này cho thấy Hp huyết tương có thể là một dấu ấn giúp tiên lượng bệnh nhân UTBM tế bào gan, nồng độ Hp càng tăng chứng tỏ bệnh đã tiến triển càng nặng, giai đoạn bệnh cao và do đó tiên lượng càng xấu.

Nhận định này của chúng tôi phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Tai CS và cộng sự (2017) đánh giá mức độ biểu hiện Hp trong mô ung thư gan cho thấy mức độ biểu hiện Hp có liên quan chặt chẽ với mức độ biệt hóa tế bào và bệnh nhân có biểu hiện Hp tại mô u cao có thời gian sống dài hơn cũng như tỷ lệ sống sau 5 năm cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có biểu hiện Hp tại mô u thấp (log-rank test, $p < 0,001$) [7]. Nghiên cứu của Dalal K và cộng sự (2019) trên nhóm bệnh gan do virus viêm gan B cũng ghi thấy nồng độ Hp huyết tương tăng dần theo giai đoạn bệnh gan và được xem là dấu ấn có giá trị tiên lượng tốt [5].

5. Kết luận

Định lượng Hp huyết tương theo phương pháp miễn dịch đo độ đục ở 77 bệnh nhân UTBM tế bào, kết quả cho thấy:

Nồng độ Hp huyết tương trung bình ở bệnh nhân UTBM tế bào gan là $1,05 \pm 0,56$ (g/L), không khác biệt so với nhóm chứng là $1,08 \pm 0,48$ (g/L), $p > 0,05$.

Nồng độ Hp huyết tương trung bình nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan có huyết khối TMC là $1,26 \pm 0,45$ g/L, cao hơn so với nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan không có huyết khối TMC ($0,96 \pm 0,58$ g/L), $p < 0,05$.

Nồng độ Hp huyết tương tăng dần theo hệ thống phân chia giai đoạn UTBM tế bào gan BCLC, sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm UTBM tế bào gan giai đoạn A, B so với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn C, D, $p < 0,05$.

Không khác biệt nồng độ Hp huyết tương theo hình thái và kích thước u.

Tài liệu tham khảo

1. Thái Doãn Kỳ (2015) *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC BEADS*. Luận án Tiến sỹ y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng 108.
2. Bộ Y tế (2012) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư gan nguyên phát*. Quyết định số 5250/QĐ-BYT.
3. Bray F, Ferlay J et al (2018) *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA cancer journal for clinicians 68(6): 394-424.
4. Butterfield LH (2007) *Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer*. Swiss Med Wkly 137(5-6): 83-90.
5. Dalal B, Dalal K, Bhatia S et al (2019) *Analysis of serum Haptoglobin using glycoproteomics and lectin immunoassay in liver diseases in Hepatitis B virus infection*. Clin Chim Acta 495: 309-319.

6. Shang S, Li W et al (2017) *Aided diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum fucosylated haptoglobin ratios*. J Cancer 8(5): 887-893.
7. Tai CS, Lin YR et al (2017) *Haptoglobin expression correlates with tumor differentiation and five-year overall survival rate in hepatocellular carcinoma*. PLoS One 12(2): 0171269.
8. Tublin ME, Dodd GD et al (1997) *Benign and malignant portal vein thrombosis: Differentiation by CT characteristics*. AJR Am J Roentgenol 168(3): 719-723.
9. Shu H, Kang X et al (2010) *Diagnostic value of serum haptoglobin protein as hepatocellular carcinoma candidate marker complementary to alpha fetoprotein*. Oncol Rep 24(5): 1271-1276.
10. Subramaniam S, Kelley RK et al (2013) *A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems*. Chin Clin Oncol 2(4): 33.
11. Sun L, Hu S et al (2016) *Serum haptoglobin as a novel molecular biomarker predicting colorectal cancer hepatic metastasis*. Int J Cancer 138(11): 2724-2731.
12. Zhu J, Lin Z et al (2014) *Analysis of serum haptoglobin fucosylation in hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis of different etiologies*. J Proteome Res 13(6): 2986-2997.