

Tầm soát Ung thư Biểu mô tế bào gan bằng các dấu ấn sinh hóa: Tiến đến kết thúc kỷ nguyên siêu âm

Lược trích bài viết của Neehar D. Parikh, Nabihah Tayob, Amit G. Singal - Journal of Hepatology – tháng 1-2023

Tóm tắt

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới, một phần là do các chiến lược phát hiện sớm không đầy đủ. Các khuyến nghị sàng lọc hiện tại bao gồm siêu âm bụng nửa năm một lần có hoặc không có alpha-fetoprotein huyết thanh ở bệnh nhân xơ gan và trong các phân nhóm nhân khẩu học bị nhiễm viêm gan B mãn tính. Tuy nhiên, chiến lược sàng lọc này có một số thiếu sót, bao gồm độ nhạy ở giai đoạn đầu dưới mức tối ưu, dương tính giả với các tác hại sau đó, sự thay đổi giữa các nhà chuyên môn trong siêu âm và việc tuân thủ điều trị kém. Một dấu ấn sinh học dựa trên máu với các đặc tính hoạt động đầy đủ đối với bệnh ở giai đoạn đầu có thể vượt qua một số rào cản này để cải thiện khả năng phát hiện ở giai đoạn đầu. Tuy nhiên, trước khi sử dụng dấu ấn sinh học để sàng lọc trong thực hành lâm sàng, cần phải xác nhận nhiều bước để hiểu các đặc điểm hiệu suất xét nghiệm. Các bước này bao gồm xác nhận kiểm soát trường hợp, tiếp theo là xác nhận trong các nhóm bệnh nhân có nguy cơ tiềm năng. Cho đến gần đây, chúng tôi thiếu các đoàn hệ xác nhận theo chiều dọc đầy đủ để phát hiện HCC sớm; tuy nhiên, một số đoàn hệ xác thực đang hoàn thiện, bao gồm: Nghiên cứu phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan và Hiệp hội ung thư biểu mô tế bào gan, sẽ cho phép xác nhận nghiêm ngặt các dấu ấn sinh học đại diện. Mặc dù có một số dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn đang chờ xác nhận, nhưng để thay thế siêu âm bụng, một dấu ấn sinh học đại diện phải thể hiện hiệu suất xét nghiệm đầy đủ và vượt qua các rào cản thực tế để đảm bảo áp dụng trong thực hành lâm sàng. Hứa hẹn về các dấu ấn sinh học dựa trên máu là rất quan trọng, đặc biệt là do những hạn chế của sàng lọc dựa trên siêu âm; tuy nhiên, chúng yêu cầu xác nhận đầy đủ và một số trở ngại logistical phải được khắc phục trước khi thực hiện lâm sàng.

I.Mở đầu

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là nguyên nhân thứ ba gây tử vong liên quan đến ung thư. Trong khi tỷ lệ tử vong đối với hầu hết các bệnh ung thư đang giảm, HCC vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong liên quan đến ung thư tăng nhanh nhất trên toàn thế giới.^{1,2} Tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân mắc HCC là do một số yếu tố bao gồm chiến lược phát hiện sớm không phù hợp, thiếu phương pháp điều trị khỏi bệnh đối với những người được phát hiện ngoài giai đoạn đầu, áp dụng các liệu pháp điều trị không nhất quán trong thực hành lâm sàng và nguy cơ tử vong cạnh tranh do bệnh gan kèm theo. Giai đoạn khối u khi chẩn đoán có liên quan đến việc tiếp nhận điều trị khỏi bệnh và tỷ lệ sống sót chung, bao gồm tỷ lệ sống sót sau 5 năm dưới 5% ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư ở giai đoạn tiến triển so với >70% đối với những người mắc HCC giai đoạn đầu.³ Các khuyến nghị hiện tại đối với sàng lọc HCC, được xác nhận bởi các

hướng dẫn của tổ chức nghề nghiệp, bao gồm siêu âm bụng nửa năm một lần, có hoặc không có alpha-fetoprotein huyết thanh (AFP), ở những bệnh nhân bị xơ gan và các nhóm phụ bị nhiễm vi-rút viêm gan B mãn tính^{4,5} Sàng lọc HCC được hỗ trợ bởi giới hạn dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên từ châu Á ở những bệnh nhân bị nhiễm vi-rút viêm gan B mãn tính và nhiều nghiên cứu đoàn hệ ở những bệnh nhân bị xơ gan.^{6,7} Những nghiên cứu này luôn chứng minh rằng sàng lọc có liên quan đáng kể đến việc phát hiện HCC sớm, tăng khả năng điều trị khỏi bệnh và cải thiện khả năng sống sót.⁷

1.Hạn chế của sàng lọc dựa trên siêu âm

Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu đoàn hệ đã báo cáo độ nhạy của siêu âm trong phát hiện HCC giai đoạn đầu chỉ là 45%, con số này tăng lên 63% khi bổ sung AFP.⁸ Mặc dù chiến lược dựa trên siêu âm đã có hiệu quả ở một số cơ sở, ví dụ ở Nhật Bản, các nguồn lực y tế công cộng quan trọng của quốc gia đã được yêu cầu để thúc đẩy việc sàng lọc HCC.^{9,10} Hơn nữa, các xét nghiệm siêu âm thường được thực hiện và được các bác sĩ chuyên khoa gan giải thích theo thời gian thực, tối ưu hóa chất lượng xét nghiệm và được kết hợp với việc sử dụng rộng rãi một số dấu ấn sinh học, chẳng hạn như PIVKA-II, AFP, và đoạn AFP phản ứng agglutinin *Lens culinaris* (AFP-L3).¹⁰

2.Hiệu quả của sàng lọc dựa trên siêu âm ở nhiều quốc gia khác trên toàn thế giới là không đầy đủ vì ba lý do chính:

a.Đầu tiên, có sự khác biệt đáng kể về cách thực hiện siêu âm, dao động từ 21% đến 89% trong các nghiên cứu, do cả hai yếu tố bệnh nhân và bác sĩ.⁸ Siêu âm có những hạn chế về hình ảnh từ trung bình đến nặng ở khoảng 20% bệnh nhân, với tỷ lệ hình ảnh dưới mức tối ưu tăng lên ở những người béo phì và những người có nguyên nhân bệnh gan không do vi-rút hoặc tăng kết cấu phản âm gan.¹¹ Trong một nghiên cứu bao gồm 941 những người bị xơ gan, hình ảnh không đầy đủ ở một phần ba số người bị xơ gan mất bù và chỉ số khối cơ thể >35.¹² Hình ảnh kém làm giảm đáng kể độ nhạy trong phát hiện HCC giai đoạn đầu.¹³ Xem xét dịch tễ học xơ gan đang thay đổi, với tỷ lệ ngày càng tăng những người bị xơ gan không do virus, những hạn chế như vậy có thể sẽ ngày càng trở thành vấn đề trong thực hành lâm sàng.¹⁴ Hình ảnh dựa trên siêu âm và hiệu suất xét nghiệm khác nhau. Siêu âm yêu cầu chụp các cửa sổ cụ thể để hình dung đầy đủ toàn bộ gan, điều này một phần phụ thuộc vào kinh nghiệm của người thực hiện siêu âm.¹⁵

Các điểm chính

HCC là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư và việc phát hiện sớm có liên quan đến khả năng sống sót được cải thiện

Sàng lọc dựa trên siêu âm nửa năm một lần có một số hạn chế làm hạn chế hiệu quả của nó như một chiến lược phát hiện sớm.

Trước khi sử dụng lâm sàng, dấu ấn sinh học yêu cầu đánh giá nghiêm ngặt để xác định các thông số hiệu suất so với tiêu chuẩn vàng tương đương

Một số dấu ấn sinh học hiện có đã trải qua quá trình xác nhận giai đoạn đầu. với dữ liệu hạn chế

trong các đoàn hệ III giai đoạn nhỏ. Báo cáo thêm về kết quả giai đoạn bệnh trong các đoàn hệ lớn hơn sẽ cho phép lựa chọn các dấu ấn sinh học ứng cử viên để thử nghiệm thêm.

Việc chuẩn bị chu đáo các nhóm thuần tập pha III sẽ giúp tạo điều kiện xác thực các dấu ấn sinh học ứng cử viên. Các dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn có thể tiếp tục được đưa vào các nghiên cứu xác nhận phase IV/V lớn hơn để triển khai lâm sàng.

b. Thứ hai, sàng lọc dựa trên siêu âm có liên quan đến những tác hại tiềm ẩn do kết quả dương tính giả hoặc không xác định có thể dẫn đến hình ảnh cắt ngang bằng CT hoặc MRI, sinh thiết gan qua da và căng thẳng tâm lý.¹⁶ Trong một nghiên cứu bao gồm 999 người bị xơ gan, lên đến 25% những người được kiểm tra bằng siêu âm có kết quả dương tính giả trong khoảng thời gian trung bình là 1,5 năm.¹⁷ Tương tự, trong một nhóm thuần tập khác gồm 680 người bị xơ gan, 27,5% bị tổn hại liên quan đến kiểm tra trong khoảng thời gian 3 năm.¹⁸ Cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu đều cho rằng tác hại về thể chất của việc sàng lọc HCC đều ở mức độ nghiêm trọng nhẹ, mặc dù vẫn cần có những nghiên cứu lớn hơn với thời gian theo dõi lâu hơn.¹⁹ Hơn nữa, hầu hết các nghiên cứu chỉ tập trung vào tác hại về thể chất, không có dữ liệu về tác hại tiềm ẩn về tâm lý hoặc tài chính.⁷ ²⁰ Trong khi những tổn hại về tâm lý vẫn chưa được mô tả chính thức, thì sự lo lắng và lo lắng do kết quả dương tính giả gây ra có thể thấy rõ trong các mô hình sàng lọc ung thư khác.^{21,22}

c. Thứ ba, sàng lọc siêu âm bị tuân thủ kém. Một phân tích tổng hợp cho thấy tỷ lệ trung bình được công bố về việc tuân thủ siêu âm sàng lọc ở những người có nguy cơ là 24%.²³ Có một số rào cản của bệnh nhân và nhà cung cấp đối với việc hoàn thành siêu âm. Từ góc độ bệnh nhân, có những lỗ hổng kiến thức về nguy cơ HCC và lý do đạt được siêu âm.^{24,25} Ngoài ra, các rào cản bao gồm nhu cầu hẹn khám X quang riêng biệt, chi phí và thời gian đi lại có thể là duy nhất đối với siêu âm và góp phần làm giảm tuân thủ, đặc biệt là trong bối cảnh thử nghiệm nửa năm theo chiều dọc.²⁴⁻²⁶ Rào cản của nhà cung cấp bao gồm việc thiếu kiến thức cập nhật về các khuyến nghị sàng lọc và thời gian hạn chế ở phòng khám để thực hiện sàng lọc.²⁷

Trong khi một số biện pháp can thiệp nhắm vào bệnh nhân, chẳng hạn như tiếp cận qua thư và các nhà cung cấp, chẳng hạn như nhắc nhở điện tử, cải thiện một cách khiêm tốn tỷ lệ sàng lọc, chúng tôi thiếu các phương pháp có thể áp dụng rộng rãi để đạt được tỷ lệ sàng lọc theo chiều dọc nhất quán trong thực tế.^{28,29} Cuối cùng, việc siêu âm không được chấp nhận sàng lọc rộng rãi, một phần do thiếu dữ liệu mạnh mẽ hỗ trợ việc sử dụng nó, đã hạn chế sự tiếp nhận rộng rãi của nhà cung cấp và thúc đẩy tranh cãi về việc sàng lọc HCC như một thước đo chất lượng trong chăm sóc lâm sàng.^{30,31} Việc thiếu dữ liệu ngẫu nhiên hỗ trợ sàng lọc HCC ở bệnh nhân với bệnh xơ gan đã dẫn đến sự thừa nhận không đầy đủ về rủi ro cạnh tranh, tác hại và hiệu quả tổng thể trong dân số này. Với việc giới thiệu các chiến lược mới để sàng lọc HCC, có cơ hội tạo ra dữ liệu tốt hơn hỗ trợ việc sử dụng sàng lọc như một chiến lược kiểm soát ung thư hiệu quả ở những người bị xơ gan.

Những hạn chế của chiến lược sàng lọc dựa trên siêu âm để phát hiện HCC sớm là rất đa dạng và do đó cần có các xét nghiệm nhạy cảm hơn để vượt qua các rào cản tuân thủ điều trị hiện tại này. Khi khơi gợi sở thích của bệnh nhân về các phương thức sàng lọc,

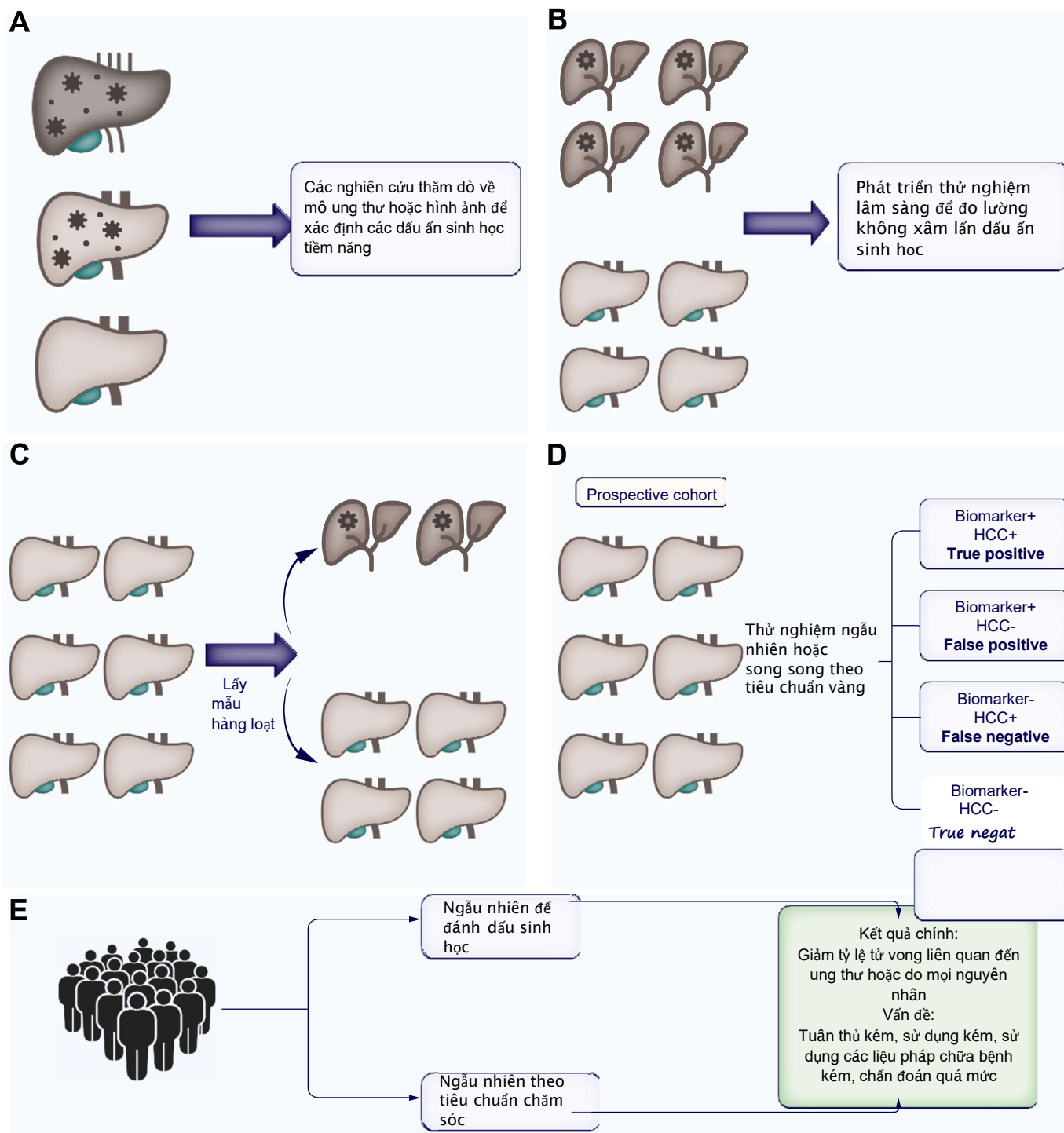
bệnh nhân thực sự thích các xét nghiệm thuận tiện và chính xác hơn so với tiêu chuẩn sàng lọc dựa trên siêu âm chăm sóc hiện tại.³² Hứa hẹn về các dấu ấn sinh học dựa trên máu sẽ trở thành tiêu chuẩn chăm sóc mới cho sàng lọc HCC đã tồn tại trong nhiều năm ; tuy nhiên, chúng tôi vẫn chưa xác nhận một dấu ấn sinh học có đủ hiệu suất để thay thế siêu âm. Hiện có một số đoàn hệ xác nhận có sẵn để thử nghiệm dấu ấn sinh học, bên cạnh các thiết kế xác nhận dấu ấn sinh học mới có thể cho phép áp dụng nhanh hơn chiến lược dựa trên dấu ấn sinh học để phát hiện HCC sớm. Ở đây, chúng tôi sẽ xem xét những phát triển gần đây trong việc xác nhận dấu ấn sinh học đối với HCC và những thách thức cũng như cơ hội vượt ra ngoài chiến lược dựa trên siêu âm để sàng lọc HCC.

II. Các giai đoạn phát triển dấu ấn sinh học

Quá trình phát triển của một dấu ấn sinh học từ giai đoạn khám phá đến xác nhận lâm sàng đầy đủ là một quá trình gồm nhiều bước có thể mất nhiều năm để hoàn thành và ngoài ra, cần có các mẫu thích hợp để tiến hành xác nhận đầy đủ.³³ Có một số giai đoạn xác nhận dấu ấn sinh học riêng biệt cung cấp lộ trình để thực hiện lâm sàng (Hình 1A-E).

Giai đoạn I: Phát hiện ban đầu xảy ra trong các mô hình tiền lâm sàng, tiếp theo là xác nhận xét nghiệm lâm sàng, trong đó xét nghiệm đo lường dấu ấn sinh học được phát triển. Quá trình khám phá khác nhau tùy thuộc vào loại dấu ấn sinh học. Ví dụ, khám phá về proteomic thường sử dụng phương pháp quang phổ khối để phân tích protein trong máu. Quy mô của các nền tảng khám phá này phần lớn không đủ mạnh do tính khả dụng hạn chế và chi phí liên quan đến các phân tích quang phổ khối. Mặt khác, phân tích phiên mã cho phép phân tích thông lượng cao của các dấu ấn sinh học; tuy nhiên, việc giải thích dữ liệu và xác định các dấu hiệu ứng cử viên có thể khó khăn. Bất kể cách tiếp cận nào, một xét nghiệm phải được phát triển có khả năng lặp lại và có thể phân biệt chính xác giữa các trường hợp và kiểm soát.

Giai đoạn II: Kiểm chứng với các mẫu từ các nghiên cứu kiểm soát trường hợp hồi cứu, so sánh các trường hợp HCC (tốt nhất là ở giai đoạn đầu) và các trường hợp kiểm soát không phải HCC. Các trường hợp và biện pháp kiểm soát lý tưởng nên được lấy từ quần thể sàng lọc được khuyến nghị (tức là những người bị xơ gan). Giai đoạn đầu này rất quan trọng trong việc xác định hiệu suất của dấu ấn sinh học trong việc phân biệt các trường hợp và biện pháp kiểm soát; tuy nhiên, các nghiên cứu pha II có thể đánh giá quá cao hiệu suất của một dấu ấn sinh học so với các nghiên cứu thuần tập do hiệu suất của dấu ấn sinh học phụ thuộc vào tỷ lệ mắc ung thư, điều này được thổi phồng một cách giả tạo trong các nghiên cứu bệnh chứng.



Hình 1. Các giai đoạn xác nhận dấu ấn sinh học. (A) Giai đoạn I - thăm dò tiền lâm sàng để xác định các dấu ấn sinh học ứng cử viên; (B) Giai đoạn II - xác nhận thử nghiệm lâm sàng bằng cách sử dụng thiết kế kiểm soát trường hợp; (C) Giai đoạn III - thu thập mẫu bệnh phẩm tương lai theo chiều dọc ở những bệnh nhân có nguy cơ, với đánh giá mù hồi cứu về hiệu suất của dấu ấn sinh học; (D) Giai đoạn IV - nghiên cứu đoàn hệ tương lai hoặc thử nghiệm tiện ích lâm sàng trong đó dấu ấn sinh học được thử nghiệm theo tiêu chuẩn vàng; (E) Giai đoạn V - nghiên cứu kiểm soát ung thư để xác định tác động của sàng lọc dấu ấn sinh học đối với tỷ lệ tử vong do ung thư. HCC, ung thư biểu mô tế bào gan

Giai đoạn III: Thử nghiệm các mẫu theo chiều dọc của dấu ấn sinh học để xác định hiệu suất của nó trong việc phát hiện bệnh tiền lâm sàng, còn được gọi là thiết kế PROBE (thu thập mẫu bệnh phẩm triển vọng, đánh giá mù quáng hồi cứu). Thử nghiệm trong giai đoạn này sẽ giúp xác thực hiệu suất bằng cách sử dụng các giới hạn được chỉ định trước cho thử nghiệm sàng lọc dương tính. Điều này yêu cầu các mẫu nối tiếp từ một quần thể đủ điều kiện sàng lọc theo thời gian, trong đó một số cá nhân sẽ phát triển ung thư và những người khác thì không.

Giai đoạn IV: Thử nghiệm trong một nhóm thuần tập tương lai trong đó dấu ấn sinh học được tác động theo thời gian thực với quá trình chẩn đoán cho kết quả khả quan. Lý tưởng nhất là việc xác thực xảy ra theo tiêu chuẩn vàng (thông qua thiết kế ngẫu nhiên hoặc song song) để giảm thiểu rủi ro sai lệch xác định. Điểm mạnh chính của giai đoạn này là khả năng xác định tỷ lệ phát hiện và tỷ lệ dương tính giả (FPR) trong một quần thể đại diện.

Giai đoạn V: Giai đoạn xác nhận muộn này giải quyết liệu việc sàng lọc có làm giảm gánh nặng ung thư đối với dân số trong môi trường thực tế hay không. Chiến lược sàng lọc sử dụng dấu ấn sinh học được đánh giá trong bối cảnh hiệu quả điều trị ung thư giai đoạn đầu, tuân thủ sàng lọc và khả năng chẩn đoán quá mức ung thư. Mặc dù HCC thường được coi là một loại ung thư gây tử vong cao, nhưng dữ liệu gần đây đã gợi ý sự thay đổi về thời gian nhân đôi thể tích khối u và khả năng chẩn đoán quá mức.^{34,35} Cuối cùng, mục tiêu là đạt được các ước tính về việc giảm tỷ lệ tử vong do ung thư do xét nghiệm sàng lọc mang lại.

Mặc dù việc xác thực nghiêm ngặt là một thách thức và tốn nhiều tài nguyên, nhưng việc xác thực lặp đi lặp lại các dấu ấn sinh học đảm bảo hiệu suất phù hợp, đánh giá độ chính xác, phát triển các thuật toán dương tính giả và cuối cùng là sàng lọc dựa trên dấu ấn sinh học giúp giảm tỷ lệ tử vong trong quần thể sàng lọc. Một bài báo gần đây của Hiệp hội Ung thư gan Quốc tế cung cấp chi tiết về cách các giai đoạn này có thể được áp dụng để sàng lọc HCC, kết hợp các điểm đặc biệt của HCC và xơ gan.³⁶ Với những thách thức này, AFP vẫn là dấu ấn sinh học duy nhất được xác nhận sau giai đoạn III.

III. Dấu ấn sinh học hiện tại và mới cho chẩn đoán HCC

Mặc dù có một số dữ liệu xác thực sớm đối với một số dấu ấn sinh học ứng cử viên (Bảng 1), chúng tôi sẽ tập trung vào các dấu ấn sinh học thường được sử dụng và mới nổi để phát hiện HCC sớm.

1. AFP

AFP là dấu ấn sinh học duy nhất được sử dụng rộng rãi để phát hiện HCC và

theo dõi bệnh; tuy nhiên, AFP không được coi là có đầy đủ các đặc điểm hoạt động như một xét nghiệm độc lập để sàng lọc. Một phân tích tổng hợp cho thấy AFP có thể tăng độ nhạy để phát hiện HCC giai đoạn đầu khi được sử dụng kết hợp với siêu âm bụng (63% so với 45% chỉ với siêu âm), và một nghiên cứu mô hình cho thấy siêu âm kết hợp với AFP là chiến lược sàng lọc hiệu quả nhất về chi phí ở phần lớn các mô phỏng.⁸ Tăng AFP có thể xảy ra trong các điều kiện khác, điều này có thể dẫn đến kết quả dương tính giả, đặc biệt ở những bệnh nhân bị nhiễm viêm gan C và B mãn tính đang hoạt động.³⁷ Các nghiên cứu đoàn hệ đã công bố ước tính rằng, ở ngưỡng truyền thống của nó là 20 ng/ml, AFP có nhiều độ nhạy để phát hiện HCC giai đoạn đầu, từ 39-64%, với độ đặc hiệu từ 76-97%.³⁸⁻⁴³ Dữ liệu gần đây cho thấy mức AFP quan sát được trong thực tế là giảm song song với việc tăng cường sử dụng điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, cho thấy ngưỡng tối ưu của AFP để sàng lọc hiện có thể thấp hơn.⁴⁴ Ngoài các đánh giá một ngưỡng, sự thay đổi giá trị AFP qua các phép đo nối tiếp đã được chứng minh là vượt trội so với AFP đơn lẻ và cơ sở để phát hiện HCC giai đoạn đầu.^{45,46} Hơn nữa, AFP delta đã được tích hợp vào thuật toán sàng lọc phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan (HES).^{47,48} Nhìn chung, AFP có thể có vai trò kết hợp với các xét nghiệm khác để phát hiện sớm HCC; tuy nhiên, nó không đủ như một thử nghiệm độc lập để sàng lọc.

2.AFP L3

AFP-L3, hay AFP phản ứng agglutinin của *Lens culinaris*, là một glycoform fucosyl hóa của AFP đã được đề xuất như một dấu ấn sinh học để phát hiện HCC sớm.⁴⁹ AFP-L3 đã thể hiện một loạt độ nhạy để phát hiện giai đoạn sớm HCC trong y văn (49-60%), tùy thuộc vào đặc điểm của đoàn hệ.^{38,50,51} Dữ liệu gần đây từ một đoàn hệ nhỏ giai đoạn III (n = 397) ở Hoa Kỳ cho thấy AFP-L3, ở mức giới hạn 11,9%, có độ nhạy 46,2%, ở 10% FPR, trong vòng 6 tháng trước khi chẩn đoán HCC.⁵² Trong một nghiên cứu thuần tập giai đoạn III riêng biệt gồm 534 bệnh nhân ở Hoa Kỳ, AFP-L3 ở ngưỡng 8,3% đã có độ nhạy 40% đối với HCC giai đoạn đầu, với FPR cố định ở mức 10%.⁴⁸ Những dữ liệu này cho thấy AFP-L3 không đủ để làm dấu ấn sinh học cho HCC, nhưng nó đã được tích hợp vào các bảng dấu ấn sinh học khác và do đó có thể đóng một vai trò trong một chiến lược dựa trên bảng đánh dấu sinh học để sàng lọc.

3.DCP

Des-gamma carboxyprothrombin (DCP) là một dấu ấn sinh học huyết thanh khác đã trải qua quá trình xác nhận giai đoạn II và đầu giai đoạn III. Trong một nghiên cứu giai đoạn II trên 131 người mắc HCC sớm, DCP

Bảng 1. Chọn các dấu ấn sinh học pha II để phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn đầu.

| Dấu ấn sinh học | Thực hiện phát hiện sớm |
|--|--|
| Osteopontin ⁸²⁻⁸⁴ | Sensitivity: 49% Specificity: 72% |
| Midikine ⁸⁵ | Sensitivity: 87% Specificity: 90% |
| Dikkopf-1 ^{86,87} | Sensitivity: 41%–74% Specificity: 87% |
| Glypican-3 ⁸⁸⁻⁹⁰ | Sensitivity: 55% Specificity: >95% |
| Alpha-1 fucosidase ⁹¹ | Sensitivity: 56% Specificity: 69% |
| Golgi Protein-73 ^{92,93} | Sensitivity: 62%–79% Specificity: 62%–88% |
| Squamous cell carcinoma antigen ⁹⁴⁻⁹⁷ | Data for early-stage HCC not available |

Riêng DCP có AUROC là 0,72,³⁸ Tuy nhiên, đánh giá giai đoạn III hạn chế đã chứng minh độ nhạy kém trong việc phát hiện HCC tiền lâm sàng (26,3%) với FPR cố định là 10%.⁵³ Một nghiên cứu giai đoạn II so sánh hiệu suất của nhiều phương pháp sinh học được công bố các dấu hiệu xác định AFP và DCP là có hiệu suất lâm sàng tốt nhất.⁵⁴ Tuy nhiên, các dữ liệu khác cho thấy DCP có thể không làm tăng đáng kể khả năng phân biệt của sự kết hợp AFP và AFP-L3 để phát hiện HCC sớm.⁵⁵

4.Methyl hóa DNA / DNA không có tế bào

Quá trình methyl hóa DNA là một bước đầu tiên trong quá trình tạo ung thư gan và đã được coi là một dấu hiệu lưu hành tiềm năng để phát hiện sớm HCC.⁵⁶ Cho đến nay, đã có dữ liệu hạn chế ngoài giai đoạn II để hỗ trợ sử dụng lâm sàng quá trình methyl hóa DNA, mặc dù có một số bảng methyl hóa khác nhau hiện đang được điều tra. Một thuật toán được gọi là xét nghiệm máu HCC đa mục tiêu, bao gồm ba dấu hiệu đã methyl hóa, kết hợp với AFP và giới tính, cho thấy độ nhạy 82% đối với HCC giai đoạn đầu với độ đặc hiệu là 87% và AUROC là 0,91 trong một nghiên cứu kiểm soát trường hợp kiểm chứng giai đoạn II.⁵⁷ Mặc dù những kết quả ban đầu này đầy hứa hẹn, bằng chứng này vẫn đang được xác nhận triển vọng lớn hơn khi so sánh trực tiếp với siêu âm có hoặc không có AFP . Một xét nghiệm DNA không có tế bào đa phân tích khác cho HCC cho thấy khả năng phát hiện ở giai đoạn đầu của 76% trường hợp, với độ đặc hiệu là 91% trong nghiên cứu pha II, bao gồm 122 người mắc HCC và 125 người mắc bệnh gan mãn tính.⁵⁸ Thử nghiệm này đang được xác nhận thêm trong một nhóm thuần tập giai đoạn II lớn hơn. Cuối cùng, một số công ty (ví dụ: GRAIL, Freenome) đang triển khai các nghiên cứu để kiểm tra tiện ích của các nền tảng phát hiện đa ung thư, bao gồm cả ung thư gan, dựa trên DNA không có tế bào.

5.EVS

Một hình thức sinh thiết lỏng khác bao gồm phân tích các túi ngoại bào (EV), là các cấu trúc kèm theo được bài tiết bởi các tế bào và có thể được phát hiện trong huyết tương. Chúng có thể chứa các tín hiệu sinh hóa khác nhau, bao gồm cả vật liệu di truyền và đã được nghiên cứu như một dấu ấn sinh học để phát hiện sớm HCC. Để cải thiện quá trình thanh lọc EV, nhiều nhóm khác nhau đã phát triển chip phát hiện EV với các xét nghiệm ái lực miễn dịch để phân lập hiệu quả. Trong một nghiên cứu, so sánh huyết tương từ 36 người mắc HCC giai đoạn đầu với 26 người đối chứng bị xơ gan, chip EV có độ nhạy 94,4% và độ đặc hiệu 88,5%.⁵⁹ Những nền tảng này và các nền tảng dựa trên EV khác đang được xác nhận trên quy mô lớn hơn.

6.Thuật toán

Do tính không đồng nhất của HCC, các dấu ấn sinh học kết hợp bao gồm các yếu tố nguy cơ cụ thể của bệnh nhân, chẳng hạn như giới tính và tuổi tác, đã được khám phá.

a. Điểm số GALAD

Điểm số GALAD (giới tính, tuổi tác, AFP-L3, AFP, DCP) bao gồm một bảng các dấu hiệu dựa trên huyết thanh (AFP, AFP-L3 và DCP), kết hợp với các yếu tố nhân khẩu học (giới tính và tuổi tác).⁶⁰ Nó được bắt nguồn từ trong một đoàn hệ gồm 833 cá nhân (394 mắc HCC và 439 mắc bệnh gan mạn tính) từ Vương quốc Anh và được xác nhận trong quần thể bệnh chứng gồm 6.834 cá nhân (2.430 mắc HCC [1.038 giai đoạn đầu] và 4.404 mắc bệnh gan mạn tính) từ Nhật Bản, Đức và Hồng Kông. Độ nhạy của thang điểm GALAD đối với HCC giai đoạn đầu dao động từ 71,7% đến 82,1%, trong khi độ đặc hiệu dao động từ 81,3% đến 89,7% trên toàn bộ dân số.⁶¹ Trong một nghiên cứu kiểm chứng giai đoạn II ở bệnh nhân xơ gan liên quan đến NASH có và không có giai đoạn sớm giai đoạn HCC, từ một đoàn hệ đa trung tâm của Đức, nó đã được chứng minh là có độ nhạy 68% và độ đặc hiệu 95%.⁶² Tuy nhiên, hiệu suất của nó trong các đoàn hệ nhỏ giai đoạn III kém hơn, với một nghiên cứu báo cáo độ nhạy là 53,8%. và một độ nhạy khác là 30,8% với FPR là 10%.^{48,52} Các kết quả được báo cáo ban đầu từ HEDS giai đoạn III (Nghiên cứu phát hiện sớm tế bào gan), bao gồm 1.550 người, chỉ ra rằng GALAD có độ nhạy 50% trong vòng 6 tháng sau khi Chẩn đoán HCC ở mức FPR là 10%.⁶³ Trong khi chúng tôi chờ đợi kết quả cuối cùng của phân tích này, dữ liệu được trình bày cho thấy rằng GALAD có thể không có đủ đặc điểm hoạt động như một dấu ấn sinh học độc lập.

b. Thuật toán Doylestown

Thuật toán Doylestown là một bảng bao gồm phòng thí nghiệm (log AFP, phosphatase kiềm và alanine aminotransferase) và các yếu tố nhân khẩu học (tuổi và giới tính). Trong một nghiên cứu giai đoạn II trên 69 người mắc HCC giai đoạn đầu (bệnh giai đoạn T1 hoặc T2) và 93 đối chứng bị xơ gan, việc bổ sung fucosylated kininogen vào thuật toán dẫn đến AUROC cao hơn so với chỉ sử dụng thuật toán Doylestown hoặc AFP (0,97 so với 0,93 và 0,80, tương ứng).⁶⁴ Trong một nghiên cứu kiểm soát trường hợp lồng nhau gồm 29 người mắc HCC (17 người ở giai đoạn đầu) so với 58 người kiểm soát, thuật toán Doylestown plus có độ nhạy là 63,2%.⁶⁵ phiên bản của thuật toán cộng Doylestown trong các đoàn hệ giai đoạn II lớn hơn đang được tiến hành (NCT03878550).

c. Thuật toán HES

Thuật toán HES bao gồm các thông số về nhân khẩu học (tuổi) và xét nghiệm (AFP, tốc độ thay đổi AFP, alanine aminotransferase, và số lượng tiểu cầu) và đã được xác nhận trong các nhóm thuần tập giai đoạn II và pha III.⁶⁶ Trong một nhóm thuần tập xác nhận bao gồm 7.432 người, Thuật toán HES đã vượt trội so với AFP khi chỉ sử dụng AFP để phát hiện HCC trong 6 tháng trước khi chẩn đoán lâm sàng HCC, với độ nhạy là 53% so với 48% ở FPR là 10%.⁶⁶ Trong một nghiên cứu kiểm chứng giai đoạn III nhỏ, HES có độ nhạy là 36,7% với FPR là 10% đối với HCC giai đoạn đầu, tương tự như GALAD, AFP và AFP-L3.⁴⁸ Dựa trên các nghiên cứu đoàn hệ đã công bố, HES dường như không có đủ hiệu suất như một xét nghiệm độc lập để sàng lọc HCC .

IV. Tiến xa hơn tầm soát dựa trên siêu âm

Với nhiều dấu ấn sinh học mới nổi để phát hiện HCC sớm và những hạn chế của việc giám sát dựa trên siêu âm, câu hỏi về cách chúng ta có thể chuyển từ dựa trên hình ảnh sang giám sát dựa trên dấu ấn sinh học phát sinh. Nhiều thách thức từ cả góc độ khoa học và logistics phải được giải quyết trước khi thực hiện chiến lược dựa trên dấu ấn sinh học.

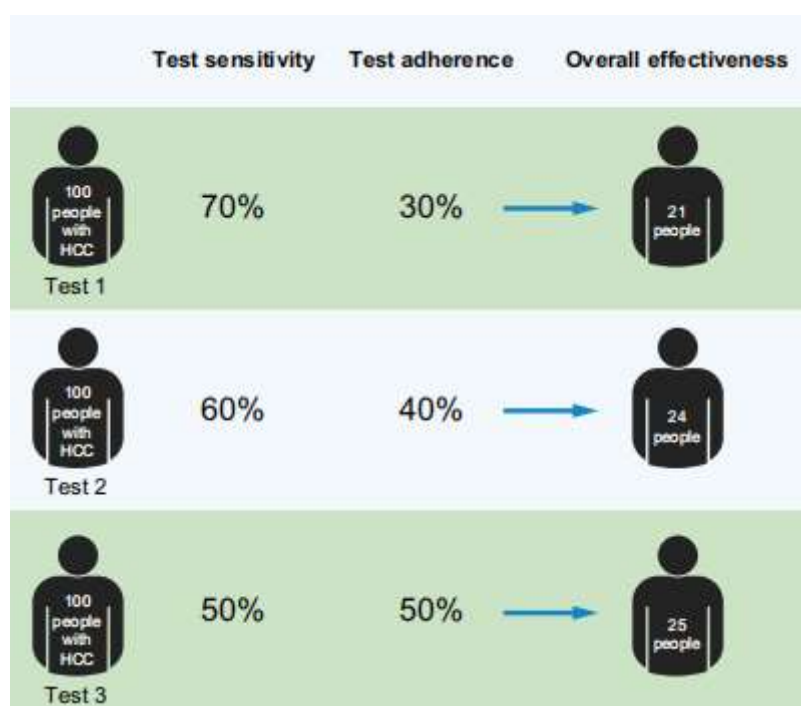
Sàng lọc dựa trên dấu ấn sinh học trong các bệnh ung thư khác

Mặc dù sàng lọc ung thư dựa trên dấu ấn sinh học hiện là một mô hình tương đối hiếm, nhưng điều này đã được áp dụng trong ung thư đại trực tràng bằng cả xét nghiệm hóa mô miễn dịch trong phân (FIT) và xét nghiệm DNA đa mục tiêu trong phân. Thử nghiệm FIT đã được đưa vào ung thư đại trực tràng của Lực lượng đặc nhiệm phòng ngừa Hoa Kỳ (USPSTF) hướng dẫn sàng lọc ung thư dựa trên một số thử nghiệm ngẫu nhiên.⁶⁷ Nghiên cứu then chốt đã dẫn đến sự chấp thuận của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đối với xét nghiệm DNA phân đa mục tiêu, so sánh hiệu suất của nó với các tiêu chuẩn vàng về nội soi và xét nghiệm FIT ở những bệnh nhân không có triệu chứng đang trải qua sàng lọc định kỳ.⁶⁸ Hiệu suất của xét nghiệm, cho thấy độ nhạy phù hợp và độ đặc hiệu chấp nhận được, khi so sánh với các phương thức sàng lọc được chấp nhận, cho phép phê duyệt xét nghiệm này như một lựa chọn sàng lọc ung thư đại trực tràng và hiện được đưa vào hướng dẫn của USPSTF.⁶⁹ Trong khi các nghiên cứu kiểm chứng có quy mô lớn này tốn kém và yêu cầu số lượng lớn người tham gia do tỷ lệ ung thư tương đối thấp trong dân số cắt ngang, thiết kế này có ưu điểm là trưởng thành đoàn hệ nhanh khi so sánh với thiết kế kiểm chứng dấu ấn sinh học giai đoạn IV và V. Có những hạn chế quan trọng đối với thiết kế nghiên cứu này, bao gồm thiếu vị thế của bản chất theo chiều dọc của dấu ấn sinh học hoặc tác động của kết quả dương tính giả trong thực hành lâm sàng; tuy nhiên, các thử nghiệm được thiết kế tương tự hiện đang được tiến hành đối với bảng đánh dấu DNA đã methyl hóa để phát hiện sớm HCC.

V. Cân nhắc khi chuyển sang giám sát dựa trên dấu ấn sinh học

Có một số rào cản và yếu tố tiềm năng cần xem xét trước khi áp dụng chiến lược sàng lọc HCC dựa trên dấu ấn sinh học (Bảng 2). Đầu tiên, các đặc tính hiệu suất ít nhất phải tương đương với siêu âm và AFP để phát hiện HCC giai đoạn đầu. Ngưỡng được công bố là 63%, dựa trên độ nhạy của siêu âm kết hợp với AFP đối với HCC giai đoạn sớm; tuy nhiên, hiệu suất có thể kém hơn trong các nhóm thuần tập hiện đại với các nguyên nhân xơ gan do chuyển hóa, trong đó siêu âm có độ nhạy thấp hơn.⁷⁰ Nếu một dấu ấn sinh học cho thấy không thua kém so với siêu âm và AFP trong giới hạn chấp nhận được, dấu ấn sinh học vẫn có thể trở thành một phương thức chấp nhận được với tiềm năng để tăng cường tuân thủ do các rào cản thấp hơn liên quan đến giám sát dựa trên dấu ấn sinh học (Hình 2). Một nghiên cứu mô hình hóa trước đây của Mourad và các đồng nghiệp đã chứng minh mối quan hệ giữa việc sử dụng xét nghiệm và độ nhạy, với độ nhạy thấp hơn sẽ đạt được cùng lợi ích nếu tăng độ tuân thủ.⁷¹ Các chiến lược dựa trên dấu ấn sinh học có thể cho phép tăng độ tuân thủ sàng lọc thông qua việc tránh các rào cản logistics xuất hiện với sàng lọc dựa trên siêu âm

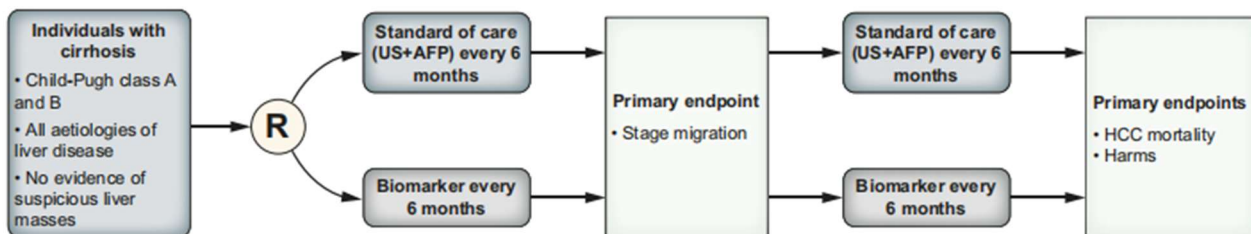
(ví dụ: cần các cuộc hẹn chụp X quang riêng biệt). Các chiến lược dựa trên dấu ấn sinh học cũng có thể giảm thời gian cần thiết để báo cáo kết quả, tạo điều kiện thuận lợi cho việc đánh giá chẩn đoán sớm hơn và giúp giải quyết các lỗi tiếp theo khác trong quy trình sàng lọc.⁷² Tuy nhiên, độ nhạy sẽ cần phải đủ để phát hiện đáng tin cậy giữa các nhóm nhỏ bệnh nhân, cũng như độ đặc hiệu để giảm thiểu dương tính giả. Cụ thể, việc hiểu liệu kết quả dương tính giả có thể chỉ ra trạng thái tiền ung thư hay không là một phân định quan trọng đối với lộ trình theo dõi bệnh nhân. Phản ánh sự khác biệt trong con đường dẫn đến ung thư gan, các dấu ấn sinh học có thể có hiệu suất khác nhau tùy thuộc vào bệnh gan tiềm ẩn.⁷³ Tuy nhiên, trong khi các đoàn hệ xác nhận dấu ấn sinh học đồng thời bao gồm bề rộng của các nguyên nhân gây ra bệnh gan, sự hiện diện đồng thời của bệnh gan chuyển hóa ở những người có các nguyên nhân khác có thể khiến phương pháp tiếp cận bệnh gan cụ thể trở nên khó khăn.⁷⁴ Chi phí cho các sản phẩm thử nghiệm thương mại hóa và phạm vi bảo hiểm của người trả tiền là một cân nhắc quan trọng khác, đặc biệt là do tính chất nối tiếp của thử nghiệm giám sát HCC.



Hình 2. Sơ đồ tác động qua lại giữa độ nhạy và độ tuân thủ của xét nghiệm quyết định hiệu quả chung. HCC, ung thư biểu mô tế bào gan.

Bảng 2. Cân nhắc khi chuyển sang mô hình sàng lọc HCC dựa trên dấu ấn sinh học.

| | | |
|--|---|--|
| Thực hiện Test cho phát hiện HCC giai đoạn đầu | Độ nhạy kém hơn đôi với sàng lọc dựa trên hình ảnh | Thiết kế không thua kém với biên độ chấp nhận được Thiết kế thử nghiệm thực tế để kết hợp tác động của tuân thủ |
| Quản lý dương tính giả | Thiếu lộ trình chăm sóc dẫn đến kết quả dương tính giả Ý nghĩa của kết quả dương tính giả đối với nguy cơ ung thư trong tương lai | Thiết kế thử nghiệm theo chiều dọc để hiểu và phác họa lộ trình chăm sóc tối ưu cho các trường hợp dương tính giả và nguy cơ ung thư trong tương lai có liên quan |
| Chi phí | Thiếu bảo hiểm hoặc người trả tiền Tỷ lệ HCC thấp sẽ dẫn đến số lượng cần thiết để sàng lọc phát hiện ung thư cao | Thiết lập giá hợp lý dựa trên phân tích hiệu quả chi phí với đầu vào hiện đại Hiệu chỉnh cường độ sàng lọc dựa trên rủi ro của bệnh nhân |
| xử lý máu | Đối với quá trình xử lý trung tâm, lỗi trong quá trình lấy máu cục bộ và vận chuyển Thiếu tiêu chuẩn hóa kết quả giữa các trung tâm đối với các markers được xử lý tại chỗ | Kiểm soát chất lượng vận chuyển mẫu máu trung tâm với đào tạo đầy đủ Hiệu chuẩn các phòng thí nghiệm địa phương để đảm bảo tính nhất quán của kết quả giữa các trung tâm |
| Báo cáo thử nghiệm | Liên kết kết quả xét nghiệm với nhà cung cấp dịch vụ/bệnh nhân đặt hàng Cung cấp kết quả kiểm tra phân đôi hoặc liên tục | Phát triển lộ trình báo cáo kết quả kiểm tra Cung cấp kết quả xét nghiệm liên tục tùy thuộc vào đặc điểm xét nghiệm với diễn giải (dương tính/âm tính) HCC, ung thư biểu mô tế bào gan. |



Hình 3. Lược đồ đề xuất cho thử nghiệm tiền ích lâm sàng giai đoạn IV để xác nhận dấu ấn sinh học HCC. AFP, alpha-fetoprotein; HCC, ung thư biểu mô tế bào gan; US, siêu âm.

Ngoài ra, với sự thay đổi căn nguyên xơ gan sang nguyên nhân chuyển hóa (NAFLD/ALD) có liên quan đến tỷ lệ mắc HCC hàng năm thấp hơn⁷⁵, chi phí của bất kỳ xét nghiệm giám sát nào sẽ là một cân nhắc quan trọng, với số lượng lớn cần sàng lọc để phát hiện ung thư với tỷ lệ mắc thấp hơn.⁷⁶ Sơ đồ phân tầng rủi ro dựa trên lâm sàng và/hoặc dấu ấn sinh học có thể ngày càng trở nên quan trọng để hướng dẫn phương thức và cường độ sàng lọc ở những quần thể có tỷ lệ mắc bệnh thấp.^{77,78} Các khía cạnh hậu cần của quá trình xử lý máu và báo cáo cũng sẽ phải được mô tả rõ ràng. Đối với các xét nghiệm độc quyền, việc vận chuyển máu đến các phòng thí nghiệm tập trung có thể dẫn đến việc báo cáo bị chậm trễ, xử lý sai mẫu và liên kết không đầy đủ với xét nghiệm tiếp theo trong trường hợp có kết quả

dương tính. Đối với các dấu ấn sinh học có thể chạy trong các phòng thí nghiệm địa phương, các xét nghiệm sẽ yêu cầu tiêu chuẩn hóa trên khắp các địa điểm để đảm bảo khả năng diễn giải chính xác tại điểm cut offs được chỉ định trước. Kết quả xét nghiệm sàng lọc có thể là phân đôi (dương tính/âm tính) hoặc liên tục. Cả hai đều có ưu điểm và nhược điểm – trong khi thử nghiệm phân đôi đơn giản và dễ hiểu, cấp độ thử nghiệm số có thể cho phép phân tích nhiều sắc thái hơn về kết quả không xác định và diễn giải theo chiều dọc xu hướng dấu ấn sinh học có thể cải thiện hiệu suất thử nghiệm, như đã thấy với AFP.

Mặc dù hiệu suất của các dấu ấn sinh học là quan trọng, nhưng việc chuyển đổi từ mô hình trực quan hóa gan sang sàng lọc dựa trên dấu ấn sinh học có thể đưa ra những thách thức độc đáo. Hình ảnh để sàng lọc có một số hạn chế như đã nêu trước đó, bao gồm cả sự phụ thuộc vào người vận hành; tuy nhiên, trực quan hóa có lợi thế trong việc phát hiện các dấu hiệu phát hiện bên cạnh ung thư, chẳng hạn như các nốt tiền ung thư, cổ trướng cận lâm sàng, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc các dấu hiệu ngoài gan có ý nghĩa lâm sàng, có thể không phát hiện được bằng chiến lược hoàn toàn dựa trên dấu ấn sinh học. Việc thay đổi mô hình này có thể gây khó chịu cho các nhà cung cấp dịch vụ hoặc bệnh nhân và do đó, một số có thể áp dụng các phương pháp sàng lọc kết hợp, kết hợp hình ảnh và dấu ấn sinh học để sàng lọc, tuy nhiên, hiệu quả chi phí của phương pháp này sẽ cần phải được đánh giá.

VI. Tạo bằng chứng

Việc áp dụng các chiến lược dựa trên dấu ấn sinh học đã bị cản trở do lịch sử thiếu các đoàn hệ xác nhận phù hợp. Một số nghiên cứu thuần tập giai đoạn III triển vọng bao gồm HEDS,79 với hơn 1.500 người mắc bệnh xơ gan và Hiệp hội Ung thư biểu mô tế bào gan Texas, với hơn 3.000 người mắc bệnh xơ gan trưởng thành, cho phép xác thực các dấu ấn sinh học ứng cử viên khác nhau.⁸⁰ Một hạn chế của các đoàn hệ này là các kỹ thuật thu thập của họ có thể không cho phép xác thực một số dấu ấn sinh học mới, chẳng hạn như dấu ấn DNA đã methyl hóa hoặc EV, thường yêu cầu xử lý hoặc ống chuyên dụng. Tuy nhiên, các đoàn hệ này sẽ cung cấp nguồn dữ liệu có giá trị với kích thước của chúng, sự hiện diện của bộ sưu tập mẫu theo chiều dọc nối tiếp và tính đa dạng của chúng.⁸¹ Xác thực bằng cách sử dụng các đoàn hệ cắt ngang lớn gồm những bệnh nhân có nguy cơ có lợi thế là trưởng thành của đoàn hệ nhanh hơn so với các đoàn hệ theo chiều dọc, mà có thể mất nhiều năm để trưởng thành. Tuy nhiên, ý nghĩa của kết quả dương tính giả và các lộ trình chăm sóc tiếp theo có thể khó phân định bằng cách sử dụng một thiết kế giá trị như vậy. Khi một dấu ấn đã chứng minh hiệu suất đầy đủ trong bộ xác thực giai đoạn III, thì cần phải tiến hành nghiên cứu tiện ích lâm sàng trước khi sử dụng lâm sàng. Mặc dù những điều này có thể khó khăn và tốn kém, nhưng một thử nghiệm như vậy rất quan trọng để cung cấp bằng chứng cần thiết để hiểu các đặc điểm của xét nghiệm, xác định lộ trình lâm sàng và cung cấp các ước tính về tác động dựa trên dân số của ứng dụng lâm sàng. Điều quan trọng trong sàng lọc HCC là chúng ta thiếu bằng chứng ở mức độ cao về lợi ích sàng lọc, vì vậy một thử nghiệm như vậy sẽ đặc biệt có giá trị và có khả năng dẫn đến việc tăng cường sàng lọc HCC trên diện rộng.

Một thử nghiệm được cung cấp đầy đủ có thể giải thích cho các tác hại liên quan đến sàng lọc, các rủi ro cạnh tranh về tỷ lệ tử vong và chẩn đoán quá mức cũng như hiệu quả tổng thể của chương trình sàng lọc. Các thiết kế thử nghiệm khác nhau có ưu điểm và nhược điểm. Ví dụ, các thử nghiệm thực tế có thể bị hạn chế do mất theo dõi đối với bệnh nhân đã đăng ký;

tuy nhiên, một thiết kế như vậy có thể đưa ra các ước tính về mức độ tuân thủ trong thế giới thực bên cạnh hiệu quả kiểm tra. Ngoài ra, một cách tiếp cận thực dụng có thể cho phép ước tính tác động của sàng lọc HCC so với không sàng lọc đối với tỷ lệ tử vong chung và liên quan đến HCC. Việc đưa các loại hình thực hành khác nhau (ví dụ: trung tâm học thuật và dựa vào cộng đồng) vào bất kỳ thiết kế thử nghiệm nào cũng sẽ rất quan trọng, để vừa tăng tính hợp lệ bên ngoài của kết quả thử nghiệm, vừa phản ánh hiệu quả “trong thế giới thực” của các chương trình sàng lọc hiện tại và mới lạ. Hình 3 cho thấy sơ đồ của một thử nghiệm tiện ích lâm sàng được đề xuất để sàng lọc HCC, sử dụng sự kết hợp mới giữa xác nhận giai đoạn IV và giai đoạn V bằng cách kết hợp thiết kế giai đoạn IV ngẫu nhiên và phân tích tạm thời.

VII. Kết luận

Sàng lọc HCC dựa trên dấu ấn sinh học hứa hẹn có ý nghĩa với sự xuất hiện của một số dấu ấn sinh học mới. Sàng lọc dựa trên máu cho phép xét nghiệm tại điểm chăm sóc và đưa ra kết quả khách quan, điều này sẽ vượt qua các rào cản lớn đối với cả việc hoàn thành và giải thích các phương thức sàng lọc hiện tại. Do những thất bại của chiến lược sàng lọc dựa trên siêu âm hiện tại và sự xuất hiện của một số nhóm thuần tập để xác nhận, đây là thời điểm thích hợp để xác nhận dấu ấn sinh học mạnh mẽ. Song song với việc đánh giá tiện ích lâm sàng trong các nghiên cứu kiểm chứng, các cân nhắc thực tế bổ sung phải được thực hiện trước khi triển khai lâm sàng mô hình dựa trên dấu ấn sinh học. Với những cân nhắc xác thực và tiền triển khai phù hợp, việc chuyển đổi ra ngoài mô hình dựa trên siêu âm để sàng lọc HCC là khả thi và sẽ được cả bệnh nhân và nhà cung cấp hoan nghênh, vì nó có khả năng giảm đáng kể gánh nặng HCC ở những người có nguy cơ mắc bệnh.

Chữ viết tắt

AFP, alpha-fetoprotein; EVs, extracellular vesicles; FIT, faecal immunohistochemical test; FPR, false positive rate; HCC, hepatocellular carcinoma; HES hepatocellular carcinoma early detection screening; USPSTF, United States Preventative Task Force.

Tham khảo

Tên tác giả in đậm chỉ định quyền tác giả đồng tác giả đầu tiên

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer J Clinicians* 2021;71:209–249.
- [2] Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018;362:k2817.
- [3] Zhang X, El-Serag HB, Thrift AP. Predictors of five-year survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States: an analysis of SEER-Medicare. *Cancer Causes & Control* 2021;32:317–325.
- [4] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018;68:723–750.
- [5] Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
- [6] Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.

- [7] Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2022;77:128–139.
- [8] Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706–1718. e1701.
- [9] Toyoda H, Hiraoka A, Olivares J, Al-Jarrah T, Devlin P, Kaneoka Y, et al. Outcome of hepatocellular carcinoma detected during surveillance: comparing USA and Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2379–2388. e2376.
- [10] Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *Br J Cancer* 2017;116:441–447.
- [11] Schoenberger H, Chong N, Fetzer DT, Rich NE, Yokoo T, Khatri G, et al. Dynamic changes in ultrasound quality for hepatocellular carcinoma screening in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;20(7):1561–1569.
- [12] Simmons O, FetzerDT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:169–177.
- [13] Chong N, Schoenberger H, Yekkaluri S, Fetzer DT, Rich NE, Yokoo T, et al. Association between ultrasound quality and test performance for HCC surveillance in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:683–690.
- [14] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2650–2666.
- [15] Fetzer DT, Browning T, Xi Y, Yokoo T, Singal AG. Associations of ultrasound LI-RADS visualization score with examination-, sonographer-, and radiologist-factors: retrospective assessment in over 10,000 examinations. *Am J Roentgenology* 2021;218(6):1010–1020.
- [16] Hanouneh IA, Alkhouri N, Singal AG. Hepatocellular carcinoma surveillance in the 21st century: saving lives or causing harm? *Clin Mol Hepatol* 2019;25:264.
- [17] Konerman MA, Verma A, Zhao B, Singal AG, Lok AS, Parikh ND. Frequency and outcomes of abnormal imaging in patients with cirrhosis enrolled in a hepatocellular carcinoma surveillance program. *Liver Transplant* 2019;25:369–379.
- [18] Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Mufflfler A, Marrero JA, Parikh ND, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1196–1205.
- [19] Singal AG, Patibandla S, Obi J, Fullington H, Parikh ND, Yopp AC, et al. Benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in a prospective cohort of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1925–1932. e1921.
- [20] Harris RP, Sheridan SL, Lewis CL, Barclay C, Vu MB, Kistler CE, et al. The harms of screening: a proposed taxonomy and application to lung cancer screening. *JAMA Intern Med* 2014;174:281–286.
- [21] Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:192–199.
- [22] Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007;146:502–510.
- [23] Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2021;73:713–725.
- [24] Farvardin S, Patel J, Khambaty M, Yerokun OA, Mok H, Tiro JA, et al. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65: 875–884.
- [25] Goldberg DS, Taddei TH, Serper M, Mehta R, Dieperink E, Aytaman A, et al. Identifying barriers to hepatocellular carcinoma surveillance in a national sample of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:864–874.

- [26] Singal AG, Tiro JA, Murphy CC, Blackwell J-M, Kramer JR, Khan A, et al. Patient-reported barriers are associated with receipt of hepatocellular carcinoma surveillance in a multicenter cohort of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:987–995. e981.
- [27] Simmons OL, Feng Y, Parikh ND, Singal AG. Primary care provider practice patterns and barriers to hepatocellular carcinoma surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:766–773.
- [28] Beste LA, Ioannou GN, Yang Y, Chang MF, Ross D, Dominitz JA. Improved surveillance for hepatocellular carcinoma with a primary care-oriented clinical reminder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:172–179.
- [29] Singal AG, Reddy S, aka Patel HR, Villarreal D, Khan A, Liu Y, et al. Multicenter randomized clinical trial of a mailed outreach strategy for hepatocellular carcinoma surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021. In press.
- [30] Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O’Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:261–269.
- [31] Sherman M, Bruix J. Screening for liver cancer: the rush to judgment. *Ann Intern Med* 2012;157:300–301.