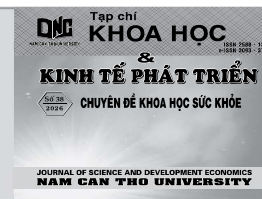




Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển  
Trường Đại học Nam Cần Thơ  
CHUYÊN ĐỀ KHOA HỌC SỨC KHỎE  
Website: [jsde.nctu.edu.vn](http://jsde.nctu.edu.vn)



## Các dấu ấn sinh học trong ung thư tế bào gan

Phillip Tran<sup>1</sup>, Trần Công Đăng<sup>1</sup>, Trần Quốc Huy<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Tuấn Hưng<sup>1\*</sup>

Trường Khoa học Sức khỏe, Trường Đại học Nam Cần Thơ

\*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Nguyễn Hoàng Tuấn Hưng (email: [nhthung@nctu.edu.vn](mailto:nhthung@nctu.edu.vn))

DOI: 10.64632/jsde.38.2026.851

Ngày nhận bài: 01/01/2026

Ngày phản biện: 01/02/2026

Ngày duyệt đăng: 27/02/2026

**Title:** Biomarkers in

Hepatocellular Carcinoma

**Keywords:** biomarkers,  
hepatocellular carcinoma,  
liquid biopsy, DNA methylation

**Từ khóa:** dấu ấn sinh học,  
liquid biopsy, methyl hóa DNA,  
ung thư tế bào gan

### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide and is often diagnosed at advanced stages due to its silent progression on the background of chronic liver disease. Current screening and diagnostic strategies rely mainly on imaging modalities combined with alpha-fetoprotein (AFP); however, their sensitivity remains limited, particularly in early-stage or AFP-negative HCC. This review summarizes current and emerging biomarkers in HCC, including traditional serum markers (AFP, AFP-L3, DCP), molecular biomarkers based on liquid biopsy such as circulating tumor DNA (ctDNA) and DNA methylation, non-coding RNAs, circulating tumor cells, and extracellular vesicles. Available evidence suggests that single biomarkers rarely achieve optimal diagnostic accuracy, whereas multi-marker models and advanced molecular platforms show promising potential in early detection, prognostic stratification, and monitoring minimal residual disease. Nevertheless, technical standardization and prospective validation are required before widespread clinical implementation.

### TÓM TẮT

Ung thư tế bào gan (HCC) là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư, thường được phát hiện muộn do diễn tiến âm thầm trên nền bệnh gan mạn tính. Hiện nay, sàng lọc và chẩn đoán chủ yếu dựa vào hình ảnh học và alpha-fetoprotein (AFP), tuy nhiên độ nhạy còn hạn chế, đặc biệt ở giai đoạn sớm. Bài báo này tổng quan các dấu ấn sinh học trong HCC, bao gồm marker huyết thanh truyền thống (AFP, AFP-L3, DCP), các dấu ấn phân tử dựa trên liquid biopsy như ctDNA và methyl hóa DNA, RNA không mã

*hóa, tế bào u lưu hành và túi ngoại bào. Tổng hợp các nghiên cứu cho thấy biomarker đơn lẻ khó đạt độ chính xác tối ưu, trong khi mô hình kết hợp đa dấu ấn và công nghệ phân tích phân tử hiện đại có tiềm năng cải thiện phát hiện sớm, tiên lượng và theo dõi bệnh tồn dư tối thiểu. Tuy nhiên, việc chuẩn hóa kỹ thuật và xác nhận tiền cứu vẫn cần được thực hiện trước khi ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng.*

## 1. GIỚI THIỆU

Ung thư tế bào gan (Hepatocellular carcinoma – HCC) là loại ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất, chiếm khoảng 85–90% các trường hợp ung thư gan và nằm trong nhóm nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu (McGlynn, Petrick, & El-Serag, 2021). Tỷ lệ mắc và tử vong do HCC tiếp tục gia tăng, đặc biệt tại các quốc gia có tỷ lệ nhiễm viêm gan virus B, C cao và xu hướng gia tăng bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) (Huang, El-Serag, & Loomba, 2021). Phần lớn bệnh nhân HCC được chẩn đoán trên nền bệnh gan mạn tính và xơ gan, trong khi triệu chứng lâm sàng giai đoạn sớm thường nghèo nàn, không đặc hiệu. Điều này khiến nhiều trường hợp được phát hiện ở giai đoạn muộn, khi khả năng điều trị triệt căn bị hạn chế và tiên lượng sống còn thấp.

Hiện nay, các phương pháp chẩn đoán và theo dõi HCC chủ yếu dựa vào hình ảnh học (siêu âm, CT, MRI) kết hợp với một số dấu ấn sinh học huyết thanh như alpha-fetoprotein (AFP) (Johnson, Zhou, Dao, & Lo, 2022). Tuy nhiên, AFP có độ nhạy và độ đặc hiệu còn hạn chế, đặc biệt ở HCC giai đoạn sớm hoặc HCC không tiết AFP. Sự không đồng nhất về đặc điểm phân tử và sinh học khối u cũng góp phần làm giảm hiệu quả của các biomarker đơn lẻ. Trong bối cảnh đó, nhu cầu tìm kiếm và phát

triển các dấu ấn sinh học mới, có độ chính xác cao hơn trong sàng lọc, chẩn đoán sớm, tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị HCC trở nên cấp thiết.

Những tiến bộ trong sinh học phân tử và công nghệ giải trình tự thế hệ mới đã mở ra kỷ nguyên “liquid biopsy”, cho phép phát hiện DNA khối u lưu hành (ctDNA), thay đổi methyl hóa DNA, RNA không mã hóa và các thành phần ngoại bào trong tuần hoàn (von Felden, Garcia-Lezana, Schulze, Losic, & Villanueva, 2020). Đồng thời, các mô hình kết hợp đa dấu ấn và thuật toán tích hợp dữ liệu lâm sàng và sinh học đang cho thấy tiềm năng vượt trội so với các marker truyền thống (Johnson et al., 2022). Tuy nhiên, giá trị thực sự của các dấu ấn sinh học này trong thực hành lâm sàng vẫn còn nhiều thách thức liên quan đến chuẩn hóa kỹ thuật, tính tái lập và hiệu quả chi phí. Do đó, bài báo tổng quan này nhằm hệ thống hóa và phân tích các dấu ấn sinh học hiện có và tiềm năng trong HCC, bao gồm dấu ấn huyết thanh truyền thống, dấu ấn phân tử dựa trên liquid biopsy, RNA không mã hóa, dấu ấn methyl hóa và các marker dựa trên tế bào. Đồng thời, bài viết thảo luận vai trò của các biomarker trong sàng lọc, chẩn đoán, tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị, qua đó làm rõ triển vọng ứng dụng trong chiến lược điều trị cá thể hóa ung thư tế bào gan.

## 2. TỔNG QUAN

## 2.1 Khái niệm và phân loại các dấu ấn sinh học trong HCC

Dấu ấn sinh học (biomarker) trong ung thư được định nghĩa là bất kỳ chất, cấu trúc hoặc quá trình sinh học nào có thể được phát hiện và định lượng một cách khách quan, phản ánh sự hiện diện của khối u, diễn tiến bệnh hoặc đáp ứng điều trị (Das, Dey, Devireddy, & Gartia, 2023). Các dấu ấn này có thể có nguồn gốc từ mô khối u, máu ngoại vi hoặc các dịch sinh học khác, bao gồm protein, axit nucleic, tế bào khối u lưu hành, các sản phẩm chuyển hóa và những thay đổi biểu sinh. Trong ung thư tế bào gan (HCC), dấu ấn sinh học đóng vai trò đặc biệt quan trọng do bệnh thường diễn tiến âm thầm trên nền bệnh gan mạn tính và xơ gan, khiến việc chẩn đoán sớm bằng lâm sàng và hình ảnh học gặp nhiều hạn chế.

Dựa theo mục đích sử dụng trong lâm sàng, các dấu ấn sinh học ung thư có thể được phân loại thành bốn nhóm chính là sàng lọc, chẩn đoán, tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị (Das et al., 2023). Dấu ấn sinh học sàng lọc là các dấu ấn được sử dụng để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, đặc biệt trong các quần thể nguy cơ cao như bệnh nhân xơ gan hoặc viêm gan virus mạn tính như alpha-fetoprotein (AFP). Dấu ấn sinh học chẩn đoán hỗ trợ xác định sự hiện diện của ung thư, giúp phân biệt HCC với các tổn thương gan lành tính hoặc các bệnh gan mạn tính không ác tính như các dấu ấn như AFP-L3, des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) hoặc các mô hình kết hợp đa dấu ấn. Dấu ấn sinh học tiên lượng phản ánh diễn tiến tự nhiên của bệnh, nguy cơ tái phát hoặc thời gian sống còn, độc lập với phương pháp điều trị. Dấu ấn sinh học dự đoán đáp ứng điều trị có khả năng dự đoán khả năng đáp ứng hoặc kháng trị đối với một

phương pháp điều trị cụ thể, từ đó hỗ trợ cá thể hóa chiến lược điều trị như các biomarker phân tử như ctDNA, RNA không mã hóa (Greten et al., 2023).

## 2.2 Các dấu ấn sinh học huyết thanh truyền thống

### 2.2.1 Alpha-fetoprotein (AFP)

Alpha-fetoprotein (AFP) là một glycoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 70 kDa, được tổng hợp mạnh trong giai đoạn bào thai và giảm nhanh sau khi sinh. Sự tái biểu hiện AFP ở người trưởng thành gắn liền với quá trình sinh ung thư, đặc biệt là ung thư tế bào gan. Trong nhiều thập kỷ, AFP đã được xem là dấu ấn sinh học huyết thanh kinh điển và từng được coi là “tiêu chuẩn vàng” trong sàng lọc và chẩn đoán HCC khi kết hợp với siêu âm gan (Głowska-Ciemny, Pankiewicz, Malewski, Von Kaisenberg, & Kocylowski, 2022).

AFP có ưu điểm là dễ định lượng, chi phí thấp và khả năng tiếp cận rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, độ nhạy của AFP trong chẩn đoán HCC dao động lớn, phụ thuộc vào ngưỡng cắt sử dụng, kích thước khối u và nền bệnh gan mạn tính đi kèm. Với ngưỡng cắt thường dùng là 20 ng/mL, độ nhạy của AFP chỉ khoảng 50–60% và giảm đáng kể ở HCC giai đoạn sớm hoặc khối u nhỏ dưới 3 cm (Zhang et al., 2020).

Một hạn chế quan trọng của AFP là tỷ lệ âm tính giả cao, đặc biệt ở các trường hợp HCC giai đoạn sớm hoặc HCC không tiết AFP. Nhiều nghiên cứu cho thấy tới 40–50% bệnh nhân HCC có nồng độ AFP trong giới hạn bình thường, làm giảm đáng kể giá trị sàng lọc đơn độc của marker này. Ngược lại, AFP cũng có thể tăng trong nhiều tình trạng không ác tính như viêm gan virus cấp hoặc mạn, xơ gan tiến triển,

hoặc khi men gan alanine aminotransferase (ALT) tăng cao, dẫn đến dương tính giả (Zhang et al., 2020). Do đó, AFP đơn thuần không đủ độ chính xác để chẩn đoán HCC và hiện nay không còn được khuyến cáo sử dụng như một công cụ độc lập trong các chương trình giám sát HCC ở nhiều hướng dẫn quốc tế.

### 2.2.2 AFP-L3 và DCP (PIVKA-II)

AFP-L3 là một đồng phân glycosyl hóa của AFP, có khả năng gắn với lectin *Lens culinaris agglutinin*, và được xem là dạng AFP đặc hiệu hơn cho HCC. AFP-L3 thường được biểu thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với tổng AFP (AFP-L3%), với ngưỡng cắt thường dùng từ 10–15%. AFP-L3 có độ đặc hiệu cao hơn AFP toàn phần và đặc biệt hữu ích trong việc phát hiện HCC ở những bệnh nhân có AFP tổng thấp hoặc trung bình (Tabu et al., 2021).

Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), còn được gọi là prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II), là một dạng prothrombin bất thường do tế bào gan ác tính không thực hiện được quá trình  $\gamma$ -carboxyl hóa. DCP đã được chứng minh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn AFP trong việc phân biệt HCC với các bệnh gan mạn tính lành tính (Bu et al., 2025). Việc kết hợp AFP với DCP giúp cải thiện đáng kể khả năng phát hiện HCC, đặc biệt trong các trường hợp AFP âm tính.

Việc sử dụng AFP-L3 và DCP trong thực hành lâm sàng có sự khác biệt rõ rệt giữa các khu vực. Tại nhiều quốc gia châu Á, đặc biệt là Nhật Bản và Hàn Quốc, DCP và AFP-L3 được tích hợp rộng rãi trong các chương trình giám sát HCC thường quy. Ngược lại, tại châu Âu và Bắc Mỹ, các marker này chủ yếu được sử dụng cho phân tầng nguy cơ hơn là sàng lọc đại trà, do còn thiếu bằng chứng mạnh mẽ từ các nghiên cứu

pha III–IV về hiệu quả cải thiện sống còn (Tayob, Kanwal, Alsarraj, Hernaez, & El-Serag, 2023).

### 2.2.3 Các chỉ số kết hợp

Do hạn chế của từng dấu ấn sinh học đơn lẻ, các mô hình kết hợp đa biến đã được phát triển nhằm nâng cao độ chính xác trong phát hiện sớm HCC. GALAD là một mô hình dự đoán dựa trên giới tính, tuổi, AFP, AFP-L3% và DCP. Nhiều nghiên cứu cho thấy GALAD có diện tích dưới đường cong ROC (AUC) cao, kể cả trong HCC giai đoạn sớm, vượt trội so với AFP đơn thuần. Phiên bản GALAD theo dõi dọc (longitudinal GALAD) còn cho phép phát hiện sự thay đổi nguy cơ theo thời gian, đặc biệt hữu ích trong quần thể bệnh nhân xơ gan (Jarrah et al., 2025).

HCC early detection screening (HES) là một mô hình khác kết hợp AFP với các thông số lâm sàng và sinh hóa như tuổi, ALT và số lượng tiểu cầu (Chan et al., 2024). Các phiên bản cải tiến của HES, khi bổ sung AFP-L3 và DCP, cho thấy độ nhạy cao hơn so với GALAD trong một số quần thể bệnh nhân xơ gan. Bên cạnh đó, việc kết hợp AFP với các thang điểm đánh giá chức năng gan như albumin–bilirubin (ALBI) đã được đề xuất nhằm cải thiện phân tầng nguy cơ và tiên lượng bệnh nhân HCC, đồng thời hỗ trợ ra quyết định điều trị trong thực hành lâm sàng (Chan et al., 2024).

## 2.3 Dấu ấn sinh học phân tử và “liquid biopsy”

Sự phát triển của sinh học phân tử và công nghệ giải trình tự thế hệ mới đã mở ra kỷ nguyên “liquid biopsy” trong ung thư tế bào gan (HCC), cho phép thu nhận thông tin di truyền và biểu sinh của khối u thông qua các mẫu sinh học không xâm lấn, chủ yếu là máu ngoại vi. Các

thành phần chính của liquid biopsy trong HCC bao gồm DNA tự do (cfDNA), DNA khối u lưu hành (ctDNA), dấu ấn methyl hóa DNA và RNA không mã hóa lưu hành.

### 2.3.1 DNA tự do và DNA khối u lưu hành (cfDNA/ctDNA)

DNA tự do trong tuần hoàn (cell-free DNA, cfDNA) là các đoạn DNA ngắn được giải phóng vào máu từ quá trình chết tế bào sinh lý. Trong ung thư, một tỷ lệ cfDNA có nguồn gốc từ tế bào u, được gọi là circulating tumor DNA (ctDNA). Tỷ lệ ctDNA trong tổng cfDNA biến thiên rộng (dưới 1% đến >50%), phụ thuộc vào gánh nặng khối u, mức độ tăng sinh và hoại tử u (Chan et al., 2024).

Ở bệnh nhân HCC, nồng độ cfDNA/ctDNA thường tăng cao và có mối tương quan thuận với kích thước khối u, xâm lấn mạch máu và giai đoạn bệnh. ctDNA mang các đột biến soma đặc trưng của HCC, phản ánh chính xác bộ gen của khối u (Kopystecka, Patryn, Leśniewska, Budzyńska, & Koziol, 2023). Các đột biến được phát hiện thường xuyên nhất bao gồm: TERT promoter, TP53, CTNNB1 ( $\beta$ -catenin). Các gen khác: AXIN1, ARID1A/2, KRAS, NFE2L2... Các nghiên cứu sử dụng giải trình tự sâu cho thấy độ tương hợp cao giữa đột biến trong ctDNA và mô khối u, đồng thời phát hiện thêm các đột biến không hiện diện trong mẫu sinh thiết, phản ánh dị hợp khối u theo không gian

Nồng độ ctDNA, tần suất biến thể alen và số lượng đột biến phát hiện được có mối liên quan tuyến tính với gánh nặng khối u. Quan trọng hơn, ctDNA cho phép phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu (minimal residual disease: MRD) sau phẫu thuật hoặc điều trị tại chỗ, thường sớm hơn hình ảnh học vài tháng (Kalashnikova et al., 2024). Sự tồn tại của ctDNA sau điều trị triệt căn là yếu

tổ tiên lượng mạnh cho tái phát sớm và giảm thời gian sống không bệnh. Khi kết hợp ctDNA với các marker huyết thanh như AFP hoặc DCP, khả năng phát hiện MRD được cải thiện đáng kể.

### 2.3.2 Dấu ấn methyl hóa DNA

Bên cạnh đột biến gen, các thay đổi biểu sinh đặc biệt là methyl hóa DNA đóng vai trò trung tâm trong sinh ung thư gan. Hypermethyl hóa promoter của các gen ức chế u và hypomethyl hóa gen sinh ung thư xảy ra sớm trong tiến trình HCC, thậm chí trước khi xuất hiện tổn thương trên hình ảnh. DNA methyl hóa có tính ổn định cao trong tuần hoàn, do đó đặc biệt phù hợp cho liquid biopsy (Chan et al., 2024).

Các gen methyl hóa tiêu biểu như RASSF1A, SEPT9, GSTP1. RASSF1A là gen ức chế u được nghiên cứu nhiều nhất; promoter hypermethyl hóa xuất hiện sớm trong tiến triển từ viêm gan mạn đến xơ gan đến HCC (Rashid et al., 2024). Đã có bằng chứng phát hiện methyl hóa RASSF1A trong cfDNA 1–9 năm trước khi HCC được chẩn đoán. Trong khi methyl hóa SEPT9 trong huyết thanh cho thấy độ chính xác cao trong chẩn đoán HCC, vượt trội AFP trong một số quần thể xơ gan. GSTP1: promoter hypermethyl hóa phổ biến trong mô HCC và ctDNA, liên quan đến sinh ung thư và tiên lượng. Các gen khác như CDKN2A (p16), APC, SOCS1, IGFBP7...

Khi kết hợp các panel methyl hóa đa gen, độ nhạy và độ đặc hiệu trong phát hiện HCC, kể cả HCC giai đoạn sớm hoặc AFP âm tính, đạt mức rất cao (AUC >0,9 trong nhiều nghiên cứu). So với ctDNA đột biến, dấu ấn methyl hóa có xu hướng xuất hiện sớm hơn, ít phụ thuộc vào tải lượng khối u (Chan et al., 2024). Điều này khiến methyl hóa DNA trở thành một trong những

hướng đi hứa hẹn nhất cho sàng lọc HCC thể hệ mới, đặc biệt ở nhóm nguy cơ cao như xơ gan hoặc viêm gan virus mạn.

### 2.3.3 RNA không mã hóa

miRNA là các RNA ngắn (~22 nucleotide), tham gia điều hòa biểu hiện gen sau phiên mã. Chúng có độ ổn định cao trong huyết thanh, thường tồn tại trong exosome hoặc phức hợp protein. Các miRNA liên quan HCC được nghiên cứu nhiều nhất bao gồm miR-122 (đặc hiệu gan, giảm trong HCC), miR-21 (tăng trong HCC, liên quan tăng sinh và xâm lấn). Các panel miRNA huyết thanh cho thấy khả năng phân biệt HCC với xơ gan và người lành, kể cả ở giai đoạn sớm hoặc AFP âm tính, với AUC dao động 0,8–0,95 (Chan et al., 2024).

RNA dài không mã hóa (lncRNA) và RNA vòng (circRNA) tham gia điều hòa biểu sinh, hoạt động như “miRNA sponge” hoặc điều biến tín hiệu ung thư. Một số lncRNA như HULC, MALAT1 và các circRNA trong exosome đã được chứng minh có giá trị chẩn đoán và tiên lượng HCC. CircRNA có cấu trúc vòng khép kín nên đặc biệt ổn định trong tuần hoàn. Các circRNA ngoại bào cho thấy hiệu năng chẩn đoán vượt trội AFP trong một số nghiên cứu gần đây (Chan et al., 2024).

RNA ngoại bào (extracellular RNA) với RNA được đóng gói trong exosome hoặc vi hạt ngoại bào phản ánh trực tiếp hoạt động sinh học của tế bào u. Phân tích RNA ngoại bào không chỉ có giá trị chẩn đoán mà còn cung cấp thông tin về dị hợp khối u và cơ chế kháng trị, mở ra tiềm năng ứng dụng trong y học chính xác (Chan et al., 2024).

## 2.4 Các dấu ấn sinh học dựa trên tế bào và vi hạt

Bên cạnh cfDNA/ctDNA và RNA lưu hành, các thành phần có cấu trúc nguyên vẹn như tế bào u lưu hành (circulating tumor cells: CTCs) và túi ngoại bào (extracellular vesicles: EVs, đặc biệt là exosomes) cung cấp thông tin sinh học ở mức tế bào và liên tế bào, phản ánh trực tiếp sự xâm lấn, dị hợp khối u và tương tác vi môi trường u trong ung thư tế bào gan (HCC).

### 2.4.1 Tế bào u lưu hành (Circulating Tumor Cells: CTCs)

CTCs là các tế bào ung thư bong ra từ khối u nguyên phát hoặc tổn thương di căn và đi vào hệ tuần hoàn. Một tỷ lệ rất nhỏ CTCs có khả năng sống sót trước áp lực cơ học và miễn dịch, đóng vai trò trung tâm trong quá trình di căn xa. Do đó, sự hiện diện của CTCs được xem là bằng chứng trực tiếp của ung thư đang hoạt động, khác với ctDNA vốn chỉ phản ánh vật liệu di truyền từ các tế bào chết. Trong HCC, CTCs phản ánh đặc điểm sinh học của khối u như xâm lấn mạch máu, dị hợp khối u và tiềm năng di căn. Các nghiên cứu cho thấy CTCs hầu như không xuất hiện ở người lành hoặc bệnh gan mạn không ung thư, trong khi được phát hiện ở tỷ lệ đáng kể bệnh nhân HCC (Omar et al., 2023).

Việc ứng dụng CTCs trong lâm sàng gặp nhiều thách thức kỹ thuật. Thứ nhất, tần suất CTCs cực thấp (thường chỉ vài tế bào trong  $10^6$ – $10^7$  tế bào máu), đặc biệt ở HCC giai đoạn sớm. Thứ hai, CTCs có tính dị hợp cao, không tồn tại một marker bề mặt phổ quát. Các phương pháp thu nhận CTCs hiện nay bao gồm dựa trên đặc tính vật lý (kích thước, mật độ); dựa trên miễn dịch học (EpCAM<sup>+</sup>/CK<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>); làm giàu âm tính (loại bỏ tế bào máu). Tuy nhiên, HCC thường trải qua quá trình chuyển dạng biểu mô – trung mô (EMT), làm giảm biểu hiện EpCAM,

dẫn đến nguy cơ bỏ sót CTCs khi sử dụng các nền tảng dựa trên EpCAM như CellSearch™ (Omar et al., 2023).

Mặc dù còn hạn chế trong sàng lọc, CTCs lại thể hiện giá trị tiên lượng và theo dõi điều trị rõ rệt. Số lượng CTCs cao có liên quan chặt chẽ với xâm lấn tĩnh mạch cửa, tái phát sớm sau phẫu thuật hoặc đốt u, thời gian sống không bệnh và sống còn toàn bộ kém hơn. Đáng chú ý, sự tồn tại của CTCs sau điều trị triệt căn có thể phản ánh bệnh tồn dư tối thiểu (MRD), bổ sung cho ctDNA trong giám sát tái phát. Một số nền tảng mới cho phép phân tích gen và biểu hiện RNA ngay trên CTCs, mở ra tiềm năng cá thể hóa điều trị và nghiên cứu cơ chế kháng thuốc.

#### *2.4.2 Túi ngoại bào (Extracellular Vesicles, Exosomes)*

Túi ngoại bào là các vi hạt có màng lipid kép, được tiết ra bởi hầu hết các tế bào, bao gồm exosomes (30–150 nm), microvesicles và apoptotic bodies (Gregory & Rimmer, 2023). Trong ung thư, exosomes có nguồn gốc từ tế bào u mang theo protein, DNA, RNA và lipid đặc hiệu khối u, đóng vai trò trung gian truyền tín hiệu giữa tế bào u và vi môi trường xung quanh. So với ctDNA tự do, exosomes bảo vệ vật liệu di truyền bên trong khỏi bị phân hủy, giúp các biomarker này ổn định hơn trong tuần hoàn.

Exosomes từ HCC chứa nhiều phân tử có giá trị chẩn đoán và tiên lượng như Protein (GPC3, HSP70, EpCAM, Annexin... phản ánh nguồn gốc u và mức độ ác tính), miRNA ngoại bào (miR-122, miR-21, miR-483-5p... có khả năng phân biệt HCC với xơ gan và người lành), circRNA và lncRNA ngoại bào: một số circRNA trong exosomes đạt AUC >0,9 trong chẩn đoán HCC, kể cả giai đoạn sớm hoặc AFP âm tính. Đáng chú ý, các RNA ngoại bào này

phản ánh tế bào u sống, bổ sung thông tin sinh học mà ctDNA không cung cấp được (Omar et al., 2023). Exosomes hội tụ nhiều ưu điểm của liquid biopsy thế hệ mới như không xâm lấn, dễ lặp lại; phản ánh dị hợp khối u và tương tác vi môi trường; phát hiện HCC giai đoạn sớm, kể cả khi AFP âm tính hoặc hình ảnh chưa rõ. Tuy nhiên, việc chuẩn hóa quy trình phân lập và định lượng exosomes vẫn là rào cản lớn trước khi ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Hiện nay, các biomarker dựa trên exosomes chủ yếu vẫn ở pha tiền lâm sàng đến pha 1–2, tương tự CTCs (Chan et al., 2024).

### **2.5 Dấu ấn sinh học dự đoán tiên lượng và đáp ứng điều trị**

Trong ung thư tế bào gan (HCC), tỷ lệ tái phát sau điều trị triệt căn vẫn dao động từ 50–70% trong vòng 5 năm. Đồng thời, đáp ứng với liệu pháp toàn thân như thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) hoặc liệu pháp miễn dịch rất khác nhau giữa các cá thể. Do đó, các dấu ấn sinh học có khả năng dự đoán tiên lượng và đáp ứng điều trị đóng vai trò trung tâm trong chiến lược điều trị cá thể hóa. Khác với biomarker chẩn đoán mang tính “tĩnh”, biomarker tiên lượng và dự đoán đáp ứng mang tính “động học”, phản ánh sự thay đổi gánh nặng khối u, hoạt tính sinh học và tương tác vi môi trường u theo thời gian.

#### *2.5.1 Dấu ấn sinh học huyết thanh trong tiên lượng*

Nồng độ AFP trước điều trị có mối liên quan chặt chẽ với kích thước khối u, xâm lấn mạch máu và giai đoạn bệnh. AFP cao trước phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập của: tái phát sớm sau cắt gan, xâm lấn vi mạch (microvascular invasion), thời gian sống còn toàn bộ (OS) ngắn hơn. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng mạnh hơn nằm ở động học AFP (AFP

kinetics) hơn là giá trị đơn lẻ. Giảm nhanh AFP sau phẫu thuật, đốt u, TACE và liệu pháp nhắm trúng đích liên quan đến đáp ứng điều trị tốt và thời gian sống không bệnh (RFS) dài hơn. Ngược lại, AFP không giảm hoặc tăng trở lại sớm sau điều trị là chỉ điểm của bệnh tồn dư tối thiểu và nguy cơ tái phát cao. Hạn chế quan trọng là AFP chỉ có giá trị ở nhóm bệnh nhân AFP-dương tính, do đó không thể áp dụng phổ quát (Chaiteerakij, Addissie, & Roberts, 2015).

#### *2.5.2 ctDNA và bệnh tồn dư tối thiểu (MRD)*

Sự xuất hiện của ctDNA sau điều trị triệt căn được xem là một trong những yếu tố tiên lượng mạnh nhất hiện nay. Các nghiên cứu sử dụng giải trình tự sâu cho thấy: ctDNA dương tính sau phẫu thuật liên quan nguy cơ tái phát tăng gấp nhiều lần; ctDNA có thể phát hiện tái phát sớm hơn hình ảnh học trung bình 3–6 tháng; số lượng đột biến và tần suất alen đột biến (VAF) tương quan tuyến tính với gánh nặng khối u (Chan et al., 2024). Đặc biệt, các đột biến driver như: TERT promoter, TP53, CTNNB1 khi được phát hiện trong tuần hoàn sau điều trị có liên quan với tiên lượng sống còn kém. Một số mô hình kết hợp ctDNA với AFP hoặc DCP cho thấy cải thiện đáng kể khả năng phát hiện MRD so với biomarker đơn lẻ. So với AFP, ctDNA có ưu điểm là áp dụng được cho cả HCC AFP-âm tính, phản ánh dị hợp khối u theo không gian và theo dõi động học điều trị chính xác hơn.

#### *2.5.3 Biomarker dự đoán đáp ứng TACE*

TACE là điều trị chuẩn cho HCC giai đoạn trung gian. Tuy nhiên, chỉ khoảng 30–50% bệnh nhân đạt đáp ứng khách quan. Các yếu tố sinh học dự đoán đáp ứng TACE bao gồm giảm ctDNA hoặc giảm VAF sau TACE liên quan đáp ứng tốt; nồng độ DCP cao trước TACE liên quan xâm lấn mạch và đáp ứng kém, methyl hóa

bất thường của một số gen liên quan tăng sinh mạch liên quan kháng TACE. Ngoài ra, sự tồn tại của ctDNA sau TACE có thể phản ánh thất bại điều trị sớm, ngay cả khi hình ảnh học chưa cho thấy tiến triển rõ (Chan et al., 2024).

#### *2.5.4 Biomarker trong điều trị nhắm trúng đích (TKI)*

Sorafenib, lenvatinib và các TKI thế hệ mới đã cải thiện OS ở HCC tiến triển, nhưng không phải tất cả bệnh nhân đều đáp ứng (Rossari, Foti, Camera, Persano, Casadei-Gardini, & Rimini, 2024). Các yếu tố phân tử liên quan đáp ứng TKI như đột biến TP53 liên quan tiên lượng xấu hơn; tải lượng ctDNA cao trước điều trị liên quan OS ngắn hơn. Một số nghiên cứu cũng cho thấy đột biến CTNNB1 liên quan môi trường u “lạnh miễn dịch”, có thể ảnh hưởng đến hiệu quả kết hợp TKI–ICI, mẫu methyl hóa DNA đặc hiệu có thể dự báo nguy cơ kháng thuốc (Ao, Xin, & Jian, 2021). Tuy nhiên, chưa có biomarker phân tử nào được chuẩn hóa trong thực hành thường quy.

#### *2.5.5 Biomarker dự đoán đáp ứng miễn dịch (Immunotherapy)*

Liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (PD-1/PD-L1) đã thay đổi chiến lược điều trị HCC tiến triển. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng khách quan vẫn chỉ khoảng 15–30% (Chan et al., 2024). Các biomarker tiềm năng như biểu hiện PD-L1 trong mô u (giá trị hạn chế và không ổn định); tải lượng đột biến khối u (TMB) chưa được xác lập rõ trong HCC; đột biến CTNNB1 ( $\beta$ -catenin) liên quan kháng miễn dịch do giảm thâm nhập tế bào T; chữ ký miễn dịch dựa trên RNA; mẫu methyl hóa liên quan gen vi môi trường miễn dịch. Gần đây, ctDNA động học được đề xuất như công cụ theo dõi đáp ứng ICI sớm hơn hình ảnh học, giúp phân biệt tiến triển

giả (pseudo-progression) và tiến triển thật (Ao, Xin, & Jian, 2021).

## 2.6 Thách thức và triển vọng trong ứng dụng lâm sàng

Mặc dù nhiều dấu ấn sinh học đã được đề xuất trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị HCC, việc chuyển giao vào thực hành lâm sàng vẫn còn hạn chế. Trước hết, HCC là bệnh lý có tính dị hợp sinh học cao do khác biệt về căn nguyên (HBV, HCV, NAFLD), nền xơ gan, hồ sơ đột biến và vi môi trường miễn dịch. Vì vậy, một biomarker có giá trị ở quần thể này có thể không tái lập được ở quần thể khác, khiến việc xác định một dấu ấn “phổ quát” trở nên khó khả thi. Bên cạnh đó, phần lớn biomarker huyết thanh đơn lẻ như AFP, DCP hay GP73 có độ nhạy và độ đặc hiệu chưa tối ưu, dễ bị ảnh hưởng bởi viêm gan mạn và xơ gan nền. Các mô hình kết hợp nhiều marker giúp cải thiện hiệu quả chẩn đoán nhưng làm tăng chi phí và độ phức tạp kỹ thuật. Đối với liquid biopsy (ctDNA, CTCs, miRNA), những khác biệt về quy trình tách chiết, nền tảng phân tích, ngưỡng cắt và sai số tiền phân tích vẫn chưa được chuẩn hóa, gây khó khăn trong so sánh và ứng dụng rộng rãi (Omar et al., 2023).

Sự phát triển của công nghệ giải trình tự và sinh học phân tử đang mở ra triển vọng quan trọng cho ứng dụng lâm sàng của các dấu ấn sinh học trong HCC. Xu hướng hiện nay là chuyển từ biomarker đơn lẻ sang các mô hình đa tham số kết hợp protein huyết thanh (AFP, AFP-L3, DCP), đột biến gen và đặc điểm lâm sàng nhằm nâng cao khả năng phát hiện sớm (Chan et al., 2024). Các chiến lược liquid biopsy, đặc biệt là phân tích ctDNA và methylation DNA, cho thấy tiềm năng phản ánh dị hợp khối u, dự đoán tái phát sau phẫu thuật và theo dõi bệnh tối thiểu

còn sót lại. Khi được chuẩn hóa và xác nhận qua nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm, các công cụ này có thể cải thiện đáng kể hiệu quả tầm soát ở nhóm nguy cơ cao (Omar et al., 2023).

Trong điều trị, biomarker phân tử hứa hẹn đóng vai trò trung tâm trong phân tầng bệnh nhân và cá thể hóa liệu pháp. Việc xác định đột biến driver, đặc điểm vi môi trường miễn dịch hoặc hồ sơ epigenetic có thể hỗ trợ lựa chọn liệu pháp nhắm trúng đích và miễn dịch phù hợp, đồng thời phát hiện sớm cơ chế kháng thuốc. Tương lai của HCC có thể nằm ở các mô hình tích hợp đa tầng, kết hợp dữ liệu omics, hình ảnh học và trí tuệ nhân tạo, hướng tới hệ thống dự đoán động giúp tối ưu hóa chiến lược điều trị và cải thiện tiên lượng sống còn.

## 3. KẾT LUẬN

Các dấu ấn sinh học đóng vai trò ngày càng quan trọng trong toàn bộ tiến trình quản lý ung thư tế bào gan, từ sàng lọc, chẩn đoán sớm đến tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị. Mặc dù các marker huyết thanh truyền thống như AFP, AFP-L3 và DCP vẫn giữ vị trí nhất định trong thực hành lâm sàng, song những hạn chế về độ nhạy và tính đặc hiệu đã thúc đẩy sự phát triển của các chiến lược tiếp cận mới dựa trên sinh học phân tử và liquid biopsy. Các dấu ấn như ctDNA, methyl hóa DNA, RNA không mã hóa, tế bào u lưu hành và túi ngoại bào cho thấy tiềm năng vượt trội trong phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu, theo dõi động học điều trị và hỗ trợ cá thể hóa liệu pháp. Tuy nhiên, tính dị hợp sinh học cao của HCC, sự thiếu chuẩn hóa kỹ thuật là những rào cản lớn đối với việc ứng dụng rộng rãi trong thực hành thường quy. Trong tương lai, các mô hình tích hợp đa thông số kết hợp biomarker phân tử, dữ liệu lâm sàng và công

ngệ trí tuệ nhân tạo góp phần nâng cao hiệu quả tầm soát, tối ưu hóa chiến lược điều trị.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Ao, H., Xin, Z., & Jian, Z. (2021). Liquid biopsy to identify biomarkers for immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Biomarker research*, 9(1), 91.
- Bu, H., Luo, W., Tao, W., Dong, C., Wang, M., Ye, X., . . . & Yu, Q. (2025). A Large-Scale Retrospective Study of Serum Des-Gamma-Carboxy Prothrombin as a Diagnostic Marker of HCC: Effect of Liver Function on Specificity. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 39(10), e70025.
- Chaiteerakij, R., Addissie, B. D., & Roberts, L. R. (2015). Update on biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(2), 237-245.
- Chan, Y. T., Zhang, C., Wu, J., Lu, P., Xu, L., Yuan, H., . . . Wang, N. (2024). Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. *Molecular cancer*, 23(1), 189.
- Das, S., Dey, M. K., Devireddy, R., & Gartia, M. R. (2023). Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis. *Sensors*, 24(1), 37.
- Głowska-Ciemny, J., Pankiewicz, J., Malewski, Z., Von Kaisenberg, C., & Kocylowski, R. (2022). Alpha-fetoprotein (AFP)—New aspects of a well-known marker in perinatology. *Ginekologia polska*, 93(1), 70-75.
- Gregory, C. D., & Rimmer, M. P. (2023). Extracellular vesicles arising from apoptosis: forms, functions, and applications. *The Journal of Pathology*, 260(5), 592-608.
- Greten, T. F., Villanueva, A., Korangy, F., Ruf, B., Yarchoan, M., Ma, L., . . . Wang, X. W. (2023). Biomarkers for immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20(11), 780-798.
- Huang, D. Q., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2021). Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(4), 223-238.
- Jarrah, M., Arvind, A., Gopal, P., Deodhar, S., Yang, J. D., Parikh, N. D., & Singal, A. G. (2025). Performance of GALAD, GAAD, and ASAP for early HCC detection in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Liver cancer*.
- Johnson, P., Zhou, Q., Dao, D. Y., & Lo, Y. D. (2022). Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(10), 670-681.
- Kalashnikova, E., Aushev, V. N., Malashevich, A. K., Tin, A., Krinshpun, S., Salari, R., . . . Ravi, H. (2024). Correlation between variant allele frequency and mean tumor molecules with tumor burden in patients with solid tumors. *Molecular Oncology*, 18(11), 2649-2657.
- Kopystecka, A., Patryn, R., Leśniewska, M., Budzyńska, J., & Koziół, I. (2023). The Use of ctDNA in the diagnosis and monitoring of hepatocellular carcinoma—literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9342.
- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. (2021). Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 73, 4-13.

- Omar, M. A., Omran, M. M., Farid, K., Tabll, A. A., Shahein, Y. E., Emran, T. M., . . . Kovac, T. (2023). Biomarkers for hepatocellular carcinoma: from origin to clinical diagnosis. *Biomedicines*, *11*(7), 1852.
- Rashid, S., Sun, Y., Saddozai, U. A. K., Hayyat, S., Munir, M. U., Akbar, M. U., . . . Khan, M. I. U. (2024). Circulating tumor DNA and its role in detection, prognosis and therapeutics of hepatocellular carcinoma. *Chinese Journal of Cancer Research*, *36*(2), 195.
- Rossari, F., Foti, S., Camera, S., Persano, M., Casadei-Gardini, A., & Rimini, M. (2024). Treatment options for advanced hepatocellular carcinoma: the potential of biologics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *24*(6), 455-470.
- Tabu, K., Mawatari, S., Oda, K., Taniyama, O., Toyodome, A., Ijuin, S., . . . Ido, A. (2021). Highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of  $\alpha$ -fetoprotein is a predictive marker for hepatocarcinogenesis in long-term observation of patients with chronic liver disease. *Molecular and Clinical Oncology*, *15*(3), 174.
- Tayob, N., Kanwal, F., Alsarraj, A., Hernaez, R., & El-Serag, H. B. (2023). The performance of AFP, AFP-3, DCP as biomarkers for detection of hepatocellular carcinoma (HCC): a phase 3 biomarker study in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *21*(2), 415-423. e414.
- von Felden, J., Garcia-Lezana, T., Schulze, K., Losic, B., & Villanueva, A. (2020). Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Gut*, *69*(11), 2025-2034.
- Zhang, J., Chen, G., Zhang, P., Zhang, J., Li, X., Gan, D. n., . . . Ye, Y. a. (2020). The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *15*(2), e0228857.