

## TỔNG QUAN: GHÉP GAN CHO UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN: TỪ MILAN 1996 ĐẾN METROTICKET 2018

*Nguyễn Quang Nghĩa\**; *Ninh Việt Khải\**  
*Nguyễn Tiến Quyết\**; *Nguyễn Văn Xuyên\*\**

### TÓM TẮT

Ung thư gan nguyên phát là một trong những chỉ định chính của ghép gan. Việc lựa chọn bệnh nhân chính xác sẽ giúp có kết quả lâu dài tốt với tỷ lệ sống sau 5 năm trên 70%. Từ tiêu chuẩn Milan 1996 (1 u < 5 cm; không quá 3 u và không quá 3 cm kích thước) đến nay đã có nhiều thay đổi. Mazzaferro (tác giả của tiêu chuẩn Milan) đưa ra những tiêu chuẩn mới: Up-to-7 năm 2009 (tổng số lượng và kích thước u dưới 7) và AFP-UTS (kết hợp AFP và tổng số lượng với kích thước u) để tránh bỏ sót bệnh nhân ung thư gan nguyên phát có cơ hội được ghép gan. Có thể truy cập [www.hcc-olt-metroticket.org](http://www.hcc-olt-metroticket.org) để tính toán xác suất sống 5 năm sau ghép gan của bệnh nhân ung thư gan nguyên phát.

\* Từ khóa: Ung thư gan nguyên phát; Ghép gan; Milan 1996; Metroticket 2018.

### ***Review: The Indication for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: From the Criteria in Milan in 1996 to Metroticket in 2018***

#### **Summary**

*Hepatocellular carcinoma is an important indication for liver transplantation. The exact selection of the patients will provide the best long-term result with a 5-year overall survival rate of at least 70%. From the Milan criteria in 1996 (a single lesion < 5 cm or up to 3 lesions with none > 3 cm) until now there are a lot of changes. Mazzaferro (the author of the Milan criteria) proposed some new criteria: Up-to-7 in 2009 (the sum of the size and number of tumors < 7) and AFP-UTS (the combination of AFP and the sum of size and number of tumors), in order to avoid missing out the patients with hepatocellular carcinoma who can benefit from the liver transplantation. To predict the 5-year survival rate online, please visit [www.hcc-olt-metroticket.org](http://www.hcc-olt-metroticket.org).*

\* *Keywords: Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Milan 1996; Metroticket 2018.*

### **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Kể từ khi T.E Starzl thực hiện thành công ca ghép gan đầu tiên năm 1963, ghép gan được phát triển và chỉ định cho những trường hợp bệnh lý gan giai đoạn

cuối gồm xơ gan và ung thư gan. Ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) phần lớn xuất hiện trên nền gan xơ, đó là yếu tố bất lợi cho phẫu thuật cắt bỏ gan bệnh lý, do tỷ lệ biến chứng cao. Vì vậy, chỉ có 15 - 20% bệnh nhân (BN) ung thư gan được điều trị

\* Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

\*\* Bệnh viện Quân y 103

**Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Quang Nghĩa ([nghiavduc@yahoo.com](mailto:nghiavduc@yahoo.com))**

**Ngày nhận bài: 10/06/2018; Ngày phân biện đánh giá bài báo: 14/07/2018**

**Ngày bài báo được đăng: 01/08/2018**

phẫu thuật [1, 2]. Ghép gan trong bệnh lý UBTG có hai mục đích: vừa giải quyết triệt để ung thư, vừa thay toàn bộ nhu mô gan bệnh. Do vậy, ghép gan là chỉ định lý tưởng đối với trường hợp UBTG. Những trường hợp ghép gan đầu tiên do UBTG thực hiện từ những năm 1980, đến nay lịch sử phẫu thuật ghép gan cho UBTG đã có nhiều thăng trầm, có những thời kỳ phát triển rực rỡ xen lẫn với thời điểm bị đặt ra câu hỏi về tính an toàn và hiệu quả.

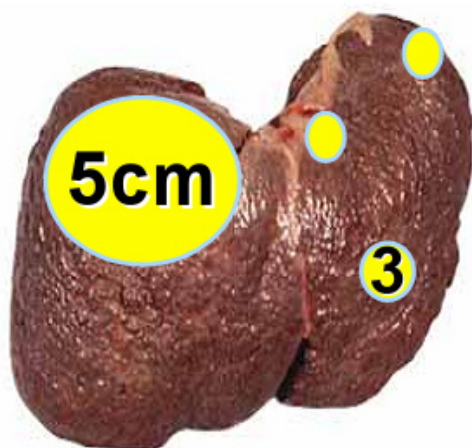
Xuyên suốt cả quá trình phát triển gần 50 năm của lịch sử ghép gan cho BN UBTG luôn gắn bó với một tác giả Vincenzo Mazzaferro làm việc tại Trung tâm Ghép tạng thuộc Bệnh viện Đại học Thành phố Milan, Italia. Chính ông đã đưa ra tiêu chuẩn Milan 1996 nổi tiếng trong ghép gan điều trị UBTG được toàn thế giới công nhận. Cho đến nay, ông đã dẫn đầu nhóm nghiên cứu dự án Metroticket để giúp tiên lượng xác suất sống thêm 5 năm sau ghép gan, từ đó giúp chỉ định ghép gan điều trị UBTG được dễ dàng và chính xác. Bài viết này nhằm mục tiêu: *Điểm lại quá trình phát triển và thay đổi, cập nhật trong chỉ định ghép gan điều trị UBTG.*

#### **MILAN 1996 - New England Journal of Medicine [1]**

Cuối những năm 1980, ghép gan được tiến hành cho một số trường hợp UBTG, tuy nhiên kết quả không khả quan với tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ đạt 30 - 40% [1, 2, 3], nếu so với nhóm BN xơ gan, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau ghép gan là 80%, kết quả này bất lợi cho chỉ định ghép gan ở nhóm UBTG. Thậm chí tại Mỹ

năm 1989 đã coi UBTG là chống chỉ định của ghép gan [2], lý do là với số lượng người hiến hạn chế (thời điểm đó chủ yếu là ghép từ người hiến chết não) nên phải ưu tiên cho nhóm BN có kết quả tốt hơn. Theo Mazzaferro, những nghiên cứu thời điểm đó chỉ rõ mối liên quan giữa giai đoạn bệnh (TNM) với tỷ lệ tái phát và sống thêm sau ghép gan, ông nhận thấy ở nhóm BN giai đoạn sớm được ghép gan sẽ mang lại kết quả tốt. Xuất phát từ ý tưởng đó, Milan tiến hành nghiên cứu tiên cứu trên nhóm BN UBTG giai đoạn sớm không có chỉ định cắt gan do nhu mô gan xơ. Nghiên cứu tiến hành tại Viện Nghiên cứu Ung thư Milan từ 1991 -1994 trên 295 BN UBTG không cắt được gan do ung thư đa ổ hoặc chức năng gan kém. 60 BN bị xơ gan được lựa chọn xem xét ghép gan với tiêu chuẩn nếu có 1 u thì kích thước < 5 cm; nếu có nhiều u thì số lượng < 3 và kích thước < 3 cm, loại trừ các trường hợp nghi ngờ xâm lấn mạch máu, di căn hạch. Tổng số 48 BN đủ tiêu chuẩn và được ghép gan toàn bộ đúng vị trí. Kỹ thuật ghép: bảo tồn tĩnh mạch chủ dưới, thuốc ức chế miễn dịch gồm cyclosporin, azathioprine và corticoid. Thời gian theo dõi trung bình 26 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 4 năm 75%, tỷ lệ sống thêm không tái phát sau 4 năm 83%. Trong nghiên cứu này, tác giả cũng nhận thấy chỉ có 73% BN phù hợp kết quả giải phẫu bệnh với tiêu chuẩn khối u trước mổ (về số lượng và kích thước), chính yếu tố này cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm và tái phát sau ghép gan. Ở nhóm phù hợp (73%), ghi nhận tỷ lệ sống thêm và không tái phát sau 4 năm là 85% và 92%, trong khi ở nhóm không phù hợp (kích thước lớn hơn, số lượng nhiều hơn) chỉ đạt

50% và 59%. Từ những kết quả có được, Mazzaferro đưa ra tiêu chuẩn lựa chọn UBTG để ghép gan gồm kích thước và số lượng u, được gọi là tiêu chuẩn Milan (*hình 1*). Công trình nghiên cứu này đăng trên tạp chí rất uy tín “New England Journal of Medicine” năm 1996 [1]. Sau đó, nhiều tác giả trên thế giới sử dụng tiêu chuẩn này, vì nó đạt hiệu quả tương tự như nhóm ghép gan cho BN xơ gan [4, 5].



*Hình 1: Tiêu chuẩn Milan 1996.  
(1: 1 u < 5 cm; 3: < 3 u + < 3 cm)*

Từ khi xuất hiện năm 1996, tiêu chuẩn Milan đã gây ra nhiều tranh cãi do việc lựa chọn chặt chẽ theo tiêu chuẩn chỉ thỏa mãn một số ít BN UBTG, tất nhiên thực hiện ghép gan ở nhóm BN giai đoạn sớm sẽ mang lại hiệu quả thể hiện bằng tỷ lệ sống thêm sau 5 năm > 70%. Tuy nhiên, tiêu chuẩn này có thể sẽ bỏ sót cơ hội cho một số BN khác ngoài tiêu chuẩn mà không được chỉ định ghép gan. Do vậy, nhiều tác giả muốn mở rộng chỉ định về kích thước và số lượng u; đặc biệt khi ghép gan từ người hiến sống ra đời, việc lựa chọn BN UBTG để ghép không bị chi

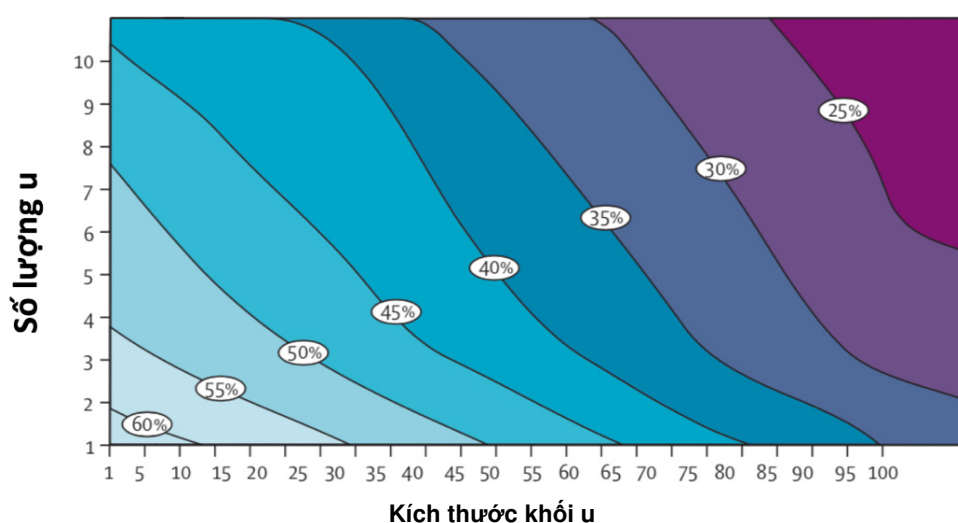
phối bởi ưu tiên xếp hạng như nhóm ghép từ người chết não, việc mở rộng chỉ định là cần thiết. Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới với chỉ định khác nhau, nhưng được thừa nhận nhiều nhất sau Milan 1996 là tiêu chuẩn của UCSF 2001: nếu 1 u thì kích thước < 6,5 cm; nếu 3 u thì khối u lớn nhất < 4,5 cm và tổng kích thước 3 u < 8 cm. Với tiêu chuẩn này, tỷ lệ sống sau 5 năm đạt 64% [6]. Tại các nước châu Á, nơi ghép gan từ người cho sống chiếm ưu thế, việc chỉ định ghép gan cho BN UBTG được mở rộng hơn, ngay cả đối với trường hợp giai đoạn muộn (số lượng và kích thước u), ghép gan cũng mang lại hiệu quả nhiều hơn so với không điều trị gì. Các tiêu chuẩn bao gồm: 5 - 5 (tối đa 5 u và kích thước < 5 cm); hoặc thậm chí không hạn chế kích thước cũng như số lượng u, chỉ cần không có xâm lấn mạch đại thể và không có biểu hiện bệnh ngoài gan. Tất cả các tiêu chuẩn này gọi chung là tiêu chuẩn Milan mở rộng và đều chấp nhận nếu chứng minh được hiệu quả tỷ lệ sống 5 năm sau ghép đạt > 70%, tương tự như tiêu chuẩn Milan [2, 6].

**METROTICKET 1.0 (2009) Lancet Oncology - [www.hcc-olt-etroticket.org/calculator](http://www.hcc-olt-etroticket.org/calculator)**

Trước tình hình nhiều trung tâm có những chỉ định riêng cho BN UBTG để ghép gan, Mazzaferro đã đề xuất một nghiên cứu đa trung tâm và thiết kế nghiên cứu trình bày tại Hội nghị Ghép tạng Thế giới năm 2006 tại Milan [7]. Mô hình nghiên cứu mà Mazzaferro đưa ra gồm những thông tin cơ bản liên quan đến BN UBTG đã ghép gan gồm: giai đoạn

ghép (năm); nguồn ghép (người cho chết não/người cho sống); tuổi; số lượng khối u; kích thước u; xâm lấn mạch... Để tiện cho thu nhận và xử lý kết quả, nhóm nghiên cứu đã xây dựng Website riêng cho nghiên cứu này ([www.hcc-olt-metroticket.org/calculator](http://www.hcc-olt-metroticket.org/calculator)). Kết quả: trong thời gian 10 tháng có 36 trung tâm tham

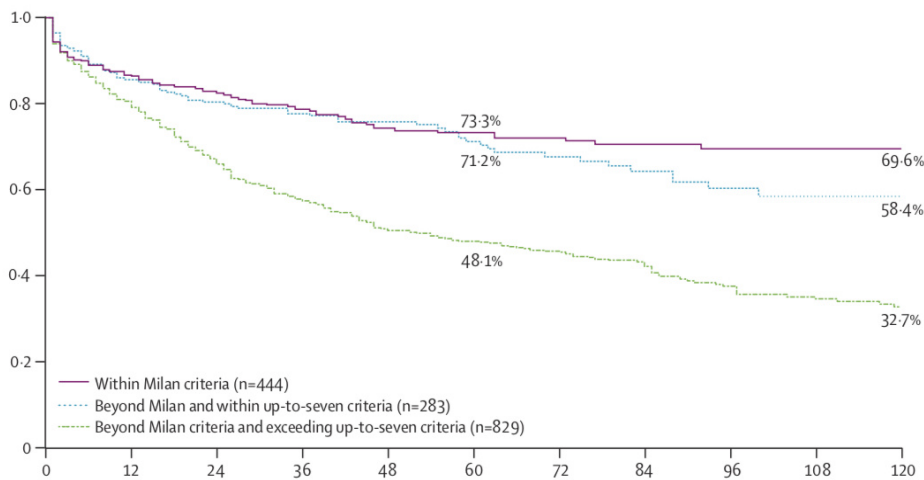
gia nghiên cứu, ghi nhận 1.556 BN, trong đó 444 BN nằm trong tiêu chuẩn Milan và 1.112 BN ngoài tiêu chuẩn Milan, thời gian theo dõi trung bình 53 tháng. Kết quả: nhóm nằm trong tiêu chuẩn Milan có tỷ lệ sống sau 5 năm 73,3%, trong khi nhóm ngoài tiêu chuẩn Milan chỉ 53,6% ( $p < 0,0001$ ) (hình 2).



Hình 2: Mối liên quan giữa số lượng, kích thước ở nhóm xâm lấn mạch với kết quả xa.

Để nghiên cứu sâu thêm trong nhóm 1.112 BN ngoài tiêu chuẩn Milan, Mazzaferro nhận thấy ở nhóm BN có tổng là 7 (Up-to-7), tổng kích thước khối u (cm) và số lượng u kèm theo không có xâm lấn mạch có tỷ lệ sống sau 5 năm đạt 71,2%, tương tự nhóm trong tiêu chuẩn Milan. Ví dụ: BN có 1 khối u, kích thước là 6 cm ( $6 + 1 = 7$ ); BN có 2 khối u thì tổng kích thước là 5 cm ( $5 + 2 = 7$ ); BN có 3 khối u thì tổng kích thước là 4 cm ( $4 + 3 = 7$ ). Các nhóm còn lại: có xâm lấn mạch (ngoài tiêu chuẩn Milan) hoặc ngoài tiêu chuẩn Up-to-7 đều có kết quả kém

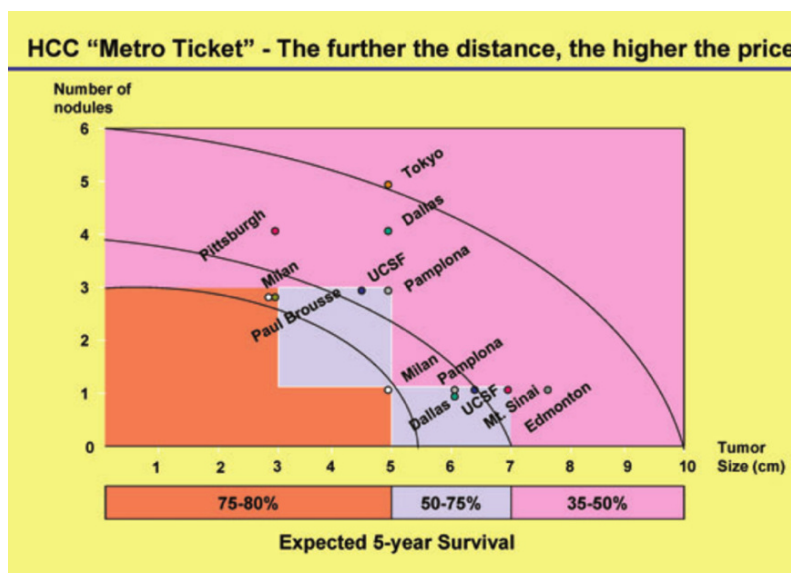
với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đạt 48,1% (biểu đồ 1). Như vậy, Mazzaferro đã đề xuất thêm một nhóm BN UBTG nữa vào tiêu chuẩn lựa chọn để ghép gan là Up-to-7 và không xâm lấn mạch. Ngoài ra, ưu điểm nữa của nghiên cứu này là đưa ra được phần mềm online, có công thức tính tỷ lệ sống thêm sau 5 năm, nếu đưa các tiêu chí vào (số lượng u, kích thước u, xâm lấn mạch), điều này giúp cho các thầy thuốc có được ước lượng kết quả xa cho BN một cách dễ dàng và chính xác [7].



Biểu đồ 1: Kết quả sống thêm ở nhóm BN UBTG.

(1: Trong tiêu chuẩn Milan; 2: Trong tiêu chuẩn Up-to-7 và 3: Ngoài 2 tiêu chuẩn)

Nhưng tại sao dự án lại có tên gọi là Metroticket?. Năm 2005, chính Mazzaferro [5] đã tổng kết lại các tiêu chuẩn trên thế giới và kết quả ghép gan cho BN UBTG, ông hình tượng hóa bằng biểu đồ (giống như bản đồ metro tại các thành phố lớn trên thế giới), với khẩu hiệu “Nếu càng muốn đi xa thì cái giá phải trả càng đắt”, nghĩa là: nếu ta chấp nhận khối u kích thước lớn, nhiều khối u (đi quá xa), đồng nghĩa với việc tỷ lệ sống sau 5 năm thấp (giá càng đắt - ý nghĩa tiêu cực) (hình 3). Một lần nữa nghiên cứu này của Mazzaferro lại được đăng trên tờ Lancet Oncology, tờ báo uy tín trong lĩnh vực y khoa năm 2009.



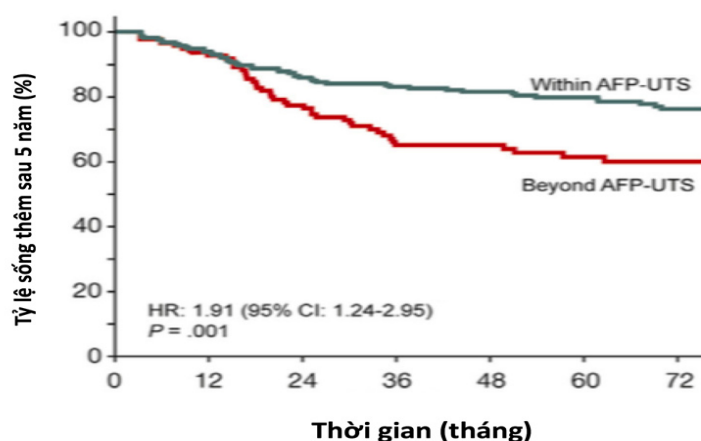
Hình 3: Bản đồ minh họa tỷ lệ sống thêm sau 5 năm theo các chỉ định ghép gan.

**METROTICKET 20 (2018) Gastroenterology [8]**

Một trong những nhược điểm lớn nhất của công thức Metroticket 1.0 là khó phán đoán được xâm lấn vi mạch ở BN UBTG. Xâm lấn vi mạch là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả xa sau ghép. Mazzaferro cho rằng kích thước và số lượng u có liên quan mật thiết với xâm lấn vi mạch: ở những BN có kích thước nhỏ (< 5 cm), số lượng ít (trong Milan hoặc Up-to-7), khả năng xâm lấn mạch ít [3, 4, 5, 9]. Nghiên cứu năm 2009 [7], Mazzaferro nhận thấy có đến 150 BN (9,6%) không phát hiện được xâm lấn vi mạch trước ghép. Ở nhóm thuộc tiêu chuẩn Milan (44 BN), xâm lấn vi mạch không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm sau 5 năm (77,1%); tuy nhiên ở nhóm Up-to-7 (116 BN), tỷ lệ này chỉ đạt 60,2%. Vậy vấn đề đặt ra là làm sao phát hiện được nhóm BN có xâm lấn vi mạch trước ghép?. Ngoài yếu tố số lượng và kích thước u, vai trò của AFP, đáp ứng điều trị của khối u (sau nút mạch) và độ ác tính qua sinh thiết được nhiều nghiên cứu nhắc đến [3, 4, 7, 9]. Đây cũng là lý

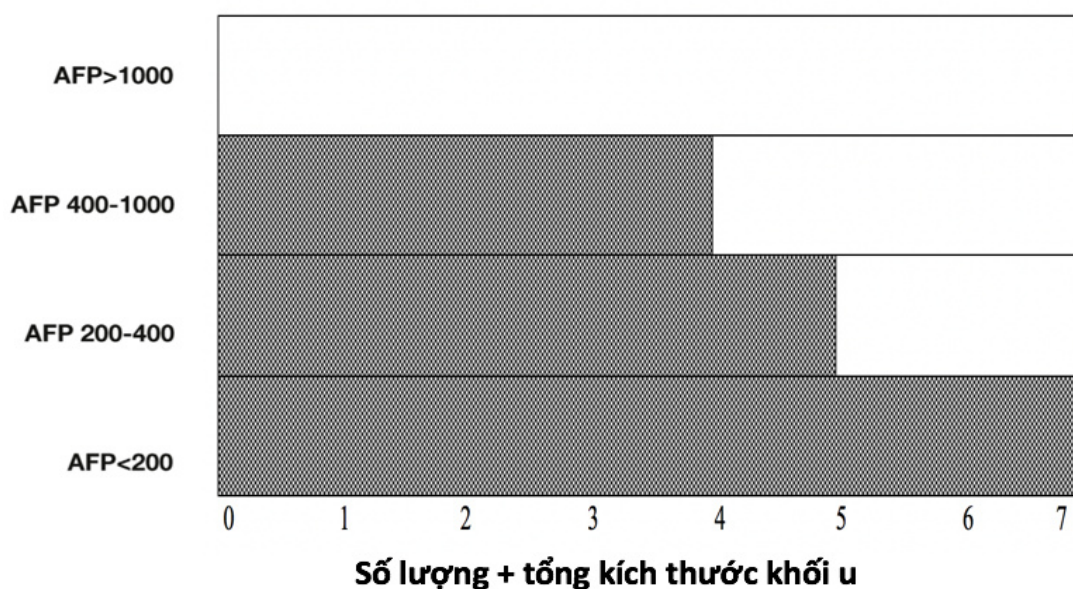
do để Mazzaferro tiếp tục nghiên cứu và cho ra đời công thức Metroticket 2.0.

Nghiên cứu Mazzaferro thực hiện trên 1.359 BN tại Italia (3 trung tâm) và tại châu Á (1 trung tâm) với mục tiêu tìm yếu tố ảnh hưởng đến kết quả xa sau ghép gan. Nhóm nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan chặt chẽ giữa số lượng, kích thước và nồng độ AFP trước ghép có ảnh hưởng rõ rệt đến tỷ lệ sống thêm sau ghép gan. Với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đạt tối thiểu 70%, 3 nhóm BN thỏa mãn các tiêu chuẩn kết hợp số lượng - kích thước và AFP, được gọi là AFP - UTS, bao gồm: (1) AFP < 200 ng/ml + up-to-7; (2) AFP 200 - 400 ng/ml + up-to-5; (3) AFP 400 - 1.000 ng/ml + up-to-4. Khái niệm up-to-7/5/4 là tổng của số lượng và tổng kích thước u (giống như Metroticket 1.0). Tác giả thấy sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm trong tiêu chuẩn (AFP-UTS) và ngoài tiêu chuẩn về tỷ lệ sống thêm sau 5 năm, kết quả này tương tự ở cả 2 nhóm BN châu Âu (HCV chiếm đa số) và châu Á (HBV chiếm đa số) (biểu đồ 2).



Biểu đồ 2: Sự khác biệt giữa tỷ lệ sống thêm giữa nhóm thuộc AFP-UTS và nhóm còn lại.

Cũng chính vì vậy, trên trang [www.hcc-olt-metroticket.org](http://www.hcc-olt-metroticket.org) của công thức đã cập nhật thêm AFP vào để có thể tính toán tỷ lệ sống thêm sau 5 năm phù hợp với từng BN. Cần chú ý trong công thức này, AFP được tính là chỉ số cuối cùng trước khi ghép, điều đó có ý nghĩa phản ánh phần nào việc đáp ứng của khối u sau điều trị chuẩn bị ghép gan. Ví dụ, ở nhóm BN có AFP > 1.000 ng/ml, sau khi nút mạch hóa chất, AFP rút xuống phù hợp với tiêu chuẩn của AFP-UTS, đó là dấu hiệu tiên lượng tốt cho BN ghép gan.



Hình 4: Các tiêu chuẩn AFP-UTS.

(1: up-to-7: AFP < 200 ng/ml + tổng kích thước và số lượng < 7; 2: Up-to-5: AFP 200 - 400 ng/ml + tổng kích thước và số lượng < 5; 3: up-to-4: AFP 400 - 1.000 ng/ml + tổng kích thước và số lượng < 4)

### KẾT LUẬN

Liệu Metroticket 2.0 đã thỏa mãn cho tất cả trung tâm ghép gan để lựa chọn chỉ định ghép gan cho BN UBTG?. Nếu so với tiêu chuẩn Milan 1996, tiêu chuẩn mới này đã mở rộng hơn, nhiều BN được hưởng lợi ích từ việc ghép gan. Trong tương lai chắc chắn sẽ có những đánh giá về tiêu chuẩn này, đồng thời sẽ có nhiều hướng nghiên cứu để đưa thêm các yếu tố tiên lượng như PIVKA-II, sinh thiết, chẩn đoán

hình ảnh... nhằm giúp chỉ định ghép gan cho BN UBTG được đơn giản và chính xác.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996, 334, pp.693-699.
2. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). J Gastroenterol. 2008, 43, pp.18-26.

3. *Mela M, Mancuso A, Burroughs A.K.* Review article: Hepatocellular carcinoma: indications for liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003, 17 (Suppl. 2), pp.130-137.
4. *Heimbach J.K.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Cancer J.* 2008, 14, pp.95-99.
5. *Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V.* Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005, 25, pp.181-200.
6. *Yao F.Y.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001, 33, pp.1394-1403.
7. *Mazzaferro V, Llovet J.M, Miceli R et al.* Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009, 10, pp.35-43.
8. *Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J et al.* Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2018, 154, pp.128-139.
9. *Vanessa de Villa, Lo C.M.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Asia. *The Oncologist.* 2007, 12, pp.1321-1331.