

Ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển: liệu có thể chỉ định điều trị tại chỗ?

Châu Thị Hoàng Anh¹, Lê Trọng Bình^{2*}

(1) Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

(2) Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân loại bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) giai đoạn tiến triển có thể chỉ định điều trị tại chỗ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 62 bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 11/2020 đến 8/2022. Mô tả đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính, xét nghiệm và toàn trạng (ECOG PS). Chẩn đoán UTBMTBG theo hướng dẫn của Bộ Y tế 2020. Tiêu chuẩn để xem xét điều trị tại chỗ gồm kích thước u ≤ 10 cm, huyết khối tĩnh mạch cửa type I, Child-Pugh A và PS 0 - 1. **Kết quả:** Tuổi trung bình: $59,4 \pm 11$ tuổi, nam/nữ: 9/1. Kích thước u trung bình: $10,2 \pm 4,2$ cm; 64,5% bệnh nhân có ECOG PS 0 - 1; 69,4% Child-Pugh A; 59,7% ALBI II. Có 8/62 (12,9%) có thể chỉ định điều trị tại chỗ kết hợp hoá trị toàn thân. **Kết luận:** Bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển không đồng nhất về đặc điểm hình ảnh, chức năng gan và toàn trạng. Việc phân loại chi tiết bệnh nhân ở giai đoạn này giúp tối ưu hoá chiến lược điều trị.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan, cắt lớp vi tính, Child-Pugh, ALBI, điều trị tại chỗ.

Advanced-stage hepatocellular carcinoma: is there any room for locoregional therapies?

Chau Thi Hoang Anh¹, Le Trong Binh²

(1) Dept. Radiology, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(2) Dept. Radiology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Purpose: To classify patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who might benefit from locoregional therapies. **Materials and methods:** Data of 62 patients with advanced HCC from 11/2020 to 08/2022 at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital were analyzed. Computed tomography (CT) findings, all liver function tests and performance status (PS) were documented. Criteria for considering locoregional therapies include tumor size ≤ 10 cm, segmental portal vein thrombosis, Child-Pugh A and PS 0 - 1. **Results:** Mean age: 59.4 ± 11 years, male: female ratio 9:1. Average tumor size: 10.2 ± 4.2 cm. 64.5% of patients had PS 0 - 1; 69.4% had Child-Pugh A; 59.7% had ALBI grade 2. There was a positive correlation between ALBI score and Child-Pugh score ($p < 0.01$). ECOG PS was associated with Child-Pugh classification ($p < 0.01$) and ALBI grade ($p < 0.01$). There was an association between portal vein thrombosis and tumors size ($p < 0.05$). 8/62 (12.9%) patients met the criteria of locoregional therapies. **Conclusion:** Advanced HCC was a heterogeneous population in terms of CT findings, liver function tests and PS. Detailed classification of this subgroup could optimize treatment outcomes.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, computed tomography, Child-Pugh, ALBI, locoregional therapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến đứng hàng thứ sáu và xếp thứ ba trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên thế giới. Ở Việt Nam, UTBMTBG là loại ung thư dẫn đầu về tỉ lệ mới mắc và tỉ lệ tử vong [1]. Hiện nay, phân loại BCLC được nhiều hội chuyên ngành gan mật khuyến cáo sử dụng để phân chia giai đoạn bệnh và lập chiến lược điều trị [2], [3]. Theo

đó, UTBMTBG giai đoạn sớm được chỉ định điều trị triệt để (phẫu thuật, ghép gan, huỷ u tại chỗ), giai đoạn trung gian là nút mạch hoá chất (TACE) và giai đoạn tiến triển là liệu pháp toàn thân. Tuy nhiên, một nghiên cứu trên quy mô lớn khác lại cho kết quả là thay vì Sorafenib, TACE và phẫu thuật là những phương pháp thường xuyên được chỉ định ở bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển [4]. Gần đây, nhiều nghiên cứu cũng đã cho kết quả rất khả

Địa chỉ liên hệ: Lê Trọng Bình; email: letrongbinh@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/3/2023; Ngày đồng ý đăng: 16/5/2023; Ngày xuất bản: 10/6/2023

DOI: 10.34071/jmp.2023.3.12

quan về thời gian sống thêm khi mở rộng chỉ định điều trị tại chỗ (TACE, phẫu thuật, TARE) ở một số bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển [5], [6], [7]. Việc lựa chọn nhóm bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển để cân nhắc điều trị tại chỗ đòi hỏi sự đánh giá đầy đủ tình trạng lâm sàng, chức năng gan và đặc điểm hình ảnh của khối u. Tiêu chí chung để nhiều tác giả chỉ định điều trị tại chỗ cho nhóm bệnh nhân này là toàn trạng của bệnh nhân còn tốt (PS 0-1), chức năng gan còn duy trì (Child-Pugh A), kích thước u ≤ 10 cm và huyết khối tĩnh mạch cửa nhánh hạ phân thùy (type 1). Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *khảo sát đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính UTBMTBG giai đoạn tiến triển và mối liên quan giữa hình ảnh với một số xét nghiệm cận lâm sàng, qua đó phân loại bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển có thể chỉ định điều trị tại chỗ kết hợp toàn thân.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 62 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn tiến triển tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 11/2020 đến tháng 8/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBMTBG theo Hướng dẫn chẩn

đoán và điều trị UTBMTBG của Bộ Y tế năm 2020 và được xếp vào giai đoạn tiến triển theo hệ thống phân loại Barcelona [8], được chụp cắt lớp vi tính (CLVT) bụng có thuốc cản quang theo protocol 3 thì (động mạch muện, tĩnh mạch cửa và thì muện). Ghi nhận các đặc điểm hình ảnh CLVT, xét nghiệm chức năng gan và toàn trạng của bệnh nhân. Huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC) được phân loại theo Shi và cs [9], thông nối động mạch gan tĩnh mạch cửa theo Wang và cs [10].

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân < 18 tuổi, đã được điều trị u gan.

Xử lý và phân tích số liệu: sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 20.0 và Microsoft Excel để xử lý và phân tích số liệu.

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế thông qua, mã số 1138/QĐ-ĐHYD.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 11/2020 đến tháng 8/2022 có 157 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, trong đó có 62 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $59,4 \pm 11$ tuổi, nam/nữ là 9/1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng được trình bày cụ thể trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n = 62)	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi		
≤ 50	11	17,7
50 - 70	42	67,7
> 70	9	14,5
Giới tính		
Nam	56	90,3
Nữ	6	9,7
Yếu tố nguy cơ		
HBV	46	74,2
HCV	6	9,7
HBV + HCV	1	1,6
Khác	9	14,5
PS		
0	11	17,7
1	29	46,8
2	22	35,5

Đặc điểm hình ảnh CLVT của nhóm nghiên cứu được ghi nhận cụ thể ở bảng 2. Đa số bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển có thể khối (đơn ổ hay đa ổ) chiếm 71%, thường nằm ở gan phải. Kích thước trung bình khối u là $10,5 \pm 4,9$ cm, trong đó 48,7% u có kích thước từ 5 - 10 cm. Hầu hết khối u giảm tỷ trọng tự nhiên, ngấm thuốc mạnh thì động

mạch, thải thuốc ở thì tĩnh mạch hoặc thì muộn và không thấy vỏ bao thì muộn. Hầu hết bệnh nhân có hình ảnh huyết khối mạch máu trên CLVT. Trong đó huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC) type I, II, III chiếm lần lượt là 32,3%, 25,8% và 32,3%. Có 14 trường hợp (22,6%) thông động tĩnh mạch được phát hiện trên CLVT.

Bảng 2. Đặc điểm hình ảnh CLVT

Đặc điểm	Số lượng (n = 62)	Tỷ lệ %
Kiểu u		
- Thể khối (đơn ổ/đa ổ)	44	71,0
- Thâm nhiễm	18	29,0
Vị trí		
- Gan phải	28	45,2
- Gan trái	8	12,9
- Cả hai	26	41,9
Kích thước		
- ≤ 5 cm	7	11,3
- < 5 - 10cm	30	48,4
- > 10 cm	25	40,3
Tỷ trọng tự nhiên		
- Giảm tỷ trọng	57	91,9
- Đồng tỷ trọng	2	3,2
- Tăng tỷ trọng	3	4,8
Ngấm thuốc mạnh	56	90,3
Thải thuốc	58	93,5
Vỏ ngấm thuốc	12	19,4
Hoại tử trong u	28	45,2
Huyết khối mạch máu (n = 57)		
- Tĩnh mạch gan hoặc tĩnh mạch chủ dưới (n = 1)	1	1,5
- Tĩnh mạch cửa (n = 56)		
+ Type I	20	32,3
+ Type II	16	25,8
+ Type III	20	32,3
+ Type IV	0	0
- Không	5	8,1
Thông động tĩnh mạch (n = 14)		
- Độ 1	7	11,3
- Độ 2	5	8,1
- Độ 3	2	3,2
- Không	48	77,4

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển có nồng độ các chỉ số xét nghiệm chức năng gan trong ngưỡng bình thường. Phần lớn bệnh nhân có Child-Pugh A với 69,4% và có 59,7% bệnh nhân có ALBI độ II. Có mối liên quan giữa kích thước khối u và huyết khối

tĩnh mạch cửa ($p < 0,05$), giữa tình trạng hoạt động với Child-Pugh ($p < 0,01$) và chỉ số ALBI ($p < 0,01$). Có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa chỉ số ALBI với số điểm Child-Pugh ($p < 0,01$). Có 8/62 (12,9%) thỏa mãn các điều kiện PS 0-1, Child-Pugh A, khối u ≤ 10 cm và HKTMC type I để có thể cân nhắc chỉ định TACE.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hình ảnh trên CLVT UTBMTBG giai đoạn tiến triển thường gặp là thể khối (đơn ổ/ đa ổ) (71%), phần lớn ở gan phải (45,2%), kích thước trung bình của khối u là $10,5 \pm 4,9$ cm, trong đó kích thước u trong khoảng 5 - 10 cm chiếm tỉ lệ cao (48,7%). Kết quả này nhìn chung tương tự với các tác giả khác. Trong nghiên cứu của Trịnh Xuân Hùng và cs (2019) cũng cho thấy bệnh nhân UTBMTBG thường có u gan nằm bên phải (59,4%) và đường kính trung bình khối u là $10,99 \pm 3,7$ cm [11].

Hầu hết u gan giảm tỉ trọng tự nhiên (91,9%) và có đặc điểm ngấm thuốc điển hình như trong y văn là ngấm thuốc mạnh thì động mạch (90,3%), thải thuốc thì tĩnh mạch (93,5%). Hình ảnh không có vỏ bao ngấm thuốc được ghi nhận với tỉ lệ cao (80,6%) trong nhóm nghiên cứu. Phù hợp với nghiên cứu của Lim và cộng sự (2006) nhận thấy sự không toàn vẹn của vỏ bao trên CLVT có mối tương quan với sự xâm lấn của khối u [12]. Sự xâm lấn mạch máu là một đặc điểm điển hình của UTBMTBG giai đoạn tiến triển. Trong nghiên cứu này, có 90,3% trường hợp có huyết khối tĩnh mạch cửa, trong đó HKTMC type I chiếm 32,3%, type II chiếm 25,8%. Chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa mức độ huyết khối tĩnh mạch cửa và kích thước khối u, tương đồng với báo cáo của Trịnh Xuân Hùng và cộng sự (2019) [11].

Thang điểm Child-Pugh được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng gan và được tích hợp vào hầu hết các hệ thống phân chia giai đoạn UTBMTBG. Tuy nhiên, thang điểm Child-Pugh còn mang tính chất chủ quan và hạn chế. Năm 2015, chỉ số ALBI được báo cáo để đánh giá chức năng gan đơn giản và khách quan hơn. Với mẫu nghiên cứu là UTBMTBG giai đoạn tiến triển, chúng tôi ghi nhận chiếm đa số là Child-Pugh A (69,4%), ALBI độ II (59,7%) và có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa chỉ số ALBI với số điểm Child-Pugh, $p < 0,01$. Điều này đã được báo cáo trong nghiên cứu của Nguyễn Công Long và cộng sự (2022) [14]. Thang đo tình trạng hoạt động (PS) được sử dụng như một chỉ số điều trị và dự đoán khả năng sống sót của bệnh nhân. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số PS 1 điểm là 46,8%, PS 0 điểm là 17,7%. Có mối liên quan giữa PS với Child-Pugh và chỉ số ALBI, $p < 0,01$.

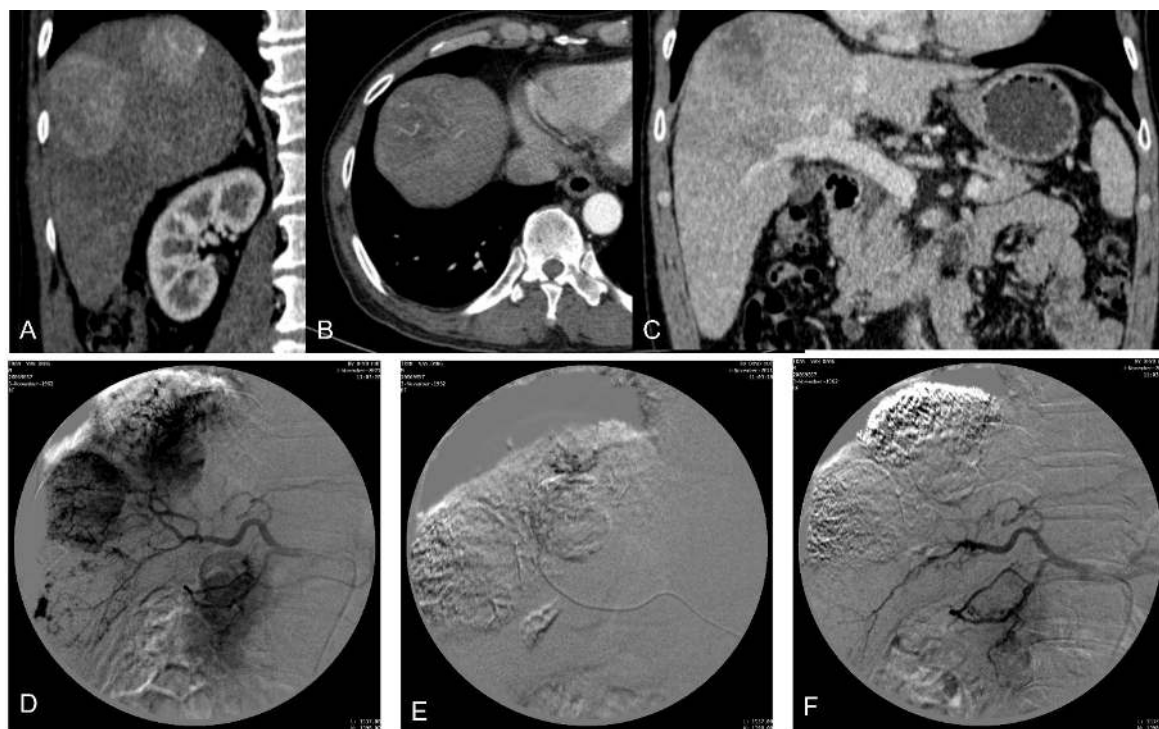
Trước đây, HKTMC vẫn được xem là chống chỉ

định của TACE vì nguy cơ suy gan và hoại tử tế bào gan sau TACE nhưng một số nghiên cứu gần đây cho thấy lợi ích sống còn của TACE cao hơn so với điều trị toàn thân ở bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển [12]. Nguyên lý của TACE dựa trên sự khác nhau về đặc điểm tưới máu giữa tế bào gan bình thường và tế bào ung thư. Cụ thể là tế bào gan bình thường nhận máu chủ yếu từ tĩnh mạch cửa (75 - 80%) trong khi tế bào ung thư nhận máu chủ yếu từ động mạch gan (99%) [15]. Do vậy, việc nút chọn lọc các nhánh động mạch nuôi u sẽ gây thiếu máu cục bộ và hoại tử u trong khi nhu mô gan lành vẫn được cấp máu bởi tĩnh mạch cửa. Nhiều báo cáo đã cho thấy rằng nút mạch chọn lọc hoặc siêu chọn lọc ở bệnh nhân UTBMTBG có toàn trạng tốt, chức năng gan duy trì và HKTMC ở mức hạ phân thùy không làm ảnh hưởng đến chức năng gan [16], [17].

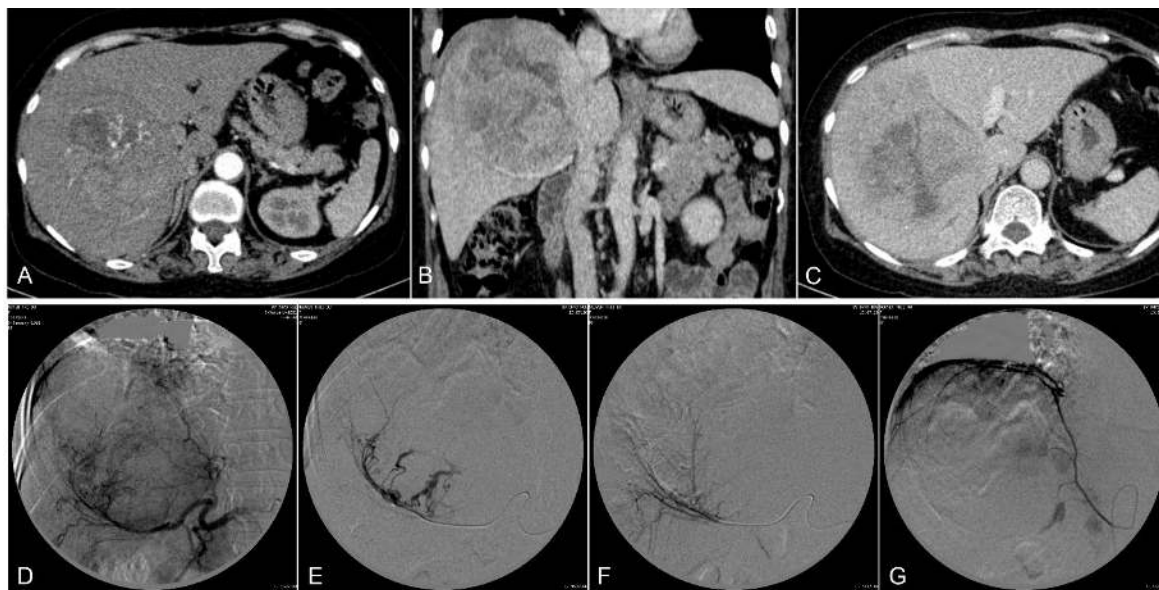
Chúng tôi xét các điều kiện để cân nhắc điều trị tại chỗ là khối u ≤ 10 cm, Child-Pugh A, HKTMC type I và PS 0-1. Trong 62 đối tượng nghiên cứu, có 8 trường hợp thỏa mãn các điều kiện trên và được chỉ định điều trị nút mạch hoá chất (TACE) kết hợp điều trị toàn thân bằng Sorafenib (Hình 1, 2). Các bệnh nhân này đều dung nạp tốt sau TACE và không ghi nhận trường hợp nào có biến chứng suy gan hay hoại tử nhu mô gan sau 30 ngày. Một số nghiên cứu cho thấy thời gian sống trung bình của bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển được phẫu thuật (27,8 tháng), TACE (13,5 tháng), tắc mạch phóng xạ (13 tháng) dài hơn so với nhóm điều trị Sorafenib trong thử nghiệm ngẫu nhiên SHARP (10,7 tháng) [18] và trong nghiên cứu Châu Á Thái Bình Dương (6,5 tháng) [19]. Các phương pháp điều trị như cắt gan, TACE, tắc mạch phóng xạ, TACE kết hợp xạ trị hay TACE kết hợp Sorafenib đã được chứng minh có hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển [19]. Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là cỡ mẫu còn nhỏ, đơn trung tâm và không theo dõi đáp ứng điều trị lâu dài ở nhóm bệnh nhân được điều trị tại chỗ.

5. KẾT LUẬN

UTBMTBG giai đoạn tiến triển bao gồm một nhóm bệnh không đồng nhất về toàn trạng, chức năng gan và đặc điểm hình ảnh. Có 12,9% bệnh nhân ở giai đoạn này có thể cân nhắc chỉ định điều trị tại chỗ. Việc phân loại chi tiết và cá thể hoá bệnh nhân ở giai đoạn này sẽ giúp tối ưu hoá hiệu quả điều trị.



Hình 1. Bệnh nhân nam, 59 tuổi. Hình ảnh CLVT UTBMTBG đa ổ giai đoạn tiến triển. (A) 2 khối choán chỗ ngấm thuốc mạnh thì động mạch, (B) có nhiều mạch tân sinh trong u, (C) thả thuốc thì tĩnh mạch và có huyết khối tĩnh mạch cửa nhánh phân thủy trước. (D-F) Nút mạch hoá chất (TACE), 2 khối u bắt thuốc mạnh trên hình chụp động mạch gan (D), nút mạch siêu chọn lọc (E), tắc hoàn toàn các nhánh nuôi u (F).



Hình 2. Bệnh nhân nữ, 53 tuổi. Hình ảnh CLVT UTBMTBG đơn ổ kích thước lớn giai đoạn tiến triển. (A) Khối choán chỗ có nhiều mạch tăng sinh và tân sinh bên trong, (B) thả thuốc thì tĩnh mạch, xâm lấn tĩnh mạch cửa nhánh phân thủy sau và (C) xâm lấn tĩnh mạch gan phải. (D-G) Nút mạch hoá chất. (D) Khối u có nhiều mạch tăng sinh và tân sinh trên hình chụp xoá nền động mạch gan. (E) Siêu chọn lọc nhánh nuôi u. (F) Nút mạch bằng hạt vi cầu tải thuốc DC Bead 100 - 300 μ m. (G) Chọn lọc và nút nhánh động mạch hoành dưới phải nuôi một phần u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., et al (2021), "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 71 (3), pp. 209-249.
2. Bruix J., Sherman M. (2011), "Management of hepatocellular carcinoma: an update", *Hepatology*, 53 (3), pp. 1020-1022.
3. Galle P.R., Forner A., Llovet J.M., Mazzaferro V., et al (2018), "EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma", 69 (1), pp. 182-236.
4. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., et al (2015), "Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study", *Liver Int*, 35 (9), pp. 2155-2166.
5. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., et al (2018), "Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases", *Hepatology*, 68 (2), pp. 723-750.
6. Ren B., Wang W., Shen J., Li W., et al (2019), "Transarterial Chemoembolization (TACE) Combined with Sorafenib versus TACE Alone for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study", *Journal of Cancer*, 10 (5), pp. 1189-1196.
7. Yang T., Lin C., Zhai J., Shi S., et al (2012), "Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging", *J Cancer Res Clin Oncol*, 138 (7), pp. 1121-1129.
8. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., et al (2022), "BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update", *Journal of hepatology*, 76 (3), pp. 681-693.
9. Shi J., Lai E.C., Li N., Guo W.X., et al (2011), "A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus", *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18 (1), pp. 74-80.
10. Wang Q., Koniaris L.G., Milgrom D.P., Patel A., et al (2019), "CT and MRI imaging and interpretation of hepatic arterioportal shunts", *Transl Gastroenterol Hepatol*, 4 pp. 34-49.
11. Trịnh Xuân Hùng, Mai Hồng Bằng (2019), "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 480 pp. 165-169.
12. Raoul J.L., Forner A., Bolondi L., Cheung T.T., et al (2019), "Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence", *Cancer Treatment Reviews* 72 pp. 28-36.
13. Lim J.H., Choi D., Park C.K., Lee W.J., et al (2006), "Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations", *Eur Radiol*, 16 (10), pp. 2326-2333.
14. Nguyễn Công Long, Đàm Thị Phương (2022), "Khảo sát các chỉ số Albumin - Bilirubin ở bệnh nhân xơ gan có ung thư biểu mô tế bào gan", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 510 (1), pp. 53-56.
15. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. (2014), "CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects", *Radiology*, 272 (3), pp. 635-654.
16. Silva J.P., Berger N.G., Tsai S., Christians K.K., et al (2017), "Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis", *HPB*, 19 (8), pp. 659-666.
17. Niu Z.J., Ma Y.L., Kang P., Ou S.Q., et al (2012), "Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification", *Med Oncol*, 29 (4), pp. 2992-2997.
18. Rimassa L., Santoro A. (2009), "Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial", *Expert Review of Anticancer Therapy*, 9 (6), pp. 739-745.
19. Sinn D.H., Cho J.Y., Gwak G.Y., Paik Y.H., et al (2015), "Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread", *PLoS One*, 10 (4), pp. 1-12.