

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ THU HƯỜNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
CỦA THUỐC SORAFENIB TRÊN BỆNH NHÂN
UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI- 2020

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS Lê Văn Quảng

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được trình bày tại Hội đồng bảo vệ cấp trường tại trường
Đại học Y Hà Nội

Hội ngày tháng năm 2020.

Có thể tìm thấy luận án tại:

1. Thư viện quốc gia
2. Thư viện trường Đại học Y Hà Nội
3. Thư viện Thông tin Y học Quốc gia

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát hay ung thư biểu mô tế bào gan, đứng vị trí thứ 6 về tỷ lệ mắc, đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn cầu. Theo Globocan 2018, mỗi năm trên thế giới có 841.080 ca mới mắc, 83% trong số đó thuộc về các nước đang phát triển. Tiên lượng bệnh xấu, tỷ lệ tử vong gần tương đương với tỷ lệ mắc. Tại Việt Nam, bệnh đứng đầu về tỷ lệ mắc, đứng thứ 4 trên thế giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 39,0/100.000 dân, ở nữ là 9,5/100.000 dân, đa số bệnh chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (>40%).

Trong những năm gần đây, những hiểu biết về đặc điểm sinh học phân tử của ung thư gan nguyên phát đã có những tiến bộ đáng kể song các biện pháp điều trị còn mang lại kết quả hạn chế. Đối với giai đoạn sớm điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, ghép gan, biện pháp tại chỗ, thời gian sống có thể đạt tới 5 năm, tuy nhiên 70% trong số đó sẽ tái phát. Đối với giai đoạn trung gian không mổ được, điều trị tại chỗ bằng nút mạch giúp cải thiện thời gian sống trung bình có thể đến 2 năm, tuy nhiên khả năng thất bại điều trị cao và đối diện nguy cơ suy gan trên nền gan xơ đã có sẵn. Riêng đối với ung thư gan giai đoạn tiến triển nếu không điều trị thời gian sống chỉ đạt 3 tháng. Ở giai đoạn này ít các lựa chọn điều trị, hoá trị toàn thân không chứng minh được lợi ích. Các nghiên cứu để tìm ra phương pháp điều trị mới dựa trên đặc điểm sinh học phân tử liên tục được thực hiện từ những năm 1970, tuy nhiên mãi đến năm 2007 sorafenib (thuốc ức chế đa tyrosine kynase đường uống), thuốc đầu tiên chứng minh được lợi ích về thời gian sống qua hai nghiên cứu SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) và AP (Asia-Pacific). Kết quả nghiên cứu cho thấy sorafenib làm giảm 31% nguy cơ tử vong, cải thiện thời gian bệnh tiến triển trung bình 5,5 tháng so với nhóm giả dược là 2,8 tháng, tăng thời gian sống toàn bộ trung bình 10,7 tháng.

Sau sorafenib, nhiều thuốc mới được nghiên cứu song chưa có thuốc nào chứng minh được lợi ích vượt trội so với sorafenib trong điều trị bước một ung thư gan nguyên phát giai đoạn bệnh tiến triển. Tuy nhiên gánh nặng từ chi phí điều trị lớn, nguy cơ xuất hiện nhiều độc tính trên nền xơ gan mạn tính, chỉ định sorafenib cần được cân nhắc xem xét thận trọng cho từng trường hợp cụ thể. Trải qua hơn 10 năm thực tế điều trị, nhiều nghiên cứu trên thế giới được thực hiện để xác định các yếu tố ảnh hưởng, dự báo kết quả điều trị của thuốc (giai đoạn, chức năng gan, tình trạng viêm gan virus, liều thuốc, độc tính và một số yếu tố sinh học), song

chưa có yếu tố tiên lượng nào được thực sự xác định rõ ràng. Tại Việt Nam, sorafenib được Bộ Y Tế cấp phép sử dụng điều trị UTGNP từ năm 2009, đã có 1 số nghiên cứu đánh giá hiệu quả bước đầu của thuốc với kết quả thời gian sống toàn bộ từ 5,2 đến 10,7 tháng. Tuy nhiên các nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ từ 15 đến 35 bệnh nhân, do vậy không đánh giá được đầy đủ hiệu quả của sorafenib và chưa tìm ra được các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của thuốc đặc biệt trên đối tượng người bệnh Việt Nam. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài **“Đánh giá kết quả điều trị của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát”** với 2 mục tiêu:

1. **Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát**
2. **Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của sorafenib.**

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam với cỡ mẫu đủ lớn để cho kết quả đầy đủ nhất về hiệu quả điều trị của sorafenib và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị tại Việt Nam trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và là nghiên cứu đầu tiên đưa ra bàn về các vấn đề tranh cãi trong điều trị thuốc sorafenib tại Việt Nam.

2. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy:

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung vị là 7,13 tháng, tỷ lệ OS 1 năm và 5 năm tương ứng là 36% và 5%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị 4,57 tháng, tỷ lệ PFS 1 năm và 5 năm tương ứng là 23% và 2%. Tỷ lệ đáp ứng thấp 4,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) 59%, tỷ lệ đáp ứng AFP đạt 4,9%.

Độc tính: tỷ lệ gặp độc tính cao 78,2% tuy nhiên đa số ở độ 1,2, độ 3 dưới 10% và không có độc tính độ 4. Các độc tính thường gặp là phản ứng da tay chân (36,4%), mệt mỏi (25,5%), tăng men gan (32,7%). Độc tính gây trì hoãn điều trị 22,7%, giảm liều 26,4%, không có trường hợp nào ngừng điều trị do độc tính.

Các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến sống thêm khi phân tích đa biến: Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến PFS là PS=1 (tăng 2,565 lần nguy cơ bệnh tiến triển), u gan >60 mm (tăng 2,096 lần nguy cơ bệnh tiến triển), di căn xa ngoài gan (tăng 2,183 lần nguy cơ bệnh tiến triển). Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến OS là: viêm gan virus B (tăng 2,5 lần nguy cơ tử vong), u gan >60mm

(tăng 2,1 lần nguy cơ tử vong), di căn xa ngoài gan (tăng 2,7 lần nguy cơ tử vong), Child-Pugh B (tăng 2,8 lần nguy cơ tử vong), độc tính tăng men gan (tăng 2 lần nguy cơ tử vong). Tăng huyết áp trong quá trình điều trị làm giảm 84,6% nguy cơ tử vong.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 132 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (40 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (16 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (32 trang); Chương 4: Bàn luận (38 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 44 bảng, 13 biểu đồ và 2 hình. Tài liệu tham khảo có 167 tài liệu (14 tài liệu tiếng Việt và 153 tài liệu tiếng Anh). Phần phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, hình ảnh minh họa, một số chỉ tiêu, tiêu chuẩn trong nghiên cứu, mẫu bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đánh giá, thư và phiếu tư nguyện tham gia nghiên cứu.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân sinh bệnh

1.2. Chẩn đoán

- Hướng dẫn chẩn đoán: chưa có sự thống nhất trên toàn cầu nhưng đa số đồng thuận sử dụng đặc điểm ngấm thuốc của khối u trên các chẩn đoán hình ảnh có tương phản mà không cần sinh thiết làm mô bệnh học.

- Chẩn đoán giai đoạn: nhiều hệ thống phân loại chưa có sự thống nhất tuy nhiên hội gan tụy Mỹ khuyến cáo dùng phân loại TNM cho bệnh nhân (BN) sau mô hoặc ghép gan, BCLC cho giai đoạn tiến triển.

1.3. Điều trị

1.3.1. Các phương pháp điều trị

- Phẫu thuật cắt gan, ghép gan: phương pháp điều trị triệt căn với giai đoạn sớm

- Các phương pháp phá huỷ khối u tại chỗ bao gồm tiêm ethanol qua da, tiêm acid acetic qua da, đốt u bằng sóng cao tần, đốt u bằng vi sóng, xạ trị có hiệu quả đối với tổn thương giai đoạn sớm không có chỉ định phẫu thuật.

- Các phương pháp gây tắc mạch bao gồm tắc mạch hoá chất, tắc mạch phóng xạ chỉ định có hiệu quả đối với giai đoạn trung gian.

- Điều trị toàn thân đặc biệt vai trò các thuốc nhắm trúng đích như sorafenib đã tạo ra bước ngoặt lớn trong điều trị UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển.

1.3.2. Điều trị UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển

- Điều trị bước 1: các thuốc được chỉ định bao gồm sorafenib và lenvatinib
- Điều trị bước 2: các thuốc được chỉ định bao gồm regorafenib, cabozantinib, nivolumab, pemprolizumab và ramucirumab.
- Vai trò của hoá chất hạn chế
- Vai trò điều trị tại chỗ như nút mạch hoá chất, hoá chất động mạch gan, tắc mạch xạ trị bước đầu đang được đánh giá trong một số nghiên cứu.

1.4. Vai trò của Sorafenib trong điều trị UTGNP

- Sorafenib đơn trị: trước năm 2018 sorafenib là thuốc duy nhất chứng minh hiệu quả điều trị UTGNP giai đoạn tiến triển qua 2 thử nghiệm SHARP và AP (năm 2007). Đây là 2 thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, đa trung tâm, kết quả cho thấy thuốc cải thiện thời gian sống toàn bộ trung vị từ 6,5 tháng đến 10,7 tháng, giảm 31% nguy cơ tử vong, thuốc an toàn khi sử dụng, các tác dụng phụ có thể kiểm soát.

Sau SHARP và AP, vai trò sorafenib đơn trị khẳng định thêm trong các nghiên cứu trên toàn cầu như nghiên cứu đa trung tâm tại Ý (2013), Nhật Bản (2015), GIDEON (đang thực hiện với số BN lên tới 3000), nghiên cứu STELLA, INSIGHT tại Đức. Trong các nghiên cứu này kết quả làm rõ hơn sự khác biệt về kết quả điều trị giữa các nhóm bệnh nhân khác nhau như chức năng gan, tình trạng viêm gan, liều thuốc sử dụng khởi điểm.

- Sorafenib hỗ trợ sau TACE và ghép gan: ít có bằng chứng chứng minh hiệu quả

- Sorafenib phối hợp với các phương pháp điều trị khác như HAIC, Yttrium-90: đa số mang lại kết quả âm tính

→ Cho đến nay, sorafenib đơn trị vẫn khẳng định vị trí lựa chọn hàng đầu trong điều trị bước 1 UTGNP giai đoạn tiến triển mặc dù một số thuốc điều trị đích khác đã chứng minh được hiệu quả.

- Các nghiên cứu trong nước đánh giá vai trò sorafenib mới dừng lại ở việc đánh giá hiệu quả bước đầu trên một vài ca lâm sàng chưa nêu bật lên được các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

1.5. Sorafenib và các vấn đề tranh cãi

Sự khác nhau về kết quả trong các quần thể khác nhau đã đặt ra nhiều câu hỏi tranh cãi: có liên quan gì đến nguyên nhân gây bệnh? sự tranh cãi về liệu sorafenib khởi điểm? có liên quan gì giữa độc tính và kết quả điều trị?

1.6. Sorafenib và các yếu tố ảnh hưởng

Các yếu tố đã được đánh giá: nồng độ AFP, giai đoạn bệnh, chức năng gan, tình trạng viêm gan virus, liệu thuốc dùng khởi điểm, độc tính trong quá trình điều trị và 1 số yếu tố sinh học như VEGF-A, angiopoietin-2, các yếu tố về gen. Trải qua hơn 10 năm nghiên cứu vẫn chưa có yếu tố nào thực sự xác định rõ ràng.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 110 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát được điều trị sorafenib tại Bệnh viện K và Khoa Ung bướu Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 1-1-2010 đến 31-11-2018.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Được chẩn đoán xác định UTGNP theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế Việt Nam.
- Không còn chỉ định phẫu thuật hoặc sử dụng các phương pháp điều trị tại chỗ như nút mạch, đốt sóng cao tần, cụ thể là: giai đoạn C theo phân loại Barcelona, UTGNP tái phát di căn, UTGNP thất bại sau điều trị bằng các phương pháp tại chỗ.
- Thể trạng chung còn tốt: chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG
- Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B
- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng
- Chưa điều trị toàn thân trước đó cho UTGNP
- Đối với những bệnh nhân tiến triển sau điều trị tại chỗ, tại vùng cho UTGNP, điều trị tại chỗ tại vùng phải kết thúc ≥ 28 ngày trước khi điều trị sorafenib
- Có ít nhất 1 tổn thương có thể đo lường được, có thể đo được chính xác đường kính dài nhất lúc ban đầu ≥ 10 mm trên CLVT hoặc CHT
- Chức năng cơ quan, tuỷ xương trong giới hạn cho phép: hemoglobin ≥ 90 g/l, số lượng bạch cầu hạt $\geq 1,0$ G/l, số lượng tiểu cầu ≥ 75 G/l, bilirubin toàn phần ≤ 2.0 lần giới hạn trên của mức bình thường, ALT và AST ≤ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, độ lọc cầu thận ≥ 50 ml/phút bằng công thức Cockcroft-Gault

- Bệnh nhân được điều trị sorafenib với liều thuốc khởi điểm tối thiểu 400 mg/ ngày

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các khối u gan do di căn từ nơi khác đến

- BN có dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc nghiên cứu

- BN tăng huyết áp có triệu chứng hoặc không kiểm soát được

- Thở trạng chung yếu: chỉ số toàn trạng 3-4 theo ECOG

- BN có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác (tim mạch, nhiễm trùng cấp, ung thư khác đang tiến triển).

- Rối loạn tâm thần

- Tiền sử mắc các bệnh lý ác tính khác trừ bệnh với mục tiêu chữa khỏi và không có bệnh đang ở trạng thái hoạt động ≥ 5 năm trước khi điều trị sorafenib và có nguy cơ tái phát thấp; các ung thư tại chỗ đã điều trị đầy đủ mà hiện tại không có bằng chứng của bệnh.

- Di căn não hoặc chèn ép tủy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiền cứu có theo dõi dọc

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Địa điểm: Bệnh viện K và khoa Ung Bướu Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Thời gian: hồi cứu từ 01/2010 đến tháng 12/2015, tiền cứu từ 1/2016 đến 31/11/2018.

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{\mathcal{E}^2 \cdot p}$$

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tính toán được là 86

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 110 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Lựa chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Thông tin thu thập dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được sử dụng sorafenib với liều khởi điểm tối thiểu 400mg/ngày, tối đa 800 mg/ngày, đánh giá độc tính sau 2 tuần điều trị, điều chỉnh liều theo mức độ độc tính. Thông tin được thu thập tại các thời

điểm: bắt đầu điều trị, trong quá trình điều trị, kết thúc điều trị, thời điểm kết thúc theo dõi (BN tử vong hoặc thời điểm có thông tin cuối cùng hoặc ngày kết thúc theo dõi 31/11/2018)

- Đánh giá một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: tuổi, giới, viêm gan virus, PS, đặc điểm u gan, đặc điểm chẩn đoán, AFP trước điều trị, điểm Child-Pugh, độ ALBI, men gan trước điều trị, tiền sử điều trị tại chỗ trước nghiên cứu, thông tin về thời gian theo dõi, đặc điểm điều trị của BN nghiên cứu.

- Đánh giá kết quả điều trị bao gồm: tỷ lệ đáp ứng theo RECIST 1.1, tỷ lệ kiểm soát bệnh, đáp ứng theo AFP, thời gian PFS, thời gian OS và đánh giá tác dụng không mong muốn (độc tính) của thuốc theo tiêu chuẩn các biến cố bất lợi 4.0 của viện ung thư quốc gia Mỹ.

- Nhận xét ảnh hưởng của một số yếu tố tới kết quả DCR, PFS, OS: giới, tuổi, viêm gan virus B, C (VGB, VGC), chỉ số toàn trạng (PS), AFP trước điều trị, số lượng u, kích thước u, huyết khối tĩnh mạch cửa, di căn xa ngoài gan, men gan trước điều trị, Child-Pugh (CP), độ ALBI, liều thuốc sorafenib sử dụng khởi điểm và ảnh hưởng của một số độc tính trong quá trình điều trị.

- Xử trí các tình huống thường gặp trong điều trị:

- + Xử trí độc tính theo hướng dẫn tùy vào mức độ độc tính
- + Bệnh tiến triển trong quá trình điều trị: điều trị bước 2 nếu chức năng gan và PS tốt, chăm sóc nâng đỡ đơn thuần nếu chức năng gan và PS kém.

2.3. Phân tích số liệu

Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn. Phương pháp thu thập thông tin: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng; khám lại, cấp thuốc, gọi điện hoặc viết thư tìm hiểu kết quả điều trị. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm. Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$).

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

| Đặc điểm | | N | % | Đặc điểm | | N | % |
|----------|-----|-----|------|----------|------------|---|-----|
| Giới | Nam | 102 | 92,7 | Vị trí u | Không có u | 6 | 5,4 |

| | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------------|-------------|------|----------------------------------|-----------------------------|----|------|
| | Nữ | 8 | 7,3 | gan | Gan phải | 41 | 37,3 |
| Tuổi trung bình | | 57,9 ± 11,4 | | | Gan trái | 12 | 10,9 |
| Viêm gan virus | VGB | 83 | 75,5 | | Cả 2 thùy | 51 | 46,4 |
| | VGC | 4 | 3,6 | Kích thước u gan | Trung vị | | |
| | VGB+C | 1 | 0,9 | | >60 mm | 51 | 49,0 |
| | Không VG | 22 | 20,0 | | ≤60 mm | 53 | 51,0 |
| Uống rượu | | 10 | 9,0 | Đặc điểm lan tràn u | Huyết khối TMC | 42 | 38,2 |
| Đặc điểm chẩn đoán | BCLC C | 62 | 56,4 | | Di căn xa | 61 | 55,5 |
| | Tái phát di căn xa | 44 | 40,0 | | Huyết khối TMC và di căn xa | 20 | 18,2 |
| | Thất bại sau can thiệp tại chỗ | 4 | 3,6 | Số lượng vị trí di căn ngoài gan | 0 | 49 | 44,5 |
| Child-Pugh | A | 99 | 90,1 | | 1 | 42 | 38,2 |
| | B | 11 | 9,9 | | 2 | 12 | 10,9 |
| ALBI | Độ 1 | 39 | 35,4 | | ≥3 | 7 | 6,4 |
| | Độ 2 | 65 | 59,1 | AFP trước điều trị - ng/ml | <20 | 24 | 21,8 |
| | Độ 3 | 6 | 5,5 | | ≥20 | 86 | 78,2 |
| PS | 0 | 93 | 84,5 | AST/ALT trước điều trị | >80 UI/L | 36 | 32,7 |
| | 1 | 17 | 15,5 | | ≤80 UI/L | 74 | 67,3 |

Nhận xét: Nam giới chiếm đa số, 75,5% VGB, đa số BN chẩn đoán giai đoạn BCLC C, CP A, ALBI độ 2, PS=0, u lan toả 2 thùy, kích thước u gan trung vị 60 mm, 38,2% có huyết khối TMC, 55,5% di căn xa ngoài gan, 78,2% AFP tăng cao.

Bảng 3.2. Đặc điểm điều trị

| Đặc điểm | Số BN | % |
|---|-------|------|
| Tiền sử điều trị tại chỗ trước nghiên cứu (n=110) | | |
| Có | 51 | 46,4 |
| Không | 59 | 53,6 |

| Phương pháp điều trị tại chỗ trước nghiên cứu | | |
|---|--------------------------|------|
| Phẫu thuật | 29 | 26,1 |
| TACE | 33 | 29,7 |
| RFA | 8 | 7,2 |
| Tiêm cồn | 4 | 3,6 |
| Xạ trị | 4 | 3,6 |
| Khoảng thời gian từ điều trị ban đầu đến khi vào nghiên cứu (tháng)- trung vị | 13 (1-90) | |
| Số đợt điều trị trung vị (đợt) | 6,3 (0,5- 64) | |
| Số tháng điều trị trung vị (tháng) | 6,4 (0,5-65) | |
| Liều thuốc dùng khởi điểm- mg | | |
| 400 | 38 | 34,5 |
| 600 | 24 | 21,8 |
| 800 | 48 | 43,6 |
| Trung bình | 580 ± 162 mg | |
| Trung vị | 600 (Min: 291, Max: 800) | |
| Liều thuốc trung bình (mg/ngày) | 600 ± 157 mg | |
| Liều thuốc trung vị (mg/ngày) | 600 (Min: 400, Max: 800) | |
| Tăng liều trong quá trình điều trị | 13 | 11,8 |
| Giảm liều trong quá trình điều trị | 29 | 26,4 |
| Điều trị bước 2 | 6 | 5,4 |

Nhận xét: 46,4% có tiền sử can thiệp tại chỗ trước nghiên cứu, số đợt điều trị trung vị 6,3 đợt, liều thuốc khởi điểm trung vị 600 mg, 11,8% BN tăng liều và 26,4% BN giảm liều trong quá trình điều trị.

Bảng 3.3. Đặc điểm thông tin BN và thời gian theo dõi

| Đặc điểm | Số bệnh nhân | % |
|-----------------------------|--------------|------|
| Tình trạng bệnh nhân | | |
| Có thông tin | 99 | 90,0 |
| Mất thông tin | 11 | 10,0 |
| Còn sống | 26 | 23,6 |
| Tử vong | 73 | 66,4 |
| Ra viện | 89 | 80,9 |
| Đang điều trị | 21 | 19,1 |

| Thời gian theo dõi (tháng) | |
|----------------------------|------|
| Trung vị | 5,9 |
| Trung bình | 11,0 |
| Ngắn nhất | 1,0 |
| Dài nhất | 73,8 |

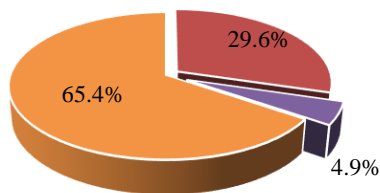
Nhận xét: thời gian theo dõi trung vị 5,9 tháng, 90% BN có thông tin.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Kết quả đáp ứng

Bảng 3.4. Đáp ứng theo RECIST 1.1

| Đáp ứng RECIST 1.1 | Số bệnh nhân | % |
|--------------------|--------------|-------------|
| Hoàn toàn | 0 | 0 |
| Một phần | 5 | 4,5 |
| Bệnh giữ nguyên | 60 | 54,5 |
| Bệnh tiến triển | 45 | 41,0 |
| Tỷ lệ DCR | 65 | 59,0 |
| Tổng | 110 | 100 |



- AFP bình thường
- AFP đáp ứng
- AFP không đáp ứng

Biểu đồ 1.1. Đáp ứng theo AFP

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh 59%, tỷ lệ đáp ứng 1 phần 4,5%, đáp ứng theo AFP 4,9%.

3.2.2. Kết quả thời gian sống thêm

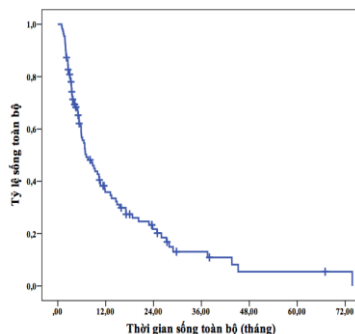
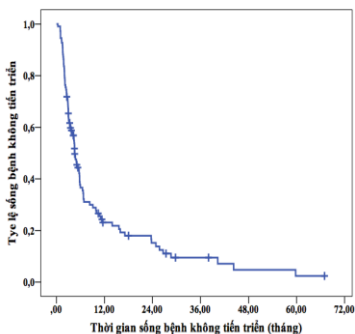
Bảng 3.5. Thời gian sống bệnh không tiến triển

| Trung vị (tháng) | Thời gian sống bệnh không tiến triển – PFS | | | | | | | | |
|------------------|--|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| | 95% CI (tháng) | Min (tháng) | Max (tháng) | 1 năm (%) | 2 năm (%) | 3 năm (%) | 4 năm (%) | 5 năm (%) | |
| 4,57 | 3,88-5,25 | 0,4 | 67 | 23 | 14 | 10 | 5 | 2 | |

Nhận xét: Thời gian PFS trung vị là 4,57 tháng. Tỷ lệ PFS 1 năm và 5 năm tương ứng 23%, 2%.

Bảng 3.6. Thời gian sống toàn bộ

| Trung vị (tháng) | Thời gian sống toàn bộ- OS | | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| | 95% CI (tháng) | Min (tháng) | Max (tháng) | 1 năm (%) | 2 năm (%) | 3 năm (%) | 4 năm (%) | 5 năm (%) | |
| 7,13 | 4,5-9,8 | 1 | 73,8 | 36 | 20 | 13 | 5 | 5 | |



Biểu đồ 1.2. Biểu đồ thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống toàn bộ

Nhận xét: Thời gian OS trung vị là 7,13 tháng. Tỷ lệ OS 1 năm và 5 năm tương ứng 36% và 0%.

Bảng 3.7. Đặc điểm tiến triển bệnh

| Đặc điểm tiến triển (N=91) | Số BN | % |
|----------------------------|-------|------|
| Tại Gan | | |
| Tăng kích thước | 55 | 60,4 |
| Xuất hiện tổn thương mới | 8 | 8,8 |
| Di căn ngoài gan | | |
| Tăng kích thước | 20 | 22,0 |
| Xuất hiện tổn thương mới | 20 | 20,9 |
| Phổi | 6 | 35,0 |
| Hạch | 8 | 40,0 |
| Phúc mạc | 3 | 15,0 |
| Xương | 2 | 10,0 |
| Huyết khối | 6 | 5,5 |
| Child-Pugh C | 23 | 25,3 |

Nhận xét: BN tiến triển chủ yếu tại gan 60,4%, 25,3% chức năng gan chuyển Child-Pugh C

3.3.2. Tác dụng không mong muốn (độc tính) của sorafenib

Bảng 3.8. Đặc điểm chung về độc tính

| Đặc điểm (N=110) | Số BN | % |
|-------------------------------|-------|------|
| Có độc tính | 86 | 78,2 |
| Trì hoãn điều trị do độc tính | 25 | 22,7 |

| | | |
|----------------------------|---|---|
| Ngừng điều trị do độc tính | 0 | 0 |
|----------------------------|---|---|

Nhận xét: Tỷ lệ xuất hiện độc tính cao 78,2%, trì hoãn điều trị do độc tính 22,7%

Bảng 3.9. Mức độ độc tính

| Triệu chứng (N=110) | Mọi mức độ | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Độ 4 | |
|-------------------------|------------|------|------|------|------|------|------|-----|------|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Mệt mỏi | 28 | 25,5 | 11 | 10,0 | 9 | 8,2 | 8 | 7,3 | 0 | 0 |
| Sút cân | 1 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tăng huyết áp | 7 | 6,4 | 5 | 4,5 | 1 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0 | 0 |
| Khô da | 1 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HFSR | 40 | 36,4 | 21 | 19,1 | 12 | 10,9 | 7 | 6,4 | 0 | 0 |
| Ngứa, rát da, nổi mụn | 2 | 1,8 | 2 | 1,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ban đỏ | 3 | 2,7 | 3 | 2,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Viêm miệng | 7 | 6,4 | 7 | 6,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chán ăn | 2 | 1,8 | 2 | 1,8 | 1 | 0,9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ỉa chảy | 11 | 10,0 | 10 | 9,1 | 1 | 0,9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tăng men gan | 36 | 32,7 | 19 | 17,3 | 14 | 12,7 | 3 | 2,7 | 0 | 0 |
| Đau bụng không đặc hiệu | 3 | 2,7 | 3 | 2,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Giảm tiểu cầu | 13 | 11,8 | 12 | 10,9 | 0 | 0 | 1 | 0,9 | 0 | 0 |
| Giảm bạch cầu | 1 | 0,9 | 1 | 0,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thiếu máu | 4 | 3,6 | 2 | 1,8 | 2 | 1,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Các biến cố: sốt không rõ nguyên nhân (1 BN), viêm đường mật (1 BN), viêm phổi (1 BN), ho máu (1 BN), nôn máu do giãn tĩnh mạch thực quản (1 BN).

Nhận xét: Đa số độc tính độ 1, 2; độc tính hay gặp mệt mỏi, phản ứng da tay chân, tăng men gan, ỉa chảy, độc tính độ 3 <10%, không có độc tính độ 4.

Bảng 3.9. Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính

| Độc tính (N=110) | Thời gian xuất hiện (ngày) | Thời gian kéo dài (đợt) |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|

| | Trung vị | Khoảng dao động | Trung vị | Khoảng dao động |
|---------------|----------|-----------------|----------|-----------------|
| Mệt mỏi | 15 | 15- 60 | 1 | 1-14 |
| Tăng huyết áp | 15 | 15- 30 | 1 | 1-4 |
| HFSR | 30 | 5- 240 | 3 | 0,5-34,5 |
| Viêm miệng | 15 | 15- 60 | 1 | 1-3 |
| Ỉa chảy | 22,5 | 15- 90 | 1 | 1-12 |
| Tăng men gan | 30 | 15- 90 | 2,5 | 1-7 |
| Giảm tiểu cầu | 30 | 15- 60 | 2 | 1-14 |

Nhận xét: Thời gian xuất hiện độc tính trung vị 15-30 ngày, kéo dài 1-2 đợt

Bảng 3.10. Liên quan liều thuốc khởi điểm với độc tính

| TDKMM | Số BN | Liều thuốc sorafenib khởi điểm | | | P |
|----------------------|-------|--------------------------------|----------|-----------|--------------|
| | | 400 mg | 600 mg | 800 mg | |
| HFSR | 40 | 6 (15) | 8 (20) | 26 (65) | 0,001 |
| Tăng men gan | 36 | 14 (38,9) | 8 (22,2) | 14 (38,9) | 0,751 |
| Mệt mỏi | 28 | 6 (21,4) | 6 (21,4) | 16 (57,2) | 0,179 |
| Viêm miệng | 7 | 1 (14,3) | 2 (28,6) | 4 (57,1) | 0,507 |
| Tăng huyết áp | 7 | 0 | 1 (14,3) | 6 (85,7) | 0,022 |
| Ỉa chảy | 11 | 4 (36,4) | 1 (9,1) | 6 (54,5) | 0,719 |
| Giảm tiểu cầu | 13 | 6 (46,2) | 3 (23,1) | 4 (30,8) | 0,288 |
| Giảm liều | 29 | 2 (6,9) | 8 (27,6) | 19 (65,5) | 0,001 |
| Tăng liều | 13 | 8 (61,5) | 4 (30,8) | 1** (7,7) | 0,006 |

Nhận xét: có liên quan thuận giữa liều thuốc khởi điểm với phản ứng da tay chân và tăng huyết áp, tỷ lệ tăng dần theo mức độ tăng của liều khởi điểm.

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

3.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị khi phân tích đơn biến

Bảng 3.11. Các yếu tố ảnh hưởng đến DCR, PFS, OS khi phân tích đơn biến

| Yếu tố | | Số BN | DCR | | PFS | | OS | |
|---------------------|--------|-------|------|-------|------------------|-------|------------------|--------|
| | | | % | p | Trung vị (tháng) | p | Trung vị (tháng) | p |
| Tuổi | <40 | 9 | 66,7 | 0,457 | 4,5 | 0,109 | 13,5 | 0,184 |
| | ≥40 | 101 | 58,4 | | 4,7 | | 6,8 | |
| Giới | Nam | 102 | 58,8 | 0,574 | 4,6 | 0,310 | 6,8 | 0,149 |
| | Nữ | 8 | 62,6 | | 3,7 | | 23,8 | |
| Viêm gan virus | Không | 22 | 72,7 | 0,129 | 6,7 | 0,503 | 13,1 | 0,207 |
| | VGB | 83 | 55,4 | | 4,4 | | 5,9 | |
| | VGC | 4 | 50,0 | | 2,1 | | 2,5 | |
| | VGB+C | 1 | 1000 | | 5,1 | | 17,1 | |
| PS | 0 | 93 | 65,5 | 0,001 | 5,1 | 0,01 | 7,7 | 0,184 |
| | 1 | 17 | 23,5 | | 2,4 | | 2,9 | |
| AFP | >20 | 86 | 53,5 | 0,024 | 4,0 | 0,024 | 5,9 | 0,023 |
| | ≤ 20 | 24 | 79,2 | | 6,7 | | 15,6 | |
| Số lượng u | Đơn ổ | 28 | 64,3 | 0,504 | 4,5 | 0,683 | 7,1 | 0,823 |
| | Đa ổ | 76 | 55,3 | | 4,5 | | 6,8 | |
| Kích thước u | ≤ 60 | 53 | 64,2 | 0,174 | 5,7 | 0,004 | 6,8 | 0,002 |
| | > 60 | 51 | 51,0 | | 3,4 | | 5,1 | |
| HKTMC | Có | 42 | 50,0 | 0,127 | 3,2 | 0,215 | 4,9 | 0,045 |
| | Không | 68 | 64,7 | | 5,2 | | 10,4 | |
| Di căn xa ngoài gan | Có | 61 | 54,1 | 0,249 | 4,3 | 0,123 | 6,7 | 0,306 |
| | Không | 49 | 65,3 | | 5,1 | | 10,0 | |
| Men gan | ≤ 80 | 74 | 66,2 | 0,029 | 5,0 | 0,067 | 10,4 | 0,036 |
| | ≤ 80 | 36 | 44,4 | | 2,9 | | 4,9 | |
| Child-Pugh | A | 99 | 60,6 | 0,352 | 4,7 | 0,097 | 8,7 | <0,001 |
| | B | 11 | 45,5 | | 2,9 | | 2,7 | |
| ALBI | Độ 1 | 39 | 64,1 | 0,232 | 5,8 | 0,035 | 10,4 | 0,008 |
| | Độ 2 | 65 | 58,5 | | 4,5 | | 6,7 | |
| | Độ 3 | 6 | 33,3 | | 1,8 | | 1,8 | |
| Liều sorafenib | 800 mg | 49 | 63,3 | 0,425 | 5,6 | 0,190 | 10,4 | 0,125 |
| | <800 | 61 | 55,7 | | 4,4 | | 6,2 | |

| khởi điểm | mg | | | | | | | |
|----------------------|-------|-----|------|-------|------|-------|------|-------|
| HFSR | Có | 40 | 77,5 | 0,003 | 6,7 | 0,001 | 14,6 | 0,002 |
| | Không | 70 | 48,6 | | 3,1 | | 5,8 | |
| Tăng men gan | Có | 36 | 52,8 | 0,348 | 3,5 | 0,108 | 5,9 | 0,028 |
| | Không | 74 | 66,2 | | 5,1 | | 10,4 | |
| Viêm miệng | Có | 7 | 71,4 | 0,493 | 10,8 | 0,628 | 23,8 | 0,045 |
| | Không | 103 | 58,3 | | 4,6 | | 6,7 | |
| Tăng huyết áp | Có | 7 | 85,7 | 0,237 | 4,7 | 0,07 | 45,2 | 0,011 |
| | Không | 103 | 57,3 | | 4,5 | | 6,7 | |
| Mệt mỏi | Có | 28 | 81,8 | 0,517 | 4,5 | 0,941 | 6,8 | 0,744 |
| | Không | 82 | 56,6 | | 4,6 | | 7,1 | |
| Ỉa chảy | Có | 11 | 81,8 | 0,106 | 5,8 | 0,340 | 15,6 | 0,099 |
| | Không | 99 | 56,6 | | 4,5 | | 6,7 | |

Nhận xét:

- Các yếu tố ảnh hưởng đến DCR là PS=1, AFP>20ng/ml, men gan trước điều trị >80UI/l, không xuất hiện HFSR trong quá trình điều trị.
- Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến PFS bao gồm: PS=1, AFP trước điều trị>20 ng/ml, u gan> 60mm, ALBI độ 3, và không xuất hiện HFSR.
- Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến OS bao gồm AFP>20 ng/ml, u gan >60mm, huyết khối tĩnh mạch cửa, men gan trước điều trị >80 U/l, Child-Pugh B, ALBI độ 3, các độc tính HFSR, tăng men gan, viêm miệng, tăng huyết áp trong quá trình điều trị.

3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng khi phân tích đa biến

Bảng 3.12. Các yếu tố ảnh hưởng đến PFS, OS khi phân tích đa biến

| Yếu tố | PFS- Phân tích đa biến | | | OS- Phân tích đa biến | | |
|--|------------------------|-------------|--------------|-----------------------|-------------|--------------|
| | HR | 95%CI | p | HR | 95%CI | p |
| Viêm gan B (Có, Không) | 1,501 | 0,828-2,721 | 0,181 | 2,542 | 1,327-4,870 | 0,005 |
| PS (0, 1) | 2,565 | 1,214-5,421 | 0,014 | 1,274 | 0,603-2,693 | 0,526 |
| AFP-ng/ml (>20, ≤20) | 0,583 | 0,299-1,133 | 0,111 | 0,025 | 0,330-1,375 | 0,278 |
| Kích thước u -mm (>60, ≤ 60) | 2,096 | 1,226-3,584 | 0,007 | 2,125 | 1,221-3,696 | 0,008 |
| Số lượng u | 0,740 | 0,434- | 0,270 | 0,616 | 0,353- | 0,088 |

| | | | | | | |
|--|-------|-------------|--------------|-------|-------------|--------------|
| (Đơn ố, đa ố) | | 1,263 | | | 1,075 | |
| Huyết khối TMC (Có, không) | 1,106 | 0,671-1,822 | 0,694 | 0,759 | 0,437-1,319 | 0,328 |
| Di căn xa ngoài gan (Có, không) | 2,183 | 1,300-3,666 | 0,003 | 2,683 | 1,487-4,843 | 0,001 |
| Men gan TĐT-UI/L (>80, ≤80) | 0,892 | 0,516-1,542 | 0,682 | 0,940 | 0,522-1,692 | 0,836 |
| Child-Pugh (A, B) | 0,890 | 0,407-1,945 | 0,770 | 2,805 | 1,250-6,290 | 0,012 |
| Liều Sorafenib (800mg, < 800 mg) | 1,414 | 0,739-2,704 | 0,295 | 0,959 | 0,501-1,835 | 0,898 |
| HFSR (Có, không) | 1,223 | 0,706-2,120 | 0,472 | 1,087 | 0,631-1,872 | 0,763 |
| Tăng men gan (Có, không) | 1,642 | 0,977-2,761 | 0,061 | 2,009 | 1,170-3,449 | 0,011 |
| Viêm miệng (Có, không) | 0,990 | 0,310-3,162 | 0,986 | 0,222 | 0,049-1,010 | 0,052 |
| Tăng huyết áp (Có, không) | 0,469 | 0,145-1,515 | 0,206 | 0,154 | 0,031-0,755 | 0,021 |

Nhận xét: Các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến PFS là PS, kích thước u, di căn xa ngoài gan. Các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến OS là VGB, di căn xa ngoài gan, Child-Pugh, độc tính tăng men gan và tăng huyết áp trong quá trình điều trị.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 110 BN, với các đặc điểm về tuổi, dịch tễ VGB tương đồng với các nghiên cứu trong nước. Về đặc điểm điều trị: 46,4% thất bại với can thiệp tại chỗ, số đợt điều trị trung vị 6,3 đợt, đa số BN dùng sorafenib liều khởi điểm 800 mg/ngày (43,6%),

liều thuốc trung bình 570 mg/ngày, có 13 BN (11,8%) tăng liều trong quá trình điều trị do dung nạp tốt, 29 BN (26,4%) giảm liều do tác dụng phụ của thuốc. 90% BN có thông tin theo dõi, 10% mất thông tin chủ yếu thuộc nhóm hồi cứu, đối với những BN này chúng tôi lấy ngày có thông tin cuối cùng là ngày ra viện để tính thời gian sống thêm. Thời gian theo dõi trung vị là 5,9 tháng (1-73,8 tháng).

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả đáp ứng

Tỷ lệ đáp ứng 1 phần thấp 4,5%, 54,5% trường hợp bệnh giữ nguyên, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59%. Kết quả này tương tự đối với các nghiên cứu thực hiện tại Châu Á như nghiên cứu AP và thấp hơn so với nghiên cứu SHARP tại Châu Âu (71%). Đa số các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận về tỷ lệ đáp ứng thấp, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cực kỳ hiếm gần như là 0%; từ năm 2008 đến nay chỉ có 15 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn trong các ca lâm sàng được báo cáo. Đây là thách thức lớn trong việc tìm ra các thuốc mới cho kết quả khả quan hơn sorafenib trong điều trị UTGNP giai đoạn muộn.

4.2.2. Kết quả đáp ứng theo AFP

Hiện nay việc sử dụng AFP trong sàng lọc dần trở nên ít quan trọng tuy nhiên vẫn có vai trò trong chẩn đoán và tiên lượng đặc biệt trên những bệnh nhân phẫu thuật và ghép gan. 81 BN được đánh giá AFP tại thời điểm sau 2 đợt điều trị cho tỷ lệ đáp ứng thấp 4,9%, 65,4% AFP không đáp ứng, 29,6% AFP bình thường. Từ kết quả trên cho thấy AFP không nên sử dụng như 1 tiêu chuẩn đơn độc để quyết định hướng điều trị, chỉ nên sử dụng trong những trường hợp không có hoặc khó đánh giá tổn thương đích, và nó không thể thay thế tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh.

4.2.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển

PFS không phải là yếu tố quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả điều trị song nó là tiêu chí quan trọng. Thời gian PFS trung vị là 4,57 tháng, nhỏ nhất 0,4 tháng, dài nhất 67 tháng. Tỷ lệ PFS tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, và 5 năm tương ứng là 23%, 14%, 10%, 5%, và 2%. Kết quả PFS không giống nhau trong các nghiên cứu trên toàn

cầu, đa số thấp hơn đối với nhóm dân số Châu Á, và cao hơn đối với các nghiên cứu thực hiện tại Châu Âu, tuy nhiên có thể nhận thấy đa số BN tiến triển trước 6 tháng. Sự khác biệt về kết quả có thể là do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu, đây cũng là vấn đề tranh cãi trong quá trình điều trị sorafenib mà nhóm nghiên cứu sẽ đi sâu vào bàn luận ở phần sau. Trong số những BN tiến triển đa số tiến triển tại tổn thương đích, tuy nhiên có 25,3% BN chức năng gan suy giảm Child-Pugh C, đây là yếu tố quan trọng quan trọng góp phần vào kết quả điều trị của sorafenib.

4.2.4. Thời gian sống toàn bộ

Thời gian sống toàn bộ trung vị của bệnh nhân nghiên cứu là 7,13 tháng, ít nhất 1 tháng, nhiều nhất 73,8 tháng, CI 95% là 4,5-9,8 tháng. Đa số bệnh nhân tử vong trong 1 năm đầu. Tỷ lệ OS tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 5 năm, và 6 năm tương ứng là 36%, 20%, 13%, 5%, 5%, và 0% (Bảng 3.7 và biểu đồ 3.3). Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu AP (7,13 tháng so với 6,5 tháng), thấp hơn nghiên cứu SHARP (7,13 tháng so với 10,7 tháng), và không có sự tương đồng với các nghiên cứu khác trên toàn cầu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và 2 nghiên cứu trong nước mặc dù có sự khác nhau nhưng không chênh lệch nhiều so với AP tại Châu Á, tuy nhiên thấp hơn nhiều so với SHARP tại Châu Âu. Sự khác nhau về hiệu quả của thuốc qua các nghiên cứu đã đặt ra nhiều câu hỏi. Câu hỏi quan trọng chưa có sự trả lời đó là liệu có sự khác nhau về đáp ứng trong các quần thể khác nhau, có liên quan gì đến nguyên nhân gây bệnh, trong đó có 1 yếu tố quan trọng là tình trạng nhiễm viêm gan virus B hoặc C, chúng tôi sẽ đi sâu phân tích và bàn luận sự ảnh hưởng các yếu tố này tới kết quả điều trị ở phần sau.

4.2.5. Tác dụng không mong muốn (độc tính) của sorafenib

Tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao 78,2%. Độc tính gặp nhiều nhất khi điều trị sorafenib là phản ứng da tay chân (36,4%), tiếp đến là tăng men gan (32,7%), mệt mỏi (25,5%). Các độc tính khác gặp tỷ lệ ít hơn bao gồm: giảm tiểu cầu (11,8%), ỉa chảy (10%), tăng huyết áp (6,4%), viêm miệng (6,4%). Bên cạnh đó là các độc tính khác rất

ít gặp chiếm tỷ lệ trên dưới 1% bao gồm: sút cân, khô da, ngứa rát da, ban đỏ, chán ăn, đau bụng không đặc hiệu, giảm bạch cầu, thiếu máu. Đa số các tác dụng phụ ở độ 1, độ 2, riêng phản ứng da tay chân độ 3 gặp trên 7 bệnh nhân (6,4%), mệt mỏi độ 3 gặp trên 8 BN (7,3%), tăng men gan độ 3 gặp trên 3 BN (2,7%), giảm tiểu cầu độ 3 gặp 1 BN (0,9%). Như vậy, độc tính khi điều trị sorafenib đa số trên da, toàn thân, đường tiêu hoá, rất ít gặp trên hệ tạo huyết, điều này đúng với tất cả các thuốc điều trị đích áp dụng trong lĩnh vực ung thư nói chung. Tỷ lệ gặp độc tính cao cũng đã được báo cáo trong cá nghiên cứu trên toàn cầu: trong GIDEON là 83%, SHARP 80%, tuy nhiên đa số độ 1, 2 tỷ lệ gặp độ 3,4 dưới 10%. Các nghiên cứu trong nước trên số lượng ít BN nên không công bố tỷ lệ độc tính, song các độc tính hay gặp là mệt mỏi, tiêu chảy, phản ứng da tay chân, chủ yếu ở độ 1, 2.

Mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn cao (78,2%), song đa phần ở mức độ nhẹ và gặp trong những tháng đầu của điều trị. Một số BN biểu hiện mức độ 3 phải trì hoãn điều trị hoặc giảm liều trong quá trình điều trị. Tỷ lệ trì hoãn điều trị trong nghiên cứu là 22,7%, tuy nhiên thời gian trì hoãn điều trị ngắn (chênh lệch giữa trung vị thời gian điều trị và số đợt điều trị ít: 6,3 tháng so với 6,4 tháng). Tỷ lệ BN phải giảm liều trong quá trình điều trị do tác dụng phụ chiếm 26,4%, chủ yếu do HFSSR và mệt mỏi. Sau khi giảm liều các tác dụng không mong muốn đều giảm mức độ, bệnh nhân dung nạp tốt với thuốc điều trị.

Chúng tôi phân tích sâu thêm ảnh hưởng của liều thuốc khởi điểm tới các độc tính thường gặp, kết quả cho thấy chỉ có HFSSR và tăng huyết áp có liên quan ý nghĩa đến liều thuốc sử dụng khởi điểm. Cụ thể là tỷ lệ xuất hiện HFSSR tăng dần từ 15% đến 20% đến 65% theo các mức độ liều 400 mg, 600 mg, 800mg; độc tính độ 3 chỉ gặp trên những BN sử dụng liều 800 mg/ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$; tỷ lệ tăng huyết áp tăng dần từ 0% đến 14,3% đến 85,7% theo các mức độ liều thuốc khởi điểm 400mg/ngày, 600 mg/ngày và 800 mg/ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,022$.

4.3. Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

4.3.1. Ảnh hưởng của tuổi và giới

Về tỷ lệ kiểm soát bệnh và thời gian PFS, kết quả cho thấy không có sự khác biệt, tuy nhiên riêng về thời gian sống toàn bộ, OS trung vị cao hơn ở nhóm BN trẻ dưới 40 tuổi (13,5 tháng so với 6,8 tháng, $p>0,05$), và nhóm nữ giới (23,8 tháng so với 6,8 tháng, $p>0,05$). Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả OS, song chúng tôi nhận thấy khoảng giao động 95%CI rất lớn ở nữ (21,8 đến 25,7 tháng), các ca bệnh có thời gian sống trên 2 năm đa số ở nữ giới, tuy nhiên do số lượng BN nữ quá ít nên rất khó đánh giá sự khác biệt về tiên lượng giữa 2 giới.

4.3.2. Ảnh hưởng của tình trạng viêm gan virus

Kết quả thời gian sống toàn bộ giảm dần từ 17,1 tháng, 13,1 tháng, 5,9 tháng đến 2,5 tháng theo các phân nhóm: đồng nhiễm VGB+VGC, không viêm gan, VGB, VGC tương ứng ($p=0,207$). Do tỷ lệ BN viêm gan C trong nghiên cứu quá thấp, chúng tôi tập trung đánh giá sự ảnh hưởng của VGB là yếu tố nguy cơ chính tại Việt Nam. Kết quả cho thấy PFS, OS đều thấp hơn ở nhóm có nhiễm viêm gan B, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt được ở OS (13,2 tháng so với 5,9 tháng). Kết quả từ các nghiên cứu lớn trên thế giới cũng chỉ ra sự khác biệt về nguyên nhân sinh bệnh chính là yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến kết quả điều trị, tỷ lệ VGB, VGC trong các nghiên cứu khác nhau dẫn đến kết quả điều trị khác nhau. Trong nghiên cứu AP tỷ lệ VGB trên 70%, trong khi đó trong SHARP là 18%, kết quả OS ở AP là 7,8 tháng thấp hơn SHARP là 10,7 tháng.

4.3.3. Ảnh hưởng của chỉ số toàn trạng trước điều trị

Trong nghiên cứu 84,5% PS=0, 15,5% PS=1, không có trường hợp nào PS=2. Kết quả thời gian sống đều cao hơn ở nhóm PS=0 so với PS=1, tuy nhiên sự khác biệt chỉ đạt được ở PFS (5,1 tháng so với 2,4 tháng, $p=0,01$). Khi phân tích đa biến chỉ số toàn trạng không phải là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị. Chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân PS=1 có tỷ lệ cao hơn Child-Pugh B. Các nghiên cứu trên thế giới ít đề cập đến vai trò của PS vì đa số các nghiên cứu đều thực hiện trên BN PS=0. Nghiên cứu của Chia-Yang Hsu cho thấy PS là yếu tố tiên lượng

độc lập, nguy cơ tử vong tăng dần từ 34% đến 130% theo PS từ 1-4, tác giả Hiroki nhận định PS là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả thời gian sống toàn bộ với HR=1,773.

4.3.4. Ảnh hưởng của nồng độ AFP trước điều trị

AFP có vai trò trong sàng lọc, chẩn đoán, theo dõi UTGNP, tuy nhiên vai trò AFP trước điều trị trong tiên lượng bệnh còn tranh cãi. Trong nghiên cứu 84,5% BN tăng AFP, chúng tôi lấy AFP 20 ng/ml làm điểm cut-off chia thành 2 nhóm bình thường ≤ 20 ng/ml, và > 20 ng/ml. Kết quả về DCR, PFS, OS đều cao hơn ở nhóm AFP ≤ 20 ng/ml (tỷ lệ kiểm soát bệnh 79,2% so với 53,5%, $p=0,024$; PFS trung vị 6,7 tháng so với 4,0 tháng, $p=0,024$; tỷ lệ PFS 1 năm 36% so với 11%, $p=0,002$; OS trung vị 15,6 tháng so với 5,9 tháng, $p=0,023$; tỷ lệ OS 1 năm 39% so với 18%, $p=0,001$). Tuy nhiên khi phân tích đa biến, AFP tăng trước điều trị không phải là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị. Chúng tôi nhận thấy nhóm AFP tăng trước điều trị có tỷ lệ cao hơn những BN có huyết khối, VGB, men gan tăng cao, đây đều là những yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến kết quả điều trị khi phân tích đơn biến. Một số nghiên cứu trên thế giới đánh giá vai trò AFP trước điều trị như 1 yếu tố tiên lượng BN điều trị với sorafenib tuy nhiên các điểm cut-off khác nhau, kết quả của các tác giả Kristin, Jack P.Silva cho thấy kết quả điều trị cao nhất thuộc về nhóm AFP bình thường trước điều trị. AFP tăng trước điều trị có liên quan đến tăng nguy cơ bệnh tái phát, nguy cơ tử vong.

4.3.5. Ảnh hưởng của số lượng, kích thước u gan

Có 104/110 BN nghiên cứu có u gan, số còn lại tái phát di căn xa sau phẫu thuật cắt gan. Chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt giữa số lượng u gan và kết quả điều trị, tuy nhiên kích thước u là yếu tố ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị. Chúng tôi lấy điểm trung vị 60mm là điểm mốc chia 2 nhóm: ≤ 60 mm (48,2%), > 60 mm (51,8%). Kết quả cho thấy DCR, PFS, OS đều cao hơn có ý nghĩa ở nhóm kích thước u gan ≤ 60 mm. Cụ thể là tỷ lệ kiểm soát bệnh 64,2 % so với 51,0%, PFS trung vị 5,7 tháng so với 3,4 tháng ($p=0,004$), tỷ lệ PFS 1 năm là 32% so với 11% ($p=0,017$); OS trung vị 10,7 tháng so với 5,1 tháng ($p=0,002$), tỷ lệ OS 1

năm là 45% so với 23% ($p=0,002$). Các nghiên cứu khác trong (Nguyễn Đại Bình, Thái Doãn Kỳ) và ngoài nước (SHARP, AP) cũng đều nhận định kích thước là yếu tố tiên lượng quan trọng đến kết quả điều trị.

4.3.6. Ảnh hưởng của tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa

Kết quả DCR, PFS, OS đều thấp hơn ở nhóm BN có huyết khối tĩnh mạch cửa, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt ở OS (4,9 tháng so với 10,4 tháng, $p=0,045$). Cơ chế hình thành huyết khối chưa rõ ràng, tuy nhiên phần lớn huyết khối xuất hiện quanh u và được cho là u xâm lấn trực tiếp, trên lâm sàng, huyết khối TMC liên quan nhiều hơn đến các khối u kích thước lớn, CP kém, AFP tăng cao. Các nghiên cứu trên thế giới đều nhận định sự có mặt của huyết khối là yếu tố tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng chỉ đạt $<10\%$ và thời gian sống trung vị 3,1 tháng khi điều trị sorafenib. Michele và cộng sự cho rằng nguy cơ tử vong tăng gấp đôi ở những BN có huyết khối, kết quả này cũng tương tự như các báo cáo trước đó. Trong nghiên cứu chúng tôi cũng nhận định không có sự khác biệt về kết quả sống thêm giữa các typ huyết khối.

4.3.7. Ảnh hưởng của tình trạng di căn xa ngoài gan

Kết quả điều trị cao hơn ở nhóm BN không có di căn xa ngoài gan về cả DCR (65,3% so với 54,1%), PFS (5,1 tháng so với 4,3 tháng), OS (10 tháng so với 6,7 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Uka và cộng sự cho rằng u gan nguyên phát đóng vai trò tiên lượng quan trọng hơn di căn ngoài gan, trong phân tích đa biến tác giả nhận thấy trong số những BN có di căn xa, BN u gan giai đoạn sớm tiên lượng tốt hơn BN u gan giai đoạn tiến triển. Một số tác giả khác cho rằng tổn thương tại gan nên được kiểm soát tại chỗ và các tổn thương ngoài gan nên kiểm soát bằng điều trị toàn thân hoặc kết hợp với xạ trị. Tuy nhiên quan điểm này chưa thống nhất.

4.3.8. Ảnh hưởng của men gan trước điều trị

Tỷ lệ BN tăng men gan (AST/ALT) >80 UI/L chiếm (36/110 BN). Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả PFS giữa 2 nhóm BN tăng men gan >80 UI/L và ≤ 80 UI/L (PFS trung vị 5,0 tháng so với 2,9 tháng, $p=0,067$), tuy nhiên sự khác biệt lại có ý nghĩa

về tỷ lệ kiểm soát bệnh, tỷ lệ PFS 1 năm và thời gian sống thêm toàn bộ (tỷ lệ kiểm soát bệnh 66,2% so với 44,4%, $p=0,029$; PFS 1 năm 20% so với 7%, $p=0,040$; OS trung vị 10,4 tháng so với 4,9 tháng, $p=0,036$; tỷ lệ OS 1 năm 26% so với 16%, $p=0,005$). Nồng độ AST/ALT có thể phản ánh tổn thương tế bào gan do UTGNP, trong nghiên cứu AP, tác giả cho thấy BN có men gan tăng nhẹ 1,8 lần so với bình thường có kết quả OS tương tự giữa 2 nhóm sorafenib và giả dược, tăng 1,8-3 lần có kết quả cao hơn ở nhóm điều trị sorafenib, tăng trên 3 lần cho kết quả cao hơn ở nhóm dùng giả dược. Như vậy tăng men gan >80 UI/l trước điều trị là yếu tố dự báo kết quả điều trị kém với sorafenib.

4.3.9. Ảnh hưởng của chức năng gan

- Ảnh hưởng của Child-Pugh: Kết quả điều trị cao hơn ở nhóm CP A tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt được ở OS (8,7 tháng so với 2,7 tháng, $p<0,001$). Chúng tôi đánh giá chi tiết hơn sự khác biệt về kết quả theo điểm CP 5,6,7,8 và 9, kết quả cho thấy kết quả tốt nhất thuộc về CP 5,6,7 điểm, tuy nhiên CP 6 thấp hơn so với CP 7 điểm. Đây có thể là 1 điểm yếu khi áp dụng điểm CP trong tiên lượng BN UTGNP, bởi lẽ trong thang điểm CP có 2 yếu tố chủ quan là cổ chướng và hội chứng não gan, 2 yếu tố phụ thuộc lẫn nhau là albumin và cổ chướng, do vậy đôi khi khó có thể đánh giá chính xác được chức năng gan trên BN UTGNP, thêm vào đó thang điểm CP thiếu sự xác nhận khi thiết lập trên UTGNP.

- Độ ALBI: độ ALBI ra đời dựa trên 2 yếu tố khách quan là albumin và billirubin, khi so sánh tương quan giữa ALBI và CP chúng tôi nhận thấy phân độ ALBI tỏ ra chi tiết hơn đặc biệt trên nhóm BN có chức năng gan tốt. Kết quả điều trị giảm dần theo ALBI độ 1, 2, 3 (PFS: 5,8 tháng, 4,5 tháng, 1,8 tháng, $p=0,035$. OS: 10,4 tháng, 6,7 tháng và 1,8 tháng, $p=0,008$). Nhiều nghiên cứu trên thế giới đều xác nhận ALBI là yếu tố tiên lượng độc lập, kết quả điều trị tốt nhất thuộc về ALBI độ 1. ALBI nên được sử dụng rộng rãi trong tiên lượng BN UTGNP điều trị sorafenib.

4.3.10. Ảnh hưởng của liều sorafenib khởi điểm

Kết quả cho thấy tỷ lệ DCR, PFS, OS cao hơn ở nhóm điều trị liều chuẩn 800 mg/ngày (PFS trung vị 5,6 tháng so với 4,4 tháng, OS trung vị 10,4 tháng so với 6,2 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Trong thực tế lâm sàng liều thuốc khởi điểm sử dụng rất khác nhau dao động từ 400mg đến 800mg tùy thuộc vào kinh nghiệm bác sĩ điều trị, trong nghiên cứu đa số BN dùng liều khởi điểm thấp do men gan $>80\text{UI/l}$. Kết quả từ các nghiên cứu lớn trên toàn cầu như GIDEON cho thấy việc sử dụng liều khởi điểm thấp hơn 50% so với liều chuẩn làm giảm độc tính và tỷ lệ ngừng điều trị trong khi đó không có sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả điều trị. Tuy nhiên việc tăng dần liều để đảm bảo liều tối đa là cần thiết để đảm bảo kết quả điều trị.

4.3.11. Ảnh hưởng của một số độc tính tới kết quả điều trị

Chúng tôi đánh giá ảnh hưởng các độc tính hay gặp: HFSR, tăng men gan, viêm miệng, tăng huyết áp, mệt mỏi và ỉa chảy tới kết quả điều trị. Kết quả cho thấy các yếu tố ảnh hưởng có lợi tới kết quả điều trị là HFSR (OS trung vị 14,6 tháng so với 5,8 tháng, $p=0,002$), viêm miệng (OS trung vị 23,8 tháng so với 6,7 tháng, $p=0,045$), tăng huyết áp (OS trung vị 45,2 tháng so với 6,7 tháng, $p=0,011$). Yếu tố ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị là độc tính tăng men gan (OS trung vị 5,9 tháng so với 10,4 tháng, $p<0,05$). Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận định các độc tính trên có vai trò tiên lượng, tuy nhiên các yếu tố ảnh hưởng độc lập khác nhau trong các nghiên cứu. Nghiên cứu của Reig, Fernanda Branco, Masanori cho rằng HFRS là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị, nhưng Bettinger, Koschny lại nhận thấy có không sự liên quan HFSR với kết quả. Estfan, Akutsu nhận định tăng huyết áp trong vòng 2 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị có liên quan đến kết quả điều trị tốt hơn. Tóm lại, không có sự đồng thuận về ảnh hưởng của độc tính tới kết quả, song trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy trên bệnh nhân Việt Nam 2 yếu tố ảnh hưởng độc lập tới kết quả điều trị là tăng men gan và tăng huyết áp.

4.3.12. Các yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị khi phân tích đơn biến, tuy nhiên khi phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng độc lập tới PFS là PS, kích thước u, di căn xa ngoài gan, các yếu tố ảnh hưởng độc lập tới OS là VGB, kích thước u, di căn xa ngoài gan, Child-Pugh, độc tính tăng men gan và tăng huyết áp. Các yếu tố ảnh hưởng xấu tới PFS là PS=1, u gan>60mm, di căn xa ngoài gan (tăng gấp 2 lần nguy cơ bệnh tiến triển). Yếu tố ảnh hưởng xấu tới OS là VGB (tăng 2,5 lần nguy cơ tử vong), u gan>60mm (tăng 2,1 lần nguy cơ tử vong), di căn xa ngoài gan (tăng 2,7 lần nguy cơ tử vong), Child-Pugh B (tăng 2,8 lần nguy cơ tử vong), độc tính tăng men gan (tăng 2 lần nguy cơ tử vong). Tăng huyết áp làm giảm 84,6% nguy cơ tử vong.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 110 bệnh nhân UTGNP điều trị sorafenib từ 1-2010 đến 11-2018 tại bệnh viện K và khoa Ung bướu bệnh viện Đại học Y Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị

- Thời gian sống toàn bộ trung vị là 7,13 tháng, tỷ lệ OS 1 năm, 5 năm tương ứng 36% và 5%.
- Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị 4,57 tháng, tỷ lệ PFS 1 năm, 5 năm tương ứng 23% và 2%.
- Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST là 4,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59%, tỷ lệ đáp ứng AFP là 4,9%.
- Tỷ lệ gặp độc tính cao (78,2%) tuy nhiên đa số độc tính ở độ 1 và độ 2; độc tính độ 3 thấp (<10%) và không có độc tính độ 4.
- Các độc tính thường gặp: phản ứng da tay chân (36,4%), mệt mỏi (25,5%), tăng men gan (32,7%).
- Tỷ lệ trì hoãn điều trị, giảm liều thuốc do độc tính tương ứng là 22,7% và 26,4%, không có bệnh nhân ngừng điều trị do độc tính.
- Thời gian xuất hiện độc tính trung vị 15-30 ngày, kéo dài 1-3 đợt.

- Có mối liên quan thuận giữa liều thuốc khởi điểm với độc tính phản ứng da tay chân và tăng huyết áp.

2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

- PS=1, AFP trước điều trị >20ng/ml, men gan trước điều trị >80 UI/l, không xuất hiện độc tính phản ứng da tay chân là các yếu tố ảnh hưởng xấu đến tỷ lệ kiểm soát bệnh.
- PS=1, AFP trước điều trị >20 ng/ml, u gan > 60mm, ALBI độ 3, không xuất hiện độc tính phản ứng tay chân là các yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian sống bệnh không tiến triển khi phân tích đơn biến. Khi phân tích đa biến, chỉ có PS=1, u gan >60 mm, di căn xa ngoài gan là các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến thời gian sống bệnh không tiến triển (tăng từ 2 đến 2,5 lần nguy cơ bệnh tiến triển).
- AFP trước điều trị >20 ng/ml, u gan >60mm, huyết khối tĩnh mạch cửa, men gan trước điều trị >80 UI/l, Child-Pugh B, ALBI độ 3, độc tính tăng men gan, không xuất hiện các độc tính tăng huyết áp, phản ứng da tay chân, viêm miệng, tăng huyết áp là các yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian sống toàn bộ khi phân tích đơn biến. Khi phân tích đa biến, chỉ có viêm gan virus B, u gan >60mm, di căn xa ngoài gan, Child-Pugh B, độc tính tăng men gan, không xuất hiện độc tính tăng huyết áp là các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến thời gian sống toàn bộ (tăng từ 2,1 đến 2,8 lần nguy cơ tử vong).

KIẾN NGHỊ

1. Độ ALBI nên được sử dụng rộng rãi trong đánh giá tiên lượng bệnh nhân UTGNP khi điều trị sorafenib, thuốc có hiệu quả tốt nhất trên những BN ALBI độ 1.

2. Việc dùng liều sorafenib khởi điểm thấp hơn 800 mg/ngày cho kết quả thấp hơn không có ý nghĩa về tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống toàn bộ. Khi dùng liều khởi điểm thấp, việc tăng liều đạt đến 800 mg/ngày nếu dung nạp tốt là cần thiết để đạt hiệu quả tối ưu trong điều trị.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Thu Hương, Ngô Quốc Duy, Lê Văn Quảng (2017). Kết quả điều trị ung thư gan nguyên phát bằng Sorafenib và một số yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1- 2017, trang 388-393.

2. Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Văn Quảng (2018). Yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị của sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4-2018, trang 322-328.

3. Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Văn Quảng (2019). Đánh giá kết quả điều trị của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1-2019, trang 365-373.

4. Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Văn Quảng (2019). Ảnh hưởng của liều thuốc khởi điểm của sorafenib trong điều trị ung thư gan nguyên phát. Tạp chí nghiên cứu y học, số 121 (5)-2019, trang 56-63.

5. TTH Nguyen, VH Nguyen, et al (2019). Role of baseline Albumin-Bilirubin Grade on Predict overall survival among sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma in Vietnam. Cancer Control, 25(1).

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



HUONG NGUYEN THI THU

**ASSESSMENT OF TREATMENT EFFICACY OF
HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS
TREATED WITH SORAFENIB**

Specialty: Oncology
Code: 62720149

SUMMARY OF Ph.D. THESIS IN MEDICINE

HA NOI – 2020

**THE STUDY IS COMPLETED AT
HA NOI MEDICAL UNIVERSITY**

Mentor:

Professor Quang Le Van

Opponent 1

Opponent 2:

Opponent 3:

The thesis will be presented committee of Ha Noi medical university at

The thesis could be found in:

1. National Library
2. Library of Hanoi Medical University
3. Library of National Medical Information Center

INTRODUCTION

Primary liver cancer or hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide and is the second leading cause of cancer-related death worldwide. According to Globocan 2018, each year, there are 841,080 new cases in the world, of which 83% are in developing countries. Vietnam, where HCC ranks first in terms of incidence rate, takes the fourth place worldwide, after Mongolia, Egypt, and Gambia. In Vietnam, HCC standardized age incidence rates are 39.0/100 000 people in males and 9.5/100 000 people in females.

Although there have been many advances in diagnosis and treatment of HCC, the treatment outcome has still been limited. The prognosis is extremely poor, with the mortality rate being roughly equivalent to the incidence, and the mean overall survival in all stages is from 6 months to 20 months. The combination of cancer and preexisting cirrhosis might lead to serious complications and add significant complexity to treatment.

HCC is often diagnosed at an advanced stage, in which curative treatment by surgical resection or liver transplantation are not feasible. In this stage, treatment options are limited and systemic chemotherapy cannot prove its benefits. Sorafenib, an oral multi-tyrosine kinase inhibitor, is the first drug to demonstrate survival benefits through 2 studies: SHARP (the Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol trial) and AP (the Asia-Pacific trial) in 2007. The result showed that sorafenib reduced the risk of death by 31%, improved the progression-free survival to 5.5 months compared to 2.8 months in the placebo group, as well as increased the overall survival (OS) by an average of 10.7 months. Since 2008, many new drugs have been studied but there have been no agents that could demonstrate a significant benefit compared to sorafenib in the first-line treatment of advanced-stage HCC. However, because of the remarkable financial burden of treatment as well as the risk of toxicities on patients with an underlying chronic liver disease, the indication of sorafenib should be carefully considered in each case. In Vietnam, the use sorafenib has been approved by Vietnamese Ministry of Health since 2009. There have been several studies assessing the initial efficacy of the drug with the OS ranging from 5.2 months to 10.7 months. However, these studies only had a small sample size of 15 to 25 patients, thus the efficacy of sorafenib could not be fully assessed and the predictive factors of treatment outcome have not been identified especially in Vietnamese patients. Hence, we performed this study: **“Assessment of treatment efficacy of HCC patients treated with sorafenib”** with two objectives:

1. *Assessing the efficacy and adverse events of sorafenib treatment in HCC patients*
2. *Evaluating some factors affecting the treatment outcome of sorafenib*

NEW CONTRIBUTION OF THESIS

1. This is the first study in Vietnam with an adequate sample size to provide the most sufficient result of sorafenib treatment and factors affecting the treatment efficacy in HCC patients in Vietnam, and also the first study discussing controversial issues in terms of sorafenib treatment in Vietnam.
2. The results showed that:

The median overall survival was 7.13 months, the proportions of 1-year and 5-year OS were 36% and 5%, respectively. The median progression-free survival (PFS) was 4.57 months. The percentages of 1-year and 5-year PFS were 23% and 2, respectively. The response rate was low (4.5%), the disease control rate (DCR) reached 59% and the response rates according to AFP was 4.9%

Toxicities: toxicities were very common (78%), however the majority of which were level 1 and 2, level 3 was found in lower than 10% of patients and level 4 toxicities were not recorded. Common toxicities includes hand-foot skin reaction (36.4%), fatigue (25.5%) and elevated liver enzymes (32.7%). Toxicities delayed treatment in 22.7% patients, led to dose decrease in 26.4%, and there was no case of treatment cessation due to toxicities.

Factors affecting survival: Multivariate analysis of negative affecting PFS are PS = 1, liver tumors > 60 mm, distant external hepatic metastases. Multivariate analysis of negative factors affecting OS include hepatitis B virus, liver tumors > 60 mm, distant external hepatic metastases, Child-Pugh B, increase AST/ALT toxicity; the positive factor affecting OS is hypertension during treatment.

STRUCTURE OF THESIS

The thesis includes 132 pages and consist of: Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (40 pages), Chapter 2: Subjects and methods (16 pages), Chapter 3: Results (32 pages), Chapter 4: Discussion (38 pages), Conclusion (2 pages), Recommendation (1 page). In this thesis, there are 44 tables, 13 graphs and 2 figure. References contain 167 documents (14 in Vietnamese and 153 in English). The appendix includes patient list, illustration pictures, study parameters and standards, case report form, questionnaire, letters and informed consent of patients.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Epidemiology and etiological factors

1.2. Diagnosis

- Diagnosis guideline: there hasn't been any consensus in the world but the majority agreed with using hyper-enhancement feature of tumours on contrast imaging techniques as a diagnosis method without biopsy confirmation.

- Staging: while there is no universally accepted staging system, the Americas Hepato- Pancreato- Biliary Association proposes to use TNM classification for patients after operation and liver transplant and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) for advanced stage.

1.3. Treatment

1.3.1. *Treatment methods*

- Surgical resection, liver transplant: curative methods with early stages.
- Local ablation methods include percutaneous ethanol injection (PEI), percutaneous acetic acid injection, radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation, radiation therapy; which are effective for lesions at early stages not amenable to surgery.
- Embolization methods including transarterial chemoembolization (TACE), radioembolization are effective with intermediate stage HCC.
- Systemic therapy, especially targeted agents (sorafenib) is a turning-point of advanced HCC treatment.

1.3.2. *Advanced HCC treatment*

- First-line: sorafenib and lenvatinib can be indicated
- Second-line: regorafenib, cabozantinib, nivolumab, pembrolizumab and ramucirumab.
- The role of chemotherapy is limited
- Local treatments (TACE, radioembolization) are initially assessed in several studies.

1.4. The role of sorafenib in HCC treatment

- Single-agent Sorafenib: before 2018, sorafenib was the only drug demonstrating treatment efficacy in advanced HCC through 2 trials the SHARP and AP (2007). These were 2 randomized double-blind, controlled, multi-center phase III trials. Results showed that sorafenib improved median OS from 6.5 months to 10.7 months and reduced mortality risk by 31%. This drug was safe and its adverse effects could be controlled.

After the SHARP and AP trials, the role of sorafenib continued to be demonstrated in other trials worldwide such as some multicenter studies in Italy (2013), Japan (2015), GIDEON (ongoing with the number of patients up to

3000), STELLA and INSIGHT studies in Germany. In these studies, the results more clearly demonstrate the differences in treatment efficacy among patients with different status of liver function, degree of hepatitis and starting dose.

- Adjuvant sorafenib after TACE and liver transplant: evidence demonstrating efficacy is limited.
- Sorafenib combined with other methods such as HAIC, Yttrium-90: a majority of studies had negative results
 - So far single-agent sorafenib has still demonstrated its role as main choice in first-line treatment of advanced HCC although some other targeted agents also prove their efficacy.
- Domestic studies assessing the role of sorafenib have just stopped in the assessment of initial treatment efficacy in some clinical cases, thus they have not identify factors significantly affecting treatment results

1.5. Sorafenib and controversial issues

The differences in treatment result of different populations lead to a lot of questions: is there any relationship with etiological factors? What about the initial dose of sorafenib? The relationship between toxicities and treatment result?

1.6. Sorafenib and prognosis factors

Assessed factors: AFP concentration, stage, liver function, viral hepatitis status, initial dose, toxicities during treatment and several biological factors such as VEGF-A, angiopoietin-2, genesis factors. Over 10 years of study, there have not been any clearly determined factors.

CHAPTER 2. PARTICIPANT AND STUDY METHOD

2.1. Study participant

This study included 110 HCC patients treated with sorafenib in Vietnam National Cancer Institute and Hanoi Medical University hospital from January 1st 2010 to November 31st 2018.

*** The eligibility criteria included:**

- Diagnosed based on the diagnosis guideline of Vietnamese Ministry of Health.
- Unresectable HCC or failure after local treatment methods such as TACE, radiofrequency ablation, i.e.: Barcelona stage C, metastatic or recurrent HCC and failure after local therapy.
 - Good overall health status: ECOG PS 0-2
 - Liver function was Child-Pugh A or Child-Pugh B
 - Patients did not suffer from severe acute or chronic diseases

- Patients were not treated with systemic therapy before
- With patients with progressive disease after HCC loco-regional treatments, sorafenib treatment had to start at least ≥ 28 days after loco-regional treatments.
- There was at least 1 measurable lesion of which the longest diameter could be measured correctly ≥ 10 mm at first on CT scan or MRI
- Functions of organs and bone marrow were in permitted limit: hemoglobin ≥ 90 g/l, number of granulocytes ≥ 1.0 G/l, number of platelets ≥ 75 G/l, total bilirubin \leq two-fold upper limit of normal range, ALT and AST ≤ 5 -fold upper limit of normal range, GFR ≥ 50 ml/min (according to the Cockcroft- Gault formula)
- Patients were treated with sorafenib with the starting dose being at least 400 mg per day.
- Medical charts were stored sufficiently

*** Exclusion criteria**

- Metastasis from other sites
- Patients were allergic to studied agents
- Patients had symptomatic or uncontrollable hypertension
- Overall health status: ECOG PS 3-4
- Patients were at risk of death in near future due to other severe diseases (disease of cardiology, acute infection, and other advanced cancers)
- Psychiatric disorders
- History of other malignant diseases except diseases with curative goal, no disease in active status (at least 5 years before sorafenib treatment) and low risk of recurrence; local-stage cancers that were treated sufficiently and there is not any evidence of disease at the moment.
- Brain metastasis or spinal cord compression.

2.2. Study methods

2.2.1. Study design: this was a retrospectively and prospectively descriptive study with longitudinal follow-up

2.2.2. Study setting

Location: Vietnam National Cancer Hospital and Department of Oncology, Hanoi Medical University Hospital

Time: retrospect from January 2010 to December 2015 and prospect from January 2016 to November 31st 2018

2.2.3. Sample size of study

The formula to calculate the sample size:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{\mathcal{E}^2 \cdot p}$$

Applying the above formula, sample size is 86.

In this study, we included 110 patients.

2.2.4. Study process

- Enroll eligible patients. Information was collected based on a consensus medical record sample. All patients participating in this study were treated with sorafenib with the starting dose at least 400 mg per day, at maximum 800 mg per day. The toxicities were evaluated after 2 weeks of treatment, the dose would be adjusted according to toxicity level. Data were collected at the following moments: starting point of treatment, during treatment, ending of treatment and ending of follow-up (time of death or when final information was collected or when follow-up was ended (November 31st 2018)).
- Assessment of several characteristics of study patients: age, gender, viral hepatitis, PS, characteristics of liver tumour, diagnosis characteristics, AFP before treatment, Child-Pugh score, ALBI grade, liver enzyme before treatment, history of local treatment before the study, information of follow-up time, treatment characteristics of study participants.
- Assessment of treatment efficacy included: response rate according to RECIST 1.1, disease control rate, response according to AFP, PFS, OS and assessment of adverse events (toxicity) of agents according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0 of National Cancer Institute (America).
- Evaluate several factors affecting DCR, PFS and OS: gender, age, hepatitis B, C virus, PS, AFP before treatment, number of tumours, dimension of tumour, portal vein thrombosis, extra-hepatic metastases, liver enzyme before treatment, Child-Pugh, ALBI grade, the starting dose of sorafenib and effects of several toxicities during treatment process.
- Management of common adverse events during treatment
 - + Treat toxicities according to guidelines, based on toxicity level
 - + HCC was progressive during treatment process: treat with second-line drug if patients had good liver function and PS, palliative care only if patients had bad liver function and PS.

2.3. Data analysis

Information was collected based on designed case report forms. Data collection methods: clinical examination, laboratory test, follow-up examination, prescription, call or write letter to the patients to record treatment efficacy. Data were processed and analyzed on SPSS 20.0 software with statistical algorithms. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method. The univariate analysis: use log-rank test when comparing

survival curves among groups. The multivariate analysis: use Cox proportional hazards models with 95% confidence interval ($p=0.05$).

CHAPTER 3. RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Table 3.13. Characteristics of patients

| Characteristics | | N | % | Characteristics | | N | % |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------|------|-----------------------------------|--|------|------|
| Gender | Male | 10 2 | 92,7 | Location of tumours | None | 6 | 5.4 |
| | Female | 8 | 7.3 | | Right lobe | 41 | 37.3 |
| Mean age | | 57.9 ± 11.4 | | | Left lobe | 12 | 10,9 |
| Hepatitis virus infection status | HBV | 83 | 75.5 | Bilobular | 51 | 46.4 | |
| | HCV | 4 | 3.6 | Tumour size | Median | | |
| | HCV +HBV | 1 | 0.9 | | >60 mm | 51 | 49.0 |
| | No hepatitis virus infection | 22 | 20.0 | | ≤60 mm | 53 | 51.0 |
| Alcohol intake | | 10 | 9,0 | Extent of disease spread | Portal vein tumour thrombus | 42 | 38,2 |
| Disease characteristics | BCLC C | 62 | 56.4 | | Metastasis | 61 | 55.5 |
| | Recurrence / Metastasis | 44 | 40.0 | | Portal vein tumour thrombus and metastasis | 20 | 18.2 |
| | Failure after local intervention | 4 | 3.6 | Number of extrahepatic metastases | 0 | 49 | 44.5 |
| Child-Pugh | A | 99 | 90.1 | | 1 | 42 | 38.2 |
| | B | 11 | 9.9 | | 2 | 12 | 10. |

| | | | | | | | |
|------|---------|----|------|----------------------------|----------|------|------|
| | | | | | | 9 | |
| ALBI | Grade 1 | 39 | 35.4 | ≥3 | 7 | 6.4 | |
| | Grade 2 | 65 | 59.1 | Pretreatment AFP ng/ml <20 | 24 | 21.8 | |
| | Grade 3 | 6 | 5.5 | ≥20 | 86 | 78.2 | |
| PS | 0 | 93 | 84.5 | Pretreatment AST/ALT | >80 UI/L | 36 | 32.7 |
| | 1 | 17 | 15.5 | ≤80 UI/L | 74 | 67.3 | |

Comments: The majority of patients were male, and 75.5% had HBV infection. Almost all patients were in BCLC stage C, had CP level A, ALBI Grade 2, PS=0, bilobular tumor. The median of tumour size was 60 mm. Portal vein tumour thrombus (PVTT) was found in 38.2% patients. 55.5% had extrahepatic metastases, 78.2% had elevated AFP.

Table 3.14. Characteristics of treatment

| Characteristics | Number of patient | % |
|--|-------------------|------|
| History of local intervention before study (n=110) | | |
| Yes | 51 | 46.4 |
| No | 59 | 53.6 |
| Local interventions | | |
| Surgery | 29 | 26.1 |
| TACE | 33 | 29.7 |
| RFA | 8 | 7.2 |
| Percutaneous ethanol injection | 4 | 3.6 |
| Radiotherapy | 4 | 3.6 |
| Time from initial treatment to take part in research (month) | 13 (1-90) | |
| Number of cycle | 6.3 (0.5- 64) | |
| Median duration of treatment (month) | 6.4 (0.5-65) | |
| Starting dose (mg) | | |
| 400 | 38 | 34.5 |
| 600 | 24 | 21.8 |
| 800 | 48 | 43.6 |

| | | |
|---------------------------------|--------------------------|------|
| Mean dose | 580 ± 162 mg | |
| Median dose | 600 (Min: 291, Max: 800) | |
| Mean daily dose (mg/day) | 600 ± 157 mg | |
| Median daily dose (mg/day) | 600 (Min: 400, Max: 800) | |
| Dose increased during treatment | 13 | 11.8 |
| Dose reduced during treatment | 29 | 26.4 |
| Second-line treatment | 6 | 5.4 |

Comments: 46.4% of patients had history of local intervention before study, median number of cycle was 6.3 . Median starting dose was 600 mg. Dose of sorafenib was increased in 11.8% and reduced in 26.4% patients.

Table 3.15. Characteristics of patient's status and follow-up duration

| Characteristics | Number of patient | % |
|------------------------------------|-------------------|------|
| Available data | 99 | 90.0 |
| Missing data | 11 | 10.0 |
| Survived | 26 | 23.6 |
| Dead | 73 | 66.4 |
| Discharged | 89 | 80.9 |
| Under treatment | 21 | 19.1 |
| Follow-up duration (months) | | |
| Median | 5.9 | |
| Mean | 11.0 | |
| Shortest | 1.0 | |
| Longest | 73.8 | |

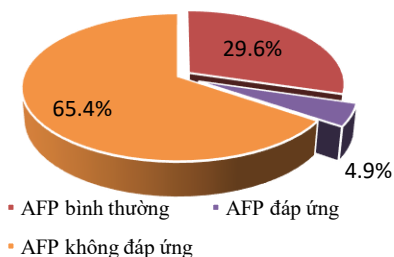
Comments: Median of follow up time was 5,9 months, 90% of patients had available follow-up information.

3.2. OUTCOME OF TREATMENT

3.2.1. Treatment response

Table 3.16. Response according to RECIST 1.1

| Response RECIST 1.1 | Number of patient | % |
|----------------------------|--------------------------|-------------|
| Complete response | 0 | 0 |
| Partial response | 5 | 4.5 |
| Stable disease | 60 | 54.5 |
| Progressive disease | 45 | 41.0 |
| DCR | 65 | 59.0 |
| Total | 110 | 100 |



Graph 1.1. AFP response

Comments: DCR was achieved in 59% patients and partial response was seen in 4,5%, AFP response was 4,9% of patients.

3.2.2. Progression-free survival

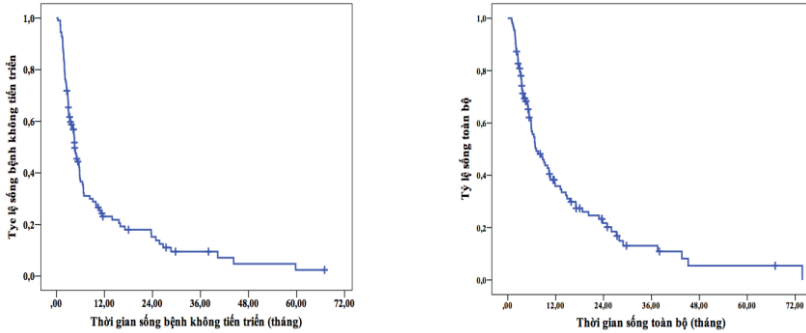
Table 3.17. Progression-free survival

| Progression free survival – PFS | | | | | | | | |
|--|-----------------|--------------|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Median - months | 95% CI - months | Min - months | Max - months | 1 year (%) | 2 years (%) | 3 years (%) | 4 years (%) | 5 years (%) |
| 4.57 | 3.88-5.25 | 0,4 | 67 | 23 | 14 | 10 | 5 | 2 |

Comments: Median PFS was 4,57 months. The 1 years and 5 years PFS were 23% and 2% respectively.

Table 3.18. The overall survival

| The overall survival- OS | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Median - months | 95% CI - months | Min - months | Max - months | 1 year (%) | 2 years (%) | 3 years (%) | 4 years (%) | 5 years (%) |
| 7.13 | 4.5-9.8 | 1 | 73.8 | 36 | 20 | 13 | 5 | 5 |



Graph 1.2. Progression free survival and the overall survival

Comments: Median time of OS was 7,13 months. The 1 year and 5 years OS were 36% and 0% respectively.

Table 3.19. Characteristics of natural history

| Characteristics of natural history (N=91) | Number of patient | % |
|--|-------------------|------|
| Local | | |
| Tumour growth | 55 | 60.4 |
| New lesion | 8 | 8.8 |
| Extrahepatic metastasis | | |
| Tumour growth | 20 | 22.0 |
| Metastasis | 20 | 20.9 |
| Lung | 6 | 35.0 |
| Lymph node | 8 | 40.0 |
| Peritoneum | 3 | 15.0 |
| Bone | 2 | 10.0 |
| Thrombosis | 6 | 5.5 |
| Child-Pugh C | 23 | 25.3 |

Comments: Localized liver cancer was seen in 60.4%, the proportion of poor liver function (Child-Pugh C) was 25.3%

3.3.2. Adverse events (AEs) of Sorafenib

Table 3.20. Characteristics of AEs

| Characteristics (N=110) | Number of patient | % |
|--------------------------------------|----------------------|------|
| Occurrence of AEs | 86 | 78.2 |
| Treatment delayed due to AEs | 25 | 22.7 |
| Permanent discontinuation due to AEs | 0 | 0 |

Comments: AEs rate was high at 78.2%. 22.7% patients had treatment delayed due to AEs.

Table 3.9. Grades of AEs

| Symptoms (N=110) | All grades | | Grade 1 | | Grade 2 | | Grade 3 | | Grade 4 | |
|---------------------------|---------------|------|---------|------|---------|------|---------|-----|---------|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Fatigue | 28 | 25.5 | 11 | 10,0 | 9 | 8.2 | 8 | 7.3 | 0 | 0 |
| Weight loss | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 7 | 6.4 | 5 | 4.5 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 0 | 0 |
| Xerosis | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HFSR | 40 | 36.4 | 21 | 19.1 | 12 | 10.9 | 7 | 6.4 | 0 | 0 |
| Dysesthesia/ pruritus | 2 | 1.8 | 2 | 1.8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Red rash | 3 | 2.7 | 3 | 2.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stomatitis | 7 | 6.4 | 7 | 6.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anorexia | 2 | 1.8 | 2 | 1.8 | 1 | 0.9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhea | 11 | 10.0 | 10 | 9.1 | 1 | 0.9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Elevated liver enzymes | 36 | 32.7 | 19 | 17.3 | 14 | 12.7 | 3 | 2.7 | 0 | 0 |
| Abdominal pain | 3 | 2.7 | 3 | 2.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Thrombocytopenia | 13 | 11.8 | 12 | 10.9 | 0 | 0 | 1 | 0.9 | 0 | 0 |
| Leukopenia | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anemia | 4 | 3.6 | 2 | 1.8 | 2 | 1.8 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AEs: idiopathic fever (1 patient), cholangitis (1 patient), pneumonia (1 patient), hemoptysis, (1 patient), hematemesis due to portal vein hypertesion (1 patient).

Comments: The majority was Grade 1/ 2 AEs; the most frequent of AEs were fatigue, HFSR, Elevated liver enzymes, diarrhea, grade 3 AEs <10%, there were no grade 4 AEs.

Table 3.21. Timing of occurrence and toxicity duration

| AEs (N=110) | Timing of occurrence (days) | | Duration (cycles) | |
|---------------------------|--------------------------------|--------|----------------------|----------|
| | Median | Range | Median | Range |
| Fatigue | 15 | 15- 60 | 1 | 1-14 |
| Hypertension | 15 | 15- 30 | 1 | 1-4 |
| HFSR | 30 | 5- 240 | 3 | 0.5-34.5 |
| Stomatitis | 15 | 15- 60 | 1 | 1-3 |
| Diarrhea | 22.5 | 15- 90 | 1 | 1-12 |
| Elevated liver enzymes | 30 | 15- 90 | 2.5 | 1-7 |
| Thrombocytopenia | 30 | 15- 60 | 2 | 1-14 |

Comments: The median onset of AEs was 15-30 days, lasted for 1-2 cycles of treatment

Table 3.22. Correlation between starting dose and toxicity

| AEs | Number of patient | Starting dose of Sorafenib | | | P |
|---------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|--------------|--------------|
| | | 400 mg | 600 mg | 800 mg | |
| HFSR | 40 | 6 (15) | 8 (20) | 26 (65) | 0.001 |
| Elevated liver enzymes | 36 | 14 (38.9) | 8 (22.2) | 14 (38.9) | 0.751 |
| Fatigue | 28 | 6 (21.4) | 6 (21.4) | 16 (57.2) | 0.179 |
| Stomatitis | 7 | 1 (14.3) | 2 (28.6) | 4 (57.1) | 0.507 |
| Hypertension | 7 | 0 | 1 (14.3) | 6 (85.7) | 0.022 |
| Diarrhea | 11 | 4 (36.4) | 1 (9.1) | 6 (54.5) | 0.719 |
| Thrombocytopenia | 13 | 6 (46.2) | 3 (23.1) | 4 (30.8) | 0.288 |
| Dose reduce | 29 | 2 (6.9) | 8 (27.6) | 19 (65.5) | 0.001 |
| Dose increase | 13 | 8 (61.5) | 4 (30.8) | 1** (7.7) | 0.006 |

Comments: There was a positive correlation between starting dose and HFSR and hypertension. The proportion of these events increased as the starting dose increased.

3.3. Factors that affected treatment outcome

3.3.1. Univariate analysis factors that affected outcomes

Table 3.23. Univariate analysis factors associated with DCR, PFS, OS

| Factors | | Number of patient | DCR | | PFS | | OS | |
|-----------------------------|----------|-------------------|------|-------|-----------------|-------|-----------------|--------|
| | | | % | p | Median (months) | p | Median (months) | p |
| Age | <40 | 9 | 66.7 | 0.457 | 4.5 | 0.109 | 13.5 | 0.184 |
| | ≥40 | 101 | 58.4 | | 4.7 | | 6.8 | |
| Gender | Male | 102 | 58.8 | 0.574 | 4.6 | 0.310 | 6.8 | 0.149 |
| | Female | 8 | 62.6 | | 3.7 | | 23.8 | |
| Hepatitis virus | No | 22 | 72.7 | 0.129 | 6.7 | 0.503 | 13.1 | 0.207 |
| | HBV | 83 | 55.4 | | 4.4 | | 5.9 | |
| | HCV | 4 | 50.0 | | 2.1 | | 2.5 | |
| | HBV+ C | 1 | 1000 | | 5.1 | | 17.1 | |
| PS | 0 | 93 | 65.5 | 0.001 | 5.1 | 0.01 | 7.7 | 0.184 |
| | 1 | 17 | 23.5 | | 2.4 | | 2.9 | |
| AFP | >20 | 86 | 53.5 | 0.024 | 4.0 | 0.024 | 5.9 | 0.023 |
| | ≤ 20 | 24 | 79.2 | | 6.7 | | 15.6 | |
| Number of tumour | Single | 28 | 64.3 | 0.504 | 4.5 | 0.683 | 7.1 | 0.823 |
| | Multiple | 76 | 55.3 | | 4.5 | | 6.8 | |
| Tumour size | ≤ 60 | 53 | 64.2 | 0.174 | 5.7 | 0.004 | 6.8 | 0.002 |
| | > 60 | 51 | 51.0 | | 3.4 | | 5.1 | |
| Portal vein tumour thrombus | Yes | 42 | 50.0 | 0.127 | 3.2 | 0.215 | 4.9 | 0.045 |
| | No | 68 | 64.7 | | 5.2 | | 10.4 | |
| Extrahepatic metastasis | Yes | 61 | 54.1 | 0.249 | 4.3 | 0.123 | 6.7 | 0.306 |
| | No | 49 | 65.3 | | 5.1 | | 10.0 | |
| Liver enzymes | ≤ 80 | 74 | 66.2 | 0.029 | 5.0 | 0.067 | 10.4 | 0.036 |
| | ≤ 80 | 36 | 44.4 | | 2.9 | | 4.9 | |
| Child-Pugh | A | 99 | 60.6 | 0.352 | 4.7 | 0.097 | 8.7 | <0.001 |
| | B | 11 | 45.5 | | 2.9 | | 2.7 | |
| ALBI | Grade 1 | 39 | 64.1 | 0.232 | 5.8 | 0.035 | 10.4 | 0.008 |

| | | | | | | | | |
|------------------------|---------|-----|------|-------|------|-------|------|-------|
| | Grade 2 | 65 | 58.5 | | 4.5 | | 6.7 | |
| | Grade 3 | 6 | 33.3 | | 1.8 | | 1.8 | |
| Starting dose | 800 mg | 49 | 63.3 | 0.425 | 5.6 | 0.190 | 10.4 | 0.125 |
| | <800 mg | 61 | 55.7 | | 4.4 | | 6.2 | |
| HFSR | Yes | 40 | 77.5 | 0.003 | 6.7 | 0.001 | 14.6 | 0.002 |
| | No | 70 | 48.6 | | 3.1 | | 5.8 | |
| Elevated liver enzymes | Yes | 36 | 52.8 | 0.348 | 3.5 | 0.108 | 5.9 | 0.028 |
| | No | 74 | 66.2 | | 5.1 | | 10.4 | |
| Stomatitis | Yes | 7 | 71.4 | 0.493 | 10.8 | 0.628 | 23.8 | 0.045 |
| | No | 103 | 58.3 | | 4.6 | | 6.7 | |
| Hypertension | Yes | 7 | 85.7 | 0.237 | 4.7 | 0.07 | 45.2 | 0.011 |
| | No | 103 | 57.3 | | 4.5 | | 6.7 | |
| Fatigue | Yes | 28 | 81.8 | 0.517 | 4.5 | 0.941 | 6.8 | 0.744 |
| | No | 82 | 56.6 | | 4.6 | | 7.1 | |
| Diarrhea | Yes | 11 | 81.8 | 0.106 | 5.8 | 0.340 | 15.6 | 0.099 |
| | No | 99 | 56.6 | | 4.5 | | 6.7 | |

Comments:

- Factors that affected DCR were PS=1, AFP>20ng/ml, pretreatment liver enzymes >80UI/l, and without HFSR .
- Factors that were associated with poor PFS were : PS=1, pretreatment AFP > 20 ng/ml, tumour size > 60mm, ALBI Grade 3, and without HFSR.
- Factors that were associated with poor OS were : AFP>20 ng/ml, tumour size >60mm, portal vein tumour thrombus, pretreatment liver enzymes >80 U/l, Child-Pugh B, ALBI Grade 3, AEs of treatment: HFSR, elevated liver enzymes, stomatitis, and hypertension.

3.3.2. Factor in multivariate analysis

Table 3.24. Factors affected PFS, OS in multivariate analysis

| Factors | PFS- Multivariate analysis | | | OS- Multivariate analysis | | |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|-----------------|--------------|
| | HR | 95%CI | p | HR | 95%CI | p |
| HBV (Yes, No) | 1.501 | 0.828- 2.721 | 0.181 | 2.542 | 1.327- 4.870 | 0.005 |
| PS (0, 1) | 2.565 | 1.214- 5.421 | 0.014 | 1.274 | 0.603- 2.693 | 0.526 |
| AFP-ng/ml (>20, ≤20) | 0.583 | 0.299- 1.133 | 0.111 | 0.025 | 0.330- 1.375 | 0.278 |

| | | | | | | |
|---|-------|-------------|--------------|-------|-------------|--------------|
| Tumour size –mm (>60, ≤ 60) | 2.096 | 1.226-3.584 | 0.007 | 2.125 | 1.221-3.696 | 0.008 |
| Number of tumour (Single, Multiple) | 0.740 | 0.434-1.263 | 0.270 | 0.616 | 0.353-1.075 | 0.088 |
| Portal vein tumour thrombus (Yes, no) | 1.106 | 0.671-1.822 | 0.694 | 0.759 | 0.437-1.319 | 0.328 |
| Extrahepatic metastasis (Yes, no) | 2.183 | 1.300-3.666 | 0.003 | 2.683 | 1.487-4.843 | 0.001 |
| Liver enzymes pretreatment-UI/L (>80 , ≤80) | 0.892 | 0.516-1.542 | 0.682 | 0.940 | 0.522-1.692 | 0.836 |
| Child-Pugh (A, B) | 0.890 | 0.407-1.945 | 0.770 | 2.805 | 1.250-6.290 | 0.012 |
| Dose of Sorafenib (800mg, < 800 mg) | 1.414 | 0.739-2.704 | 0.295 | 0.959 | 0.501-1.835 | 0.898 |
| HFSR (Yes, no) | 1.223 | 0.706-2.120 | 0.472 | 1.087 | 0.631-1.872 | 0.763 |
| Elevated liver enzymes (Yes, no) | 1.642 | 0.977-2.761 | 0.061 | 2.009 | 1.170-3.449 | 0.011 |
| Stomatitis (Yes, no) | 0.990 | 0.310-3.162 | 0.986 | 0.222 | 0.049-1.010 | 0.052 |
| Hypertension (Yes, no) | 0.469 | 0.145-1.515 | 0.206 | 0.154 | 0.031-0.755 | 0.021 |

Comments: Factors that independently affected PFS were: PS, tumour size, and extrahepatic metastasis. Factors that were independently associated with OS were HBV, extrahepatic metastasis, Child-Pugh, AEs of treatment: elevated liver enzymes and hypertension.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. The characteristics of patients in the study:

The study was conducted on 110 patients, with age, epidemiological characteristics of HBV similar to those of domestic studies. About the treatment: 46.4% failed with local intervention, the median number of treatments: 6.3 sessions, the majority of patients using sorafenib starting dose of 800 mg / day (43.6%), dose on average 570 mg / day, 13 patients (11.8%) increased dose during the treatment due to good tolerance, 29 patients (26.4%) reduced dose due to side effects. 90% of patients had the follow-up information, 10% had lost information mainly in the retrospective group, for these patients we took the last day having information as the discharged date to calculate extra time. Median follow-up time was 5.9 months (1-73.8 months)

4.2. The treatment result:

4.2.1. *The responsible result:*

The partial response rate is low 4.5%, 54.5% of cases remain the same while the rate of controlled diseases is 59%. This result is similar to studies conducted in Asia such as the AP study and lower than the SHARP study in Europe (71%). Most studies in the world also recorded low response rates, even full response rates is extremely rare (almost 0%); Since 2008, only 15 cases have met the full response in the reported clinical cases. This is a big challenge in finding new drugs that have better results than sorafenib in the treatment of advanced stage UTGNP.

4.2.2. *The response rate following the AFP*

At the moment, the use of AFP in screening gradually becomes less important but still plays a role in diagnosis and prognosis especially in patients with surgery and liver transplant. 81 patients assessed AFP at the time after 2 treatment periods represented a low response rate of 4.9%, 65.4% AFP did not respond, and 29.6% normal AFP. From the above results, it is recommended that AFP should not be used as a single criterion to determine the direction of treatment, it should be used only in cases where there is no or difficult to assess target damage, and it cannot replace the image diagnostic criteria.

4.2.3. *Progression – free survival (PFS)*

PFS is not the most important factor to evaluate treatment effectiveness, but it is an important criterion. The median PFS time is 4.57 months, the shortest is 0.4 months, the longest is 67 months. PFS ratios at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, and 5 years are 23%, 14%, 10%, 5%, and 2% respectively. PFS results were not the same in the global studies, the majority were lower for the Asian population, and higher for the studies conducted in Europe, however, it was noticeable that most patients progressed before 6 months. The difference in results may be due to differences in the study subjects, this is also a controversial issue during sorafenib treatment that the research team will get into the discussion in the following section. Among patients with advanced progression, the majority was at the target lesion, however, there were 25.3% of patients with impaired hepatic function Child-Pugh C, this is an important factor contributing to sorafenib treatment results.

4.2.4. *Overall survival:*

The median overall survival time of patients in the study was 7.13 months, ranged from 1 month to 73.8 months, 95% CI was 4.5-9.8 months. Most patients die in the first year. OS ratios at 1 year, 2 years, 3 years, 5 years, and 6 years are 36%, 20%, 13%, 5%, 5%, and 0% respectively (Table 3.7 and chart 3.3). Our results were higher than the AP study (7.13 months versus 6.5 months), lower than the SHARP study (7.13 months versus 10.7 months), and there was no similarity with other studies globally. The results of our study and the two domestic studies, though different, are not much different from AP in Asia, but much lower than

SHARP in Europe. Differences in the effectiveness of the medication across studies have raised many questions. The key unanswered question is whether there is a difference in response in different populations, related to the etiologic cause, of which one important factor is hepatitis infection B or C virus, we will deeply analyze and discuss the influence of these factors on the outcome of treatment in the following section.

4.2.5. Adverse Drug Reactions (toxicities) of sorafenib:

The proportion of occurrence of adverse drug reaction is high at 78.2%. The most common toxicity during sorafenib treatment is a skin-limb reaction (36.4%), followed by elevated liver enzymes (32.7%), fatigue (25.5%). Other less common toxicity includes: thrombocytopenia (11.8%), diarrhea (10%), hypertension (6.4%), canker sores (6.4%). Besides, the other less common toxicity accounts for less than 1%, including weight loss, dry skin, skin irritation, erythema, anorexia, nonspecific abdominal pain, leukopenia, anemia. The majority of side effects were at 1st level, 2nd level, while particularly third-degree limbs skin reactions were observed in 7 patients (6.4%), third degree fatigue in 8 patients (7.3%), men increased Grade 3 liver in 3 patients (2.7%), thrombocytopenia degree 3 in 1 patient (0.9%). Thus, the toxicity of sorafenib is mostly on the skin, body, gastrointestinal tract, very rare on the hematopoietic system. This is true for all target drugs applied in the field of cancer in general. High rates of toxicity have also been reported in the global studies: in GIDEON is 83%, SHARP 80%, AP ...%, but the majority was of level 1 and 2, the level of 3,4 was below 10%. The domestic studies on a small number of patients should not publish the proportion of toxicity, but the common toxicity is fatigue, diarrhea, skin and limb skin reactions, mostly in grades 1 and 2.

Although the incidence of adverse drug reactions is high (78.2%), the majority was mild and encountered in the first months of treatment. Some patients expressing level 3 have to delay treatment or reduce the dose during treatment. The proportion of delay in treatment in the study was 22.7%, but the duration of treatment delay was short (the difference between the median duration of treatment and the number of treatment periods was small: 6.3 months compared to 6.4 month). The proportion of patients who had to reduce the dose during treatment due to side effects accounted for 26.4%, mainly due to HFSR and fatigue. After reducing the dose of undesirable effects is reduced, patients well tolerated with treatment.

We further analyzed the effect of the starting dose on the common toxicity, the results showed that only HFSR and hypertension were significantly related to the starting dose. Specifically, the incidence of HFSR gradually increases from 15% to 20% to 65% according to the dose levels of 400 mg, 600 mg, and 800 mg; Grade 3 toxicity was only seen in patients using 800 mg / day, the difference was statistically significant with $p = 0.001$; the rate of hypertension increased from 0%

to 14.3% to 85.7% according to the starting dose levels of 400 mg / day, 600 mg / day and 800 mg / day, the difference was statistically significant with $p = 0.022$.

4.3. Comment on some factors that affect the outcome of treatment

4.3.1. The effects of age and gender:

About the disease control rate and PFS time, the results showed no difference, however, in terms of overall survival time, median OS was higher in patients younger than 40 years (13.5 months compared to 6.8 months, $p > 0.05$), and female group (23.8 months compared to 6.8 months, $p > 0.05$). Although there was no significant difference in OS results, we found that the 95% CI range was very large in women (21.8 to 25.7 months), cases with a survival time of over 2 years. However, due to the large number of female patients, it is very difficult to assess the difference in prognosis between two genders.

4.3.2. The effects of viral hepatitis:

The results of overall survival time reduce from 17.1 months, 13.1 months, 5.9 months to 2.5 months according to the subtypes: HBV + HCV co-infection, non-hepatitis, HBV, and HCV respectively ($p = 0.207$). Because the proportion of hepatitis C patients in the study was too low, we focused on assessing the impact of HBV as a major risk factor in Vietnam. Results showed that PFS and OS were lower in the group infected with hepatitis B, but the significant difference was only achieved in OS (13.2 months compared to 5.9 months). Results from major studies in the world also show that the difference in the etiology of the pathogen is an important factor affecting the outcome of treatment, the prevalence of HBV, HCV in different studies leads to different treatment result. In the AP study, the HBV rate was over 70%, while in SHARP was 18%, the OS result in AP was 7.8 months lower than SHARP was 10.7 months.

4.3.3. The effect of overall condition index before treatment

In the study 84.5% PS = 0, 15.5% PS = 1, there is no case PS = 2. The survival time results were higher in the PS = 0 group compared to the PS = 1, however the difference was only achieved in PFS (5.1 months compared to 2.4 months, $p = 0.01$). In multivariate analysis, the overall index is not an independent prognostic factor to the outcome of treatment. We found that patients with PS = 1 had a higher incidence than Child-Pugh B. Studies in the world rarely mentioned the role of PS because the majority of studies were conducted on patients with PS = 0. Research by Chia-Yang Hsu showed that PS is an independent prognostic factor, the risk of death increases from 34% to 130% according to PS from 1-4, Hiroki said that PS is an independent prognostic factor to the total lifetime result with HR = 1,773.

4.3.4. The effect of AFP concentration before treatment

AFP has a role in screening, diagnosing and monitoring HCC, but the role of AFP before treatment in prognosis is still controversial. In the study 84.5% of patients with increased AFP, we chose AFP 20 ng / ml as a cut-off point divided

into 2 groups ≤ 20 ng / ml, and > 20 ng / ml. Results of DCR, PFS, OS were all higher in the group with AFP ≤ 20 ng / ml (disease control rate 79.2% compared to 53.5%, $p = 0.024$; median PFS 6.7 months compared to 4.0 months, $p = 0.024$; 1-year PFS rate of 36% compared to 11%, $p = 0.002$; median OS 15.6 months compared to 5.9 months, $p = 0.023$; 1-year OS rate 39% compared to 18%, $p = 0.001$). However, in multivariate analysis, an increase in AFP before treatment is not an independent prognostic factor for treatment outcome. We found that the increased AFP group before treatment had a higher rate than patients with thrombosis, HBV, elevated liver enzymes, which are all bad prognostic factors affecting treatment results. Some studies in the world evaluate the role of AFP before treatment as a prognostic factor for patients treated with sorafenib, but the cut-off points differ. The results of the authors Kristin, Jack P. Silva showed that the highest result of treatment belonged to the normal AFP group before treatment. Increased AFP before treatment is associated with an increased risk of disease recurrence and death.

4.3.5. The effect of the number and size of liver tumor:

In the study, there were 104/110 patients with liver tumors, the remaining is recurrent distant metastases after liver resection. We did not see the difference between the number of liver tumors and the outcome of treatment, however, the size of the tumor was a major factor affecting the outcome of treatment. We take the 60mm median point as a landmark dividing into 2 groups: ≤ 60 mm (48.2%), > 60 mm (51.8%). Results showed that DCR, PFS, OS were significantly higher in the group with the liver tumor sizes ≤ 60 mm. Specifically, the disease control rate was 64.2% compared to 51.0%, median PFS 5.7 months compared to 3.4 months ($p = 0.004$), 1-year PFS rate was 32% compared to 11% ($p = 0.017$); The median OS is 10.7 months compared to 5.1 months ($p = 0.002$), the 1-year OS rate is 45% compared to 23% ($p = 0.002$). Other domestic studies (Nguyen Dai Binh, Thai Doan Ky) and abroad studies (SHARP, AP) also identified size as an important predictor of treatment outcomes.

4.3.6. The effect of portal vein thrombosis:

Results of DCR, PFS, OS were lower in patients with portal vein thrombosis, but the significant difference was only achieved in OS (4.9 months compared to 10.4 months, $p = 0.045$). The mechanism of formation of thrombosis is unclear, but most of the thrombosis appears around the tumor and is thought to be a direct invasive tumor, clinically, portal vein thrombosis is more related to large-size tumors, poor CP, increased AFP. Studies all over the world have identified the presence of thrombosis as a poor prognostic factor, response rate is less than 10% and median survival time is 3.1 months during sorafenib treatment. Michele and assistants suggested that the risk of death doubled in patients with thrombosis, which result was similar to previous reports. In the study, we also found that there was no difference in the extra survival results between the types of thrombosis.

4.3.7. The effect of distant metastases beyond the liver

Treatment results were higher in patients who had no metastases outside the liver for both DCR (65.3% versus 54.1%), PFS (5.1 months versus 4.3 months), OS (10 months versus 6.7 months), however the difference is not statistically significant. Uka and assistants suggested that primary liver tumor played a more important role in prognosis than metastases, and in the multivariate analysis the author found that among patients with distant metastases, early- stage liver tumors had a good prognosis than patients with advanced- stage liver tumors. Other authors suggest that liver damage should be controlled locally and that extra liver damage should be corrected with systemic treatment or in combination with radiation therapy. However, this view is not consistent.

4.3.8. The effects of liver enzymes before treatment

The proportion of patients with elevated liver enzymes (AST / ALT) > 80 UI / L accounts for 36/110 patients. We found no significant difference in PFS results between the two groups of patients with elevated liver enzymes > 80 UI / L and ≤ 80 UI / L (median PFS 5.0 months compared to 2.9 months, $p = 0.067$), however, the difference was significant in terms of disease control rates, 1-year PFS rate and overall lifetime (66.2% control rate compared to 44.4%, $p = 0.029$; 1-year PFS 20% compared to 7%, $p = 0.040$; median OS 10.4 months compared to 4.9 months, $p = 0.036$; 1-year OS ratio 26% compared to 16%, $p = 0.005$). AST / ALT levels may reflect hepatocyte damage related to HCC; in the AP study, the author showed that patients with liver enzymes had a slight increase of 1.8 times higher than normal with similar OS results between sorafenib groups and placebo, an increase of 1.8-3 times had higher results in sorafenib treatment group, an increase of 3 times higher for a placebo group. Thus, elevation of liver enzymes > 80 UI / l before treatment is a predictor of poor treatment results with sorafenib

4.3.9. The effect of liver function:

Effects of Child-Pugh: Treatment results were higher in group CP A but significant differences were only achieved in OS (8.7 months versus 2.7 months, $p < 0.001$). We assessed in more detailed by CP points 5,6,7,8 and 9, the results showed that the best results belonged to CP 5,6,7 points, but CP 6 was lower compared with CP 7 points. This may be a weakness when applying CP scores in prognosis of patients with HCC, because in the CP scale there are 2 subjective factors: ascites and hepatic encephalopathy, 2 dependent factors are albumin and ascites. Because of the obstruction, it is sometimes difficult to accurately assess liver function in patients with HCC. In addition, the CP scale lacks of confirmation while establishing on HCC.

ALBI level: ALBI level was born based on two objective factors: albumin and bilirubin, when comparing the correlation between ALBI and CP, we found that ALBI level was more detailed, especially in patients with good liver function. Treatment results gradually decreased according to ALBI at levels 1, 2 and 3 (PFS:

5.8 months, 4.5 months, 1.8 months, $p = 0.035$. OS: 10.4 months, 6.7 months and 1, 8 months, $p = 0.008$). Many studies in the world have confirmed that ALBI is an independent prognostic factor, the best treatment result belongs to ALBI level 1. ALBI should be widely used in prognosis of patients with HCC for sorafenib treatment.

4.3.10. The effect of the starting dose of sorafenib:

The results showed that the rate of DCR, PFS, OS was higher in the standard treatment group of 800 mg / day (median PFS 5.6 months compared to 4.4 months, median OS 10.4 months compared to 6.2 month), however the difference is not statistically significant ($p > 0.05$). In clinical practice, the starting dose varies widely from 400 mg to 800 mg depending on the experience of the physician, in the study, the majority of patients used a low starting dose due to liver enzymes $> 80\text{UI} / \text{l}$. Results from large global studies such as GIDEON showed that using a starting dose 50% lower than the standard dose reduces toxicity and treatment discontinuation rates while there is no significant difference in treatment results. However, gradually increasing the dose to ensure the maximum dose is necessary to guarantee treatment results.

4.3.11. The effect of some toxicity on the outcome of treatment

We assessed the effects of some common toxicity: HFSR, elevated liver enzymes, stomatitis, hypertension, fatigue and diarrhea to the outcome of treatment. Results showed that the factors affecting the treatment outcome were HFSR (median OS 14.6 months compared to 5.8 months, $p = 0.002$), stomatitis (median OS 23.8 months compared to 6.7 months, $p = 0.045$), hypertension (median OS 45.2 months compared to 6.7 months, $p = 0.011$). Factors adversely affecting the outcome of treatment were hepatotoxicity (median OS 5.9 months compared to 10.4 months, $p < 0.05$). Studies around the world also identify the above toxicity as a prognosis role, but the independent influence factors vary in the studies. Reig's research, Fernanda Branco, Masanori suggested that HFRS was an independent prognostic factor for treatment outcomes, but Bettinger and Koschny found that there was no relation between HFSR and results. Estfan, Akutsu pointed out that hypertension within 2 weeks of starting treatment was associated with better treatment outcomes. In summary, there is no consensus on the effect of toxicity on results, but in the study we found that in Vietnamese patients, two independent factors affecting treatment results are elevated liver enzymes and hypertension.

4.3.12. Independent prognostic factors for multivariate analysis:

From the research results, we realize that there are many factors affecting treatment results in univariate analysis, but in multivariate analysis, independent factors affecting PFS are PS, tumor size, distant hepatic metastases, independent factors affecting OS are HBV, tumor size, distant hepatic metastases, Child-Pugh, elevated liver enzyme toxicity and hypertension. Factors adversely affecting PFS are PS = 1, liver tumors $> 60\text{mm}$, metastases spreading outside the liver (doubling the risk

of disease progression). Factors that adversely affect the OS are HBV (2.5 times the risk of death), liver tumors > 60mm (2.1 times the risk of death), metastases spreading outside the liver (2.7 times the risk death), Child-Pugh B (2.8 times the risk of death), elevated liver enzymes' toxicity (2 times the risk of death). Hypertension reduces 84.6% risk of death.

CONCLUSION

After conducting research on 110 HCC patients treated with sorafenib from January-2010 to November-2018 in NHC and Department of Oncology, Hanoi Medical University Hospital, we have come to the conclusion:

1. Outcomes of treatment

- Treatment with Sorafenib: median OS was 7,13 months, the 1 year and 5 year-OS were 36% and 5% respectively; median PFS was 4,57 months, the 1 years and 5 year-PFS were 23% and 2% respectively.

- Partial response rate was 4,5%, DCR rate was 59%.

- The proportion of AFP response was 4,9%

- Sorafenib is safe in patients: although AEs were common (78,2%), the majority was Grade 1, 2; Grade 3 was found in less than 10% patients and there were no Grade 4 AEs:

+ The most frequent AEs: HFSR (36,4%), fatigue (25,5%), elevated liver enzymes (32,7%).

+ The effect of AEs: treatment delayed 22,7%, dose reduce 26,4%. There were no permanent discontinuation due to AEs

+ The median onset of AEs was 15-30 days, lasted for 1-2 cycles of treatment.

+ There was a positive correlation between starting dose and HFSR or hypertension.

2. Factors were associated with outcome

2.1. Univariate analysis of factors:

- Factors that were associated with poor DCR were : PS=1, pretreatment AFP >20ng/ml, pretreatment liver enzymes >80UI/l, and without HFSR.

- Factors that were associated with poor PFS were: PS=1, pretreatment AFP > 20 ng/ml, tumour size > 60mm, ALBI Grade 3, and without HFSR.

- Factors that were associated with poor OS were : AFP>20 ng/ml, tumour size >60mm, portal vein tumour thrombus, pretreatment liver enzymes >80 U/l, Child-Pugh B, ALBI Grade 3, AEs: HFSR, elevated liver enzymes, stomatitis, hypertension.

2.2. Multivariate analysis of independent factors:

- Factors that were associated with poor PFS were: PS=1, tumour size >60mm, extrahepatic metastasis (2-fold higher risk of disease progression).

- Factors that were associated with poor OS were: HBV (2,5-fold higher mortality risk), tumour size >60mm (2,1-fold higher mortality risk), extrahepatic metastasis (2,7-fold higher mortality risk), Child-Pugh B (2,8-fold higher mortality risk), AEs elevated liver enzymes (2-fold higher mortality risk) and hypertension (reduce 84,6% mortality risk)

RECOMMENDATION

1. ALBI grade should be used widely to prognose HCC patients treated with sorafenib, in which patient with ALBI Grade 1 had better outcome.
2. The initiation of sorafenib therapy at reduced dose below 800 mg/day was associated with lower (but not statistically significant) DCR, PFS and OS. When patients had low starting dose of sorafenib, increment of the dose to 800 mg/day if patients are tolerant is necessary to achieve optimised treatment result.

PUBLICATION

1. Nguyen Thị Thu Huong, Ngo Quoc Duy, Le Van Quang (2017). Results of sorafenib in Hepatocellular carcinoma and some factors affect treatment outcomes. *Journal of Oncology Vietnam*, No. 1/2017, pp 388-393.
2. Nguyen Thi Thu Huong, Le Van Quang (2018). Prognostic factors affect the outcome of sorafenib in hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh liver function class A. *Journal of Oncology Vietnam*, No. 4/2018, pp 322-328.
3. Nguyen Thi Thu Huong, Le Van Quang (2019). Evaluated the result of sorafenib in hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Oncology Vietnam*, No. 1/2019, pp 365-373.
4. Nguyen Thi Thu Huong, Le Van Quang (2019). Effects of initial dose of sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Research*, No 5/2019, pp 56-63.
5. TTH Nguyen, VH Nguyen, et al (2019). Role of baseline Albumin-Bilirubin Grade on Predict overall survival among sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma in Vietnam. *Cancer Control*, 25(1).