



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: jsde.nctu.edu.vn



CHẨN ĐOÁN, PHÂN ĐỘ VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN: NHỮNG CẬP NHẬT MỚI

Hoang Tran Pham¹, Ngoc Thai Kieu¹, Hoai Nguyen², Duy Nguyen³, Chanh Quang Tran⁴,
Nhu Huy Pham⁵, Brandon Nguyen⁶, John Ohmer⁷, Le Viet Nho⁸, Phillip Tran⁹

¹Pham Ngoc Thach Medical University, Vietnam. Email: hoangtran10995@gmail.com

²West Virginia College of Osteopathic Medicine.

³San Diego State University.

⁴University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh, Vietnam.

⁵Emory University

⁶University of Arizona College of Medicine - Tucson

⁷Midwestern University, USA.

⁸School of Medicine and Pharmacy, The University of Danang, Vietnam.

⁹Nam Can Tho University, Vietnam; Email: PTranNYIT@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common primary liver cancer and a leading cause of cancer-related death globally. In the United States, it ranks ninth in cancer mortality. Despite advancements in prevention, screening, and diagnosis, HCC incidence and mortality rates continue to rise. In Vietnam, HCC is also one of the most common cancers with the latest data showing that regarding HCC incidents, Vietnam ranked fourth worldwide. The standardized incident rate of HCC in Vietnam is 39 per 100,000 males and 9.5 per 100,000 women. Regardless of its cause, cirrhosis is the primary risk factor for HCC development. HCC diagnosis is typically confirmed without pathology. Screening involves radiologic tests and serological markers every six months. Orthotopic liver transplantation (OLT) or surgical resection are the only curative options. OLT is available for patients meeting the Milan or University of San Francisco criteria. Other treatment modalities include trans-arterial chemoembolization, ablation techniques, radiation therapy, chemotherapy, and targeted

therapies. Treatment selection depends on tumor characteristics and liver function. HCC is an aggressive cancer that is commonly present in advanced stages. Prevention measures include vaccination, safe practices, and antiviral therapy. Improved surgical and nonsurgical approaches have shown survival benefits. While OLT remains the only curative surgical procedure, the shortage of available organs precludes this therapy for many patients with HCC.

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một loại ung thư gan nguyên phát phổ biến và là ung thư có tỉ lệ gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Ở Mỹ, UTBMTBG là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ chín. Mặc dù có những tiến triển trong dự phòng, tầm soát và chẩn đoán, tỉ lệ mắc bệnh mới và tỉ lệ tử vong của UTBMTBG vẫn tiếp tục tăng. Tại Việt Nam, UTBMTBG cũng là một trong những loại ung thư thường gặp nhất, tỉ lệ mắc loại ung thư này ở bệnh nhân Việt Nam cao thứ tư trên toàn thế giới. Tỉ lệ mắc bệnh theo tuổi ở nam giới Việt Nam là 39 trên 100,000 người, trong khi đó, tỉ lệ này ở nữ giới là 9.5 trên 100,000 người. Xơ gan chính là yếu tố nguy cơ hàng đầu của loại ung thư này. UTBMTBG thường được chẩn đoán mà không cần có giải phẫu bệnh. Tầm soát UTBMTBG được thực hiện dựa vào xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và dấu chỉ sinh học mỗi 6 tháng. Hiện nay, điều trị dứt điểm UTBMTBG chỉ bao gồm 2 phương pháp ghép gan đúng vị trí hoặc phẫu thuật cắt gan. Bệnh nhân được tiến hành ghép gan đúng vị trí dựa theo tiêu chuẩn của đại học Milan hoặc đại học San Francisco. Ngoài ra còn có những phương pháp điều trị khác bao gồm nút hoá chất động mạch, những kỹ thuật đốt, liệu pháp xạ trị, hoá trị và liệu pháp đích. Chọn lựa phương pháp điều trị dựa vào tính chất khối u và chức năng gan. UTBMTBG là một ung thư ác tính thường biểu hiện ở giai đoạn trễ. Phòng ngừa ung thư này có thể được thực hiện nhờ vào chích ngừa, giáo dục hành vi an toàn, và các liệu pháp kháng virus. Việc cải thiện những phương pháp tiếp cận phẫu thuật và không phẫu thuật đang mang lại nhiều lợi ích sống còn. Phương pháp phẫu thuật dứt điểm duy nhất hiện tại là ghép gan đúng vị trí, tuy nhiên phương pháp này vẫn còn hạn chế do thiếu hụt nguồn gan hiến tặng.

1. GIỚI THIỆU

UTBMTBG chiếm tần suất hơn 90% của các loại ung thư gan nguyên phát. Khoảng 85% UTBMTBG bắt nguồn từ sự phát triển của xơ gan. UTBMTBG đứng hàng thứ chín trong các loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới¹, thường gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỉ lệ (2,4:1)². Tại Việt Nam, UTBMTBG cũng là một trong những loại ung thư thường gặp nhất, tỉ lệ mắc loại ung thư này ở bệnh nhân Việt Nam cao thứ tư trên toàn thế giới chỉ xếp sau Mông Cổ, Ai Cập, và Gambia. Tỉ lệ mắc bệnh theo tuổi ở nam giới Việt Nam là 39 trên 100,000 người, trong khi đó, tỉ lệ này ở nữ giới là 9.5 trên 100,000 người³. Xơ gan chính là yếu tố nguy cơ hàng đầu của loại ung thư này. Tần suất mắc bệnh tăng trên toàn thế giới trong vòng 20 năm qua và được dự báo sẽ tiếp tục tăng đến năm 2030 ở nhiều quốc gia, trong đó cao nhất là ở Đông và Nam Á, Trung và Tây Phi, Melanesia, và Micronesia/Polynesia, những vùng này được xem như vùng dịch tễ của viêm gan siêu vi B và C. Đối với nam giới, UTBMTBG là nguyên nhân tử vong hàng thứ 2 chỉ sau ung thư phổi⁴ với tỉ lệ sống còn sau 5 năm là 18%. Những yếu tố nguy cơ quan trọng của UTBMTBG bao gồm viêm gan do virus (B và C), bệnh gan do rượu, và bệnh gan thoái hoá mỡ không do rượu⁵. Tỷ lệ mắc mới hàng năm của UTBMTBG ở bệnh nhân xơ gan là 2-4%.

Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng của UTBMTBG phụ thuộc vào giai đoạn của khối u và tình trạng xơ gan của bệnh nhân.

Ở giai đoạn đầu, bệnh nhân ung thư không liên quan đến xơ gan có thể không có triệu

chứng. Trong khi đó, độ tuổi trung bình của những bệnh nhân có triệu chứng là 69.

Ở bệnh nhân ung thư liên quan đến xơ gan có thể xuất hiện các triệu chứng như xơ gan mất bù bao gồm vàng da tiến triển nặng, ngứa, não gan, bụng báng, khối u có thể sờ thấy được ở bụng trên, sốt, mệt mỏi, sụt cân, cảm giác no sớm, chướng bụng và suy mòn.

Ngoài ra bệnh nhân còn có thể có hội chứng cận ung bao gồm các triệu chứng như: hạ đường huyết, tăng số lượng hồng cầu, tăng calci máu, tiêu chảy, các triệu chứng da liễu như thủy phân vảy (pemphigus foliaceus), vảy tròn (pityriasis rotunda), viêm da cơ (dermatomyositis), và các dấu Leser-Trelat.

Các bệnh nhân có triệu chứng có thể bị chảy máu do giãn tĩnh mạch ruột, chảy máu trong ổ bụng, vàng da tắc mật, áp-xe gan nhiễm khuẩn, và não gan. Các vị trí di căn ngoài gan phổ biến nhất của UTBMTBG lần lượt là phổi, hạch bạch huyết trong ổ bụng, xương và tuyến thượng thận⁶.

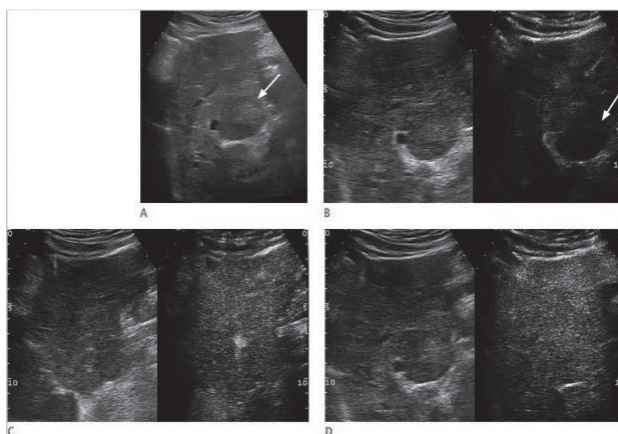
Cận lâm sàng

Chẩn đoán và đánh giá UTBMTBG gồm nhiều phương pháp khác nhau. Trong đó, các xét nghiệm hóa sinh có thể đánh giá chức năng gan và đồng thời đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh. Khi chức năng gan suy giảm, xét nghiệm hóa sinh của bệnh nhân có thể cho thấy tăng AST, ALT, bilirubin, và bất thường về các yếu tố đông máu. Ngoài ra, AFP cũng thường thường được dùng để đánh giá diễn tiến của UTBMTBG. AFB có thể bình thường ở giai đoạn đầu của bệnh nhân UTBMTBG không liên quan tới xơ gan⁷. AFB tăng cao là một dấu hiệu điển hình của bệnh đang tiến triển. Ngoài 2 xét nghiệm trên, các dấu ấn sinh học bổ sung như

des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) và alpha-fetoprotein gắn với lectin cũng có thể tăng trong UTBMTBG⁸.

Hình ảnh học như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) và chụp cộng hưởng từ (MRI) đều có thể được sử dụng để phát hiện UTBMTBG. Trong đó, siêu âm là phương pháp sàng lọc được sử dụng rộng rãi, tuy nhiên siêu âm có thể bỏ sót những khối u nhỏ. Siêu âm được tăng cường bởi

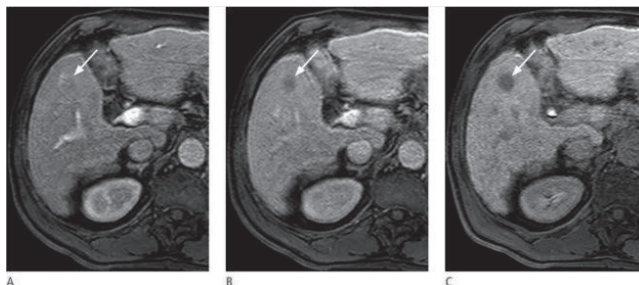
cản quang (Contrast-enhanced ultrasound) có thể hỗ trợ trong việc mô tả những tổn thương được tìm thấy trên siêu âm không có cản quang^{9 10}. Chụp CT và MRI có thể giúp chẩn đoán dựa trên những tiêu chí cụ thể về hình ảnh học. Tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh bằng chụp CT ba pha bao gồm tăng đậm độ trong thì động mạch và rửa trôi nhanh trong thì tĩnh mạch của so với phần còn lại của gan^{11 12}.



Hình 1. Nốt gan tái tạo trên 1 bệnh nhân 72 tuổi

A-Hình ảnh siêu âm có cản quang cho thấy một tổn thương vừa phải không đồng nhất kích thước 3 cm ở phân thùy gan thứ tư (mũi tên). B - Hình ảnh thu được 22 giây sau khi tiêm lưu

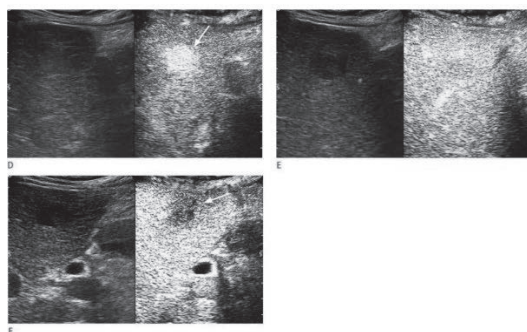
huỳnh hexafluoride (thì động mạch), tổn thương không bắt thuốc cản quang (mũi tên). C, D - Tổn thương tăng âm đồng nhất so với nhu mô gan qua các thì mạch máu còn lại.



Hình 2. UTBMTBG trên 1 người đàn ông 53 tuổi

A - Hình ảnh cộng hưởng từ trong thì động mạch gan cho thấy một tổn thương đáng kể không ngấm thuốc ở phân thùy thứ năm, kích

thước 1,5 cm (mũi tên). B, C – Tổn thương giảm đậm độ (mũi tên) trong các pha tĩnh mạch cửa (B) và tế bào gan đặc hiệu (C).



Hình 3. UTBMTBG trên 1 người đàn ông 53 tuổi

D-F - Trên siêu âm có cản quang, tổn thương tương tự hình 2 cho thấy tăng sinh mạch máu trong thì động mạch (mũi tên), tổn thương tuy không rõ ràng trong thì tĩnh mạch cửa mở rộng, nhưng cho thấy sự rửa trôi rõ ràng (mũi tên) 300 ngày sau khi tiêm lưu huỳnh hexafluoride (F).

Hiệp hội hình ảnh học Hoa Kỳ (American Radiology Association) đã thành lập hệ thống

LI-RADS để phân loại các nốt ở gan dựa trên các đặc điểm hình ảnh. Tổn thương cho thấy hình ảnh rửa trôi không ở ngoại vi ở thì tĩnh mạch cửa hoặc thì muộn, tăng ngấm thuốc ở thì động mạch không vành so với nhu mô gan nền, hình dạng viên nang ngấm thuốc tròn và tăng trường kích thước tăng hơn 50% trong vòng chưa đầy 6 tháng¹³.

Bảng 1. Phân độ LI-RADS theo uptodate 2023

Phân độ LI-RADS của tổn thương gan trên bệnh nhân có nguy cơ bị UTBMTBG			
Phân độ	Đánh giá	Gợi ý chẩn đoán	Xử trí
LR-1	Chắc chắn lành tính	Bao gồm u mạch máu có các đặc điểm đặc trưng hoặc u nang.	Tiếp tục theo dõi bằng xét nghiệm hình ảnh học.
LR-2	Có thể lành tính	Bao gồm u mạch máu không có các đặc điểm đặc trưng và shunt động mạch cửa hình nêm.	Tiếp tục theo dõi bằng xét nghiệm hình ảnh học Một số ít trường hợp có thể sử dụng hình ảnh học kết hợp với một phương thức hình ảnh học khác hoặc MRI có cản quang (*).
LR-3	Nguy cơ ác tính trung bình	Bao gồm các nốt loạn sản, các tổn thương lành tính không có các đặc điểm đặc trưng và các shunt động mạch cửa dạng tròn.	Lặp lại CT, MRI, siêu âm có cản quang trong 3-6 tháng. Tiếp tục theo dõi hình ảnh học mỗi 3-6 tháng nếu bệnh nhân duy trì mức độ LR-3 trên 2 năm hoặc tới lúc tổn thương có chẩn đoán xác định. Nếu tổn thương ở mức LR-3 hơn 2 năm, tiếp tục hình ảnh học theo dõi thường quy.

Phân độ LI-RADS của tổn thương gan trên bệnh nhân có nguy cơ bị UTBMTBG			
Phân độ	Đánh giá	Gợi ý chẩn đoán	Xử trí
LR-4	Có khả năng là UTBMTBG.	Bao gồm UTBMTBG có một số đặc điểm đặc trưng.	Tư vấn đa ngành để đưa ra hướng điều trị tiếp theo phù hợp. Các lựa chọn bao gồm: -Phương pháp hình ảnh học khác hoặc tiếp tục theo dõi. -Sinh thiết tổn thương. -Điều trị theo giả thuyết khi chưa có chẩn đoán xác định.
LR-5	Chắc chắn là UTBMTBG	UTBMTBG có đặc điểm đặc trưng	Điều trị UTBMTBG Không cần sinh thiết
LR-M	Có thể hoặc chắc chắn ác tính, không đặc hiệu cho UTBMTBG	Đa số các tổn thương LR-M là ác tính. Bao gồm UTBMTBG không có các đặc điểm đặc trưng và các ung thư ác tính khác (ung thư đường mật, UTBMTBG kết hợp với ung thư đường mật, ung thư hạch hoặc di căn).	Tư vấn đa ngành để đưa ra hướng điều trị tiếp theo phù hợp. Các lựa chọn bao gồm: -Đánh giá ung thư ác tính tiềm ẩn. -Sinh thiết nếu thay đổi kế hoạch điều trị.
LR-NC	Không phân loại	Hình ảnh không đủ để chẩn đoán. Các nguyên nhân thường gặp bao gồm hình ảnh học không được thiết kế phù hợp cho tổn thương gan hoặc hình ảnh kém chất lượng do cử động của bệnh nhân.	Lặp lại hình ảnh học để đánh giá tổn thương gan với phương thức tương tự hoặc thay thế trong vòng 3 tháng.
LR-TIV	Ung thư trong tĩnh mạch	Mô mềm ngấm thuốc rõ ràng trong tĩnh mạch cho thấy khối u, từ UTBMTBG hoặc bệnh ác tính khác.	Tư vấn đa ngành để đưa ra hướng điều trị tiếp theo phù hợp. Các lựa chọn bao gồm: Phương pháp hình ảnh học khác hoặc tiếp tục theo dõi. Sinh thiết u trong tĩnh mạch. Điều trị theo giả thuyết khi không có chẩn đoán mô học xác định.

(*): Lựa chọn hình ảnh dưới sự tư vấn của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh

Sinh thiết gan không được chỉ định thường quy đối với UTBMTBG nhưng có thể được khuyến nghị khi kết quả hình ảnh không điển hình hoặc không thể kết luận dựa trên LI-RADS-M hoặc LI-RADS-4. Một số dấu ấn sinh học, bao gồm protein sốc nhiệt 70 (HSP70), glypican-3 (GPC3) và glutamine synthetase (GS), có thể hỗ trợ cải thiện độ chính xác của chẩn đoán, đặc biệt là trong việc phân biệt các nốt loạn sản cấp độ cao với UTBMTBG^{14 15}.

Chẩn đoán

Chẩn đoán sớm UTBMTBG rất quan trọng cho kế hoạch điều trị. Bệnh nhân bị viêm gan mạn hoặc xơ gan nên được theo dõi thường xuyên bằng siêu âm kết hợp với đo AFP.

Xơ gan có biểu hiện là các nốt tái tạo, các nốt này có thể được phân biệt với UTBMTBG dựa trên kích thước:

- Các nốt gan < 1 cm được phát hiện qua siêu âm mà không thể chẩn đoán xác định nên được theo dõi bằng siêu âm mỗi 3-4 tháng.
- Các nốt gan > 1 cm được phát hiện qua siêu âm nên được kiểm tra thêm bằng các phương pháp hình ảnh học khác như CT và MRI có cản quang 3 pha hoặc 4 pha.

Một phân tích tổng hợp gần đây về hiệu suất chẩn đoán của CT và MRI để đánh giá UTBMTBG đã chứng minh rằng MRI có độ nhạy trên mỗi tổn thương cao hơn so với CT đa đầu dò và nên là phương thức hình ảnh ưa thích để chẩn đoán UTBMTBG ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính¹⁶. Nếu xét nghiệm hình ảnh đầu tiên là không rõ ràng, các phương pháp hình ảnh học khác nên được sử dụng. Nếu chẩn đoán vẫn chưa chắc chắn, mức AFP huyết thanh >400 ng/mL có giá trị tiên đoán dương tính cao¹⁷.

Sinh thiết qua da được chỉ định ở những nốt không điển hình trên CT hoặc MRI đối với UTBMTBG.

Giai đoạn của ung thư

Tiến triển của khối u và chức năng gan quyết định tiên lượng của bệnh nhân. Hệ thống chia giai đoạn được sử dụng phổ biến nhất là Barcelona clinic liver cancer (BCLC). TNM (tumor-node-metastasis) không thể hiện được mức độ tổn thương chức năng gan. Ngoài ra, còn có các hệ thống chia giai đoạn ung thư khác như Chinese University Prognosis Index, Japan Integrated Staging, Cancer of the Liver Italian Program.

BCLC là hệ thống có nhiều thông tin tiên lượng nhất, bao gồm tình trạng của bệnh nhân, gánh nặng của khối u, và chức năng gan^{18 19}. BCLC chia bệnh nhân có UTBMTBG thành năm giai đoạn, bao gồm 0, A, B, C, D, từ đó có thể đưa ra hướng điều trị phù hợp. Gánh nặng của khối u được đánh giá dựa trên số nốt ở gan, mức độ di căn ngoài gan, sự hiện diện của di căn mạch máu. Chức năng gan được đánh giá dựa trên thang điểm Child-Turcotte-Pugh, mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối, và mức độ albumin-bilirubin.

2. ĐIỀU TRỊ

Hiện có nhiều phương pháp điều trị cho UTBMTBG. Dựa trên phân loại BCLC, phẫu thuật cắt bỏ là phương pháp điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân giai đoạn 0 và A. Tiên lượng phẫu thuật cũng tốt hơn cho bệnh nhân có khối u nhỏ hơn 5cm và bệnh nhân xơ gan mức độ nhẹ, tỷ lệ sống sót sau 5 năm và 10 năm lần lượt là 70% và 35%²⁰. Tuy nhiên, UTBMTBG có khả năng tái phát cao, đặc biệt trên bệnh nhân có xâm lấn mạch máu và u vệ tinh.

Dựa trên tiêu chuẩn của đại học Milan, ghép gan là phương pháp điều trị được chọn nếu bệnh nhân có 1 khối u đường kính nhỏ hơn 5cm hoặc không quá 3 khối u đường kính nhỏ hơn 3cm với điều kiện không có xâm lấn mạch máu và di căn ngoài gan²¹. Tỷ lệ sống sót của bệnh nhân UTBMTBG được ghép gan sau 5 năm và 10 năm lần lượt là 60-80% và 50%.

Đối với bệnh nhân có BCLC nhóm 0 và A nhưng không thỏa tiêu chuẩn ghép gan, phẫu thuật tiêu hủy khối u bằng nhiệt có thể là phương pháp điều trị được chọn^{22 23}. Phương pháp này có nguy cơ biến chứng thấp hơn nhiều so với phẫu thuật cắt bỏ khối u.

Đối với bệnh nhân BCLC mức độ trung bình (mức B - nhiều nốt gan nhưng không có xâm lấn mạch máu và di căn ngoài gan), bệnh nhân có thể được điều trị bằng TACE (nút hoá chất động mạch). Tỷ lệ sống sót sau 1 năm và 5 năm lần lượt là 70.3% và 32.4%²⁴. Một phương pháp điều trị khác cho nhóm bệnh nhân này là phương pháp xạ trị nội mạch lựa chọn^{25 26}.

Đối với bệnh nhân BCLC mức độ nặng (mức C- có xâm lấn mạch máu và/hoặc di căn ngoài gan) và bảo toàn chức năng gan, phương pháp điều trị đầu tay là Sorafenib (thuốc thuộc nhóm ức chế JAK). Phương pháp điều trị hàng hai là Levatinib, Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab, và Nivolumab.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):938-45, 945.e1-4.
- [2] Crissien AM, Frenette C. Current Management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10(3):153-161.
- [3]
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 01;136(5):E359-86
- [5] Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, Mariotto A, Lake AJ, Wilson R, Sherman RL, Anderson RN, Henley SJ, Kohler BA, Penberthy L, Feuer EJ, Weir HK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Sep 01;109(9)
- [6] Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, Owen DH, Ly M, Lowery MA, Capanu M, Do R, Kemeny NE, O'Reilly EM, Saltz LB, Abou-Alfa GK. Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jan;16(1):50-58
- [7] Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 1984 Jun;86(6):1404-9.
- [8] Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-

- fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):110-8.
- [9] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, Piscaglia F, Wilson R, Barr RG, Chammas MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, Xu HX., World Federation for Ultrasound in Medicine. European Federation of Societies for Ultrasound. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Feb;39(2):187-210.
- [10] Xu HX, Lu MD, Liu LN, Zhang YF, Guo LH, Xu JM, Liu C. Discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol*. 2012 Oct;85(1018):1376-84.
- [11] Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, Chernyak V, Bashir MR, Kono Y, Do RK, Mitchell DG, Kamaya A, Hecht EM, Sirlin CB. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *Radiographics*. 2017 Nov-Dec;37(7):1994-2017.
- [12] Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Miscio R, Lombardo CV, Tamponi E, Piga M, Catalano C. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *Eur Radiol*. 2014 Jul;24(7):1446-54.
- [13] Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, Ehman EC, Fowler KJ, Hussain HK, Jha RC, Karam AR, Mamidipalli A, Marks RM, Mitchell DG, Morgan TA, Ohliger MA, Shah A, Vu KN, Sirlin CB., LI-RADS Evidence Working Group. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):29-48.
- [14] Chen IP, Ariizumi S, Nakano M, Yamamoto M. Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):117-25.
- [15] Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, Rimola J, Rodríguez-Lope C, Ayuso C, Solé M, Bruix J. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2012 Oct;61(10):1481-7.
- [16] Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging – a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275:97–109.
- [17] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365: 1118–1127.

- [18] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):707-16.
- [19] Bruix J, Sherman M., American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
- [20] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):373-82.
- [21] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9.
- [22] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236.
- [23] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):723-750.
- [24] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106-16.
- [25] Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Lee SG, Lee YS, Park JH, Kim JH. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(11):e79854.
- [26] Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, Russo M, Beecroft R, Ghanekar A, Bhat M, Brierley J, Greig PD, Knox JJ, Dawson LA, Grant DR. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):92-99.
- Hinh 1-2-3: Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Lagalla R. Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ultrasonography*. 2019 Jul;38(3):200-214. doi: 10.14366/usg.18060. Epub 2019 Feb 25. PMID: 31006227; PMCID: PMC6595127.