

# Các chỉ dấu sinh hóa hiện tại và mới liên quan ung thư biểu mô tế bào gan

## Current and new biomarkers of hepatocellular carcinoma

Phạm Thị Thu Thủy, Hồ Tấn Đạt

Trung Tâm Y Khoa Medic TP. Hồ Chí Minh

### Tóm tắt

Ung thư biểu mô tế bào gan đứng hàng thứ sáu trong các ung thư hay gặp trên thế giới và là nguyên nhân thứ tư gây tử vong do ung thư. Vì vậy vấn đề chẩn đoán sớm ung thư thật cần thiết giúp cho hiệu quả điều trị tốt nhất và phát hiện sớm tái phát làm tăng cơ hội sống còn cho bệnh nhân. Ngoài các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như: Siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CT), chụp cộng hưởng từ (MRI), các dấu ấn sinh học ngày càng tỏ ra có vai trò trong chẩn đoán ung thư sớm, giúp tiên đoán ung thư gan trong các trường hợp viêm gan B, C mạn tính (CHB, CHC) hay xơ gan, giúp theo dõi sau điều trị và phát hiện tái phát. Xét nghiệm AFP, AFP-L3, PIVKA II đã được ứng dụng nhiều trong việc phát hiện HCC sớm, cho kết quả chẩn đoán tốt nhất với AUROC là 0,86. Theo xu hướng ngày càng phát triển các dấu ấn sinh hóa mới tiên đoán ung thư sớm tiếp tục ra đời: M2BPGi, HBcrAg, AKR1B10, AXL, GP73, GPC3... Trong đó M2BPGi, HBcrAg đã được sử dụng ở Việt Nam tỏ ra có giá trị trong quản lý HCC liên quan virus viêm gan B. Do vậy mỗi kỹ thuật, mỗi dấu ấn sinh học để chẩn đoán HCC đều có ưu và khuyết điểm khác nhau nên phải biết để sử dụng cho hợp lý, chính xác và hiệu quả.

*Từ khóa:* Ung thư biểu mô tế bào gan, dấu ấn sinh học, chẩn đoán.

### Summary

HCC was ranked as the sixth most common cancer in the world and was the fourth leading cause of cancer-related deaths. Therefore, the early diagnosis of HCC is essential for the most effective treatments and early detection of recurrence in order to increase the patients' chances of survival. In addition to imaging devices such as ultrasound, CT, and MRI, biomarkers increasingly play a role in the early diagnosis of HCC. They help to predict hepatocellular carcinoma in cases of chronic hepatitis B, C or cirrhosis, to monitor patients after treatment and to detect recurrences. Along with AFP and AFP-L3, PIVKA II has been widely applied in early HCC detection, as this method provides the best diagnostic result with AUROC at 0.86. With the growing trend of applying markers in early cancer diagnosis, a number of markers continue to be launched such as M2BPGi, HBcrAg, AKR1B10, AXL, GP73, GPC3, etc. Among them M2BPGi and HBcrAg have been used in Viet Nam and they prove to be valuable in

*Ngày nhận bài:* 30/5/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 17/6/2022

*Người phản hồi:* Phạm Thị Thu Thủy, Email: drthuthuy@gmail.com - Trung tâm Y khoa Medic TP. Hồ Chí Minh

HBV- related HCC management. Every technique and biomarker used to diagnose HCC has their advantages and disadvantages. So it is necessary to know how to use each of them properly, accurately, and effectively.

*Keywords:* Hepatocellular carcinoma, biomarker, diagnosis.

## **1. Tình hình ung thư gan trên thế giới và Việt Nam**

Ung thư gan nguyên phát bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan (Chiếm khoảng 75 - 85% trường hợp) và ung thư biểu mô đường mật trong gan (Intrahepatic cholangiocarcinoma - chiếm 10 - 15% trường hợp) [1, 6].

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hay gọi là ung thư gan - HCC: Hepatocellular carcinoma) đứng hàng thứ 6 trong các ung thư hay gặp trên thế giới và là nguyên nhân thứ 4 gây tử vong do ung thư trên thế giới trong năm 2018, với khoảng 841 000 trường hợp ung thư gan mới và 782 000 trường hợp tử vong mỗi năm do HCC [7]. Tỷ lệ mắc và tử vong do HCC ở nam giới cao gấp 2 - 3 lần so với nữ ở hầu hết mọi vùng trên thế giới. Tuy nhiên, ung thư gan lại là ung thư đứng hàng đầu trong các ung thư mới mắc ở cả 2 giới tại Việt Nam năm 2018 theo Globocan [7], có 25.335 trường hợp (15,4%), tỷ lệ ung thư gan mới ở nam là 21,5% và ở nữ là 7,8% [7]. Do đó để kiểm soát tốt ung thư gan như giảm tỷ lệ bệnh nhân HCC, chẩn đoán và điều trị HCC kịp thời thì chúng ta phải kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ của HCC, quan tâm đến HCC và tầm soát chẩn đoán HCC càng sớm càng tốt để đạt được kết quả điều trị HCC tốt nhất.

## **2. Chẩn đoán ung thư gan**

Chẩn đoán sớm ung thư gan, cũng như đa số các loại ung thư khác, sẽ giúp cho việc điều trị dễ dàng hơn cũng như tiên lượng bệnh sẽ tốt hơn. Ung thư biểu mô tế bào gan có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và không đặc hiệu, khó phân biệt với các bệnh lý khác tại gan và ngoài gan. Hơn nữa

các triệu chứng xuất hiện khá muộn khi khối u đã tiến triển đến giai đoạn muộn. Do đó các phương tiện cận lâm sàng giữ một vai trò cực kỳ quan trọng trong chẩn đoán HCC [1, 4, 5].

Với sự tiến bộ của các kỹ thuật cận lâm sàng giúp cho nhiều trường hợp chẩn đoán HCC tương đối dễ dàng, tuy nhiên trong 1 số trường hợp không điển hình thì chẩn đoán được HCC rất khó khăn cần phải kết hợp rất nhiều yếu tố từ tuổi, giới, chủng tộc, tiền sử gia đình, thói quen rượu bia, bệnh lý nguy cơ HCC, các xét nghiệm máu và chẩn đoán hình ảnh. Có khi phải sử dụng các bảng đánh giá khả năng HCC như GALAD [8, 9], hoặc các bảng ước lượng nguy cơ HCC như REACH-B (Risk Estimation for Hepatocellular Carcinoma in chronic hepatitis B), PAGE-B (Platelets, Age, Gender in chronic hepatitis B) [8].

Để chẩn đoán HCC thông thường là kết hợp của 4 yếu tố sau:

1. Các yếu tố nguy cơ HCC.
2. Các xét nghiệm máu, đặc biệt là các chỉ dấu ung thư.
3. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh.
4. Mô bệnh học.

## **3. Vai trò các chỉ dấu xét nghiệm máu trong chẩn đoán ung thư gan**

Chỉ dấu ung thư - dấu ấn u (tumour markers) được định nghĩa là một phân tử, một chất, hoặc một quá trình có thể phát hiện được khi biến đổi so với bình thường trong các bệnh lý liên quan đến u tân sinh. Các dấu ấn này có thể tìm thấy trong tế bào, trong mô hoặc trong dịch cơ thể. Sự thay đổi này có thể là thay đổi về nồng độ, thay đổi về mặt cấu trúc hoặc thay đổi ở vị trí sản xuất các phân tử. Một dấu ấn u được

coi là lí tưởng khi dấu ấn đó không phát hiện được ở người bình thường, chỉ được sản xuất bởi mô ác tính, đặc hiệu cho vị trí ung thư, nồng độ tỉ lệ với kích thước khối u.

Trong HCC có nhiều loại dấu ấn u khác nhau được phát hiện và ứng dụng trên lâm sàng. Các dấu ấn u này có thể phân chia thành nhiều nhóm về mặt bản chất sinh hóa và sinh học phân tử [4, 5, 9, 10, 11, 12]:

Kháng nguyên glycoprotein và kháng nguyên bào thai (AFP, AFP-L3, GPC3).

Enzyme và đồng enzyme (PIVKA II, GGT, AFU, Human Carbonyl Reductase 2).

Yếu tố tăng trưởng và các thụ thể (TGF- $\beta$ , TSGF, EGFR, HGF/SF, Osteopontin, VEGF, IL-8), dấu ấn phân tử (mRNA), dấu ấn mô bệnh học (SCCA, CgA).

Các dấu ấn mới: M2BPGi, HBcrAg, Dickkopf-1, các kháng thể immunoglobulin G.

Các dấu ấn u trong HCC tùy vào mỗi loại có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với nhau với mục đích tầm soát, chẩn đoán, tiên lượng, quyết định điều trị. Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu về các loại dấu ấn u này cho ra các kết quả chưa thống nhất, đồng thời quan điểm sử dụng các dấu ấn u này ở các hội đồng thuận, khu vực lãnh thổ và từng quốc gia vẫn còn khác nhau. Trong thực tế lâm sàng hiện nay các dấu ấn sau đây hay được sử dụng.

### **3.1. AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)**

AFP ( $\alpha$ -fetoprotein) là một glycoprotein thuộc nhóm protein kháng nguyên phôi thai (oncofetal protein). Protein kháng nguyên phôi thai là những protein được sản xuất trong thời kì phát triển của phôi thai và hầu như không thấy ở mô hay tế bào người lớn trưởng thành. AFP được sản xuất ở túi noãn hoàng, tế bào biểu mô ống tiêu hóa, gan trong thời kì phát triển bào thai. Ở người lớn không mang thai, AFP tồn tại

với nồng độ rất thấp. Ở người lớn, nồng độ AFP tăng gặp trong tình trạng tái tạo tế bào gan (như trong viêm gan mạn hay xơ gan), ung thư hóa tế bào gan (như trong HCC hay trong u nguyên bào gan), carcinome phôi (hay u tế bào mầm loại không tinh bào), phụ nữ có thai.

Trong số các dấu ấn u của HCC, AFP là dấu ấn được áp dụng đầu tiên và đến nay được nghiên cứu tương đối rộng rãi và chi tiết nhất. Trong HCC, AFP có thể được dùng để tầm soát, chẩn đoán, theo dõi điều trị hoặc tiên lượng bệnh nhân. Tầm soát HCC bằng AFP kết hợp với siêu âm bụng vẫn được khuyến cáo bởi Bộ Y tế Việt Nam và các hội nghiên cứu về gan trên thế giới [1, 6, 7, 11]. Giá trị điểm cắt của AFP tầm soát HCC được khuyến cáo phổ biến là 20ng/mL.

Tuy nhiên AFP đến nay vẫn được coi là không hiệu quả trong tầm soát với độ nhạy 25% cho khối u nhỏ hơn 3cm và 50% cho khối u lớn hơn 3cm [11]. Hơn nữa nồng độ AFP ở bệnh nhân xơ gan dao động phản ánh đợt cấp của nhiễm siêu vi viêm gan B (HBV) hoặc siêu vi viêm gan C (HCV), đợt bùng phát bệnh gan mạn hoặc HCC tiến triển [11]. Và chỉ một tỉ lệ nhỏ HCC ở giai đoạn sớm (10 - 20%) biểu hiện bất thường nồng độ AFP trong huyết thanh, không phải tất cả các tế bào u đều bài tiết AFP. Vì những lí do kể trên, AFP không được dùng đơn độc trong sử dụng với mục đích chẩn đoán HCC mà phải kết hợp với các phương tiện khác như hình ảnh học, hoặc các dấu ấn u khác [11, 12].

### **3.2. AFP-L3**

AFP toàn phần được chia thành 3 loại đồng phân glyco- (glycoform) khác nhau dựa vào khả năng gắn kết với lectin *Lens culinaris agglutinin* (LCA) khác nhau: AFP-L1, AFP-L2 và AFP-L3. AFP-L1 (hay còn gọi là LCA không phản ứng, LCA nonreactive, non-LCA-bound fraction) chiếm phần lớn trong AFP toàn phần ở những bệnh gan

lành tính như viêm gan mạn, xơ gan. AFP-L2 có ái lực trung bình với LCA, chiếm phần lớn từ nguồn gốc các u túi noãn hoàng. Tỷ lệ AFP-L3 (hay còn gọi là phân đoạn LCA của AFP, lens culinaris agglutininreactive fraction of AFP) tăng cao liên quan trực tiếp đến HCC với đặc điểm u biệt hóa kém, đặc tính sinh học ác tính, chức năng gan kém, kích thước khối u lớn [9, 10, 12]. Do đó AFP-L3 có thể giúp phân biệt với các bệnh nhân tăng AFP trong cách bệnh lí lành tính của gan. AFP kết hợp với AFP-L3 giúp làm tăng độ đặc hiệu của AFP (đặc biệt khi nồng độ AFP trong khoảng 10 - 200ng/mL). AFP-L3 có thể giúp chẩn đoán sớm các HCC kích thước < 2 cm. Mặc dù nồng độ AFP-L3 có tương quan với nồng độ của AFP, tuy nhiên phần trăm AFP-L3 độc lập với nồng độ AFP. Nhưng kết quả AFP-L3 có thể không đáng tin ở bệnh nhân có AFP < 20ng/mL do độ nhạy thấp của thiết bị [11, 12].

Ngưỡng giá trị cắt của AFP-L3 được khuyến cáo để chẩn đoán HCC là > 10% (dù độ nhạy thay đổi tùy vào trị số tuyệt đối của AFP), với độ nhạy lên đến 90% và độ đặc hiệu 60%. Tuy nhiên theo một phân tích tổng hợp khác, ngưỡng cắt AFP-L3 > 15% cho kết quả tốt hơn, với độ nhạy 75-96,9%, độ đặc hiệu 90-92%. Một số trường hợp AFP-L3 tăng cao trước khi có thể phát hiện tổn thương gan bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, điều này giúp cho chúng ta có thể phát hiện các trường hợp HCC rất sớm.

### **3.3. PIVKA II**

PIVKA II (prothrombin induced by vitamin K absence-II, prothrombin gây ra bởi sự thiếu hụt vitamin K-II), hay còn được gọi là DCP (Des- $\gamma$ -carboxyprothrombin) là một prothrombin tăng bất thường ở bệnh nhân HCC. Trong chu trình sinh hóa bình thường, tiền chất prothrombin được

carboxyl hóa sau chuyển mã nhờ enzyme carboxylase phụ thuộc vitamin K trong gan. Giảm nồng độ  $\gamma$ -carboxylase dẫn đến tăng tổng hợp PIVKA II. Tăng mức PIVKA II trong máu là hậu quả của việc thiếu hụt vitamin K hoặc do sử dụng thuốc kháng vitamin K, do đó PIVKA II có thể tăng giả ở các bệnh nhân này dù không có HCC. Trong HCC, sự chuyển hóa này bị cản trở do sự ức chế enzyme carboxylase sau dịch mã (posttranslation) do rối loạn trong gene dẫn đến tích lũy DCP mà không phụ thuộc vào sự thiếu hụt vitamin K [11]. Bên cạnh đó một giả thuyết khác là vitamin K ức chế sự phát triển u trong môi trường in vitro, do đó sự sản xuất PIVKA II phản ứng sự khiếm khuyết trong con đường ức chế u thông qua vitamin K [11].

PIVKA II có thể được thể hiện bằng đơn vị là mAU/mL hoặc ng/mL (với qui đổi tương đương 1 ng = 52,6mAU). Ngưỡng cắt của PIVKA II thường được khuyến cáo trong chẩn đoán là 40mAU/mL với độ nhạy 51,7% và độ đặc hiệu 86,7% [12]. Tuy nhiên trong nhiều phân tích gộp cho thấy PIVKA ở nồng độ 100mAU/mL cho độ chính xác cao hơn, với độ nhạy 48 - 62%, độ đặc hiệu 72 - 100%. PIVKA II giúp phân biệt tốt giữa HCC với các tổn thương lành tính ở gan. Ngoài ra có những báo cáo đánh giá PIVKA II là một dấu ấn phát hiện sự xâm lấn tĩnh mạch cửa của khối u.

Trong 1 nghiên cứu hồi cứu 224 trường hợp viêm gan mạn hoặc xơ gan đến khám tại Khoa Gan - Công ty trách nhiệm hữu hạn Y tế Hòa Hảo (Trung tâm Y khoa Medic) từ tháng 01 năm 2016 đến hết tháng 06 năm 2018, trong đó có 103 trường hợp được chẩn đoán xác định HCC và 121 trường hợp không có HCC qua chụp cắt lớp vi tính (CT) bụng và/hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) bụng. Số trung vị nồng độ của AFP, AFP-L3, PIVKA II trong nhóm HCC

đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không HCC với  $p < 0,001$ . Trong 3 dấu ấn chỉ có PIVKA II là có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ giữa nhóm  $u > 20\text{mm}$  và nhóm  $u \leq 20\text{mm}$  ( $p < 0,001$ ). Trong 3 dấu ấn chỉ có nồng độ PIVKA II là có tương quan tuyến tính với kích thước HCC với hệ số tương quan thuận  $r = 0,553$  ( $p < 0,001$ ). Trong các dấu ấn thì PIVKA II tại ngưỡng cắt  $40\text{mAU/ml}$  có độ nhạy và trị số tiên đoán âm cao nhất. AFP tại ngưỡng cắt  $200\text{ng/ml}$  có độ đặc hiệu cao nhất, trị số tiên đoán dương không khác biệt với PIVKA II. PIVKA II có giá trị chẩn đoán cao nhất trong 3 dấu ấn. Thêm AFP và/hoặc AFP-L3 vào PIVKA II không làm tăng thêm giá trị chẩn đoán một cách có ý nghĩa thống kê [2].

Qua nghiên cứu 210 bệnh nhân, trong đó 70 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 70 bệnh nhân viêm gan B, C mạn hoặc xơ gan và 70 bệnh nhân là người bệnh thường khỏe mạnh tại Bệnh viện Trung ương Huế, tác giả Tôn Thất Ngọc có nhận xét như sau: Nồng độ trung bình chỉ điểm AFP, AFP-L3 và DCP (PIVKA-II) ở nhóm HCC cao hơn nhóm viêm gan mạn, xơ gan và nhóm người bình thường ( $p < 0,001$ ); Với điểm cắt AFP  $> 14,62\text{ng/mL}$ , độ nhạy AFP trong chẩn đoán HCC 88,6%; độ đặc hiệu 58,6%; AUC = 0,768; Ở điểm cắt AFP-L3  $> 10,5\%$ ; độ nhạy AFP-L3 trong chẩn đoán HCC 72,9% và độ đặc hiệu 78,6%; AUC = 0,793; Ở điểm cắt DCP (PIVKA-II)  $45\text{mAU/mL}$  cho độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán HCC cao nhất so với AFP, AFP-L3 (82,9% và 84,3%; AUC = 0,844); Khi kết hợp AFP+DCP (PIVKA-II) độ nhạy chẩn đoán HCC 92,9%; độ đặc hiệu 61,4%. AFP+AFP-L3: Độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 60%; Khi DCP (PIVKA-II) + AFP-L3: Độ nhạy 90,0%; độ đặc hiệu 71,4% và AFP + DCP (PIVKA-II) + AFP-L3: 95,7% và 60% [3].

### **3.4. Dấu ấn HBcrAg**

Dấu ấn sinh học mới, có nhiều tính năng độc đáo: Tiên đoán đáp ứng điều trị, khả năng dự đoán HCC và nhiều ứng dụng trong quản lý viêm gan B mạn. HBcrAg chứa ba sản phẩm được mã hóa bởi gen preore/core. HBeAg là một peptide tuần hoàn có nguồn gốc từ protein trước khi phân giải protein và được tiết ra từ tế bào gan. HBcAg là một thành phần của virion và tạo thành nucleocapsid bao quanh DNA của virus. p22cr là một tiền protein 22 kDa có trong hạt tử Dane rỗng âm tính với HBV DNA. Tất cả ba protein đều có chung một chuỗi 149 axit amin. HBcAg, p22cr và HBeAg đều có thể được đo là HBcrAg bằng xét nghiệm huyết thanh học.

Rất khó tiên đoán HCC xảy ra ở bệnh nhân đang điều trị thuốc kháng siêu vi B uống (NA). Nồng độ cao HBV DNA là yếu tố nguy cơ xơ gan, HCC. HBV DNA âm tính giảm nguy cơ HCC nhưng điều này không hoàn toàn đúng. Nhiều dấu ấn liên quan phát triển HCC ở bệnh nhân CHB bao gồm HbcrAg [11].

HBcrAg thì chính xác hơn HBV DNA trong tiên đoán HCC đối với bệnh nhân viêm gan B mạn (CHB) chưa từng điều trị. Trong quá trình theo dõi bệnh nhân CHB không điều trị, có đột biến core promoter với HbcrAg  $> 2,9 \log$  có khả năng xảy ra HCC. Trong một nghiên cứu khác người ta thấy rằng, HBcrAg là yếu tố độc lập tiên đoán HCC ở bệnh nhân có lượng virus trung bình ( $2,000 - 19,999\text{IU/mL}$ ), khi HBcrAg 4 log cho thấy nguy cơ cao HCC.

Đối với bệnh nhân điều trị NA, mặc dù HBV DNA âm tính nhưng HCC vẫn xảy ra. Khả năng ung thư xảy ra sau 3 năm là 13,6%, 5 năm là 17,7% khi HBcrAg  $> 3,4 \log$  ở thời điểm HBV DNA âm tính. Khả năng ung thư xảy ra sau 3 năm là 0%, 5 năm là 2,4% khi HBcrAg  $< 3,4 \log$  ở thời điểm HBV DNA âm tính. Sau điều trị HbcrAg  $> 3,9 \log$  tiên đoán nguy cơ HCC với

tỉ số chênh 5,95. Để tìm hiểu hiệu quả lâu dài của điều trị NA, người ta đã so sánh bệnh nhân CHB có điều trị NA và không điều trị, người ta thấy rằng HBcrAg ban đầu cao và đột biến BCP dễ tiến triển ung thư dù có điều trị hay không. Nghiên cứu mới đây cho thấy rằng kết hợp HBsAg định lượng và HBcrAg là dấu ấn hiệu quả đánh giá HCC xảy ra ở bệnh nhân CHB. Người ta thấy rằng bệnh nhân HBeAg âm tính, HCC hay xảy ra ở bệnh nhân HBsAg thấp và HBcrAg cao mặc dù điều trị NA [11, 12].

Mức độ HBcrAg trước phẫu thuật là dấu ấn có giá trị để theo dõi tái phát HCC, nhiều nghiên cứu đã xác nhận điều này. Trong một nghiên cứu 55 bệnh nhân HbcrAg > 4,8log lúc chẩn đoán HCC và tỉ số rủi ro là 8,89 trong tiên đoán tái HCC sau 2 năm. Cuối cùng tỉ lệ sống còn trong nhóm HBcrAg cao lại thấp hơn nhóm HBcrAg thấp [11, 12].

**3.5. Dấu ấn M2BPGi**

Năm 2013 M2BPGi được giới thiệu như dấu ấn sinh hóa đánh giá xơ hóa gan. Gan xơ hóa làm thay đổi chuỗi đường M2BP, sau khi gắn kết glycosylation tạo thành M2BPGi, mức độ M2BPGi này tương quan đáng kể với sự tiến triển của xơ hóa gan [11, 12].

Ngoài ra, nồng độ M2BPGi có thể tiên lượng về nguy cơ phát triển HCC ở CHB, viêm gan C mạn (CHC) hoặc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Hơn nữa, ở bệnh nhân CHC có đáp ứng virus kéo dài sau điều trị DAA, M2BPGi là yếu tố tiên lượng cho sự phát triển của HCC ở những bệnh nhân không có tiền sử HCC trước đó. Mức M2BPGi dự đoán sự phát triển HCC ở bệnh nhân CHB. Ngoài ra, M2BPGi hiệu quả hơn AFP để dự đoán sự xuất hiện của HCC và là một yếu tố dự đoán độc lập của HCC. Jun và cộng sự đã nghiên cứu 947 bệnh nhân nhiễm HBV hoặc HCV đơn thuần và không

có HCC ở thời điểm ban đầu. M2BPGi có giá trị cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân bị xơ gan (2,67 so với 0,80; p<0,001) và những người phát triển HCC (3,22 so với 1,16; p<0,001). M2BPGi vượt trội so với AFP cho bệnh nhân CHB (0,84 so với 0,75; p=0,02) [11]. Ở những bệnh nhân CHB được điều trị NA, mức M2BPGi trước khi điều trị và 48 tuần sau khi bắt đầu điều trị NA là một chỉ số tiên đoán sự xuất hiện của HCC. Ở những bệnh nhân có HBV DNA không phát hiện được trong khi điều trị NA, mức M2BPGi trước điều trị cao hơn có liên quan đến tăng nguy cơ phát triển HCC. Ở những bệnh nhân bị HCC liên quan đến HBV, mức độ M2BPGi là yếu tố tiên đoán độc lập bệnh nhân CHB có HCC tái phát sau điều trị phẫu thuật (Bảng 1) [11].

**Bảng 1. Ứng dụng lâm sàng M2BPGi cho bệnh nhân viêm gan B mạn**

| Loại bệnh                  | Dấu hiệu                                   | Lượng M2BPGi                        |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| Gan xơ hóa                 | CHB ≥ F2                                   | ≥ 1,06                              |
| HCC xuất hiện hay tái phát | CHB nguy cơ cao HCC                        | ≥ 1,8 cho BN xơ gan và không xơ gan |
|                            | HBeAg (-) nguy cơ thấp HCC                 | ≤ 0,68                              |
|                            | Phát triển HCC ở CHB có xơ gan đang trị NA | M2BPGi based score ≥ 652,5 ban đầu  |
|                            | Phát triển HCC ở CHB đang trị NA           | ≥ 1,215 tuần 48                     |
|                            | Phát triển HCC ở CHB                       | ≥ 0,69 ban đầu                      |

**M2BPGi based core= 8\* tuổi + 7\* M2BPGi ban đầu + 10\*BMI**

#### 4. Xu hướng tương lai các chỉ dấu xét nghiệm máu trong chẩn đoán ung thư gan

Nhiều xét nghiệm dấu ấn ung thư gan, kể cả các xét nghiệm ở mức độ gen đang được phát triển nhằm mục đích cải thiện khả năng phát hiện sớm HCC với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, tuy nhiên các xét nghiệm này chưa được công nhận và sử dụng rộng rãi.

1. AKR1B10 (aldo-keto reductase family 1 member B10): Độ nhạy và độ đặc hiệu là 81% và 60,9% với giá trị ngưỡng 1,51ng/mL. Khi kết hợp AKR1B10 và AFP giúp nâng cao có ý nghĩa độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán HCC [10, 11].

2. AXL: Là 1 thụ thể của tyrosine kinase gặp trong các trường hợp ung thư, bao gồm HCC. AXL có thể phát hiện HCC giai đoạn rất sớm với độ nhạy và độ chuyên biệt là 76,9% và 69,2% [12].

3. Thioredoxin: Có thể phát hiện HCC giai đoạn sớm với độ nhạy và độ đặc hiệu 70% và 89%; khi kết hợp với AFP tăng lên là 83% và 94% [12].

4. GP 73: Cấu tạo 400 amino acid. Một số nghiên cứu cho thấy tăng GP 73 tăng trong HCC. GP 73 giúp chẩn đoán HCC với độ nhạy và độ đặc hiệu là 75% và 97%, cao hơn so với AFP [12].

5. GPC3: Cấu tạo gồm 580 amino acid, được mã hóa bởi gen GPC3 trên nhiễm sắc thể X. Trong 1 phân tích gộp từ 19 nghiên cứu cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của GPC3 là 55% và 84%. Đặc biệt độ đặc hiệu của GPC3 cao hơn có ý nghĩa khi truy tìm HCC sớm [12].

6. Các RNAs không mã hóa (non-coding RNAs: miRNA and long non-coded RNA; lncRNA) tăng có ý nghĩa trong HCC, đặc biệt do nguyên nhân là viêm gan siêu vi C [10].

7. Các DNA khối u vòng (Circulating tumor DNA-ctDNA) và các RNA không mã hóa (non-coding RNAs -ncRNAs) nổi lên như 1 dấu ấn sinh học giúp cho chẩn đoán HCC ở giai đoạn sớm và đáng tin cậy hơn [11, 12]. Với các cell-free DNA (cfDNA) kết hợp với AFP và tuổi bệnh nhân giúp cho chẩn đoán HCC với độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 100% [12].

8. Dickkopf-1 (DKK-1) DKK-1 là một glycoprotein là chất bài tiết đối kháng của Wnt/beta-catenin. Mặc dù chức năng chi tiết của nó vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng sự gia tăng biểu hiện DKK-1 xảy ra trong nhiều loại ung thư, bao gồm cả đa u tử, ung thư tuyến tiền liệt và HCC [11, 12].

9. Các kháng thể IgG lưu hành: Trong các nghiên cứu gần đây, Wang và cộng sự đã phát hiện ra rằng các kháng thể IgG trong huyết thanh chống lại các kháng nguyên peptit tuyến tính có nguồn gốc từ protein p16, tiểu đơn vị  $\alpha$  của thụ thể interleukin 2 (còn gọi là CD25) và yếu tố phiên mã forkhead/winghelix P3 (FOXP3) đã bị thay đổi đáng kể trong bệnh nhân HCC. Do đó, kháng thể IgG lưu hành đối với các phân tử đích này có thể là giá trị chẩn đoán hoặc tiên lượng cho các khối u đặc. Mức huyết thanh của kháng thể IgG đối với p16a, CD25a và FOXP3 ở bệnh nhân HCC cao hơn đáng kể so với đối tượng chứng [11, 12].

#### 5. Kết luận

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là 1 ung thư khó điều trị và tiên lượng nặng nếu phát hiện trễ. Chẩn đoán sớm và chính xác ung thư biểu mô tế bào gan góp phần quan trọng trong lựa chọn phương pháp điều trị cũng như tiên lượng thời gian sống còn của bệnh nhân. Trong khi tỉ lệ HCC tại Việt Nam vẫn còn cao nên nhiệm vụ đặt ra cho người thầy thuốc phải biết vận dụng uyển chuyển tất cả các phương tiện chẩn đoán

có trong tay để làm sao phát hiện được HCC càng sớm càng tốt. Mỗi phương tiện, mỗi xét nghiệm để chẩn đoán HCC đều có các ưu nhược điểm khác nhau nên phải biết để sử dụng cho hợp lý, chính xác và hiệu quả.

### Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Quyết định 3129/QĐ-BYT.
2. Phùng Huy Hoàng (2018) *Nghiên cứu giá trị của AFP, AFP-L3, PIVKA II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan*. Luận văn bác sĩ nội trú, chuyên ngành nội khoa. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
3. Tôn Thất Ngọc (2021) *Nghiên cứu giá trị của Alpha-fetoprotein, Alpha-fetoprotein-*len* 3 VÀ Des -gamma- carboxy-prothrombin trong chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Luận án tiến sĩ y học. Chuyên ngành: Hóa sinh Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Aakash Desai et al (2019) *Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review*. World J Hepatol 11(1): 1-18.
5. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al (2018) *Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american association for the study of liver diseases*. Clin Liver Dis (Hoboken) 13(1):1. doi: 10.1002/cld.802.
6. EASL (2018) *Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology 69: 182-236.
7. Bray F et al (2018) *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries*. Ca Cancer J Clin 68: 394-424.
8. Francica G, Borzio M (2019) *Status of, and strategies for improving, adherence to HCC screening and surveillance*. Journal of Hepatocellular Carcinoma 6: 131-141.
9. Lim J, Singal AG (2019) *Surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Clinical Liver Disease 13(1): 1-5. doi: 10.1002/cld.761.
10. Partha Pratim Bose, Urmimala Chatterjee (2019) *Advances in early diagnosis of hepatocellular Carcinoma*. Hepatoma Res 5(24): 1-9.
11. Takako Inoue et al (2020) *Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B*. Clinical and Molecular Hepatology 26: 261-279.
12. Tiong Sun China et al (2019) *Molecular diagnosis of hepatocellular carcinoma: Trends in biomarkers combination to enhance early cancer detection*. Hepatoma Res 5(9): 1-14.