CẬP NHẬT CÁC HỆ THỐNG GIAI ĐOẠN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN (TỔNG QUAN)

Vũ Minh Thắng; Mai Hồng Bàng***

Trần Việt Tú; Nguyễn Tiến Thịnh***

TÓM TẮT

Bài báo cập nhật và cung cấp các hệ thống giai đoạn ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan. Thực hiện tìm kiếm trên Medline/PubMed, thu thập, trình bày các hệ thống giai đoạn UTBM tế bào gan chủ yếu đang được sử dụng trên toàn cầu. Tổng số 38 bài báo, trong đó 20 bản gốc của 15 hệ thống hợp nhất cùng 28 bài khác còn lại đã được cập nhật (từ 1973 - 2011) trên phạm vi toàn cầu. Bốn hệ thống hợp nhất cho dự đoán tiên lượng UTBM tế bào gan đang được sử dụng nhiều nhất như Okuda, điểm CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), điểm JIS (Japanese Integrated Staging), giai đoạn BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) cùng với hệ thống mới điểm bm-JIS (biomarker-JIS) có nhiều triển vọng được trình bày trong nghiên cứu này.

* Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan; Giai đoạn ung thư; Hệ thống giai đoạn chẩn đoán.

UPDATE STAGING SYSTEMS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (REVIEW)

SUMMARY

The author used the key words searching Medline/PubMed, collect, display stage systems of hepatocellular carcinoma being used world-wide. Results and conclusions: The total number of 38 papers, including 20 of the 15 original unified systems with all other remaining 28 have been updated (from 1973 to 2011) on a global scale. Four integrated systems for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma are being used most as Okuda, the CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program), the JIS score (Japanese Integrated Staging), BCLC stage (Barcelona Clinic Liver Cancer) along with the new system, the bm-JIS (biomarker-JIS) are more likely to potentially has been showed.

** Key words: Hepatocellular carcinoma; Tumor staging; Prognostic staging system.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là bệnh phổ biến thứ 6 và là nguyên nhân thứ 3 liên quan đến tử vong do tất cả các loại ung thư gây ra trên phạm vi toàn cầu. Sau khi có chẩn đoán xác định, điều quan trọng đầu tiên phải làm đó là đánh giá giai đoạn bệnh, để áp dụng phương pháp điều trị phù hợp nhất và ngăn ngừa điều trị quá mức.

** Bệnh viện 103*

*** Bệnh viện TWQĐ 108*

Phản biện khoa học: GS. TS. Lê Trung Hải

Tuy nhiên, UTBM tế bào gan là một bệnh có nhiều yếu tố gây nhiễu làm cho việc đánh giá giai đoạn bệnh trở nên vô cùng phức tạp. Chính vì thế trên thế giới đã công bố và sử dụng trên 15 hệ thống giai đoạn khác nhau cho dự đoán tiên lượng UTBM tế bào gan. Bài báo này cập nhật về hệ thống các giai đoạn UTBM tế bào gan. Việc nắm rõ các hệ thống giai đoạn chủ yếu sẽ giúp cho bác sỹ dễ dàng trong nghiên cứu, chẩn đoán và điều trị UTMB tế bào gan một cách hiệu quả.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thu thập các bài báo được thực hiện qua tìm kiếm trên hệ cơ sở dữ liệu Medline/ PubMed, bằng cách sử dụng các từ khóa "hepatocellular carcinoma", "liver cancer", "tumor staging", "prognostic staging system", "comparison of staging classifications", "comparison of prognostic staging systems", "therapy", "treatment for hepatocellular carcinoma". Chúng tôi đã thu thập và sàng lọc từ 1973 - 2011 được 38 bài báo quốc tế về hệ thống giai đoạn UTBM tế bào gan và các nội dung liên quan (trong đó 20 bản gốc của 15 hệ thống hợp nhất và 18 bài khác). Bài viết này chỉ cập nhật và trình bày các hệ thống giai đoạn chủ yếu đang được sử dụng trên toàn cầu cho dự đoán tiên lượng UTBM tế bào gan.

HỆ THỐNG GIAI ĐOẠN UTBM TẾ BÀO GAN

Hệ thống giai đoạn là chìa khóa để dự đoán tiên lượng của BN ung thư và để phân tầng BN theo các biến tiên lượng trong thiết kế của các thử nghiệm lâm sàng để xác định xác suất sống sót tổng thể của bệnh nhân trước khi điều trị. Cuối cùng, là hướng dẫn phương pháp điều trị và cho phép so sánh khách quan giữa các kết quả nghiên cứu. Hệ thống giai đoạn sẵn có hiện nay đang tập trung vào đánh giá bốn yếu tố chính: giai đoạn hay gánh nặng khối u; chức năng còn lại của gan; sức khỏe chung của người bệnh và hiệu quả điều trị.

CÁC HỆ THỐNG ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG GAN

Hai hệ thống đánh giá chức năng gan, bao gồm: hệ thống điểm Child-Turcotte-Pugh (CTP) và định lượng tỷ lệ ICG R_{15} (Indocyamine green rate at 15 min) thay thế hội chứng não gan trong hệ thống điểm CTP đang được sử dụng nhiều nhất. Ngoài ra, điểm MELD (The Model for End-Stage Liver Disease), điểm MELD-Na và điểm MELDNa hiện cũng đang được đưa vào để đánh giá chức năng gan.

HỆ THỐNG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG THỂ CHẤT

Hệ thống đánh giá tình trạng thể chất ECOG/WHO (Eastern Co-operative Oncology GroupL)/(World Health Organization) đã được rút gọn còn từ 0 điểm (hoàn toàn khỏe mạnh) đến 5 điểm (tử vong). Điểm ECOG/WHO hiện đang được sử dụng để đánh giá BN ung thư nói chung điều trị hóa chất và xạ trị.

** Định nghĩa tình trạng thể chất ở BN ung thư theo ECOG/WHO:*

Hoạt động bình thường: 0 điểm.

Có các triệu chứng, nhưng gần như hoạt động đầy đủ: 1 điểm.

Thời gian nằm trên giường < 50%, có khả năng tự chăm sóc nhưng không thể thực hiện hoạt động làm việc: 2 điểm.

Giới hạn trong giường hoặc ghế > 50% giờ thức dậy, hạn chế tự chăm sóc: 3 điểm.

Hoàn toàn nằm liệt trên giường: 4 điểm.

HỆ THỐNG GIAI ĐOẠN KHỐI U TNM

Trong tất cả các hệ thống giai đoạn khối u TNM (Tumor Node Metastasis): UICC (International Union Against Cancer)/AJCC (American Joint Committee on Cancer: AJCC)/LCSGJ (Liver Cancer Study Group of Japan), chỉ có hệ thống TNM/LCSGJ phiên bản 4 đã được chứng minh là tốt nhất và được Hội nghị Gan học Nhật Bản đưa vào quy trình hướng dẫn thực hành năm 2007) cho quản lý lâm sàng BN UTBM tế bào gan tại Nhật Bản.

Bảng 1: Định nghĩa giai đoạn TNM theo nhóm nghiên cứu ung thư gan Nhật Bản (The Liver Cancer Study Group of Japan: LCSGJ) cho UTBM tế bào gan.

YẾU TỐ T	I = đơn khối; II = đường kính khối u < 2 cm; III = không dính líu đến mạch máu	TNM	T1 N0 M0
			T2 N0 M0
			T3 N0 M0
			T4 N0 M0/ bất cứ T N1 M0
T1	Đáp ứng 3 yếu tố	Giai đoạn	Giai đoạn I
T2	Đáp ứng 2 yếu tố		Giai đoạn II
T3	Đáp ứng 1 yếu tố		Giai đoạn III
T4	Đáp ứng 0 yếu tố		Giai đoạn IV-A

TNM: Primary Tumor (T), Regional Lymph Nodes (N), Distant Metastasis (M)

CÁC HỆ THỐNG GIAI ĐOẠN HỢP NHẤT

Kể từ khi hệ thống hợp nhất lần đầu tiên do Okuda và CS đề xuất năm 1985, đến nay đã phát triển được một loạt các hệ thống mới, như điểm CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), giai đoạn BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), điểm GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire), mô hình VISUM-HCC (Vienna Survival Model for Hepatocellular Carcinoma), điểm CUPI (Chinese University Prognostic Index), điểm JIS (Janese Integrated Staging), điểm bm-JIS (biomarker-JIS), điểm SLiDe (Stage Liver damage De-gamma-carboxy prothrombin), điểm Tokyo, toán đồ US (United States) [8], điểm ALCPS (Advanced Liver Cancer Prognostic System), hệ thống CIS (China Integrated Score), điểm 12 mô hình TTV (Total Tumor Volume) cơ bản và hệ thống Eastern.

MỘT SỐ HỆ THỐNG HỢP NHẤT CHỦ YẾU

1. Hệ thống giai đoạn Okuda.

Ra đời từ năm 1985, đây là hệ thống đầu tiên bao gồm các yếu tố chức năng gan và gánh nặng khối u, nó được chấp nhận và sử dụng rộng rãi trong một thời gian dài ở nhiều nước trên thế giới.

Bảng 2: Định nghĩa hệ thống điểm giai đoạn Okuda cho UTBM tế bào gan.

CÁC YẾU TỐ	ĐIỂM SỐ	
	0	1
Kích thước khối u	< 50% mô gan	> 50% mô gan
Cổ trướng	Không	Có
Albumin (g/l)	> 30g/l	< 30g/l
Bilirubin (µg/l)	< 50%	> 50%

Tổng các yếu tố có được 4 điểm và chia thành: giai đoạn Okuda I: 0 điểm; giai đoạn Okuda II: 1 - 2 điểm; giai đoạn Okuda III: 3 - 4 điểm.

HỆ THỐNG ĐIỂM CLIP (Cancer of the liver Italian program)

Hệ thống điểm CLIP được công bố lần đầu tiên 1998 và đã được sử dụng rộng rãi ở nhiều khu vực trên thế giới.

Bảng 3: Định nghĩa hệ thống điểm CLIP cho UTBM tế bào gan.

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG	ĐIỂM SỐ		
	0	0	2
Giai đoạn CTP	A	B	C
Hình thái khối u	U đơn độc và mở rộng ≤ 50%	Đa khối u và mở rộng ≤ 50%	Khối u lớn hoặc mở rộng > 50%
AFP (ng/ml)	< 400	≤ 400	
Huyết khối tĩnh mạch cửa	Không	Có	

HỆ THỐNG GIAI ĐOẠN BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Hệ thống giai đoạn BCLC công bố lần đầu năm 1999, đến nay đã phát triển thêm được 3 phiên bản. Hệ thống BCLC được xem như là hệ thống đạt tiêu chuẩn, đang được ứng dụng trong thiết kế thử nghiệm và quản lý lâm sàng UTBM tế bào gan ở các nước Phương Tây.

Bảng 4: Hệ thống giai đoạn BCLC.

GIAI ĐOẠN	GÁNH NẶNG KHỐI U (tumor burden) [11] (số lượng và kích thước khối u, thâm nhiễm mạch máu/huyết khối tĩnh mạch cửa, hạch vùng, di căn xa)			LIÊN KẾT ĐIỀU TRỊ
Rất sớm (0)	1 khối < 2 cm (ung thư biểu mô tại chỗ)	Tăng huyết áp tĩnh mạch cửa hoặc bilirubin	Không	Cắt u gan
				Ghép gan/PEI/RFA
Sớm (A)	1 khối (≤ 5 cm) hoặc 3 khối (mỗi < 3 cm)	Tăng huyết áp tĩnh mạch cửa hoặc bilirubin	Không	Ghép gan
			Có	PEI/RFA
Trung gian (B)				
PTS 0 CTP A Okuda I -II	Khối u lớn hoặc nhiều khối u, không thâm nhiễm mạch máu lớn, không huyết khối nhánh cửa chính			TACE
Tiến triển (C)				
PTS 1 - 2 CTP C Okuda II	Khối u lớn hoặc đa khối u	Thâm nhiễm mạch máu, hạch vùng, di căn	Không	TACE
			Có	Thử nghiệm†
Cuối (D)				
PTS 3 - 4 CTP C Okuda III	Khối u phát triển mở rộng			Điều trị triệu chứng

Ký hiệu: †: ngẫu nhiên với các chất mới. Các chữ viết tắt: CTP: Child-Turcotte-Pugh; RFA: Radiofrequency Ablation; PTS: Performance Status Test; PEI: Percutaneous Ethanol Injection; TACE: Transarterial Chemoembolization.

(Nguồn từ: Llovet J.M. et al. 2003, 362 (9399), pp.1907-1917).

HỆ THỐNG ĐIỂM JIS
(Japan Integrated Staging)

Hệ thống điểm JIS [18] *(bảng 4)* đã hợp nhất hệ thống giai đoạn TNM LCSGJ phiên bản 4 *(bảng 1)* và hệ thống điểm CTP. Hệ thống điểm JIS được xem như đạt tiêu chuẩn và đang được sử dụng rộng rãi tại Nhật Bản.

Bảng 5: Định nghĩa hệ thống điểm JIS cho UTBM tế bào gan.

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG	ĐIỂM SỐ			
	0	1	2	3
Giai đoạn CTP	A	B	C	-
Giai đoạn TNM theo LCSGJ	I	II	III	IV

JIS: Japan Integrated Staging

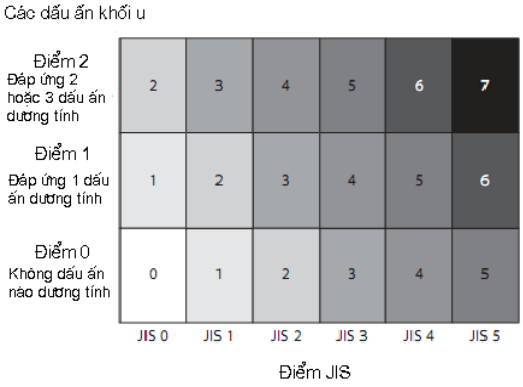
Các điểm JIS được tính bằng tổng điểm giai đoạn TNM (giai đoạn I, II, III, và IV được ấn định điểm 0, 1, 2, và 3 tương ứng) và giai đoạn CTP (A, B, và C được ấn định điểm 0, 1 và 2 tương ứng). Tổng cộng có được 6 loại điểm JIS: 0, 1, 2, 3, 4 và 5.

C□C H□ TH□NG M□I

Trong 4 hệ thống phân loại mới được đề xuất gần đây có hệ thống điểm bm-JIS (biomarker-JIS) và hệ thống điểm 12 mô hình tiên lượng tổng thể tích khối u (Total Tumor Volume: TTV) cơ bản có triển vọng. Đặc biệt hệ thống điểm bm-JIS đang được coi là hệ thống mới có nhiều triển vọng nhất cho phân loại đạt tiêu chuẩn ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương.

HỆ THỐNG ĐIỂM bm-JIS
(biomarker-JIS)

Hệ thống điểm bm-JIS được hợp nhất giữa hệ thống điểm JIS với ba dấu ấn sinh học (biomarker) AFP (Anpha Fetoprotein), AFP-L3 (Lens culinaris Agglutinin-Reactive) và DCP (des-gamma-carboxy prothrombin). Hệ thống điểm bm-JIS đang được coi là hệ thống mới có triển vọng nhất cho một phân loại đạt tiêu chuẩn ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương [26].



Hình 1: Định nghĩa hệ thống điểm bm-JIS (biomarker-JIS) từ 0 - 7 điểm.

Các điểm bm-JIS (Biomarkers-JIS) thu được bằng cách kết hợp các điểm JIS 0, 1, 2, 3, 4 và 5 với 3 điểm dấu ấn khối u (0, 1 và 2 hoặc 3 dấu ấn khối u dương tính chỉ định cho 1, 2 và 3 điểm tương ứng).

KẾT LUẬN

Chúng tôi đã thu thập và sàng lọc (từ 1973 - 2011) được tổng số 38 bài báo trên phạm vi toàn cầu, trong đó 20 bản gốc của

15 hệ thống hợp nhất, 27 bài phân tích đánh giá các hệ thống giai đoạn, 1 bài thống kê ung thư. 4 hệ thống hợp nhất cho dự đoán tiên lượng UTBM tế bào gan đang được sử dụng nhiều nhất như Okuda, điểm CLIP, điểm JIS, giai đoạn BCLC cùng với hệ thống mới điểm bm-JIS (biomarker-JIS) có nhiều triển vọng đã được cập nhật và trình bày. Đây là bài báo cập nhật về hệ thống các giai đoạn UTBM tế bào gan. Việc nắm rõ các hệ thống giai đoạn chủ yếu sẽ giúp cho bác sỹ dễ dàng trong nghiên cứu, chẩn đoán và điều trị UTMB tế bào gan một cách hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arii S. et al. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Hepatol Res. 2010, 40 (7), pp.667-685. PMID: 20633193.

2. Biggins S.W. et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into meld. Gastroenterology. 2006, 130 (6), pp.1652-1660. PMID: 16697729.

3. Blagden S.P. et al. Performance status score: Do patients and their oncologists agree? Br J Cancer. 2003, 89 (6), pp.1022-1027. PMID: 12966419.

4. Bruix J. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 Easl Conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001, 35 (3), pp.421-430. PMID: 11592607.

5. Bruix J., Llovet J.M. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002, 35 (3), pp.519-524. PMID: 11870363.

6. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005, 42 (5), pp.1208-1236. PMID: 16250051.

7. Cho C.S. et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg. 2008, 206 (2), pp.281-291. PMID: 18222381.

8. Dohmen K. Many staging systems for hepatocellular carcinoma: evolution from Child-Pugh, Okuda to SLiDe. J Gastroenterol Hepatol. 2004, 19 (11), pp.1227-1232. PMID: 15482527.

9. Farinati F. et al. Early and very early hepatocellular carcinoma: when and how much do staging and choice of treatment really matter? A multi-center study. BMC Cancer. 2009, 9, p.33. PMID: 19171074.

10. Forner A. et al. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis. 2010, 30 (1), pp.61-74. PMID: 20175034.

11. Hsu C.Y. et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: The Taipei integrated scoring system. J Hepatol. 2010, 53 (1), pp.108-117. PMID: 20451283.

12. Huo T.I. et al. Proposal of a modified cancer of The Liver Italian Program staging system based on the model for end-stage liver disease for patients with hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. Am J Gastroenterol. 2006, 101 (5), pp.975-982. PMID: 16573785.

13. Huo T.I. et al. The model for end-stage liver disease-based Japan integrated scoring system may have a better predictive ability for patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional

therapy. Cancer. 2006, 107 (1), pp.141-148. PMID: 16708358.

14. Jemal A. et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011, 61 (2), pp.69-90. PMID: 21296855.

15. Kim W.R. et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008, 359 (10), pp.1018-1026. PMID: 18768945.

16. Kitai S. et al. A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: Value of the biomarker combined Japan integrated staging score. Intervirology. 2008, 51 (1), pp.86-94. PMID: 18544953.

17. Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP Score): Its value and limitations and a proposal for a new staging system, the Japan integrated staging score (JIS score). J Gastroenterol. 2003, 38 (3), pp.207-215. PMID: 12673442.

18. Kudo M. et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The Jis score compared with the Clip score. Hepatology. 2004, 40 (6), pp.1396-1405. PMID: 15565571.

19. Kudo M., Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan society of hepatology. Oncology. 2007, 72 (1), pp.2-15. PMID: 18087177.

20. Leung T.W. et al. Construction of the Chinese University prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system and the cancer of the liver Italian program staging system: A study based on 926 patients. Cancer. 2002, 94 (6), pp.1760-1769. PMID: 11920539.