

BẢNG DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	4
1. ĐẠI CƯƠNG.....	7
1.1. Dịch tễ học:.....	7
1.2. Các yếu tố nguy cơ chính: .....	7
1.3. Phòng ngừa UTBMTBG: .....	8
2. TẦM SOÁT UTBMTBG .....	9
2.1. Đối tượng tầm soát: .....	9
2.2. Phương tiện và tần suất tầm soát : .....	10
3. CHẨN ĐOÁN UTBMTBG.....	10
3.1. Khám lâm sàng và các chỉ định cận lâm sàng cần làm .....	10
3.2. Hình ảnh học:.....	11
3.3. Chỉ dấu sinh học : .....	12
3.4. Sinh thiết gan .....	14
3.5. Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử .....	14
3.6. Chẩn đoán xác định UTBMTBG.....	15
3.7. Chẩn đoán phân biệt: .....	18
3.8. Chẩn đoán giai đoạn bệnh: .....	18
3.9. Đánh giá chức năng gan .....	18
4. ĐIỀU TRỊ UTBMTBG.....	19
4.1. Nguyên tắc điều trị UTBMTBG:.....	19
4.2. Các phương pháp điều trị đối với tổn thương UTBMTBG.....	19
4.3. Phối hợp các phương pháp điều trị.....	29
4.4. Điều trị giảm nhẹ .....	30
4.5. Điều trị hỗ trợ .....	30

4.6. Dinh dưỡng cho bệnh nhân UTBMTBG .....	30
5. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM.....	31
5.1. Sau phẫu thuật cắt gan hoặc đốt u triệt căn (RFA/MWA): .....	31
5.2. Sau ghép gan:.....	31
5.3. Sau TACE/SIRT/HAIC: .....	31
5.4. Trong điều trị toàn thân (ICI/TKI): .....	32
6. PHÒNG BỆNH .....	32
TÀI LIỆU THAM KHẢO .....	41

## **BẢNG DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

AASLD	American Association for Study of the Liver Diseases Hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ
AFP	Alpha-fetoprotein
AFP-L3	Alpha-fetoprotein Lens 3
AJCC	American Joint Committee on Cancer Hiệp hội Ung thư Mỹ
ALT	Alanine transaminase
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver Hội Nghiên cứu Bệnh gan châu Á Thái Bình Dương
AST	Aspartate transaminase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Hệ thống phân giai đoạn ung thư gan Barcelona
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonic antigen
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound Siêu âm có chất tương phản
CT scan	Computerized Tomography scan Chụp cắt lớp vi tính
cTACE	Conventional TACE Nút mạch hóa chất thông thường
DCP – PIVKA II	Des-gamma-carboxyprothrombin
DEB-TACE	Drug-eluting beads TACE Nút mạch hóa chất bằng hạt vi cầu
ESMO	European Society For Medical Oncology Hội Nội khoa Ung thư châu Âu
FGFR	Fibroblast growth factor receptor Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi
Gd-EOB-DTPA (Primovist)	Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid

HAIC	Hepatic arterial infusion chemotherapy Truyền hóa chất qua động mạch gan
HBV	Hepatitis B virus Vi rút viêm gan B
HCV	Hepatitis C virus Vi rút viêm gan C
HCC	Hepatocellular Carcinoma Ung thư biểu mô tế bào gan
HKTMC	Huyết khối tĩnh mạch cửa
ICG	Indocyanine green
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy Xạ trị điều biến liều
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc cải tiến
MRI	Magnetic resonance imaging Chụp cộng hưởng từ
MWA	Microwave Ablation Hủy u bằng vi sóng
NAFLD	Non-alcoholic Fatty Liver Disease Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu
NASH	Non-alcoholic Steatohepatitis Bệnh viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu
UTBMTBG	Ung thư biểu mô tế bào gan
PEI	Percutaneous Ethanol Injection Tiêm cồn qua da
PET-CT	Positron emission tomography-computerized tomography
PIVKA-II (DCP)	Prothrombin induced by vitamin K absence-II
PS	Performance Status

	Tình trạng hoạt động cơ thể
RFA	Radiofrequency Ablation Hủy u bằng sóng cao tần
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy Xạ trị định vị thân
SIRT	Selective Internal Radiation Therapy Xạ trị trong chọn lọc
SRS	Stereotactic Radiosurgery Xạ phẫu định vị thân
SVR	Sustained virologic response Đáp ứng vi rút bền vững
TACE	Transarterial Chemoembolization Nút mạch hoá chất động mạch
TARE	Transarterial radioembolization Nút phóng xạ động mạch
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor Thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu
VETC	Vessels Encapsulating Tumor Clusters Cụm tế bào được mạch máu bao quanh
WHO	World Health Organization Tổ chức Y tế thế giới

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại tổn thương thường gặp nhất trong các loại ung thư tại gan, nằm trong sáu loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022, UTBMTBG có tỷ lệ mắc mới đứng thứ 2 ở cả hai giới, sau ung thư vú và là nguyên nhân tử vong hàng đầu liên quan đến ung thư.<sup>1</sup>

### 1.1. Dịch tễ học:

Tại Việt Nam, tỷ lệ ung thư gan chuẩn hoá theo tuổi là 20,2 ca/100.000 dân, chiếm 13,6% tổng số ca bệnh ung thư mới mắc hàng năm. Một nghiên cứu ghi nhận số liệu UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam là 24091 trường hợp trong thời gian 2010 đến 2016, trong đó 62,3% có nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn và 26% có nhiễm virus viêm gan C (HCV) mạn.<sup>2</sup> Việt Nam là nước có tỉ lệ mắc HBV cao, ước tính có khoảng 12,3% nam giới và 8,8% nữ giới có nhiễm HBV mạn.<sup>3</sup> Việc tiêm chủng HBV cho trẻ em tại Việt Nam đã làm giảm phần nào tỉ lệ viêm gan virus B mạn, tuy nhiên tỉ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến nhiễm HBV tại Việt Nam vẫn ở mức cao.

### 1.2. Các yếu tố nguy cơ chính:

- **HBV:** theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, dựa trên một số nghiên cứu từ 2003 đến 2014, tỉ lệ nhiễm HBV ở người lớn tại Việt Nam khoảng 8,2-19%. Nhiều nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) đã chứng tỏ nguy cơ UTBMTBG ở những người nhiễm HBV cao hơn 15-20 lần so với những người không nhiễm. Nguy cơ bị UTBMTBG trong cuộc đời của người nhiễm HBV mạn là khoảng 10-25%. Có nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ UTBMTBG ở người nhiễm HBV mạn, bao gồm các yếu tố về hình thái (nam giới, tuổi lớn, tiền sử gia đình có người bị UTBMTBG), về virus (mức độ nhân bản HBV cao, kiểu hình HBV, thời gian nhiễm HBV, đồng nhiễm với HCV, HIV, HDV), về lâm sàng (xơ gan) và về môi trường và lối sống (phơi nhiễm với Aflatoxin, nghiện rượu nặng, hút thuốc lá).<sup>3</sup>
- **HCV:** theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, dựa trên một số nghiên cứu từ 2003 đến 2014, tỉ lệ nhiễm HCV ở người lớn tại Việt Nam khoảng 1-3,3%. Một phân tích gộp trên một số nghiên cứu bệnh-chứng (case-control studies) cho thấy người có kháng thể kháng HCV có nguy cơ bị UTBMTBG gấp 17 lần so với người không có kháng thể kháng HCV.<sup>3</sup>
- **Đồng nhiễm HBV và HCV:** làm tăng nguy cơ bị UTBMTBG lên gấp 46 lần so với người không nhiễm virus.<sup>4</sup> Trong một nghiên cứu về 24091 trường hợp UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam trong thời gian 2010 đến 2016, tỉ lệ đồng nhiễm HBV và HCV là 2,7%.<sup>2</sup>
- **Sử dụng đồ uống có cồn:** một phân tích gộp trên 19 nghiên cứu tiền cứu ghi nhận nguy cơ UTBMTBG tăng 16% ở những người sử dụng từ 3 đơn vị đồ uống có cồn trở lên mỗi ngày và tăng 22% ở những người sử dụng từ 6 đơn vị đồ uống có cồn trở lên mỗi ngày, và nguy cơ này cũng tăng ngay cả khi chỉ sử dụng lượng cồn thấp nhất mỗi ngày (25g mỗi ngày, tương ứng với 2 đơn vị đồ uống có cồn mỗi ngày), (1 đơn vị cồn là 330ml bia, 120ml rượu vang, 40ml rượu mạnh).<sup>5,6</sup>

Ở Việt Nam, chưa có số liệu chính thức về mối liên quan giữa UTBMTBG và việc sử dụng đồ uống có cồn. Theo một nghiên cứu trên 1617 bệnh nhân UTBMTBG tại miền Trung và miền Nam Việt Nam, có 68,6% bệnh nhân đã và đang sử dụng đồ uống có cồn với nhiều mức độ khác nhau.<sup>7</sup>

Theo định nghĩa trong Hướng dẫn Chế độ ăn uống của Chính phủ Hoa Kỳ dành cho người Mỹ (2015 đến 2020), uống rượu ít được định nghĩa là ít hơn hai ly/ngày ở nam giới và một ly/ngày ở nữ giới (1 ly= 12,5 g/ly). Theo một phân tích tổng hợp, nguy cơ mắc ung thư gan ở nhóm bệnh nhân uống rượu trung bình trở lên tăng gấp 1,4 lần so với nhóm không bao giờ uống rượu hoặc uống ít.<sup>8</sup>

- **Aflatoxin B1**: là độc tố nấm mốc, bị nhiễm khi ăn phải các thực phẩm bảo quản kém như lạc, ngô, ngũ cốc trong môi trường ẩm thấp. Khi bị nhiễm độc tố này kết hợp HBV làm tăng nguy cơ UTBMTBG lên đến 30 lần.<sup>9</sup>
- **Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu** (Nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD) và đặc biệt là giai đoạn tiến triển của bệnh, **bệnh viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu** (Nonalcoholic steatohepatitis - NASH), là bệnh gan phổ biến nhất trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến gần 25% dân số toàn cầu. Con số này dự kiến sẽ tăng lên 56% ở Châu Âu, Hoa Kỳ và Trung Quốc trong mười năm tới.<sup>10</sup> NAFLD có liên quan đến gan nhiễm mỡ (với chất béo chiếm hơn 5% trọng lượng gan) và rối loạn chức năng chuyển hóa. Mức độ nghiêm trọng của NAFLD phụ thuộc vào sự tiến triển của **viêm hoại tử và xơ hóa gan**. Quá trình xơ hóa được đặc trưng bởi **sự tích tụ collagen – một thành phần của chất nền ngoại bào – dẫn đến hình thành mô sẹo trong gan**. Khi bệnh tiến triển nặng, NAFLD có thể phát triển thành NASH, và nếu xơ hóa tiếp tục tiến triển sẽ dẫn đến **xơ gan**, làm tăng đáng kể nguy cơ phát triển UTBMTBG lên.<sup>11</sup> Ước tính tỷ lệ xuất hiện UTBMTBG ở bệnh nhân xơ gan do NASH là 0,5-2,6%. Tuy nhiên, bệnh nhân mắc NAFLD không xơ gan cũng có thể phát triển UTBMTBG.<sup>12</sup> Theo một phân tích gộp trên 130 cơ sở, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện UTBMTBG trên nền NAFLD là 0,21/1000 người-năm, và với bệnh nhân có xơ gan kèm theo là 10,6/1000 người-năm.<sup>13</sup>

Mặc dù nguy cơ mắc UTBMTBG liên quan đến NAFLD thấp hơn so với UTBMTBG liên quan đến HBV và HCV, nhưng việc để NAFLD tiến triển thành NASH làm tăng tỷ lệ mắc UTBMTBG tuy nhiên cần thêm dữ liệu để lựa chọn những bệnh nhân có đủ yếu tố nguy cơ để đưa vào sàng lọc UTBMTBG.

### 1.3. Phòng ngừa UTBMTBG:

- Sử dụng vaccin chủng ngừa HBV cho trẻ em, nhất là trẻ sơ sinh để ngăn ngừa việc nhiễm HBV. Phụ nữ mang thai nên được kiểm tra viêm gan B và điều trị thuốc kháng virus khi HBV DNA > 2x10<sup>5</sup> IU/mL. Trẻ sơ sinh có mẹ viêm gan B nên được tiêm đồng thời vacxin viêm gan B và huyết thanh kháng viêm gan B trong 24 giờ đầu sau sinh.<sup>14</sup>
- Điều trị lâu dài và hiệu quả cho các bệnh nhân nhiễm HBV mạn và có bệnh lý gan đang hoạt động.
- Điều trị viêm gan virus C cho đến khi bệnh nhân đạt được đáp ứng virus bền vững (sustained virologic response - SVR). Nguy cơ UTBMTBG sẽ giảm đáng kể nếu

các bệnh nhân viêm gan virus C mạn đạt được SVR. Tuy nhiên, ngay cả khi đạt được SVR, các bệnh nhân có xơ gan F3, F4 vẫn có nguy cơ UTBMTBG cao và cần được tầm soát.

- Điều trị các bệnh lý chuyển hóa như tiểu đường, béo phì, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp vì các bệnh này có thể gây nên NAFLD, NASH làm tăng nguy cơ UTBMTBG, nhất là khi đã có xơ gan.

## 2. TẦM SOÁT UTBMTBG

### 2.1. Đối tượng tầm soát:

- Bệnh nhân xơ gan, Child Pugh A, B
- Bệnh nhân xơ gan, Child Pugh C, có thể ghép gan
- Bệnh nhân viêm gan B nguy cơ cao (theo AASLD 2023):
  - Điểm PAGE- B\*  $\geq 10$  điểm (nguy cơ trung bình, cao)
  - Nam > 40 tuổi hoặc nữ > 50 tuổi

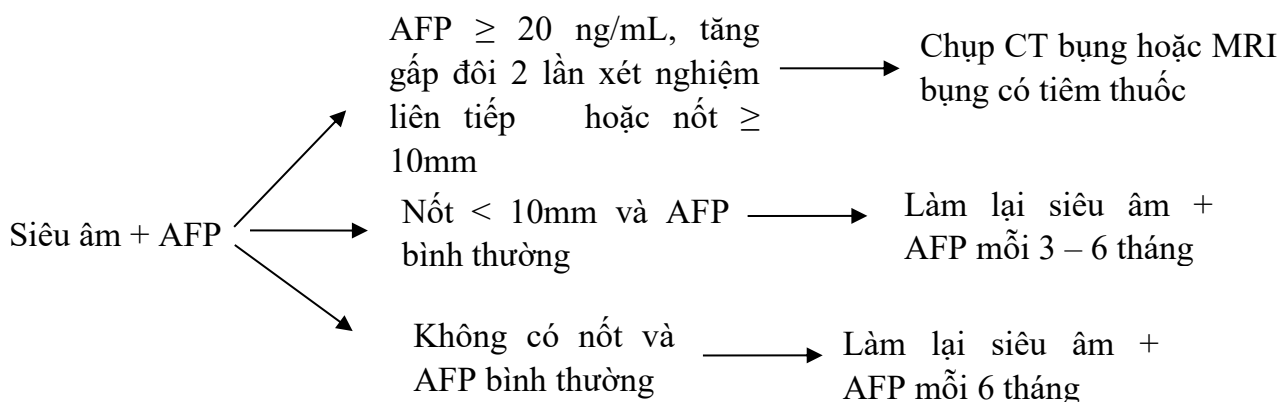
\* Điểm PAGE-B trong phân tầng nguy cơ tiến triển HCC ở BN viêm gan B mạn

Yếu tố	Điểm
<b>Tuổi</b>	
16-29	0
30-39	2
40-49	4
50-59	6
60-69	8
$\geq 70$	10
<b>Giới</b>	
Nam	6
Nữ	0
<b>Tiểu cầu</b>	
$\geq 200000/\mu\text{l}$	0
100000-199000/ $\mu\text{l}$	1
$< 100000/\mu\text{l}$	2
<b><math>\leq 9</math>: nguy cơ thấp (~0% tiến triển thành UTBMTBG trong 5 năm)</b>	
<b>10-17: nguy cơ trung bình (~3% tiến triển UTBMTBG trong 5 năm)</b>	
<b><math>\geq 18</math>: nguy cơ cao (~17% tiến triển UTBMTBG trong 5 năm)</b>	

## 2.2. Phương tiện và tần suất tầm soát :

- Tầm soát bằng siêu âm bụng và xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư AFP mỗi 6 tháng.

### Sơ đồ tầm soát UTBMTBG



Với các tổn thương  $< 10$ mm được theo dõi mỗi 3 tháng một lần trong vòng 2 năm mà biến mất hoặc không thấy tăng kích thước thì sẽ được theo dõi 6 tháng một lần.<sup>15</sup>

## 3. CHẨN ĐOÁN UTBMTBG

### 3.1. Khám lâm sàng và các chỉ định cận lâm sàng cần làm

- Cần tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân:
  - + Bệnh nhân đã từng bị nhiễm hay đã hoặc đang điều trị nhiễm HBV và/hoặc HCV.
  - + Gia đình bệnh nhân (cha mẹ, vợ chồng, anh chị em ruột) có người đã từng bị nhiễm hay đã hoặc đang điều trị nhiễm HBV và/hoặc HCV, hoặc đã được chẩn đoán bị UTBMTBG.
  - + Đã từng được truyền máu hay từng sử dụng chung kim tiêm với người khác.
  - + Tình trạng sử dụng thức uống có cồn (số lượng, tần suất, thời gian, ...).
  - + Đã từng tiếp xúc với các loại độc tố hay hóa chất (loại, thời gian tiếp xúc...).
  - + Lý do đến khám bệnh (đau bụng, vàng da, bụng to, ... hay chỉ là kiểm tra sức khỏe).
  - + Các bệnh lý khác đi kèm.
- Khám lâm sàng:
  - + Phần lớn các trường hợp UTBMTBG chỉ có đau bụng mơ hồ hoặc được phát hiện tình cờ.
  - + Đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng vàng da niêm mạc.
  - + Khám tổng thể, khám bụng, chú ý có sờ thấy gan to hay không.
- Các chỉ định cận lâm sàng cần làm:
  - + Công thức máu, chức năng đông máu toàn bộ, đường huyết.
  - + Chức năng gan thận: ALT, AST, Bilirubin, Albumin, Ure, Creatinin máu.
  - + Các xét nghiệm miễn dịch về virus viêm gan B, C: HBsAg, AntiHCV.

- + Chỉ dấu sinh học của UTBMTBG: AFP, AFP-L3, PIVKA II.
- + Các chỉ dấu ung thư khác (nếu cần): CEA, CA 19.9.
- + Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực đánh giá di căn phổi với khối u gan kích thước  $\geq 2$  cm.
- + Nội soi đường tiêu hóa trên đánh giá tăng áp lực tĩnh mạch cửa, giãn tĩnh mạch thực quản.
- + Xạ hình xương nếu nghi ngờ di căn xương với  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  để đánh giá tổn thương di căn xương trong trường hợp nghi ngờ di căn xương, hoặc xem xét ở những bệnh nhân có AFP > 1000 ng/ml, xâm lấn mạch máu lớn hoặc bệnh đa ổ hai thùy để đánh giá di căn xương không triệu chứng.
- + Siêu âm Doppler mạch máu gan.
- + CT scan bụng có cản quang (và MRI bụng có tương phản từ nếu cần).

### **3.2. Hình ảnh học:**

#### **3.2.1. Siêu âm:**

##### *3.2.1.1. Siêu âm 2D và siêu âm Doppler mạch máu gan:*

Siêu âm 2D và siêu âm Doppler nên là phương pháp đầu tiên được áp dụng để tầm soát và theo dõi điều trị UTBMTBG, nhưng không dùng để chẩn đoán UTBMTBG.

Siêu âm đánh giá hình dạng, vị trí, số lượng, kích thước khối u gan, tình trạng bệnh lý gan nền, tình trạng dịch ổ bụng và các tổn thương đi kèm trong ổ bụng.

Siêu âm Doppler mạch máu gan cho phép đánh giá tình trạng cấp máu của khối u, tình trạng khối u xâm lấn và di căn vào các mạch máu lân cận, đặc biệt là tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch chủ dưới.

##### *3.2.1.2. Siêu âm có chất tương phản (CEUS):*

Hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên CEUS là ngấm thuốc mạnh thì động mạch và thải thuốc sau 60 giây. CEUS có độ nhạy cao để phát hiện cản âm của u thì động mạch và dấu hiệu thải thuốc nhanh (diễn ra sớm, tại thời điểm 55-60 giây) đối với bệnh ác tính không phải UTBMTBG và “thải thuốc” rất muộn (sau 60 giây) đối với UTBMTBG.

#### **3.2.2. Chụp Cắt lớp vi tính (CT scan) và Cộng hưởng từ (MRI):**

Hình ảnh học đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và trong việc ra quyết định điều trị UTBMTBG nhờ vào việc mô tả đầy đủ hình thái gan và nêu lên được động học tưới máu gan. Tổn thương UTBMTBG có sự thay đổi điển hình là tăng nguồn cấp máu từ động mạch và giảm nguồn cấp máu từ tĩnh mạch cửa.

Để chẩn đoán UTBMTBG, cần có CT scan đa dãy đầu dò chụp đủ 4 thì và/hoặc MRI tiêm thuốc đối quang từ có thì động mạch trễ, thì tĩnh mạch cửa và thì muộn (khoảng 3-5 phút sau khi tiêm chất tương phản từ). CT scan và MRI tiêm thuốc cho phép đánh giá mức độ phân bố mạch máu tại khối u, với hình ảnh điển hình của UTBMTBG là

ngấm thuốc mạnh ở thì động mạch và thải thuốc ở thì tĩnh mạch cửa và/hoặc ở thì muện.

MRI có thể phát hiện những khối u có kích thước nhỏ, nhất là các khối u < 2cm. MRI cho phép chẩn đoán phân biệt rất tốt giữa UTBMTBG với các tổn thương khu trú khác trong gan như u máu, u tuyến (adenoma), tăng sinh dạng nốt khu trú (FNH), di căn gan hoặc nốt tân tạo trong xơ gan. MRI đều có độ nhạy cao hơn CT scan đặc biệt đối với các tổn thương nhỏ.

Chụp MRI với chất tương phản từ gan-mật gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA-gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) có độ nhạy cao hơn CT scan và MRI sử dụng các chất tương phản ngoại bào. Ưu tiên chỉ định chụp EOB-MRI primovist nếu điều kiện cho phép và nhất là khi CT scan có cản quang và MRI có cản từ không cho chẩn đoán xác định. Đặc biệt với bệnh nhân có xơ gan, để giúp phân biệt với các tổn thương tiền ung thư như các nhân loạn sản mức độ cao.<sup>15</sup>

Hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên CT scan/MRI là giảm đậm độ ở thì chưa tiêm thuốc, ngấm thuốc mạnh ở thì động mạch và thải thuốc ở thì tĩnh mạch cửa hay thì muện.

Ngoài giá trị chẩn đoán, CT scan/MRI còn được sử dụng để theo dõi và đánh giá sau điều trị UTBMTBG.

Các tổn thương nghi ngờ là UTBMTBG nếu có ngấm lipiodol tại tổn thương sau khi làm Nút mạch hóa chất (TACE) thì được chẩn đoán là UTBMTBG.

Các dữ liệu trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã chứng minh trí tuệ nhân tạo (AI) có thể hỗ trợ trong phát hiện và chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Đặc biệt trí tuệ nhân tạo giúp phát hiện sớm ung thư (nhất là về vị trí, kích thước và thể tích), với các kết quả rất khả quan, qua đó phục vụ cho điều trị được tốt hơn (giúp lựa chọn phương pháp điều trị chính xác hơn và giảm tỷ lệ tử vong do ung thư gan).<sup>15</sup>

### **3.2.3. PET-CT**

Chỉ có khoảng 40% các trường hợp UTBMTBG có hấp thu Fluorodeoxyglucose F18 (18F) khi chụp PET-CT, và hầu hết các trường hợp UTBMTBG biệt hóa cao đều cho kết quả âm tính khi chụp PET-CT. Tuy nhiên PET-CT rất có giá trị để phát hiện các tổn thương di căn ngoài gan của UTBMTBG, nhất là trong các trường hợp không thấy tổn thương UTBMTBG mới trên CT thông thường mà có tăng AFP, PIVKA II.

## **3.3. Chỉ dấu sinh học :**

### **3.3.1. AFP (Alpha-fetoprotein):**

Vai trò của AFP trong chẩn đoán UTBMTBG là chưa rõ ràng. AFP có thể tăng trong các trường hợp viêm gan hoạt động và xơ gan, và có thể giảm đi khi điều trị các tình trạng viêm gan bằng các thuốc điều trị HBV và HCV. Ngưỡng giá trị bình thường của AFP thường là 20 ng/mL. Tuy nhiên, nhiều trường hợp HCC có AFP < 20 ng/mL nhưng vẫn cao hơn ngưỡng giá trị bình thường của máy đo. Cần lấy ngưỡng AFP tăng theo ngưỡng giá trị bình thường cao nhất của máy đo làm tiêu chuẩn chẩn đoán.

Bệnh nhân có bệnh gan mãn tính và tăng AFP gợi ý nguy cơ cao của ung thư gan. Ngưỡng AFP > 400ng/mL có độ đặc hiệu 95% trong chẩn đoán UTBMTBG. Tuy nhiên có khoảng 40% bệnh nhân UTBMTBG có AFP bình thường và tăng AFP có thể gặp trong các bệnh ung thư khác như ung thư đường mật, ung thư dạ dày, u tế bào mầm. AFP có thể được sử dụng phối hợp với siêu âm để phát hiện UTBMTBG giai đoạn sớm với độ nhạy là 63%, độ đặc hiệu là 84%.<sup>16</sup>

### **3.3.2. AFP-L3 (Alpha-fetoprotein Lens 3):**

AFP-L3 có thể được dùng để phân biệt sự gia tăng AFP trong các trường hợp UTBMTBG với các trường hợp u lành tính ở gan. Ngưỡng giá trị bình thường của AFP-L3 là 5%.

### **3.3.3. PIVKA II (Prothrombin induced by vitamin K absence-II):**

PIVKA II là một prothombin bất thường, tăng trong huyết thanh của các trường hợp UTBMTBG. Ngưỡng giá trị bình thường của PIVKA II là 40 mAU/ml. PIVKA II nên được làm thường quy hoặc trong những trường hợp bệnh nhân UTBMTBG có giá trị AFP bình thường.

### **3.3.4. Kết hợp các chất chỉ điểm ung thư trong huyết thanh:**

Sự kết hợp các chất chỉ điểm ung thư AFP, AFP-L3 và PIVKA II trong huyết thanh có thể cải thiện độ nhạy trong tầm soát và chẩn đoán UTBMTBG mà không làm giảm đi độ chuyên biệt, do đó nên sử dụng việc kết hợp này trong thực tế lâm sàng.

Khoảng 40% bệnh nhân HCC có AFP bình thường, trong các trường hợp này nên sử dụng AFP-L3 và/hoặc PIVKA II thay thế cho AFP như một dấu ấn dự đoán UTBMTBG.

### **Mô hình GALAD chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan**

Chỉ số GALAD là một mô hình dựa trên dấu ấn sinh học trong huyết thanh, dự đoán xác suất mắc UTBMTBG ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính.

#### **Điểm GALAD được tính theo công thức:**

$$\text{GALAD} = -10,08 + 0,09 \times \text{tuổi} + 1,67 \times \text{giới} + 2,34 \log_{10} (\text{AFP}) + 0,04 \times (\text{AFP-L3}) + 1,33 \times \log_{10} (\text{PIVKA II})$$

Giới được cho bằng 1 với nam và bằng 0 đối với nữ.

$$\text{PIVKA II (ng/mL)} = \text{PIVKA II (mAU/ml)} \times 0,012$$

Khi ngưỡng điểm GALAD được đặt ở mức -0,63, điểm GALAD có độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 86% trong phát hiện UTBMTBG, với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 86% đối với giai đoạn sớm và độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 86% đối với phát hiện khối u ở giai đoạn rất sớm.<sup>17</sup>

#### **Mô hình GAAD**

Thuật toán tính điểm GAAD kết hợp các dấu ấn huyết thanh AFP, PIVKA II, và tuổi, giới tính của bệnh nhân giúp dự đoán nguy cơ mắc UTBMTBG.

GAAD với ngưỡng điểm được đặt ở mức 2,57, được xác định có độ nhạy là 83,1%- 86.7% và độ đặc hiệu là 93,7%-98,4% trong phát hiện UTBMTBG, độ nhạy là

71,8% và độ đặc hiệu là 90% trong phát hiện UTBMTBG giai đoạn sớm, độ nhạy là 86,9% và độ đặc hiệu là 98,4% trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG có kích thước u < 2cm.<sup>18,19</sup> GAAD đã được cập nhật trong các hướng dẫn quốc tế (EASL 2025, Trung Quốc 2024) và hướng dẫn của Hội Gan Mật Việt Nam 2025 là một công cụ hữu ích giúp phát hiện sớm UTBMTBG.

### 3.4. Sinh thiết gan

- Chỉ định: bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán UTBMTBG.
- Giúp chẩn đoán phân biệt ung thư đường mật, ung thư gan phổi hợp ung thư đường mật, ung thư di căn gan.
- Các nguy cơ như chảy máu hay gieo rắc tế bào ung thư đều có tỉ lệ rất thấp, có thể xử trí được và không ảnh hưởng đến quyết định làm sinh thiết gan khi cần thiết.
- Khi sinh thiết gan âm tính cần được đối chiếu với các dữ liệu về hình ảnh học và chỉ điểm ung thư để quyết định nên sinh thiết lại hay nên theo dõi tiếp. Nếu quyết định theo dõi tiếp thì nên đánh giá lại tổn thương bằng hình ảnh học và chỉ dấu sinh học sau 02 tháng.

### 3.5. Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử

#### 3.5.1. Phân loại mô bệnh học

Trong phân loại năm 2019 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) (có thể sử dụng các bảng phân loại cập nhật tại thời điểm chẩn đoán), khoảng 35% UTBMTBG có thể được phân loại thành các dưới typ mô bệnh học với các đặc điểm giải phẫu bệnh lâm sàng và đặc điểm phân tử riêng biệt, phần còn lại được xếp vào nhóm UTBMTBG không đặc hiệu (NOS) hay còn gọi là UTBMTBG typ thông thường. Tất cả các dưới typ đều có thể phát triển trên nền gan xơ hoặc không xơ, ngoại trừ typ xơ lá chỉ được báo cáo trên nền gan không xơ.<sup>20</sup>

*Bảng 1. Các dưới typ của UTBMTBG theo WHO 2019*

<b>Dưới typ mô bệnh học (WHO 2019)</b>	<b>Tên tiếng Anh</b>
UTBMTBG typ thông thường (NOS)	Conventional HCC (HCC, NOS)
UTBMTBG typ xơ lá	Fibrolamellar HCC
UTBMTBG typ xơ cứng	Scirrhous HCC
UTBMTBG typ tế bào sáng	Clear cell HCC
UTBMTBG typ gan nhiễm mỡ	Steatohepatic HCC
UTBMTBG typ bè lớn	Macrotrabecular-massive HCC
UTBMTBG typ tế bào kỵ màu	Chromophobe HCC
UTBMTBG typ giàu bạch cầu đa nhân trung tính	Neutrophil-rich HCC
UTBMTBG typ giàu lympho bào	Lymphocyte-rich HCC

### 3.5.2. Độ mô học

Độ mô học của UTBMTBG được xác định dựa trên mức độ tương đồng của tế bào u với tế bào gan trưởng thành khi quan sát trên HE. Theo phân loại WHO 2019, có ba mức độ: biệt hoá cao, biệt hoá vừa và kém biệt hoá. Ngoài ra, loại Ung thư biểu mô gan không biệt hoá (undifferentiated carcinoma) nguyên phát ở gan được định nghĩa riêng, do không có đủ bằng chứng xác định hướng biệt hoá gan hay đường mật. Trong một số khối u có nhiều hơn một độ mô học, kết luận với độ mô học cao nhất (các độ mô học hiện diện trên khối u thì nên được ghi nhận), vì chỉ một thành phần kém biệt hoá nhỏ cũng có thể ảnh hưởng đến tiên lượng.

### 3.5.3. Một số đặc điểm giải phẫu bệnh có ý nghĩa tiên lượng

- Cụm tế bào được mạch máu bao quanh (Vessels Encapsulating Tumor Clusters – VETC): Một dạng phát triển mạch trong UTBMTBG, là cụm tế bào được bọc hoàn toàn trong mạch máu dạng xoang, tạo thành hình ảnh mạng nhện. Cơ chế hình thành mạch này thường xuất hiện cùng với UTBMTBG thể bè lớn, liên quan với tỉ lệ xâm nhập mạch cao, di căn xa và tái phát sớm.<sup>21</sup> VETC cũng là yếu tố dự đoán điều trị toàn thân.<sup>22</sup>
- Trong các trường hợp nguy cơ cao như u >5cm, đa ổ, xâm lấn mạch máu, AFP cao nên nhuộm hoá mô miễn dịch dấu ấn Cytokeratin19 (CK19) → tiên lượng điều trị. CK19 dương tính được định nghĩa là UTBMTBG có bộc lộ dấu ấn CK19 ≥ 5% mô u. CK19 dương tính trong UTBMTBG phản ánh nguồn gốc các tế bào tiền thân, vốn mang đặc tính của các tế bào gốc như tự đổi mới, biệt hóa đa dạng, tăng sinh mạnh và kháng điều trị.<sup>23</sup> Các nghiên cứu ghi nhận UTBMTBG CK19 (+) có xu hướng gần giống với UTBM đường mật, với độ ác tính cao hơn UTBMTBG thông thường nhưng thấp hơn so với UTBM đường mật đơn thuần.<sup>24</sup> Nhóm UTBMTBG CK19(+) thường có thời gian sống thêm thấp hơn, tăng nguy cơ di căn, tái phát và kháng trị hơn so với nhóm CK19(-). Tình trạng thiếu oxy trong gan xơ hoặc can thiệp như TACE, RFA, được cho là yếu tố thúc đẩy biểu hiện CK19 ở UTBMTBG.<sup>25,26</sup>
- Đánh giá một số đặc điểm vi mô trường u trên mô bệnh học (TME, sự tăng sinh mạch trong u, ghi nhận các tổn thương gan ở vùng không ung thư như xơ gan,...).

### 3.5.4. Xét nghiệm miễn dịch và sinh học phân tử

Xét nghiệm các dấu ấn miễn dịch: PD-L1 (22C3 pharmDX, SP263,...), sự biểu hiện protein sửa chữa ghép cặp sai/mất ổn định vi vệ tính (MMR/MSI).

Sinh thiết lỏng: để xác định tỷ lệ u (TF- tumor fraction) dựa vào xét nghiệm ctDNA trong tổng số cfDNA để đánh giá bệnh sau điều trị phẫu thuật,

Đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) dựa vào xét nghiệm ctDNA bằng phương pháp Realtime PCR hoặc Multiplex PCR/NGS để đánh giá kết quả, theo dõi bệnh nhân sau điều trị.

### 3.6. Chẩn đoán xác định UTBMTBG

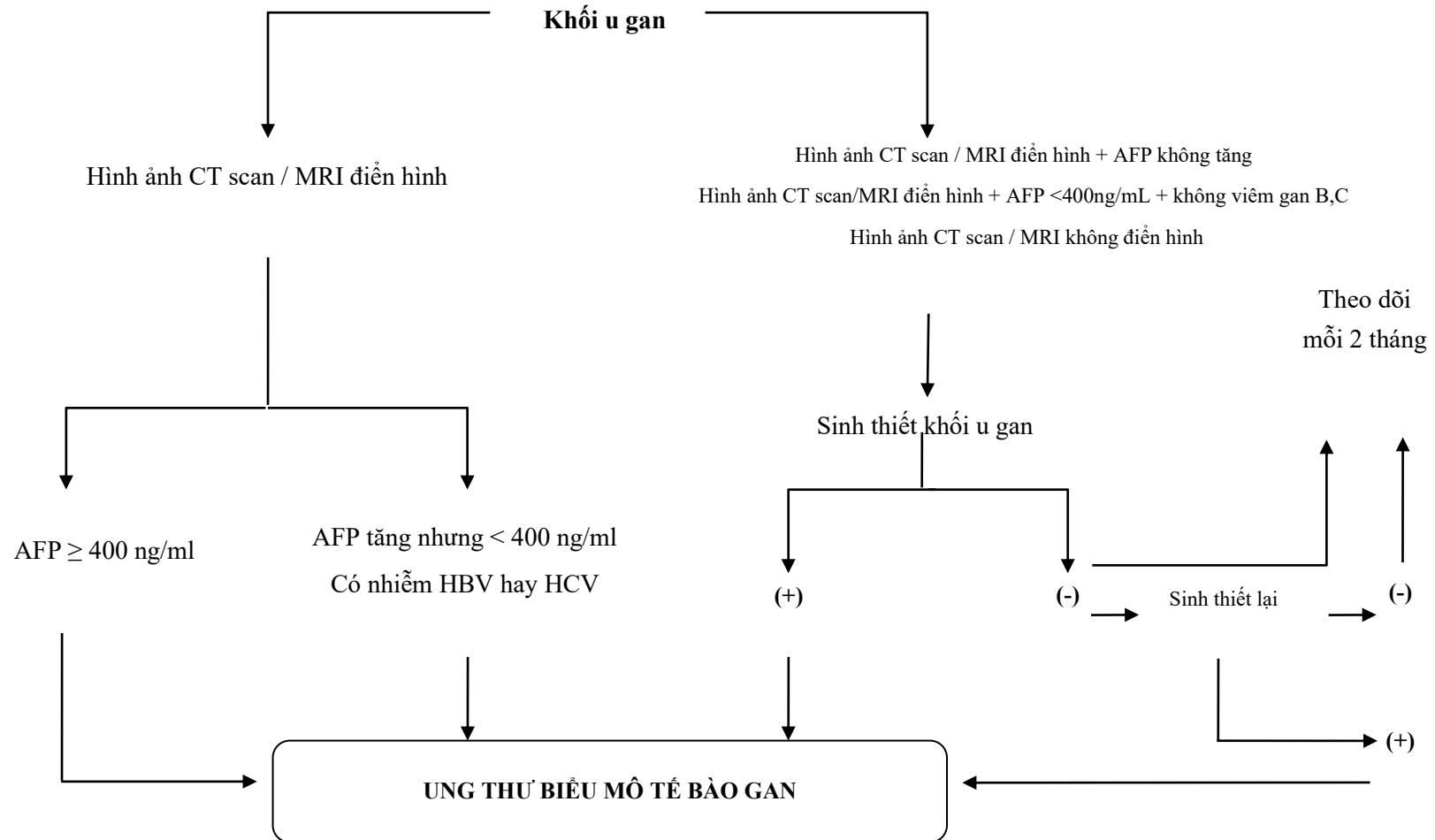
Khi tổn thương ở gan có một trong ba tiêu chuẩn sau:

- Hình ảnh điển hình\* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP  $\geq$  400 ng/ml.
- Hình ảnh điển hình\* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) + có nhiễm HBV và/hoặc HCV. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.<sup>27</sup>
- Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết khối u gan (có thể phải làm nhiều lần) để chẩn đoán xác định. Nếu sinh thiết lại vẫn âm tính thì có thể theo dõi và làm lại các xét nghiệm hình ảnh học và chỉ dấu sinh học mỗi 2 tháng.
- Có bằng chứng mô bệnh học là UTBMTBG.

Trong một số trường hợp có hình ảnh học điển hình của UTBMTBG trên 2 phương tiện chẩn đoán hình ảnh (CT scan, MRI) tuy không tăng AFP và có sự thông qua của hội đồng đa chuyên khoa (MDT) cũng được chẩn đoán xác định là UTBMTBG.

*\* Hình ảnh điển hình trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ : (các) khối u bắt thuốc trên thì động mạch gan và thải thuốc (wash-out) trên thì tĩnh mạch cửa hay thì chậm. Nên chụp MRI với chất tương phản từ gan-mật gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA - gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) để tăng khả năng chẩn đoán UTBMTBG.*

## Sơ đồ chẩn đoán UTBMTBG



### 3.7. Chẩn đoán phân biệt:

- U máu ở gan (hemangioma): khối u bất thuốc tăng dần từ thì động mạch gan đến thì chậm trên CT scan hoặc MRI, chỉ dấu sinh học của UTBMTBG bình thường, có thể có hoặc không nhiễm HBV và/hoặc HCV. Có thể chụp SPECT với hồng cầu tự thân đánh dấu đồng vị phóng xạ cho hình ảnh u máu trong gan.
- Các u lành ở gan như u tuyến (adenoma), tăng sinh dạng nốt (focal nodular hyperplasia – FNH), áp xe gan, nốt vôi hóa ở gan,...: hình ảnh không điển hình trên CT scan hoặc MRI, chỉ dấu sinh học của UTBMTBG bình thường, có thể có hoặc không nhiễm HBV và/hoặc HCV, có thể xác định nhờ MRI bụng có tương phản từ đặc hiệu hoặc sinh thiết gan.
- Ung thư đường mật trong gan: khối u bất thuốc không đồng đều, không có hiện tượng thải thuốc, chỉ dấu ung thư CEA, CA 19.9 có thể tăng cao. Chẩn đoán xác định nhờ sinh thiết gan và xét nghiệm hóa mô miễn dịch.
- Di căn gan của các ung thư khác (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư vú, ...): hình ảnh bất thuốc dạng viền trên CT scan hoặc MRI, các chỉ dấu ung thư tương ứng tăng cao, có tổn thương nguyên phát, ...

### 3.8. Chẩn đoán giai đoạn bệnh:

Các Hướng dẫn điều trị của Nhóm Ung thư gan Barcelona (BCLC), Hội Nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL), Hội Nội khoa Ung thư châu Âu (ESMO) và Hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) phân chia UTBMTBG thành 5 giai đoạn bệnh: 0 (rất sớm), A (sớm), B (trung gian), C (tiến triển), D (cuối), để đề ra cách điều trị phù hợp. Trong khi đó, Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Á Thái Bình Dương (APASL) không phân chia giai đoạn bệnh, mà dựa trên 6 yếu tố: di căn ngoài gan, chức năng gan (đánh giá bằng hệ thống Child-Pugh), khả năng cắt gan được, xâm nhập mạch máu lớn, số lượng u, kích thước u, để chọn lựa các điều trị phù hợp.

Tại Việt Nam, trên thực tế lâm sàng, thường chỉ xác định tình trạng bệnh còn khả năng điều trị hay không, do đó có thể dựa trên các yếu tố như của APASL để chọn lựa cách điều trị phù hợp.

Các nghiên cứu khoa học thì có thể dựa trên phân chia giai đoạn bệnh của BCLC (Phụ lục 7) để chọn ra nhóm bệnh nhân phù hợp cho nghiên cứu.

### 3.9. Đánh giá chức năng gan

Đánh giá chung về chức năng gan cần bao gồm khai thác bệnh sử kỹ lưỡng, khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm sinh hóa huyết thanh.

Đánh giá cần bao gồm sàng lọc các dấu hiệu tăng áp lực tĩnh mạch cửa có ý nghĩa lâm sàng, thể hiện qua: cổ trướng, giãn tĩnh mạch thực quản–dạ dày, lách to, tuần hoàn bàng hệ hoặc giảm tiểu cầu. Ngoài ra, cần đánh giá chức năng tổng hợp của gan (albumin và các xét nghiệm đông máu) và bilirubin toàn phần.

Phân loại Child–Pugh (CP) là công cụ thường dùng nhất để đánh giá chức năng gan. CP cung cấp ước tính tổng quát dự trữ chức năng gan bằng cách phân loại xơ gan thành còn bù (CP A) hoặc mất bù (CP B, C).

Thang điểm Albumin–Bilirubin (ALBI) đánh giá dựa trên chỉ số Albumin và Bilirubin có thể giúp phân tầng bệnh nhân xơ gan còn tương đối ổn định. Nên kết hợp để đánh giá cùng thang điểm Child-Pugh.<sup>29</sup>

Mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) là thang điểm số từ 6 (còn bù tốt, không có bằng chứng mất bù = CP A) đến 40 (mất bù nặng, tiên lượng rất xấu = CP C) để phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân xơ gan. MELD ban đầu được phát triển để dự đoán tử vong ở bệnh nhân thực hiện tạo đường thông cửa chủ trong gan; hiện nay được UNOS sử dụng để sắp xếp độ ưu tiên cho bệnh nhân trong danh sách chờ ghép gan.

Các công cụ không xâm lấn, như siêu âm đàn hồi hoặc MRI đàn hồi có thể được dùng để xác định mức độ viêm/viêm gan, gan nhiễm mỡ, xơ hóa/xơ gan.

## **4. ĐIỀU TRỊ UTBMTBG**

### **4.1. Nguyên tắc điều trị UTBMTBG:**

Quyết định điều trị UTBMTBG dựa trên đặc điểm khối u (số lượng, kích thước, vị trí, mức độ xâm lấn mạch máu hoặc di căn), chức năng gan và tình trạng toàn thân của bệnh nhân và các bệnh lý đi kèm. Việc hội chẩn đa chuyên khoa đóng vai trò then chốt nhằm lựa chọn chiến lược điều trị tối ưu và cá thể hóa cho từng bệnh nhân.

### **4.2. Các phương pháp điều trị đối với tổn thương UTBMTBG**

Phẫu thuật là phương pháp điều trị có khả năng triệt căn đối với UTBMTBG, bao gồm phẫu thuật cắt gan và phẫu thuật ghép gan, đóng vai trò trung tâm trong chiến lược điều trị bệnh ở giai đoạn sớm.<sup>28-31</sup> Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cần dựa trên đánh giá toàn diện nhiều yếu tố, bao gồm: đặc điểm khối u, chức năng gan nền, tình trạng toàn thân của người bệnh và khả năng tiếp cận các phương thức điều trị khác.<sup>29-32</sup>

Hiện nay, đa số các hướng dẫn quốc tế như EASL, ESMO, AASLD, BCLC, NCCN và APASL đều khuyến cáo việc đánh giá chỉ định phẫu thuật cần được thực hiện thông qua hội chẩn đa chuyên khoa nhằm tối ưu hóa chiến lược điều trị và cải thiện kết quả lâu dài cho người bệnh.<sup>28-34</sup>

#### **4.2.1. Phẫu thuật cắt gan**

Phẫu thuật cắt gan được xem là một trong những phương pháp điều trị triệt căn quan trọng nhất đối với UTBMTBG, đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả ngay cả ở người bệnh có xơ gan khi được lựa chọn phù hợp.<sup>31-35</sup>

Tuy nhiên, hiện nay vẫn tồn tại sự khác biệt nhất định giữa các hướng dẫn quốc tế và Việt Nam về chỉ định cắt gan. Theo các hướng dẫn của EASL 2025, ESMO

2025, AASLD 2023 và BCLC 2025 phẫu thuật cắt gan chủ yếu được khuyến cáo cho người bệnh có khối u gan đơn độc, chức năng gan còn tốt (Child–Pugh A) và không có tăng áp lực tĩnh mạch cửa có ý nghĩa lâm sàng.<sup>28-30,34</sup> Trong khi đó, các hướng dẫn tại khu vực châu Á như: Bộ Y tế Việt Nam 2020, APASL 2024, JSH 2021, KLCA-NCC 2022 và hướng dẫn của NCCN cho Việt Nam có xu hướng mở rộng chỉ định cắt gan hơn, cho phép xem xét phẫu thuật trong một số trường hợp chọn lọc như nhiều khối u trong gan, chức năng gan Child–Pugh A hoặc B7, thậm chí có xâm lấn mạch máu đại thể hoặc di căn ngoài gan giới hạn nếu vẫn có khả năng cắt bỏ triệt căn.<sup>27,33,35-37</sup>

Những quan điểm này phản ánh sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học của UTBMTBG giữa các khu vực cũng như kinh nghiệm phẫu thuật ngày càng được cải thiện tại các trung tâm chuyên sâu về gan mật.<sup>33,35-37</sup>

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTBMTBG của Bộ Y tế Việt Nam cũng như các khuyến cáo quốc tế, phẫu thuật cắt gan được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Khối u gan đơn độc, không có xâm lấn mạch máu lớn.<sup>28</sup>
- Chức năng gan đảm bảo:
  - + Xơ gan còn bù, chức năng gan tốt Child Pugh A đến B7, hoặc điểm MELD < 10. Có thể đánh giá chức năng gan và tình trạng xơ gan dựa trên xét nghiệm thanh lọc Indocyanin green (ICG test) để quyết định mức độ cắt gan (nồng độ ICG còn lại sau 15 phút ICR-R15 < 10%), Fibrosan, siêu âm đàn hồi mô, chụp cộng hưởng từ với thuốc tương phản gan mật Primovist (Gd-EOB-DTPA). Các phương pháp đánh giá tình trạng xơ gan trên được khuyến cáo sử dụng tại các cơ sở y tế có điều trị kỹ thuật, tuy nhiên không làm hạn chế chỉ định phẫu thuật tại các cơ sở y tế chưa triển khai được.
  - + Không có dấu hiệu tăng áp lực tĩnh mạch cửa (lách to, tuần hoàn bàng hệ, tiểu cầu thấp < 100 G/L, chênh áp cửa chủ < 10 mmHg). Nên thực hiện đo chênh áp cửa chủ trong các trường hợp cắt gan và có nghi ngờ tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Có thể cân nhắc cắt gan nhỏ (dưới 3 hạ phân thùy) trong trường hợp có tăng áp lực tĩnh mạch cửa mức độ nhẹ.
- Tình trạng toàn thân cho phép thực hiện một phẫu thuật lớn (PS 0–1).

Cần thực hiện đo thể tích gan dự kiến còn lại, đặc biệt đối với người bệnh có bệnh gan mạn tính và dự kiến cắt  $\geq 50\%$  thể tích gan hoặc cắt gan từ 3 hạ phân thùy trở lên.<sup>39</sup> Thể tích gan dự kiến còn lại cần  $\geq 30\%$  tổng thể tích gan (đối với gan lành) và  $\geq 40\%$  (đối với gan xơ hoặc sau hoá trị, xạ trị, TACE); hoặc thể tích gan dự kiến còn lại (cc)/cân nặng (kg)  $\geq 0,8$ . Trong trường hợp không đủ thể tích gan còn lại, cần thực hiện các kỹ thuật làm phì đại gan trước mổ (nút tĩnh mạch cửa, nút tĩnh mạch cửa + nút tĩnh mạch gan), hoặc phẫu thuật cắt gan hai thì kết hợp cắt nhu mô gan và thắt tĩnh mạch cửa (ALPPS - associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy). Các phương pháp này giúp làm tăng thể tích gan còn lại và giảm nguy

cơ suy gan sau phẫu thuật.<sup>40</sup> Nút hoá chất động mạch gan kết hợp nút tĩnh mạch cửa nên được thực hiện nhằm tạo điều kiện phì đại phần gan còn lại, kiểm soát sự tiến triển của UTBMTBG trong thời gian chờ phẫu thuật hoặc trong chiến lược điều trị chuyển giai đoạn (downstaging).<sup>32</sup>

Trong một số trường hợp chọn lọc, phẫu thuật cắt gan có thể được cân nhắc mở rộng sau khi hội chẩn đa chuyên khoa.<sup>27,32-34</sup>

- Huyết khối tĩnh mạch cửa nằm ở nhánh hạ phân thùy và phân thùy. Trong trường hợp huyết khối lan tới nhánh chính tĩnh mạch cửa hoặc ngã ba tĩnh mạch cửa, có thể xem xét chỉ định phẫu thuật nếu có thể lấy được huyết khối nhằm giảm tải lượng khối u, giảm nguy cơ biến chứng liên quan tới tăng áp lực tĩnh mạch cửa, cải thiện tưới máu gan.
- Huyết khối tĩnh mạch gan nằm cùng bên với u trong phần gan dự kiến cắt bỏ hoặc có thể lấy bỏ được khi phẫu thuật cắt gan trong trường hợp huyết khối lan vào tĩnh mạch chủ.
- Huyết khối đường mật cùng bên hoặc lan tới ống gan chung mà có thể lấy bỏ được khi phẫu thuật cắt gan.
- Kèm tổn thương di căn ngoài gan (hạch cuống gan, tuyến thượng thận, di căn tại mạc nối lớn,...) có thể lấy bỏ được khi phẫu thuật cắt gan.
- UTBMTBG đa ổ nằm cùng bên hoặc cùng một phần gan có thể cắt bỏ được khi phẫu thuật cắt gan.
- UTBMTBG ban đầu không có chỉ định phẫu thuật nhưng điều trị hạ bậc đáp ứng (điều trị toàn thân, nút hoá chất động mạch gan, xạ trị trong chọn lọc,...).
- Có thể kết hợp điều trị phẫu thuật và đốt sóng cao tần u gan trong các trường hợp u gan đa ổ hoặc u ở vị trí khó phẫu thuật cắt bỏ.

Bệnh nhân sau phẫu thuật cắt gan mà có bệnh nền viêm gan B thì nên được điều trị duy trì thuốc kháng virus.<sup>41</sup>

Trong những năm gần đây, phẫu thuật cắt gan nội soi và phẫu thuật robot ngày càng được áp dụng rộng rãi tại các trung tâm gan mật chuyên sâu.<sup>42</sup>

Các nghiên cứu cho thấy kết quả ung thư học của phẫu thuật xâm lấn tối thiểu tương đương với phẫu thuật mở, đồng thời mang lại nhiều lợi ích như: giảm mất máu trong mổ, giảm đau sau mổ, rút ngắn thời gian nằm viện và hồi phục nhanh hơn sau phẫu thuật.<sup>42,43</sup>

Tuy nhiên, việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cần dựa trên kinh nghiệm của phẫu thuật viên, đặc điểm khối u và điều kiện của cơ sở điều trị, đồng thời phải đảm bảo nguyên tắc triệt căn về mặt ung thư học.<sup>30</sup>

#### **4.2.2. Phẫu thuật ghép gan**

Ghép gan là phương pháp duy nhất có thể đồng thời điều trị UTBMTBG và bệnh gan nền, đặc biệt có ý nghĩa ở người bệnh xơ gan mất bù hoặc không đủ điều kiện cắt gan an toàn.<sup>28,30</sup> Chỉ định ghép gan cho người bệnh UTBMTBG dựa vào nhiều yếu tố

như: đặc điểm khối u, mức độ suy chức năng gan, khả năng điều trị triệt căn bằng các phương pháp khác và khả năng tiếp cận nguồn gan hiến. Vì vậy, người bệnh cần được hội chẩn để lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp.

Trong trường hợp thời gian chờ ghép kéo dài, cần nhắc áp dụng các biện pháp điều trị bắc cầu như phá hủy u tại chỗ bằng nhiệt (RFA/MWA), can thiệp mạch qua động mạch gan (TAE, TACE, DEB-TACE), xạ trị và xạ trị chọn lọc trong gan (SIRT) nhằm kiểm soát tiến triển của khối u trong thời gian chờ ghép.<sup>32-34</sup>

Các hướng dẫn điều trị trên thế giới khuyến cáo chỉ định ghép gan đối với UTBMTBG chưa di căn, không có huyết khối tĩnh mạch cửa, chỉ có 1 khối u đường kính từ 2–5 cm hoặc không quá 3 khối u với đường kính mỗi u không quá 3 cm (tiêu chuẩn Milan).<sup>43</sup> Tuy nhiên, các cơ sở y tế có thể cân nhắc chỉ định ghép gan ngoài tiêu chuẩn Milan dựa trên một số tiêu chuẩn mở rộng như: tiêu chuẩn **up-to-seven** (tổng số khối u + đường kính khối u lớn nhất  $\leq 7$  cm, không có xâm lấn mạch máu vi thể)<sup>43</sup>, tiêu chuẩn **UCSF** (một u  $< 6,5$  cm hoặc 2–3 u kích thước  $< 4,5$  cm và tổng đường kính các khối  $< 8$  cm),<sup>46</sup> tiêu chuẩn **Kyoto** (số lượng u  $\leq 10$ , kích thước mỗi u  $\leq 5$  cm, PIVKA-II  $\leq 400$  mAU/mL),<sup>47</sup> tiêu chuẩn **5-5-500** (số lượng u  $\leq 5$ , kích thước mỗi u  $\leq 5$  cm, AFP  $\leq 500$  ng/mL).<sup>48</sup> Tại các trung tâm ghép gan có kinh nghiệm, ghép gan theo tiêu chuẩn Milan và các tiêu chuẩn mở rộng đều cho tỷ lệ sống sau 5 năm  $\geq 70\%$ .<sup>44-48</sup>

Ngoài ra, ghép gan còn được chỉ định cho người bệnh nằm ngoài tiêu chuẩn Milan nhưng có đáp ứng với điều trị hạ giai đoạn về tiêu chuẩn Milan duy trì ít nhất trong 3–6 tháng.<sup>28-34</sup> Các biện pháp điều trị hạ giai đoạn giống như các biện pháp điều trị bắc cầu trước ghép gan.

Ghép gan cứu vãn (salvage liver transplantation) được áp dụng cho người bệnh UTBMTBG đã được cắt gan triệt căn trước đó nhưng xuất hiện suy giảm chức năng gan trong quá trình theo dõi hoặc tái phát sau cắt gan nhưng vẫn nằm trong các tiêu chuẩn lựa chọn ghép gan hoặc điều trị hạ giai đoạn thành công nếu u tái phát ban đầu vượt quá tiêu chuẩn Milan.<sup>49,50</sup>

Chiến lược này giúp tối ưu hóa việc sử dụng nguồn gan hiến đồng thời vẫn đảm bảo kết quả điều trị lâu dài tương đương với ghép gan nguyên phát trong một số trường hợp.<sup>49</sup>

#### 4.2.3. Phá hủy khối u tại chỗ

Phá hủy khối u tại chỗ được thực hiện qua da bằng các phương tiện khác nhau như: bằng sóng cao tần (Radiofrequency Ablation-RFA), bằng vi sóng (Microwave Ablation-MWA), bằng cách tiêm cồn vào khối u (Percutaneous Ethanol Injection-PEI), bằng áp – lạnh (cryoablation) hoặc bằng điện di không hồi phục ((Irreversible Electroporation – IRE).

Chỉ định đối với các trường hợp 1-3 u kích thước  $\leq 3$  cm hoặc 1 u kích thước  $\leq 5$ cm, nhất là khi các trường hợp này không phù hợp với phẫu thuật cắt gan (do vị trí u, tình trạng bệnh nhân), Child Pugh  $\leq 7$  điểm, PS 0-2.

Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) nên thực hiện cho các khối u dễ tiếp cận dưới hướng dẫn của hình ảnh học (siêu âm, CT scan, MRI, DSA). Những vị trí u gan có nguy cơ tái phát cao sau phá hủy khối u tại chỗ bao gồm u sát mạch máu lớn (tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan, tĩnh mạch chủ dưới), u sát đường mật lớn, u dưới bao gan, u sát cơ hoành, u sát các tạng lân cận.<sup>51,52</sup> Những trường hợp chỉ định phá hủy khối u kích thước > 5cm cần được hội chẩn.

#### 4.2.4. Nút hoá chất động mạch gan (Transarterial chemoembolization – TACE)

Nút hoá chất động mạch gan (TACE) là phương pháp điều trị ung thư gan qua ống thông, giúp đưa hoá chất và các vật liệu tắc mạch trực tiếp vào trong động mạch gan, có thể chọn lọc vào trong các khối u gan qua can thiệp động mạch. Có hai hình thức TACE thường được sử dụng:

- Nút mạch hóa chất thường quy (conventional TransArterial Chemo-Embolization - cTACE) sử dụng Lipiodol và Spongel:
- Nút mạch sử dụng các hạt vi cầu tải hóa chất (Drug-eluting bead TACE - DEB-TACE)

Chỉ định của TACE:

- Chỉ định phổ biến nhất của TACE là trên các bệnh nhân ở giai đoạn B theo BCLC: trên các trường hợp > 3 u gan hoặc 1-3 u trong đó có u >3 cm chưa có huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC), chức năng gan bảo tồn (Child Pugh A-B).<sup>34</sup>
- TACE cũng có thể được chỉ định ở giai đoạn BCLC 0 hoặc giai đoạn A khi bệnh nhân không phù hợp hoặc thất bại với phẫu thuật, phá hủy khối u tại chỗ hoặc ghép gan. Ngoài ra, trong nhiều trường hợp TACE có thể được sử dụng trước phá hủy tại chỗ (RFA) nhằm tăng diện phá hủy khối u cũng như giúp tăng sự chính xác trong xác định khối u và đáp ứng sau điều trị.<sup>37</sup>
- Trong một số trường hợp có u đã vỡ hoặc có nguy cơ vỡ mà tình trạng chức năng gan hoặc tình trạng cơ thể không cho phép làm TACE thì có thể làm nút mạch đơn thuần (TransArterial Embolization - TAE) để điều trị tạm thời.

Chỉ định TACE ngoài căn cứ vào chức năng gan, điểm toàn trạng, số lượng, đường kính khối u còn nên cân nhắc đến các yếu tố khác như bờ, ranh giới khối u, sự phân bố tại nhiều thùy gan, tiêu chí up-to-7 (tổng khối u + đường kính khối lớn nhất  $\leq 7$ ).<sup>53</sup> Các trường hợp HKTMC nhánh ngoại vi (Vp1,2) có thể cân nhắc điều trị TACE.<sup>35</sup>

Chống chỉ định của TACE khi bilirubin > 51  $\mu\text{mol/L}$ .

Đánh giá đáp ứng được thực hiện sau TACE khoảng 4- 8 tuần bằng CT/MRI dựa trên tiêu chuẩn mRECIST 1.1 (phụ lục 3) và sự thay đổi của các chỉ dấu sinh học cũng như chức năng gan sau TACE.

TACE có thể không đem lại lợi ích đối với các nhóm tình trạng sau đây:

i. Tình trạng dễ trở nên kháng TACE, dễ làm suy chức năng gan về Child Pugh B hoặc C: các khối u vượt ngoài tiêu chí Up -to -seven. (Đặc biệt là các trường hợp u gan đa ổ, hai thùy) hoặc có mALBI độ 2b.

ii. Tình trạng BN ít có khả năng đáp ứng với TACE: các thể HCC không phải nốt đơn giản như: thể đa nốt hợp lưu, u lớn hoặc thể thâm nhiễm, nốt đơn thuần kèm phát triển ngoài nốt, có nốt vệ tinh trong gan, hoặc biến đổi sarcoma – hoá sau TACE.<sup>37,54</sup>

Định nghĩa TACE thất bại/kháng trị gồm một trong những tiêu chí sau xảy ra trong vòng 6 tháng với ít nhất 2 lần TACE:<sup>37,53</sup>

- Sau 2 chu kỳ TACE tối ưu mà không đạt đáp ứng có ý nghĩa (phần u hoạt động > 50%), kể cả sau khi thay đổi về vật liệu nút và đánh giá lại các động mạch nuôi u. U vẫn tiếp tục tiến triển (xuất hiện tổn thương mới trong vùng điều trị) so với lần TACE ngay trước.
- Chỉ số u: Tiếp tục tăng ngay sau TACE, thậm chí có giảm tạm thời ít sau đó tăng lại.
- U xâm lấn mạch máu
- U di căn ngoài gan.

Ở các bệnh nhân không phù hợp với TACE có thể cân nhắc chuyên điều trị toàn thân hoặc kết hợp TACE-toàn thân.<sup>33,34</sup>

Trong một số các trường hợp dù có các tiêu chí của tổn thương không phù hợp với TACE (vượt quá up-to-seven, hình thái gợi ý kháng TACE, AFP cao ...) vẫn có thể đáp ứng TACE tốt, đặc biệt là trong các trường hợp các tổn thương tập trung ở cùng thùy/phân thùy, giải phẫu động mạch nuôi thuận lợi.

#### **4.2.5. Xạ trị trong chọn lọc/ Nút mạch phóng xạ (Selective Internal Radiation Therapy – SIRT/ Transarterial radioembolization – TARE)**

Sử dụng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium-90 (90Y) bơm vào động mạch nuôi khối u gan. Các hạt vi cầu này sẽ đi vào các nhánh động mạch nhỏ trong khối u và gây tắc mạch.

Khối u sẽ bị tiêu diệt theo hai cơ chế: giảm nuôi dưỡng u và bức xạ beta năng lượng 0,93MeV được phát ra từ đồng vị phóng xạ 90Y gắn trên các hạt vi cầu sẽ tiêu diệt các tế bào ung thư và làm giảm thể tích hoặc tiêu hoàn toàn khối u gan mà rất ít ảnh hưởng đến tổ chức lành xung quanh.

Chỉ định:

- UTBMTBG không còn khả năng phẫu thuật, hoặc có chống chỉ định phẫu thuật hay bệnh nhân từ chối phẫu thuật.
- Tổng trạng còn tốt PS  $\leq$  1, chức năng gan còn bù (Child-Pugh A, B)
- Shunt lưu thông hoạt tính phóng xạ lên phổi < 20% trên xạ hình Tc-99m MAA
- Chưa từng xạ trị trước đó vào gan

Chống chỉ định:

- Có luồng thông động mạch gan-phổi (shunt gan-phổi) lớn (> 20%)
- Xơ gan mất bù, bệnh não gan
- Thể trạng quá yếu, dự kiến thời gian sống thêm dưới 3 tháng.

#### 4.2.6. Truyền hoá chất qua động mạch gan (Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy - HAIC)

Truyền hoá chất động mạch gan (HAIC) là phương pháp truyền hoá chất điều trị ung thư vào gan qua đường động mạch gan thay vì truyền toàn thân qua đường tĩnh mạch như các phương pháp hoá trị thông thường, giúp tăng sự tập trung nồng độ hoá chất vào trong gan, giảm các tác dụng phụ toàn thân và tận dụng hiệu ứng bước một khi hoá chất được chuyển hoá lần đầu trong gan.

HAIC có thể được xem xét cho bệnh nhân HCC tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa nhưng không có di căn ngoài gan, trong trường hợp đã thất bại hoặc không thể sử dụng các liệu pháp toàn thân.<sup>34</sup> Các phác đồ hoá chất thường được sử dụng với HAIC trong điều trị HCC hiện nay là phác đồ New FP, FOLFOX.<sup>55-57</sup>

Phác đồ New FP: Cisplatin dạng bột 50mg hoà tan vào 5-10mL lipiodol bơm qua động mạch gan, 5FU 250mg bolus ngày 1, sau đó truyền liên tục 1250mg/m<sup>2</sup>/5 ngày. Tháng đầu truyền tuần 1, tuần 2, tuần 4. Từ tháng thứ 2 truyền mỗi 2 tuần.

Phác đồ FOLFOX: Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>/3 giờ ngày 1, Leucovorin 200mg/m<sup>2</sup>/3-5 giờ ngày 1, 5FU 400mg/m<sup>2</sup> bolus, 5FU 2400mg/m<sup>2</sup>/46h. Chu kỳ mỗi 3 tuần.

#### 4.2.7. Xạ trị

Xạ trị là một phương pháp điều trị tại chỗ quan trọng trong điều trị UTBMTBG. Chỉ định xạ trị phải dựa trên hội chẩn đa chuyên khoa và đánh giá kỹ tình trạng chức năng gan, thể tích gan lành, vị trí khối u và quan hệ với các cơ quan lành kề cận. Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT), các biện pháp quản lý di động theo nhịp thở và kỹ thuật điều biến liều (IMRT/VMAT) nên được sử dụng để tối ưu hoá phân phối liều và giảm độc tính.

Dữ liệu an toàn mạnh nhất ở bệnh nhân có Child-Pugh A; bệnh nhân Child-Pugh B có thể được điều trị nhưng cần giảm liều và tuân thủ nghiêm ngặt giới hạn liều trên cơ quan nguy cấp; Child-Pugh C thường không được chỉ định xạ trị ngoại trừ mục đích giảm nhẹ sau hội chẩn đa chuyên khoa.<sup>36</sup> Cần thận trọng khi chỉ định xạ trị ngoài (EBRT) sau khi bệnh nhân đã được xạ trị trong chọn lọc (TARE).

Chỉ định:<sup>28-30,32,58-60</sup>

- Các trường hợp UTBMTBG còn khu trú tại gan mà phẫu thuật hoặc các biện pháp phá hủy u tại chỗ không khả thi hoặc thất bại.
- Đối với bệnh nhân UTBMTBG đa ổ trong gan và/hoặc không thể phẫu thuật, và không có xâm lấn mạch máu vi thể, xạ trị đơn thuần hoặc phối hợp với TACE được khuyến cáo ở những bệnh nhân được lựa chọn kỹ (ví dụ: tổn thương không thâm nhiễm lan toả), sau khi hội chẩn đa chuyên khoa.

- Đối với bệnh nhân UTBMTBG khu trú tại gan có đáp ứng không hoàn toàn sau phá hủy u tại chỗ hoặc các phương pháp điều trị qua catheter, xạ trị được khuyến cáo như một phương pháp điều trị củng cố.
- Đối với bệnh nhân UTBMTBG tái phát tại chỗ sau phẫu thuật, phá hủy u tại chỗ hoặc các phương pháp điều trị qua catheter, xạ trị được khuyến cáo như một phương pháp điều trị cứu vãn.
- Đối với bệnh nhân UTBMTBG còn khu trú tại gan nhưng có xâm lấn mạch máu lớn, xạ trị được khuyến cáo có điều kiện, có thể sử dụng đơn thuần hoặc phối hợp theo trình tự với điều trị toàn thân hoặc các phương pháp điều trị qua catheter.
- Điều trị tân bổ trợ trước phẫu thuật cắt gan trong trường hợp không phù hợp với các biện pháp điều trị tại chỗ khác.
- Điều trị bắc cầu ở bệnh nhân UTBMTBG chờ phẫu thuật ghép gan trong trường hợp không phù hợp với các biện pháp điều trị tại chỗ khác.
- Đối với bệnh nhân UTBMTBG tiến triển tại chỗ có triệu chứng và/hoặc di căn, chỉ định xạ trị giảm nhẹ: xạ trị toàn gan với liều xạ 21Gy, phân liều 3Gy/ngày; xạ trị triệu chứng cho trường hợp di căn não, xương, phổi, di căn hạch với thể tích và liều xạ phụ thuộc vào vị trí và kích thước tổn thương.

Các kỹ thuật xạ trị bao gồm:

- Xạ phẫu định vị thân (SBRT - Stereotactic Body Radiation Therapy)<sup>58,61,62</sup>
  - + Chỉ định: Bệnh nhân UTBMTBG không thể phẫu thuật hoặc không phù hợp với các kỹ thuật phá hủy u như RFA/MWA (ví dụ u kích thước trên 3 cm, u sát mạch máu, cơ hoành, túi mật hoặc vị trí khó), và có thể dùng để kiểm soát khối u trong thời gian chờ ghép gan. Thường áp dụng cho 1–3 tổn thương nhưng có thể dùng cho u lớn nếu còn đủ thể tích gan lành và đảm bảo giới hạn liều trên cơ quan nguy cấp, bệnh nhân có Child-pugh A.
  - + Liều tham khảo: 40–60 Gy trong 3–5 phân liều (BED10 > 100 Gy) nếu giới hạn liều trên cơ quan nguy cấp cho phép.
- Xạ trị phân liều tiêu chuẩn hoặc xạ trị giảm phân liều bằng kỹ thuật IMRT/VMAT<sup>58,60</sup>
  - + Chỉ định: Khi SBRT không thể thực hiện do giới hạn liều trên cơ quan nguy cấp.
  - + Liều xạ: với xạ trị giảm phân liều là 37.5–72 Gy/10–15 phân liều hoặc xạ trị theo phân liều tiêu chuẩn 50 - 70 Gy / 25–35 phân liều. Việc chọn phác đồ phải dựa vào vị trí khối u, khoảng cách tới đường tiêu hóa và chức năng gan còn lại.
- Các biện pháp xạ trị khác bằng tia hạt (Particle Beam Radiation Therapy) như tia proton hay ion carbon.
  - + Chỉ định cần nhắc: Phù hợp ở các trung tâm có năng lực khi cần giảm liều cho gan lành (u lớn, đa ổ, gan nền kém).<sup>13,29</sup>
  - + Một số thử nghiệm so sánh cho thấy xạ trị proton có kết quả kiểm soát tại chỗ tốt và ít gây tăng điểm Child-Pugh hơn so với RFA ở nhóm chọn lọc. Tuy nhiên, vẫn còn cần thêm các nghiên cứu tiếp theo để xác định hiệu quả đối với UTBMTBG

- Xạ phẫu định vị (SRS- Stereotactic Radiosurgery) cho các trường hợp di căn não một vài ổ:
  - + Xạ phẫu có thể tiến hành bằng dao gamma cố định, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife, máy gia tốc có chức năng xạ phẫu.
  - + Nguyên lý : bức xạ hội tụ với liều rất cao tại tiêu điểm khối u gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

#### 4.2.8. Điều trị toàn thân

Chỉ định cho UTBMTBG các giai đoạn BLCL-C, BCLC-B không còn khả năng phẫu thuật, không phù hợp với TACE hoặc kháng TACE, có chức năng gan và thể trạng cho phép (Childpugh A hoặc B, PS 0-2).<sup>63</sup>

##### 4.2.8.1. Điều trị bước 1

###### a) Các phác đồ ưu tiên

#### \*Atezolizumab + Bevacizumab

Cơ chế: Atezolizumab là một kháng thể ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Immune Checkpoint Inhibitor - ICI), đặc hiệu kháng PD-L1. Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) giúp giảm sinh mạch khối u, ức chế sự tăng trưởng của khối u.

Liều dùng :

Atezolizumab : 1200mg truyền tĩnh mạch ngày 1

Bevacizumab : 15mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Lưu ý: Bệnh nhân cần được nội soi dạ dày-thực quản để đánh giá và kiểm soát tốt nguy cơ vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (ví dụ: thắt hoặc dùng thuốc chẹn beta) trước khi điều trị. Khi sử dụng bevacizumab, cần lưu ý nguy cơ xuất huyết và huyết khối. Chống chỉ định dùng bevacizumab khi bệnh nhân có xuất huyết do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc xuất huyết tiêu hoá nặng trong vòng 6 tháng. Chống chỉ định tương đối ở bệnh nhân có bệnh tự miễn đang hoạt động.<sup>64</sup> Atezolizumab cũng có thể gây các tác dụng ngoại ý liên quan đến miễn dịch như viêm gan, rối loạn chức năng tuyến giáp, phát ban.

#### \*Tremelimumab + Durvalumab (phác đồ STRIDE)

Cơ chế: Durvalumab là một kháng thể đơn dòng gắn vào protein PD-L1 trên bề mặt tế bào ung thư. Tremelimumab: Gắn vào protein CTLA-4 trên bề mặt tế bào T, ngăn không cho CTLA-4 gắn vào B7 và làm tế bào T được kích hoạt trở lại.

Liều dùng: phác đồ STRIDE (liều duy nhất Tremelimumab 300mg kết hợp Durvalumab 1500mg mỗi 4 tuần) tới khi bệnh tiến triển hoặc đánh giá không còn lợi ích lâm sàng.<sup>65</sup>

Phác đồ STRIDE là một lựa chọn ưu tiên, đặc biệt cho những bệnh nhân không phù hợp với Bevacizumab (ví dụ: nguy cơ chảy máu cao không thể can thiệp, mới đột quy, hoặc tăng huyết áp nặng không kiểm soát).

Lưu ý: Chống chỉ định ở những bệnh nhân ghép tạng, bệnh tự miễn đang hoạt động cần sử dụng corticoid liều cao kéo dài. Các tác dụng ngoại ý do miễn dịch có thể xảy ra đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, cần theo dõi chặt chẽ các độc tính liên quan đến miễn dịch do cả hai thuốc (viêm gan, viêm phổi, viêm đại tràng, viêm tuyến nội tiết).

#### b) Các sự lựa chọn khác

- **Sorafenib:** là thuốc ức chế đa kinase đường uống, ức chế khoảng 40 kinase, bao gồm cả VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) và BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase). Liều dùng Sorafenib là 400mg, uống 2 lần/ngày cho tới khi bệnh tiến triển. Nên lưu ý các tác dụng phụ của Sorafenib (tăng huyết áp, tiêu chảy, hội chứng bàn tay chân,...) để điều chỉnh liều Sorafenib cho phù hợp. Giảm liều lần đầu là 400mg uống 1 lần/ngày, lần 2 là 400mg uống cách ngày.<sup>66</sup>
- **Lenvatinib:** là thuốc ức chế đa kinase đường uống, ức chế VEGFR 1-3, FGFR 1-4 (fibroblast growth factor receptor 1-4) và một số kinase khác. Liều dùng Lenvatinib là 12mg/ngày ở bệnh nhân  $\geq 60$ kg, 8mg/ngày ở bệnh nhân  $< 60$ kg, uống hàng ngày.<sup>67</sup> Các tác dụng phụ của Lenvatinib cũng tương tự Sorafenib tuy nhiên tỷ lệ tăng huyết áp ở Lenvatinib cao hơn.
- **Durvalumab đơn trị:** Có thể cân nhắc sử dụng khi bệnh nhân không thể dung nạp phác đồ bộ đôi Tremelimumab + Durvalumab (xơ gan Child-Pugh B, nguy cơ độc tính miễn dịch cao) với OS không thua kém sorafenib và lệ đáp ứng cao hơn so với sorafenib trong nghiên cứu Himalaya.<sup>65</sup> Liều dùng: Durvalumab 1500mg mỗi 4 tuần tới khi bệnh tiến triển hoặc không còn lợi ích lâm sàng.
- **Nivolumab + Ipilimumab:** phác đồ ức chế miễn dịch kép kháng PD-1 và CTLA-4. Có tỷ lệ đáp ứng cao và thời gian sống còn toàn bộ dài hơn so với sorafenib/lenvatinib tuy nhiên tỷ lệ tác dụng phụ liên quan miễn dịch cao.<sup>68</sup> Liều dùng: Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg, chu kỳ mỗi 3 tuần (tối đa 4 chu kỳ) sau đó nivolumab 480mg chu kỳ mỗi 4 tuần.
- **Tislelizumab-jsgr:** Là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch kháng PD-1. Dữ liệu pha 3 cho thấy hiệu quả sống còn không kém sorafenib, giảm 15% nguy cơ tử vong so với sorafenib với độc tính chấp nhận được.<sup>69</sup> Có thể cân nhắc sử dụng đơn trị trong điều trị toàn thân bước 1 cho bệnh nhân UTBMTBG tiến triển không phù hợp với các phác đồ ưu tiên (atezolizumab–bevacizumab hoặc STRIDE).

#### 4.2.8.2. Điều trị bước tiếp theo

Các bước tiếp theo có thể chọn một trong các phác đồ đã nêu trong bước 1 mà trước đó chưa được điều trị, hoặc một trong các thuốc dưới đây (Không có dữ liệu so sánh trực tiếp để xác định trình tự tối ưu, nên ưu tiên sử dụng thuốc có cơ chế khác với các thuốc đã sử dụng trước đó.<sup>70</sup>

#### - Cabozantinib

Đây là một thuốc ức chế MET, VEGFR2, AXL và RET, cũng giúp cải thiện tỉ lệ sống còn ở các bệnh nhân UTBMTBG đã điều trị bằng Sorafenib. Các tác dụng phụ của Cabozantinib cũng tương tự Sorafenib, nhưng có thêm tăng men gan (AST). Do đó, Cabozantinib được chấp thuận như là điều trị bước hai cho UTBMTBG khi đã thất bại với Sorafenib. Liều dùng: 60mg/ngày, uống hàng ngày.

#### - Regorafenib

Đây là một TKI đường uống (ức chế VEGFR, PDGFR, FGFR, RAF). Chỉ định sau tiến triển với Sorafenib và bệnh nhân dung nạp với Sorafenib liều tối thiểu 400mg/ngày. Liều dùng Regorafenib: 160mg/ngày, uống ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày.<sup>71</sup>

#### - Ramucirumab

Cơ chế: Kháng thể đơn dòng, ức chế đặc hiệu thụ thể VEGFR-2. Đây là một thuốc nhắm trúng đích "thuần túy" vào con đường VEGF, khác với các TKI ức chế nhiều mục tiêu. Chỉ định trên bệnh nhân UTBMTG tiến triển sau sorafenib và có AFP  $\geq 400$ ng/mL.<sup>72</sup> Liều dùng 8mg/kg mỗi 2 tuần.

#### - Pembrolizumab đơn trị hoặc nivolumab đơn trị

Pembrolizumab, Nivolumab là các ICI (ức chế PD-1) cho thấy có thể cải thiện tỉ lệ sống còn ở các bệnh nhân UTBMTBG đã điều trị bằng Sorafenib, và đã được chấp thuận như là điều trị bước hai cho UTBMTBG khi đã thất bại với Sorafenib. Các tác dụng phụ chủ yếu là mệt mỏi, ngứa và phát ban. Các tác dụng phụ chủ yếu là mệt mỏi, ngứa và phát ban. Liều dùng: Nivolumab: 3mg/kg, truyền tĩnh mạch chu kỳ 2 tuần, Pembrolizumab: 200mg, truyền tĩnh mạch chu kỳ 3 tuần

#### 4.2.8.3 Hóa trị toàn thân

Hóa trị trong UTBMTBG ít hiệu quả. Lựa chọn khi bệnh nhân không có khả năng tiếp cận điều trị đích, miễn dịch. Một số phác đồ hóa chất áp dụng trong UTBMTBG:<sup>73,74</sup>

- |                 |   |
|-----------------|---|
| Phác đồ GEMOX   | : chu kỳ 2 tuần   |
| - Gemcitabine   | : 1.000mg/m <sup>2</sup> , truyền tĩnh mạch ngày 1          |
| - Oxaliplatin   | : 100mg/m <sup>2</sup> , truyền tĩnh mạch ngày 2            |
| Phác đồ FOLFOX4 | : chu kỳ 2 tuần   |
| - Folinic acid  | : 200mg/m <sup>2</sup> , truyền tĩnh mạch ngày 1            |
| - Oxaliplatin   | : 85mg/m <sup>2</sup> , truyền tĩnh mạch ngày 1             |
| - 5-FU          | : 400mg/m <sup>2</sup> , tiêm/truyền tĩnh mạch bolus ngày 1 |
| - 5-FU          | : 1.200mg/m <sup>2</sup> , truyền tĩnh mạch ngày 1, 2       |

#### 4.3. Phối hợp các phương pháp điều trị

Đa số các chiến lược phối hợp điều trị trong HCC hiện chưa đủ bằng chứng để xem là tiêu chuẩn, việc áp dụng cần cá thể hóa và thực hiện trong khuôn khổ thử nghiệm lâm sàng hoặc hội chẩn đa chuyên khoa.

### **4.3.1. Phẫu thuật sau đáp ứng**

Một số bệnh nhân ban đầu không thể phẫu thuật nhưng đạt đáp ứng rõ rệt với điều trị tại chỗ hoặc toàn thân có thể được xem xét cắt gan hoặc phá hủy u tại chỗ. Quyết định cần hội chẩn đa chuyên khoa, so sánh lợi ích dài hạn với tiếp tục điều trị không phẫu thuật.

### **4.3.2. Phối hợp TACE với điều trị toàn thân ở bệnh nhân còn chỉ định TACE**

Một số nghiên cứu cho thấy việc kết hợp TACE và điều trị toàn thân trên bệnh nhân còn chỉ định TACE có thể cải thiện kiểm soát bệnh và kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, với lợi ích sống còn toàn bộ chưa nhất quán.<sup>75-78</sup> Hiện chưa có phác đồ phối hợp nào được khuyến cáo như tiêu chuẩn. Lựa chọn cần cá thể hóa sau hội chẩn đa chuyên khoa, dựa trên mục tiêu lâm sàng, bằng chứng về lợi ích sống còn và cân nhắc lợi ích–nguy cơ.

### **4.3.3. Chuyển đổi chủ động**

Chiến lược chuyển đổi chủ động với việc phối hợp giữa các phương pháp điều trị như toàn thân, điều trị tại chỗ như TACE, SIRT, SBRT, hay HAIC nhằm đạt can thiệp triệt căn chưa được chứng minh đầy đủ. Chưa có bằng chứng trên các thử nghiệm can thiệp có đối chứng cho thấy phác đồ ưu tiên cụ thể cho mục tiêu chuyển đổi chủ động. Việc áp dụng cần chọn lọc, cân nhắc lợi ích–nguy cơ sau hội chẩn đa chuyên khoa trên những đối tượng bệnh nhân giới hạn.

## **4.4. Điều trị giảm nhẹ**

Điều trị giảm nhẹ - Chăm sóc nâng đỡ - (Best Supportive Care) được thực hiện khi bệnh nhân ở giai đoạn cuối (BCLC D), tức là bệnh nhân có tổng trạng rất kém (PS 3-4) hoặc xơ gan Child Pugh C, hoặc khi bệnh nhân không còn phù hợp với các biện pháp điều trị đặc hiệu khác.

Mục tiêu là kiểm soát triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống. Cần lưu ý giảm đau (sử dụng paracetamol hoặc opioids tùy mức độ), hỗ trợ dinh dưỡng và tâm lý. Phối hợp chăm sóc giảm nhẹ đa ngành (kết hợp của đội ngũ bác sĩ, điều dưỡng, nhân viên công tác xã hội, bác sĩ tâm lý). Xạ trị giảm nhẹ có thể được chỉ định để giảm đau do di căn xương, di căn não, hoặc giảm triệu chứng do khối u gan lớn chèn ép.

## **4.5. Điều trị hỗ trợ**

- Điều trị bệnh lý gan nền tảng.
- Hỗ trợ dinh dưỡng để nâng tổng trạng.
- Điều trị các bệnh lý đi kèm.

## **4.6. Dinh dưỡng cho bệnh nhân UTBMTBG**

Chế độ dinh dưỡng giữ vai trò quan trọng nhằm cải thiện cảm giác ngon miệng và chất lượng cuộc sống, giảm teo cơ, hạn chế sụt cân và tình trạng suy dinh dưỡng, phòng ngừa bệnh não gan – hôn mê gan, không làm tăng gánh nặng xử lý cho gan hoặc gây độc gan.

Dinh dưỡng cần bảo đảm đủ năng lượng (calo), carbohydrate, protein phù hợp, ưu tiên từ rau củ, đậu phụ, thực vật và hạn chế chất béo động vật. Tăng cường các loại chất béo tốt, vitamin nhóm B để giảm khô miệng và mệt mỏi. Nên ăn nhẹ trước khi ngủ. Tránh các loại thịt đỏ, đồ ăn nhiều dầu mỡ, chất béo bão hòa và các loại mỡ xấu, rượu bia.<sup>15</sup>

## 5. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

Bệnh nhân cần được theo dõi định kỳ sau điều trị để phát hiện tái phát hoặc tiến triển bệnh.

### 5.1. Sau phẫu thuật cắt gan hoặc phá hủy u tại chỗ (RFA/MWA):

- CT scan/MRI bụng + XQ ngực: mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu; sau đó mỗi 6 tháng.
- AFP ± PIVKA II mỗi 3–6 tháng.
- CT scan ngực khi AFP, PIVKA II tăng
- Đánh giá chức năng gan (AST/ALT, bilirubin, albumin, INR) mỗi lần tái khám.

### 5.2. Sau ghép gan:

- CT scan/MRI bụng ± CT scan ngực mỗi 3-6 tháng trong 2 năm đầu (tùy theo thang điểm nguy cơ RETREAT (phụ lục 4), sau đó hàng năm.<sup>30</sup>
- AFP ± PIVKA II mỗi 3–6 tháng.
- Theo dõi sát nhiễm trùng, độc tính thuốc ức chế miễn dịch.

Chiến lược tầm soát tối ưu sau ghép gan là kết hợp giữa nồng độ AFP và PIVKA II trước ghép và tốc độ bình thường hóa của các dấu ấn khối u sau ghép. Việc các dấu ấn khối u trở về mức bình thường nhanh ( trong vòng 4- 6 tuần) có tương quan với việc cải thiện nguy cơ tái phát và tiên lượng sống còn toàn bộ và ngược lại sự bình thường hóa chậm làm tăng nguy cơ tái phát<sup>15</sup>.

### 5.3. Sau TACE/SIRT/HAIC:

- CT scan/MRI đánh giá đáp ứng theo mRECIST sau 4–8 tuần, sau đó mỗi 2–3 tháng.
- Đánh giá các chỉ số marker ung thư (AFP, PIVKA II)
- Đánh giá chức năng gan trước mỗi chu kỳ can thiệp.
- Nếu đáp ứng một phần → TACE lần 2, nếu đáp ứng mà bệnh hạ giai đoạn cân nhắc điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, RFA. Trong trường hợp TACE thất bại/kháng trị → điều trị toàn thân.

#### **5.4. Trong điều trị toàn thân (ICI/TKI):**

- CT scan/MRI bụng + CT scan ngực + AFP (PIVKA nếu AFP không tăng) mỗi 6–8 tuần trong 6 tháng đầu, sau đó mỗi 9-12 tuần.
- Theo dõi độc tính miễn dịch (viêm gan, nội tiết) hoặc TKI (tăng huyết áp, hội chứng bàn tay chân).
- Đánh giá PS, ALBI trước mỗi chu kỳ.

Nếu chỉ ghi nhận tiến triển trên ảnh học mà lâm sàng ổn định, có thể có thêm một lần đánh giá sau khoảng 4 tuần để xác nhận tiến triển thực sự. Bệnh nhân có thể được tiếp tục toàn thân trị liệu nếu bác sĩ đánh giá bệnh nhân vẫn đang tiếp tục nhận được lợi ích về mặt lâm sàng cho tới khi xác nhận tiến triển thực sự.

Theo dõi biến chứng xơ gan: Giãn tĩnh mạch thực quản, cổ trướng, nhiễm trùng dịch cổ trướng, hội chứng não gan, hội chứng gan thận.

#### **6. PHÒNG BỆNH**

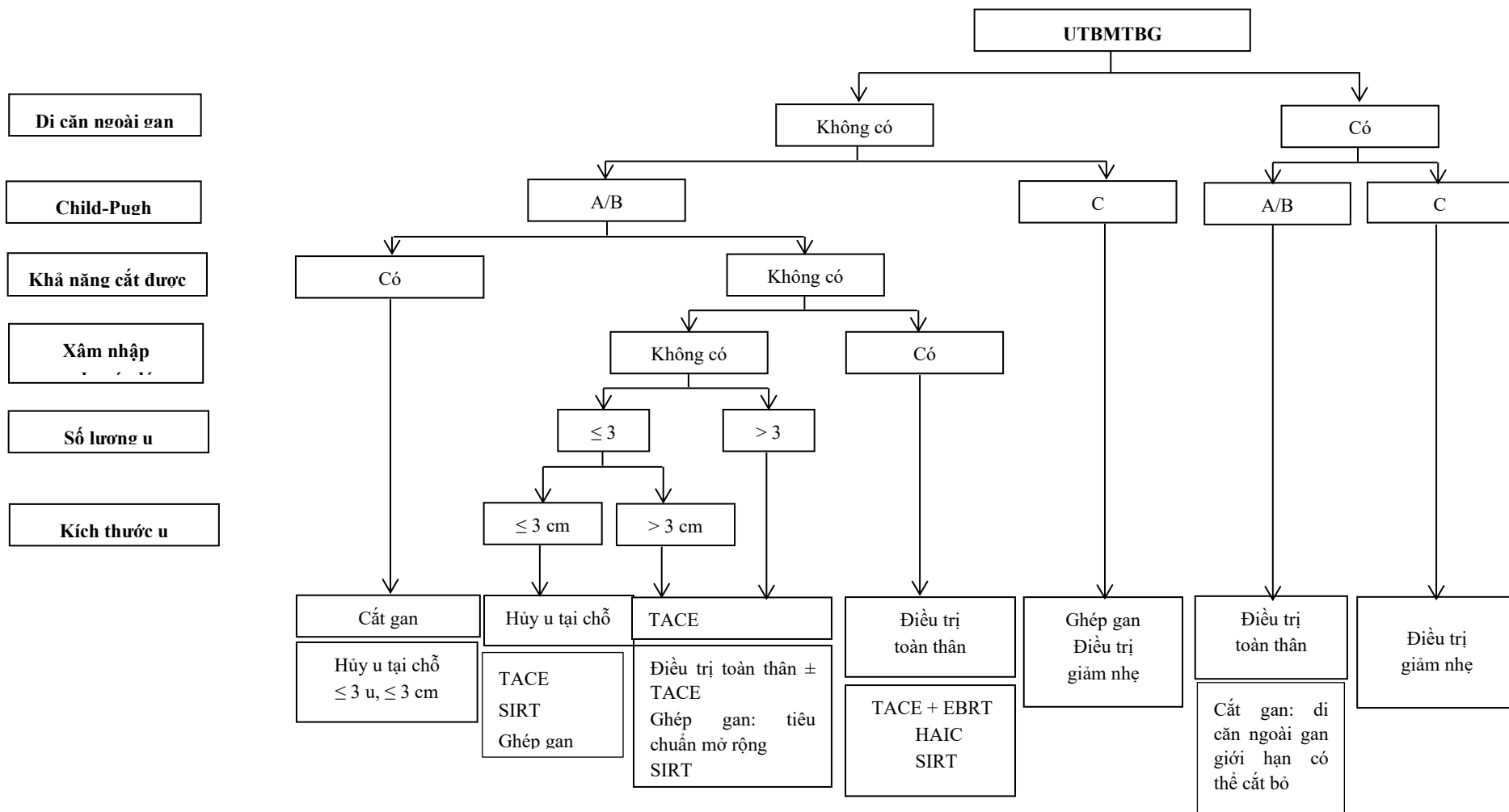
Tiêm vaccine phòng bệnh viêm gan B (HBV) cho những người chưa nhiễm, đặc biệt là trẻ sơ sinh.

Chủ động tầm soát định kỳ UTBMTBG trên những người có nguy cơ cao, bao gồm: bệnh nhân xơ gan (bất kỳ nguyên nhân gì, Child-Pugh A hoặc B), bệnh nhân viêm gan B mạn tính (kể cả không xơ gan).

Tuyên truyền giáo dục tránh lây nhiễm HBV, HCV qua đường tình dục và từ mẹ sang con, kiểm soát chặt chẽ việc truyền các chế phẩm máu.

Tuyên truyền hạn chế sử dụng các đồ uống có cồn.

## SƠ ĐỒ HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN (ĐỀ XUẤT)



### Phụ lục 1: Hệ thống điểm Child-Pugh đánh giá chức năng gan

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin huyết thanh (mg%)	< 2	2 - 3	> 3
Albumin huyết thanh (g%)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
INR	< 1.70	1.71 – 2.2	> 2.2
Báng bụng	Không	Kiểm soát được bằng thuốc	khó kiểm soát
Bệnh lý não gan	Không	Kiểm soát được bằng thuốc	khó kiểm soát

INR: International Normalised Ratio

Tổng số điểm	Phân loại Child-Pugh
5 – 6	A
7 – 9	B
10 - 15	C

### Phụ lục 2: Thang điểm ALBI

$$\text{ALBI score} = (\log_{10}(\text{Bilirubin } [\mu\text{mol/L}]) \times 0,66) + (\text{Albumin } [\text{g/L}] \times -0,085)$$

- Phân loại kết quả ALBI

Khoảng điểm ALBI	Phân loại
$\leq -2,60$	ALBI grade 1 – Chức năng gan tốt
$> -2,60$ đến $\leq -1,39$	ALBI grade 2 – Chức năng gan trung bình
$> -1,39$	ALBI grade 3 – Chức năng gan kém

mALBI 2a :  $> -2,60$  đến  $\leq -2,27$

mALBI 2b:  $> -2,27$  đến  $\leq -1,39$

### Phụ lục 3: Thang điểm MELD

Thang điểm MELD được sử dụng để tiên lượng tử vong ở bệnh nhân xơ gan và ưu tiên ghép gan.

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD}(i) + 1.59 \times (135 - \text{Na})$$

Trong đó:

$$\begin{aligned} \text{MELD}(i) = & 0.957 \times \ln(\text{creat}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirubin}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) \\ & + 0.643 \end{aligned}$$

Lưu ý:

- Creatinine, Bilirubin: mg/dL
- Sodium (Na): mmol/L
- Giá trị tối thiểu dùng trong tính toán = 1
- Sodium được giới hạn trong khoảng 125–135 mmol/L
- MELD-Na tối đa = 40

Khoảng MELD	Mức độ suy gan	Ứng dụng lâm sàng
< 15	Suy gan nhẹ–trung bình	Thường chưa cần ghép gan
15–20	Suy gan mạn tiến triển	Cân nhắc ghép gan
> 20	Suy gan nặng	Ưu tiên ghép gan
> 30	Suy gan tối cấp	Rất cấp thiết, nguy cơ tử vong cao

#### Phụ lục 4: Tiêu chuẩn đáp ứng theo mRECIST 1.1

Phân loại đáp ứng	Tiêu chuẩn đánh giá (mRECIST 1.1)
CR – Complete Response (Đáp ứng hoàn toàn)	Biến mất hoàn toàn <b>mọi tổn thương còn ngấm thuốc thì động mạch</b> của các tổn thương đích
PR – Partial Response (Đáp ứng một phần)	<b>Giảm <math>\geq 30\%</math> tổng đường kính</b> của phần u còn <b>ngấm thuốc thì động mạch</b> của các tổn thương đích
SD – Stable Disease (Bệnh ổn định)	Không đủ tiêu chuẩn cho PR và cũng không đủ tiêu chuẩn cho PD
PD – Progressive Disease (Bệnh tiến triển)	<b>Tăng <math>\geq 20\%</math> tổng đường kính</b> của phần u còn ngấm thuốc thì động mạch của các tổn thương đích <b>hoặc xuất hiện tổn thương mới</b>

**Phụ lục 5: Thang điểm RETREAT đánh giá nguy cơ tái phát sau ghép gan**

<b>Yếu tố</b>	<b>Tiêu chí</b>	<b>Điểm</b>
<b>AFP tại thời điểm ghép gan (ng/mL)</b>	$\leq 20$	0
	21 – 99	1
	100 – 999	2
	$\geq 1000$	3
<b>Xâm lấn vi mạch (Microvascular invasion)</b>	Không	0
	Có	2
<b>(Đường kính u lớn nhất + số lượng u) trên bệnh phẩm gan explant</b>	0	0
	1 – 4.9	1
	5 – 9.9	2
	$\geq 10$	3

RETREAT score = Điểm AFP + Điểm xâm lấn vi mạch + Điểm gánh nặng u (tổng điểm 0 -8)

<b>RETREAT score</b>	<b>Nguy cơ tái phát HCC (<math>\approx 5</math> năm)</b>	<b>Ý nghĩa lâm sàng</b>
<b>0</b>	~2–3%	Nguy cơ rất thấp
<b>1</b>	~3–7%	Nguy cơ thấp
<b>2</b>	~8–15%	Nguy cơ trung bình
<b>3</b>	~15–25%	Nguy cơ tăng

4	~30–40%	Nguy cơ cao
≥5	>50–75%	Nguy cơ rất cao

Chiến lược theo dõi sau ghép gan

<b>RETREAT score Theo dõi sau ghép</b>	
<b>0</b>	Có thể không cần theo dõi hình ảnh định kỳ
<b>1–3</b>	CT/MRI + AFP mỗi <b>6 tháng trong 2 năm đầu</b>
<b>≥4</b>	CT/MRI + AFP mỗi <b>3–4 tháng trong 2 năm đầu</b> , sau đó mỗi 6 tháng

**Phụ lục 6: Hướng dẫn điều trị của APASL 2024**

Di căn ngoài gan

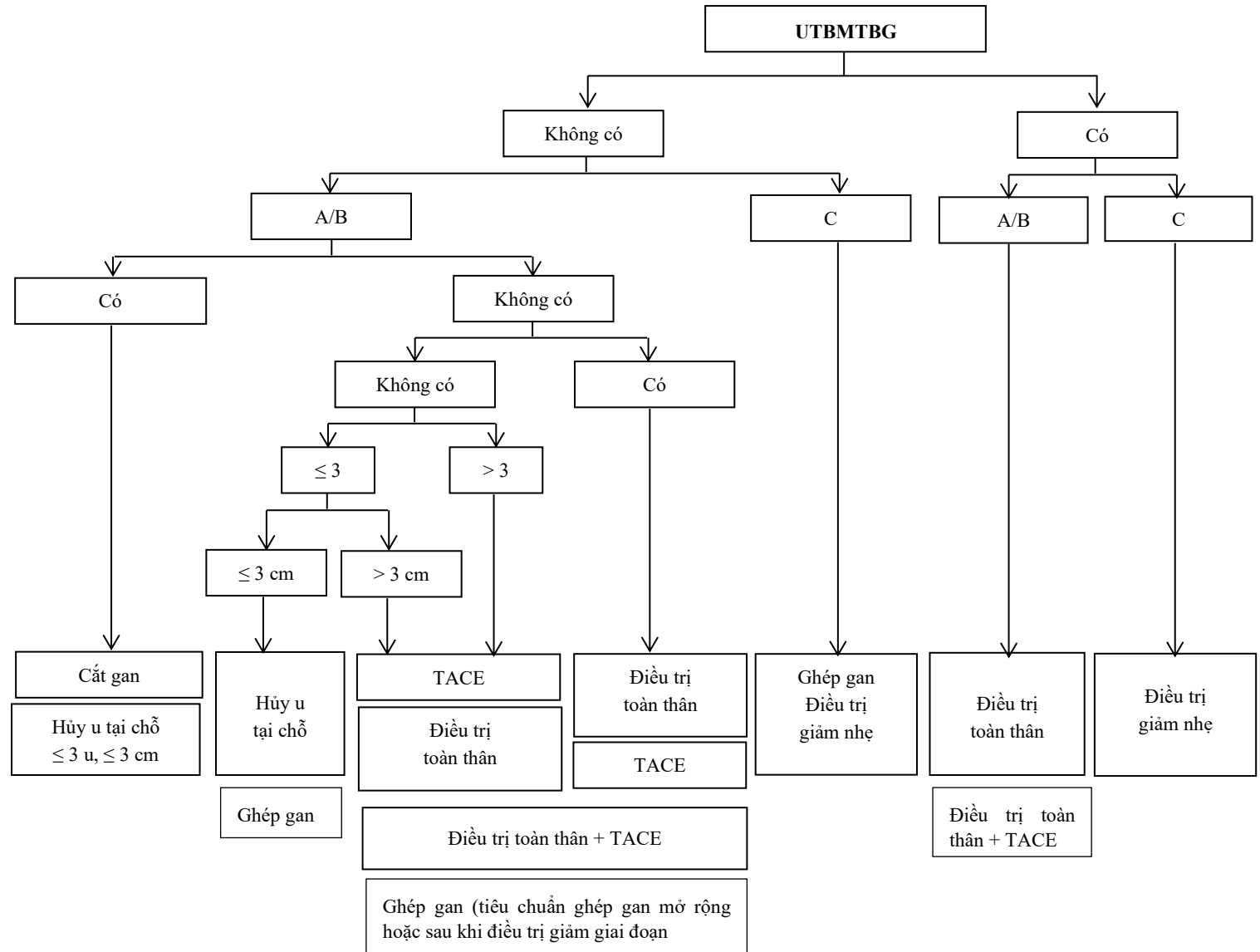
Child-Pugh

Khả năng cắt được

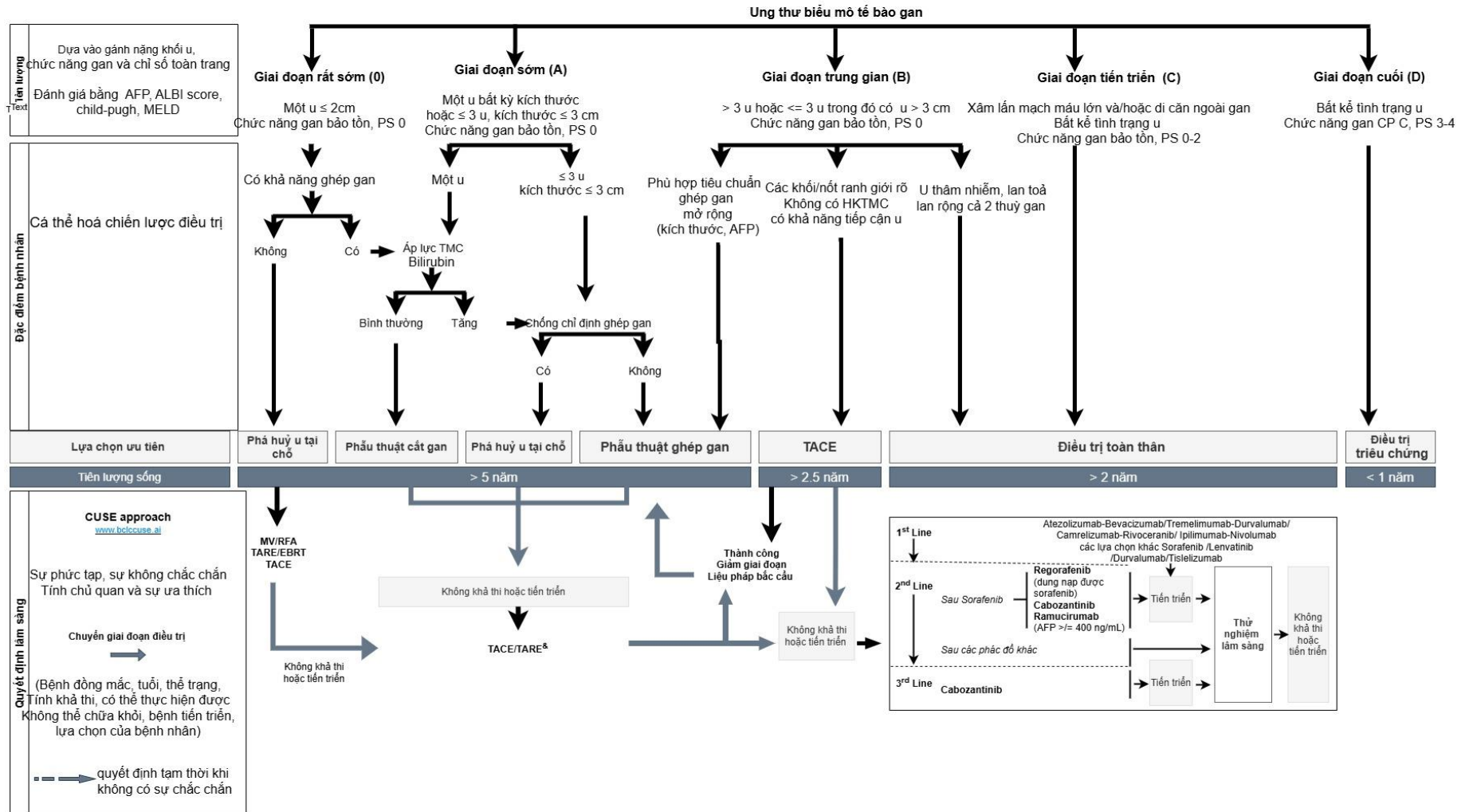
Xâm nhập mạch máu lớn

Số lượng u

Kích thước u



# Phụ lục 7: Hướng dẫn điều trị theo BCLC 2025



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray, Freddie, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, et al. “Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 74, no. 3 (2024): 229–63
2. Song-Huy Nguyen-Dinh, Albert Do, Trang Ngoc Doan Pham, Doan Y Dao, Trinh Nhu Nguy, Moon S Chen Jr - *High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016* - *World J Hepatol.* 2018 10(1): 116-123
3. World Health Organization, Western Pacific region - *Viral hepatitis situation and response in Vietnam* - 2018
4. Awadh AA, Alharthi AA, Alghamdi BA, et al. Coinfection of Hepatitis B and C Viruses and Risk of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *J Glob Infect Dis.* 2024;16(4):127-134.
5. Turati F, Galeone C, Rota M, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014;25(8):1526-1535.
6. Chuang SC, Lee YCA, Wu GJ, Straif K, Hashibe M. Alcohol consumption and liver cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2015;26(9):1205-1231.
7. World Health Organization - Surveillance of viral hepatitis at sentinel hospitals in Vietnam – 2019 (unpublished data)
8. Park H, Shin SK, Joo I, Song DS, Jang JW, Park JW. Systematic Review with Meta-Analysis: Low-Level Alcohol Consumption and the Risk of Liver Cancer. *Gut Liver.* 2020;14(6):792-807.
9. Liu Y, Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):818-824.
10. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention | *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* Accessed March 7, 2026. <https://www.nature.com/articles/s41575-020-00381-6>
11. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):484-495.
12. Geh D, Anstee QM, Reeves HL. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021;8:223-239.
13. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1828-1837.e2.
14. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B - Quyết định 3310/ QĐ-BYT (2019).
15. Khuyến cáo hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam- Tạp chí gan mật Việt Nam số 66 - 2026.

16. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-1718.e1
17. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison to Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2019;28(3):531-538.
18. Piratvisuth T, Hou J, Tanwandee T, et al. Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies. *Hepatology Commun*. 2023;7(11):e0317.
19. Pham TTT, Ho DT, Nguyen TB, Phan HT. Clinical performance of GAAD score, alpha-fetoprotein, and PIVKA-II in diagnosing hepatocellular carcinoma in the Vietnamese cohort. *Discov Oncol*. 2025;16(1):1813.
20. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
21. Fang JH, Xu L, Shang LR, et al. Vessels That Encapsulate Tumor Clusters (VETC) Pattern Is a Predictor of Sorafenib Benefit in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2019;70(3):824-839.
22. Kawasaki J, Toshima T, Yoshizumi T, et al. Prognostic Impact of Vessels that Encapsulate Tumor Cluster (VETC) in Patients who Underwent Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8186-8195.
23. Yoneda N, Sato Y, Kitao A, et al. Epidermal growth factor induces cytokeratin 19 expression accompanied by increased growth abilities in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2011;91(2):262-272.
24. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene*. 2006;25(27):3818-3822.
25. Lai JP, Conley A, Knudsen BS, Guindi M. Hypoxia after transarterial chemoembolization may trigger a progenitor cell phenotype in hepatocellular carcinoma. *Histopathology*. 2015;67(4):442-450.
26. Rhee H, Nahm JH, Kim H, et al. Poor outcome of hepatocellular carcinoma with stemness marker under hypoxia: resistance to transarterial chemoembolization. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2016;29(9):1038-1049.
27. *Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị Ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam 2020 - Quyết định 3129/QĐ-BYT (19/07/2020)*
28. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2025;82(2):315-374.
29. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(5):491-506.

30. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922.
31. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatocellular carcinoma. Version 2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025.
33. Lau G, Obi S, Zhou J, et al. APASL clinical practice guidelines on systemic therapy for hepatocellular carcinoma-2024. *Hepatol Int*. 2024;18(6):1661-1683.
34. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: the 2025 update. *J Hepatol*. Published online Oct 27, 2025
35. Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):583-705.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Vietnam: Hepatocellular Carcinoma. Version 4.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024.
37. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: JSH 2021 update. *J Clin Med*. 2021;10(17):3932.
38. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-1022.
39. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1545-1559.
40. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting (ALPPS). *Ann Surg*. 2012;255(3):405-414.
41. Zhou Y, Zhang Z, Zhao Y, Wu L, Li B. Antiviral Therapy Decreases Recurrence of Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2014;38(9):2395-2402.
42. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: Second International Consensus Conference. *Ann Surg*. 2015;261(4):619-629.
43. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, et al. Comparative short-term benefits of laparoscopic liver resection. *Ann Surg*. 2016;263(4):761-777.
44. V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinomas. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699.
45. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival beyond the Milan criteria: up-to-seven criteria. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35-43.

46. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-1403.
47. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Kyoto criteria. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1636-1642.
48. Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. The 5-5-500 rule. *Hepatology*. 2019;69(6):2457-2467.
49. Majno P, Mentha G, Mazzaferro V, et al. Salvage liver transplantation. *Ann Surg*. 2000;231(6):866-873.
50. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314.
51. Kim Y sun, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol*. 2006;59(3):432-441.
52. Lai ZC, Liang JY, Chen LD, et al. Do hepatocellular carcinomas located in subcapsular space or in proximity to vessels increase the rate of local tumor progression? A meta-analysis. *Life Sci*. 2018;207:381-385.
53. Phạm Minh Thông, Vũ Đăng Lưu và cộng sự. Đồng thuận chuyên gia về điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hoá chất đường động mạch. *Điện quang và y học hạt nhân*, số 57 - 12/2024.
54. Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;9(3):245-260.
55. Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, et al. The Clinical Impact of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy New-FP for Hepatocellular Carcinoma with Preserved Liver Function. *Cancers*. 2022;14(19):4873.
56. Ueshima K, Komemushi A, Aramaki T, et al. Clinical Practice Guidelines for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with a Port System Proposed by the Japanese Society of Interventional Radiology and Japanese Society of Implantable Port Assisted Treatment. *Liver Cancer*. 2022;11(5):407-425.
57. Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (FOHAIC-1). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(5):468-480.
58. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Apisarnthanarax, Smith et al. *Practical Radiation Oncology*, Volume 12, Issue 1, 28 – 51. 2022
59. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1:756-765.

60. Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: A multicenter phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 27:27
61. Park S, Jung J, Cho B, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 13:13.
62. Lee J, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiother Oncol.* 2020;145:63-70.
63. Đồng thuận chuyên gia về điều trị toàn thân bước 1 ung thư biểu mô tế bào gan quá chỉ định phẫu thuật - Hội ung thư thành phố Hồ Chí Minh, tháng 11- 2025.
64. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905
65. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVIDoA2100070
66. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390.
67. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173
68. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca LD, Sangro B, Karachiwala H, Park JW, Gane E, Pinter M, Tai D, Santoro A, Pizarro G, Chiu CF, Schenker M, He A, Wang Q, Stromko C, Hreiki J, Yau T. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. 2024 ASCO Annual Meeting, LBA4008
69. Qin S, Kudo M, Meyer T, Bai Y, Guo Y, Meng Z, et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(12):1651–9
70. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update | Journal of Clinical Oncology. Accessed March 13, 2026.
71. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66
72. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -

fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282–296

73. Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol.* 2010;28(15\_suppl):4008-4008.

74. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: A large multicenter AGEO study. *J Hepatol.* 2013;58(1):81-88.

75. Kudo M, Ueshima K, Saeki I, et al. A Phase 2, Prospective, Multicenter, Single-Arm Trial of Transarterial Chemoembolization Therapy in Combination Strategy with Lenvatinib in Patients with Unresectable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: TACTICS-L Trial. *Liver Cancer.* 2023;13(1):99-112.

76. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2025;405(10474):216-232.

77. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet.* 2025;405(10474):203-215.

78. Dong J, Han G, Ogasawara S, et al. LBA2 TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization (TACE) combined with atezolizumab + bevacizumab (Atezo+Bev) or on-demand TACE alone in patients with systemically untreated, intermediate-to-high burden unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Ann Oncol.* 2025;36:S62.