

NHỮNG DẤU ẤN SINH HỌC MỚI TRONG QUẢN LÝ VIÊM GAN B MẠN

Takako Inoue và Yasuhito Tanaka

Khoa Y học lâm sàng, Bệnh viện Đại học Thành phố Nagoya

Khoa Tiêu hóa và Gan mật Đại học Kumamoto, TP Kumamoto, Nhật

Bản

Clinical and Molecular Hepatology – V 26- N 3- July-2020

Virus viêm gan B (HBV) không thể được loại bỏ hoàn toàn khỏi tế bào gan bị nhiễm bệnh do sự hiện diện của cccDNA. Vì viêm gan B mạn tính (CHB) có thể tiến triển thành xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), điều quan trọng là phải quản lý CHB để ngăn ngừa sự phát triển HCC ở những bệnh nhân có nguy cơ cao như: lượng virus tăng nhanh hoặc xơ hóa tiến triển. Dấu ấn sinh học trong huyết thanh là phương pháp không xâm lấn và có giá trị để quản lý CHB. Kháng nguyên core viêm gan B (HBcrAg) tương quan với HBV DNA huyết thanh và cccDNA trong tế bào gan. Ở những bệnh nhân CHB có HBV DNA huyết thanh không phát hiện được hoặc mất HBsAg, HBcrAg vẫn có thể được phát hiện và sự giảm nồng độ HBcrAg có hy vọng hết bệnh cho bệnh nhân. Do đó, HBcrAg có thể dự đoán sự xuất hiện hoặc tái phát HCC. Việc đo đồng phân glycosyl hóa protein liên kết Mac-2 (M2BPGi) đã được giới thiệu để đánh giá xơ hóa gan. Bởi vì M2BPGi tăng cao trong CHB có liên quan đến xơ hóa gan và dự đoán sự phát triển của HCC, việc theo dõi tiến triển của nó là rất cần thiết. Do alpha fetoprotein (AFP) không đủ độ nhạy và độ đặc hiệu cho HCC giai đoạn đầu, nên sự kết hợp giữa AFP và PIVKAI, hoặc AFP L-3 - sẽ cải thiện chẩn đoán HCC. Ngoài ra, Dickkopf-1 và các kháng thể immunoglobulin G lưu hành là những dấu ấn mới để chẩn đoán HCC hoặc đánh giá tiên lượng HCC. Bài này cung cấp một cái nhìn tổng quan về các dấu ấn sinh học HBV mới được sử dụng để quản lý sự phát triển của virus trong cơ thể, tiến trình xơ hóa gan và dự đoán HCC.

I. GIỚI THIỆU

Virus viêm gan B (HBV) là nguyên nhân phổ biến của bệnh gan cấp tính và mạn tính. Tổ chức Y tế Thế giới ước tính trong năm 2015, đã có 257 triệu người mắc bệnh viêm gan B mạn tính (CHB), được định nghĩa là kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg). Phần lớn các trường hợp nhiễm HBV mới xảy ra ở các khu vực lưu hành cao như Trung Quốc, Đông Nam Bộ Châu Á và châu Phi cận Sahara. HBV là nguyên nhân phổ biến nhất của ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), chiếm hơn 50% trường hợp trên toàn ung thư toàn thế giới. So với bệnh

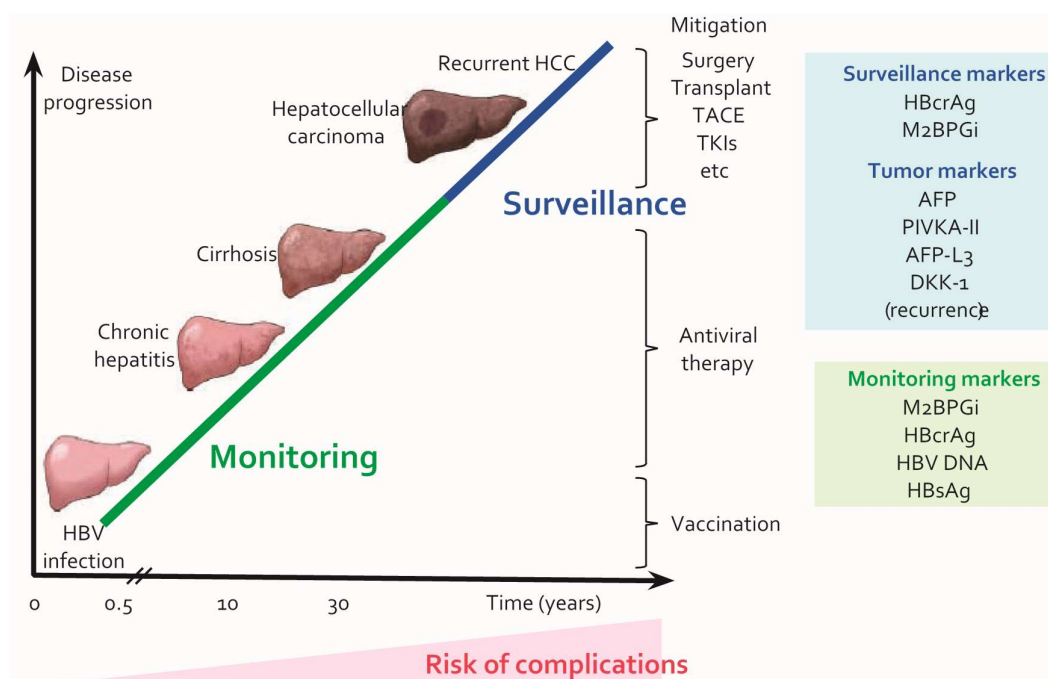
nhân không bị nhiễm HBV, nguy cơ phát triển HCC tương đối tăng 15 lần so với bệnh nhân không nhiễm HBV. Trong khi đó, theo báo cáo các về phát triển HCC đã thay đổi đáng kể trong 12 năm qua. Trong báo cáo của họ, HCC liên quan đến virus viêm gan B và C trở nên ít phổ biến hơn, và nhiều bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn ung thư sớm.

Thật không may, mặc dù các chất tương tự nucleos (t) ide (NA) hoặc interferon (IFN) có thể ngăn chặn hiệu quả sự sao chép của HBV, nhưng đây không phải là phương pháp điều trị hết bệnh. Những thuốc này không nhắm trực tiếp vào cccDNA, phần tử chủ chốt chịu trách nhiệm sự tồn tại của virus. cccDNA là mẫu phiên mã ổn định, ngoài mẫu sao chép nhiễm sắc thể cho tất cả các mRNA HBV như pRNA tiền gen. Số lượng và hoạt động phiên mã của cccDNA trong tế bào gan rất quan trọng đối với tiến triển CHB và kết quả lâm sàng. Mục đích hiện tại của điều trị chống HBV chủ yếu để ngăn chặn các biến chứng liên quan đến viêm tiến triển và xơ hóa, nghĩa là suy gan và xơ gan mất bù.

Chẩn đoán và theo dõi HCC chủ yếu dựa trên việc phát hiện các dấu ấn ung thư và kỹ thuật hình ảnh. Tuy nhiên vẫn có yêu cầu về dấu ấn sinh học, không xâm lấn, đáng tin cậy và chi phí dễ chấp nhận để quản lý CHB. Đặc biệt, một số lượng đáng kể bệnh nhân CHB, không xơ gan vẫn phát triển HCC. Hướng dẫn hiện tại khuyến nghị siêu âm bụng 6 tháng đối với bệnh nhân nghi ngờ HCC ở bệnh nhân CHB xơ hóa hoặc xơ gan tiến triển và cả bệnh nhân không bị xơ gan nhưng ở chủng tộc và độ tuổi nguy cơ cao. Các dấu ấn sinh học để tiên đoán hoặc chẩn đoán tốt hơn

HCC vẫn là một ưu tiên lâm sàng và nghiên cứu quan trọng.

Trong đánh giá này, chúng tôi giới thiệu các dấu ấn sinh học mới có tiềm năng lớn để quản lý CHB và đánh giá tiên lượng. Đầu tiên là một dấu ấn phản ánh sự sao chép HBV, kháng nguyên HBcrAg, cho thấy mối tương quan tốt với cccDNA. Chất đồng phân glycosyl hóa protein gắn kết Mac-2 (M2BPGi), là một chất đánh giá xơ hóa gan có thể dự đoán sự phát triển của HCC. Cuối cùng, thứ ba là dấu ấn u gan, alpha-fetoprotein (AFP), PIVKA-II (DCP), AFP-L3, Dickkopf-1 (DKK-1) và các kháng thể immunoglobulin G (IgG). Chúng tôi sẽ tập trung vào giá trị lâm sàng của các dấu hiệu này như là yếu tố dự báo sự phát triển HCC liên quan đến HBV (Hình 1).



Hình 1. Mối liên quan giữa nhiễm HBV và diễn tiến bệnh gan- Các dấu ấn quan trọng trong theo dõi diễn tiến bệnh dự đoán ung thư và theo dõi ung thư tái phát

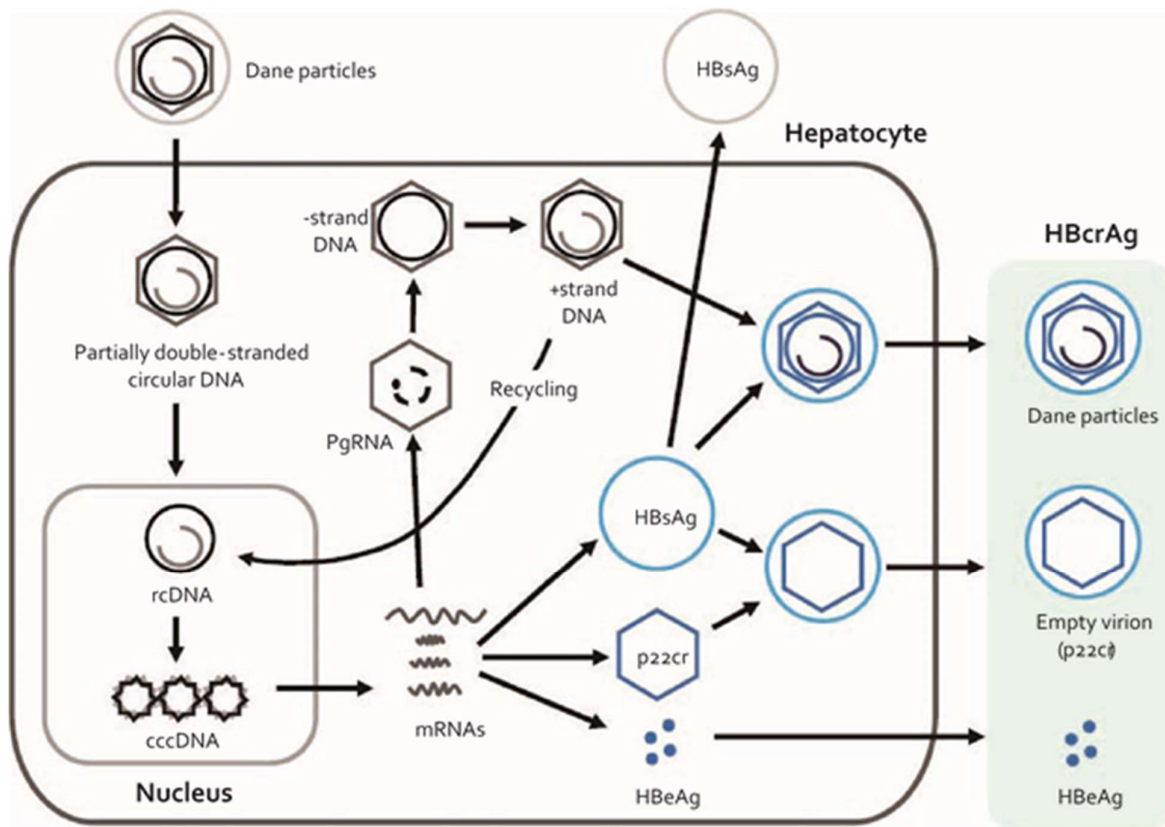
II. NHỮNG DẤU ẤN SINH HÓA THEO DÕI BỆNH NHÂN NHIỄM HBV

Với những phát triển trong nghiên cứu phân tử, một số dấu ấn sinh học liên quan đến lịch sử tự nhiên của CHB và hiệu quả của liệu pháp kháng vi-rút đã được xác định. Dấu ấn sinh học huyết thanh thông thường bao gồm nồng độ HBV DNA huyết thanh và HBsAg định lượng, cả hai đều dự đoán nguy cơ xơ gan và HCC. Định lượng HBsAg đã được sử dụng như một dấu ấn dự đoán của bệnh gan, mất HBsAg tự phát, xơ gan và phát triển HCC, khi bổ sung cho phép đo HBV DNA. Tuy nhiên, xơ gan và HCC vẫn có thể xảy ra khi bệnh nhân có huyết thanh HBV DNA và HBsAg không phát hiện được. Ngoài ra, các dấu ấn sinh học dự đoán hiệu quả điều trị, chuyển đổi huyết thanh HBeAg, đáp ứng trước và sau khi ngừng điều trị NA.

III. DẤU ẤN HBcrAg

Dấu ấn sinh học hiệu quả 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.

1. Các thành phần của HBcrAg (Hình 2)



Hình 2. Vòng đời virus viêm gan B và HBcAg. Nguồn gốc các phân tử HBV ứng dụng trong lâm sàng dùng chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng bệnh.

HBcAg 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 rộng 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 HBcAg bằng xét nghiệm huyết thanh học.

2. Phát triển xét nghiệm HBcAg

Báo cáo đầu tiên của HBcAg năm 2002 liên quan đến sự phát triển của xét nghiệm miễn dịch enzyme nhạy cảm đặc hiệu với HBcAg và HBeAg. Kimura

và cộng sự đã tiết kế các sản phẩm gen core , precore bao gồm HBcAg và HBeAg, là HBcrAg. Xét nghiệm này phát hiện HBcAg và HBeAg, ngay cả trong các mẫu dương tính chống HBc hoặc chống HBe. Do mức độ HBcrAg phản ánh mức độ HBV DNA huyết thanh, xét nghiệm này có thể được sử dụng bổ sung cho HBV DNA để theo dõi bệnh nhân CHB.

Tiến bộ hơn nữa đã đạt được với sự phát triển của xét nghiệm miễn dịch men hóa phát quang để phát hiện HBcrAg. Thực hiện lâm sàng của xét nghiệm này được đánh giá hiệu quả ở bệnh nhân CHB. Nồng độ HBcrAg tương quan với nồng độ HBV DNA. Độ chính xác của phép đo tải lượng HBV DNA có được từ xét nghiệm HBcrAg không bị ảnh hưởng bởi sự vắng mặt của HBeAg trong huyết thanh hoặc sự hiện diện của các đột biến trước đó trong bộ gen HBV. Thông tin chi tiết hơn về các ứng dụng mới nhất của HBcrAg đã được xem xét gần đây. Các xét nghiệm HBcrAg định lượng hiện tại có giới hạn phát hiện thấp hơn 100 U / mL, nhưng điểm giới hạn hiện tại là 1.000 (3 log) U / mL. So với test HBcrAg trước đây, chỉ đo HBc, các hệ thống được phát triển gần đây sử dụng p22cr (hạt rỗng) và HBeAg tự động, nhạy hơn và nhanh hơn bằng cách khử kích hoạt chống HBc và chống HBe trong các mẫu thử. Nhật Bản đầu tiên đề xuất HBcrAg trong hướng dẫn lâm sàng về quản lý CHB, sau đó là khu vực châu Á và đến châu Âu.

3.Đánh giá lâm sàng gần đây của HBcrAg

Công cụ sinh học mới, HBcrAg, đã được sử dụng để hỗ trợ theo dõi CHB và dự đoán kết quả lâm sàng. Các ứng dụng lâm sàng được báo cáo gần đây của HBcrAg (Bảng 1).

-Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh có liên quan chặt chẽ với nồng độ cccDNA trong nhân tế bào gan, cũng như HBV DNA huyết thanh. Riveiro-Barciela và cộng sự báo cáo rằng nồng độ HBsAg <3 log IU / mL chỉ có giá trị người mang HBV genotype D, không hoạt động. Khi HBcrAg < 3 log log U / mL cộng với HBV DNA ≤ 2.000 IU / mL có độ chính xác cao trong việc phát hiện người mang HBV không hoạt động, bất kể kiểu gen HBV . Các nghiên cứu đã xác nhận nồng độ HBcrAg trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở bệnh nhân HBeAg dương tính so với HBeAg âm tính mà không điều trị bằng thuốc kháng vi-rút và nó cũng tương quan với HBV DNA huyết thanh, pgRNA và cccDNA. Bệnh nhân âm tính với HBcrAg (<3 log U / mL) có lượng cccDNA thấp hơn và hoạt động của cccDNA thấp hơn so với bệnh nhân dương tính với HBcrAg. Hasegawa và cộng sự đã tạo ra một công thức dự đoán hữu ích cho mức độ cccDNA trong nhân tế bào gan ở bệnh nhân CHB. Công thức được đặt tên là điểm số đường huyết lúc đói (FBS)-cres score, dựa trên các biến được sử dụng (FBS, HBcrAg, HBeAg và HBsAg). Điểm FBS-cres score được tính theo phương trình sau: $3.1686 - (0,0148 \times \text{FBS}) + (0,1982 \times \text{HBcrAg}) + (0,0008168 \times \text{HBeAg}) + (0,1761 \times \log_{10}(\text{HBsAg}))$. Ví dụ, trong đoàn hệ, một mối tương quan đáng kể đã được thể hiện giữa mức độ HBcrAg và cccDNA ($P < 0,0001$, r

= 0,67), trong khi điểm FBS-cres có mối tương quan chặt chẽ hơn với mức cccDNA ($P < 0,0001$, $r = 0,81$).

Trong các khu vực hạn chế về tài nguyên như Châu Phi, các xét nghiệm định lượng DNA HBV có hạn chế và rất tốn kém. Shimakawa và cộng sự đã đánh giá triển vọng của HBcrAg để xác định bệnh nhân Gambian đủ điều kiện điều trị, sử dụng thuật toán thử nghiệm mới không bao gồm HBV DNA. Một thuật toán dễ dàng, dùng trong điều trị, trong đó có HBcrAg không có HBV DNA, với độ nhạy 96,6% và độ đặc hiệu 85,8%. Việc đo HBcrAg, rẻ hơn 5 lần 10 lần so với xét nghiệm HBV DNA, có thể thay thế xét nghiệm HBV DNA.

4. Sự thay đổi HBcrAg và những dấu ấn khác của HBV trong khi điều trị NA

Giảm HBV DNA huyết thanh không tương quan với giảm cccDNA trong nhân ở bệnh nhân đang điều trị chống HBV. Trong một nghiên cứu trên 43 bệnh nhân được điều trị bằng NA dương tính hoặc âm tính với HBeAg, 51% vẫn có thể phát hiện được cccDNA. Tương tự báo cáo ở 24 bệnh nhân dương tính với HBeAg được điều trị bằng pegylated interferon (PEG-IFN) và adefovir (ADV) sau đó là đơn trị liệu ADV, 46% bệnh nhân có HBV DNA huyết thanh không phát hiện được và 66% có cccDNA phát hiện được.

Sự khác biệt giữa HBcrAg huyết thanh và HBV DNA có thể được giải thích bằng tác động của NA đối với sao chép ngược và ngăn chặn sự sao chép DNA HBV, trong khi việc sản xuất HBcrAg vẫn tồn tại. Việc giảm HBcrAg đã chứng minh mối tương quan tốt với mức độ thay đổi nồng độ cccDNA trong nhân.

Ngược lại với HBV DNA huyết thanh, việc giảm HBcrAg chậm hơn trong khi điều trị NA, với sự gia tăng tỷ lệ HbcrAg/ HBV DNA huyết thanh sau 3 tháng sử dụng lamivudine. Hơn nữa, ở những bệnh nhân được điều trị NA, HBV DNA huyết thanh không phát hiện được, trong đó còn 78% có HbcrAg. Ngay cả ở những bệnh nhân có huyết thanh HBsAg âm tính vẫn còn 21% có HBcrAg có thể phát hiện được, mặc dù HBV huyết thanh có thể phát hiện được chỉ 2,1%.

Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh ban đầu và thay đổi trong khi điều trị chống HBV cũng có thể dự đoán hiệu quả và tiên lượng cho CHB. Do HBV DNA không thể phát hiện được ở hầu hết các bệnh nhân điều trị NA, nên HBcrAg sẽ được sử dụng làm chất đánh dấu thay thế. Đối với những bệnh nhân dương tính với HBeAg được điều trị bằng PEG-IFN, mức HBcrAg cơ bản cao $> 8 \log U / mL$ sẽ dự đoán khoảng 94% không đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg và ức chế DNA HBV sau 12 tuần. Nồng độ HBcrAg thay đổi khi điều trị có thể dự đoán kết quả lâm sàng. Trong 58 bệnh nhân dương tính với HBeAg được điều trị bằng PEG-IFN, nồng độ HBcrAg ở tuần 12 dự đoán chuyển đổi huyết thanh HBeAg sau 24 tuần sau khi kết thúc điều trị với AUROC là 0,896. Đối với bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp NA ($n = 39$), nồng độ HBcrAg thấp hơn ở những bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg so với các bệnh nhân còn HBeAg dương tính.

Kết hợp HBsAg, HBcrAg để tiên đoán hiệu quả điều trị. HbcrAg ban đầu là yếu tố tiên đoán độc lập HBcrAg sẽ dưới ngưỡng phát hiện. Sự thay đổi HbcrAg tương quan HBsAg khi điều trị NA cả HBeAg dương và âm tính. Một nghiên cứu cho thấy sau khi điều trị NA 8 năm chỉ có 21,3% có HBcrAg < 3log.

5. HBcrAg trong tiên đoán dừng điều trị NA

Mục đích của điều trị CHB là chuyển đổi huyết thanh HBeAg, mất HBsAg và giảm HBcrAg. Đối với bệnh nhân HBeAg âm tính, mục đích là mất HBsAg. Vì rất khó để mất HBsAg nên sự giảm HBsAg và HBcrAg được xem xét là hiệu quả điều trị NA. Vì vậy HBcrAg có thể hữu ích ở pha HBeAg âm tính và Hiệp hội gan Nhật bản đã dùng trong hướng dẫn ngưng thuốc NA trong điều trị CHB. Tiêu chuẩn cho ngừng NA là : 1. Ít nhất đã điều trị 2 năm NA, 2. HBV DNA âm tính, 3. HBeAg âm tính. Khi có đủ 3 tiêu chuẩn này, nguy cơ tái phát được quyết định bởi lượng HBsAg và HBcrAg tại thời điểm ngừng điều trị. Trong quá trình điều trị NA, HBcrAg có thể giảm, sự giảm này có thể tiên đoán tái phát sau khi ngưng NA. Khi ngừng NA mà HBcrAg > 3.7 log sẽ tiên đoán tái phát sau 1 năm. Khi điều trị ETV hay TDF, HBcrAg là yếu tố tiên đoán tái phát độc lập.

6. HBcrAg tiên đoán HCC xảy ra hay tái phát

Rất khó tiên đoán HCC xảy ra ở bệnh nhân đang điều trị 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 (bảng 1)

HBcrAg thì chính xác hơn HBV DNA trong tiên đoán HCC đối với bệnh nhân 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 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.

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.

Bảng 1. Ứng dụng HBcrAg trên bệnh nhân viêm gan B mạn

Phân loại	Tình hình bệnh	Nồng độ HBcrAg (log U/mL)
Diễn tiến tự nhiên	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg	<4,92 log
	Chuyển đổi huyết thanh HBsAg	Âm tính , (2,7 log)
Hoạt động cccDNA	cccDNA trong gan thấp hoặc không hoạt động	<3log
	Phản ứng virus không hoạt động với độ tin cậy cao	≤ 3log và HBV DNA ≤ 2000 U/mL
Điều trị kháng virus	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg khi dùng PegIFN tuần 12	Không đáp ứng khi ban đầu HBcrAg > 8log

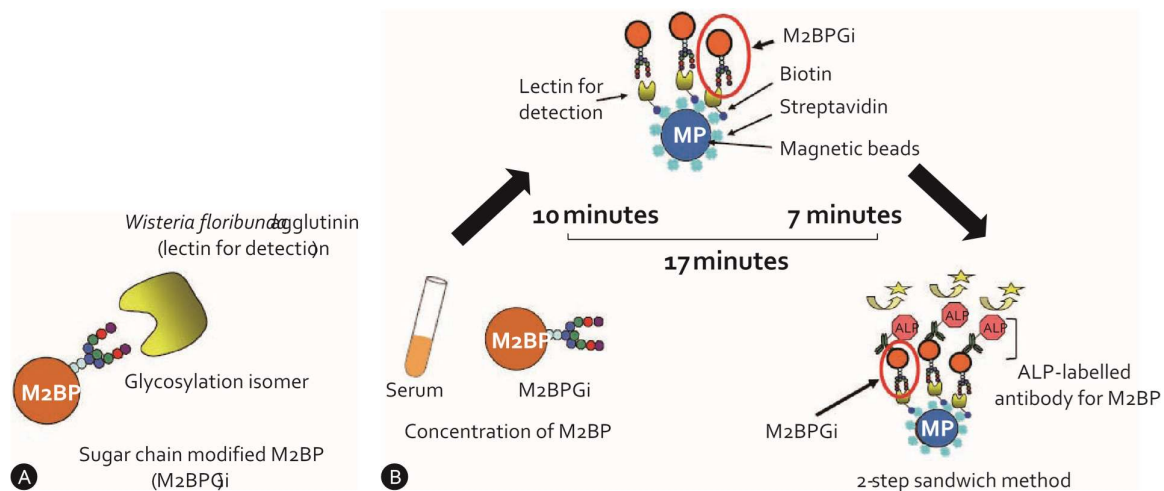
	Chuyển đổi huyết thanh HBeAg khi dùng PegIFN + NA 4 tuần và tiếp tục PegIFN 20 tuần	Không đáp ứng khi ban đầu HBcrAg > 4,5 log
	Không kháng Lamivudine	< 4,6 log sau 6 tháng điều trị
	Tái phát trong vòng 1 năm sau khi ngưng NA	HBcrAg > 3,7 log lúc dừng
	Tái phát bất kể HBV DNA âm tính hơn 6 tháng	3,2—3,7 log khi ngừng NA
HCC xảy ra hay tái phát	Nguy cơ cao khi HBV DNA trung bình (2.000- 19.900 U/mL)	≥ 4log
	Tích lũy HCC trong khi điều trị NA	≥ 3,4 log ở thời điểm HBV DNA âm tính
	Phát triển HCC trong khi điều trị NA	Phát hiện HBcrAg
	Hiệu quả lâu dài của NA đối với HCC	HBcrAg cao và đột biến BCP liên quan HCC, độc lập với NA
	Đánh giá tái phát HCC	HBcrAg > 3log và HBsAg > 3log
	Tỉ lệ HCC đối với BN đã điều trị	> 4,67 log trước điều trị và > 3,89 log sau điều trị
	Phát triển HCC BN chưa điều trị	> 2,9 log
	HCC tái phát trong vòng 2 năm	> 4,8 log lúc chẩn đoán
Tái phát HBV	Tái phát HBV khi dùng ức chế miễn dịch 2 năm	Phát hiện HBcrAg lúc ban đầu
Tái nhiễm HBV	cccDNA cao sau ghép gan	> 4 log trước khi ghép gan

IV. DẤU ẮN ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN: M2BPGi

Dựa trên sự thay đổi cấu trúc M2BP trong tiến trình xơ hóa gan, M2BPGi được phát triển như là glycomarker đánh giá các giai đoạn xơ hóa gan. M2BPGi được dùng trong viêm gan B mạn, đánh giá xơ hóa gan và tiên đoán HCC.

1. M2BPGi và đặc tính:

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. Các xét nghiệm định lượng của M2BP huyết thanh với các cấu trúc chuỗi đường biến đổi đặc hiệu xơ hóa, nghĩa là M2BPGi, đã được phát triển, đánh giá và phê duyệt cho sử dụng lâm sàng tại Nhật Bản. M2BPGi được phát hiện bằng cách sử dụng mối liên kết lectin gọi là WFA (Hình 3). Một xét nghiệm tự động đo nồng độ M2BPGi huyết thanh, dùng 10 μ L huyết thanh, trong thời gian 17 phút cho kết quả (Hình 3B). Thử nghiệm M2BPGi (Sysmex Corp, Hyogo, Nhật Bản) với cut-off nhỏ hơn 1 là âm tính.



Hình 3. Phát hiện WFA-M2BP. A: Cấu trúc WFA-M2BP, B: Quá trình định lượng M2BPGi trong vòng 17 phút

2. M2BPGi cho dự đoán HCC trong CHB

M2BPGi chủ yếu được sử dụng để đánh giá xơ gan ở bệnh nhân CHC. Tuy nhiên, giá trị chẩn đoán của M2BPGi để đánh giá xơ hóa gan đã được chứng minh ở bệnh nhân viêm gan virus, CHB, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, và bệnh đường mật, CHC. Ngoài ra, nồng độ M2BPGi có thể tiên lượng về nguy cơ phát triển HCC ở CHB, 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. Trong phần này, chúng tôi tóm tắt các nghiên cứu cho thấy M2BPGi có hiệu quả tốt trong việc đánh giá xơ hóa gan và dự đoán HCC ở CHB.

Mức M2BPGi dự đoán sự phát triển HCC ở bệnh nhân CHB. Kim và cộng sự

đã báo cáo rằng mức M2BPGi là một yếu tố dự báo độc lập về sự phát triển HCC (HR, 1.143; 95% CI, 1.139, 1.829), cùng với giới tính nam và bệnh tiểu đường (tất cả $P < 0,05$) trong phân tích đa biến. Ở những bệnh nhân không bị xơ gan ($n = 1.087$), nồng độ M2BPGi ≥ 1.8 có liên quan đến nguy cơ phát triển HCC cao hơn ($P < 0,001$), và mức M2BPGi $\geq 1,8$ cũng có xu hướng liên quan đến nguy cơ phát triển HCC cao hơn ở những bệnh nhân bị xơ gan ($n = 236$) ($P = 0,073$).

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; $P = 0,02$). 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.

Có sự khác biệt đáng kể về mức độ trung bình của M2BPGi giữa HCC và các nhóm đối chứng (0,67 so với 0,41 C.O.I.; $P < 0,001$). Trong số những bệnh nhân bị xơ gan, mức độ trung bình của M2BPGi ở nhóm HCC cao hơn nhóm đối chứng (0,74 so với 0,47 C.O.I.; $P = 0,011$). Trong số những bệnh nhân không bị xơ gan, mức độ trung bình của M2BPGi của nhóm HCC cũng cao hơn (0,48 so với 0,28 C.O.I.; $P = 0,002$). Với giá trị ngưỡng là 0,69 C.O.I., AUROC của M2BPGi dự đoán sự phát triển HCC. Với các giá trị ngưỡng là 0,69 và 0,34 C.O.I. đối với bệnh nhân bị và không có xơ gan, AUROC dự đoán HCC lần lượt là 0,67 và 0,77.

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. Do đó, M2BPGi có thể phù hợp để đánh giá mức độ xơ hóa và dự đoán HCC ở bệnh nhân CHB. Lâm sàng và các ứng dụng của M2BPGi ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính được tóm tắt trong Bảng 2.

Bảng 2. Ứng dụng lâm sàng M2BPGi cho bệnh nhân viêm gan B mạn

Loại bệnh	Dấu hiệu	Lượng M2BPGi
Gan xơ hóa	CHB $\geq$ 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 $\geq 652,5$ ban đầu
	Phát triển HCC ở CHB đang trị NA	$\geq 1,215$ tuần 48
	Phát triển HCC ở CHB	$\geq 0,69$ ban đầu

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

V.DẤU ẤN UNG THƯ: AFP, AFP-L3, PIVKA-II, DKK-1 VÀ KHÁNG THỂ IgG

Đo nồng độ huyết thanh của dấu ấn sinh học khối u để chẩn đoán HCC là điều cần thiết để quản lý CHB. AFP, AFP-L3 và PIVKA-II là các dấu ấn đặc hiệu cho HCC. Mặc dù mức độ đánh dấu khối u không được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán cho HCC, các khuyến nghị sàng lọc trong hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu về Bệnh gan Hoa Kỳ, hoặc Hiệp hội Châu Âu cung cấp thông tin hỗ trợ có giá trị để chẩn đoán HCC.

Mức độ AFP, AFP-L3 và PIVKA-II thường tăng khi HCC phát triển, nghĩa là, với kích thước và số lượng tổn thương HCC tăng lên và tiến triển xâm lấn tĩnh mạch cửa. Các nghiên cứu khác báo cáo mức độ đánh dấu khối u tăng lên cho thấy mức độ ác tính HCC cao bất kể tiến triển hình thái. Do đó, mức độ tăng của các dấu hiệu khối u này cho thấy không thuận lợi dùng tiên lượng sau chẩn đoán ban đầu.

Nồng độ DKK-1 tăng lên xảy ra ở nhiều loại ung thư, bao gồm đa u tủy, ung thư tuyến tiền liệt. Kháng thể IgG lưu hành có thể là một dấu ấn sinh học hữu ích để đánh giá tiên lượng HCC hơn là chẩn đoán sớm HCC.

Trong phần này, chúng tôi giới thiệu ba dấu ấn khối u, AFP, AFP-L3 và PIVKA-II, là các chỉ số phát triển HCC và dự đoán kết quả của bệnh nhân.

Ngoài ra, chúng tôi cung cấp thông tin về DKK-1 và kháng thể IgG như là các dấu ấn mới của HCC.

1.AFP và AFP-L3

AFP được phát hiện lần đầu tiên trong huyết thanh của bệnh nhân HCC vào năm 1964 và từ đó là dấu ấn sinh học chẩn đoán chính cho HCC. Nó thường được sản xuất ở nồng độ thấp bởi gan, túi noãn hoàng và đường tiêu hóa trong quá trình phát triển của thai nhi và trẻ sơ sinh. AFP huyết thanh tương quan với sự hiện diện và phát triển của HCC và nó được sử dụng như một yếu tố chẩn đoán và tiên lượng.

Mặc dù vậy, có nhiều vấn đề khi sử dụng AFP làm dấu hiệu chẩn đoán, chẳng hạn như nó có thể tăng các bệnh không phải HCC bao gồm xơ gan, viêm gan, ung thư đường mật, khối u tế bào mầm tinh hoàn và ung thư đại tràng di căn. Do độ chính xác chẩn đoán thấp, độ nhạy từ 18 - 60% và độ đặc hiệu của 85 -

90%, AFP gần đây đã bị loại khỏi Hướng dẫn theo dõi HCC của Hiệp hội nghiên cứu về bệnh gan (AASLD) Hoa Kỳ. Thật vậy, chỉ 60- 80% HCC đã tăng mức AFP, để lại biên độ lớn cho âm tính giả và chẩn đoán bị bỏ sót. Do đó, AFP không được khuyến nghị làm xét nghiệm sàng lọc chính cho HCC. Để cải thiện đáng kể độ chính xác chẩn đoán của HCC, cần có thêm dấu ấn sinh học để bổ sung cho AFP.

AFP tồn tại dưới dạng ba glycoforms, mỗi loại có khả năng liên kết khác nhau với lectin lens culinaris agglutinin. AFP-L1 là một phần không gắn kết, AFP-L2 là một phần liên kết yếu và AFP-L3 là một phần liên kết. AFP-L1 được tăng trong viêm gan mạn tính và xơ gan, trong khi AFP-L3 đặc biệt tăng trong HCC. Bởi vì AFP-L3 có độ đặc hiệu cao là 92-99,4% đối với HCC và độ nhạy thấp 18,8 -37,0%, nó được xem là dấu ấn đặc hiệu cho HCC. Hơn nữa, vì AFP-L3 thường không được phát hiện khi nồng độ AFP <20 ng / mL, AFP-L3 không dùng để chẩn đoán HCC ở những người có tổng nồng độ AFP <20 ng / mL. Do đó, độ nhạy đối với AFP-L3 dường như bị ảnh hưởng nồng độ AFP. Ngoài ra, nồng độ AFP và AFP-L3 được phát hiện trong máu 6 tháng trước khi chẩn đoán HCC.

Những cải tiến gần đây trong các phương pháp xét nghiệm đã tăng cường độ nhạy của xét nghiệm miễn dịch AFP-L3, được gọi là hs-AFP-L3.. Toyoda và cộng sự đã kiểm tra bệnh nhân mắc bệnh gan lành tính (n = 44) bao gồm viêm gan mạn tính, xơ gan và HCC (n = 54) và dùng hs-AFP-L3. Độ nhạy và độ đặc hiệu của hs-AFP-L3 lần lượt là 84,9% và 88,6% . Ngoài ra, AFP-L3% sau phẫu thuật là yếu tố tiên lượng của tái phát HCC sau khi điều trị và phát hiện khối u nhỏ và HCC giai đoạn đầu. Hs-AFP-L3% có thể là một dấu ấn sinh học có giá trị để phát hiện HCC giai đoạn đầu.

2.PIVKA-II

PIVKA-II, được gọi là des- γ -carboxyprothrombin, là một phân tử prothrombin bất thường được tăng lên trong HCC. Trong quá trình biến đổi ác tính trong tế bào gan, hệ thống carboxylase phụ thuộc vitamin K bị tổn thương: sự thiếu hụt dẫn đến tăng sản xuất PIVKA-II. Trong quá trình này, PIVKA-II mất chức năng prothrombin bình thường nhưng có thể thúc đẩy sự tăng sinh ác tính trong HCC. Một lợi ích của PIVKA-II là ít có khả năng tăng các bệnh gan không HCC hơn AFP. Trong xét nghiệm sàng lọc HCC, khi so sánh với các trường hợp xơ gan và viêm gan mạn tính, PIVKA-II cho độ nhạy 72,7 % và độ đặc hiệu 90,0%, so với AFP.

Gần đây, AFP được so sánh với PIVKA-II trong chẩn đoán HCC giai đoạn đầu ở Pháp. Nghiên cứu này bao gồm 43 bệnh nhân xơ gan và 85 bệnh nhân HCC trong đó có 32 bệnh nhân bị HCC sớm. PIVKA-II (giá trị ngưỡng, 42 mAU / mL) hoạt động tốt hơn AFP (giá trị ngưỡng, 5,5 ng / mL) để chẩn đoán HCC giai đoạn đầu (AUC, 0,81; CI 95%, 0,697- 0,924 so với AUC, 0,582; 95% CI ,

0,443-0,722) và mức PIVKA-II > 90 mAU / mL là một yếu tố dự đoán độc lập về sự xâm lấn của vi mạch (HR, 3.5; 95% CI, 1.08 -11.8; P = 0.043), một yếu tố tiên lượng chính trong HCC.

Như đã mô tả ở trên, PIVKA-II là một dấu ấn sinh học huyết thanh tiềm năng để chẩn đoán sớm HCC. Hơn nữa, Chen và cộng sự đã báo cáo phân tích tổng hợp trong đó PIVKA-II có độ chính xác cao hơn AFP để phát hiện HCC ở CHB, bất kể kích thước khối u, dân tộc (Mỹ, Châu Âu, Châu Á hoặc Châu Phi), hoặc nguyên nhân của HCC (liên quan đến HBV hoặc hỗn hợp).

Quan trọng nhất, nồng độ PIVKA-II huyết thanh là một thông số phù hợp để phát hiện tình trạng xâm lấn tĩnh mạch cửa. Koike và cộng sự ghi nhận 227 bệnh nhân HCC không biểu hiện xâm lấn tĩnh mạch cửa và đã được điều trị tiêm ethanol qua da và / hoặc điều trị đông máu bằng vi sóng tại thời điểm nhập viện đầu tiên của họ. Sau khi HCC của họ được điều trị, bệnh nhân được theo dõi trung bình 19 tháng. Trong số 227 bệnh nhân, 24 (11%) sau đó đã phát triển xâm lấn tĩnh mạch cửa và mức PIVKA-II tại thời điểm chẩn đoán ban đầu về HCC có mối tương quan đáng kể với sự phát triển sau đó của xâm lấn tĩnh mạch cửa. Yamashita và cộng sự được báo cáo rằng ngay cả trong trường hợp có HCC nhỏ (≤ 2 cm), bệnh nhân có mức PIVKA-II cao (> 100 mAU / mL) có nguy cơ bị vi mạch. Do đó, ở những bệnh nhân như vậy, nên cắt bỏ gan với rìa khối u rộng.

Hơn nữa, Lee và cộng sự đã điều tra xem nồng độ AFP và PIVKA-II trong huyết thanh trước tiên lượng ở bệnh nhân điều trị (RFA) đối với HCC liên quan đến HBV. Họ đã phân tích hồi cứu 412 bệnh nhân bị HCC đơn lẻ liên quan đến HBV được điều trị bằng RFA qua da. Mức AFP và PIVKA-II được đo trước và 1 tháng sau khi điều trị. Trong số các dấu ấn khối u, PIVKA-II sau cắt bỏ là một yếu tố tiên lượng độc lập cho sự sống sót toàn diện và không tái phát (HR, 3,438; KTC 95%, 1.311-8.877; P = 0,011 và HR, 4,934; 95%, CI: 2,761-8.816; P < 0,001). Họ kết luận rằng PIVKA-II huyết thanh là một dấu ấn sinh học hữu ích để dự đoán tỷ lệ sống và tái phát sau RFA ở bệnh nhân mắc HCC liên quan đến HBV.

3. Kết hợp AFP và PIVKA-II

Do PIVKA-II đặc hiệu hơn với HCC và có xu hướng giảm trong các bệnh gan mạn tính khác, nên sự kết hợp giữa AFP và PIVKA-II có hiệu quả cao hơn trong chẩn đoán HCC sớm ở bệnh nhân xơ gan. Lok và cộng sự báo cáo sự kết hợp giữa AFP và PIVKA-II có độ nhạy tăng (65% đến 87%) so với riêng AFP, nhưng giảm độ đặc hiệu (84% đến 69%). Đề sàng lọc, độ nhạy tăng lên này rõ ràng có giá trị. Song và cộng sự báo cáo rằng trong 120 bệnh nhân bị HCC, PIVKAII đơn độc kém nhạy hơn so với sự kết hợp của AFP và PIVKA II (53,3% vs 78,3%).

Một phân tích gần đây bao gồm 11 nghiên cứu của Caviglia và cộng sự cũng mô tả rằng việc sử dụng AFP và PIVKA-II có thể cải thiện hiệu quả theo dõi ở

những bệnh nhân có nguy cơ phát triển HCC. Diện tích dưới đường cong AUC (sAUC) của PIVKA-II và AFP bệnh nhân mắc HCC và những người không bị HCC

lần lượt là 0,791 (0,746–0,837) và 0,767 (0,732–0,803). Sự kết hợp của PIVKA-II và AFP dẫn đến sAUC là 0,859 (0,837–0,882), cho thấy rằng việc phát hiện HCC của PIVKA-II và AFP vượt trội hơn đáng kể so với mỗi dấu ấn sinh học được sử dụng đơn lẻ (Δ sAUC, 0,068; $P = 0,032$ và Δ sAUC, 0,092; $P < 0,001$). Các nghiên cứu trước đây đề xuất các dấu ấn sinh học cụ thể để chẩn đoán HCC, trong đó sự kết hợp của AFP và PIVKA-II có vẻ là tốt nhất. Chen và cộng sự đã chọn năm dấu ấn sinh học đại diện (AFP, AFP-L3, PIVKA-II, kháng nguyên ung thư biểu mô tế bào vảy và tự kháng thể protein F) có tiềm năng chẩn đoán để phát hiện HCC. Nồng độ huyết thanh của năm dấu ấn sinh học được đo đồng thời trong một tập hợp mẫu lớn ($n = 846$) bao gồm bệnh nhân HCC, xơ gan, nhiễm HBV mãn tính và đối chứng khỏe mạnh. Nhìn chung, đối với sự kết hợp hai dấu ấn, một thuật toán dự đoán bao gồm AFP và PIVKA-II có giá trị chẩn đoán tốt nhất. Hơn nữa, trong một báo cáo khác về chẩn đoán HCC liên quan đến bệnh gan nhiễm mỡ do rượu và không do rượu, AFP và PIVKA-II dường như là sự kết hợp tốt nhất của các dấu ấn sinh học, gợi ý rằng PIVKA-II có thể là một dấu ấn sinh học bổ sung để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan và cải thiện việc xác định những bệnh nhân có HCC âm tính với AFP. Trong khi đó, như báo cáo gần đây, microRNA-122 kết hợp (miR-122), AFP cộng với PIVKA-II có khả năng dự đoán HCC và phân biệt với xơ gan.

4.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 tủy, ung thư tuyến tiền liệt và HCC.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng mức DKK-1 ở bệnh nhân HCC cao hơn ở người khỏe mạnh hoặc hơn ở bệnh nhân xơ gan không có HCC. Shen và cộng sự đã báo cáo mức DKK-1 và AFP huyết thanh trong một nhóm thuần tập gồm 1.284 bệnh nhân. DKK-1 hữu ích hơn trong việc phát hiện HCC âm tính với AFP, trong khi kết hợp DKK-1 với AFP đã nâng cao tỷ lệ phát hiện HCC giai đoạn sớm để giúp phát hiện HCC không tạo ra AFP. Một báo cáo khác từ Hàn Quốc cho thấy rằng sự kết hợp của AFP và DKK-1 chỉ tốt hơn một chút so với AFP đơn thuần trong việc phát hiện HCC giai đoạn sớm ở bệnh nhân HCC chủ yếu nhiễm HBV ($n = 208$)

Ngoài ra, một phân tích tổng hợp được công bố vào năm 2014 bao gồm bốn nghiên cứu và nghiên cứu khác được công bố gần đây cho thấy mức độ DKK-1 cao ở bệnh nhân HCC có tỉ lệ sống còn thấp.

5.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 α 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.

Phân tích sâu hơn cho thấy mức độ tăng của IgG huyết tương đối với ba kháng nguyên peptit này chủ yếu xuất hiện ở những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian và giai đoạn cuối. Nghiên cứu này đã xác nhận rằng kháng thể IgG huyết thanh đối với p16, CD25 và FOXP3 tăng lên đáng kể ở bệnh nhân HCC, đặc biệt là ở giai đoạn muộn HCC. Các tự kháng thể này có thể là dấu hiệu sinh học hữu ích để đánh giá tiên lượng HCC.

VI. BÀN LUẬN

Trong bài tổng quan này, chúng tôi đã mô tả các đặc điểm và ứng dụng lâm sàng của các dấu ấn sinh học mới. HBcrAg thích hợp để đánh giá số lượng cccDNA trong gan ở bệnh nhân CHB. M2BPGi có thể đánh giá mức độ nghiêm trọng của xơ hóa gan và nguy cơ phát triển HCC ở bệnh nhân CHB. Về các chất chỉ điểm khối u bao gồm AFP, PIVKA-II và AFP-L3, DKK-1 và các kháng thể IgG lưu hành, nếu chỉ sử dụng một chất chỉ điểm có tỷ lệ phát hiện HCC bị hạn chế, nhưng kết hợp cả hai cho thấy tỷ lệ phát hiện được cải thiện.

Ở đây, chúng tôi thảo luận về triển vọng tương lai của HBcrAg, M2BPGi và các chất chỉ điểm khối u. Đầu tiên, lượng HBcrAg được kết hợp với lượng HBV DNA trong tất cả các trạng thái bệnh CHB. Ngay cả ở những bệnh nhân đạt được “chữa khỏi về chức năng” với HBV DNA và HBsAg trong huyết thanh không thể phát hiện, các biến chứng nặng bao gồm sự tái hoạt của HBV và sự xuất hiện HCC có thể được báo cáo. Vì một số bệnh nhân đạt được “phương pháp chữa khỏi chức năng” vẫn có HBcrAg huyết thanh có thể phát hiện được, nên cần có các nghiên cứu tiên cứu so sánh kết quả lâu dài giữa bệnh nhân HBcrAg dương tính và HBcrAg âm tính. Đến nay, hầu hết các báo cáo đã được xuất bản từ Đông Á. Để HBcrAg được sử dụng nhiều hơn trong thực hành lâm sàng, các nghiên cứu thuần tập lớn nên được hoàn thành ở các khu vực khác, đặc biệt là Hoa Kỳ và Châu Âu.

Để xác nhận việc chữa khỏi HBV về mặt chức năng, cần có các xét nghiệm có độ nhạy cao hơn đối với HBsAg và HBcrAg. Gần đây, một xét nghiệm HBcrAg mới với độ nhạy cao hơn xấp xỉ 10 lần đang được phát triển. Hơn nữa, dựa trên kỹ thuật tiền xử lý hoàn toàn tự động trước khi đo HBcrAg, các phép đo HBcrAg mới có độ nhạy cao sẽ được sử dụng để theo dõi bệnh nhân âm tính với HBeAg.

Thứ hai, M2BPGi đã được sử dụng như một dấu ấn sinh học có giá trị để đánh giá tình trạng xơ hóa gan, đặc biệt ở bệnh nhân CHC. Mặc dù các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận độ chính xác của xét nghiệm M2BPGi ở bệnh nhân CHC, nhưng một số ít đề cập đến CHB.

Giá trị giới hạn M2BPGi để dự đoán xơ gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan khác nhau, tùy thuộc vào căn nguyên bệnh. Ichikawa et al. báo cáo rằng M2BPGi $\geq 0,71$ là một yếu tố nguy cơ phát triển HCC ở bệnh nhân CHB. Như đã mô tả ở trên, mức M2BPGi ≥ 1.215 , 48 tuần sau khi bắt đầu điều trị NA có liên quan đến ung thư biểu mô tế bào gan. Tổng hợp lại, mức M2BPGi của bệnh nhân CHB dường như thấp hơn ở bệnh nhân CHC. Ngược lại, ở CHC độc lập với xơ hóa gan, mức M2BPGi có tăng hay không vẫn còn tranh cãi. Chỉ có một nghiên cứu đã đánh giá M2BPGi như một yếu tố dự báo HCC ở bệnh nhân không gốc Á và bệnh nhân ngoài Đông Á. Các nghiên cứu sâu hơn nên đánh giá M2BPGi như một dấu ấn sinh học HCC ở các quần thể bệnh nhân rộng hơn, bao gồm cả người không gốc Á và những người bị xơ gan nặng.

Thứ ba, mặc dù việc chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan vẫn còn khó khăn, đặc biệt là trong giai đoạn đầu, việc chẩn đoán sớm và chính xác ung thư biểu mô tế bào gan là rất quan trọng để cải thiện kết quả của bệnh nhân CHB. Thông tin hiện tại cho thấy không có dấu ấn sinh học đơn lẻ nào có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu để phát hiện HCC, đặc biệt ở giai đoạn phát triển ban đầu. Nhiều nghiên cứu báo cáo sự kết hợp của các dấu ấn sinh học đã cải thiện việc phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn đầu. Các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để đánh giá thêm hiệu quả của các dấu ấn sinh học kết hợp trong chẩn đoán HCC.

Các nghiên cứu gần đây cho biết sự kết hợp của ba chất chỉ điểm khối u này có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao để chẩn đoán HCC mà không cần sử dụng các nghiên cứu hình ảnh, và cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán HCC sớm. Trong hướng dẫn JSH-HCC, đo đồng thời AFP, AFP-L3 và PIVKA-II với kiểm tra siêu âm được khuyến nghị để giám sát ung thư biểu mô tế bào gan đối với các quần thể có nguy cơ cao.

Khi xem xét các ứng dụng dấu ấn sinh học HCC, cần phải có sự cân nhắc cẩn thận và chính xác đối với các cấu hình trao đổi chất khác nhau của các nhóm dân tộc khác nhau. Nguyen et al. đã báo cáo sự khác biệt rõ ràng về sắc tộc trong giá trị chẩn đoán của AFP. Bệnh nhân HCC liên quan đến HCV ở châu Á, châu Âu, Trung và Nam Mỹ có mức AFP bình thường là 18%, trong khi bệnh nhân người Mỹ gốc Phi có mức bình thường là 43%. Hơn nữa, có sự khác biệt giữa các căn nguyên cơ bản của bệnh gan, trong đó HCC liên quan đến HCV có liên quan mạnh mẽ hơn với AFP tăng cao so với HCC liên quan đến HBV. Cần có các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá PIVKA-II như một dấu ấn sinh học HCC trong quần thể bệnh nhân rộng hơn, bao gồm cả người không gốc Á và những người bị xơ hóa gan nhẹ. Tóm lại, các yếu tố căn nguyên, chế độ ăn uống, di truyền và môi trường khác nhau giữa các quần thể cho thấy sự cần thiết của các nghiên cứu xác nhận trong

mức bình thường 43%. Hơn nữa, có sự khác biệt giữa các căn nguyên cơ bản của bệnh gan, trong đó HCC liên quan đến HCV có liên quan mạnh mẽ hơn với AFP tăng cao so với HCC liên quan đến HBV. Cần có các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá PIVKA-II như một dấu ấn sinh học HCC trong quần thể bệnh nhân rộng hơn, bao gồm cả người không gốc Á và những người bị xơ hóa gan nhẹ. Tóm lại, các yếu tố căn nguyên, chế độ ăn uống, di truyền và môi trường khác nhau giữa các quần thể cho thấy sự cần thiết phải có các nghiên cứu xác nhận ở các vùng khác nhau để thiết lập các công cụ chẩn đoán và sàng lọc tốt hơn.

VII.KẾT LUẬN

HBcrAg và M2BPGi là những dấu ấn sinh học mới hữu ích để quản lý CHB bao gồm dự đoán sự xuất hiện của HCC. AFP, AFPL3, PIVKA-II, DKK-1 và các kháng thể IgG lưu hành là các chất chỉ điểm khối u đặc hiệu HCC. Sự kết hợp của các dấu ấn sinh học này có thể có triển vọng ứng dụng tốt hơn trong thực hành lâm sàng. Cần có các nghiên cứu toàn cầu hơn nữa để tăng cường ứng dụng của các dấu ấn sinh học hữu ích này cho nhiều khía cạnh của thực hành lâm sàng CHB.