

Tổng quan về ung thư biểu mô tế bào gan: Dịch tễ học, cơ chế bệnh sinh và các chiến lược điều trị hiện nay

Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Current Treatment Strategies

Đoàn Phạm Minh Khuê^a, Nguyễn Thị Thúy An^{b*}
Doan Pham Minh Khue^a, Nguyen Thi Thuy An^{b*}

^aK27YDHI, Khoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aK27YDHI, Faculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^bKhoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bFaculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 12/01/2026, ngày phản biện xong: 23/01/2026, ngày chấp nhận đăng: 20/03/2026)

Tóm tắt

Ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma - HCC) là dạng ung thư gan phổ biến nhất, thường phát triển trên nền bệnh gan mạn tính và xơ gan. Đây là một gánh nặng y tế toàn cầu. Năm 2024, ung thư gan đứng thứ 3 về nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên thế giới, trong đó HCC chiếm tới 90%. Tại Việt Nam, HCC hiện là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư và đứng thứ hai về tỷ lệ mắc mới. Sự phát triển của HCC là kết quả của tương tác phức tạp giữa các yếu tố nguy cơ (virus HBV/HCV, rượu, rối loạn chuyển hóa) và các biến đổi phân tử nội sinh. Quá trình viêm mạn tính kéo dài kích hoạt tái tạo tế bào, gây stress oxy hóa và tích lũy các đột biến gen chủ chốt như TERT, TP53, CTNNB1. Các con đường tín hiệu tế bào như Wnt/ β -catenin, MAPK/ERK và PI3K/AKT/mTOR đóng vai trò then chốt trong việc thúc đẩy tăng sinh tế bào và kháng apoptosis. Quản lý HCC đòi hỏi chiến lược khác nhau dựa trên giai đoạn bệnh. Các liệu pháp triệt căn như phẫu thuật cắt gan, ghép gan và đốt sóng cao tần (RFA) áp dụng cho giai đoạn sớm. Ở giai đoạn trung gian và tiến triển, nút mạch hóa chất (TACE), xạ trị chọn lọc (SIRT) và các liệu pháp toàn thân (thuốc tác dụng tại đích, ức chế chốt kiểm soát miễn dịch) đã cải thiện đáng kể tiên lượng sống. Y học cổ truyền đóng vai trò hỗ trợ quan trọng xuyên suốt tiến trình bệnh. Các hoạt chất thiên nhiên đã được chứng minh có khả năng ức chế tăng sinh, kích thích biệt hóa tế bào và ngăn ngừa di căn thông qua việc điều hòa cytokine viêm và các tín hiệu phân tử. Sự kết hợp giữa y học hiện đại và cổ truyền mang lại triển vọng kiểm soát bệnh toàn diện và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan, cơ chế bệnh sinh, liệu pháp miễn dịch, y học cổ truyền, viêm gan virus

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer, typically arising in the context of chronic liver disease and cirrhosis. It represents a major global health burden. In 2024, liver cancer ranked as the third leading cause of cancer-related mortality worldwide, with HCC accounting for approximately 90% of cases. In Vietnam, HCC is currently the leading cause of cancer-related death and ranks second in terms of cancer incidence. The development of HCC results from complex interactions between major risk factors—including hepatitis B and C virus infections, alcohol consumption, and metabolic disorders—and intrinsic molecular alterations. Persistent chronic inflammation drives repeated cycles of hepatocyte regeneration, induces oxidative stress, and promotes the accumulation of critical genetic mutations, such as those in TERT, TP53, and CTNNB1. Key cellular signaling pathways, including

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thúy An

Email: nguyentthuyan16@dtu.edu.vn

Wnt/ β -catenin, MAPK/ERK, and PI3K/AKT/mTOR, play pivotal roles in enhancing cell proliferation and conferring resistance to apoptosis. The management of HCC requires stage-specific therapeutic strategies. Curative approaches, such as surgical resection, liver transplantation, and radiofrequency ablation (RFA), are primarily indicated for early-stage disease. In intermediate and advanced stages, transarterial chemoembolization (TACE), selective internal radiation therapy (SIRT), and systemic therapies—including targeted agents and immune checkpoint inhibitors—have significantly improved patient survival outcomes. Traditional medicine serves as an important complementary modality throughout the disease course. Natural bioactive compounds have been shown to inhibit tumor proliferation, promote cellular differentiation, and prevent metastasis through the modulation of inflammatory cytokines and molecular signaling pathways. The integration of modern medicine with traditional therapeutic approaches offers promising prospects for comprehensive disease control and improved quality of life in patients with HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, pathogenesis, immunotherapy, traditional medicine, viral hepatitis

1. Giới thiệu

HCC là thể phổ biến nhất của ung thư gan nguyên phát, chiếm khoảng 90% các ca mắc và thường phát triển trên nền xơ gan hoặc viêm gan mạn tính [5]. Đây hiện là một gánh nặng y tế nghiêm trọng trên phạm vi toàn cầu. Theo báo cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS) và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2024, ung thư gan đứng thứ 7 về số ca mắc mới (865.300 ca) và thứ 3 trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên thế giới (7,6%) [1], [21]. Đặc biệt tại Việt Nam, HCC là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư và đứng thứ hai về tỷ lệ mắc mới, với hơn 25.000 trường hợp tử vong được ghi nhận mỗi năm [3], [19].

Cơ chế bệnh sinh của HCC là một quá trình phức tạp diễn ra qua nhiều giai đoạn, chịu tác động bởi sự tương tác giữa các yếu tố ngoại sinh như virus viêm gan (HBV, HCV), rượu, độc tố Aflatoxin và các biến đổi nội sinh ở cấp độ phân tử [7], [10]. Quá trình viêm mạn tính kéo dài kích thích sự tái tạo tế bào, dẫn đến tích lũy các đột biến gen quan trọng (như TERT, TP53) và kích hoạt các con đường tín hiệu tế bào bất thường (Wnt/ β -catenin, MAPK, PI3K/Akt), từ đó thúc đẩy tăng sinh tế bào và hình thành mạch máu mới [7], [9], [18].

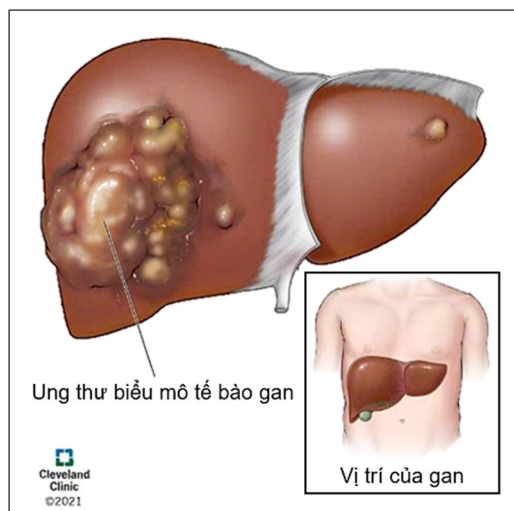
Mặc dù y học hiện đại đã đạt được những tiến bộ đáng kể với các phương pháp điều trị triệt căn (phẫu thuật, ghép gan, RFA) ở giai đoạn sớm và các liệu pháp toàn thân (TACE, thuốc tác dụng tại đích, liệu pháp miễn dịch) ở giai đoạn tiên tiến [6], [14], [15], [16], nhưng các phương

pháp này vẫn tồn tại những hạn chế như nguy cơ tái phát cao, chi phí lớn và nhiều tác dụng phụ ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh [7], [10]. Trong bối cảnh đó, y học cổ truyền (YHCT) với các dược liệu có lịch sử sử dụng lâu đời đang nhận được sự quan tâm lớn. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng các hoạt chất từ thảo dược không chỉ có tác dụng hỗ trợ bảo vệ gan mà còn can thiệp trực tiếp vào các con đường tín hiệu phân tử, giúp ức chế sự phát triển và di căn của tế bào ung thư [4], [8], [11].

Bài tổng quan này nhằm trình bày một cách hệ thống các dữ liệu hiện có về dịch tễ học của ung thư biểu mô tế bào gan, cập nhật các cơ chế bệnh sinh phân tử chủ yếu, đồng thời tổng hợp và phân tích các chiến lược điều trị hiện nay. Ngoài các phương pháp điều trị theo y học hiện đại, bài viết cũng xem xét các bằng chứng khoa học liên quan đến một số can thiệp có nguồn gốc từ y học cổ truyền trong bối cảnh phòng ngừa và hỗ trợ điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.

2. Tình hình dịch tễ trong và ngoài nước

Ung thư gan được phân loại thành hai nhóm chính dựa trên nguồn gốc khởi phát. Ung thư gan nguyên phát phát sinh từ các tế bào của nhu mô gan, trong khi ung thư gan thứ phát (ung thư di căn gan) là hậu quả của sự lan di căn tế bào ung thư từ các cơ quan khác đến gan [2]. Trong số các thể ung thư gan nguyên phát, HCC là dạng phổ biến nhất. Đây là một loại ung thư ác tính, đặc trưng bởi khả năng xâm lấn và tiến triển bệnh, thường gặp ở những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính hoặc gan tiên tiến, đặc biệt là xơ gan [5].



Hình 1. Gan bị tổn thương bởi sự xâm lấn của HCC

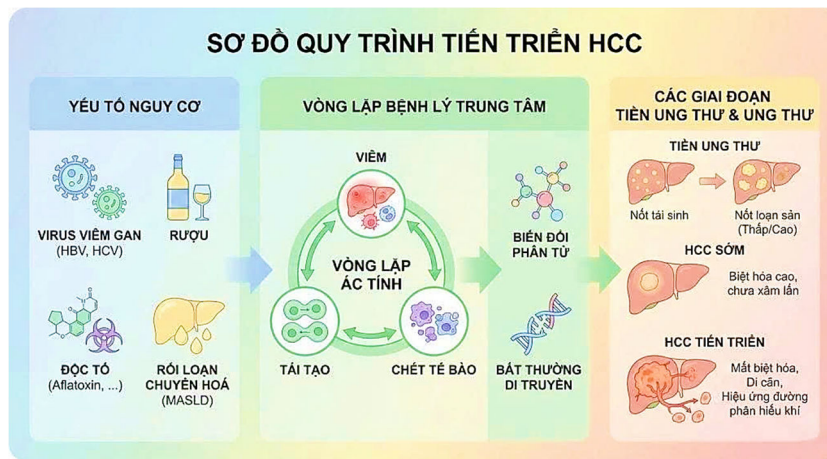
Theo báo cáo năm 2024 của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS), dựa trên phân tích dữ liệu GLOBOCAN 2022, ung thư gan là loại ung thư phổ biến thứ 7 trên thế giới với khoảng 865.300 ca mắc mới ước tính [1]. Một thống kê của WHO vào tháng 2 năm 2024 cũng cho thấy ung thư gan chiếm vị trí thứ ba trong những nguyên nhân gây tử vong do ung thư khi thống kê có 760.000 ca tử vong, chiếm khoảng 7,8% tổng số các ca tử vong do ung thư [21]. Trong đó HCC chiếm khoảng 90% các trường hợp mắc ung thư gan [12].

Tại Việt Nam, dữ liệu GLOBOCAN 2022 cho thấy ung thư gan là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư (23.333 ca, chiếm 19,4%) và đứng thứ hai sau ung thư vú về số ca mắc mới hằng năm (24.502 ca, chiếm 13,6%) [1]. Tới tháng 7/2024, GS.TS.BS Lê Trung Hải - Chủ tịch Hội Gan mật Việt Nam, Phân hội Phẫu thuật Gan mật tụy Việt Nam cho biết HCC là nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất do ung thư với số mắc mới và tử vong hằng năm đều trên 25.000 trường hợp [3].

3. Cơ chế bệnh sinh

HCC là một bệnh lý có cơ chế sinh học phức tạp, hình thành qua quá trình tích lũy kéo dài của nhiều yếu tố gây tổn thương gan mạn tính, bao gồm virus viêm gan, rượu, độc tố, và rối loạn

chuyển hóa. Những tổn thương này khởi phát phản ứng viêm, kích thích tái tạo lại tế bào gan, gây xơ hóa và bất ổn di truyền tạo ra nền tảng cho quá trình ung thư hóa [10]. Về bản chất, HCC là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố ngoại sinh (HBV, HCV, rượu, MASLD, aflatoxin) và các cơ chế nội sinh, bao gồm đột biến gen, rối loạn biểu sinh và những biến đổi của vi môi trường khối u. Sự tương tác này diễn ra theo một tiến trình bệnh sinh có tính hệ thống, bắt đầu từ tổn thương gan và viêm khởi phát, tiếp đến là vòng xoắn bệnh lý trung tâm đặc trưng bởi viêm – chết tế bào – tái tạo tế bào gan dưới sự điều hòa của vi môi trường. Quá trình này dẫn đến các biến đổi ở cấp độ phân tử và tế bào, bao gồm sự tích lũy dần dần các đột biến gen, thay đổi biểu sinh và rối loạn các con đường tín hiệu nội bào. Trên nền tảng đó, gan tiến triển qua giai đoạn tiền ung thư với sự hình thành các nốt tái tạo, nốt loạn sản mức độ thấp và cao, trong đó các tế bào bắt đầu mất kiểm soát tăng sinh. Cuối cùng, bệnh tiến triển thành HCC giai đoạn sớm, đặc trưng bởi mức độ biệt hóa còn cao, tốc độ phát triển chậm và chưa xâm lấn mạch máu, trước khi chuyển sang HCC giai đoạn tiến triển với đặc điểm mất biệt hóa, xâm lấn mạnh, di căn xa và tái lập trình chuyển hóa theo kiểu đường phân hiếu khí.



Hình 2. Quy trình tiến triển của HCC

3.1. Yếu tố nguy cơ

3.1.1. Virus viêm gan B (HBV)

Nhiễm HBV mạn tính là nguyên nhân chính gây HCC tại châu Á và châu Phi, với nguy cơ mắc HCC cao gấp 10–30 lần so với người không nhiễm, tùy thuộc vào tải lượng virus, kiểu gen và tình trạng xơ gan [14], [20]. HBV có thể tích hợp DNA vào bộ gen tế bào gan, gây ra những lỗi bất thường về mặt nhiễm sắc thể, kích hoạt các gen sinh ung thư như TERT, CCNE1, MLL4 và tạo đột biến chèn, dẫn đến mất kiểm soát chu kỳ tế bào [7]. Protein HBx của HBV tiếp tục thúc đẩy sinh ung thư bằng cách kích hoạt các con đường Wnt/ β -catenin, MAPK, NF- κ B, JAK/STAT và ức chế p53, làm tăng sinh và kháng apoptosis. Đồng thời, HBV gây stress oxy hóa và viêm mạn tính, làm tổn thương DNA và tăng methyl hóa các gen ức chế khối u như p16INK4a, SOCS1, tạo điều kiện thuận lợi cho ung thư phát triển [7], [18].

3.1.2. Virus viêm gan C (HCV)

Khác với HBV, HCV không tích hợp vào bộ gen tế bào gan, nhưng gây viêm gan mạn tính và stress oxy hóa, dẫn đến tổn thương DNA và tích lũy đột biến [7]. Protein lõi của HCV tác động lên các con đường PI3K/AKT, TGF- β và NF- κ B, làm rối loạn chu kỳ tế bào và ức chế apoptosis [18]. HCV còn gây rối loạn chuyển hóa lipid, dẫn đến chứng nhiễm mỡ, tạo gốc tự do (ROS) và stress nội bào. Đồng thời, virus điều hòa bất thường microRNA như giảm miR-122

và tăng miR-21, thúc đẩy rối loạn biểu sinh và tăng sinh tế bào [7]. Những biến đổi này tích lũy theo thời gian, tạo nền cho sự hình thành HCC.

3.1.3. Rượu và bệnh gan do rượu (ALD)

Rượu được chuyển hóa thành acetaldehyde, tạo các phức hợp với DNA và gây đột biến gen như TP53 [18]. Quá trình chuyển hóa rượu còn tạo ROS và làm giảm glutathione, gây stress oxy hóa, peroxid hóa lipid và kích thích tế bào Kupffer giải phóng các cytokine viêm như TNF- α , IL-6, thúc đẩy viêm mạn tính [7]. Bệnh gan do rượu đặc trưng bởi chuỗi viêm – tái tạo – xơ hóa, trong đó mô gan hoại tử được thay thế bằng mô sợi [10]. Tái tạo tế bào trong môi trường viêm dẫn đến sai sót sao chép DNA và tích lũy đột biến. Khi xơ hóa tiến triển thành xơ gan, nguy cơ HCC tăng cao, nhất là khi đồng nhiễm HBV hoặc HCV [18].

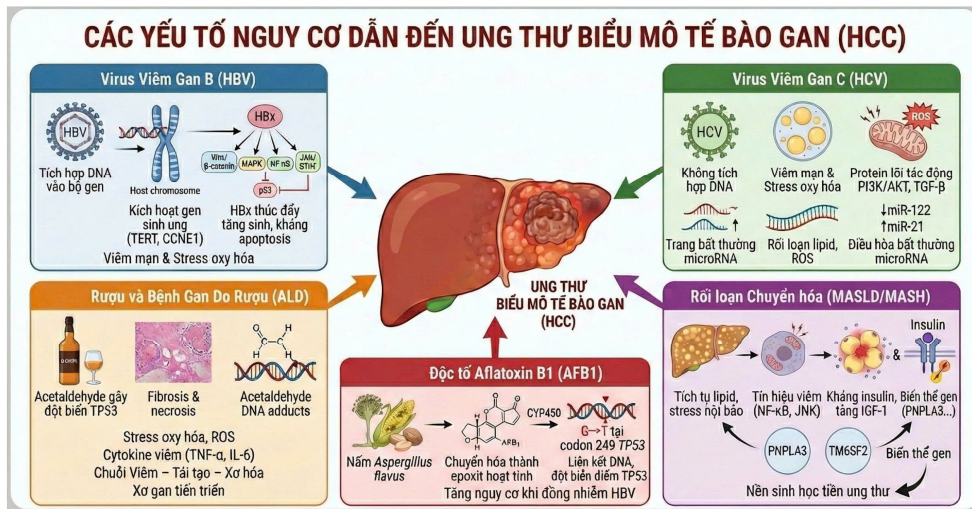
3.1.4. Rối loạn chuyển hóa

Trong hai thập kỷ gần đây, bệnh gan nhiễm mỡ do rối loạn chuyển hóa (MASLD) trở thành nguyên nhân tăng nhanh nhất của HCC. Ở MASLD, tích tụ lipid gây stress nội bào, tạo ROS và kích hoạt các tín hiệu viêm như NF- κ B, JNK, mTOR, dẫn đến viêm mạn tính, tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASH) và xơ hóa. Đáng chú ý, HCC có thể xuất hiện ngay cả khi chưa có xơ gan, nhấn mạnh vai trò của rối loạn chuyển hóa nội bào [10]. Ngoài ra, kháng insulin và tăng

IGF-1 kích hoạt PI3K/AKT/mTOR, thúc đẩy tăng sinh tế bào gan. Các biến thể gen như PNPLA3, TM6SF2 và các gen liên quan khác như MBOAT7 làm tăng nguy cơ HCC thông qua thay đổi chuyển hóa lipid và tăng nhạy cảm với stress oxy hóa. MASLD vì thế tạo nên “nền sinh học tiền ung thư” do sự tương tác giữa stress chuyển hóa, viêm và đột biến gen [10].

3.1.5. Độc tố Aflatoxin B1 (AFB1)

AFB1, một sản phẩm từ nấm *Aspergillus flavus*, là yếu tố thúc đẩy quá trình sinh ung thư mạnh ở vùng nhiệt đới. Sau khi được chuyển hóa bởi hệ cytochrom P450, AFB1 trở thành epoxit hoạt tính cao, tạo liên kết cộng hóa trị với DNA và gây đột biến G→T tại codon 249 của TP53 [9]. Đột biến này được xem là “dấu ấn đặc trưng” của HCC liên quan đến aflatoxin. Khi bệnh nhân vừa nhiễm HBV vừa phơi nhiễm AFB1, nguy cơ HCC tăng gấp hàng chục lần do HBx kích thích hoạt tính enzym chuyển hóa AFB1 [7], [18].



Hình 3. Yếu tố nguy cơ và con đường tác động

3.2. Vòng lặp bệnh lý trung tâm

3.2.1. Vòng lặp ác tính “viêm - chết tế bào - tái tạo”

Cơ chế trung tâm khởi phát HCC là một chu trình bệnh lý khép kín, nơi các yếu tố gây hại kích hoạt sự tương tác liên tục giữa ba quá trình: viêm, chết tế bào và tái tạo bù trừ.

- Viêm mạn tính: Dưới tác động của các yếu tố nguy cơ, các tế bào miễn dịch cư trú trong gan (tế bào Kupffer và lympho T) bị kích thích, tiết ra các cytokine tiền viêm chủ chốt như IL-6, TNF-α và TGF-β. Các cytokine này kích hoạt mạnh mẽ hai yếu tố phiên mã là NF-κB và STAT3. Đặc biệt, tín hiệu từ con đường JAK/STAT3 (được thúc đẩy bởi IL-6) đóng vai trò then chốt trong việc duy trì môi trường viêm kéo dài, tạo nền tảng miễn dịch thuận lợi cho quá trình bệnh sinh [18].

- Chết tế bào và tổn thương: Quá trình viêm sản sinh ra các loại oxy phản ứng (ROS) và nitơ phản ứng (RNS), gây stress oxy hóa tế bào, dẫn đến đứt gãy DNA và tổn thương tế bào gan, đẩy tế bào vào quy trình chết hoặc rối loạn chức năng [7].

- Tái tạo bù trừ: Để bù đắp lượng tế bào bị tiêu hủy, gan kích hoạt cơ chế tái tạo. Tuy nhiên, sự nguy hiểm nằm ở chỗ các tín hiệu NF-κB và STAT3 đồng thời kích hoạt cơ chế "chống chết theo chương trình". Hệ quả là các tế bào gan dù đã mang những thương tổn DNA và đột biến tiềm tàng nhưng không bị tiêu diệt mà vẫn tiếp tục sống sót và nhân lên mạnh mẽ [18]. Sự lặp lại không ngừng của vòng xoắn "viêm – tổn thương – tái tạo trên nền tế bào lỗi" chính là động lực thúc đẩy sự tích lũy các đột biến tế bào sinh dưỡng và khởi động quá trình ung thư hóa.

3.2.2. Biến đổi phân tử và bất thường di truyền

Vòng lặp bệnh lý nói trên dẫn đến hệ quả tất yếu là sự mất ổn định hệ gen và rối loạn các tín hiệu phân tử, chuyển tế bào gan từ trạng thái lành tính sang ác tính.

- Bất thường di truyền: Sự mất cân bằng sao chép DNA và tác động của ROS gây ra đột biến điểm, mất đoạn DNA và biến đổi số bản sao. Các đột biến mang lại lợi thế chọn lọc cho tế bào ung thư then chốt xuất hiện theo tiến trình: đột biến TERT thường xuất hiện sớm; trong khi TP53 và CTNNB1 (liên quan đến β -catenin) xảy ra ở giai đoạn muộn hơn khi khối u đã hình thành [7]. Các gen khác như AXIN1, ARID1A, ARID2 cũng bị ảnh hưởng.

- Biểu sinh: Bên cạnh tổn thương DNA, các biến đổi không làm thay đổi trình tự gen nhưng ảnh hưởng đến biểu hiện gen đóng vai trò then chốt. Quá trình methyl hóa bất thường tại vùng promoter của các gen ức chế khối u (điển hình là *SOCS1* và *CDKN2A*) dẫn đến việc tắt các gen này. Hậu quả là tế bào gan bị giảm mức độ biệt hóa, tái lập trình về trạng thái "giống tế bào gốc với khả năng tăng sinh và tự làm mới mất kiểm soát [7].

- Rối loạn các con đường tín hiệu nội bào then chốt [7], [18]:

+ Wnt/ β -catenin: Kích hoạt do đột biến CTNNB1 hoặc mất AXIN1, dẫn đến tích lũy β -catenin và biểu hiện gen ung thư (MYC, CCND1);

+ MAPK/ERK và PI3K/AKT/mTOR: Được thúc đẩy bởi HBx- một protein của HBV, protein lõi của HCV và các yếu tố tăng trưởng, ngăn chặn apoptosis và tăng tổng hợp protein;

+ TGF- β /SMAD: Chuyển vai trò từ ức chế khối u sang thúc đẩy chuyển dạng biểu mô - trung mô và xâm lấn khi kết hợp với các đột biến khác.

3.3. Các giai đoạn tiền ung thư và ung thư

Sự chuyển dạng từ mô gan tổn thương sang HCC không chỉ đơn thuần là sự tích lũy đột biến

gen, mà là hệ quả của việc tế bào thích nghi và tiến hóa trong một vi môi trường biến đổi khắc nghiệt.

- Động lực thúc đẩy từ vi môi trường: Khi xơ gan hình thành, cấu trúc vi mạch bị đảo lộn gây ra tình trạng thiếu oxy cục bộ (hypoxia). Để tồn tại, tế bào gan kích hoạt yếu tố HIF-1 α , dẫn đến hai thay đổi then chốt:

+ Tăng biểu hiện VEGF để thúc đẩy tân sinh mạch, cung cấp dinh dưỡng cho khối u [7];

+ Chuyển hóa năng lượng sang đường phân hiếu khí, giúp tạo năng lượng nhanh chóng cho việc tăng sinh [18]. Song song đó, môi trường khối u chuyển sang trạng thái "giàu viêm nhưng ức chế miễn dịch" thông qua việc thu hút đại thực bào M2 và ức chế tế bào T (qua PD-L1, TGF- β), giúp khối u trốn thoát sự kiểm soát của hệ miễn dịch [12], [13].

- Diễn tiến lâm sàng: Dưới áp lực và sự hỗ trợ của vi môi trường nêu trên, quá trình bệnh lý diễn tiến liên tục qua các cấp độ ngày càng ác tính:

+ Giai đoạn tiền ung thư: Bắt đầu từ các nốt tái sinh chuyển thành nốt loạn sản mức độ cao (nơi bắt đầu xuất hiện các đột biến *TERT*, *TP53*);

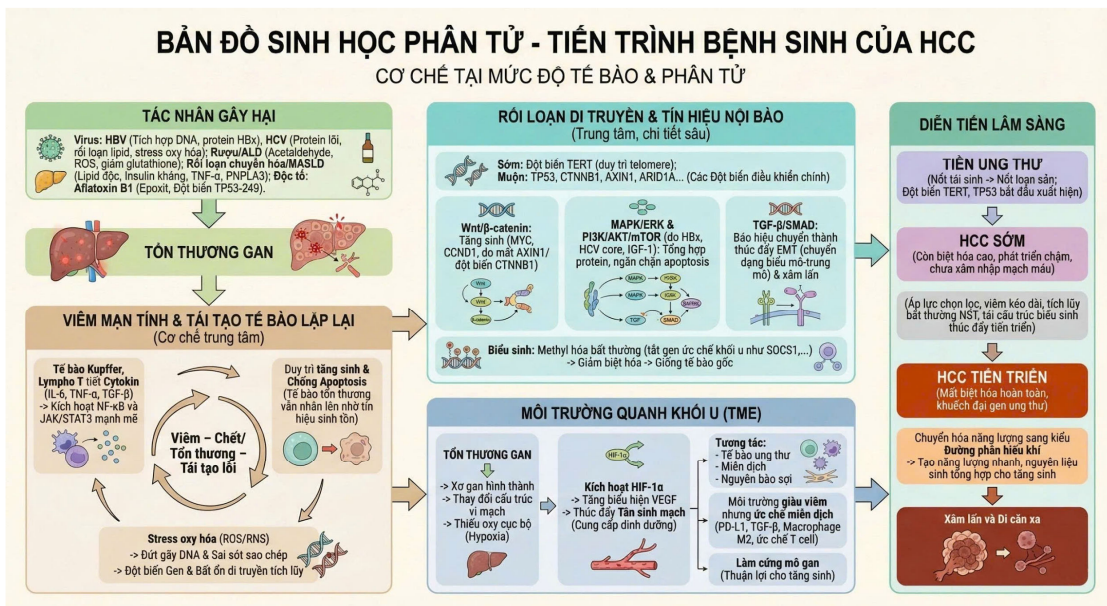
+ HCC giai đoạn sớm: Hình thành khối u thực sự nhưng tế bào còn biệt hóa cao, tốc độ phát triển chậm và chưa xâm lấn mạch máu;

+ HCC giai đoạn tiến triển: Khi sự tân sinh mạch và tái lập trình năng lượng hoàn tất, khối u chuyển sang trạng thái mất biệt hóa hoàn toàn, xâm lấn mạnh mẽ, khuếch đại các gen ung thư (*CCND1/FGF19*) và di căn xa [6], [7], [10].

Qua đó, có thể nhìn nhận HCC là hệ quả cuối cùng của một chuỗi phản ứng dây chuyền, khởi đầu từ tổn thương mô và được khuếch đại bởi vòng lặp tái tạo tế bào bất thường. Môi trường vi mô gan, dưới tác động của stress oxy hóa và cytokine viêm, đã chuyển từ trạng thái cân bằng sang trạng thái kích thích khối u phát triển. Quá trình này không chỉ làm mất ổn định hệ gen mà

còn trực tiếp kích hoạt các con đường tín hiệu sai lệch, tạo bước đệm chuyển tiếp từ tổn thương gan mạn tính sang các rối loạn phân tử đặc hiệu của ung thư [10], [18]. Cụ thể, sự bất ổn định di truyền (đột biến TERT, TP53) cộng hưởng với việc kích hoạt sai lệch các con đường tín hiệu nội bào (Wnt/ β -catenin, JAK/STAT) đã lái tế bào gan sang hướng ác tính hóa [7]. Song song đó, sự tái cấu trúc vi môi trường khối u theo hướng tăng sinh mạch và ức chế miễn dịch đóng vai trò

then chốt giúp tế bào ung thư sống sót và phát triển [12], [13]. Hệ quả lâm sàng cuối cùng là sự chuyển dạng liên tục từ các nốt tiền ung thư sang HCC sớm và kết thúc ở giai đoạn HCC tiến triển với khả năng xâm lấn mạnh. Để hệ thống hóa mối liên kết chằng chịt giữa các tầng nấc tổn thương này, Hình 4 khái quát toàn cảnh cơ chế bệnh sinh của HCC từ nguyên nhân đến diễn tiến lâm sàng.



Hình 4. Sơ đồ cơ chế bệnh sinh của HCC

4. Liệu pháp điều trị HCC hiện nay

Điều trị HCC là một lĩnh vực phức tạp, đòi hỏi đánh giá toàn diện chức năng gan, tình trạng xơ gan và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) nhằm xác định liệu pháp tối ưu cho từng bệnh nhân [6]. Việc lựa chọn điều trị dựa trên khả năng cắt bỏ, mức độ lan rộng và thể trạng toàn thân. Các hướng tiếp cận chính bao gồm điều trị triệt để, điều trị tại chỗ – tại vùng, điều trị toàn thân, và chăm sóc giảm nhẹ [6], [15].

4.1. Các liệu pháp điều trị triệt để

4.1.1. Phẫu thuật cắt gan

Cắt gan là lựa chọn ưu tiên cho bệnh nhân HCC giai đoạn rất sớm hoặc sớm (BCLC 0–A)

khi khối u khu trú và chức năng gan tốt (Child–Pugh A, không tăng áp lực tĩnh mạch cửa) [6]. Có thể thực hiện cắt gan giải phẫu hoặc không giải phẫu tùy vị trí và kích thước khối u [15]. Tỷ lệ sống sau 5 năm đạt 50–70% nếu bệnh nhân phù hợp, nhưng tỷ lệ tái phát cao (50–70% trong 5 năm) do vi di căn hoặc hình thành khối u mới trên nền xơ gan, nên cần theo dõi định kỳ bằng siêu âm, CT hoặc MRI [6], [14]. Tại Việt Nam, Bộ Y tế (2020) chỉ định cắt gan cho khối u đơn độc, không xâm lấn mạch máu, thể trạng tốt, chức năng gan và đông máu trong giới hạn. Một số trung tâm lớn đã ứng dụng phẫu thuật nội soi và robot để giảm biến chứng và thời gian hồi phục [6].

4.1.2. Ghép gan

Ghép gan là phương pháp điều trị triệt để cho bệnh nhân xơ gan mất bù với khối u trong tiêu chuẩn Milan, vừa loại bỏ khối u vừa loại bỏ mô gan bệnh, giảm nguy cơ tái phát [6], [15].

Tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt 70–80%, nhưng hạn chế về nguồn tạng, chi phí cấy ghép và điều trị duy trì khiến phương pháp này ít phổ biến [6]. Trong thời gian chờ ghép, các liệu pháp cầu nối như TACE hoặc RFA giúp ngăn tiến triển khối u [14].

4.1.3. Đốt u tại chỗ

RFA và đốt vi sóng (MWA) là hai kỹ thuật phá hủy khối u bằng năng lượng nhiệt, được xem là lựa chọn thay thế phẫu thuật cho khối u ≤ 3 cm ở bệnh nhân không đủ điều kiện mổ [15]. RFA tạo nhiệt $>60^\circ\text{C}$ gây hoại tử đông tế bào ung thư [15]. MWA sinh nhiệt mạnh hơn, ít bị ảnh hưởng bởi hiện tượng “mất nhiệt do dòng máu”, do đó phù hợp với u gần mạch máu lớn. Hiệu quả của RFA tương đương cắt gan đối với HCC đơn độc ≤ 3 cm, với tỷ lệ sống 5 năm khoảng 50–60% [14]. Theo hướng dẫn Bộ Y tế, RFA được chỉ định cho khối u ≤ 3 cm, tối đa 3 khối, không xâm lấn mạch máu [6].

4.2. Các liệu pháp điều trị tại chỗ – tại vùng

4.2.1. Nút mạch hóa chất (TACE)

TACE là liệu pháp chuẩn cho HCC giai đoạn trung gian (BCLC B) [15]. Phương pháp này bơm hỗn hợp thuốc hóa trị và chất gây tắc vào động mạch nuôi khối u, gây thiếu máu cục bộ và kéo dài thời gian tiếp xúc thuốc. TACE giúp kéo dài thời gian sống trung bình lên 20 tháng so với điều trị triệu chứng [14]. Theo hướng dẫn Việt Nam, TACE được thực hiện khi không có huyết khối tĩnh mạch cửa và chức năng gan còn tốt [6]. Hạt giải phóng thuốc nút mạch gan (DEB-TACE) là cải tiến quan trọng, giúp duy trì nồng độ thuốc cao tại u và giảm độc tính toàn thân [14].

4.2.2. Nút mạch phóng xạ (TARE)

TARE hay còn gọi là xạ trị nội bộ chọn lọc (SIRT) sử dụng vi cầu chứa yttrium-90 tiêm qua động mạch gan, phát tia beta tiêu diệt tế bào ung thư. Llovet và cộng sự (2018) cho thấy TARE đặc biệt hữu ích ở bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc không dung nạp TACE, mang lại kiểm soát bệnh tốt và độc tính chấp nhận được [13]. Ngoài ra, TARE còn được dùng như cầu nối ghép gan hoặc trong các phác đồ kết hợp thuốc toàn thân [6].

4.2.3. Xạ trị trong và ngoài gan

Đối với xạ trị trong và ngoài gan, các kỹ thuật hiện đại như xạ trị định vị thân (SBRT) đã cải thiện đáng kể về độ chính xác và an toàn. Llovet (2018) ghi nhận SBRT là lựa chọn thay thế hiệu quả cho bệnh nhân không thể RFA hoặc TACE [13]. Xạ trị trong kết hợp với TACE hoặc thuốc tác dụng tại đích đang được thử nghiệm lâm sàng [6].

4.3. Các liệu pháp điều trị toàn thân

Điều trị toàn thân là lựa chọn cho HCC giai đoạn tiến triển (BCLC C) hoặc sau thất bại với điều trị tại chỗ [15]. Nghiên cứu của Llovet và cộng sự nhấn mạnh đây là lĩnh vực phát triển nhanh nhất, đặc biệt với sự ra đời của thuốc tác dụng tại đích và ức chế miễn dịch [13].

Với liệu pháp điều trị toàn thân, có hai hướng được áp dụng bao gồm:

- Sử dụng thuốc tác dụng tại đích: Sorafenib và Lenvatinib là hai dạng thuốc cho hiệu quả tương đương hiện đang được sử dụng ở bước đầu tiên. Trong đó, Sorafenib là thuốc ức chế đa kinase đầu tiên được FDA phê duyệt cho HCC giai đoạn tiến triển năm 2007, nhắm vào VEGFR, PDGFR và Raf kinase, từ đó ức chế tăng sinh tế bào và tân sinh mạch máu; Lenvatinib lại được chứng minh không kém hiệu quả so với sorafenib trong thử nghiệm REFLECT, đồng thời có tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn. Tiếp theo, Regorafenib và

cabozantinib được phê duyệt để sử dụng tiếp ở bước hai sau khi thất bại với sorafenib. Ngoài ra, Ramucirumab – một kháng thể đơn dòng cũng được sử dụng [14], [15].

- Liệu pháp miễn dịch: Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã tạo bước tiến quan trọng trong điều trị HCC giai đoạn tiến triển [6], [10], [13], [15], bao gồm:

+ Nivolumab và pembrolizumab – hai kháng thể đơn dòng ức chế PD-1 – có khả năng phục hồi hoạt tính của tế bào T, giúp hệ miễn dịch nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư. Các thử nghiệm CheckMate-040 và KEYNOTE-224 cho thấy hai thuốc này tạo đáp ứng bền vững ở một tỷ lệ bệnh nhân và cải thiện thời gian sống thêm so với các phương pháp điều trị trước đó;

+ Phác đồ phối hợp atezolizumab + bevacizumab đã trở thành tiêu chuẩn điều trị bước một cho HCC tiến triển từ năm 2020. Trong thử nghiệm IMbrave150, phác đồ này đạt thời gian sống thêm trung vị 19,2 tháng và hiện được khuyến cáo áp dụng cho bệnh nhân đủ điều kiện tại Việt Nam;

+ Phác đồ STRIDE (durvalumab + tremelimumab) được FDA phê duyệt năm 2022, mang lại hiệu quả điều trị tương đương và là lựa chọn phù hợp cho bệnh nhân có chống chỉ định với bevacizumab. Ngoài ra, liệu pháp kết hợp như TACE phối hợp sorafenib/lenvatinib, hoặc thuốc tác dụng tại đích kết hợp miễn dịch cũng được xem là một hướng điều trị mới tích cực [14].

4.4. Chăm sóc giảm nhẹ và điều trị hỗ trợ

Ở giai đoạn cuối (BCLC D) hoặc khi bệnh nhân không còn đáp ứng, chăm sóc giảm nhẹ nhằm duy trì chất lượng sống và kiểm soát triệu chứng [6]. Bao gồm kiểm soát đau, cổ trướng, ngứa, vàng da và hỗ trợ dinh dưỡng [15]. Ngoài ra, điều trị nguyên nhân nền như ức chế virus HBV/HCV cũng cần thiết để ổn định chức năng gan [16].

Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan hiện nay đòi hỏi cách tiếp cận cá thể hóa, lựa chọn và phối hợp các phương pháp phù hợp với giai đoạn bệnh, tình trạng chức năng gan và đặc điểm người bệnh, thay vì áp dụng đơn lẻ từng biện pháp [14]. Mặc dù các liệu pháp hiện đại đã đạt được nhiều tiến bộ đáng kể, những thách thức liên quan đến hiệu quả điều trị lâu dài, tác dụng không mong muốn và ảnh hưởng đến chất lượng sống vẫn còn tồn tại, đặt ra nhu cầu tiếp tục hoàn thiện và tối ưu hóa các chiến lược điều trị hiện nay.

5. Sử dụng thuốc YHCT trong điều trị HCC

Theo YHCT, bỏ khí, kiện tỳ; thông khí ú trệ ở gan, thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết thông kinh lạc, bổ khí dưỡng âm là những nguyên tắc chính trong điều trị HCC. Bên cạnh đó việc ức chế sự phát triển của khối u, ức chế di căn và ngăn ngừa tái phát bằng đông y là chìa khóa để kiểm chế sự phát triển của ung thư gan [8].

Các thuốc YHCT tác động lên HCC thông qua nhiều cơ chế phân tử khác nhau, bao gồm: ức chế sự tăng sinh và cảm ứng quá trình chết theo chương trình của tế bào ung thư gan; thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào ung thư; ngăn chặn sự xâm lấn và di căn của tế bào HCC; ức chế quá trình tạo mạch nuôi khối u; tăng cường đáp ứng miễn dịch chống khối u ở bệnh nhân ung thư gan; và đảo ngược tình trạng kháng thuốc trong quá trình điều trị [8].

Khi đối chiếu các cơ chế phân tử này với mô hình tiến triển bệnh sinh của HCC, có thể thấy YHCT có khả năng can thiệp đồng thời vào nhiều mắt xích then chốt trong quá trình hình thành, phát triển và tiến triển của ung thư gan. Cụ thể [8]:

- Ở giai đoạn tổn thương – viêm mạn: thuốc YHCT có tác dụng làm giảm cytokine viêm như IL-6, TNF- α , hỗ trợ giảm stress oxy hóa — phù hợp với khái niệm “làm mát gan, thanh khí”;

- Ở giai đoạn tái tạo tế bào – bất thường ở bộ gen: các hợp chất từ YHCT có khả năng ức chế tín hiệu kích thích tăng sinh tế bào, khuyến khích chết tế bào theo chương trình của tế bào dị sản, giúp làm chậm tiến trình từ loạn sản sang ung thư;

- Ở giai đoạn HCC sớm: nhiều nghiên cứu cho thấy thảo dược làm chậm tăng trưởng khối u, ức chế angiogenesis và di căn — khớp với YHCT “trấn áp u, kiện dưỡng cơ thể”;

- Ở giai đoạn HCC tiến triển: YHCT thường được dùng phối hợp với điều trị tây y (TACE, sorafenib...) để giảm độc tính, nâng cao miễn dịch và cải thiện chất lượng sống.

Dựa vào nguyên lý đó, các bài thuốc đông y đã được chứng minh có tác dụng trong điều trị ung thư gan nói chung và HCC nói riêng. Điển hình bài thuốc “Giải Độc Tiêu Trung Âm” đã được chứng minh có thể ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư gan theo liều lượng và thời gian [4]. Một bài thuốc khác là “Tiểu Sài Hồ Thang” giúp ngăn chặn tiến trình xơ hoá gan [11]. Đáng chú ý, chế phẩm Năm Trâm Bạch (*Huaier*) đã có bằng chứng lâm sàng về hiệu quả điều hòa miễn dịch và ức chế tân sinh mạch, giúp giảm đáng kể tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật [22]. Một dược liệu tiềm năng khác là Xuyên Tâm Liên (*Andrographis paniculata* Nees), với các bằng chứng thực nghiệm cho thấy thành phần polysaccharide trong cây có hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào HepG2 [23]. Đồng thời, các nghiên cứu cũng hướng sự chú ý đến Xạ Đen (*Celastrus hindsii* Benth.). Một nghiên cứu cho thấy một hợp chất từ Xạ Đen, được đặt tên là P32, có tiềm năng trong việc điều trị HCC bằng cách tác động lên hai mục tiêu phân tử cụ thể là AKT2 và JAK2 [17].

Như vậy, các thuốc YHCT trong điều trị HCC không chỉ đóng vai trò hỗ trợ, mà còn có thể được xem là những tác nhân can thiệp mang tính căn nguyên và toàn diện, tác động xuyên suốt tiến trình bệnh sinh của HCC, từ giai đoạn tiền

ung thư đến HCC tiến triển. Các tác động này trực tiếp điều hòa các quá trình viêm mạn tính – tái sinh tế bào, các con đường tín hiệu tăng sinh, môi trường vi mô khối u và đáp ứng miễn dịch, đồng thời tương hợp với mô hình bệnh sinh theo YHCT: “gan suy → khí huyết ứ trệ → tái sinh bất thường → hình thành khối u”.

6. Kết luận

HCC hiện vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu tại Việt Nam, tạo ra gánh nặng đáng kể đối với hệ thống y tế. Về mặt bệnh sinh, HCC là kết quả của một quá trình tiến triển đa giai đoạn, chịu tác động tương tác phức tạp giữa viêm mạn tính, rối loạn tái sinh tế bào gan và sự mất cân bằng của nhiều con đường tín hiệu phân tử.

Quản lý HCC hiện nay đòi hỏi cách tiếp cận đa mô thức, trong đó y học hiện đại giữ vai trò trung tâm với các chiến lược điều trị triệt để, can thiệp tại chỗ và điều trị toàn thân, góp phần kiểm soát tiến triển bệnh và cải thiện thời gian sống còn. Tuy nhiên, những hạn chế liên quan đến độc tính điều trị, nguy cơ tái phát và tác động đến chất lượng sống vẫn là các thách thức đáng kể trong thực hành lâm sàng.

Trong bối cảnh đó, các nghiên cứu gần đây cho thấy một số can thiệp có nguồn gốc từ YHCT có thể ảnh hưởng đến các quá trình sinh học liên quan đến bệnh sinh HCC, bao gồm điều hòa đáp ứng miễn dịch, cải thiện chức năng gan và tác động lên môi trường vi mô khối u thông qua các hoạt chất sinh học từ dược liệu. Việc xem xét các can thiệp này trong khuôn khổ tiếp cận tích hợp, dựa trên bằng chứng khoa học và nghiên cứu lâm sàng phù hợp, có thể góp phần hoàn thiện chiến lược quản lý HCC, hướng tới tối ưu hóa hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh tại Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

- [1] American Cancer Society. (n.d.). *Global Cancer Facts & Figures-5th Edition*. Truy cập ngày 30/12/2025, từ <https://www.cancer.org>

- [2] American Cancer Society. (n.d.). *What Is Liver Cancer?*. Truy cập ngày 30/12/2025, từ <https://www.cancer.org/cancer/types/liver-cancer/about/what-is-liver-cancer.html>
- [3] Báo Sức khỏe & Đời sống. (2024). "Hơn 25.000 ca mắc mới và tử vong mỗi năm do ung thư biểu mô tế bào gan". *Báo Sức khỏe & Đời sống*. Truy cập ngày 11/04/2025, từ <https://suckhoedoisong.vn>
- [4] Cao, Z., Chen, X., Lin, W., et al. (2015). "Jiedu Xiaozheng Yin decoction inhibits hepatoma cell proliferation by inducing apoptosis via the mitochondrial-mediated pathway". *Mol Med Rep* (12), 2800–2806. DOI: 10.3892/mmr.2015.3755
- [5] Cleveland Clinic. (n.d.). *Hepatocellular Carcinoma (HCC): Symptoms & Treatment*. Truy cập ngày 02/11/2025, từ <https://my.clevelandclinic.org>
- [6] Cục Quản lý Khám, chữa bệnh. (2020). *Quyết định số 3129/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Hà Nội: Bộ Y tế.
- [7] Dhanasekaran, R., Bandoh, S., & Roberts, L.R. (2016). "Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances". *F1000Research* (5). DOI: 10.12688/f1000research.6918.1
- [8] Hong, M., Wang, N., Feng, Y., et al. (2016). "Liver Cancer Treatment by Chinese Medicines and their Active Compounds". *Anti-cancer Drugs - Nature, Synthesis and Cell*. IntechOpen.
- [9] Hsu, I.C., Metcalf, R.A., Sun, T., et al. (1991). "Mutational hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas". *Nature* (350), 427–428. DOI: 10.1038/350427a0
- [10] Hwang, S.Y., Danpanichkul, P., Agopian, V., et al. (2025). "Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment". *Clin Mol Hepatol* (31), S228–S254. DOI: 10.3350/cmh.2024.0456
- [11] Liao, X., Bu, Y., & Jia, Q. (2019). "Traditional Chinese medicine as supportive care for the management of liver cancer: Past, present, and future". *Genes Dis* (7), 370–379. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.10.009
- [12] Llovet, J.M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., et al. (2016). "Hepatocellular carcinoma". *Nat Rev Dis Primers* (2), 16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18
- [13] Llovet, J.M., Montal, R., Sia, D., et al. (2018). "Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma". *Nat Rev Clin Oncol* (15), 599–616. DOI: 10.1038/s41571-018-0073-4
- [14] Medavaram, S., & Zhang, Y. (2018). "Emerging therapies in advanced hepatocellular carcinoma". *Experimental Hematology & Oncology* (7), 17. DOI: 10.1186/s40164-018-0109-6
- [15] Medscape. (n.d.). *Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treatment & Management*. Truy cập ngày 07/11/2025, từ <https://emedicine.medscape.com>
- [16] National Cancer Institute (NCI). (2022). *Liver Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention*. Truy cập ngày 07/11/2025, từ <https://www.cancer.gov>
- [17] Hiền, N.T.M., Phương, N.T.V., & Bắc, K.T.N. (2025). "Nghiên cứu in silico cơ chế tác dụng của *Celastrus hindsii* và *Carica papaya* trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan". *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh* (28), 9.
- [18] Ogunwobi, O.O., Harricharran, T., Huaman, J., et al. (2019). "Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression". *World J Gastroenterol* (25), 2279–2293. DOI: 10.3748/wjg.v25.i19.2279
- [19] The Global Cancer Observatory. (2022). *Vietnam Fact Sheet*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- [20] Thiele, M., Gluud, L.L., Fialla, A.D., et al. (2014). "Large Variations in Risk of Hepatocellular Carcinoma and Mortality in Treatment Naïve Hepatitis B Patients: Systematic Review with Meta-Analyses". *PLOS ONE* (9), e107177. DOI: 10.1371/journal.pone.0107177
- [21] World Health Organization (WHO). (2024). *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services*. Truy cập ngày 11/04/2025, từ <https://www.who.int>
- [22] Wu, Q., Zeng, J., Zeng, J., et al. (2024). "Huaier granule improves liver inflammation and fibrosis and prevents recurrence in hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma". *Translational Cancer Research* (13). DOI: 10.21037/tcr-23-1456
- [23] Zou, Y., Xiong, H., Xiong, H., et al. (2015). "A polysaccharide from *Andrographis paniculata* induces mitochondrial-mediated apoptosis in human hepatoma cell line (HepG2)". *Tumor Biology* (36). DOI: 10.1007/s13277-015-3162-z