

Tổng quan về các dấu ấn ung thư ở ung thư biểu mô tế bào gan

Review of tumor markers for hepatocellular carcinoma

Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiến Thịnh,
Vũ Văn Khiên và cộng sự

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Sàng lọc và phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma: HCC) đóng vai trò quan trọng ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và thời gian sống của bệnh nhân sau điều trị. Chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan dựa vào nhiều phương pháp như chẩn đoán bằng hình ảnh, xét nghiệm miễn dịch học, tế bào học và/hoặc mô bệnh học, trong đó chẩn đoán bằng tế bào học và/hoặc mô bệnh học đóng vai trò quyết định. Tuy nhiên, ở nước ta không phải cơ sở nào cũng có thể thực hiện được tất cả các phương pháp này. Ngày nay, với sự phát triển không ngừng của kỹ thuật sinh học phân tử, đã phát hiện nhiều dấu ấn ung thư (tumor marker) góp phần chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt, phát hiện sớm và theo dõi hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Trong khuôn khổ chương này, chúng tôi trình bày về vai trò của các tumor marker trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, dấu ấn ung thư.

Summary

Screening and early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) play an important role in management of this disease, affecting the treatment results and patient's survival. Diagnosis of HCC bases on imaging techniques, laboratory tests and cytology and/or pathology that is considered as gold standard. However, it is not every hospital in Vietnam can apply all these diagnostic methods. Today, along with the development of molecular biology, there are many tumor markers detected, supporting for diagnosis and follow-up after treatment. Here we review the role of tumour markers in diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, tumour markers.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 28/4/2021, ngày chấp nhận
đăng: 10/5/2021

Người phản hồi: Vũ Văn Khiên

Email: vuvankhien108@yahoo.com.vn - Bệnh
viện TWQĐ 108

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma: HCC) đứng hàng thứ 5 trong các bệnh ung thư trên thế giới và là nguyên nhân thứ 2 gây tử vong trong các bệnh ung thư (sau ung thư phổi) [1]. Tần suất mắc ung thư biểu mô tế bào gan

(UTBMTBG) thay đổi theo các khu vực khác nhau và phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có yếu tố chủng tộc.... UTBMTBG tăng nhiều ở khu vực Đông Á và khu vực Nam Saharan châu Phi [1]. Virus viêm gan B được coi là một trong tác nhân hay gặp nhất gây UTBMTBG. Tại Đài Loan, việc sử dụng tiêm phòng vaccin viêm gan B trong cộng đồng đã giúp giảm tần suất mắc UTBMTBG [2]. Phẫu thuật cắt gan (khi khối u còn nhỏ) và ghép gan vẫn là một biện pháp lý tưởng trong điều trị UTBMTBG. Tuy nhiên, chỉ có 10 - 23% số bệnh nhân được thực hiện theo phương pháp này [3]. Số còn lại phần lớn đều ở giai đoạn muộn và thời gian sống sau 1 năm chỉ đạt: 15 - 39% [4]. Do vậy, sàng lọc và phát hiện sớm đóng vai trò quan trọng, liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị.

Hiệp hội Nghiên cứu Gan mật Mỹ (AASLD), Hiệp hội Nghiên cứu Gan mật châu Âu (EASL), Hiệp hội Nghiên cứu Gan mật châu Á Thái Bình Dương (APSL) khuyến cáo nên sử dụng các dấu ấn ung thư (tumor marker) và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp cắt lớp vi tính...) để sàng lọc và giúp phát hiện sớm UTBMTBG. Ngày nay, các dấu ấn ung thư không chỉ giúp chẩn đoán, mà còn giúp giám sát, tiên lượng hiệu quả điều trị cho bệnh nhân UTBMTBG. Trong nội dung này, chúng tôi sẽ đưa ra cách nhìn tổng quát về các dấu ấn ung thư ở UTBMTBG từ cũ tới mới. Nội dung trình bày chia thành 2 phần: *Các dấu ấn ung thư cũ, mới và áp dụng thực tế trong lâm sàng như thế nào cho phù hợp.*

2. Các dấu ấn ung thư kinh điển trong chẩn đoán UTBMTBG

Có khá nhiều dấu ấn ung thư kinh điển (cũ) như: Alpha-fetoprotein (AFP), AFP có ái lực với lectin (AFP-L3), Des-Gamma Carboxy Prothrombin (DCP), glypican-3,

Alpha-L-Fucosidase... Tuy nhiên, chúng tôi chỉ tập trung trình bày về 3 dấu ấn ung thư hay sử dụng trong lâm sàng nhất, gồm: AFP, AFP-L3 và DCP. Ngoài ra, chúng tôi cũng sẽ trình bày về mô hình GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG.

2.1. Alpha-fetoprotein (AFP) huyết thanh

2.1.1. Lịch sử và sinh lý học của AFP huyết thanh

Năm 1963, Abelev GI và cộng sự tìm thấy Alpha-fetoprotein (AFP) ở chuột nhắt gây ung thư gan trong thực nghiệm. Một năm sau, Tatarinov YS và cộng sự lần đầu tiên tìm thấy AFP huyết thanh ở bệnh nhân UTBMTG và từ đó đến nay, AFP đã được coi là dấu ấn ung thư đầu tiên giúp chẩn đoán UTBMTBG [5].

Về sinh lý học, AFP tăng nhiều nhất vào tháng thứ 2 và tháng thứ 3 của quý đầu tiên ở phụ nữ có thai. Hàm lượng AFP huyết thanh ở dây rốn của trẻ mới sinh tăng rất cao vào khoảng từ 10.000 đến 100.000ng/ml và nó giảm dần xuống dưới 10ng/ml trong vòng 300 ngày sau khi sinh [6]. Hàm lượng AFP huyết thanh ở nam giới tăng nhẹ hơn so với nữ giới và cũng tăng dần theo tuổi cho cả 2 giới. Hàm lượng AFP huyết thanh ở người khỏe mạnh bình thường giao động từ: 0,1 - 5,8ng/ml [6]. Nghiên cứu của Vũ Văn Khiên và cộng sự cũng cho biết hàm lượng AFP huyết thanh ở người bình thường là: $2,7 \pm 2,3$ ng/ml [7].

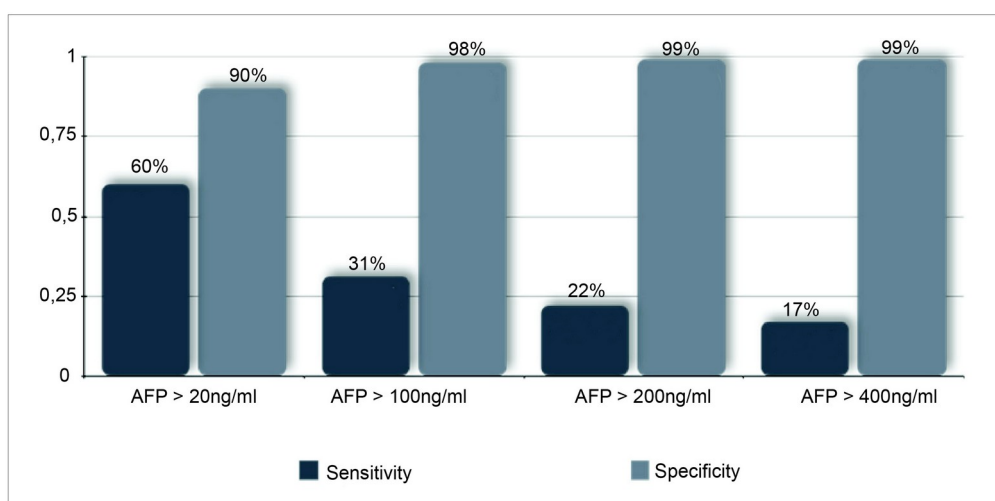
2.1.2. Giá trị chẩn đoán của AFP huyết thanh với UTBMTBG

Trong các thập kỷ 60 đến 90 của thế kỷ trước, AFP đã được ứng dụng rất nhiều trong lâm sàng và trở thành công cụ hữu ích góp phần giúp chẩn đoán UTBMTBG. Các kỹ thuật xét nghiệm về AFP huyết thanh gồm có: Miễn dịch phóng xạ (RIA),

miễn dịch enzyme (ELISA) và miễn dịch huỳnh quang...

Độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP huyết thanh trong chẩn đoán UTBMTB phụ thuộc rất nhiều vào mốc chẩn đoán (cut-off) của AFP huyết thanh. Nếu lấy mốc ở mức thấp thì độ nhạy của AFP huyết thanh trong chẩn đoán UTBMTBG sẽ tăng lên, nhưng độ đặc hiệu lại bị giảm xuống và ngược lại. Taketa K và cộng sự [6], định lượng AFP huyết thanh bằng kỹ thuật RIA ở 95 bệnh nhân UTBMTBG và 516 bệnh gan mạn tính, kết quả cho biết khi lấy mức AFP > 20ng/ml được coi là dương tính (cut-off), thì độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ dự báo của test dương tính và tỷ lệ âm tính giả của AFP

tương ứng là 78,9%, 78,1%, 78,2% và 21,1%. Tuy nhiên, khi nâng mốc chẩn đoán của AFP huyết thanh $\geq 200\text{ng/ml}$ thì độ nhạy chỉ còn 52,6%, nhưng độ đặc hiệu lại tăng lên đạt: 99,6%. Nghiên cứu của Trevisani F và cộng sự [8] đã cho biết độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP trong chẩn đoán UTBMTBG phụ thuộc rất nhiều vào mốc chẩn đoán của AFP huyết thanh. Với mốc chẩn đoán của AFP > 20ng/ml, > 100ng/ml, > 200ng/ml và > 400ng/ml thì độ nhạy của AFP tương ứng với từng mốc đã bị giảm dần xuống, tương ứng là: 60%, 31%, 22% và 17%. Biểu đồ 1 trình bày về độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP huyết thanh theo mốc chẩn đoán (cut-off) của AFP [8].



Biểu đồ 1. Độ nhạy, độ đặc hiệu của AFP huyết thanh với UTBMTBG
(Nguồn: J. Hepatol. 2001; 34(4): 570-575) [8]

Tại Việt Nam, tần suất mắc UTBMTBG khá cao, do vậy Hiệp hội Miễn dịch học Việt Nam lấy mức AFP > 500ng/ml là mốc chẩn đoán UTBMTBG. Nghiên cứu của Vũ Văn Khiên và cộng sự [7] ở 360 bệnh nhân UTBMTBG lấy mức AFP > 500ng/ml được coi là mốc chẩn đoán, thì độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ dự báo của test dương tính và tỷ lệ âm tính giả tương ứng là: 50%, 100%, 100%, 50%.

Quan điểm lựa chọn ngưỡng chẩn đoán (cut-off) của AFP huyết thanh với UTBMTBG vẫn chưa được thống nhất trong các nghiên cứu khác nhau, phụ thuộc khuyến cáo ở các châu lục khác nhau. Đối với châu Á, khu vực có tỷ lệ mắc UTBMTBG cao. Do vậy, đã chọn hàm lượng AFP huyết thanh $\geq 200\text{ng/ml}$ được coi là ngưỡng (cut-off) chẩn đoán cho UTBMTBG.

2.1.3. Hạn chế của AFP huyết thanh

Một điểm hạn chế của AFP huyết thanh là không tăng, hoặc tăng nhẹ ở UTBMTBG có kích thước dưới 2cm (ung thư giai đoạn sớm). Thống kê cho biết có 80% số bệnh nhân ung thư gan giai đoạn sớm không tăng AFP huyết thanh [9]. Do vậy, muốn sàng lọc ung thư gan giai đoạn sớm phải kết hợp giữa định lượng AFP huyết với siêu âm gan định kỳ, đặc biệt cho bệnh nhân có nguy cơ cao để mắc UTBMTBG (xơ gan, viêm gan mạn tính có nhiễm HBV, HCV...). Mặt khác, AFP huyết thanh còn có thể xuất hiện ở một số bệnh lý khác như viêm gan cấp, viêm gan mạn tính, xơ gan, các ung thư đường tiêu hóa (ung thư dạ dày, ung thư đại tràng, ung thư tụy...). Số bệnh nhân viêm gan cấp, viêm gan mạn tính và xơ gan có AFP > 20ng/ml chiếm tỷ lệ tương ứng là: 31%, 15% và 11% [6]. Tỷ lệ tăng AFP > 20ng/ml ở bệnh nhân ung thư dạ dày, ung thư tụy và ung thư gan thứ phát chiếm tỷ lệ tương ứng là: 18%, 23% và 8,6% [6].

Kết luận: Hiện nay, AFP huyết thanh vẫn được sử dụng trong lâm sàng giúp chẩn đoán UTBMTBG. Tuy nhiên, điều đáng chú ý nhất là vẫn có một tỷ lệ ung thư gan có AFP không tăng (AFP < 20ng/ml) và trong giai đoạn đầu ung thư gan (tức là khi khối u gan còn nhỏ) thì hàm lượng AFP huyết thanh còn thấp hoặc không tăng. Những đặc điểm này của AFP đã hạn chế khả năng chẩn đoán, giảm độ nhạy, giảm độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTBMTBG. Do vậy, người ta đã đi sâu nghiên cứu một dấu ấn ung thư mới: AFP-L3 thông qua kỹ thuật điện di ái lực với lectin và thẩm ái lực kháng thể.

2.2. AFP ái lực với lectin (AFP-L3) với UTBMTBG

Từ cuối năm 1980, thông qua các kỹ thuật: Điện di gel tinh bột, điện di gel thạch, điện di trên sắc ký, điện di AFP ái

lực với lectin và thẩm ái lực kháng thể, người ta đã tìm thấy sự khác nhau về thành phần carbohydrate (Fucose và N-I Acetylglucosamine) có trong phân tử AFP huyết thanh. Sự thay đổi các thành phần này đã quyết định tới ái lực của AFP với lectin trên kỹ thuật điện di và hình thành dấu ấn ung thư mới của AFP huyết thanh đó là AFP-L3- Một dấu ấn ung thư quan trọng giúp chẩn đoán UTBMTBG.

2.2.1. Giá trị chẩn đoán của AFP-L3 với UTBMTBG

Năm 1990, Taketa K và cộng sự là những người đầu tiên thực hiện kỹ thuật điện di ái lực với lectin và thẩm ái lực kháng thể (Lectin affinity electrophoresis and antibody affinity blotting) [6]. Có 8 loại lectin được ứng dụng trong điện di. Tuy nhiên, có hai loại lectin: Lens culinaris agglutini (LCA) và erythroagglutinating phytohemagglutini A (E-PHA) được sử dụng nhiều nhất trong lâm sàng để giúp chẩn đoán UTBMTBG, chẩn đoán phân biệt UTBMTBG với bệnh gan mạn tính. Thông qua kỹ thuật này, Taketa K và cộng sự [6] đã phân tách thành 3 dải (fraction): AFP có ái lực mạnh với lectin (AFP-L3), AFP có ái lực yếu với lectin (AFP-L2) và AFP không có ái lực với lectin (AFP-L1). Với nhiều nghiên cứu khác nhau, các tác giả đã tìm thấy: AFP-L3 gặp nhiều trong UTBMTBG, AFP-L2 gặp nhiều trong ung thư noãn hoàng, ung thư gan thứ phát, ung thư đại tràng, ung thư dạ dày... và AFP-L1 gặp nhiều trong viêm gan mạn và xơ gan. Với kết quả này, tác giả cho biết AFP-L3 có thể giúp chẩn đoán phân biệt giữa UTBMTBG với bệnh gan mạn tính. Như vậy, thông qua kỹ thuật này sẽ tìm được dấu ấn ung thư AFP-L3 là dấu ấn đặc hiệu cho UTBMTBG.

Hiệp hội Ung thư Nhật Bản đã lấy tỷ lệ AFP-L3 > 15% và AFP-P4 > 12% là mốc chẩn đoán cho UTBMTBG. Nghiên cứu của Taketa K và cộng sự [6] cho biết: Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của AFP-L3 trong

chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là: 76%, 99,9% và 84,6%. Cùng với nghiên cứu của Taketa K và cộng sự [6] với tỷ lệ AFP-P4 > 12% được coi là mốc chẩn đoán thì độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của AFP-P4 trong chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là: 82%, 99,9% và 88,9%. Do AFP-L3 và AFP-P4 là những dấu ấn độc lập, khi phối hợp 2 dấu ấn này đã làm tăng độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác trong chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là: 95%, 99,7% và 96,6% [6].

Tại Việt Nam, Vũ Văn Khiên và cộng sự [7] cũng áp dụng kỹ thuật điện di ái lực lectin và thẩm ái lực kháng thể cho 65 bệnh nhân UTBMTBG và kết quả cho biết độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ dự báo của test dương tính của AFP-L3 trong chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là: 96,9%, 92% và 96,9%.

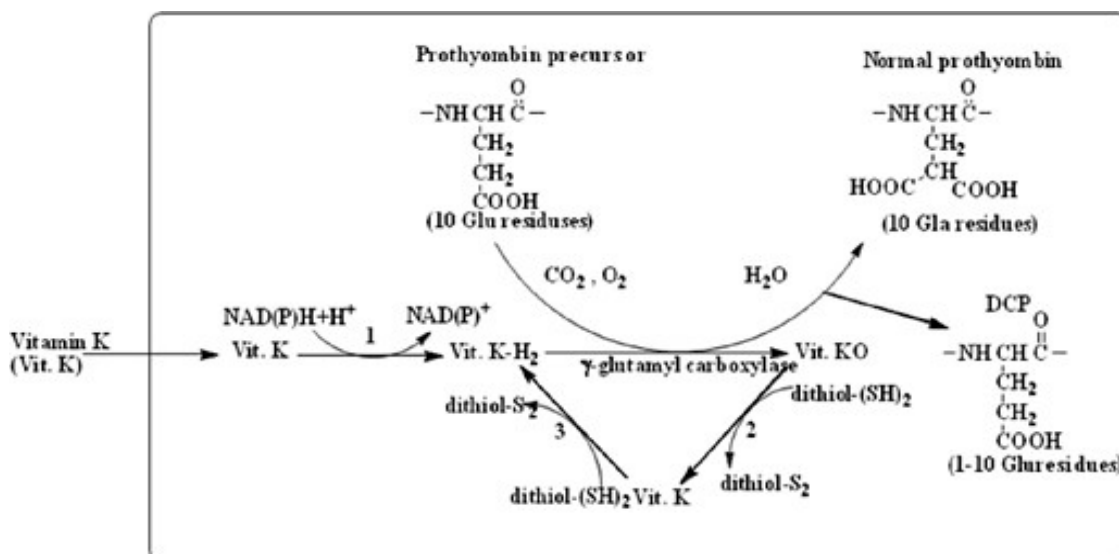
2.2.2. Giá trị của AFP-L3 trong sàng lọc và phát hiện sớm UTBMTBG

AFP-L3 có độ nhạy khá cao trong chẩn đoán khối u gan kích thước nhỏ. Trong nghiên cứu của Taketa và cộng sự [6] với khối u có kích thước < 2cm, thì độ nhạy của AFP-L3 tương ứng là: 48%. Tính ưu việt lớn nhất của các marker AFP-L3 và/hoặc AFP-P4 là có khả năng chẩn đoán phân biệt và phát hiện sớm UTBMTBG từ những bệnh nhân gan mạn tính có AFP huyết thanh tăng nhẹ. Nghiên cứu của Taketa K và cộng sự [6], Shiraki K và cộng sự [10], Aoyagi Y và cộng sự [11]... đều thấy rằng: AFP-L3 là một marker tốt giúp chẩn đoán phân biệt

giữa UTBMTBG với bệnh gan mạn tính (viêm gan mạn tính, xơ gan). Các tác giả cũng thấy rằng: Tỷ lệ AFP-L3 dương tính (AFP-L3 > 15%) trước khi khối u gan xuất hiện từ 3 - 18 tháng và điều này rất có ý nghĩa, vì nó giúp sàng lọc phát hiện ung thư gan còn sớm, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao dễ mắc ung thư gan. Các nghiên cứu đưa đến kết luận AFP-L3 là một marker có giá trị, giúp phân biệt được các trường hợp tăng AFP ở bệnh gan mạn tính, mà ta vẫn thường gọi là "dương tính giả" và chỉ rõ bản chất của AFP ở các bệnh nhân này. Tuy nhiên, ngày nay để nâng cao hiệu quả chẩn đoán của các dấu ấn ung thư, cần phải có sự kết hợp nhiều dấu ấn ung thư với nhau. Chúng tôi sẽ trình bày trong phần sau.

2.3. Des- Gamma Carboxy Prothrombin (DCP)

Des-gamma carboxyprothrombin (DCP) được xếp trong nhóm Emzymes và Isoenzymes. DCP là một protein bất thường được hình thành do thiếu hụt vitamin K. Khi có sự chuyển đổi từ tế bào gan bình thường sang tế bào gan ung thư, sẽ xuất hiện tình trạng lượng vitamin K bị thiếu hụt, do nó phụ thuộc vào hệ thống carboxyl hóa. Phản ứng không đủ của γ -glutamyl carboxyl hóa gây ra thiếu hụt hàm lượng DCP [12]. Sơ đồ 1 trình bày về cơ chế hình thành DCP ở bệnh nhân UTBMTBG. Do đặc tính của protein này, DCP cũng được xếp hạng là một trong các dấu ấn ung thư trong chẩn đoán UTBMTBG.



Sơ đồ 1. Cơ chế hình thành DCP trong UTBMTBG
(Nguồn: Cell Physiol Biochem 2014; 34: 903-915)

Cũng giống như AFP, mốc chẩn đoán (cut-off) của DCP cũng chưa thống nhất và thay đổi theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu của Liebman HA và cộng sự [13] lấy mốc chẩn đoán của DCP > 300ng/ml thì cho biết độ nhạy của DCP trong chẩn đoán UTBMTBG đạt 67%. Tuy nhiên, độ nhạy của DCP trong chẩn đoán u gan < 3cm thì kém hơn so với độ nhạy của AFP huyết thanh. Do đó, DCP không được sử dụng trong sàng lọc phát hiện sớm UTBMTBG. Hàm lượng DCP tăng nhiều ở bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa và ung thư giai đoạn tiến triển. Độ nhạy và độ đặc hiệu của DCP trong chẩn đoán UTBMTBG tương ứng là: (48 - 62%) và (81 - 98%) [14]. DCP được ứng dụng nhiều nhất tại Nhật Bản từ thập kỷ 90. Tại Mỹ, DCP được ứng dụng từ năm 2003 và tại Việt Nam được ứng dụng từ năm 2015. Nghiên cứu của Lê Văn Don và cộng sự [15] lấy DCP > 30ng/ml là mốc chẩn đoán thì độ nhạy của DCP trong chẩn đoán UTBMTBG đạt 77,9% và độ đặc hiệu là 90,8%.

DCP là dấu ấn độc lập với AFP huyết thanh, do vậy không có mối liên quan giữa AFP huyết thanh với DCP. Tuy nhiên, khi

kết hợp cả 2 dấu ấn ung thư này đã làm tăng độ nhạy trong chẩn đoán UTBMTBG có tăng lên, đặc biệt khi kết hợp giữa AFP, AFP-L3 và DCP. Tuy nhiên, quan điểm này còn đang còn tranh cãi giữa kết quả nghiên cứu của các tác giả khác nhau [16].

Ngày nay, một số các nghiên cứu đã phối hợp giữa các dấu ấn ung thư, kết hợp với một số đặc điểm của bệnh nhân như tuổi và giới để giúp chẩn đoán UTBMTBG. Do vậy, thang điểm GALAD đã ra đời và đã được ứng dụng khá phổ biến trong lâm sàng.

2.4. Thang điểm GALAD

Năm 2014, Johnson PJ và cộng sự (năm 2014) dựa trên các nghiên cứu về 3 dấu ấn ung thư và 2 yếu tố bổ trợ ở 670 bệnh nhân (gồm UTBMTBG và bệnh gan mạn tính) đã đưa ra thang điểm GALAD giúp chẩn đoán UTBMTBG. Thang điểm GALAD bao gồm 5 yếu tố: Giới (gender: Viết tắt G), tuổi (Age: Viết tắt A), AFP-L3 (viết tắt L), AFP (viết tắt: A) và DCP (viết tắt: D). Sau đây là công thức GALAD [17]:

$$Z = -10,08 + 0,09 \times \text{tuổi} + 1,67 \times \text{giới} + 2,34 \times \log(\text{AFP}) + 0,04 \times \text{AFP-L3} + 1,33 \times \log(\text{DCP})$$

Đơn vị đo đối với AFP (ng/ml), AFP-L3 (%), DCP (ng/ml).

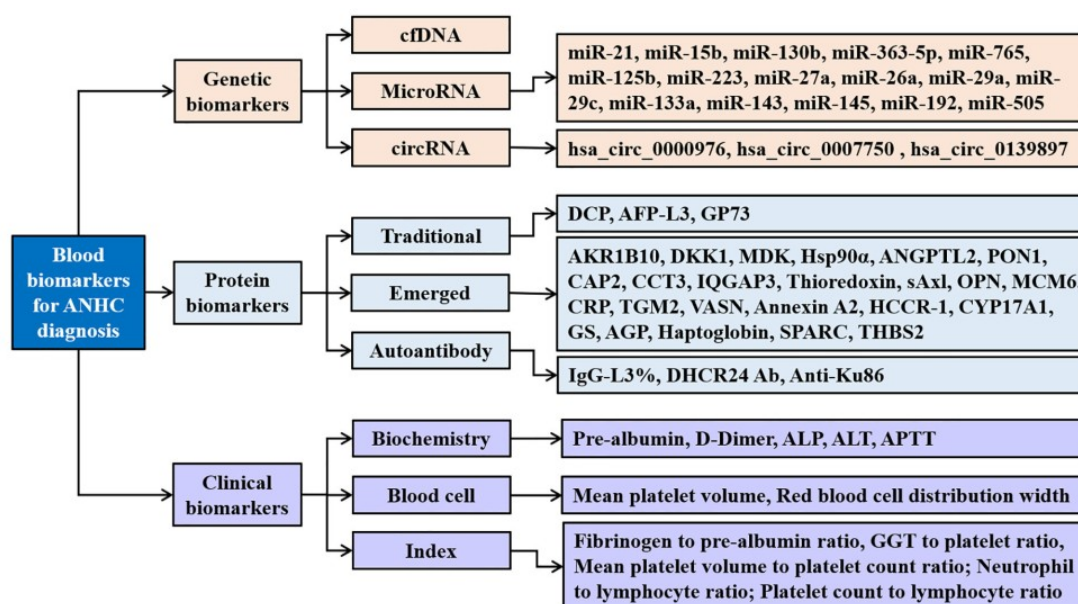
Giới tính: Nam = 1, nữ = 0.

Công thức GALAD là một mô hình toán thống kê được xây dựng nhằm phát hiện UTBMTBG giai đoạn sớm ở bệnh nhân gan mạn tính. Thang điểm GALAD được ứng dụng nhiều ở Đức, Nhật Bản, Úc và Hồng Kông. Gần đây, thang điểm này cũng bắt đầu được ứng dụng tại Mỹ. Các kết quả nghiên cứu tại Anh, Nhật Bản, Đức đều thấy rằng đường cong ROC của GALAD cao hơn có ý nghĩa khi thực hiện các xét nghiệm đơn lẻ về: AFP, AFP-L3 và DCP nói. Ở Anh quốc cũng thấy điểm GALAD có ý nghĩa trong phát hiện UTBMTBG giai đoạn sớm so với xét nghiệm đơn lẻ về AFP, AFP-L3 và DCP [17]. Tại Việt Nam, trong nghiên cứu gần đây của Trần Thị Tân và cộng sự [18] nghiên cứu về chỉ số GALAD ở 100 bệnh nhân UTBMTBG và 60 bệnh nhân nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho biết khi chọn ngưỡng cu-off của GALAD là: -

1,375 thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán UTBMTBG đạt tỷ lệ tương ứng là: 87,0% và 96,7% [18].

3. Các dấu ấn ung thư mới trong chẩn đoán UTBMTBG

Cho đến nay, AFP huyết thanh vẫn là một trong các dấu ấn ung thư được sử dụng khá rộng rãi trong lâm sàng. Tuy nhiên, vẫn có 15 - 50% bệnh nhân UTBMTBG không tăng AFP. Trong trường hợp này gọi là AFP âm tính. Do vậy, cần phải có các dấu ấn ung thư mới. Ngày nay, với sự phát triển rất mạnh các nghiên cứu sinh học phân tử, một loạt các dấu ấn ung thư mới ra đời, thay thế khi có AFP âm tính. Các dấu ấn ung thư mới được chia thành 3 dạng chính, gồm: Dấu ấn sinh học về gen (Genetic biomarkers), dấu ấn sinh học của protein (Protein biomarkers) và dấu ấn sinh học lâm sàng (Clinical biomarkers). Sơ đồ 2 trình bày về các dấu ấn sinh học mới được dùng chẩn đoán UTBMTBG [19].



Sơ đồ 2. Các dấu ấn ung thư sinh học cho UTBMTBG không tăng AFP [19]

Hiện nay, các dấu ấn sinh học về gen được nghiên cứu nhiều nhất và ngày

càng có giá trị góp phần chẩn đoán UTBMTBG. Chúng tôi sẽ đi sâu phân tích về

3 nhóm gen thuộc các dấu ấn sinh học về gen gồm: cfDNA, microRNA và circRNA.

3.1. MicroRNA

MicroRNA (miRNA) là RNA nội sinh kích thước nhỏ không mã hóa protein, có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen. MicroRNA ngăn chặn dịch mã bằng cách thúc đẩy sự suy thoái của mRNA. Các miRNA được nhận thấy có tham gia vào quá trình sửa đổi histone và methyl hóa promoter của gen. Tính đến năm 2014, có 2588 miRNA của người đã được định danh. MiRNA đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh lý cũng như bệnh lý của tế bào, như điều hòa sự tăng sinh, biệt hóa, hay quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Trong những năm gần đây, mối liên hệ giữa các miRNA và bệnh gan mạn tính được nhận thấy, đặc biệt ở UTBMTBG. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của miRNA như là dấu ấn sinh học tiềm năng cho UTBMTBG. Có rất nhiều miRNA (xem Sơ đồ 2), tuy nhiên có 2 dấu ấn hay được sử dụng trong lâm sàng gồm: MiRNA-21 và miRNA-122.

3.1.1. Giá trị chẩn đoán của microRNA-21 với UTBMTBG

MicroRNA-21 có giá trị cao trong chẩn đoán UTBMTBG. Trong nghiên cứu của Guo X và cộng sự [20] cho biết miR-21 có giá trị cao trong chẩn đoán UTBMTBG với AUROC (0,849), độ nhạy (82,1%), độ đặc hiệu (83,9%), so với AFP huyết thanh đơn thuần với AUROC (0,722), độ nhạy (68,7%), độ đặc hiệu (62,5%). Kết quả nghiên cứu cũng cho biết microRNA-21 có giá trị cao liên quan giai đoạn bệnh và đánh giá di căn, với tỷ lệ dương tính cho microRNA-21 là 83,3%. MicroRNA-21 rất có giá trị trong chẩn đoán UTBMTBG khi những bệnh nhân này có AFP dưới mức bình thường hoặc không tăng. Cũng với

nghiên cứu của Guo X và cộng sự [20] ở bệnh nhân UTBMTBG không tăng AFP thì giá trị chẩn đoán của microRNA-21 với tỷ lệ dương tính là: 45/58 bệnh nhân (77,6%), với AUROC là 0,831, độ nhạy (81,2%), độ đặc hiệu 83,2%. Ở những bệnh nhân UTBMTBG được phẫu thuật, tỷ lệ microRNA-21 giảm xuống sau mổ là dấu hiệu tiên lượng tốt. Do vậy, ngày nay microRNA-21 không chỉ giúp chẩn đoán, còn giúp giám sát điều trị và tiên lượng bệnh ở UTBMTBG.

3.1.2. Giá trị chẩn đoán của MicroRNA-122 với UTBMTBG

Cũng giống như microRNA-21, microRNA-122 cũng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán UTBMTBG. Người ta đã tìm thấy tỷ lệ microRNA-122 tăng cao có ý nghĩa ở bệnh nhân UTBMTBG so với nhóm chứng. Zhao XF và cộng sự [21] đã nghiên cứu về microRNA-122 ở 920 bệnh nhân UTBMTBG và 1217 đối chứng. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy microRNA-122 có hiệu quả cao trong chẩn đoán phân biệt giữa UTBMTBG với nhóm chứng nói chung và từng nhóm riêng rẽ. Kết quả cụ thể: UTBMTBG với toàn bộ nhóm chứng có độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC, tương ứng là: 0,76, 0,75 và 0,82. UTBMTBG với người khỏe mạnh có độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC, tương ứng là: 0,85, 0,83 và 0,91. UTBMTBG với người nhiễm virus viêm gan B có độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC, tương ứng là: 0,79, 0,82 và 0,87. UTBMTBG với viêm gan mạn có độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC, tương ứng là: 0,65, 0,75 và 0,74. Kết quả nghiên cứu này đã cho thấy microRNA-122 có hiệu quả cao trong chẩn đoán phân biệt giữa UTBMTBG với các bệnh gan mạn tính.

3.2. Vai trò của DNA tế bào tự do lưu hành trong chẩn đoán UTBMTBG

Gần đây, nhiều nghiên cứu đã đưa ra một khái niệm về một kỹ thuật mới, với tên gọi là sinh thiết lỏng (liquid biopsy). Đây là một kỹ thuật tiên tiến, nhằm xác định các dấu ấn ung thư của nhiều bệnh ung thư khác nhau, trong đó có UTBMTBG. Thuật ngữ "sinh thiết lỏng" đề cập đến việc phát hiện các dấu ấn ung thư được lấy từ máu ngoại vi hoặc các dịch tiết của cơ thể (dịch cổ trướng, nước tiểu, dịch màng phổi và dịch não tủy...). Kỹ thuật này nhằm phát hiện các tế bào khối u lưu hành trong máu (circulating tumor cell, viết tắt: CTC), DNA khối u lưu hành trong máu (circulating tumor DNA, viết tắt: ctDNA), microRNA (miRNA), long non-coding RNAs (lncRNA) và các protein. Kỹ thuật sẽ giúp đánh giá toàn bộ gen hoặc các protein của tế bào ung thư, giúp đánh giá chính xác nguồn gốc tế bào ung thư được hình thành từ cơ quan nào trong cơ thể người bệnh.

DNA tế bào tự do lưu hành trong máu (Circulating cell-free DNA: cfDNA) thực chất là kỹ thuật tìm DNA khối u lưu hành trong máu. Xiong Y và cộng sự [22] đã nghiên cứu về cfDNA huyết thanh giữa HCC với nhóm người khỏe mạnh (nhóm chứng) cho thấy cfDNA có giá trị cao trong chẩn đoán HCC, với AUROC (0,92), độ nhạy (65%) và độ đặc hiệu (100%). Khi kết hợp giữa cfDNA với AFP huyết thanh, đã làm tăng hiệu quả chẩn đoán UTBMTBG, với AUROC (0,96), độ nhạy (73%) và độ đặc hiệu (100%).

3.3. Vai trò của circRNA trong chẩn đoán UTBMTBG

Circular RNAs (viết tắt circRNAs) đã tìm thấy trong một số bệnh ung thư như ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tụy và UTBMTBG. Yu J và cộng sự tập hợp các nghiên cứu đa trung tâm trên quy mô lớn đã xác nhận sự hiện diện 3 loại của

circRNA (hsa_circ_0000976, hsa_circ_0007750 và hsa_circ_0139897) trong huyết thanh ở bệnh nhân UTBMTBG có nhiễm virus viêm gan B và nó liên quan thuận với đặc điểm mô bệnh học và giảm đi sau phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư gan. Cũng với nghiên cứu này tác giả thấy rằng việc sử dụng circRNAs có giá trị cao trong chẩn đoán UTBMTBG nhưng không tăng AFP và ở nhóm khối u gan nhỏ có AFP âm tính thì độ nhạy giao động: 74,0% đến 82,2%, độ đặc hiệu từ 90,6% đến 97,7%. Tác giả đưa ra kết luận: circRNA có giá trị cao trong chẩn đoán UTBMTBG.

4. Kết luận

Cho đến ngày nay, có rất nhiều các dấu ấn ung thư cho UTBMTBG. Các dấu ấn ung thư kinh điển (AFP, AFP-L3, DCP...) tuy độ nhạy, độ đặc hiệu của mỗi dấu ấn có khác nhau. Mặc dù có hạn chế về độ nhạy, độ đặc hiệu, nhưng các kỹ thuật này dễ thực hiện, vì vậy có thể sử dụng rộng rãi trong lâm sàng. Các dấu ấn ung thư mới, mặc dù có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Nhưng đây là các kỹ thuật đi sâu về các gen của ung thư. Do vậy, cần có các thiết bị hiện đại và có các chuyên gia giàu kinh nghiệm. Vì vậy, cần phải có các dấu ấn tốt hơn nữa để giúp chẩn đoán UTBMTBG ngày một tốt hơn, đặc biệt ở các bệnh nhân có khối u gan nhỏ.

Tài liệu tham khảo

1. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS et al (2018) *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology 67: 358-380.
2. Chiang CJ, Yang YW, You SL et al (2013) *Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan*. JAMA 310: 974-976.
3. Zheng Z, Liang W, Milgrom DP et al (2014) *Liver transplantation versus liver resection in the treatment of*

- hepatocellular carcinoma: A metaanalysis of observational studies.* Transplantation 97: 227-234.
4. Altekruse SF, McGlynn KA and Reichman ME (2019) *Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005.* J Clin Oncol 27: 1485-1491.
 5. Tatarinov IS (1964) *Detection of embryo-specific Alpha-globulin in the blood serum of a patient with primary liver cancer.* Vopr Med Khim 10: 90-91.
 6. Taketa K (1990) *Alpha-fetoprotein: Reevaluation in Hepatology.* Hepatology 12(6): 1420-1432.
 7. Vũ Văn Khiên (2000) *Giá trị của Alpha-Fetoprotein (AFP) và AFP ái lực với lectin trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng ung thư biểu mô tế bào gan.* Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân y.
 8. Trevisani F, DIntino PE, Morselli-Labate AM et al (2001) *Serum a-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status.* J. Hepatol 34(4): 570-575.
 9. Bruix J, Sherman M (2011) *American association for the study of liver diseases. Management of hepatocellular carcinoma: An update.* Hepatology 53: 1020-1022.
 10. Shiraki K, Taketa K, Tameda Y et al (1995) *A clinical study of lectin reactive alpha- fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients.* Hepatology 22: 802-807.
 11. Aoyagi Y (1952) *Carbohydrate based measurement on Alpha-fetoprotein: In the early diagnosis of hepatocellular carcinoma.* Glycoconjugate Journal 12: 194-199.
 12. Naraki T, Kohno N, Saito H et al (2002) *Gamma-carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-gamma-carboxy prothrombin.* Biochim Biophys Acta 1586: 287-298.
 13. Liebman HA, Furie BC, Tong M et al (1984) *Des- gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of hepatocellular carcinoma.* N. Engl. J. Med 310: 1427-1431.
 14. Zacharakis G, Aleid A, Aldossari K (2018) *New and old biomarkers of hepatocellular carcinoms.* Hepatoma Res 4: 65-79.
 15. Lê Văn Don, Nguyễn Đăng Tùng (2016) *Nghiên cứu giá trị xét nghiệm PVKA-II, panel PIVKA-II kết hợp với AFP trong chẩn đoán ung thư tế bào gan.* Tạp chí Y-Dược lâm sàng 108, tr. 22-27.
 16. Pinero F, Dirchwolf M, Pessôa M (2020) *Biomarkers in hepatocellular carcinoma: Diagnosis, prognosis and treatment response assessment.* Cell 9: 1370.
 17. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF et al (2014) *The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 23: 144-153.
 18. Nguyễn Thị Tân, Trần Ngọc Ánh (2019) *Thang điểm GALAD: Đánh giá về sự kết hợp các dấu ấn ung thư trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.* Tạp chí Y học thực hành 8(1106): 115-118.
 19. Wang T, Zhang KH (2020) *New blood biomarkers for the diagnosis of AFP-negative hepatocellular carcinoma.* Frontiers in Oncology 10: 1316.
 20. Guo X, Ma Y, Chen L et al (2017) *Circulating miR-21 serves as a serum biomarker for hepatocellular carcinoma and correlated with distant metastasis.* Oncotarget 8: 44050-44058.
 21. Zhao XF, Li N, Lin DD et al (2020) *Circulating MicroRNA-122 for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A*

- meta-analysis*. *biomed Research International*, Article ID 5353695, 10 pages.
22. Xiong Y, Xie CR, Zhang S et al (2019) *Detection of a novel panel of somatic mutations in plasma cell-free DNA and its diagnostic value in hepatocellular carcinoma*. *Cancer Manag Res* 11: 5745-5756.
23. Yu J, Ding WB, Wang MC et al (2019) *Plasma circular RNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A large-scale, multicenter study*. *Int J Cancer* 146: 1754-1763.