



Cập nhật chẩn đoán và điều trị Ung thư tế bào gan

Bs. Trần Công Duy Long

Đơn vị Điều trị Ung thư Gan Mật Tụy

Bệnh viện Đại học Y Dược Tp HCM

Ung thư gan ham ăn → kéo DM gan tới nuôi nó (còn TBgan bình thường thì là TM của)

→ CT, MRI cần quang

+ Thủ DM: U sáng, gan tối;
+ Thủ TM: U tối, gan sáng

Ung thư tế bào gan (HCC)



GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance (28/12/2014)

Men
Women
Both sexes
Summary statistics

VIET NAM



Summary statistics (2012)

VIET NAM	Male	Female	Both sexes
Population (thousands)	44387	45342	89730
Number of new cancer cases (thousands)	70.6	54.5	125.0
Age-standardised rate (W)	172.9	114.3	140.4
Risk of getting cancer before age 75 (%)	17.8	11.6	14.5
Number of cancer deaths (thousands)	58.9	35.9	94.7
Age-standardised rate (W)	148.0	76.3	108.7
Risk of dying from cancer before age 75 (%)	15.7	8.4	11.8
5-year prevalent cases, adult population (thousands)	91.6	120.2	211.8
Proportion (per 100,000)	270.7	340.6	306.4
5 most frequent cancers (ranking defined by total number of cases)			
	Liver	Breast	Liver
	Lung	Lung	Lung
	Stomach	Liver	Stomach
	Colorectum	Cervix uteri	Breast
	Nasopharynx	Stomach	Colorectum

- Ung thư gan hay gặp ở BN viêm gan

- Ăn DM, i TM (chui vào TM của → di căn trong gan)

Liver Cancer Group of UMC

Ung thư tế bào gan (HCC)



Tiền lượng bệnh kém

Phát hiện bệnh muộn

Tầm soát (ai cần tầm soát, chiến lược?)

Tiêu chuẩn chẩn đoán ?

Phương pháp điều trị chưa đạt hiệu quả cao

Các phương pháp điều trị ?

Chọn lựa-phối hợp các phương pháp điều trị ?

Chưa phát triển-phổ biến tại các bệnh viện

Theo dõi chăm sóc sau điều trị chưa tốt

Điều trị viêm và xơ gan ?

Phát hiện và điều trị sau tái phát ?

Liver Cancer Group of UMC

Ung thư tế bào gan (HCC)

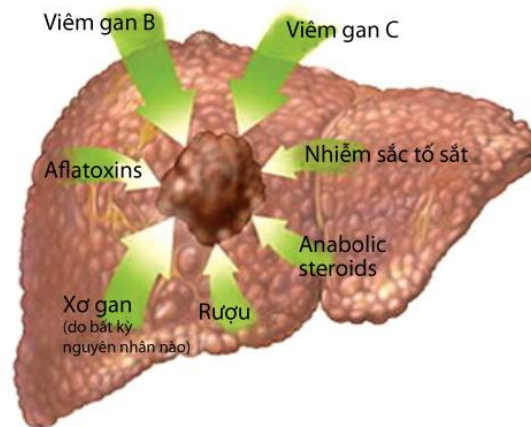


Làm thế nào để

cải thiện bệnh ung thư tế bào gan..?

Liver Cancer Group of UMC

Yếu tố nguy cơ gây ung thư tế bào gan



Liver Cancer Group of UMC

Yếu tố nguy cơ gây ung thư tế bào gan



Table 2. Geographical distribution of main risk factors for HCC worldwide.*

Geographic area	AAIR M/F	Risk factors		Alcohol (%)	Others (%)
		HCV (%)	HBV (%)		
Europe	6.7/2.3	60-70	10-15	20	10
Southern	10.5/3.3				
Northern	4.1/1.8				
North America	6.8/2.3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asia and Africa		20	70	10	10 (Aflatoxin)
Asia	21.6/8.2				
China	23/9.6				
Japan	20.5/7.8	70	10-20	10	10
Africa	1.6/5.3				
WORLD	16/6	31	54	15	

*Updated from Llovet *et al.* [99], according to IARC data [4]. AAIR, age-adjusted incidence rate.

Để cải thiện tiên lượng bệnh HCC..?



- Tiêm chủng phòng ngừa (VGSV B)
- Phát hiện và điều trị viêm gan siêu vi
 - Phát hiện bệnh sớm
 - Điều trị VGSV B,C hiệu quả
- Tầm soát ung thư tế bào gan ở đối tượng có nguy cơ.
 - Đối tượng ..?
 - Chiến lược...?
- Chẩn đoán bệnh sớm
 - Phương tiện chẩn đoán hiện đại (CT, MRI, ...)
- Điều trị tốt
 - Chọn lựa phương pháp thích hợp
 - Hiệu quả
- Theo dõi, phát hiện sớm và điều trị tái phát

Hepatol Int (2010) 4:439–474
DOI 10.1007/s12072-010-9165-7

GUIDELINES

Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma

Epidemiology and risk factors

Recommendations

Patients with cirrhosis due to HBV or HCV are at the highest risk for HCC (2a).

The incidence of HCC was significantly higher in those who were HBeAg positive or have HBV DNA with high loads ($>10^4$ copies/mL) and older than 40 years (2a).

Coinfection with HBV and HCV may have synergistic effect on the development of HCC (2b).

Male sex, aging, and familial history are independent risk factors for HCC (2a).

Chronic and heavy alcohol intake, high body mass index (BMI > 25) and diabetes mellitus leading to liver disease increases the risk for HCC (2b).

of UMC

Tầm soát ung thư tế bào gan



Hepatol Int (2010) 4:439–474
DOI 10.1007/s12072-010-9165-7

GUIDELINES

Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma

Surveillance

Recommendations

Surveillance for HCC in high-risk populations is recommended (2a, B).

Surveillance for HCC should be performed by ultrasonography (US) and α -fetoprotein (AFP) every 6 months (2a, B).

Liver Cancer Group of UMC

Tầm soát ung thư tế bào gan



Evidence-Based Clinical Guidelines in Japan

Consensus Statements

- 1 Patients at high risk for developing HCC should be entered into surveillance programs. The high-risk population is identified in table 2.
- 2 Surveillance for HCC should be performed using both ultrasonography and tumor markers.
- 3 In Japan, 3 tumor markers (AFP, PIVKA-II, AFP-L3) are covered by the national health insurance in clinical settings for HCC surveillance.
- 4 Patients should be screened at 3 to 6 month intervals based on their risk of developing HCC.
- 5 The surveillance interval needs to be shortened for patients at higher risk for HCC, as described in table 3.

Consensus-Based Clinical Practice Manual in 2007
The Japan Society of Hepatology (JSH)

Liver Cancer Group of UMC

Tầm soát ung thư tế bào gan



Ai là đối tượng cần tầm soát?

Table 2. Definition of populations at high risk for HCC

- | | |
|---|--|
| A | Super-high-risk population |
| 1 | Hepatitis B-related liver cirrhosis |
| 2 | Hepatitis C-related liver cirrhosis |
| B | High-risk population |
| 1 | Chronic hepatitis B |
| 2 | Chronic hepatitis C |
| 3 | Liver cirrhosis (causes other than hepatitis B or C virus) |

Consensus-Based Clinical Practice Manual in 2007

The Japan Society of Hepatology (JSH) Cancer Group of UMC

Tầm soát ung thư tế bào gan



Đối tượng có nguy cơ nên tầm soát thế nào ?

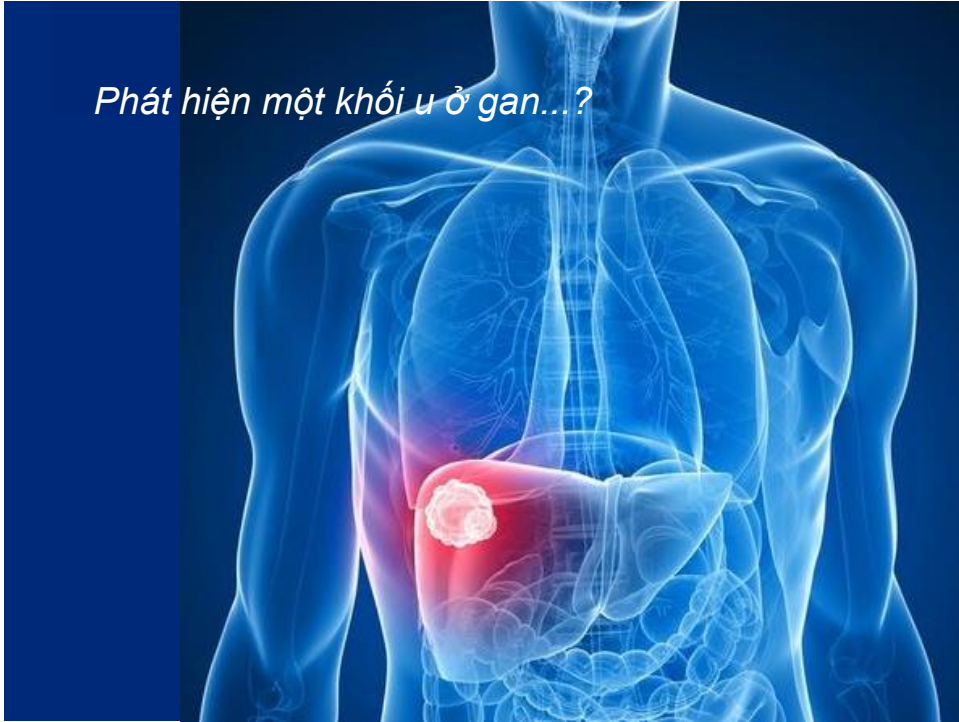
Table 3. Surveillance protocol for early detection of HCC

- | | |
|---|---|
| 1 | Super-high-risk patients:
Every 3–4 months
– Ultrasound examination
– AFP/PIVKA-II/AFP-L3 measurements
Every 6–12 months
– Dynamic CT or dynamic MRI |
| 2 | High-risk patients:
Every 6 months
– Ultrasound examination
– AFP/PIVKA-II/AFP-L3 measurements |

PIVKA-II: Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II. Group of UMC

AFP-L3: AFP lectin fraction measurement

Phát hiện một khối u ở gan...?



Chẩn đoán khối u ở gan...?



- Khối u lành tính
 - U mạch máu của gan (Hemangioma)
 - Focal Nodular Hyperplasia (FNH)
 - U tuyến của gan (Hepatocellular Adenoma)
 -
- Khối u ác tính
 - Ung thư gan nguyên phát
 - Ung thư tế bào gan (Hepato Cellular Carcinoma)
 - Ung thư tế bào ống mật (Cholangio Carcinoma)
 - Ung thư gan thứ phát

Liver Cancer Group of UMC

Chẩn đoán khối u ở gan ?



Tiêu chuẩn chẩn đoán..?

- Sinh thiết khối u ?
- Vai trò AFP...?
- Phương tiện chẩn đoán hiện đại (CT, MRI, ...) ?

Phát hiện, chẩn đoán HCC ở giai đoạn càng sớm

...điều trị càng hiệu quả

...tiên lượng sống tốt hơn

Liver Cancer Group of UMC

Hepatol Int (2010) 4:439–474
DOI 10.1007/s12072-010-9165-7

GUIDELINES

Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma

Tumor markers

Recommendations

α -Fetoprotein alone is not recommended for the diagnosis of HCC (1b, A).

Cutoff value of AFP should be set at 200 ng/mL for diagnosis (1b, A).

Simultaneous measurement of AFP and DCP provides higher sensitivity without decreasing specificity (1b, A).

Liver Cancer Group of UMC

Chẩn đoán HCC điển hình



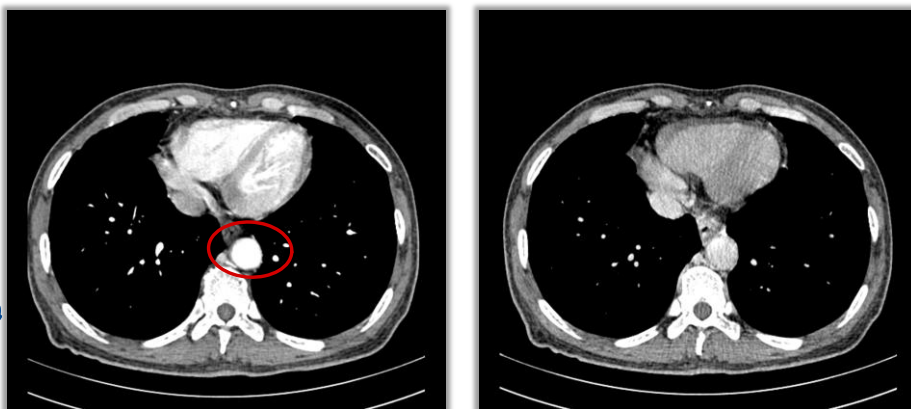
- A Background liver disease (one positive factor)
- Hepatitis B-related liver disease
 - Hepatitis C-related liver disease
 - Liver cirrhosis
- B Tumor markers (at least one positive study)
- AFP >200 ng/ml associated with a rising trend over time
 - PIVKA-II (>40 mAU/ml) with a rising trend over time
 - AFP-L3 (>15%)
- C Typical imaging findings (one positive study)¹
- Arterial phase hypervascularity with portal-venous phase washout on dynamic CT or dynamic MRI
 - Hypervascularity on CTHA with perfusion defect on CTAP

A+B+C, A+C, B+C, C = HCC confirmed; A+B, B = HCC highly suspicious, thus, dynamic CT/MRI is required.

¹ Nodules with atypical imaging study, namely, hypervascular-ity without portal/venous washout or arterial phase hypovascular-ity should undergo further study (as shown in figures 1 and 2).

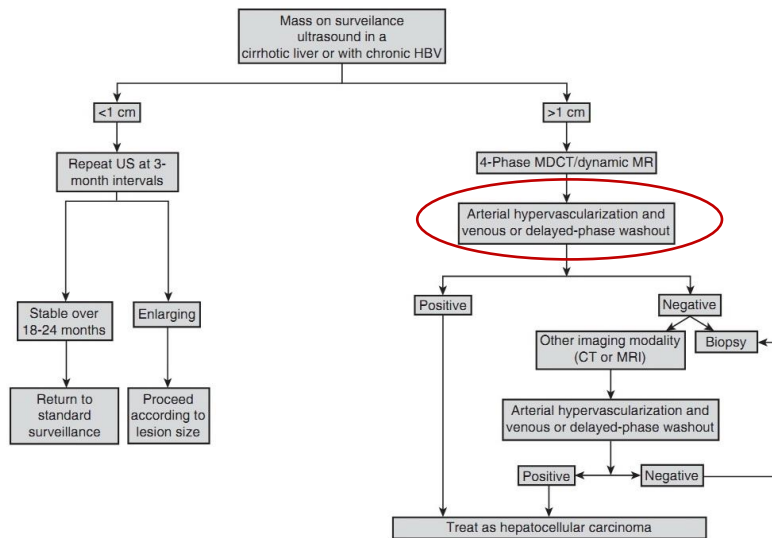
Consensus-Based Clinical Practice Manual in 2007 Liver Cancer Group of UMC
The Japan Society of Hepatology (JSH)

Chẩn đoán HCC điển hình



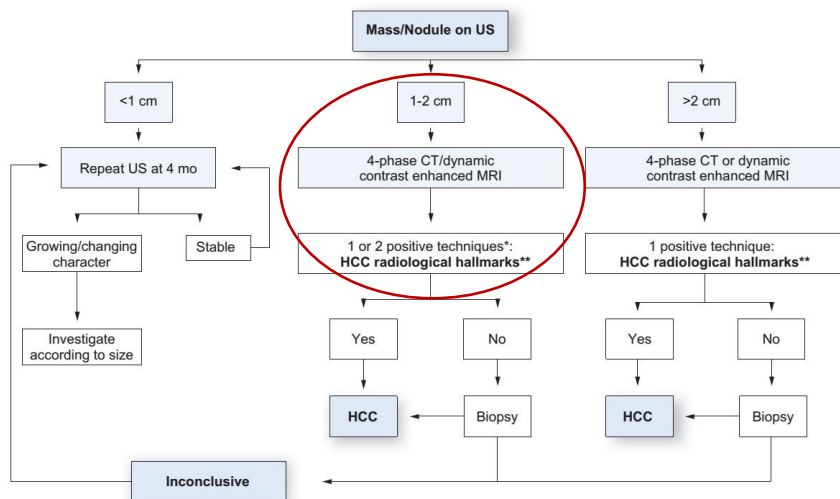
Liver Cancer Group of UMC

Chẩn đoán Ung thư tế bào gan (HCC)



From Bruix J, Sherman M, 2011: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020-1022.

Chẩn đoán Ung thư tế bào gan (HCC)



Clinical Practice Guidelines

2012 EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines
Management of hepatocellular carcinoma



Một số loại u cần phân biệt với HCC ở gan

U mạch máu gan (Liver Hemangioma)

Sang thương tăng sản dạng nốt (Focal Nodular Hyperplasia)

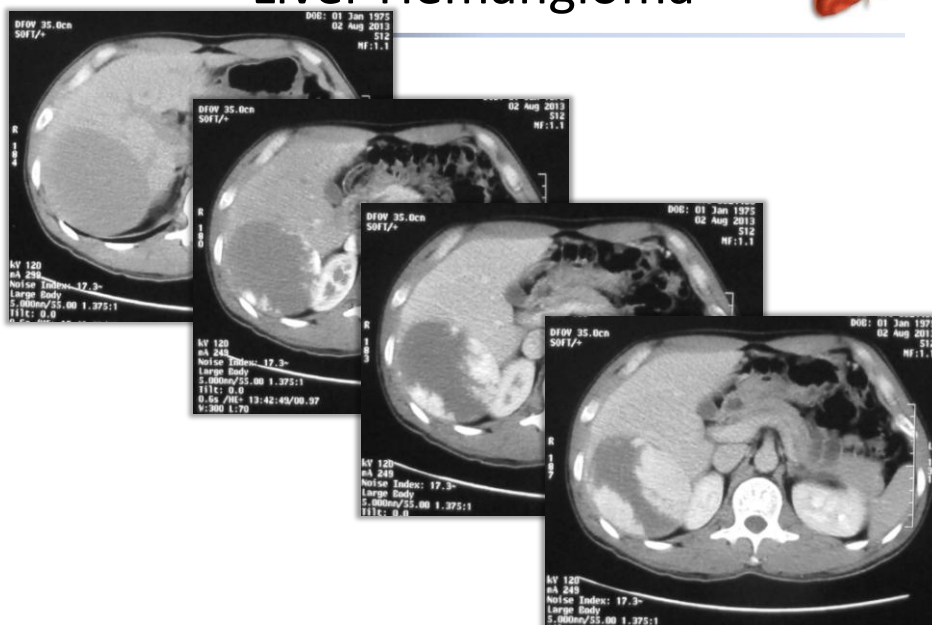
U tuyến gan (Liver Adenoma)

Ung thư đường mật

Ung thư gan thứ phát

Liver Cancer Group of UMC

Liver Hemangioma

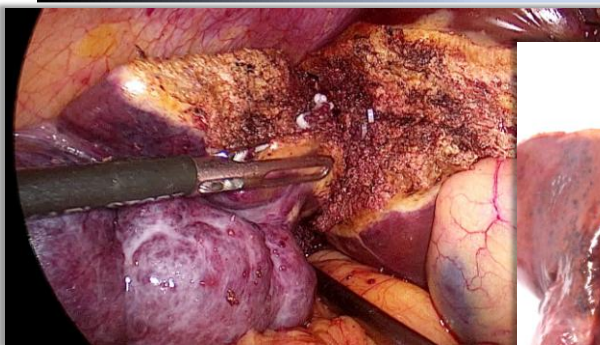


Liver Hemangioma



Liver Cancer Group of UMC

Liver Hemangioma



FNH

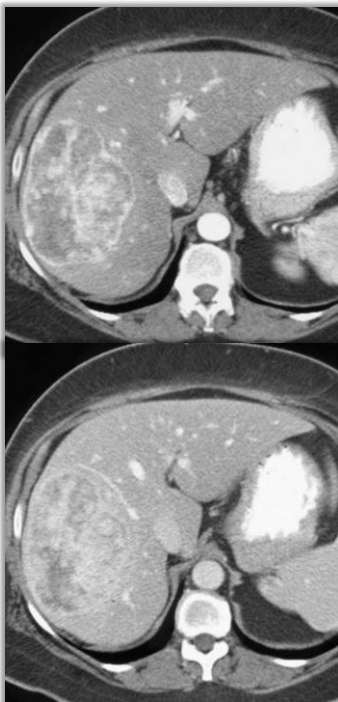
Focal Nodular Hyperplasia



Thì động mạch: Tăng giữ thuốc cản quang
 Thì tĩnh mạch: Đồng hay giảm đậm độ so nhu mô
 Thì muộn: Đồng đậm độ nhu mô
Sẹo trung tâm tăng sáng



Liver Adenoma

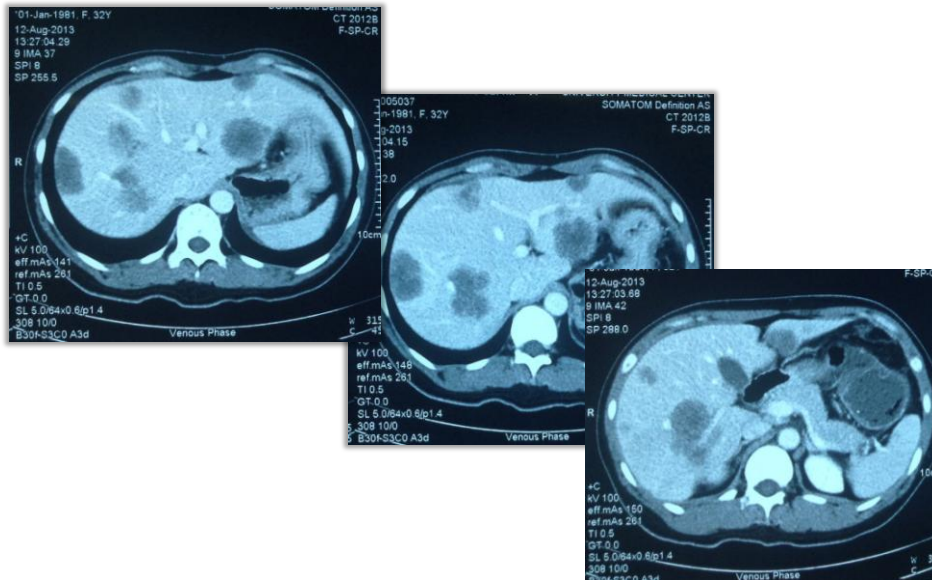


U lành tính thường gặp thứ 3
 Dạng hỗn hợp, vỏ bao rõ, đôi khi xuất huyết ở trong
 Thì động mạch: Tăng quang
 Thì tĩnh mạch, trễ: đồng hoặc giảm so với nhu mô
 Kích thước lớn (8-10, có thể đến 30cm)

Không tiền căn viêm gan siêu vi
 Phụ nữ đang dùng thuốc ngừa thai
 Đôi khi không thể phân biệt với HCC
 Có thể hóa ác (khi lớn hơn 10cm)
 Có chỉ định phẫu thuật cắt bỏ

Liver Cancer Group of UMC

Liver Metastases



Chẩn đoán giai đoạn HCC



- Hầu hết HCC xuất hiện trên nền gan xơ (80-90%)
- Đánh giá giai đoạn ung thư gan cần dựa vào
 - Tình trạng khối u (kích thước, độ xâm lấn)
 - Chức năng gan
 - Tình trạng sức khỏe của bệnh nhân
- Hiện nay có rất nhiều hệ thống đánh giá giai đoạn ung thư gan nhưng chưa hệ thống nào được xem là tốt nhất và tiêu chuẩn chung

Liver Cancer Group of UMC

Chẩn đoán giai đoạn HCC



Table 1. Prognostic variables used in staging systems for hepatocellular carcinoma

Classification	Variables		
	Tumor stage	Liver function	Health status
Okuda stage ¹⁵	50% Liver involvement	Bilirubin Albumin Ascitis	—
French classification ²⁰	Portal invasion AFP	Bilirubin Alkaline phosphatase	Karnofsky
CLIP classification ²¹	50% Liver involvement AFP	Child-Pugh	—
BCLC staging ⁷	Portal invasion Metastases Morphology Okuda	Child-Pugh Portal hypertension Bilirubin	PST
CUPI Index ²²	TNM AFP	Ascites Bilirubin Alkaline phosphatase Fibrosis	Symptoms
TNM staging ²³	Morphology Vascular invasion Metastases		—
JIS score ²⁷	TNM	Child-Pugh	—

Josep M. Llovet. *Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma*
J Gastroenterol 2005; 40:225–235

Liver Cancer Group of UMC

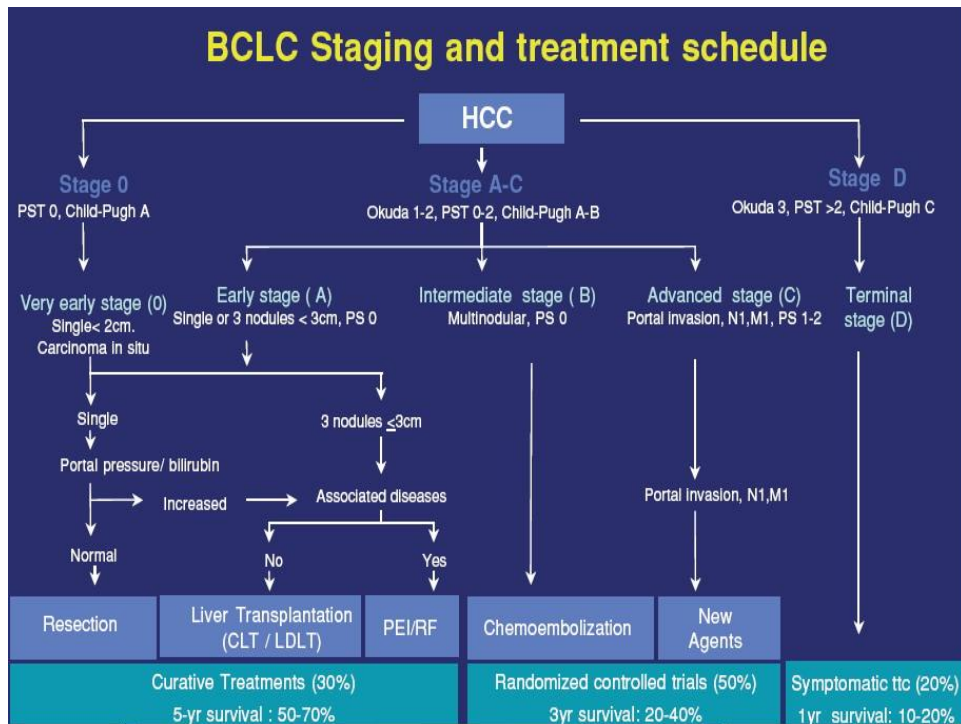
Chẩn đoán giai đoạn HCC



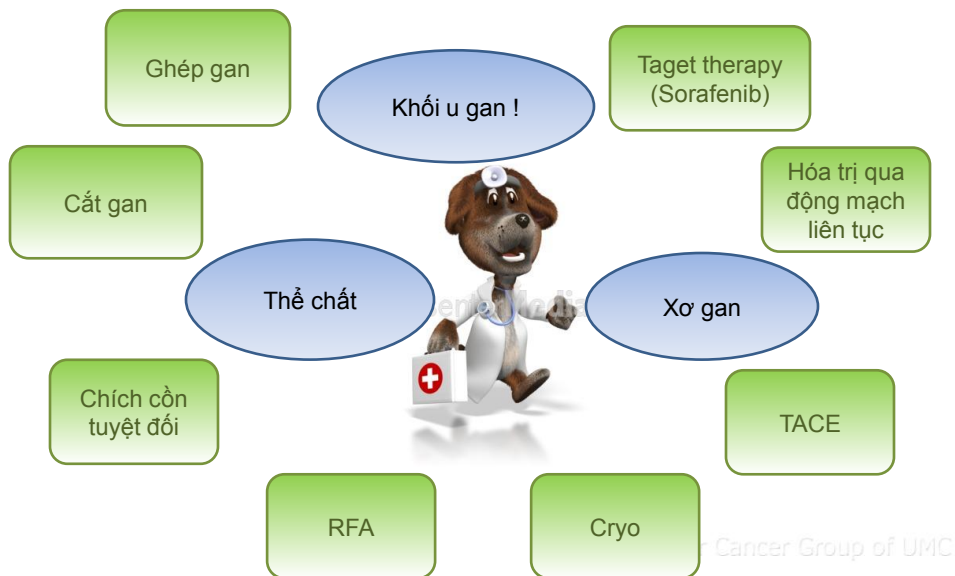
Đánh giá giai đoạn HCC theo BCLC

- Tình trạng thể chất BN (PST)
- Chức năng gan (Child Pugh score)
- Số lượng khối u
- Kích thước khối u
- Mức độ xâm lấn tĩnh mạch cửa
- Di căn xa

Liver Cancer Group of UMC



Chọn phương pháp điều trị...?



Cancer Group of UMC

Ung thư tế bào gan (HCC)



Phương pháp điều trị đa dạng và hiệu quả

- Nhiều phương pháp điều trị mới
(Phẫu thuật, chích cồn, RFA, TACE....)
- Chỉ định và mức độ hiệu quả khác nhau
- Có thể phối hợp để nâng cao hiệu quả
- Mỗi bệnh nhân có chiến lược khác nhau
- Hội chẩn đa chuyên khoa

Liver Cancer Group of UMC

Điều trị ung thư tế bào gan

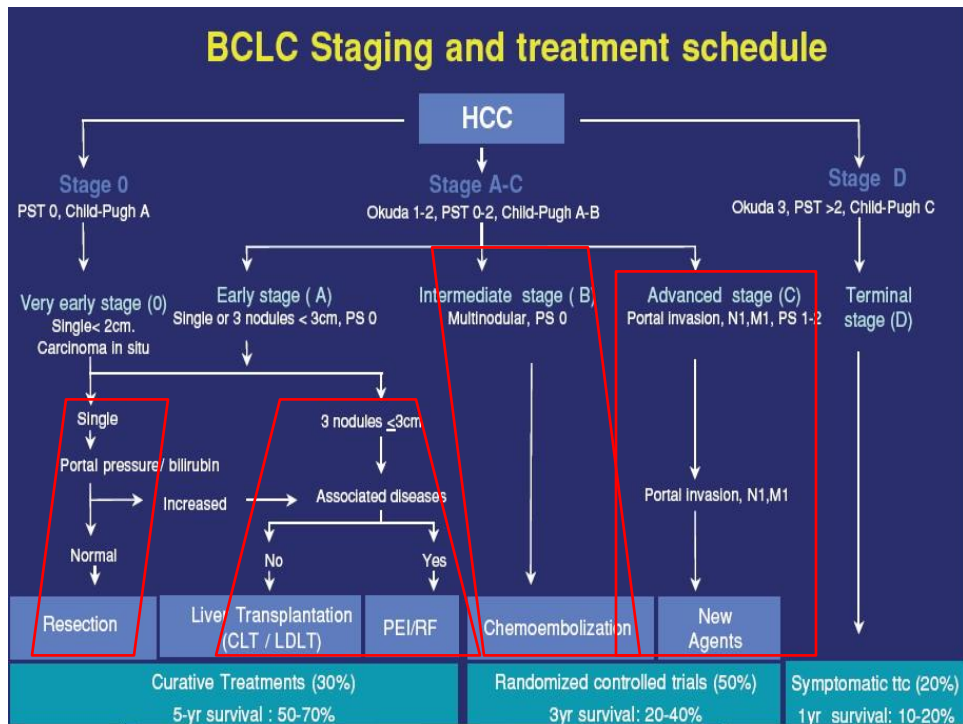


Điều trị triệt để

- Cắt gan
- Ghép gan
- Can thiệp qua da (RFA, PEI theo đúng chỉ định)

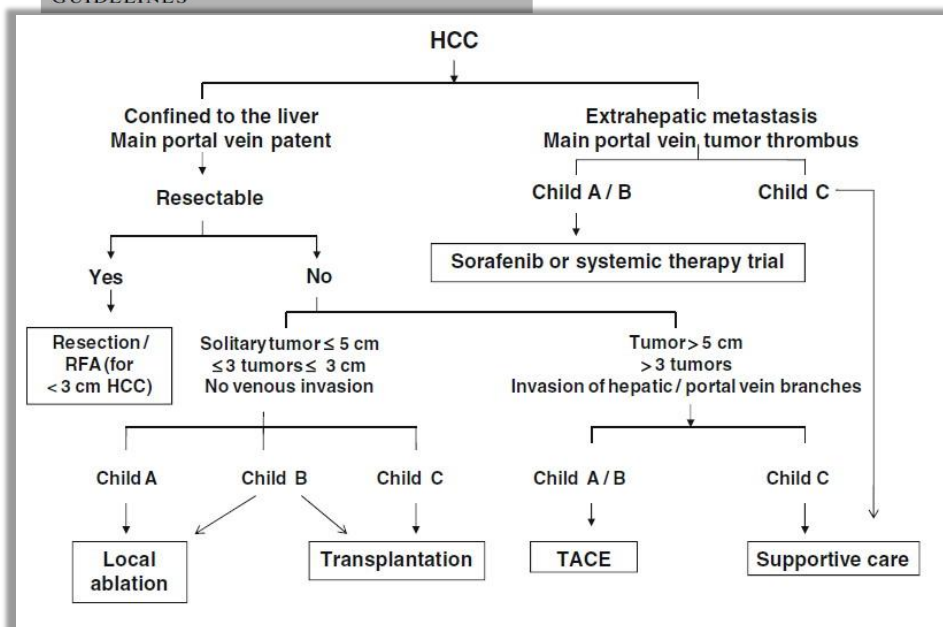
Điều trị giảm nhẹ

- TACE (Bơm hóa chất và làm tắc động mạch gan)
- TAE (Làm tắc động mạch gan)
- Hoá trị tại chỗ liên tục qua động mạch gan
- Liệu pháp nhắm trúng đích (Targeted Therapy)



Hepatol Int (2010) 4:439–474
DOI 10.1007/s12072-010-9165-7

GUIDELINES



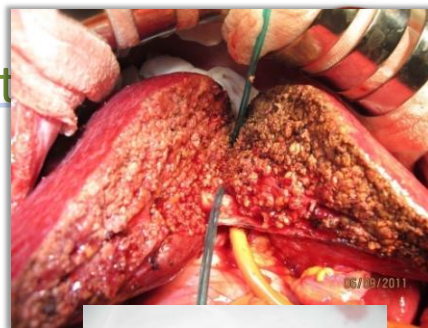
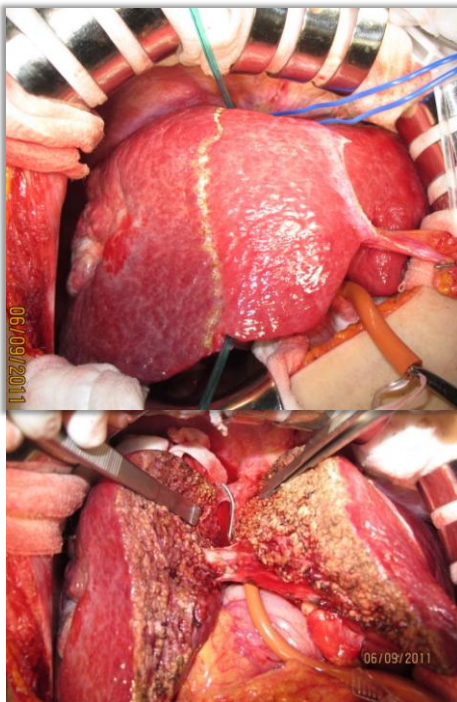
Điều trị **triệt để** ung thư tế bào gan



Phẫu thuật cắt gan

- Là phương pháp được chỉ định cho các bệnh nhân
 - Ung thư gan giai đoạn không quá trễ
 - U đơn độc, còn khả năng cắt bỏ
 - Chức năng gan còn tốt
- Tỷ lệ tử vong dưới 5%
- Sống 5 năm 60-70%
- Tỷ lệ tái phát sau 5 năm 70%

Liver Cancer Group of UMC



UMC

Điều trị **phẫu thuật** ung thư tế bào gan



Chọn lựa bệnh nhân phẫu thuật !!

Làm sao tránh suy gan sau mổ ??

- Hầu hết HCC kèm theo xơ gan
- Khó đánh giá chính xác chức năng gan trước mổ
- Sự mâu thuẫn giữa

Khả năng điều trị triệt để $\geq \leq$ Nguy cơ suy gan

- Chăm sóc sau mổ cắt gan phức tạp
 - Phẫu thuật lớn
 - Chức năng gan kém

Liver Cancer Group of UMC

Điều trị **triệt để** ung thư tế bào gan



Tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân cho phẫu thuật cắt gan
BV Đại Học Y Dược

Chưa có di căn xa

Chưa có thuyên tắc tĩnh mạch cửa

(hoặc có nhưng có thể cắt trọn với khối u)

Child Pugh A

Tiểu cầu $\geq 100\,000/\text{ml}$

Bilirubin $\leq 1,2\text{ mg/dl}$

Tĩnh mạch thực quản chưa dẫn hay độ 1

V gan bảo tồn $\geq 30\text{-}50\%$ V gan chuẩn

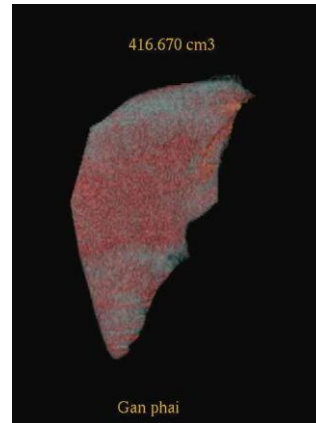
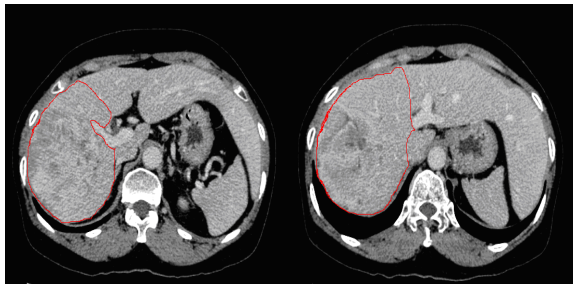
Liver Cancer Group of UMC

Chọn lựa bệnh nhân

Phẫu thuật cắt gan



Đánh giá thể tích gan dự kiến bảo tồn sau mổ
Future Remnant Liver volume (FRL)



Điều trị phẫu thuật ung thư tế bào gan



Nếu thể tích gan dự kiến bảo tồn không đủ ?

- Gan bình thường $FRL/TLV < 30\%$
- Gan xơ $FRL/TLV < 40\%$

Nguy cơ biến chứng và suy gan mất bù cao

Thuyên tắc tĩnh mạch cửa !!

Kỹ thuật đơn giản

Bệnh nhân phục hồi nhanh

Giúp phần gan bảo tồn phì đại hiệu quả sau 3-4 tuần

Tăng khả năng phẫu thuật triệt để

Liver Cancer Group of UMC



Máy DSA,
Kim chọc dò tĩnh mạch cửa
Catheter

Nguyên liệu tắc cửa

Gelform
Histoacryl
Coil
Plug



Kỹ thuật thuyên tắc TM cửa (PVE)

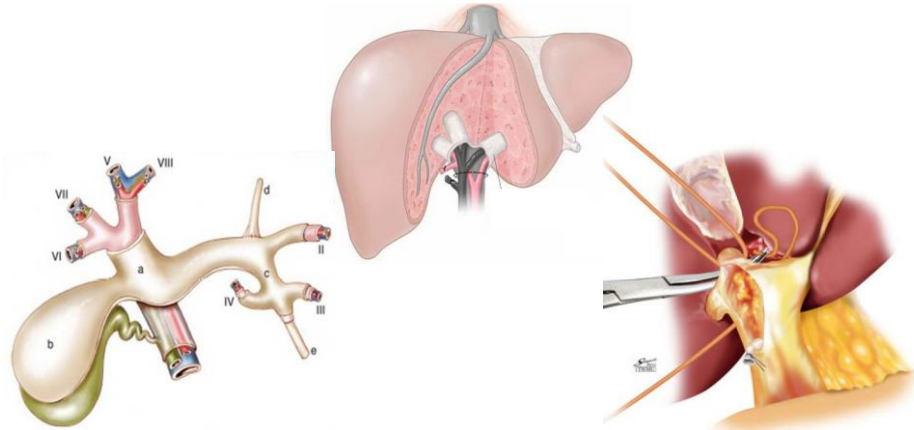


Những tiến bộ trong kỹ thuật cắt gan



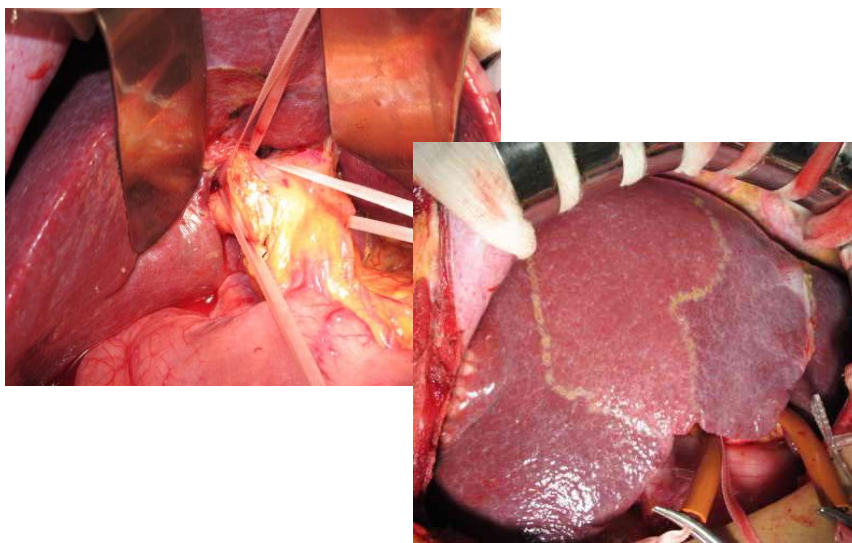
Kỹ thuật phẫu tích cuống gan

Extra-Glissonean approach

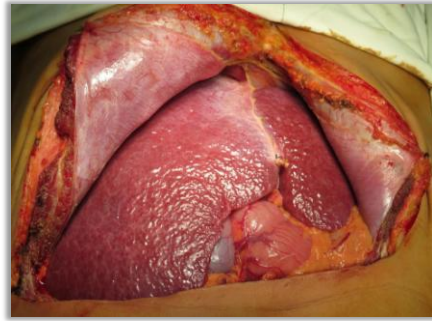
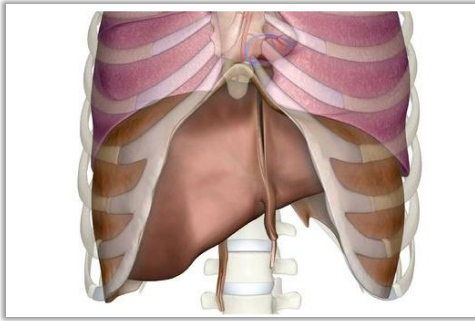


Yamamoto M., Katagiri S., Ariizumi S., Kotera Y., Takahashi Y. (2012), "Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video)". *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 19(1), pp.3-8.

Những tiến bộ trong kỹ thuật cắt gan



Giảm thiểu mức xâm hại của phẫu thuật cắt gan?



Liver Cancer Group of UMC

Phẫu thuật cắt gan nội soi



Liver Cancer Group of UMC

Điều trị **phẫu thuật** ung thư tế bào gan



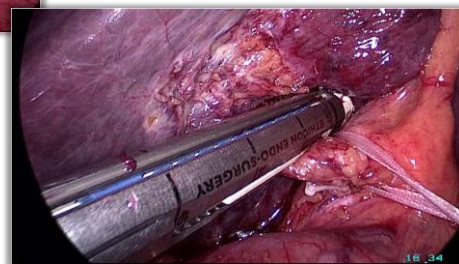
Phẫu thuật cắt gan nội soi

- Phẫu thuật cắt gan mổ mở có độ xâm hại cao
- Phẫu thuật nội soi giảm thiểu tính xâm lấn.



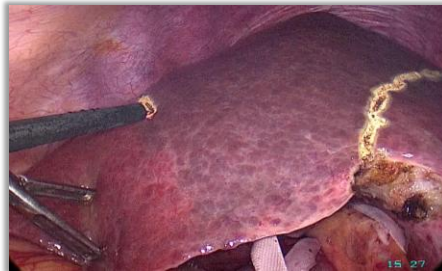
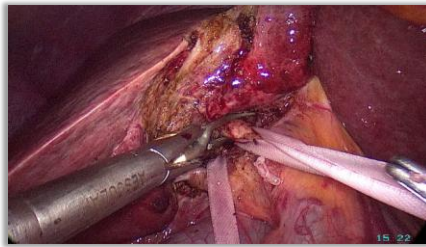
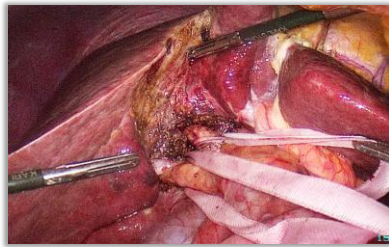
Group of UMC

Phẫu thuật cắt gan nội soi



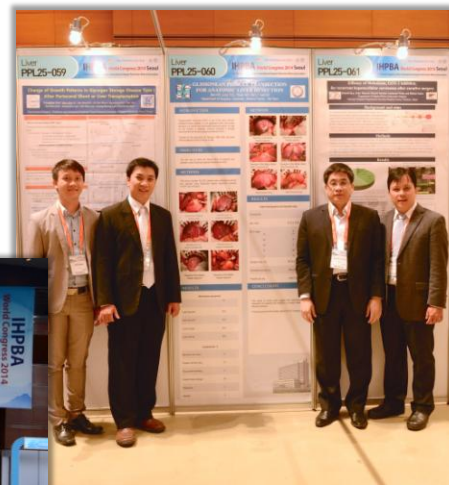
Liver Cancer Group of UMC

Phẫu thuật cắt gan nội soi



Liver Cancer Group of UMC

Phẫu thuật cắt gan nội soi



Liver Cancer Group of UMC

Điều trị triệt để ung thư tế bào gan

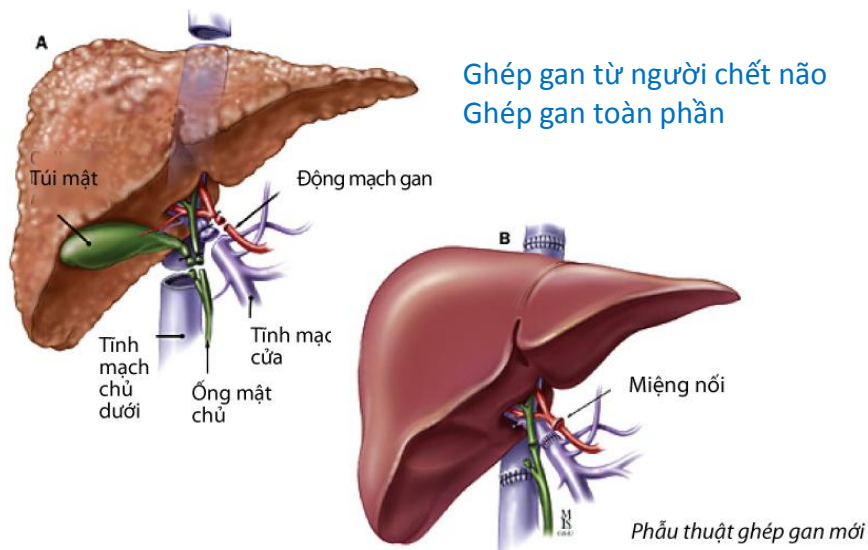


Phẫu thuật ghép gan

- Chỉ định cho các trường hợp bệnh nhân:
 - Ung thư gan đa ổ (dưới 3 khối u)
 - Kích thước nhỏ (dưới 5cm)
 - Xơ gan nặng
- Không những lấy đi khối u mà còn chữa được bệnh gan nền
- Sống 5 năm 50% - 70%
- Tái phát sau 5 năm dưới 15%

Liver Cancer Group of UMC

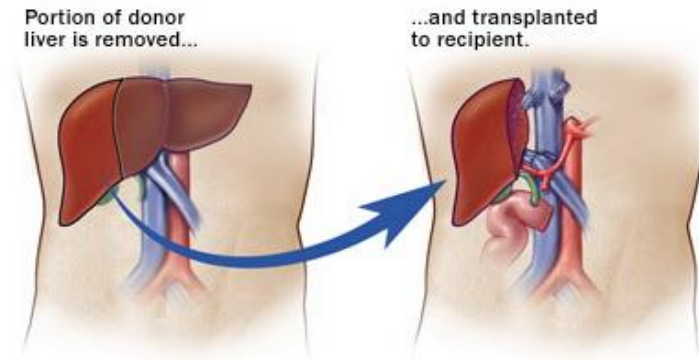
Phẫu thuật ghép gan



Phẫu thuật ghép gan



Ghép gan từ người cho sống-Ghép gan bán phần



Liver Cancer Group of UMC

Điều trị **triệt để** ung thư tế bào gan



Chỉ định ghép gan cho bệnh nhân có HCC

- **Milan criteria**
 - single tumor, <5cm
 - multiple tumor
 - <= 3 tumor
 - largest diameter <3cm
 - No major vessel involvement
- **UCSF criteria**
 - single tumor, <6.5 cm
 - multiple tumor
 - <= 3 tumor
 - largest tumor <4.5cm
 - Total diameter <8cm
 - No major vascular invasion

Liver Cancer Group of UMC

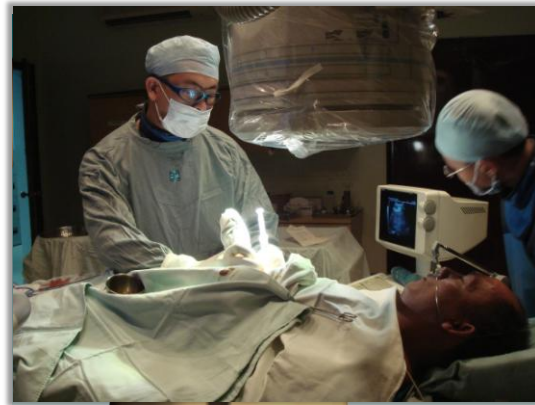
Điều trị **triệt để** ung thư tế bào gan



Can thiệp tại chỗ (Local Ablation)

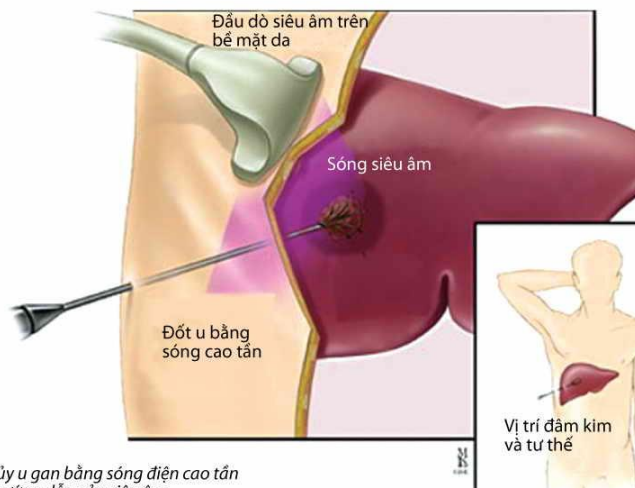
RFA- Radio Frequency Ablation

PEI- Percutaneous Ethanol Perfusion



er Group of UMC

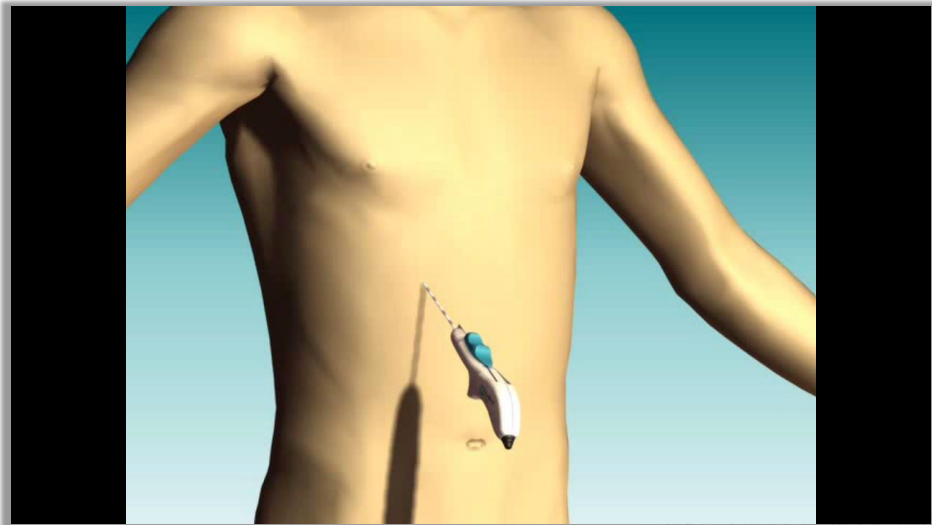
RFA



Đốt hủy u gan bằng sóng điện cao tần
dưới hướng dẫn của siêu âm

JMC

Video RFA



Điều trị **triệt để** ung thư tế bào gan



Can thiệp tại chỗ (Local Ablation)

RFA- Radio Frequency Ablation

PEI- Percutaneous Ethanol Perfusion

Các so sánh ngẫu nhiên có nhóm chứng:

- RFA hiệu quả hơn so với PEI
- RFA kết hợp TACE có hiệu quả hơn thực hiện đơn lẻ

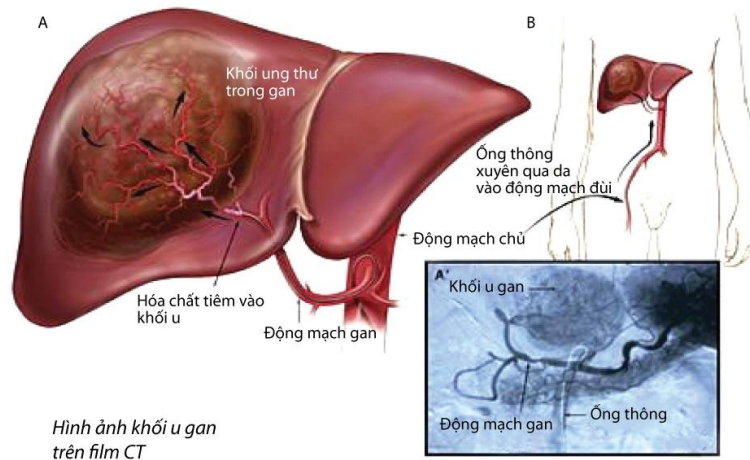
A Systematic Review. The Current Role of Radiofrequency Ablation in the Management of Hepatocellular Carcinoma. (Ann Surg 2009;249: 20–25)

Liver Cancer Group of UMC

Điều trị **giảm nhẹ** ung thư tế bào gan



TACE- Transarterial Chemoembolization



UMC

Điều trị **giảm nhẹ** ung thư tế bào gan



TACE- Transarterial Chemoembolization



Cancer Group of UMC

Điều trị giảm nhẹ ung thư tế bào gan



TACE- Transarterial Chemoembolization

- Đáp ứng của khối u 15-55%
- Ngăn chặn sự tiến triển và xâm lấn vào mạch máu của khối u
- Đối với khối u giai đoạn sớm, kết quả không tốt bằng can thiệp qua da
- Chưa huyết khối tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan
- Child Pugh A hay B

Liver Cancer Group of UMC

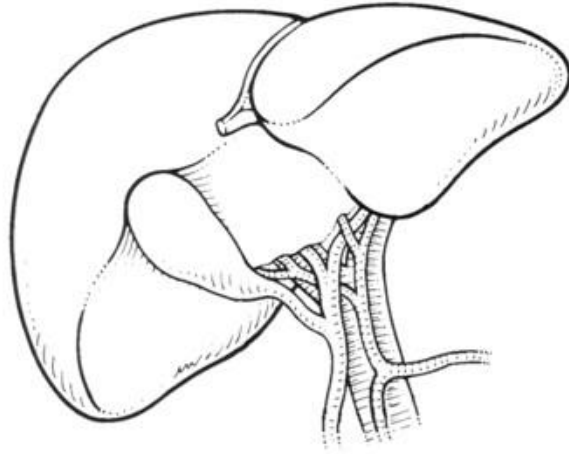
Cập nhật thông tin



1. Kudo M., Okanoue T. (2006), "Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology". *Oncology*, 72, pp.2-15.
2. Omata M., Lesmana L. A., (2010), "Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma". *Hepatology*, 4(2), pp.439-474.
3. Bruix J., Sherman M. (2011), "Management of hepatocellular carcinoma: an update". *Hepatology*, 53(3), pp.1020-1022.
4. Lovet J.M., Ducreux M., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Galle P.R., Dufour J.F., Greten T.F., Raymond E., Roskams T., De Baere T., Ducreux M., Mazzaferro V., Bernardi M., Bruix J., Colombo M., Zhu A. (2012), "EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma". *J Hepatology*, 56(4), pp.908-943.

Liver Cancer Group of UMC

Chân thành cảm ơn quý đồng nghiệp



*Đơn vị Điều trị Ung thư Gan Mật Tụy
Bệnh viện Đại học Y Dược*