

**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**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2020**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**

**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

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. Lê Văn Quảng

**HÀ NỘI - 2020**

## LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS Lê Văn Quảng – Phó trưởng bộ môn Ung thư, Phó Giám đốc Bệnh viện K, người thầy đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các thầy cô trong Hội đồng đã cho tôi những nhận xét, và ý kiến đóng góp quý báu để hoàn thiện luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội.
- Phòng Đào tạo sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội.
- Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Các Bộ môn trường Đại học Y Hà Nội.
- Ban Giám đốc Bệnh viện K.
- Khoa Nội Quán Sứ, Khoa Nội Hệ tạo huyết- Bệnh viện K.
- Các khoa, phòng của Bệnh viện K.

Cuối cùng, tôi xin trân trọng cảm ơn: các bạn bè đồng nghiệp, những người thân trong gia đình đã động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày      tháng      năm 2020

**Tác giả luận án**

**Nguyễn Thị Thu Hương**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Thu Hương, nghiên cứu sinh khóa XXXIV, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Lê Văn Quảng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu và thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu sinh y học.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày tháng năm 2020*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Thị Thu Hương**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AFP	: Alpha-feto protein
ALBI	: Albumin-Bilirubin
AP	: Asia-Pacific (Nghiên cứu Châu Á- Thái Bình Dương)
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer (Hệ thống phân loại giai đoạn theo Barcelona)
BN/N	: Bệnh nhân/ Số bệnh nhân
CHT	: Cộng hưởng từ
CI	: Confidence interval (Khoảng tin cậy)
CLVT	: Cắt lớp vi tính
CP	: Child-Pugh
EGF	: Epidermal growth factor (Yếu tố tăng trưởng biểu bì)
EGFR	: Epidermal growth factor receptor (Thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì)
FDA	: Food and Drug Administration (Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm của Hoa Kỳ)
HAIC	: Hoá chất động mạch gan (Hepatic arterial infusion chemotherapy)
HFSR	: Hand foot skin reaction (Phản ứng da tay chân)
HR	: Hazard Ratio (Tỷ suất chênh)
MWA	: Microwave thermal ablation (Đốt u bằng vi sóng)
OS	: Overall Survival (Thời gian sống toàn bộ)
PEI	: Percutaneous ethanol injection (Tiêm ethanol qua da)
PFS	: Progression Free Survival (Thời gian sống bệnh không tiến triển)

PS	: Performance status (Chỉ số toàn trạng)
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho các khối u đặc)
RFA	: Radio Frequency ablation (Đốt u bằng sóng cao tần)
SHARP	: Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (Nghiên cứu ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả sorafenib trên ung thư biểu mô tế bào gan)
TACE	: Transcatheter arterial chemoembolization (Nút mạch hoá chất)
TARE	: Transarterial radio embolization (Xạ trị trong)
TMC	: Tĩnh mạch cửa
TK	: Tyrosin kinase
UTGNP	: Ung thư gan nguyên phát
VEGF	: Vascular endothelial cell growth factor (Yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô)
VEGFR	: Vascular endothelial cell growth factor receptor (Thụ thể của yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô)
VGB	: Viêm gan virus B
VGC	: Viêm gan virus C

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân sinh bệnh .....	3
1.2. Chẩn đoán.....	4
1.2.1. Hướng dẫn chẩn đoán .....	4
1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn.....	6
1.2.3. Những tiến bộ trong chẩn đoán.....	8
1.3. Điều trị.....	8
1.3.1. Các phương pháp điều trị .....	9
1.3.2. Điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn bệnh tiến triển .....	15
1.4. Vai trò của sorafenib trong điều trị ung thư gan nguyên phát .....	23
1.4.1. Cơ chế hoạt động phân tử của sorafenib.....	23
1.4.2. Vai trò sorafenib đơn trị.....	24
1.4.3. Vai trò sorafenib sau TACE và ghép gan .....	27
1.4.4. Vai trò của sorafenib phối hợp với các phương pháp khác .....	28
1.4.5. Các nghiên cứu trong nước đánh giá vai trò của sorafenib .....	29
1.5. Sorafenib và các vấn đề tranh cãi.....	30
1.6. Sorafenib và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị .....	34
1.6.1. Giai đoạn bệnh .....	34
1.6.2. Chức năng gan.....	35
1.6.3. Nồng độ AFP.....	36
1.6.4. Tình trạng viêm gan virus B, C.....	37
1.6.5. Liệu thuốc dùng khởi điểm .....	37
1.6.6. Độc tính trong quá trình điều trị.....	38
1.6.7. Các yếu tố tiên lượng khác.....	38

<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>41</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	41
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	42
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	43
2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	43
2.2.4. Các bước tiến hành.....	43
2.2.5. Xử trí các tình huống thường gặp trong quá trình điều trị.....	52
2.3. Phân tích số liệu .....	54
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	55
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>57</b>
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	57
3.1.1. Đặc điểm chung.....	57
3.1.2. Đặc điểm điều trị.....	61
3.2. Kết quả điều trị.....	63
3.2.1. Kết quả đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 .....	63
3.2.2. Đáp ứng theo AFP.....	63
3.2.3. Kết quả thời gian sống bệnh không tiến triển .....	64
3.2.4. Thời gian sống toàn bộ.....	65
3.2.5. Tác dụng không mong muốn (độc tính) của sorafenib .....	66
3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.....	71
3.3.1. Ảnh hưởng của tuổi và giới.....	71
3.3.2. Ảnh hưởng của tình trạng viêm gan virus.....	72
3.3.3. Ảnh hưởng của chỉ số toàn trạng trước điều trị .....	73
3.3.4. Ảnh hưởng của AFP trước điều trị.....	74



3.3.5. Ảnh hưởng của số lượng và kích thước u gan .....	75
3.3.6. Ảnh hưởng của tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa.....	76
3.3.7. Ảnh hưởng của tình trạng di căn xa ngoài gan .....	77
3.3.8. Ảnh hưởng của men gan trước điều trị .....	78
3.3.9. Ảnh hưởng của chức năng gan trước điều trị.....	79
3.3.10. Ảnh hưởng của liều sorafenib khởi điểm.....	82
3.3.11. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn (độc tính) .....	83
3.3.12. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả PFS .....	87
3.3.13. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả OS .....	89
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>91</b>
4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	91
4.2. Kết quả điều trị.....	94
4.2.1. Kết quả đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 .....	94
4.2.2. Kết quả đáp ứng theo AFP .....	95
4.2.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển .....	96
4.2.4. Thời gian sống toàn bộ.....	97
4.2.5. Tác dụng không mong muốn (độc tính) của sorafenib .....	98
4.2.6. Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính.....	104
4.2.7. Tính phụ thuộc liều của một số độc tính thường gặp .....	104
4.3. Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị .....	106
4.3.1. Ảnh hưởng của tuổi và giới.....	106
4.3.2. Ảnh hưởng của tình trạng viêm gan virus.....	107
4.3.3. Ảnh hưởng của chỉ số toàn trạng trước điều trị .....	109
4.3.4. Ảnh hưởng của nồng độ AFP trước điều trị.....	110
4.3.5. Ảnh hưởng của số lượng, kích thước u gan .....	111
4.3.6. Ảnh hưởng của tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa.....	113
4.3.7. Ảnh hưởng của tình trạng di căn xa ngoài gan .....	115

4.3.8. Ảnh hưởng của men gan trước điều trị .....	116
4.3.9. Ảnh hưởng của chức năng gan trước điều trị.....	117
4.3.10. Ảnh hưởng của liều sorafenib khởi điểm.....	122
4.3.11. Ảnh hưởng của một số độc tính tới kết quả điều trị .....	124
4.3.12. Các yếu tố ảnh hưởng độc lập khi phân tích đa biến .....	128
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>130</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>132</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN</b>	
<b>LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân chia giai đoạn bệnh theo BCLC .....	7
Bảng 1.2.	Kết quả các nghiên cứu sorafenib phối hợp điều trị tại chỗ .....	29
Bảng 2.1.	Phân độ ALBI .....	47
Bảng 2.2.	Cách xử trí một số độc tính thường gặp.....	53
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu .....	57
Bảng 3.2.	Đặc điểm điều trị bệnh nhân nghiên cứu .....	61
Bảng 3.3.	Đặc điểm thông tin bệnh nhân và thời gian theo dõi .....	62
Bảng 3.4.	Tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 .....	63
Bảng 3.5.	Thời gian sống bệnh không tiến triển .....	64
Bảng 3.6.	Đặc điểm tiến triển của bệnh.....	65
Bảng 3.7.	Thời gian sống toàn bộ.....	65
Bảng 3.8.	Đặc điểm chung về độc tính .....	66
Bảng 3.9.	Độc tính trên toàn thân.....	67
Bảng 3.10.	Độc tính trên da.....	67
Bảng 3.11.	Độc tính trên hệ tiêu hoá .....	68
Bảng 3.12.	Độc tính trên hệ tạo huyết .....	68
Bảng 3.13.	Các biến cố khác trong quá trình điều trị .....	69
Bảng 3.14.	Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính.....	69
Bảng 3.15.	Mối liên quan giữa liều thuốc khởi điểm với độc tính.....	70
Bảng 3.16.	Liên quan tăng liều, giảm liều thuốc với liều thuốc khởi điểm .	70
Bảng 3.17.	Kết quả DCR, PFS và OS theo tuổi và giới .....	71
Bảng 3.18.	Kết quả DCR, PFS và OS theo tình trạng viêm gan virus .....	72
Bảng 3.19.	Kết quả DCR, PFS và OS theo chỉ số toàn trạng trước điều trị.	73
Bảng 3.20.	Kết quả DCR, PFS và OS theo AFP trước điều trị.....	74
Bảng 3.21.	Kết quả DCR, PFS, OS theo số lượng, kích thước u gan .....	75

Bảng 3.22. Kết quả PFS và OS theo tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa ...	76
Biểu đồ 3.7. Kết quả thời gian PFS và OS theo tình trạng huyết khối TMC .	76
Bảng 3.23. Kết quả OS theo phân typ huyết khối tĩnh mạch cửa .....	77
Bảng 3.24. Kết quả PFS và OS theo tình trạng di căn xa ngoài gan.....	77
Bảng 3.25. Kết quả PFS, OS theo số lượng vị trí di căn .....	78
Bảng 3.26. Kết quả PFS và OS theo nồng độ men gan trước điều trị.....	78
Bảng 3.27. Kết quả DCR, PFS và OS theo Child-Pugh A, B .....	79
Bảng 3.28. Kết quả PFS và OS theo điểm Child-Pugh .....	80
Bảng 3.29. Kết quả DCR, PFS và OS theo độ ALBI.....	81
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa Child-Pugh và độ ALBI .....	82
Bảng 3.31. Kết quả DCR, PFS và OS theo liều sorafenib khởi điểm.....	82
Bảng 3.32. Kết quả DCR, PFS và OS theo phản ứng da tay chân .....	83
Bảng 3.33. Kết quả DCR, PFS và OS theo độc tính tăng men gan.....	84
Bảng 3.34. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính viêm miệng .....	85
Bảng 3.35. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính tăng huyết áp .....	86
Bảng 3.36. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính mệt mỏi.....	86
Bảng 3.37. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính ỉa chảy.....	87
Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả PFS .....	87
Bảng 3.39. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả OS .....	89
Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ gặp phản ứng da tay chân trong 1 số nghiên cứu	100

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đáp ứng theo AFP.....	63
Biểu đồ 3.2. Biểu đồ thời gian sống bệnh không tiến triển .....	64
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống toàn bộ .....	66
Biểu đồ 3.4. Thời gian PFS và OS theo tình trạng VGB .....	72
Biểu đồ 3.5. Thời gian PFS và OS theo chỉ số toàn trạng trước điều trị .....	74
Biểu đồ 3.6. Thời gian PFS và OS theo nồng độ AFP trước điều trị.....	75
Biểu đồ 3.7. Kết quả thời gian PFS và OS theo tình trạng huyết khối TMC .	76
Biểu đồ 3.8. Thời gian PFS và OS theo men gan trước điều trị .....	79
Biểu đồ 3.9. Thời gian PFS và OS theo Child-Pugh A, B.....	80
Biểu đồ 3.10. Thời gian PFS và OS theo độ ALBI.....	81
Biểu đồ 3.11. Thời gian PFS và OS theo liều sorafenib khởi điểm.....	83
Biểu đồ 3.12. Thời gian PFS và OS theo phản ứng da tay chân.....	84
Biểu đồ 3.13. Thời gian PFS và OS theo độc tính tăng men gan .....	85

## DANH MỤC HÌNH ẢNH

- Hình 1.1. Cơ chế hoạt động ức chế multikinase của sorafenib..... 24
- Hình 2.1. Phân loại các typ huyết khối tĩnh mạch cửa của Cheng ..... 46

## 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, 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 tiên triển (>40%) [1], [2].

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. Sự phối hợp của bệnh trên nền gan xơ có thể xảy ra những biến chứng nặng và làm phức tạp thêm việc điều trị bệnh. 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 tiên 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 kinase đường uống) là 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 [3],[4].

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 1 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 như: 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 ung thư gan 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 [5],[6],[7]. 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 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.*



## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Dịch tễ học, nguyên nhân sinh bệnh

Ung thư gan nguyên phát (UTGNP) đứng vị trí thứ 6 về tỷ lệ mắc và đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong do các bệnh ung thư trên toàn cầu, riêng đối với các nước phát triển, đây là bệnh có ảnh hưởng lớn. Theo Globocan 2018 mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng 841.080 ca mới mắc (chiếm 4,7%), 781.631 ca tử vong (8,2%); trong số đó 83% thuộc về các nước đang phát triển; đứng vị trí thứ 5 trong số các ung thư thường gặp ở nam; đứng vị trí thứ 9 trong ung thư nữ giới [1]. Bản đồ địa lý của UTGNP tương đồng với vùng dịch tễ của viêm gan virus B (VGB) và viêm gan virus C (VGC), chiếm 75% các trường hợp trên toàn cầu. Một số yếu tố ảnh hưởng đến dịch tễ ung thư gan nguyên phát như vùng địa lý, yếu tố dân tộc, giới tính và việc tiêm phòng viêm gan virus B. Ở Châu Á và Châu Phi, tỷ lệ mắc cao có liên quan đến cả tình trạng nhiễm viêm gan virus B và sự nhiễm các độc tố nấm mốc (aflatoxin) trong thực phẩm, ngũ cốc lưu trữ lâu ngày, nước uống và trong đất. Theo phân tích, tỷ lệ mắc UTGNP tăng 3,1% mỗi năm, tỷ lệ này cao gấp 3 lần ở giới nam so với giới nữ. Có sự gia tăng nhanh chóng về tỷ lệ mắc là do sự gia tăng tình trạng nhiễm VGC, gia tăng các bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan do rượu ở các nước Châu Á và sự nhập cư của người bệnh trong vùng dịch tễ của viêm gan virus B. Trong khi tỷ lệ tử vong có xu hướng giảm trong hầu hết các loại ung thư phổ biến như vú, phổi, tiền liệt tuyến, thì tỷ lệ tử vong do ung thư gan lại tăng 2,8% mỗi năm ở nam, 3,4% mỗi năm ở nữ, đây là thách thức lớn trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh từ giai đoạn sớm.

Nguyên nhân ung thư gan nguyên phát thay đổi theo vị trí địa lý. Có khoảng 90% UTGNP liên quan đến các yếu tố nguy cơ như nhiễm VGB, VGC, nguyên nhân do rượu, aflatoxin, xơ gan do các nguyên nhân khác như các bệnh chuyển hoá di truyền, gan nhiễm mỡ không do rượu. Tại các nước Châu Âu và các quốc gia phát triển, yếu tố nguy cơ chính là VGC, các bệnh

gan nhiễm mỡ không do rượu; trong khi đó tại Châu Á và các nước đang phát triển nguyên nhân hàng đầu UTGNP là do VGB (60%), việc tích hợp hệ gen của virus vào người mang bệnh là một bước quan trọng của quá trình sinh ung thư. Chương trình tiêm chủng mở rộng VGB có thể làm thay đổi đáng kể tỷ lệ mắc ung thư gan nguyên phát ở các nước Châu Á trong thời gian tới, tuy nhiên xu hướng tăng tỷ lệ viêm gan do rượu và các bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đang là thách thức lớn đối với các quốc gia này.

Việt Nam là nước nằm trong vùng có tỷ lệ mắc bệnh cao, theo Globocan 2018, UTGNP đứng đầu về tỷ lệ mắc tại Việt Nam, đứng thứ 4 trên toàn cầu sau Mông Cổ, Ai cập và Gambia với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 23,2/100.000 dân, ở nam và nữ tương ứng 39,0/100.000 dân, ở nữ là 9,5/100.000 dân, mỗi năm ước tính có 25.335 trường hợp mắc mới (15,4%). Ở nước ta hiện nay chưa có thống kê đầy đủ về tỷ lệ mắc ung thư gan trên toàn quốc, tuy nhiên tỷ lệ mắc có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây. Mặc dù chương trình tiêm chủng mở rộng viêm gan virus B thực hiện tại Việt Nam từ năm 2006, tuy nhiên tỷ lệ chỉ đạt 60%. Do vậy viêm gan virus B vẫn là nguyên nhân chính gây UTGNP, bên cạnh đó viêm gan do rượu và tỷ lệ ngày càng cao các bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là những nguyên nhân đáng chú ý trong thời gian tới. Như vậy UTGNP là thách thức rất lớn đối với nền y tế Việt Nam hiện nay. Điều này đặt ra những yêu cầu cấp thiết về công tác dự phòng cũng như các chương trình khám sàng lọc cho các đối tượng có nguy cơ cao (đặc biệt những người nhiễm viêm gan virus) nhằm phát hiện bệnh từ giai đoạn sớm làm giảm tỷ lệ mắc bệnh cũng như tỷ lệ tử vong do bệnh.

## **1.2. Chẩn đoán**

### ***1.2.1. Hướng dẫn chẩn đoán***

UTGNP giai đoạn sớm không có triệu chứng lâm sàng, phát hiện chủ yếu khi khám sức khỏe định kỳ, trong khi đó giai đoạn bệnh tiến triển triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu giống với triệu chứng của bệnh gan mạn tính.

Phát hiện bệnh từ giai đoạn sớm có thể điều trị tối ưu bằng phương pháp

triệt căn như phẫu thuật, ghép gan hoặc các biện pháp can thiệp tại chỗ. Xác định các nốt nhỏ ở gan là tổn thương tiền ung thư hay UTGNP giai đoạn sớm có ý nghĩa rất quan trọng. Việc phát hiện những khối u gan kích thước  $< 2$  cm được coi thách thức trong chẩn đoán [8],[9],[10]. Cho đến năm 2000, việc chẩn đoán các tổn thương nhỏ ở gan vẫn dựa trên sinh thiết. Cách chẩn đoán này có một số hạn chế liên quan đến tính khả thi do vị trí u và các rủi ro khi sinh thiết như chảy máu hoặc cấy tế bào ung thư trên đường sinh thiết. Ngoài ra để đạt được độ chính xác trong việc phân biệt giữa một nốt loạn sản độ cao và ung thư biểu mô tế bào gan sớm là rất phức tạp, vì tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá ung thư là sự xâm nhập mô đệm, điều này rất khó để nhận biết ngay cả đối với một chuyên gia nghiên cứu về mô bệnh học [11]. Năm 2001, một nhóm chuyên gia về ung thư gan của Hội gan mật Châu Âu họp tại Barcelona lần đầu tiên báo cáo những tiêu chí không xâm lấn cho ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên sự kết hợp của hình ảnh và nồng độ AFP [12]. Cho đến nay, trên thế giới có nhiều hướng dẫn trong chẩn đoán chưa có sự thống nhất trên toàn cầu, đa số các hướng dẫn cho phép chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan mà không cần sinh thiết làm mô bệnh học. Một số hướng dẫn được tham khảo rộng rãi như Hướng dẫn của Hội Gan mật Hoa Kỳ, hướng dẫn của Hội gan mật Châu Âu, hướng dẫn của Hội Gan mật Châu Á Thái Bình Dương, hướng dẫn Hội gan mật Nhật Bản. Các hướng dẫn này mặc dù có 1 số điểm khác biệt song đều nhấn mạnh vai trò của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Về chẩn đoán xác định, tất cả các hướng dẫn đều đồng thuận sử dụng đặc điểm ngấm thuốc của khối u trên chẩn đoán hình ảnh có tương phản. Hình ảnh điển hình của ung thư biểu mô tế bào gan là ngấm thuốc thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch và thì muộn.

Hướng dẫn chẩn đoán UTGNP của Hội gan mật Hoa Kỳ 2010 và Hội gan

mật Châu Âu 2012 dựa trên kích thước khối u, trong khi hướng dẫn của hội gan mật Châu Á Thái Bình Dương và Nhật Bản dựa trên tính chất ngấm thuốc của khối u ở thì động mạch.

#### **\* Hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế Việt Nam**

Theo quyết định số 5250/QĐ-BYT ngày 28 tháng 12 năm 2012 về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát dựa trên hướng dẫn của Barcelona có bổ sung, chẩn đoán xác định UTGNP có thể dựa trên 1 trong 3 tiêu chuẩn sau [17]:

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tế bào gan
- Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có cản từ + AFP >400 ng/ml
- Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400 ng/ml) + có nhiễm virus viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ thấy cần thiết.
- Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên đều phải làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định.

*\* Hình ảnh điển hình trên CLVT ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ gan có cản từ: khối u tăng quang trên thì động mạch gan và thoát thuốc trên thì tĩnh mạch cửa hay thì chậm, hoặc khối u giảm quang trên thì chưa tiêm cản quang và tăng quang trên thì động mạch gan.*

#### **1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn**

Đối với bệnh nhân UTGNP, không như các khối u đặc khác, có 2 yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị là bản thân bệnh và tình trạng xơ gan. Do vậy, hệ thống phân loại giai đoạn bệnh cần phải tính đến cả hai yếu tố này. Các hệ thống phân loại hiện nay được sử dụng như: giai đoạn TNM theo AJCC 2017, hệ thống phân chia giai đoạn của Okuda, hệ thống phân loại theo Barcelona (Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC), hệ thống cho điểm của Italia, CUPI của Trung Quốc, hệ thống phân chia giai đoạn của Nhật Bản, hệ thống cho

điểm Tokyo. Cho đến nay, chưa có một hệ thống phân chia giai đoạn nào được cho là toàn diện, và cũng chưa có đồng thuận quốc tế về sử dụng theo phân loại giai đoạn trong thực hành lâm sàng và trong nghiên cứu. Tuy nhiên, hội nghị ung thư gan tụy Mỹ khuyến cáo nên sử dụng hệ thống phân loại TNM để tiên lượng những bệnh nhân UTGNP sau mổ hoặc ghép gan và hệ thống phân loại BCLC cho đối tượng UTGNP giai đoạn tiến triển không có chỉ định phẫu thuật.

Phân loại BCLC chỉ rõ phương án điều trị cụ thể như: giai đoạn B, C không có chỉ định phẫu thuật, nhưng có thể áp dụng các phương pháp điều trị toàn thân để điều trị triệu chứng hoặc thử nghiệm các thuốc mới. Giai đoạn D, tiên lượng rất xấu nên chăm sóc triệu chứng đơn thuần. Trong tất cả các phân loại chỉ có BCLC phân tầng các yếu tố tiên lượng cụ thể (cả các yếu tố tiên lượng liên quan đến tình trạng u, chức năng gan, và sức khỏe chung của người bệnh), nên được áp dụng rộng rãi. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phân loại theo BCLC. Bảng phân loại cụ thể như sau:

**Bảng 1.1. Phân chia giai đoạn bệnh theo BCLC [22]**

Giai đoạn BCLC		ECOG	Hình thái khối u	Chức năng gan
Sớm	A1	0	1u < 5 cm	Áp lực TMC và Bilirubin máu: bình thường
	A2	0	1u < 5 cm	Tăng áp lực TMC; Bilirubin: Bình thường
	A3	0	1u < 5 cm	Áp lực TMC và Bilirubin máu : Tăng
	A4	0	3 u < 3 cm	Child-Pugh : A-B
Trung gian	B	0	U lớn Nhiều u	Child-Pugh : A-B
Tiến triển	C	1-2	Xâm lấn mạch, di căn	Child-Pugh : A-B
Cuối	D	3-4	Xâm lấn mạch, di căn	Child-Pugh : C

Tỷ lệ chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm thấp chỉ đạt 30%-40% ở các nước phát triển, giai đoạn trung gian chiếm khoảng 27%, còn lại đa số chẩn đoán ở giai đoạn muộn, với tỷ lệ sống 5 năm tương ứng các giai đoạn là 32,6%, 10,8%, 2,4% (SEER). Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển chiếm tỷ lệ cao (>40%) [2].

### **1.2.3. Những tiến bộ trong chẩn đoán**

Bên cạnh các phương tiện chẩn đoán kinh điển như siêu âm ổ bụng, CLVT ổ bụng, CHT gan, sự ra đời của các phương pháp mới góp phần làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán [23],[24]:

- Siêu âm cản âm sử dụng vi bóng khí tiêm vào tĩnh mạch để đánh giá đặc điểm tưới máu của u gan cho độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính của siêu âm cản âm tương ứng là 89-96%, 60-67% và 96%.

- Chụp CLVT kết hợp tưới máu thể tích, chụp cộng hưởng từ động, chụp cộng hưởng từ khuếch tán giúp cung cấp tốt hơn các thông tin về đặc điểm tăng sinh mạch, phân biệt rõ hơn các nốt tổn thương lành tính và ác tính trên nền gan xơ.

- PET-CT kết hợp với các hợp chất phóng xạ khác ngoài F18-FDG đang được nghiên cứu để làm tăng khả năng phát hiện các tổn thương ung thư gan nguyên phát như C-acetat, C-11, F-18 FCH.

Bên cạnh AFP, các dấu ấn sinh học khác đang được nghiên cứu: AFP-L3, PIVKA II, cấu hình lectin phản ứng, và các chỉ điểm khác như các isoenzyme, yếu tố tăng trưởng chuyển hoá beta-1, glypican-3, dickkopf-1, carboxylesterase, acetylcarnitine, nồng độ phân tử bám dính giữa các tế bào trong huyết tương.

### **1.3. Điều trị**

UTGNP thường phát triển trên nền bệnh gan mạn tính và xơ gan, phần lớn chẩn đoán muộn và thời gian sống trung vị chỉ đạt xấp xỉ 6 đến 20 tháng [1]. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn, song đa số bệnh nhân không có chỉ định vì sự lan rộng của khối u hoặc chức năng gan không cho phép. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào mức độ lan rộng

của bệnh, chức năng gan, và cần hội chẩn đa mô thức với sự tham gia của các nhà phẫu thuật, xạ trị, nội khoa ung thư và chuyên gia gan học. Phần lớn bệnh nhân đều trên nền bệnh lý về gan, do vậy bất kỳ một phương pháp điều trị nào đều có nguy cơ dẫn đến suy giảm chức năng gan và cần được theo dõi, đánh giá kỹ [25].

### ***1.3.1. Các phương pháp điều trị***

#### ***1.3.1.1. Phẫu thuật cắt gan***

Phẫu thuật cắt gan được chỉ định đối với những bệnh nhân u đơn ổ, chức năng gan tốt và tốt nhất không trên nền xơ gan. Đối với những bệnh nhân xơ gan, phẫu thuật làm tăng nguy cơ suy gan mất bù, vì vậy, phẫu thuật chỉ trên những bệnh nhân Child- Pugh A và không có tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Trước phẫu thuật cần phải đánh giá kỹ chức năng gan và thể tích gan còn lại. Sự kết hợp của cả 2 yếu tố này xác định nguy cơ suy gan sau phẫu thuật và các biến cố có liên quan. So với phẫu thuật mở, phẫu thuật nội soi cắt gan làm giảm số lượng máu mất trong mổ, thời gian hậu phẫu ngắn hơn và không có sự khác biệt về kết quả. Phẫu thuật trên nền bệnh nhân xơ gan nên thực hiện bằng phương pháp nội soi [26]. Sau phẫu thuật, khoảng 50% bệnh nhân tái phát và 70% các trường hợp tái phát trong vòng 5 năm sau phẫu thuật, đa số tái phát xuất hiện các tổn thương mới trong gan do các vi di căn hoặc sự chuyển đổi ác tính của các tế bào lân cận. Phương pháp phẫu thuật cắt gan theo giải phẫu được cho là hiệu quả hơn vì phẫu thuật lấy toàn bộ được các tổn thương vi di căn tại thời điểm ban đầu so với cắt gan không theo giải phẫu. Tuy nhiên, phương pháp cắt gan không theo giải phẫu vẫn được lựa chọn trên bệnh nhân xơ gan do làm giảm nguy cơ suy gan sau mổ [27],[28]. Cho đến nay, chưa có các bằng chứng khuyến cáo đủ mạnh để khẳng định phẫu thuật cắt gan theo giải phẫu là phương pháp điều trị ưu việt nhất. Vai trò điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn chưa được chứng minh. Đối với trường hợp UTGNP trên bệnh nhân VGB việc điều trị thuốc kháng virus sau phẫu thuật được khuyến cáo.

Tại Việt Nam phẫu thuật cắt gan phối hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và Lortat- Jacob cho kết quả tỷ lệ sống tại thời điểm 45 tháng là 50%, thời gian sống trung bình là 33,1 tháng [29],[30]; kết quả OS 3 năm của phẫu thuật phối hợp với tiêm cồn vào diện cắt là 66,7%.

### 1.3.1.2. Ghép gan

Ghép gan là phương pháp điều trị triệt căn và là lựa chọn tốt nhất cho những bệnh nhân xơ gan. Theo tiêu chuẩn của Milan, ghép gan chỉ định cho những trường hợp tổn thương đơn ổ không lớn hơn 5 cm, không nhiều hơn 3 tổn thương với mỗi tổn thương không quá 3 cm. Kết quả đạt được sau ghép gan là tỷ lệ OS 5 năm 75%, tỷ lệ tái phát tại u <15%. Do tiêu chuẩn Milan quá chặt chẽ, nhiều hệ tiêu chuẩn khác được nghiên cứu để mở rộng chỉ định của ghép gan so với Milan như tiêu chuẩn Toronto mở rộng, tiêu chuẩn của trường đại học California tại San Francisco (UCFS). Tuy nhiên chỉ tiêu chuẩn UCSF (1 khối u  $\leq$  6,5cm hoặc 2-3 khối u  $\leq$  4,5cm và đường kính tổng  $\leq$  8cm) được chứng minh cho kết quả tương tự tiêu chuẩn MilanVoge [31],[32].

Ghép gan giải quyết được cả ung thư gan và bệnh lý nền là xơ gan. Những trường hợp ghép gan, mặc dù nguy cơ tái phát thấp do loại bỏ được gan xơ, song cũng tồn tại những hạn chế liên quan đến việc thải trừ gan ghép, sự tiến triển của tế bào ác tính trong thời gian chờ ghép, cũng như việc sử dụng lâu dài các liệu pháp ức chế miễn dịch sau ghép, làm tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong. Sự sẵn có của tạng ghép là vấn đề thách thức lớn đối với phương pháp điều trị này. Những bệnh nhân có chỉ định ghép gan thường phải đối mặt với khoảng thời gian chờ ghép lâu liên quan đến tạng ghép, có thể dẫn đến u tiến triển vượt quá tiêu chuẩn ghép. Trong thời gian chờ ghép ước lượng >3 tháng, người bệnh có thể được chỉ định phẫu thuật hoặc loại bỏ u bằng nhiệt hoặc nút mạch hoá chất để làm giảm tối đa nguy cơ u tiến triển [24].

Tại Việt Nam, do nguồn tạng ghép khan hiếm, chi phí điều trị cao, hiện nay hầu như chưa có báo cáo kết quả điều trị ghép gan trên bệnh nhân UTGNP.



### 1.3.1.3. Các phương pháp phá huỷ u tại chỗ

#### - Tiêm ethanol qua da (Percutaneous ethanol injection - PEI)

Ethanol 95% gây hoại tử tế bào gan theo 2 cơ chế: (1) Gây mất nước cấp làm nguyên sinh chất tế bào bị đông vón dẫn đến xơ hoá, xâm nhập vào mạch máu gây hoại tử tế bào nội mạc; (2) Gây ngưng kết tiểu cầu tạo hiện tượng tắc mạch quanh u gây thiếu máu tổ chức u. PEI được chỉ định đối với các trường hợp ung thư gan giai đoạn sớm có 1 u hoặc không quá 3 khối u có kích thước không quá 3 cm, có bệnh lý kèm theo và không thích hợp cho ghép gan. PEI cho kết quả đáp ứng cao, tuy nhiên 37% bệnh nhân tái phát tại chỗ. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Mai Hồng Bằng trên 502 bệnh nhân UTGNP điều trị PEI, cho thấy tỷ lệ sống tại thời điểm 1 năm, 3 năm, 5 năm tương ứng là 81%, 60% và 37% [33]. Hiện nay PEI ít được chỉ định do các phương pháp phá huỷ khối u tại chỗ bằng sóng cao tần hoặc vi sóng cho kết quả cao hơn về tỷ lệ đáp ứng và thấp hơn về tỷ lệ tái phát tại chỗ.

#### - Tiêm acid acetic qua da (Percutaneous acetic acid injection)

Acid acetic gây hoại tử tế bào gan tốt hơn so với cồn do khả năng phân huỷ lipid và chiết tách các thành phần collagen, đối với các trường hợp u gan có vách, tiêm acid acetic qua da mang lại hiệu quả cao hơn so với ethanol. Tuy nhiên cũng giống như PEI, tiêm acid acetic qua da hiện nay ít được sử dụng.

#### - Đốt u bằng sóng cao tần (Radio Frequency ablation - RFA)

RFA là phương pháp đem lại hiệu quả tiêu huỷ u tại chỗ cao nhất. Để khắc phục nhược điểm của kim đơn cực chỉ thích hợp với các khối u nhỏ dưới 2 cm, hiện nay đã có sự cải tiến đáng kể trong kỹ thuật RFA như việc sử dụng kim chùm nhiều đầu đốt tạo được diện hoại tử theo kích thước và hình dạng khối u, kim có kênh làm mát bên trong, bơm dung dịch NaCl vào khối u trong quá trình đốt nhiệt. Một lần đốt có thể tạo ra vùng hoại tử có đường kính lên tới 3 cm, đảm bảo loại bỏ hoàn toàn khối u kích cỡ 2 cm với vùng hoại tử xung quanh 0,5 đến 1 cm, đạt được diện cắt âm tính giống như phẫu thuật.

RFA được chỉ định cho những bệnh nhân giai đoạn rất sớm BCLC 0-A mà không thích hợp cho phẫu thuật. Kết quả OS 5 năm trên những bệnh nhân

có u <2 cm dao động từ 40% đến 70%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn >90%, tỷ lệ tái phát tại chỗ <1%. Cho đến nay RFA gần như thay thế hoàn toàn PEI trong điều trị UTGNP. Trong một phân tích độc lập trên 5 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, RFA cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tốt hơn và tăng OS so với PEI; đồng thời RFA tăng OS ở những bệnh nhân có u >2cm và <5 cm so với PEI [34],[35]. Tuy nhiên không có sự đồng thuận trong việc RFA có thể thay thế phẫu thuật trong điều trị những khối u nhỏ hay không. Có 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cung cấp thông tin trái ngược nhau về hiệu quả RFA so với phẫu thuật. Một thử nghiệm cho thấy phẫu thuật vượt trội RFA trên bệnh nhân áp dụng theo tiêu chuẩn Milan theo dõi trong 5 năm. Thử nghiệm khác lại cho thấy không có sự khác biệt về kết quả giữa RFA và phẫu thuật với khối u đơn độc và được kính không quá 4 cm. Các thử nghiệm khác trong tương lai hy vọng sẽ trả lời được câu hỏi này, tuy nhiên rất khó thực hiện bởi vì đòi hỏi phải có cỡ mẫu nghiên cứu rất lớn mới có thể thể hiện sự khác biệt giữa 2 phương pháp [36],[37],[38],[39],[40]. RFA thể hiện những ưu điểm: chi phí ít hơn, thủ thuật ít xâm lấn hơn, tỷ lệ biến chứng thấp hơn và thời gian nằm viện ngắn hơn so với phẫu thuật. Ở những bệnh nhân u>3cm và <5cm, tỷ lệ thành công của RFA giảm. Gần đây, 1 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy việc kết hợp RFA với TACE trong điều trị các khối u kích thước 3,1-5 cm cho thấy tỷ lệ tiến triển tại chỗ thấp hơn đáng kể ở nhóm điều trị phối hợp so với dùng RFA đơn thuần (6% so với 39%) .

- Đốt u bằng vi sóng (Microway thermal ablation - MWA)

MWA là phương pháp phá huỷ khối u bằng nhiệt sử dụng vi sóng có tần số  $\geq 900$  MHz. Chỉ định của MWA tương tự như của RFA. Cơ chế của MWA là vi sóng dịch chuyển các electron và ion tự do theo các trường điện từ, phân cực các nguyên tử và phân tử, phân cực các thành phần lưỡng cực giúp tạo ra năng lượng động học gây tăng nhiệt độ ở tổ chức tạo nên sự phá huỷ do nhiệt. Cho đến nay MWA vẫn chưa được thử nghiệm đầy đủ so với RFA, lợi ích đối với các khối u từ 3-5 cm hoặc hiệu quả trên các khối u sát mạch lớn vẫn chưa được biết rõ [24].

- Xạ trị

Xạ trị được chỉ định đối với những trường hợp tổn thương gan tại chỗ không có chỉ định phẫu thuật, ghép gan hoặc những trường hợp nguy cơ thất bại cao khi điều trị bằng phương pháp tại chỗ khác. Xạ trị 3D-CRT (xạ trị theo hình dạng khối u) hoặc xạ trị điều biến liều có thể áp dụng, tuy nhiên sự phát triển của các kỹ thuật xạ trị như xạ trị đồng dạng suất liều cao (High conformal high dose rate radioablation- HDT) và xạ trị định vị lập thể (stereotactic body radiotherapy- SBRT) đem lại kết quả điều trị cao hơn, vì vậy trong phần lớn các trường hợp SBRT được áp dụng. Liều xạ dao động từ 24 đến 60 Gy trong 3 đến 6 fractions. Kết quả các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh >90% sau 1 năm với những khối u 5 cm (SBRT) hoặc khối u 12 cm (xạ áp sát xuất liều cao) trong các nghiên cứu đơn trung tâm. Tuy nhiên, những nghiên cứu so sánh gần đây cho thấy đối với các khối u nhỏ 3cm, điều trị RFA cho kết quả cao hơn SBRT. Ưu điểm của xạ trị đồng dạng suất liều cao so với các phương pháp đốt u tại chỗ là không bị giới hạn bởi những khối u sát mạch máu lớn, sự tăng trưởng ngoại bào hoặc vị trí trung tâm. Cả SBRT và xạ áp sát suất liều cao đều có các kết quả an toàn khi sử dụng, 2 phương pháp này đang phát triển như là phương pháp điều trị thay thế của đốt u bằng nhiệt trong những năm gần đây. Xạ trị ngoài có thể sử dụng để kiểm soát đau trên những bệnh nhân di căn xương. Tất cả các quyết định điều trị tại chỗ cần được hội chẩn đa chuyên ngành cẩn thận dựa trên chức năng gan, vị trí, kích thước khối u, chi phí điều trị [41].

Xạ proton: Xạ proton được nghiên cứu trên một số lượng nhỏ bệnh nhân chủ yếu tại Nhật Bản và 1 số ít tại Mỹ trên những khối u lớn hoặc có huyết khối tĩnh mạch cửa. Trong 1 nghiên cứu trên 162 bệnh nhân, kích thước u trung bình 3-5 cm, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ tại thời điểm 5 năm là 87%, OS 5 năm là 24%.

- Xạ trị trong chọn lọc (Selective internal radiation therapy- SIRT)

Là tên gọi khác của tắc mạch xạ trị, đây là phương pháp phối hợp xạ trị tại chỗ khối u gan và gây tắc mạch bằng cách sử dụng microspheres gắn

yttrium-90 gây hoại tử rộng khối u. Chỉ định trong thời gian chờ ghép gan, hạ thấp giai đoạn cho BN ngoài chỉ định ghép gan, BN giai đoạn muộn không nút mạch được [24].

#### *1.3.1.4. Các phương pháp gây tắc mạch*

Phần lớn lượng máu cung cấp cho gan xuất phát từ động mạch gan, điều này đã dẫn đến sự phát triển của các kỹ thuật loại bỏ việc cung cấp máu của khối u bằng phương pháp tắc mạch bao gồm tắc mạch kết hợp hoá chất gây độc tế bào, có hoặc không có lipiodol vào động mạch gan (TACE) hoặc tắc mạch với các hạt có chứa đồng vị phóng xạ (các tinh thể gắn Y-90, tắc mạch xạ trị hay còn được gọi là xạ trị trong chọn lọc).

##### *- Nút mạch hoá chất (TACE)*

TACE được chỉ định đối với bệnh nhân UTGNP giai đoạn không thể cắt bỏ hoặc đa u, có chức năng gan tốt, không có tổn thương lan rộng, xâm lấn mạch hoặc không có huyết khối tĩnh mạch cửa chính. TACE cũng được chỉ định trong thời gian chờ ghép. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy thời gian sống trung bình đạt được khi làm TACE khoảng 20 tháng. Chỉ định TACE phối hợp với các biện pháp tiêu huỷ u tại chỗ được chỉ định đối với các khối u >2cm, theo khuyến cáo của NCCN: sử dụng RFA kết hợp với TACE cho các khối u kích thước trung bình 3 đến 5 cm. Các chống chỉ định tương đối của TACE bao gồm: bilirubin máu >2mg/dl, LDH>425 UI/l, men gan AST/ALT >100 UI/l, u gan >50% gan, bệnh đi kèm nghiêm trọng, giãn tĩnh mạch thực quản không được điều trị có nguy cơ chảy máu cao [42],[43].

Deb-TACE: đưa chọn lọc các vi hạt chứa hoá chất vào u giúp phóng thích thuốc từ từ trong 14 ngày, phương pháp này mang lại hiệu quả cao hơn, ít độc tính cho gan và toàn thân [44].

##### *- Tắc mạch phóng xạ (Transarterial radio embolization - TARE)*

Sử dụng microspheres gắn yttrium-90 gây hoại tử rộng khối u, đây là phương pháp khá an toàn khi sử dụng. Tuy nhiên, hiện tại chưa có nghiên cứu nào chứng minh hiệu quả về thời gian sống toàn bộ và không có sự đồng thuận về chỉ định điều trị, đặc biệt trên những bệnh nhân không có chỉ định

phẫu thuật và vượt quá khả năng điều trị TACE. Thông thường tắc mạch phóng xạ được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến triển, các khối u đủ chỉ định nút mạch hoá chất nhưng có huyết khối tĩnh mạch cửa [45],[46],[47],[48].

#### *1.3.1.5. Điều trị toàn thân*

Đối với những bệnh nhân giai đoạn bệnh tiến triển chức năng gan mất bù (xơ gan Child-Pugh C) không thể dung nạp với các biện pháp điều trị toàn thân, kết quả mang lại kém nếu điều trị, do vậy điều trị chính là chăm sóc nâng đỡ đơn thuần. Điều trị toàn thân được chỉ định đối với những bệnh nhân chức năng gan còn bù. Chi tiết các phương pháp điều trị toàn thân chúng tôi sẽ trình bày tại mục 1.3.2 (điều trị UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển).

### ***1.3.2. Điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn bệnh tiến triển***

#### *1.3.2.1. Chỉ định điều trị bước 1*

UTGNP gần như được cho là kháng với hoá chất toàn thân, và mãi đến năm 2007, không có một loại hóa chất nào được khuyến cáo sử dụng cho UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển, điều này không đồng hành với sự phát triển của ngành ung thư học nói chung trong tất cả các bệnh khác. Cho đến thời điểm hiện tại chỉ có 2 thuốc được khuyến cáo trong điều trị bước 1 UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển bao gồm sorafenib và lenvatinib.

**Sorafenib:** là thuốc ức chế đa tyrosin kinase, thuốc đầu tiên chứng minh được lợi ích trong điều trị UTGNP vào năm 2007 sau hơn 30 năm nghiên cứu. Kết quả từ 2 thử nghiệm pha III mù đôi ngẫu nhiên SHARP (trên 602 BN) và AP (trên 226 BN) cho thấy sorafenib làm cải thiện thời gian đến khi bệnh tiến triển (TTP) trung bình đạt tới 5,5 tháng so với 2,8 tháng ở nhóm placebo, thời gian sống toàn bộ tới 10,7 tháng so với 4,2 tháng ở nhóm placebo, giảm 31% nguy cơ tử vong do bệnh. Dựa vào kết quả 2 nghiên cứu này sorafenib được EMA (European Medicines Agency) chấp nhận tháng 10-2007 và được FDA (USA United Food and Drug Administration) chấp nhận vào tháng 11-2007 trong điều trị bước 1 UTGNP [4],[43]. Cho đến nay, sorafenib vẫn là liệu pháp chuẩn đối với bệnh nhân giai đoạn này. Sau nghiên

cứu về sorafenib, khoảng trên 50 thuốc điều trị sinh học phân tử khác đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm pha II, pha III, tuy nhiên các kết quả cuối cùng chỉ làm thay đổi không đáng kể các khuyến cáo điều trị.

**Lenvatinib:** là thuốc ức chế thụ thể VEGF 1-3, thụ thể FGF 1-4, thụ thể PDGF alpha, RET, và KIT. Sau thành công bước đầu ở nghiên cứu pha II cho thấy hiệu quả trong điều trị UTGPN, nghiên cứu pha 3 (REFLECT) tiếp tục được tiến hành từ 1/2/2013. Đây là nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, trên 1492 bệnh nhân ung thư gan không mô được, trên 154 nhánh thuộc 20 quốc gia từ Châu Á, Châu Âu, và Nam Mỹ. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 2 nhóm điều trị lenvatinib (n=478) hoặc sorafenib (n=476). Kết quả nghiên cứu vừa được công bố đầu năm 2018 cho thấy thời gian sống trung bình của lenvatinib là 13,6 tháng không vượt trội so với sorafenib là 12,3 tháng. Các độc tính hay gặp khi dùng lenvatinib bao gồm tăng huyết áp (42%), ỉa chảy (39%), ăn không ngon miệng (34%), sút cân (31%) [49]. Dựa trên nghiên cứu này FDA đã chấp thuận lenvatinib trong điều trị bước 1 UTGPN vào đầu năm 2018.

#### 1.3.2.2. Chỉ định điều trị bước 2

Điều trị bước 2 được chỉ định cho những bệnh nhân có bệnh tiến triển khi điều trị bước 1 với thể trạng chung và chức năng gan còn khả năng dung nạp thuốc. Phương pháp điều trị tối ưu chưa rõ, song việc xác định độc tính của từng biện pháp điều trị cần được cân nhắc trên từng trường hợp đặc biệt đối với BN có thời gian sống ước lượng ngắn. Các lựa chọn điều trị bước 2 bao gồm: sorafenib (nếu chưa được sử dụng trong điều trị bước 1), regorafenib, nivolumab, pembrolizumab hoặc lenvatinib (nếu chưa được sử dụng trong điều trị bước 1), cabozantinib, ramucirumab.

**Regorafenib** là thuốc ức chế sinh mạch đường uống, ức chế receptors VEGF từ 1 đến 3, thụ thể TKs oncogenic. Thuốc có cấu trúc tương tự sorafenib và nhắm vào các đích kinase gắn liền với các quá trình thúc đẩy sự phát triển của khối u. Hiệu quả của regorafenib trên bệnh nhân UTGPN thất bại sau điều trị bước 1 với sorafenib được chứng minh trong thử nghiệm RESORCE trên 573 BN. Kết quả cho thấy regorafenib kéo dài OS 10,6 tháng

so với 7,8 tháng, tăng tỷ lệ đáp ứng khách quan 11% với 4%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 65% so với 36%. Thuốc dung nạp tốt, các độc tính độ 3, 4 thường gặp là cao huyết áp (15% so với 5%), phản ứng da tay chân (13% so với 1%), mệt mỏi (9% so với 5%), ỉa chảy (3% so với 0%) [50]. Kết quả nghiên cứu RESORCE cho thấy regorafenib là lựa chọn cho những BN thất bại sau điều trị bước 1 với sorafenib mà có thể trạng tốt, chức năng gan trong mức độ cho phép và bệnh nhân sẵn sàng chấp nhận điều trị.

**Cabozantinib** là thuốc ức chế MET/VEGFR2. Vào 16 tháng 10 năm 2017, thử nghiệm pha 3 CELESTIAL đã mang lại kết quả ấn tượng khi cabozantinib giúp kéo dài thời gian sống trên UTGNP. Nghiên cứu được thực hiện trên 760 bệnh nhân thất bại sau điều trị bước 1 với sorafenib hoặc ít nhất 1 phương pháp điều trị toàn thân trước đó, 100 nhánh ở 19 quốc gia, chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 điều trị với cabozantinib 1 lần/ ngày hoặc placebo. Kết quả bước đầu cho thấy OS trung bình ở nhóm điều trị cabozantinib là 10,2 tháng so với placebo là 8,0 tháng, giảm 24% nguy cơ tử vong (HR= 0,76; 95% CI 0,63-0,92, p= 0,0049). PFS trung bình của cabozantinib là 5,2 tháng so với 1,9 tháng ở nhóm placebo, giảm 56% nguy cơ bệnh tiến triển (HR= 0,44; 95% CI 0,36-0,52, p<0,0001 [51].

**Nivolumab** là một IgG4 miễn dịch kháng lại PD-1, vai trò của thuốc được chứng minh bước đầu trong thử nghiệm pha I/II (Checkmate-040). Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân UTGNP tiến triển sau khi điều trị sorafenib hoặc bệnh nhân từ chối điều trị hoặc dung nạp thuốc kém. Nivolumab được tiêm tĩnh mạch mỗi 2 tuần trong 2 năm với liều từ 0,1 đến 10 mg/kg. Kết quả nghiên cứu cho tỷ lệ đáp ứng 20%, trong đó có 2 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ kiểm soát bệnh 67%; tỷ lệ đáp ứng kéo dài cũng được nhận thấy trên nhóm điều trị nivolumab [52]. Các tác dụng phụ hầu hết đều nhẹ, thoáng qua; độc tính độ 3,4 phổ biến nhất là tăng AST, ALT, tăng lipase, tăng amylase 2-3%. Cho đến thời điểm hiện tại nghiên cứu vẫn đang tiếp tục theo dõi, số liệu cập nhật được trình bày tại ASCO 2017 cho những hi vọng mới khi mà OS ở nhóm điều trị với nivolumab lên tới 28,6 tháng, so với nhóm

điều trị với sorafenib là 15 tháng. Nghiên cứu pha III (CheckMate4549) so sánh đối đầu giữa nivolumab và sorafenib đang được thực hiện. Dựa vào kết quả nghiên cứu pha I/II, FDA chấp thuận sử dụng nivolumab trong điều trị bước 2 UTGNP vào tháng 9 năm 2017 tại Mỹ.

**Pemprolizumab** là một kháng thể đơn dòng IgG4 tác động lên PD-1. Kết quả từ nghiên cứu pha II Keynote-224 trên 413 bệnh nhân điều trị trước đó với sorafenib, tỷ lệ đáp ứng khách quan là 17%, tỷ lệ bệnh ổn định là 44%, thời gian điều trị trung bình là 4,2 tháng. Nghiên cứu pha III Keynote-240 trên 413 BN chia tỷ lệ ngẫu nhiên 2:1 điều trị pembrolizumab và placebo, trong báo cáo đầu tiên tại ASCO 2019 pembrolizumab cải thiện thời gian sống toàn bộ trung bình 13,9 tháng so với 10,6 tháng (HR=0,78, 95%CI 0,61-0,998), thời gian sống bệnh không tiến triển không có sự khác biệt (3 tháng so với 2,8 tháng), tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và thời gian đáp ứng kéo dài cao hơn [53].

**Ramucirumab** là kháng thể đơn dòng IgG1 tác động lên VEGFR-2, ức chế hoạt động receptor. Nghiên cứu pha III (REACH-2) ngẫu nhiên trên 292 bệnh nhân UTGNP Child-Pugh A, AFP  $\geq$ 400 ng/ml tiến triển sau điều trị sorafenib bước 1 được điều trị ramucirumab so với placebo. Kết quả cho thấy thuốc cho thời gian sống toàn bộ cao hơn có ý nghĩa (8,5 tháng so với 7,3 tháng), tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn (5% so với 1%), tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn (60% so với 39%). Dựa trên nghiên cứu này, ramucirumab được chấp thuận trong điều trị bước 2 bệnh nhân UTGNP có AFP  $\geq$ 400 ng/ml thất bại sau điều trị sorafenib vào tháng 5 năm 2019.

Việc lựa chọn thuốc nào là tối ưu trong điều trị bước 2 chưa rõ tuy nhiên dựa trên kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng các thuốc regorafenib, cabozantinib, pembrolizumab chỉ khuyến cáo sử dụng trên những bệnh nhân Child-Pugh A; nivolumab và sorafenib cho bệnh nhân Child-Pugh A và B7, ramucirumab cho những bệnh nhân có AFP  $\geq$ 400 ng/ml. Đối với những bệnh nhân tiến triển sau điều trị sorafenib bước 1 nên sử dụng nivolumab hơn là regorafenib, những bệnh nhân tiến triển sau lenvatinib bước 1, nên sử dụng nivolumab hoặc pembrolizumab [24],[42].



### 1.3.2.3. Vai trò của hoá chất

Hiệu quả của hóa chất với UTGNP còn hạn chế. Các nghiên cứu cho thấy không loại hóa chất nào vượt trội trong điều trị, mặc dù đáp ứng khách quan có thể đạt được, song thời gian sống trung bình trong tất cả các nghiên cứu đều thấp (<12 tháng trong tất cả các trường hợp) [24],[42]. Hoá chất không được sử dụng thường quy bởi vì:

- Đầu tiên, những khối u gan được cho là kháng với hóa chất. Điều này một phần là do sự bộc lộ của những gen kháng thuốc bao gồm p-glycoprotein, glutathion-S-transferase, các protein sốc nhiệt, và có đột biến p53.

- Hoá chất thường không được dung nạp tốt trên những bệnh nhân có suy giảm chức năng gan.

- Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của hoá chất thực hiện trên các đối tượng nghiên cứu không thuần nhất, ảnh hưởng đến khả năng dung nạp thuốc, liều dùng.

Cho đến nay vẫn thiếu những thông tin để đưa ra phác đồ khuyến cáo điều trị. Song đối với những bệnh nhân không thể điều trị các thuốc đích, điều trị hoá chất vẫn có thể lựa chọn đối với những bệnh nhân có thể trạng và chức năng gan tốt. Phác đồ điều trị tối ưu chưa rõ, song có thể lựa chọn các phác đồ gemcitabine phối hợp oxaliplatin, gemcitabine phối hợp pegylated liposomal doxorubicin, hoặc capecitabine đơn trị. Capecitabine đơn trị cũng có thể lựa chọn cho những bệnh nhân thể trạng kém hơn hoặc có vàng da.

### 1.3.2.4. Vai trò của các thuốc điều trị khác

- Thuốc ức chế mTOR (rapamycin, temsirolimus, everolimus): đang được tiến hành các thử nghiệm đầu tiên đánh giá hiệu quả.

- Ức chế EGFR: 5 thuốc ức chế EGFR đã được thử nghiệm trên UTGNP là erlotinib, gefitinib, cetuximab, lapatinib và vandetanib. Erlotinib đã chứng minh được hiệu quả trong nghiên cứu pha II cho kết quả thời gian sống trung bình là 13 tháng và thuốc vẫn đang tiếp tục được đánh giá hiệu quả phối hợp với sorafenib trong nghiên cứu pha III [54]. Các thuốc khác không chứng minh được hiệu quả trong các nghiên cứu pha II như gefitinib và lapatinib hoặc vẫn đang ở giai đoạn đầu đánh giá [55].

- Sunitinib: là thuốc kháng đa tyrosinkinase đường uống đường chấp thuận trong điều trị ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô đệm dạ dày ruột và ung thư thần kinh nội tiết của tụy. Có 3 nghiên cứu pha II đánh giá vai trò của sunitinib trong điều trị UTGNP, tuy nhiên tỷ lệ tử vong do suy gan lên đến 5-10%. Một nghiên cứu đa trung tâm gần đây, nghiên cứu nhân mở, nhóm đối chứng là sorafenib, nghiên cứu dừng sớm do độc tính của thuốc. Vì lý do này, hiện nay sunitinib không được chỉ định cho UTGNP [56].

- Brivanib alaninate (Brivanib): thuốc ức chế tyrosine kinase VEGFR và FGFR, được đánh giá trong nghiên cứu pha II trong điều trị bước 1 và bước 2 UTGNP giai đoạn tiến xa. Thời gian sống toàn bộ là 10 tháng ở nhóm điều trị bước 1, ở nhóm điều trị bước 2 là 9,8 tháng, các tác dụng phụ kiểm soát tốt. Brivanib cũng hiện đang được tiến hành thử nghiệm trong nghiên cứu pha III, bước 1 mù đôi với sorafenib, bước 2 mù đôi với giả dược và phối hợp với tắc mạch hóa dầu [57].

- Bevacizumab: được đánh giá dùng đơn độc hoặc phối hợp với erlotinib hoặc hóa chất trong điều trị UTGNP. Khi dùng đơn độc, đáp ứng khách quan đạt được là 10% với PFS trung bình là 6,5 tháng. Khi phối hợp với erlotinib, thời gian sống trung bình là 15 tháng. Phối hợp với hóa chất phác đồ gemcitabine và oxaliplatin hoặc capecitabine đạt được đáp ứng khách quan 10-20% với thời gian sống trung bình 9-10 tháng. Hiện tại chưa có nghiên cứu pha III đánh giá hiệu quả của thuốc [58].

- Linifanib: là thuốc ức chế tyrosine kinase của VEGF và PDGF; ramucirumab- thuốc kháng thể đơn dòng kháng VEGFR2, gần đây được thử nghiệm pha III trong điều trị bước 1 và bước 2. Một số thuốc kháng như vatalanib, axitinib và cediranib đang được đánh giá giai đoạn đầu. Một số thuốc phân tử sinh học khác như ức chế c-MET, ức chế MEK, ức chế beta TGF và JAK2 cũng đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng [59].

- Tremelimumab là thuốc ức chế CTLA-4 có tác dụng kích hoạt tế bào T. Một nghiên cứu thí điểm đánh giá việc sử dụng tremelimumab ở 20 bệnh nhân UTGNP có kèm theo viêm gan virus C. Bệnh nhân được sử dụng

tremelimumab ở liều 15 mg/kg mỗi 90 ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần là 17,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 76,4%. Thời gian sống bệnh không tiến triển là 6,48 tháng (CI 95% 3,95-9,14), có sự giảm đáng kể tải lượng virus. Tác dụng phụ độ 3 gặp nhiều nhất là suy giảm chức năng gan [60].

- Các kháng thể miễn dịch kháng PD-L1 khác như avelumab, sự phối hợp atezolizumab với kháng glypican -3, durvalumab phối hợp với tremelimumab (tác động lên CTLA-4) đang được đánh giá trong các nghiên cứu pha I, II, pha III. Các kháng thể đơn dòng khác đóng vai trò kiểm soát miễn dịch như TIM3, Lag3, OX40 đang được nghiên cứu trong giai đoạn đầu.

- Kết hợp liệu pháp miễn dịch với các thuốc điều trị trúng đích: kết quả thử nghiệm pha I đánh giá hiệu quả và mức độ an toàn của lenvatinib phối hợp với pembrolizumab được báo cáo tại ESMO 2016. Đối tượng nghiên cứu là các khối u đặc, kết quả cho thấy 9/13 trường hợp đạt đáp ứng 1 phần, 4 trường hợp còn lại bệnh ổn định; tỷ lệ kiểm soát bệnh 100% [61]. Vai trò của sự phối hợp này trên UTGNP cũng đang được đánh giá trong thử nghiệm NCT03006926, hứa hẹn sẽ tìm ra chiến lược điều trị mới trong UTGNP.

#### *1.3.2.5. Vai trò của điều trị tại chỗ*

##### *- TACE*

Sự xuất hiện của huyết khối tĩnh mạch cửa là chống chỉ định với TACE trong hầu hết các trường hợp; tuy nhiên đối với một số trường hợp huyết khối tĩnh mạch nhánh vẫn áp dụng được TACE. Đối với UTGNP giai đoạn muộn TACE hầu như không có vai trò. Trong một phân tích tổng hợp đánh giá vai trò của việc kết hợp TACE với sorafenib trên 1.254 bệnh nhân UTGNP giai đoạn trung gian và giai đoạn tiến triển, sự kết hợp làm cải thiện OS và thời gian đến khi bệnh tiến triển, song không làm thay đổi thời gian sống không bệnh, trong khi đó độc tính nghiêm trọng cao hơn rất nhiều ở nhóm sử dụng phối hợp [62]. Sự kết hợp này đang được đánh giá thêm trong các nghiên cứu pha III như thử nghiệm STAH, NCT01829035 trên những bệnh nhân thất bại với TACE hoặc giai đoạn muộn.

### - HAIC

HAIC được đưa vào hướng dẫn điều trị của Nhật Bản và Hàn Quốc ở những bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến triển và xâm nhập mạch. Trong 1 nghiên cứu đơn trung tâm được thực hiện tại Nhật Bản, HAIC sử dụng 5-fluorouracil và pegylated interferon alpha 2b được so sánh với nhóm điều trị sorafenib trong điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng sớm của nhóm HAIC cao hơn nhóm sorafenib (71,4% so với 10,5%,  $p < 0,01$ ). Tỷ lệ sống toàn bộ tại 18 tháng là 55,6% so với 16,2%,  $p = 0,03$ , cao hơn ở nhóm điều trị HAIC [63]. Nghiên cứu đa trung tâm trên 110 bệnh nhân UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển điều trị HAIC sử dụng cisplatin và 5-fluorouracil có hoặc không có epirubicin so với nhóm sử dụng sorafenib. Kết quả cho tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống trung bình cao hơn ở nhóm điều trị với HAIC (tỷ lệ đáp ứng 24% so với 13,3%, thời gian sống trung bình 7,1 tháng so với 5,5 tháng). Hiện nay nhiều nghiên cứu khác đang tiến hành để làm rõ hơn hiệu quả và độ an toàn của HAIC như NCT02774187, NCT02856126 [64].

### - TARE

TARE với vi cầu phóng xạ yttrium-90 được đánh giá là dung nạp tốt với tỷ lệ sống tương đương khi làm TACE và ít tác dụng phụ hơn TACE, tỷ lệ đáp ứng và thời gian bệnh tiến triển cao hơn TACE [65],[66],[67],[68]. Khi so sánh với sorafenib, thời gian sống toàn bộ của TARE là 13,8 tháng cao hơn sorafenib là 10 tháng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p > 0,05$  [69],[70],[71],[72],[73]. Các thử nghiệm khác đang được tiến hành để đánh giá thêm hiệu quả của xạ trị trong trên UTGNP giai đoạn muộn như NCT02288507 (đánh giá vai trò của TARE có hoặc không kết hợp với sorafenib so với nhóm điều trị sorafenib trên UTGNP giai đoạn BCLC B và C); NCT011350056 (đánh giá hiệu quả của xạ trị trong chọn lọc so với sorafenib trên UTGNP giai đoạn BCLC C), NCT02837029 (đánh giá hiệu quả TARE phối hợp với thuốc miễn dịch nivolumab). Chúng ta sẽ chờ kết quả các thử nghiệm này trong thời gian tới để khẳng định vai trò của TARE với UTGNP giai đoạn muộn.

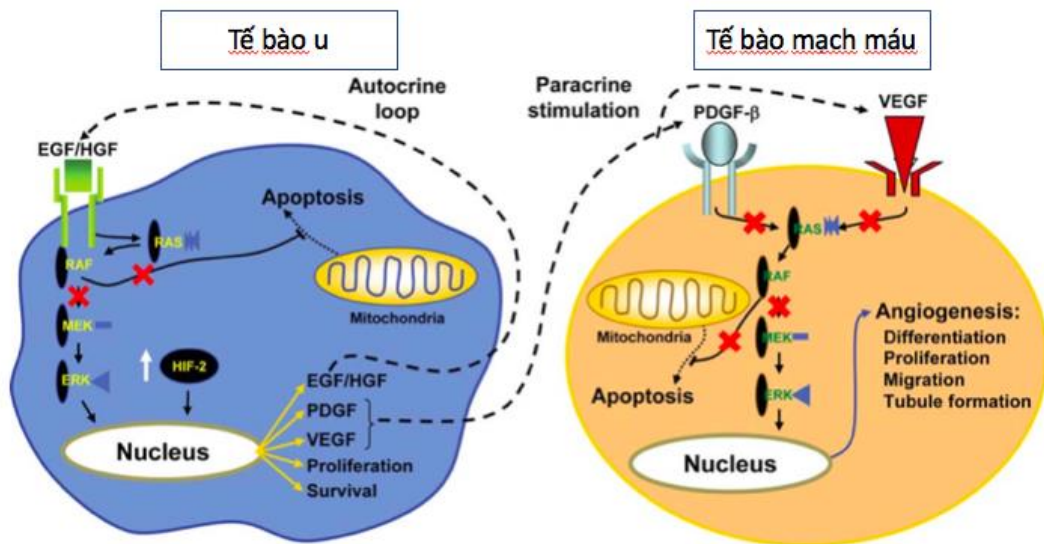
## **1.4. Vai trò của sorafenib trong điều trị ung thư gan nguyên phát**

### ***1.4.1. Cơ chế hoạt động phân tử của sorafenib***

Cơ sở của các liệu pháp điều trị đích trong UTGNP dựa trên những hiểu biết về cơ chế sinh học phân tử của UTGNP, mặc dù cho đến hiện tại cơ chế này thực sự vẫn chưa được hiểu rõ, song một số kết quả đã được ghi nhận. Đầu tiên, ung thư gan nguyên phát là khối u có nhiều mạch máu, biểu hiện sự bộc lộ cao của các yếu tố tăng sinh mạch (VEGF), điều này dẫn đến sự phát triển của các thuốc điều trị nhắm trúng đích VEGF và hoặc thụ thể của VEGF (VEGFR). Thứ 2, một số bằng chứng cho thấy vai trò của các thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) hoặc con đường tín hiệu EGF (HER1) trong các chất sinh ung thư và con đường ung thư hoá của ung thư biểu mô tế bào gan. Những thông tin này đã dẫn đến việc thăm dò hiệu quả của một số thuốc ức chế EGFR, như các TKI (erlotinib) và thuốc ức chế kháng thể đơn dòng EGFR (cetuximab). Một con đường thứ 3 liên quan đến sinh bệnh ung thư gan nguyên phát là con đường Raf/ MAP kinase- ERK kinase (MEK)/ tín hiệu ngoại bào quy định kinase (ERK). Raf (thụ thể yếu tố kích hoạt) kinase là một thành phần thiết yếu của con đường MAP kinase, đây là một cơ chế truyền tín hiệu quan trọng mà điều chỉnh các chức năng của tế bào như tăng trưởng, chuyên dạng và con đường apoptosis. ERK là enzyme giáng hoá của con đường MAP kinase được kích hoạt trực tiếp bởi Raf kinase dẫn đến phosphoryl hoá ERK. Sự bộc lộ quá mức của MEK1 trong các dòng tế bào ung thư gan nguyên phát dẫn đến sự tăng trưởng u bằng cách ngăn cản chu trình apoptosis. Thêm vào đó, các protein lõi của virus viêm gan C, yếu tố nguy cơ của ung thư gan, gọi ra mức nền cao của Raf1 hoạt động trong tế bào gan, làm tăng nguy cơ chuyên dạng ác tính. Những thông tin này tạo cơ sở cho việc sử dụng các thuốc ức chế Raf kinase trong điều trị ung thư gan nguyên phát.

Một trong những con đường quan trọng liên quan đến tăng trưởng và tăng sinh của UTGNP là sự hoạt động mạnh của dòng tín hiệu hoạt hoá protein kinase (MAP) của Raf/MEK/ERK. Sự kích hoạt quá mức này chủ yếu

đạt được nhờ tác động kết hợp yếu tố tăng trưởng và protein hoạt động của virus viêm gan với yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), từ đó làm nổi bật lên sự liên kết giữa sự hình thành mạch máu và sự phát triển UTGPN. Sorafenib là thuốc ức chế multikinase đường uống của serine/threonine-kinases (c-RAF và BRAF), từ đó ngăn cản con đường tín hiệu Raf/MEK/ERK, và con đường thụ thể 2, 3 nội mô mạch máu (VEGFR 2, 3), thủ lĩnh yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu, ức chế cả con đường Raf kinase và con đường VEGFR kinase nội bào [24].



**Hình 1.1. Cơ chế hoạt động ức chế multikinase của sorafenib (Nguồn Wilhelm et al [74])**

#### 1.4.2. Vai trò sorafenib đơn trị

- Thử nghiệm SHARP và AP

Giai đoạn trước năm 2008, sorafenib là thuốc duy nhất chứng minh được hiệu quả điều trị trên UTGPN giai đoạn bệnh tiến triển qua 2 thử nghiệm SHARP và AP. Đây là 2 thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, đa trung tâm thực hiện trên bệnh nhân UTGPN giai đoạn tiến triển, chưa điều trị toàn thân trước đó, chức năng gan tốt, chỉ số toàn trạng theo ECOG 0-2, ước lượng thời gian sống  $\geq 12$  tuần và chức năng huyết học,

chức năng gan thận trong giới hạn cho phép. Nghiên cứu SHARP thực hiện tại các nước Châu Âu, Úc và Mỹ trên 602 bệnh nhân cho kết quả thời gian sống toàn bộ cao hơn ở nhóm điều trị với sorafenib so với giả dược (10,7 tháng so với 7,9 tháng, thời gian tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh 5,5 tháng so với 2,8 tháng). Thuốc an toàn khi sử dụng, tác dụng phụ có thể kiểm soát. Độc tính độ 3 hoặc 4 là ỉa chảy (8% so với 2%), phản ứng da tay chân (8% so với <1%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ suy gan hoặc chảy máu [4]. Nghiên cứu AP thực hiện tại Trung Quốc, Hàn Quốc, Đài Loan, Việt Nam trên 226 bệnh nhân, kết quả điều trị cao hơn ở nhóm điều trị sorafenib so với giả dược, cụ thể là OS 6,5 tháng cao hơn 4,5 tháng, thời gian đến khi bệnh tiến triển 2,8 tháng so với 1,4 tháng. Độc tính độ 3, 4 bao gồm phản ứng da tay chân (11%), ỉa chảy (6%), mệt mỏi (3%) [2].

- Sau thử nghiệm SHARP và AP được công bố từ năm 2007, vai trò của sorafenib được khẳng định thêm trong các nghiên cứu khác ở nhiều nơi trên thế giới, với đối tượng nghiên cứu đa dạng hơn đặc biệt trên những bệnh nhân có chức năng gan kém hơn so với thử nghiệm SHARP và AP.

+ Nghiên cứu đa trung tâm tại Ý, pha II, năm 2013, trên 297 bệnh nhân UTGNP với 79% Child-Pugh (CP) A và 21% Child-Pugh B, kết quả OS và thời gian đến khi bệnh tiến triển (Time to progression- TTP) trung vị là 9,1 tháng và 4,1 tháng, OS và PFS trung vị CP A cao hơn có ý nghĩa so với CP B (OS: 10,0 tháng so với 3,8 tháng, PFS: 4,3 tháng so với 2,1 tháng) [73].

+ Nghiên cứu đa trung tâm tại Nhật Bản, năm 2015 trên 312 bệnh nhân, thời gian dùng thuốc trung vị 3,6 tháng, OS trung vị là 10,3 tháng, PFS trung vị là 3,6 tháng [75].

- GIDEON là nghiên cứu quan sát lớn nhất, thực hiện trên toàn cầu trên 39 quốc gia đánh giá hiệu quả và mức độ an toàn của thuốc trên UTGNP, với số lượng bệnh nhân nghiên cứu dự kiến 3000 người. Kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn được đánh giá trên tất cả các phân nhóm theo chức năng gan, liều thuốc khởi điểm, tình trạng viêm gan virus, vùng miền nghiên

cứ. Kết quả công bố bước đầu cho thấy thời gian OS và TTP trung vị là 13,6 tháng và 4,7 tháng ở bệnh nhân Child-Pugh A, 5,2 tháng và 4,4 tháng ở bệnh nhân Child-Pugh B. Phân tích trên người Ý và Tây Ban Nha thời gian OS trung vị là 14,4 tháng, TTP trung vị là 6,2 tháng. Phân tích trên người Nhật Bản, OS trung vị là 17,4 tháng ở nhóm CP A so với 7,6 tháng ở nhóm CP B. Đối với người Trung Quốc OS trung vị của CP A và CP B tương ứng là 322 ngày và 240 ngày. Trên người Hàn Quốc, OS và TTP trung vị là 8,5 tháng và 2,5 tháng [76].

- Các nghiên cứu khác thực hiện trên toàn cầu:

+ Nghiên cứu STELLA (n=224) và SOFIA (n=296) tại Ý trên bệnh nhân CP A, B, C. Tỷ lệ OS 1 năm là 54% và 48 % tương ứng, OS trung vị 10,5 tháng [77],[78].

+ Nghiên cứu INSIGHT tại Đức và Áo (n=782), thời gian OS trung vị là 14,8 tháng và PFS trung vị là 4,1 tháng; OS trung vị tương ứng ở CP A, B, C là 17,5 tháng, 8,1 tháng và 5,6 tháng [79].

+ Nghiên cứu tại Pháp năm 2011 trên 120 bệnh nhân cho kết quả OS trung vị cao hơn có ý nghĩa ở CP A so với CP B (13 tháng so với 4,5 tháng,  $p=0,008$ ), thời gian sống toàn bộ trung vị là 11,1 tháng [80].

+ Một nghiên cứu khác thực hiện tại Ý đánh giá hiệu quả của sorafenib trên những bệnh nhân UTGNP có kèm theo bệnh đái tháo đường typ 2. Thời gian sống không có sự khác biệt giữa việc có hoặc không có đái tháo đường [81].

+ Một nghiên cứu khác tại Nhật Bản trên 1065 bệnh nhân UTGNP không mô được, chức năng gan CP A, B, C tương ứng là 88%, 11% và 0,2%, thời gian OS trung vị là 348 ngày [82].

- Vai trò sorafenib trên những bệnh nhân thất bại sớm sau TACE

Hai nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại Nhật Bản của Ogasawara (2014) và Tadaaki (2015), bệnh nhân chuyển điều trị sorafenib ngay khi đánh giá thất bại TACE sớm hoặc tiếp tục làm TACE cho đến khi bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn thất bại



sau TACE dựa trên tiêu chuẩn của viện ung thư Nhật Bản (JSH) [83],[83]. Kết quả từ nghiên cứu của Ogasawara (n=249) OS trung vị 25,4 tháng so với 11,5 tháng. Kết quả từ nghiên cứu Tadaaki (n=497), 56 bệnh nhân xác định kháng trị, OS trung vị 24,7 tháng so với 13,6 tháng. Đối với UTGNP giai đoạn trung gian đã kháng trị với TACE, việc chuyển sang dùng sorafenib mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn so với tiếp tục sử dụng TACE.

#### ***1.4.3. Vai trò sorafenib sau TACE và ghép gan***

Một số nghiên cứu đánh giá vai trò sorafenib sau TACE, tuy nhiên rất ít các bằng chứng ủng hộ tính an toàn và hiệu quả của sorafenib trong những trường hợp này. Nghiên cứu pha III trên 458 bệnh nhân UTGNP không phẫu thuật được, Child-Pugh A, có >25% u hoại tử hoặc giảm kích thước sau 1 hoặc 2 lần làm TACE, ngẫu nhiên điều trị sorafenib hoặc giả dược cho đến khi bệnh tiến triển, kết quả không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về cả PFS và OS. Tương tự cũng không có hiệu quả của sorafenib trong 1 nghiên cứu pha III thực hiện tại Châu Âu trên 313 bệnh nhân điều trị DEB-TACE, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm điều trị sorafenib 800 mg/ngày và giả dược, kết quả không có sự khác biệt về PFS giữa 2 nhóm (trung vị 238 ngày so với 235 ngày). Hai nghiên cứu pha II khác cũng không chứng minh hiệu quả của sorafenib phối hợp TACE. Chỉ có duy nhất 1 thử nghiệm pha II (TACTICS) cho kết quả dương tính, nghiên cứu ngẫu nhiên trên 156 bệnh nhân Nhật Bản điều trị 400 mg sorafenib 1 lần/ngày trước TACE 2-3 tuần và 800 mg/ngày sau TACE. Trong phân tích đầu tiên báo cáo tại ASCO 2018, PFS trung vị cao hơn ở nhóm phối hợp (25,2 tháng so với 13,5 tháng, HR=0,59, 95% CI 0,41-0,87). Dựa trên tất cả những phân tích này cho thấy việc kết hợp sorafenib trên bệnh nhân TACE chưa nên áp dụng cho đến khi có những bằng chứng rõ ràng [24].

Trong một nghiên cứu nhãn mở trên 26 bệnh nhân UTGNP tái phát sau

phẫu thuật ghép gan, đây là những đối tượng bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc điều trị các biện pháp tại chỗ, bệnh nhân điều trị phối hợp với thuốc ức chế mTOR kết hợp thêm sorafenib 1,1 đến 1,4 tháng sau đó. Mười trong số 26 bệnh nhân điều trị bắt đầu tại liều sorafenib 800 mg hàng ngày, 16 bệnh nhân còn lại điều trị với liều ban đầu 400 mg. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 54%, thời gian trung vị đến khi bệnh tiến triển 6,8 tháng, thời gian OS là 19,3 tháng. Chỉ có 2 trường hợp tăng đường máu độ 3, 4 và 1 trường hợp viêm miệng độ 3, 4, các tác dụng phụ này liên quan đến thuốc ức chế mTOR. Tác dụng phụ có thể liên quan đến sorafenib là ỉa chảy, gặp 13% trường hợp [85],[86]. Một số nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ độc tính liên quan đến điều trị cao. Ví dụ, trong một phân tích trên 20 bệnh nhân bệnh tiến triển sau ghép gan, 13 bệnh nhân điều trị với sorafenib, 4 bệnh nhân dùng thuốc ức chế calcineurin, 9 bệnh nhân được dùng thuốc ức chế mTOR. Các tác dụng phụ chủ yếu là viêm gan cấp, ỉa chảy, phản ứng tay chân, suy tuỷ, thường xảy ra ở những bệnh nhân dùng đủ liều của sorafenib. Độc tính độ 3, 4 gặp trên 92%, trong đó không tiếp tục điều trị lên tới 77%. Tuy nhiên, trong những bệnh nhân điều trị sorafenib phối hợp ức chế mTOR, 1 bệnh nhân đáp ứng 1 phần và 4 trường hợp bệnh ổn định [87]. Các kết quả thu được từ một số nghiên cứu gợi ý sorafenib có thể là một lựa chọn khi phối hợp với thuốc ức chế mTOR trên bệnh nhân UTGNP tái phát di căn sau ghép gan, nhưng khi điều trị cần phải theo dõi chặt chẽ những tác dụng phụ, có thể phải cân nhắc liều.

#### ***1.4.4. Vai trò của sorafenib phối hợp với các phương pháp khác***

- Sorafenib phối hợp với doxorubicin:

Hiệu quả của việc phối hợp sorafenib với doxorubicin đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm pha II. Trong thử nghiệm này bệnh nhân được điều trị doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, phân chia ngẫu nhiên có hoặc không có điều trị với sorafenib với liều 400 mg hai lần/ ngày, tối đa 6 chu kỳ hoặc giả dược. Nhóm

điều trị phối hợp có tỷ lệ đáp ứng khách quan thấp 4% so với 2% khi dùng doxorubicin đơn thuần, nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống bệnh tiến triển (6,4 tháng so với 2,8 tháng), thời gian sống toàn bộ trung bình (13,7 tháng so với 6,5 tháng). Tác dụng phụ không tăng có ý nghĩa ở nhóm phối hợp, mặc dù 1 trong 5 bệnh nhân điều trị phối hợp có giảm chức năng tổng máu thất trái. Tuy nhiên hiệu quả của sorafenib phối hợp với doxorubicin không được xác nhận trong thử nghiệm pha III- nghiên cứu CALGB 80802. Báo cáo tại hội nghị ASCO 2016, thời gian sống trung bình toàn bộ không tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm phối hợp (9,3 tháng so với 10,5 tháng), tăng có ý nghĩa độc tính trên hệ tạo huyết độ 3 hoặc 4 (38% so với 8%) [88],[89].

- Sorafenib phối hợp HAIC, Yttrium-90 [24]:

**Bảng 1.2. Kết quả các nghiên cứu sorafenib phối hợp điều trị tại chỗ**

<b>Thiết kế</b>	<b>Tên NC</b>	<b>Kết quả</b>	<b>Công bố</b>
<b>Sorafenib +/- HAIC</b>	SILIUS	Âm tính	EASL 2016 Lancet GH 2018
<b>Sorafenib +/- Y90</b>	SARAH	Âm tính	Lancet-2017
<b>Sorafenib +/- Y90</b>	SIRveNIB	Âm tính	ASCO 2017

Như vậy, việc phối hợp sorafenib với các phương pháp điều trị khác đa số mang lại kết quả âm tính, dùng sorafenib đơn trị mang lại hiệu quả nhất đối với UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển không còn chỉ định can thiệp tại chỗ. Trong suốt giai đoạn từ 2007 đến nay, sorafenib vẫn khẳng định vị trí lựa chọn hàng đầu trong điều trị bước 1 UTGNP mặc dù một số thuốc điều trị đích khác đã chứng minh được hiệu quả.

#### **1.4.5. Các nghiên cứu trong nước đánh giá vai trò của sorafenib**

Tại Việt Nam, sorafenib áp dụng điều trị trong UTGNP từ năm 2009. Cho đến nay, một số nghiên cứu đã thực hiện để đánh giá hiệu quả điều trị, song chỉ dừng lại ở việc đánh giá hiệu quả bước đầu trên một vài ca lâm sàng.

Nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng năm 2011 đánh giá hiệu quả sorafenib trên 17 BN UTGNP so sánh với nhóm điều trị triệu chứng đơn thuần, kết quả cho thấy thời gian OS trung vị 6,4 tháng, thời gian PFS trung vị là 4,2 tháng [90].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tuyết Mai năm 2012 bước đầu đánh giá hiệu quả sorafenib trong điều trị UTGNP giai đoạn muộn trên 15 bệnh nhân, kết quả cho thấy sau 8 tuần điều trị tỷ lệ đáp ứng 1 phần 12%, bệnh ổn định 80%, bệnh tiến triển 8%; thời gian sống thêm trung bình 5 tháng, 24% bệnh nhân sống thêm trên 7 tháng. Tác dụng phụ chủ yếu là ban đỏ, mệt mỏi, tiêu chảy độ 1, 2, độ 3 gặp <10% [5].

Nghiên cứu của tác giả Võ Văn Kha năm 2016 trên 10 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn III, IV điều trị với sorafenib. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống 1 năm là 40%, thời gian sống trung vị là 9,5 tháng. Chỉ 2/10 bệnh nhân xuất hiện độc tính cần giảm liều [7].

Trong thực tế chi phí điều trị sorafenib rất lớn, đây là một rào cản lớn đối với việc sử dụng thuốc tại Việt Nam, do vậy số lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu còn hạn chế chưa trả lời được các câu hỏi đặt ra trong quá trình điều trị như: ảnh hưởng của liều thuốc, các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

### **1.5. Sorafenib và các vấn đề tranh cãi**

Sorafenib được đưa vào các hướng dẫn điều trị ung thư gan trên toàn cầu từ năm 2007, trải qua hơn 10 năm sử dụng, lợi ích về thời gian sống được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên 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, và có liên quan gì tới nguyên nhân gây bệnh UTGNP. Có thể nhận thấy so với thử nghiệm SHARP thực hiện tại Châu Âu và Mỹ, nghiệm AP thực hiện tại Châu Á cho kết quả thấp hơn về thời gian sống toàn bộ (6,5 tháng so với 10,7 tháng), mặc dù thiết kế nghiên

cứ như nhau. Sự khác biệt trong 2 thử nghiệm này là ở quần thể nghiên cứu. Những bệnh nhân Châu Á có tỷ lệ VGB cao hơn dân số Châu Âu (73% VGB trong nghiên cứu AP so với 18% trong nghiên cứu SHARP). Một số phân tích gợi ý rằng những bệnh nhân xơ gan do VGC có thể có đáp ứng tốt hơn với những bệnh nhân xơ gan do các nguyên nhân khác. Phân tích mở rộng của nghiên cứu SHARP, mặc dù lợi ích về thời gian sống được nhận thấy ở tất cả các nhóm nghiên cứu, nhưng lại có sự khác nhau về khoảng chênh lệch thời gian sống toàn bộ giữa sorafenib và giả dược. Kết quả cao nhất ở nhóm VGC là 6,6 tháng (14 so với 7,4 tháng), ở nhóm VGB là 3,6 tháng (9,7 tháng so với 6,1 tháng), ở nhóm bệnh gan do rượu là 2,3 tháng (10,3 so với 8 tháng). Trong một số nghiên cứu khác, phân tích sâu cũng cho thấy hiệu quả sorafenib ở VGC hoặc không bị nhiễm VGB cao hơn (10,2 tháng và 12,6 tháng so với các nhóm khác). Ngược lại không có bằng chứng tăng thời gian sống ở những bệnh nhân VGB hoặc không mắc VGC.

Những bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng chủ yếu là xơ gan Child-Pugh A, tuy nhiên phần lớn các bệnh nhân UTGNP phát triển trên nền bệnh nhân xơ gan, và do đó nguyên nhân gây tử vong do ung thư gan tăng lên theo mức độ trầm trọng của xơ gan. Trong một phân tích 118 nghiên cứu trên những bệnh nhân xơ gan và không bị UTGNP, tỷ lệ sống 1 năm với xơ gan Child-Pugh A, B, C tương ứng là 95%, 90%, và 80%; tỷ lệ sống 2 năm tương ứng là 70%, 45% và 38%. Tỷ lệ tử vong do xơ gan có thể tiềm ẩn trong đó là tác dụng phụ liên quan các phương pháp điều trị ức chế khối u. Mặc dù quần thể dân số nghiên cứu trong thử nghiệm SHARP rất cụ thể, sự chấp thuận của FDA trong điều trị UTGNP không nêu rõ tình trạng xơ gan cơ bản. Thực tế chỉ có một số ít nghiên cứu lâm sàng công bố về tính an toàn và hiệu quả của sorafenib ở những bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B hoặc C.

Trong một báo cáo trên 38 bệnh nhân Child-Pugh B, 98 bệnh nhân

Child-Pugh A điều trị sorafenib. Dược động học của thuốc như nhau ở cả hai nhóm, tỷ lệ ngưng điều trị hoặc giảm liều như nhau ở cả hai nhóm. Mặc dù thời gian điều trị ngắn hơn 50% đối với bệnh nhân Child-Pugh B (thời gian điều trị trung bình 1,8 tháng so với 4 tháng), thời gian bệnh không tiến triển không có sự khác biệt có ý nghĩa (3 tháng so với 5 tháng) tuy nhiên thời gian sống toàn bộ xấu hơn ở nhóm Child-Pugh B (3,2 tháng) so với Child-Pugh A là 9,5 tháng. Thêm vào đó, một số tác dụng nặng hay gặp hơn ở những bệnh nhân Child-Pugh B (tăng bilirubin độ 3, 4 gặp 53% so với 14%, hội chứng não gan độ 3,4 là 13% so với 3%), điều này có thể liên quan đến thuốc hoặc do bệnh tiến triển [91].

Kết luận tương tự cũng báo cáo trong một nghiên cứu hồi cứu sorafenib trên 59 bệnh nhân UTGNP, 26 bệnh nhân Child-Pugh A, 23 bệnh nhân Child-Pugh B, 10 bệnh nhân Child-Pugh C. Thời gian sống trung bình trong 3 nhóm lần lượt là 8,3 tháng, 4,3 tháng và 1,5 tháng. Các số liệu này ủng hộ quan điểm cho rằng sorafenib không có lợi trên bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C [92].

Tính an toàn và hiệu quả của sorafenib trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan cũng đã được phân tích trong nghiên cứu GIDEON. Mức độ an toàn của sorafenib tương tự ở những bệnh nhân Child-Pugh A và Child-Pugh B, nhưng tỷ lệ phần trăm bệnh nhân không tiếp tục điều trị do những biến cố nghiêm trọng 40% so với 25%, và tỷ lệ tử vong trong suốt quá trình điều trị đến 30 ngày sau liều sorafenib cuối cùng cũng cao hơn 37% ở nhóm Child-Pugh B so với 18% ở nhóm Child-Pugh A [93].

Sự tranh cãi về liều khởi đầu của sorafenib cũng được nêu lên trong 1 số nghiên cứu. Phân tích nhỏ từ SHARP đánh giá mức độ an toàn của sorafenib ở những bệnh nhân có transaminase tăng cao [94]. Những bệnh nhân rối loạn chức năng gan mức độ vừa hoặc nhẹ ( $\geq 1,8$  lần so với giới hạn bình thường) không thấy tăng độc tính trên gan hoặc các độc tính khác. Mặc

dù thời gian sống toàn bộ trung bình giảm cả ở hai nhóm dùng sorafenib và nhóm dùng giả dược ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan mức độ trung bình, tuy nhiên thời gian bệnh tiến triển trung bình và tỷ lệ sống toàn bộ chung vẫn nghiêng về nhóm sử dụng sorafenib không phụ thuộc vào mức độ transaminase. Các nhà nghiên cứu kết luận: điều trị sorafenib an toàn và hiệu quả ngay cả trên những bệnh nhân có nồng độ transaminase cơ bản nhẹ hoặc vừa và chức năng gan vẫn ổn định trong suốt quá trình điều trị. Mặt khác, kết quả từ một nghiên cứu pha I cho thấy giảm liều đến 200 mg hai lần/ ngày là cần thiết ở những bệnh nhân có bilirubin 1,5 đến 3 lần giới hạn trên của bình thường và không thể dung nạp được thuốc với tăng bilirubin máu mức độ nghiêm trọng hơn. Hãng thuốc khuyến cáo không điều chỉnh thuốc với sự suy giảm mức độ Child-Pugh B, và không đưa ra khuyến cáo cho các bệnh nhân Child-Pugh C. Tuy nhiên đa số chuyên gia khuyên giảm liều ban đầu 200 mg x 2 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có bilirubin tổng cộng tăng từ 1,5 đến 3 lần giới hạn trên của bình thường, và không dùng thuốc ở những bệnh nhân có tăng bilirubin máu nặng. Đối với bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B nên bắt đầu liều chuẩn và điều chỉnh liều khi phù hợp. Với những bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C, chức năng gan rất xấu, nguy cơ độc tính khi điều trị cao, các khuyến cáo của các bác sĩ là không sử dụng sorafenib cho những bệnh nhân này [94].

Sorafenib liên quan độc tính trên gan có thể gây tử vong, với đặc điểm là tổn thương tế bào gan kèm tăng transaminase; tăng INR hoặc tăng bilirubin. Đánh giá chức năng gan cần phải được theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình điều trị. FDA khuyến cáo nếu tăng transaminase đáng kể mà không có nguyên nhân như viêm gan virus hoặc bệnh tiến triển cần ngưng điều trị. Bên cạnh độc tính trên gan, sorafenib còn liên quan đến 1 số tác dụng phụ khác như tăng huyết áp, chảy máu, tắc mạch, phản ứng da tay chân, ban,

ngứa, rụng tóc, chàm liên vết thương, độc tính thần kinh, yếu cơ. Một số nghiên cứu cho rằng tăng huyết áp liên quan đến lợi ích khi điều trị sorafenib, tuy nhiên điều này không đúng trong tất cả các nghiên cứu [93],[94].

### **1.6. Sorafenib và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị**

Những vấn đề tranh cãi về vai trò của sorafenib trên các đối tượng khác nhau, cùng với đó là chi phí điều trị đắt đỏ, tỷ lệ gặp độc tính cao trong các nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng với điều trị thấp đã đặt ra câu hỏi lớn đó là: yếu tố nào có thể ảnh hưởng hoặc tiên lượng được kết quả điều trị. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã được thực hiện để đánh giá các yếu tố có giá trị tiên lượng hoặc dự báo kết quả điều trị của sorafenib trên bệnh nhân UTGPN, tuy nhiên trải qua hơn 10 năm nghiên cứu vẫn chưa có yếu tố nào thực sự xác định rõ ràng.

#### **1.6.1. Giai đoạn bệnh**

Tiên lượng UTGPN phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó mức độ lan tràn của bệnh và chức năng gan là 2 yếu tố quan trọng nhất. Theo phân loại TNM của AJCC dựa trên mô bệnh học sau mổ của những bệnh nhân UTGPN, tỷ lệ thời gian sống 5 năm giảm dần từ 55% với giai đoạn I còn 37% với giai đoạn II, và ở giai đoạn III là 16%. Riêng đối với UTGPN giai đoạn IV hoặc giai đoạn D theo phân loại BCLC, dù ở bất kể giai đoạn nào nhưng chức năng gan Child -Pugh C tiên lượng rất xấu, không thể áp dụng các phương pháp điều trị, thời gian sống trung bình chỉ vài tháng. Trên những BN giai đoạn tiến triển được điều trị sorafenib, kết quả từ nghiên cứu SHARP cho thấy: bệnh nhân BCLC B có OS trung vị là 14,5 tháng so với 9,7 tháng ở BCLC C. Các nghiên cứu SOFIA, GIDEON một lần nữa khẳng định kết quả từ SHARP, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [95].

Huyết khối tĩnh mạch cửa: là yếu tố tiên lượng xấu được chứng minh trong 1 số nghiên cứu. Phân tích đa biến của Peng và cộng sự khẳng định giá trị tiên lượng của huyết khối tĩnh mạch cửa. Tác giả Bruix cho rằng đây là yếu tố dự báo về thời gian sống toàn bộ những không phải là yếu tố dự báo đáp ứng với



điều trị [96], [97],[98].

## **1.6.2. Chức năng gan**

### *1.6.2.1. Điểm Child-Pugh*

Trong nghiên cứu SHARP, AP, hơn 95% bệnh nhân xếp loại Child-Pugh A do vậy thiếu các thông tin để chứng minh lợi ích của thuốc trên bệnh nhân Child-Pugh B. Hollebecque và cộng sự lần đầu tiên báo cáo kết quả điều trị của sorafenib trên 120 bệnh nhân UTGNP giai đoạn tiến triển, trong đó có 20 bệnh nhân Child-Pugh B, kết quả cho thấy OS trung vị cao hơn có ý nghĩa ở Child-Pugh A (13 tháng so với 4,5 tháng,  $p=0,0008$ ) [99]. Nghiên cứu GIDEON là nghiên cứu lớn nhất đánh giá việc sử dụng sorafenib trên các phân nhóm Child-Pugh được công bố vào năm 2016. Nghiên cứu cho thấy thời gian sống trung bình cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân CP A (13,6 tháng) so với CP B (5,2 tháng) hoặc CP C (2,6 tháng).

### *1.6.2.2. Thang điểm ALBI (Albumin-Bilirubin)*

Chức năng gan là yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng, hệ thống phân loại CP được áp dụng rộng rãi trong đánh giá chức năng gan. Tuy nhiên thang điểm CP có nhiều hạn chế: có 2 yếu tố thiết lập cho CP là dịch cổ chướng và hội chứng não gan mang tính chất chủ quan, và có 2 yếu tố ảnh hưởng lẫn nhau là albumin và tình trạng cổ chướng; thêm vào đó thang điểm CP thiếu sự xác nhận cho ung thư biểu mô tế bào gan. Một hệ thống phân loại mới đã được thiết lập cho ung thư gan từ dữ liệu trên 1313 bệnh nhân ung thư gan tại Nhật Bản với các giai đoạn khác nhau. Trong phân tích đa biến, các tác giả nhận thấy albumin và bilirubin là 2 biến không liên quan đến ung thư mà ảnh hưởng tới thời gian sống của người bệnh. Hai biến này đã được kết hợp thành mô hình ALBI để đánh giá chức năng gan trên bệnh nhân ung thư gan [100].

Chỉ số ALBI được tính bằng công thức:

$$\text{Điểm ALBI} = (\log_{10} \text{bilirubin} \times 0,66) - (\text{albumin} \times 0,085) \text{ (Bilirubin-}$$

mmol/l và Albumin-g/l)

Điểm ALBI chia thành 3 mức độ: Độ I ( $\leq -2,6$ ), độ II ( $>2,6$  và  $\leq -1,39$ ), độ III ( $>-1,39$ ).

Sau nghiên cứu đầu tiên của Nhật Bản về vai trò của ALBI, một nghiên cứu khác lớn hơn được thực hiện trên 5000 bệnh nhân từ khắp nơi trên thế giới và trong các nhóm điều trị khác nhau (525 bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan, 1132 bệnh nhân được điều trị bằng sorafenib, 501 bệnh nhân viêm gan mạn tính đơn thuần). Chỉ số ALBI rất khác nhau trong tất cả các phân nhóm điều trị, dù 96% số bệnh nhân ban đầu được xếp là xơ gan Child-Pugh A song 2 nhóm tiên lượng khác nhau được nhận ra khi đánh giá bằng thang điểm ALBI. Độ ALBI cung cấp những bằng chứng đơn giản khách quan hơn thang điểm Child-Pugh khi mà ở phân loại này có những yếu tố dễ bị thay đổi khi quan sát như là mức độ cổ chướng và hội chứng não gan. Nếu được nghiên cứu độc lập, sử dụng chỉ số ALBI có thể cho phép dự báo tiên lượng tốt hơn bệnh nhân UTGNP không phân biệt các phương pháp điều trị, đặc biệt trên đối tượng có chức năng gan tốt hơn. Thêm vào đó việc tính toán chỉ số ALBI dễ dàng hơn khi một phần mềm trên máy tính thiết lập riêng đã sẵn có và dễ dàng sử dụng.

### **1.6.3. Nồng độ AFP**

AFP là một glycoprotein được tạo ra trong thời kỳ mang thai bởi gan thai nhi và túi noãn hoàng. AFP thường cao trên khoảng 50% bệnh nhân UTGNP, là marker quan trọng được sử dụng để chẩn đoán bệnh. Nồng độ AFP không liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô tế bào gan như kích thước, giai đoạn. Trong một số nghiên cứu, AFP là yếu tố dự báo độc lập kết quả sống thêm của người bệnh. Theo Matsumoto và cộng sự, nhóm bệnh nhân có AFP lúc chẩn đoán  $>10.000\text{ng/ml}$  có thời gian sống thấp hơn đáng kể so với nhóm có AFP  $<200\text{ng/ml}$  (7,6% so với 33,9%). Mức AFP cao

có liên quan với các khối u kém biệt hóa. Đối với bệnh nhân UTGNP có chỉ định phẫu thuật, vai trò AFP là yếu tố tiên lượng độc lập vẫn chưa được xác định rõ ràng, tuy nhiên trong 1 số nghiên cứu cho thấy nồng độ AFP trước mổ cao cũng dự báo kết quả sau mổ xấu hơn. Vai trò tiên lượng của AFP đối với bệnh nhân điều trị sorafenib cũng được đề cập trong 1 số báo cáo. Nghiên cứu SHARP và AP cho thấy AFP trước điều trị >200ng/ml là yếu tố ảnh hưởng xấu tới OS [2],[4]. Tuy nhiên trong 1 phân tích từ 6 nghiên cứu pha II trên UTGNP tiến triển, các tác giả lại nhận định không có sự liên quan giữa AFP trước điều trị và tiên lượng bệnh [92].

#### ***1.6.4. Tình trạng viêm gan virus B, C***

Phân tích dưới nhóm từ nghiên cứu SHARP cho thấy trên OS: HR =0,76 ở nhóm bệnh nhân VGB (95%CI: 0,38-1,50,  $p>0,05$ ), HR=0,50 ở nhóm bệnh nhân VGC (95%CI: 0,32-0,77), tuy nhiên thời gian đến khi bệnh tiến triển tương tự nhau ở cả 2 nhóm. Phân tích của Bruix trên nền tảng nghiên cứu SHARP và AP cho thấy tiên lượng có vẻ xấu hơn ở nhóm bệnh nhân không nhiễm viêm gan C. Một số tác giả khác nhận định bệnh nhân có HBV dương tính không có kết quả điều trị khác biệt có ý nghĩa đối với bệnh nhân không VGB và cần thiết phải có nhiều các nghiên cứu hơn nữa để đánh giá ảnh hưởng của viêm gan virus tới kết quả điều trị.

#### ***1.6.5. Liệu thuốc dùng khởi điểm***

Như đã nói ở phần 1.5, sự tranh cãi về liệu thuốc sorafenib sử dụng khởi điểm đã được nêu ra trong 1 số nghiên cứu, có sự đồng thuận là việc sử dụng thuốc từ liều thấp từ đầu làm giảm tỷ lệ xuất hiện độc tính, tuy nhiên kết quả điều trị lại không có sự thống nhất giữa các nghiên cứu. Kết quả từ nghiên cứu GIDEON cho thấy tỷ lệ cao hơn các tác dụng không mong muốn ở nhóm bệnh nhân dùng liều khởi đầu 800mg/ngày, thời gian điều trị dài hơn (18 tuần so với 13 tuần) và OS trung vị cao hơn (12,1 tháng so với 9,4 tháng)

ở những bệnh nhân điều trị với liều 800mg/ngày [76].

#### ***1.6.6. Độc tính trong quá trình điều trị***

Các độc tính hay gặp khi điều trị sorafenib là phản ứng da tay chân, tăng huyết áp, đái tháo đường. Một số tác giả nhận định có sự liên quan giữa độc tính và thời gian sống ở bệnh nhân điều trị với sorafenib. Vincenzi và cộng sự đánh giá mối liên quan giữa kết quả điều trị và phản ứng da tay chân. Kết quả cho thấy có sự tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm khi xuất hiện phản ứng da tay chân so với nhóm không có phản ứng da tay chân, và đây là yếu tố tiên lượng tốt khi dùng thuốc [101]. Tăng huyết áp là phản ứng thường xảy ra khi sử dụng các thuốc ức chế tăng sinh mạch [102]. Casdei Gardini và cộng sự cho rằng tăng huyết áp sớm xuất hiện trong vòng 15 ngày sau khi dùng thuốc có kết quả điều trị tốt hơn cả về PFS và OS [103]. Tuy nhiên điều này không được khẳng định thống nhất trong tất cả các nghiên cứu [104],[105]. Cũng tương tự độc tính đi ngoài phân lỏng cũng được cho là yếu tố tiên lượng tốt trong 1 số nghiên cứu nhưng không đồng nhất [106].

#### ***1.6.7. Các yếu tố tiên lượng khác***

- Các biến thể của thụ thể estrogen [107]

Các biến thể của thụ thể estrogen đóng vai trò duy trì hoạt động phiên mã. Các khối u có chứa biến thể này có tiên lượng tốt hơn do thời gian nhân đôi khối u ngắn hơn. Trong một nghiên cứu 99 bệnh nhân UTGPN, 44 bệnh nhân có thụ thể estrogen biến thể, đây là một yếu tố dự báo tốt hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư có tiên lượng không thuận lợi theo phân loại giai đoạn UTGPN của Ý và của BCLC [108]. Hiện nay xét nghiệm thụ thể estrogen biến thể không được thực hiện thường quy trên lâm sàng.

- Mô bệnh học khối u [107]

Các khối u có thể mô bệnh học tế bào sáng biệt hóa tốt và u thể bề xơ, u không phá vỡ vỏ có tiên lượng tốt hơn, một số tác giả gợi ý sử dụng độ mô học để chọn bệnh nhân điều trị ví dụ như ghép gan, song điều này vẫn chưa

được áp dụng trong thực hành lâm sàng. Vai trò tiên lượng của mô bệnh học khối u đối với UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển điều trị sorafenib hầu như không được nhắc tới.

- Các yếu tố sinh học [107]

Một số các dấu ấn sinh học được đánh giá vai trò tiên lượng bệnh nhân UTGNP điều trị sorafenib như: angiopoietin-2, VEGF-A, yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF-1). Llovet và cộng sự chứng minh rằng mức độ cao của Angiopoietin-2 liên quan đến kết quả điều trị xấu hơn ở cả 2 nhóm điều trị sorafenib và nhóm dùng giả dược. Nghiên cứu của Miyahara cũng cho thấy mức độ cao Angiopoietin-2 trước điều trị liên quan đến kết quả điều trị kém ở bệnh nhân UTGNP điều trị sorafenib (HR=2,51, 95%CI: 1,01-6,57, p=0,048). Mặc dù kết quả từ 2 nghiên cứu trên cho thấy Angiopoietin-2 là yếu tố tiên lượng ở UTGNP, tuy nhiên vai trò dự báo đáp ứng còn chưa rõ. Shao và cộng sự nhận thấy mức độ cao của IGF-1 trước điều trị liên quan đến kết quả cao hơn về tỷ lệ kiểm soát bệnh, PFS và OS ở những bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế tăng sinh mạch. Sử dụng phương pháp phân tích đa biến các yếu tố: basic fibroblast growth factor (bFGF), yếu tố tăng sinh tế bào gan, viêm gan B, số lượng tiêu cầu, BCLC, PIKA-II, Kim và cộng sự cho thấy tổng <6 yếu tố là điểm cut off giá trị để lựa chọn bệnh nhân điều trị có hiệu quả với sorafenib. Tuy nhiên Hayashi cho rằng các yếu tố IL-5, IL-8, CXCL9, PDGF-BB, TGF-alpha và VEGF-A tăng trong nhóm bệnh nhân có thời gian sống kéo dài khi điều trị bằng sorafenib, có khả năng phản ánh sự hoạt động của tín hiệu stromal trong môi trường vi mô khối u.

- Yếu tố gen

Các yếu tố về gen đang được nghiên cứu đánh giá như: sự khuếch đại gen VEGFR-A, FGF3/FGF4, sự bộc lộ NRG1, TGFa, PECAM1, microRNAs dường như là các yếu tố dự báo đáp ứng và PFS [108].

**Tóm lại** trải qua hơn 10 năm nghiên cứu, hiện nay vẫn chưa có yếu tố

nào khẳng định thực sự là yếu tố tiên lượng hoặc dự báo đáp ứng với sorafenib trên bệnh nhân UTGNP. Hơn nữa các kết quả chính thu được cho đến nay đều đến từ 2 thử nghiệm lâm sàng nền tảng đầu tiên là SHARP và AP và từ các phân tích khác nhau hoặc phân tích cộng gộp hơn là từ thực hành lâm sàng thông thường. Thêm vào đó, việc ít lựa chọn điều trị đối với UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển cũng là 1 rào cản để tiến hành thêm các nghiên cứu thực sự lớn để xác định các yếu tố tiên lượng bệnh. Tuy nhiên kể từ năm 2018, vai trò của một số thuốc mới trong điều trị UTGNP giai đoạn bệnh tiến triển được khẳng định; đây sẽ là một yếu tố kích thích để thực hiện các nghiên cứu xác định yếu tố tiên lượng, dự báo kết quả điều trị trên bệnh nhân sử dụng sorafenib và các phương pháp điều trị khác để cá thể hoá điều trị.

## 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.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Được chẩn đoán xác định UTGNP dựa vào các tiêu chuẩn theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam [17].

- 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 [24].
- + UTGNP tái phát di căn.
- + UTGNP thất bại sau điều trị bằng các phương pháp tại chỗ theo tiêu chuẩn Hiệp hội gan học Nhật Bản (Japan Society of Hepatology – JSH) [16].
- 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  $\geq 28$  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  $\geq 10$ mm trên CLVT hoặc CHT.

- Chức năng cơ quan, tuỷ xương trong giới hạn cho phép:

- + Hemoglobin  $\geq 90$ g/l, số lượng bạch cầu hạt  $\geq 1,0$  G/l.

- + Số lượng tiểu cầu  $\geq 75G/l$ .
- + Bilirubin toàn phần  $\leq 2.0$  lần giới hạn trên của mức bình thường.
- + ALT và AST  $\leq 5$  lần giới hạn trên của mức bình thường.
- + Độ lọc cầu thận  $\geq 50$  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.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các khối u gan do di căn từ nơi khác đến.
- Bệnh nhân có dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc nghiên cứu.
- Bệnh nhân tăng huyết áp có triệu chứng hoặc không kiểm soát được.
- Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG.
- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác (bệnh 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 ác tính được điều trị với mục tiêu chữa khỏi và không có bệnh đang ở trạng thái hoạt động nào  $\geq 5$  năm trước khi điều trị sorafenib và có nguy cơ tái phát thấp.
  - + Các ung thư tại chỗ đã được 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**

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến 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.
  - + Tiến cứu từ 1/2016 đến 31/11/2018.

### 2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu tính theo công thức ước lượng cho 1 tỷ lệ:

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

Trong đó :

n: cỡ mẫu .

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê = 0,05 (ứng với độ tin cậy là 95%).

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha = 0,05$  ( $Z_{1-\alpha/2}=1,96$ ).

p : tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu AP đánh giá hiệu quả sorafenib trên đối tượng bệnh nhân Châu Á p=0,53 [2].

$\epsilon$  : độ chính xác tương đối (giá trị này từ 0,01 đến 0,20; chúng tôi lấy giá trị này là 0,15).

$$n = 1,96^2 \frac{0,47}{0,2^2 \cdot 0,53} = 85,16$$

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên chúng tôi tính toán được cỡ mẫu lý thuyết là 85,16 làm tròn 86 bệnh nhân. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi thu thập được 110 bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

### 2.2.4. Các bước tiến hành

#### 2.2.4.1. Lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Đối với bệnh nhân hồi cứu:
  - + Lập danh sách các ca bệnh UTGNP được điều trị sorafenib trong giai đoạn từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2015.
  - + Đánh giá theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để chọn ra các ca bệnh có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Thông tin thu thập dựa trên hồ sơ bệnh án lưu trữ tại kho hồ sơ phòng kế hoạch tổng hợp của địa điểm nghiên cứu.

+ Thu thập số liệu và thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

+ Để hạn chế yếu tố nhiễu do ghi nhận trong hồ sơ hồi cứu, bên cạnh lựa chọn bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, chúng tôi chọn những bệnh nhân được điều trị bởi các bác sĩ chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm, trình độ từ thạc sĩ trở lên.

- Đối với những bệnh nhân tiên cứu

+ Bệnh nhân UTGNP điều trị sorafenib từ tháng 1/2016 đáp ứng đủ tiêu chuẩn sẽ được đưa vào nghiên cứu.

+ Nghiên cứu viên trực tiếp thăm khám, theo dõi, đánh giá, thu thập thông tin của người bệnh.

+ Thu thập số liệu và thông tin người bệnh theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được sử dụng sorafenib với liều khởi điểm tối thiểu 400 mg/ngày, tối đa 800 mg/ngày. Bác sĩ điều trị là người quyết định liều thuốc khởi điểm. Cách sử dụng thuốc như sau:

+ Thuốc được sử dụng sau bữa ăn nhẹ ít mỡ.

+ Đánh giá độc tính của thuốc sau 2 tuần điều trị :

○ Nếu xuất hiện độc tính: chỉnh liều thuốc theo từng mức độ độc tính (xem phần xử trí các tình huống thường gặp trong quá trình điều trị).

○ Nếu không xuất hiện độc tính : tăng liều thuốc lên tối đa 800 mg/ngày đối với các trường hợp sử dụng liều thuốc khởi điểm 400 mg hoặc 600 mg/ngày.

+ Thời gian dùng thuốc : được chỉ định đến khi bệnh tiến triển, không còn lợi ích lâm sàng hoặc xuất hiện độc tính không kiểm soát được.

- Thông tin của người bệnh được thu thập tại các thời điểm :
  - + Thời điểm bắt đầu điều trị sorafenib.
  - + Trong quá trình điều trị sorafenib.
  - + Thời điểm kết thúc điều trị sorafenib.
  - + Thời điểm kết thúc theo dõi: xác định là thời điểm người bệnh tử vong *hoặc* thời điểm cuối cùng có thông tin của người bệnh *hoặc* ngày kết thúc theo dõi của nhóm nghiên cứu (ngày 31/11/2018).

#### 2.2.4.2. Đánh giá một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

##### \* Đặc điểm chung

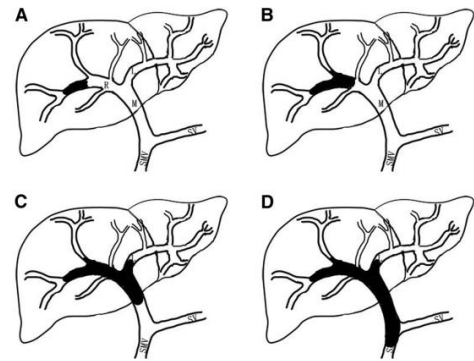
- Đặc điểm tuổi, giới, tiền sử điều trị tại chỗ trước nghiên cứu.
- Tình trạng viêm gan virus B: xác định VGB khi HbsAg dương tính.
- Tình trạng viêm gan virus C: xác định VGC khi anti-HCV dương tính.
- Chỉ số toàn trạng tại thời điểm nghiên cứu: được đánh giá theo thang điểm ECOG (Nhóm hợp tác ung thư miền đông) mức độ 0, 1, 2 (*Phụ lục*) [109].
- Đặc điểm u gan : đánh giá dựa vào CLVT ổ bụng 64 dãy *hoặc* CHT gan (kết quả được đọc bởi các bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện K và bệnh viện Đại học Y Hà Nội có kinh nghiệm làm việc 5 năm trở lên).
  - + Vị trí, số lượng.
  - + Kích thước (dựa vào đường kính lớn nhất của tổn thương).
  - + Huyết khối tĩnh mạch cửa.
  - + Phân typ huyết khối tĩnh mạch cửa: 4 typ dựa vào phân loại của Cheng.

Typ 1: huyết khối ở nhánh phân thụ của tĩnh mạch cửa (A)

Typ 2: huyết khối ở nhánh phải hoặc trái của tĩnh mạch cửa (B)

Typ 3: huyết khối thân tĩnh mạch cửa (C)

Typ 4: huyết khối lan tới tĩnh mạch mạc treo tràng trên (D)



**Hình 2.1. Phân loại các typ huyết khối tĩnh mạch cửa của Cheng [110]**

- Đặc điểm di căn xa ngoài gan: đánh giá dựa vào phim CLVT ngực, bụng, xạ hình xương (áp dụng tùy vào vị trí di căn).

+ Tình trạng di căn xa ngoài gan: Có/ Không.

+ Vị trí di căn: phổi, phúc mạc, xương, mô mềm, hạch, tuyến thượng thận...

+ Kích thước tổn thương: tính bằng kích thước lớn nhất của tổn thương di căn, riêng đối với di căn hạch tính bằng đường kính trục ngắn.

+ Số lượng vị trí di căn ngoài gan.

- Đặc điểm chẩn đoán tại thời điểm nghiên cứu:

+ Giai đoạn C theo tiêu chuẩn Barcelona (*phụ lục*).

+ Bệnh tiến triển sau điều trị tại chỗ: theo tiêu chuẩn của JSH (*phụ lục*).

+ Bệnh tái phát di căn.

- Nồng độ AFP trước điều trị (ng/ml)

+ Bình thường  $\leq 20$  ng/mL

+ Tăng  $> 20$  ng/mL

+ AFP trung vị (Min- Max)

- Chức năng gan theo Child-Pugh tại thời điểm nghiên cứu [17] (*phụ lục*)

+ Child-Pugh A xác định từ 5-6 điểm

- + Child-Pugh B xác định từ 7-9 điểm
- + Child-Pugh C xác định từ 10-15 điểm

- Độ ALBI trước điều trị:

Cách tính độ ALBI: dựa vào nồng độ albumin và bilirubin toàn phần trước điều trị, tất cả bệnh nhân được tính điểm ALBI được tính theo công thức sau [100]:

$$\text{Điểm ALBI} = (\log_{10} \text{bilirubin} \times 0,66) - (\text{albumin} \times 0,085)$$

(bilirubin (mcmol/l) và albumin (g/l))

Phân độ điểm ALBI được chia thành 3 độ:

**Bảng 2.1. Phân độ ALBI**

<b>ĐỘ ALBI</b>	<b>Điểm ALBI</b>
I	$\leq -2,6$
II	$> 2,6$ và $\leq -1,39$
III	$> -1,39$

- Men gan trước điều trị: đánh giá dựa vào nồng độ AST/ALT (UI/L) chia thành 2 mức độ:  $>80$  UI/L và  $<80$  UI/L, trung vị [94].

- Các chỉ số khác: Hb (g/l), Bạch cầu (G/l), Tiểu cầu (G/l), đông máu cơ bản.

\* *Đặc điểm điều trị*

- Liều thuốc sorafenib sử dụng khởi điểm: 400 mg, 600 mg, 800 mg.
- Có tăng giảm liều trong quá trình điều trị hay không:
  - + Lý do tăng liều.
  - + Lý do giảm liều.
- Số đợt điều trị (4 tuần điều trị gọi là 1 đợt).
- Lý do ngừng điều trị: do bệnh tiến triển *hoặc* do độc tính.
- Phương pháp điều trị bước 2 sau thất bại với sorafenib.

### 2.2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị

#### \* Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

- Được thực hiện sau mỗi 8 tuần điều trị (sau 2 đợt điều trị) dựa vào khám lâm sàng, CLVT ổ bụng 64 dãy hoặc CHT gan 1.5 tesla, và các xét nghiệm đặc hiệu khác tùy vị trí di căn (Ví dụ : cắt lớp vi tính ngực nếu có di căn phổi, xạ hình xương nếu có di căn xương...), dựa vào tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Tiêu chuẩn RECIST 1.1 dùng để đánh giá đáp ứng cụ thể như sau:

+ Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT): Tổn thương đích biến mất hoàn toàn sau điều trị.

+ Đáp ứng một phần (ĐUMP): Giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương ban đầu.

+ Bệnh giữ nguyên (BGN): Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.

+ Bệnh tiến triển (BTT): Tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị.

- Một số quy ước về tổn thương đích được lựa chọn để đánh giá đáp ứng:

+ Đối với tổn thương gan :

- Đường kính lớn nhất tổn thương  $\geq 10$  mm.
- Có ngấm thuốc tương phản.
- Chưa điều trị các biện pháp tại chỗ trước đó.

+ Đối với các tổn thương ngoài gan:

○ *Tổn thương đo được*: Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất  $\geq 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $\geq 10$  mm bằng chụp CLVT.

○ *Tổn thương không đo được*: Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất < 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc < 10 mm bằng chụp CLVT).

○ *Tổn thương đích*: Là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu  $\geq 20$ mm bằng các phương pháp thông thường hoặc trên 10 mm bằng chụp CLVT cắt lớp, mỗi cơ quan lấy tối đa là 5 tổn thương là tổn thương đích, tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện, lấy tổng đường kính của các tổn thương chọn làm tổn thương đích để làm cơ sở đánh giá đáp ứng, các tổn thương đã được tia xạ trước đó không được xem là tổn thương đích. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

○ *Tổn thương không phải đích*: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.

- Chỉ số đánh giá đáp ứng thuốc bao gồm:

+ ĐUHT, ĐUMP, BGN, BTT.

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate- DCR): Được tính là tổng của ĐUHT, ĐUMP và BGN tồn tại trong thời gian ít nhất 4 tuần

### \* **Đáp ứng theo AFP**

Bệnh nhân được chia 3 nhóm đáp ứng theo AFP dựa vào AFP trước điều trị sorafenib và AFP sau 2 đợt điều trị sorafenib [111]:

- Bình thường: AFP trước điều trị  $\leq 20$  ng/ml và AFP sau điều trị  $\leq 20$  ng/ml.

- Đáp ứng: AFP trước điều trị  $> 20$  ng/mL và AFP sau điều trị giảm  $\geq 50\%$ .

- Không đáp ứng: AFP trước điều trị  $> 20$  ng/ml và AFP sau điều trị giảm  $< 50\%$  hoặc tăng AFP hoặc AFP trước điều trị  $< 20$  ng/ml nhưng sau điều trị AFP  $> 20$  ng/ml.

### \* **Đánh giá thời gian sống thêm**

- Để đánh giá thời gian sống thêm chúng tôi xác định các mốc thời gian sau:

+ Ngày bắt đầu điều trị: là ngày người bệnh bắt đầu uống thuốc sorafenib.

+ Ngày bệnh tiến triển: là ngày xác nhận bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

+ Ngày chết của bệnh nhân: là ngày người bệnh chết vì bất kỳ nguyên nhân gì (lấy ngày dương lịch).

Cách nhóm nghiên cứu xác định ngày chết như sau:

○ Với bệnh nhân không có số điện thoại liên lạc: Gửi thư mời bệnh nhân đến khám lại và đánh giá kết quả điều trị theo mẫu in sẵn. Thư được gửi đến gia đình bệnh nhân theo địa chỉ liên hệ trong bệnh án hoặc tra trên danh bạ điện thoại tìm số điện thoại của gia đình có địa chỉ gần nhất với bệnh nhân hoặc gọi theo số điện thoại xã, phường hỏi thăm thông tin của bệnh nhân.

○ Với bệnh nhân có số điện thoại liên lạc: trực tiếp trao đổi với bệnh nhân hoặc gia đình bệnh nhân qua điện thoại.

+ Ngày có thông tin cuối cùng: là ngày cuối cùng nhóm nghiên cứu nắm được thông tin của bệnh nhân.

+ Ngày kết thúc theo dõi: là ngày nhóm nghiên cứu ngừng thu thập số liệu (ngày 31/11/2018).

### - **Đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS – Progression free survival)**

+ Thời gian PFS được tính theo công thức :  $PFS \text{ (tháng)} = (\text{Ngày bệnh tiến triển} - \text{ngày bắt đầu điều trị}) / 30,45$ .

+ Các chỉ số PFS được đánh giá bao gồm: PFS trung vị (tháng), khoảng tin cậy (CI 95%), tỷ lệ PFS tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm.



### - **Đánh giá thời gian sống toàn bộ (OS - Overall survival)**

Thời gian OS được tính theo công thức:

+ *Nếu bệnh nhân đã chết:*

$$OS \text{ (tháng)} = (\text{Ngày chết} - \text{Ngày bắt đầu điều trị}) / 30,45.$$

+ *Nếu bệnh nhân còn sống:*

$$OS \text{ (tháng)} = (\text{Ngày kết thúc theo dõi} - \text{Ngày bắt đầu điều trị}) / 30,45.$$

+ *Nếu bệnh nhân mất thông tin:*

$$OS \text{ (tháng)} = (\text{Ngày có thông tin cuối cùng} - \text{Ngày bắt đầu điều trị}) / 30,45.$$

Các chỉ số về OS được đánh giá bao gồm: OS trung vị (tháng), CI 95%, tỷ lệ OS tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm.

- **Đánh giá tác dụng không mong muốn (độc tính):** được thực hiện trong suốt quá trình điều trị, đợt đầu tiên được thực hiện mỗi 2 tuần, sau đó đánh giá mỗi 4 tuần dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu và sinh hóa để đánh giá các tác dụng phụ trên da, huyết áp, trên hệ tạo huyết, chức năng gan thận. Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ đều được ghi nhận.

+ Đánh giá độc tính của sorafenib dựa theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 4.0 của viện ung thư quốc gia Mỹ chia thành các mức độ: độ 0, độ 1, độ 2, độ 3, độ 4 [112] (*phụ lục*).

+ Độc tính nghiêm trọng được xác định là độc tính đe dọa đến tính mạng, phải dùng thuốc điều trị (độc tính độ 4).

+ Đánh giá mối liên quan độc tính với liều thuốc khởi điểm.

#### 2.2.4.4. *Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị*

Các yếu tố đưa vào đánh giá sự ảnh hưởng đến kết quả điều trị (tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian TTP, thời gian OS) bao gồm:

- Giới tính: Nam, nữ.

- Tuổi: >40, dưới 40

- Tình trạng viêm gan virus B, viêm gan virus C.
- Chỉ số toàn trạng trước điều trị.
- Nồng độ AFP trước điều trị:  $\geq 20$  ng/ml,  $< 20$  ng/ml.
- Số lượng u gan: đơn ổ, đa ổ.
- Kích thước u gan:  $> 60$  mm,  $\leq 60$  mm.
- Tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa: Có/ Không.
- Tình trạng di căn xa ngoài gan: Có/ Không.
- Nồng độ men gan trước điều trị:  $> 80$  UI/l và  $\leq 80$  UI/l [94].
- Chức năng gan theo Child-Pugh A, B.
- Chức năng gan theo độ ALBI: độ 1, độ 2, độ 3.
- Liều thuốc sử dụng khởi đầu: liều chuẩn 800 mg/ngày và dưới liều chuẩn 800 mg/ngày.
- Ảnh hưởng của một số độc tính:
  - Phản ứng da tay chân (Hand foot skin reaction - HFSR).
  - Mệt mỏi.
  - Tăng huyết áp.
  - Viêm miệng.
  - Ỉa chảy.
  - Độc tính tăng men gan.

### ***2.2.5. Xử trí các tình huống thường gặp trong quá trình điều trị***

#### **\* Xử trí tác dụng không mong muốn (độc tính) thường gặp**

- Đối với nhóm hồi cứu: các tác dụng không mong muốn và cách xử lý được ghi nhận thông qua hồ sơ bệnh án
- Đối với nhóm tiến cứu, việc trao đổi thông tin và hỗ trợ tối đa cho bệnh nhân và gia đình người bệnh từ phía nhân viên y tế là điều thiết yếu để phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn và xử trí kịp thời.

**Cách xử trí:**

Độ 1: Không cần chỉnh liều

Độc tính từ độ 2 trở lên: cách xử trí và chỉnh liều cụ thể như sau

**Bảng 2.2. Cách xử trí một số độc tính thường gặp**

<b>Độc tính</b>	<b>Mức độ và cách xử trí</b>
Độc tính trên da	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Độ 2:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lần 1: Tiếp tục điều trị, phối hợp các thuốc điều trị tại chỗ. Giảm 1 mức độ liều (200 mg), đánh giá lại sau 7 ngày.</li> <li>• Không cải thiện trong 7 ngày hoặc xuất hiện lần 2 và 3: Ngừng điều trị cho đến khi độc tính về độ 0-1, khi điều trị lại giảm 2 mức độ liều.</li> <li>• Lần 4: Ngừng điều trị.</li> </ul> </li> <li>- Độ 3               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lần 1: Ngừng điều trị cho đến khi độc tính về độ 0-1, khi điều trị lại giảm 2 mức độ liều (400 mg).</li> <li>• Lần 2: Ngừng điều trị cho đến khi độc tính về độ 0-1, khi điều trị lại giảm 2 mức độ liều (400 mg).</li> <li>• Lần 3: Ngừng điều trị.</li> </ul> </li> </ul>
Độc tính trên gan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Độc tính <math>\geq</math> độ 3 hoặc AST/ALT <math>&gt;3</math> lần so với bình thường kèm bilirubin <math>&gt;2</math> lần mà không có nguyên nhân khác: ngừng điều trị.</li> </ul>
Tăng huyết áp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Độ 2 không có triệu chứng: Điều trị thuốc hạ áp, tiếp tục điều trị theo liệu trình và theo dõi huyết áp.</li> <li>- Độ 2 có triệu chứng hoặc Độ 3: Trì hoãn điều trị đến khi hồi phục hoặc huyết áp tâm trương <math>&lt;90</math> mmHg, phối hợp điều trị thuốc hạ áp và giảm 1 mức độ liều (200mg).</li> <li>- Độ 4: ngừng điều trị</li> </ul>

Độc tính khác không liên quan đến hệ tạo huyết	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Độ 2: Tiếp tục điều trị và giảm 1 mức độ liều (200mg).</li> <li>- Độ 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lần 1: Trì hoãn điều trị đến khi độc tính <math>\leq</math> độ 2, giảm 1 mức độ liều (200 mg).</li> <li>• Không hồi phục trong 7 ngày hoặc xuất hiện lần 2, lần 3: Trì hoãn điều trị đến khi độc tính <math>\leq</math> độ 2, giảm 2 mức độ liều (400mg).</li> <li>• Lần 3: Trì hoãn điều trị đến khi độc tính <math>\leq</math> độ 2, giảm 3 mức độ liều (600mg)</li> </ul> </li> <li>- Độ 4: Ngừng điều trị.</li> </ul>
--	---

Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như các kem bôi làm mềm da, thuốc mỡ làm mềm da, kem làm dịu da chứa kẽm oxide và magnesium silicate, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc chống nôn, chống tiêu chảy...

#### \* Bệnh tiến triển trong quá trình điều trị

- Nếu chỉ số toàn trạng còn tốt (PS từ 0-2 điểm), chức năng gan tốt chỉ định điều trị bước 2 (được chỉ định tùy theo điều kiện sẵn có của cơ sở điều trị: regorafenib, nivolumab, thalidomide, capecitabin...)

- Nếu chỉ số toàn trạng kém, Child-Pugh C: chăm sóc nâng đỡ đơn thuần.

### 2.3. Phân tích số liệu

Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê được áp dụng bao gồm:

- Mô tả: trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max.

- Kiểm định so sánh: đối với biến định tính sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher; đối với biến định lượng so sánh các giá trị trước và sau bằng test t ghép cặp.

- Tính thời gian sống bằng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.

- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

- 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% ( $p=0,05$ ), tỷ suất nguy cơ (Hazard Ratio - HR).

#### **2.4. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Đây là nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp điều trị, thuốc sorafenib đã được đưa vào hướng dẫn điều trị UTGNP của Bộ Y Tế Việt Nam.

- Lợi ích mà nghiên cứu mang lại: Hiện nay đối với UTGNP giai đoạn muộn hoặc tái phát di căn, các thuốc hóa chất toàn thân hầu như không có hiệu quả, việc sử dụng sorafenib đã mang lại cơ hội cho những bệnh nhân giai đoạn này. Tuy nhiên, chi phí điều trị luôn là thách thức đối với thầy thuốc và người bệnh, việc nghiên cứu hiệu quả của thuốc và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị là điều cần thiết, với mong muốn trước hết cải thiện kết quả điều trị, sau đó là xác định thực sự đâu là những đối tượng có thể hưởng lợi từ phương pháp điều trị này.

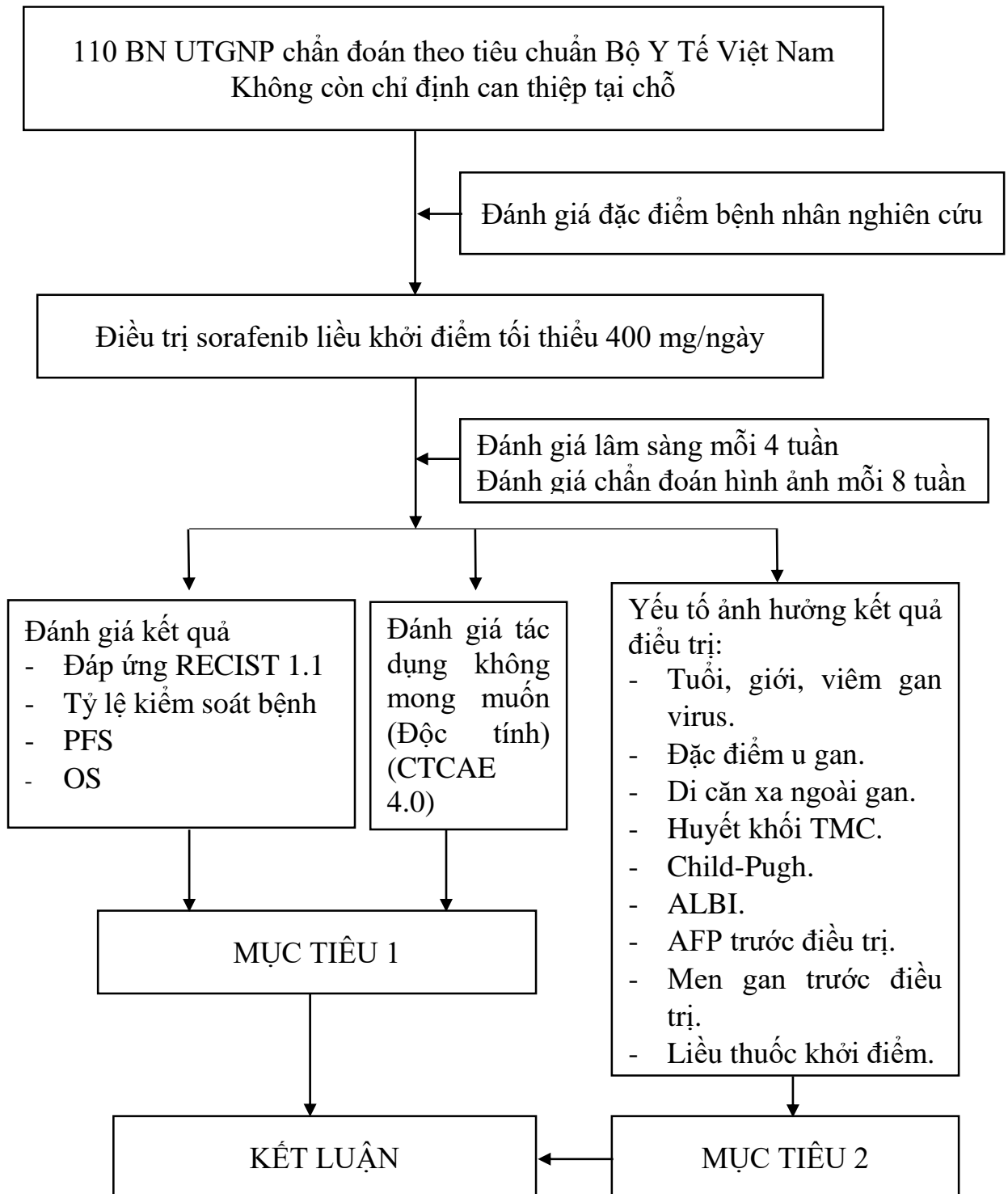
- Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hoá và bảo mật kỹ càng.

- Người thực hiện đề tài là người quản lý và chịu trách nhiệm bảo mật mã số cá nhân của đối tượng nghiên cứu, có quyền xem xét và công bố kết quả nghiên cứu.

- Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác.

- Nghiên cứu được sự chấp nhận của các cấp lãnh đạo trường và bệnh viện, của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (Quyết định số 129/HĐĐĐĐHYHN ngày 4/10/2017).

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1-2010 đến 11-2018, nghiên cứu được thực hiện trên 110 bệnh nhân (35 trường hợp hồi cứu, 75 trường hợp tiến cứu) chúng tôi thu được các kết quả sau:

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm chung

*Bảng 3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu*

Đặc điểm (n=110)	Số BN	%
<b>Giới (n=110)</b>		
Nam	102	92,7
Nữ	8	7,3
Tỷ lệ Nam/ Nữ	12,9 / 1	
<b>Tuổi- trung bình</b>	57,9 ± 11,4 (Min: 21, Max: 80)	
<b>Tình trạng viêm gan virus (n=110)</b>		
VGB	83	75,5
VGC	4	3,6
VGB và VGC	1	0,9
Không VGB và VGC*	22	20,0
<b>Đặc điểm chẩn đoán (n=110)</b>		
Giai đoạn BCLC C	62	56,4
Tái phát di căn xa	44	40,0
Thất bại sau can thiệp tại chỗ	4	3,6

<b>Đặc điểm (n=110)</b>		<b>Số BN</b>	<b>%</b>
<b>Child-Pugh (n=110)</b>			
A	5 điểm	84	76,4
	6 điểm	15	13,7
B	7 điểm	5	4,5
	≥8 điểm	6	5,4
<b>Độ ALBI (n=110)</b>			
Độ 1		39	35,4
Độ 2		65	59,1
Độ 3		6	5,5
<b>Chỉ số toàn trạng ECOG (n=110)</b>			
0		93	84,5
1		17	15,5
<b>Vị trí u gan (n=110)</b>			
Không có u		6	5,4
Gan phải		41	37,3
Gan trái		12	10,9
Cả 2 thùy		51	46,4
<b>Số lượng u gan (n= 104)**</b>			
1		28	26,1
2		14	12,6
3		6	5,4
4		2	1,8
≥ 5		54	48,6
<b>Kích thước u gan (mm)</b>		Trung vị: 60	Min: 5 Max: 170
>60 mm		51	49,0
≤60 mm		53	51,0



<b>Đặc điểm (n=110)</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
<b>Đặc điểm lan tràn u (n=110)</b>		
Huyết khối TMC	42	38,2
Di căn xa	61	55,5
Huyết khối TMC và di căn xa	20	18,2
<b>Số lượng vị trí di căn ngoài gan (n=110)</b>		
0	49	44,5
1	42	38,2
2	12	10,9
≥3	7	6,4
<b>AFP trước điều trị- ng/ml (n=110)</b>		
<20	24	21,8
≥20	86	78,2
Trung vị (khoảng)	423,1 (1,05- 121.000)	
<b>Men gan (AST/ALT) trước điều trị (n=110)</b>		
>80 UI/L	36	32,7
≤80 UI/L	74	67,3
<b>Tiền sử điều trị tại chỗ (n=110)</b>		
Có	51	46,4
Không	59	53,6
<b>Phương pháp điều trị tại chỗ trước nghiên cứu</b>		
Phẫu thuật	29	26,1
TACE	33	29,7
RFA	8	7,2
Tiêm cồn	4	3,6
Xạ trị	4	3,6

<b>Đặc điểm (n=110)</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
<b>Số phương pháp điều trị trước sorafenib (n=51)</b>		
1	33	64,7
2	12	23,5
3	5	9,8
4	1	2,0
<b>Khoảng thời gian từ điều trị ban đầu đến khi vào nghiên cứu (tháng)- trung vị (khoảng)</b>	13 (1 - 90)	

\* 10 BN có tiền sử uống rượu, trong đó 5 BN nhiễm VGB, 5 BN không VGB và không VGC.

\*\* 6 BN không có u gan do bệnh tái phát di căn xa sau phẫu thuật cắt gan.

#### **Nhận xét :**

- Nam giới chiếm đa số 92,7%, chủ yếu VGB 75,5%.
- Đa số BN chẩn đoán giai đoạn BCLC (56,4%), Child-Pugh A chiếm đa số với 90,1%. ALBI độ 2 chiếm đa số với 59,1%.
- Chỉ số toàn trạng PS=0 chiếm đa số (84,5%).
- U gan chủ yếu lan toả 2 thùy (46,4%), kích thước u gan trung vị là 60mm, 38,2% BN có huyết khối TMC, 55,5% di căn xa ngoài gan.
- Có 78,2% BN AFP tăng cao trước điều trị, tỷ lệ BN có men gan trên 80 UI/L chiếm tỷ lệ thấp 32,7%.
- Có 46,4% BN có tiền sử can thiệp tại chỗ trước nghiên cứu chủ yếu là phẫu thuật và TACE. Thời gian từ khi điều trị can thiệp tới khi vào nghiên cứu trung vị 18 tháng.

### 3.1.2. Đặc điểm điều trị

**Bảng 3.2. Đặc điểm điều trị bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	Số BN	%
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	43,7
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 <sup>a</sup>	13	11,8
Giảm liều trong quá trình điều trị <sup>b</sup>	29	26,4
Điều trị bước 2 <sup>c</sup>	6	5,4

<sup>a</sup>8/13 BN dùng liều khởi điểm 400 mg. <sup>b</sup>19/29 BN dùng liều khởi điểm 800

mg. <sup>c</sup>Các phương pháp điều trị bước 2 : *stivarga* (1BN), *nivolumab* (2BN), *thalidomide* (1BN), *capecitabin* (1BN), *imatinib* (1BN).

#### Nhận xét :

- Số đợt điều trị trung vị là 6,3 đợt, liều thuốc khởi điểm trung vị 600 mg, cao nhất là nhóm 800 mg/ngày (43,7%), liều thuốc trung bình 600 mg.

- Có 11,8% BN tăng liều, trong đó 8/13 BN dùng liều khởi điểm 400 mg.

- Có 26,4% BN giảm liều trong quá trình điều trị, trong đó 19/29 BN dùng liều khởi điểm 800 mg.

- Sáu BN tiến triển sau sorfenib được điều trị bước 2.

\* **Đặc điểm thông tin BN và thời gian theo dõi****Bảng 3.3. Đặc điểm thông tin bệnh nhân và thời gian theo dõi**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
<b>Tình trạng bệnh nhân</b>		
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
<b>Thời gian theo dõi (tháng)</b>		
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, trung bình 11 tháng, dài nhất 73,8 tháng, ngắn nhất 1 tháng.

- Tỷ lệ bệnh nhân có thông tin 90%.

- Tại thời điểm kết thúc theo dõi, tỷ lệ BN còn sống 23,6%, tỷ lệ bệnh nhân tử vong 66,4%, 80,9% đã ra viện, 19,1% BN đang điều trị.

## 3.2. Kết quả điều trị

### 3.2.1. Kết quả đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

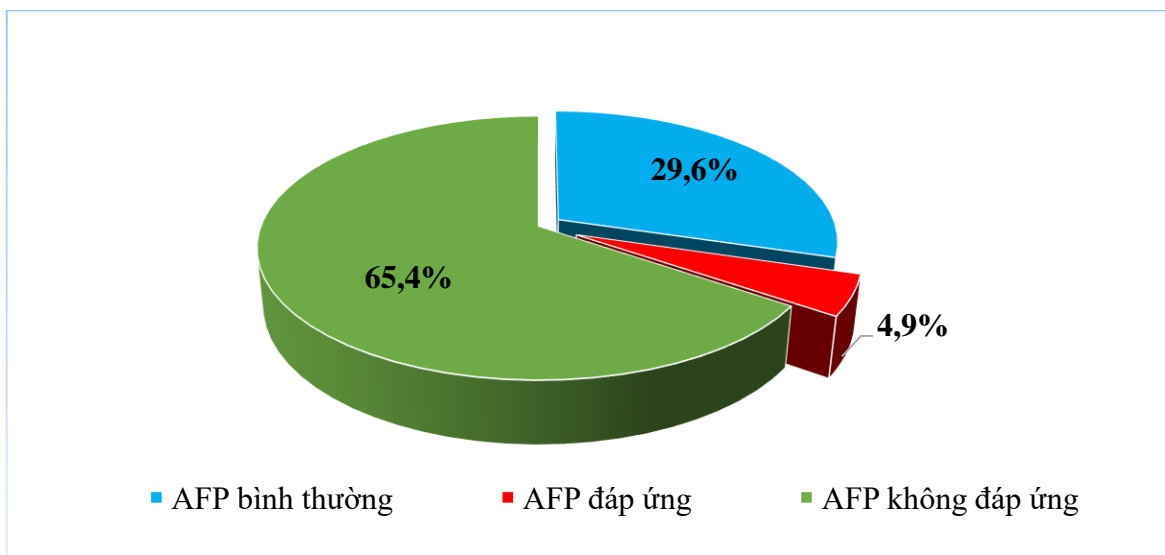
**Bảng 3.4. Tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1**

Đáp ứng RECIST 1.1	Số BN	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	5	4,5
Bệnh giữ nguyên	60	54,5
Bệnh tiến triển	45	41,0
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	65	<b>59,0</b>
Tổng	110	100

#### Nhận xét:

Không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng 1 phần thấp (4,5%), đa số trường hợp bệnh giữ nguyên (54,4%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59%.

### 3.2.2. Đáp ứng theo AFP



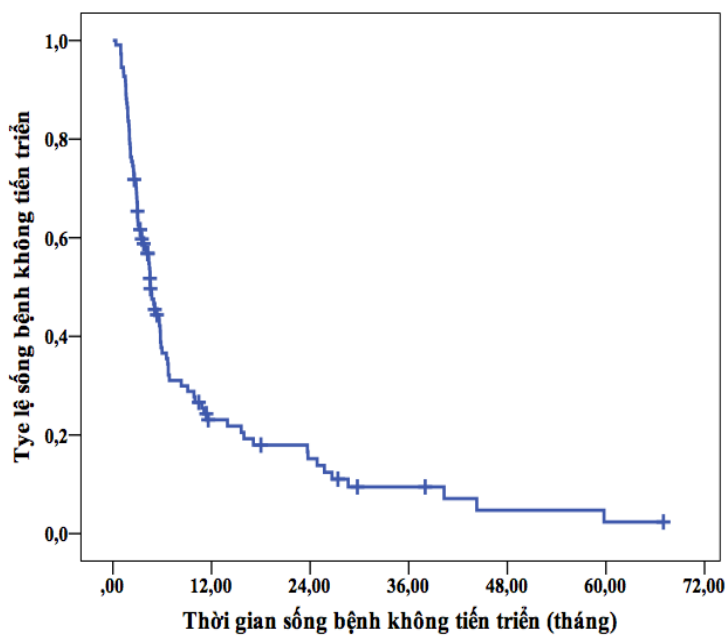
**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đáp ứng theo AFP**

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng AFP thấp (4,9%), 65,4% AFP không đáp ứng.

### 3.2.3. Kết quả thời gian sống bệnh không tiến triển

**Bảng 3.5. Thời gian sống bệnh không tiến triển**

Thời gian sống bệnh không tiến triển – PFS								
Trung vị (tháng)	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



**PFS trung vị  
4,57 tháng**

**Biểu đồ 3.2. Biểu đồ thời gian sống bệnh không tiến triển**

#### Nhận xét:

Thời gian PFS trung vị là 4,57 tháng (0,4 tháng đến 67 tháng). PFS tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng là: 23%, 14%, 10%, 5% và 2%.

\* **Đặc điểm tiên triển của bệnh****Bảng 3.6. Đặc điểm tiên triển của bệnh**

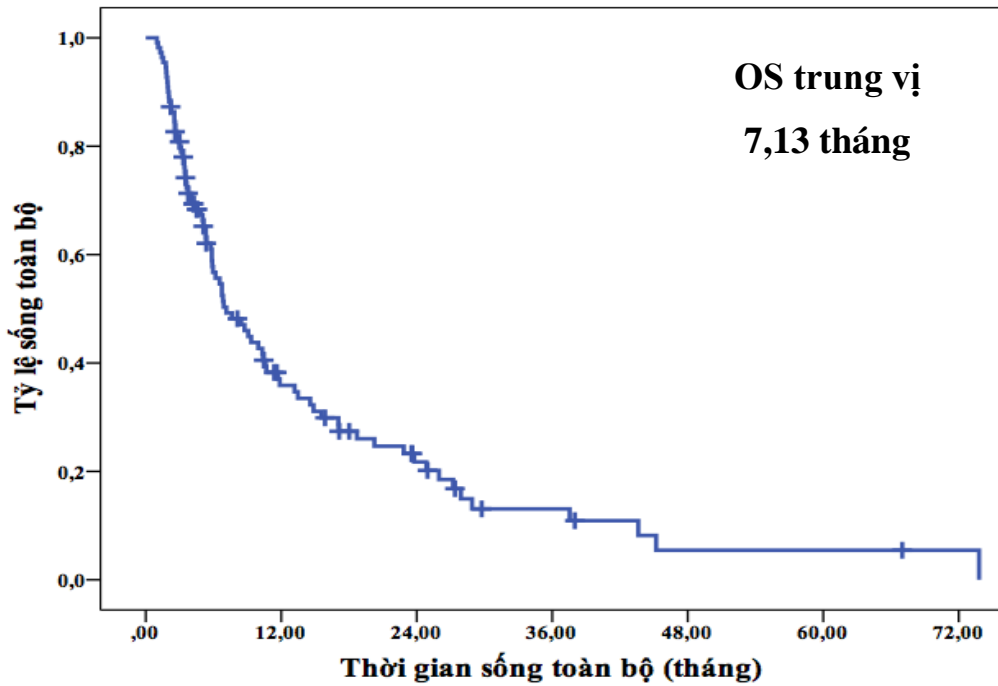
<b>Đặc điểm tiên triển (N=91)</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
<b>Tại Gan</b>		
Tăng kích thước	55	60,4
Xuất hiện tổn thương mới	8	8,8
<b>Di căn ngoài gan</b>		
Tăng kích thước	20	22,0
Xuất hiện tổn thương mới	20	20,9
Phổi	6	35,0
Hạch	8	40,0
Phúc mạc	3	15,0
Xương	2	10,0
<b>Huyết khối</b>	6	5,5
<b>Child-Pugh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

**Nhận xét:**

Tại thời điểm kết thúc theo dõi có 91 BN bệnh tiên triển, chủ yếu tiên triển tại gan (60,4%), 25,3% chức năng gan chuyển Child-Pugh C.

**3.2.4. Thời gian sống toàn bộ****Bảng 3.7. Thời gian sống toàn bộ**

<b>Thời gian sống toàn bộ- OS</b>								
Trung vị (tháng)	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 3.3. Thời gian sống toàn bộ**

**Nhận xét:**

- Thời gian OS trung vị là 7,13 tháng (1 tháng đến 73,8 tháng).
- Tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 36%, 20%, 13%, 5%, 5%.

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

**\* Đặc điểm chung về độc tính**

**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%), tỷ lệ trì hoãn điều trị do độc tính chiếm 22,7%, không có BN nào phải ngừng điều trị do độc tính.



\* **Độc tính trên toàn thân****Bảng 3.9. Độc tính trên toàn thân**

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

**Nhận xét:**

Độc tính toàn thân gặp nhiều nhất là mệt mỏi (25,5%), tiếp đến tăng huyết áp (6,4%), sút cân (0,9%) chủ yếu gặp độ 1, độ 2. Độc tính độ 3 gặp mệt mỏi (7,3%), tăng huyết áp (0,9%), không có độc tính độ 4.

\* **Độc tính trên da****Bảng 3.10. Độc tính trên da**

Độc tính (N=110)	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
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

**Nhận xét:**

Phản ứng da tay chân chiếm tỷ lệ cao nhất với 36,4%, gặp chủ yếu độ 1 và độ 2, tỷ lệ gặp độc tính độ 3 thấp 6,4%, không có độc tính độ 4. Các độc tính trên da khác ít gặp (dưới 2%).

\* **Độc tính trên hệ tiêu hoá****Bảng 3.11. Độc tính trên hệ tiêu hoá**

Độc tính (N=110)	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
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

**Nhận xét:**

Độc tính trên hệ tiêu hoá gặp nhiều nhất là tăng men gan (32,7%), tiếp đến là ỉa chảy (10,0%), viêm miệng (6,4%). Độc tính chủ yếu độ 1, 2, độc tính độ 3 chỉ gặp 2,7% BN tăng men gan.

\* **Độc tính trên hệ tạo huyết****Bảng 3.12. Độc tính trên hệ tạo huyết**

Độc tính (N=110)	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
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

**Nhận xét:**

Độc tính trên hệ tạo huyết gặp chủ yếu là hạ tiểu cầu (11,8%), giảm bạch cầu và thiếu máu ít gặp (<2%), chủ yếu độc tính độ 1, độ 2, 1 BN giảm tiểu cầu độ 3.

**\* Các biến cố trong quá trình điều trị**

**Bảng 3.13. Các biến cố khác trong quá trình điều trị**

<b>Biến cố (N=110)</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
Sốt không rõ nguyên nhân	1	0,9
Viêm đường mật	1	0,9
Viêm phổi	1	0,9
Ho máu	1	0,9
Nôn máu do giãn tĩnh mạch thực quản	3	0,9

**Nhận xét:**

Các biến cố khác gặp trong quá trình điều trị ít bao gồm: sốt không rõ nguyên nhân (1BN), viêm đường mật (1 BN), viêm phổi (1 BN), ho máu (1 BN), nôn máu do giãn tĩnh mạch thực quản (3 BN).

**\* Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính**

**Bảng 3.14. Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính**

<b>Độc tính (N=110)</b>	<b>Thời gian xuất hiện (ngày)</b>		<b>Thời gian kéo dài (đợt)</b>	
	<b>Trung vị</b>	<b>CI 95%</b>	<b>Trung vị</b>	<b>CI 95%</b>
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 các độc tính trung vị từ 15 đến 30 ngày, thời gian kéo dài các độc tính trung vị từ 1 đến 2 đợt điều trị.

**\* Liên quan liều thuốc khởi điểm với độc tính**

**Bảng 3.15. Mối liên quan giữa liều thuốc khởi điểm với độc tính**

Độc tính	Số BN	Liều thuốc sorafenib khởi điểm			p
		400 mg	600 mg	800 mg	
HFSR	40	6 (15)	8 (20)	26 (65)	<b>0,001</b>
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)	<b>0,022</b>
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

**Nhận xét:**

- Không có sự liên quan giữa liều thuốc khởi điểm với độc tính tăng men gan, mệt mỏi, viêm miệng, ỉa chảy, giảm tiểu cầu.

- Tỷ lệ xuất hiện phản ứng da tay chân tăng dần từ 15% đến 20% đến 65% theo các mức độ liều 400mg, 600mg, 800mg (p=0,001).

- Tỷ lệ xuất hiện tăng huyết áp tăng dần từ 0%, 14,3%, 85,7% theo các mức độ liều 400 mg, 600 mg, 800 mg (p=0,022).

**\* Liên quan tăng liều, giảm liều thuốc theo liều sorafenib khởi điểm**

**Bảng 3.16. Liên quan tăng liều, giảm liều thuốc với liều thuốc khởi điểm**

	Liều thuốc sorafenib khởi điểm			p
	400 mg n (%)	600 mg n (%)	800 mg n (%)	
<b>Giảm liều</b>				
Có	2 (6,9)	8 (27,6)	19 (65,5)	0,001
Không	36 (44,4)	16 (19,8)	29 (35,8)	
<b>Tăng liều</b>				
Có	8 (61,5)	4 (30,8)	1*** (7,7)	0,006
Không	30 (34,5)	20 (20,6)	47 (48,5)	

\*\*\* BN giảm liều sau 1 đợt điều trị vì độc tính, sau đó dung nạp tốt quay lại liều 800 mg/ngày.

**Nhận xét:**

Giảm liều thuốc gặp chủ yếu trên BN dùng liều khởi điểm 800 mg/ngày (65,5%). Tỷ lệ BN tăng liều thuốc gặp nhiều nhất liều khởi điểm 400 mg/ngày (61,5%).

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

#### 3.3.1. Ảnh hưởng của tuổi và giới

**Bảng 3.17. Kết quả DCR, PFS và OS theo tuổi và giới**

Kết quả	Tuổi			Giới		
	< 40 (n=9)	≥40 (n=101)	p	Nam (n=102)	Nữ (n=8)	p
<b>DCR (%)</b>	66,7	58,4	0,457	58,8	62,6	0,574
<b>Thời gian PFS</b>						
Trung vị - tháng (95% CI)	4,5 (3,4-5,6)	4,7 (4,0-5,4)	0,109	4,6 (3,9-5,2)	3,7 (0-20,4)	0,310
PFS 1 năm (%)	42	22	0,367	21	50	0,700
<b>Thời gian OS</b>						
Trung vị - tháng (95% CI)	13,5 (7,2-19,8)	6,8 (4,6-9,1)	0,184	6,8 (4,4-9,3)	23,8 (21,8- 25,7)	0,149
OS 1 năm (%)	51	35	0,212	33	75	0,220

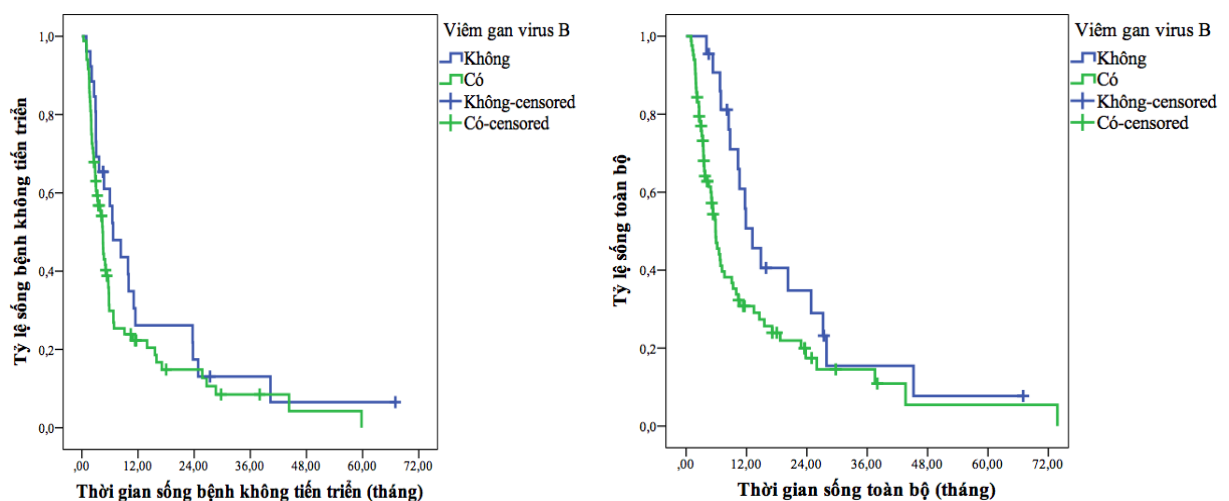
**Nhận xét:**

- Kết quả DCR, PFS không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi trên và dưới 40.
- Kết quả OS cao hơn ở nhóm tuổi trẻ dưới 40, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa.
- Kết quả DCR, PFS không có sự khác biệt giữa nam và nữ, tuy nhiên nữ giới cho OS cao hơn (trung vị 23,8 tháng so với 6,8 tháng), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.2. Ảnh hưởng của tình trạng viêm gan virus

**Bảng 3.18. Kết quả DCR, PFS và OS theo tình trạng viêm gan virus**

	Tình trạng viêm gan				p
	Không viêm gan (n=22)	VGB (n=83)	VGC (n=4)	VGB +VGC (n=1)	
<b>DCR (%)</b>	72,7	55,4	50,0	100	0,129
<b>Thời gian PFS</b>					
Trung vị - tháng (95% CI)	6,7 (3,3-10,1)	4,4 (3,5-5,4)	2,1 (0-16,4)	5,1	0,503
Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	24	23	50	100	0,237
	p=0,132				
<b>Thời gian OS</b>					
Trung vị - tháng (95% CI)	13,1 (8,7-17,1)	5,9 (4,6-7,0)	2,5 (0-20,1)	17,1	0,207
Tỷ lệ OS 1 năm (%)	51	31	50	100	<b>0,009</b>
	<b>P=0,030</b>				



**Biểu đồ 3.4. Thời gian PFS và OS theo tình trạng VGB**

**Nhận xét:**

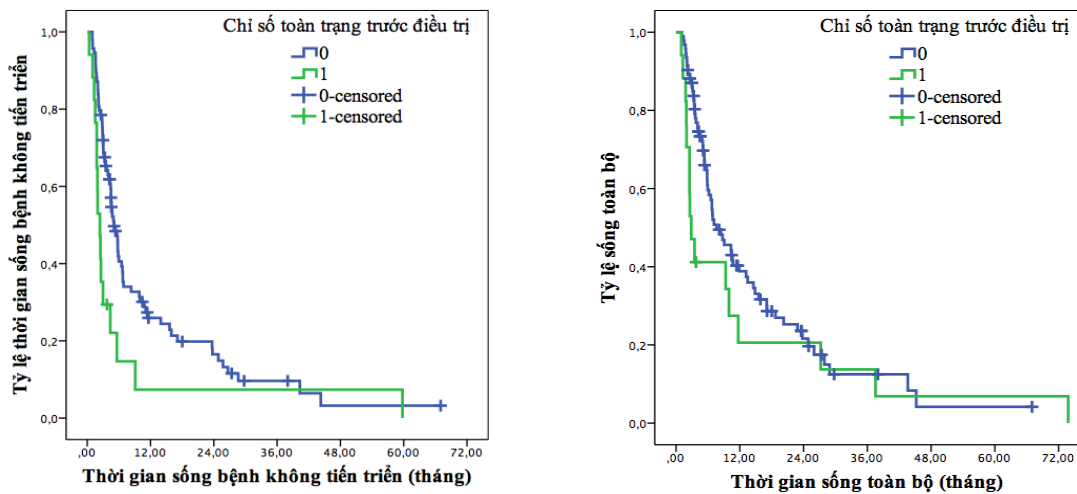
- Kết quả DCR và PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm không viêm gan, VGB, VGC và đồng nhiễm VGB+VGC.

- Kết quả OS cao nhất thuộc về nhóm đồng nhiễm VGB+VGC, tiếp đến là không viêm gan virus. Tỷ lệ OS 1 năm giảm dần theo thứ tự nhóm đồng nhiễm (100%), không viêm gan virus (51%), VGC (50%), VGB (31%), sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

- Do tỷ lệ VGC rất ít ( $n=5$ ), chúng tôi phân tích riêng nhóm không viêm gan virus và VGB. Kết quả cho thấy DCR, PFS và OS thấp hơn ở nhóm BN nhiễm VGB, sự khác biệt có ý nghĩa ở kết quả OS ( $p=0,03$ ).

**3.3.3. Ảnh hưởng của chỉ số toàn trạng trước điều trị****Bảng 3.19. Kết quả DCR, PFS và OS theo chỉ số toàn trạng trước điều trị**

Kết quả		Chỉ số toàn trạng		p
		PS=0 (n=93)	PS=1 (n=17)	
<b>DCR (%)</b>		65,6	23,5	<b>0,001</b>
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	5,1 (4,1-6,1)	2,4 (1,7-3,2)	<b>0,01</b>
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	17	9	<b>0,003</b>
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	7,7 (4,5-10,8)	2,9 (1,6-4,1)	0,184
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	22	21	0,019



**Biểu đồ 3.5. Thời gian PFS và OS theo chỉ số toàn trạng trước điều trị**  
**Nhận xét:**

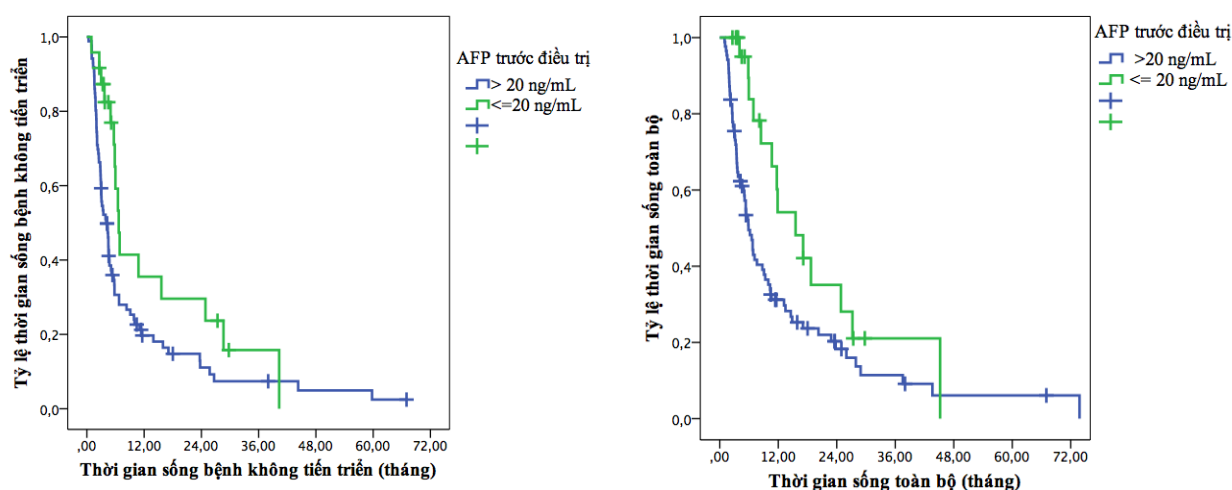
- Tỷ lệ DCR cao hơn có ý nghĩa ở nhóm PS=0 (65,6% so với 23,5%,  $p=0,001$ ).
- Thời gian PFS trung vị, tỷ lệ PFS 1 năm cao hơn có ý nghĩa ở PS=0 (PFS trung vị: 5,1 tháng so với 2,4 tháng, PFS 1 năm 17% so với 9%,  $p<0,05$ ).
- Thời gian OS trung vị, tỷ lệ OS 1 năm cao hơn ở PS=0, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa  $p>0,05$ .

### 3.3.4. Ảnh hưởng của AFP trước điều trị

**Bảng 3.20. Kết quả DCR, PFS và OS theo AFP trước điều trị**

Kết quả		AFP trước điều trị		p
		> 20 (n= 86)	≤ 20 (n= 24)	
<b>DCR (%)</b>		53,5	79,2	<b>0,024</b>
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	4,0 (2,8-5,3)	6,7 (5,5-7,8)	<b>0,024</b>
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	11,0	36,0	<b>0,002</b>
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	5,9 (4,5-7,3)	15,6 (8,5-22,6)	<b>0,023</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	18,0	39,0	<b>0,001</b>





**Biểu đồ 3.6. Thời gian PFS và OS theo nồng độ AFP trước điều trị**

**Nhận xét:** Kết quả PFS, OS trung vị cao hơn có ý nghĩa thống kê ở BN AFP  $\leq 20$  ng/mL so với BN có AFP  $>20$  ng/mL (PFS trung vị: 6,7 tháng so với 4,0 tháng, OS: 15,6 tháng so với 5,9 tháng,  $p < 0,05$ ).

### 3.3.5. Ảnh hưởng của số lượng và kích thước u gan

**Bảng 3.21. Kết quả DCR, PFS, OS theo số lượng, kích thước u gan**

Kết quả	Số lượng u gan			Kích thước u gan		
	Đơn ổ (n=28)	Đa ổ (n=76)	p	$\leq 60$ (n= 53)	$> 60$ (n= 51)	p
<b>DCR (%)</b>	64,3	55,3	0,504	64,2	51,0	0,174
<b>Thời gian PFS</b>						
Trung vị - tháng (95% CI)	4,5 (3,9-5,0)	4,5 (3,1-5,9)	0,683	5,7 (3,2-8,1)	3,4 (1,6-5,1)	<b>0,004</b>
PFS 1 năm (%)	23,0	22,0	0,727	32,0	11,0	<b>0,017</b>
<b>Thời gian OS</b>						
Trung vị - tháng (95% CI)	7,1 (1,3-12,9)	6,8 (4,1-9,6)	0,823	6,8 (4,4-9,3)	5,1 (2,4-7,8)	<b>0,002</b>
OS 1 năm (%)	37,0	34,0	0,212	33	23,0	<b>0,002</b>

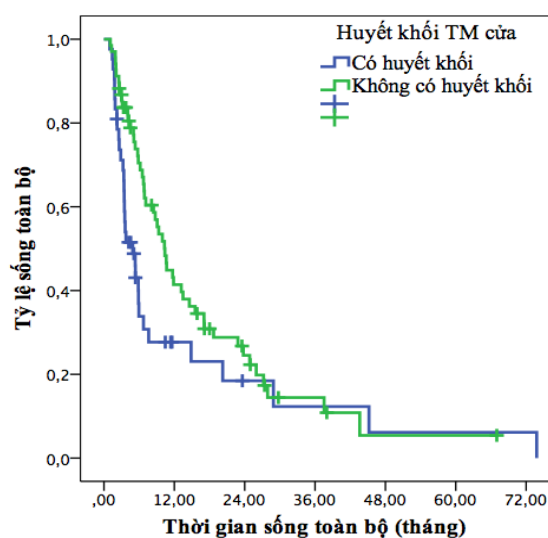
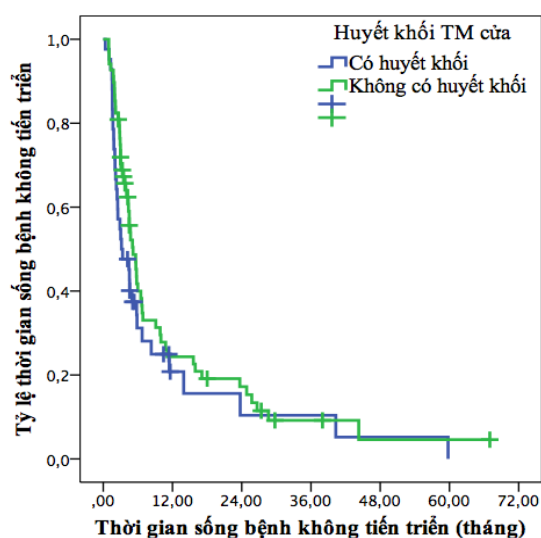
**Nhận xét:**

- Về số lượng u: kết quả DCR, PFS, OS cao hơn ở nhóm u đơn ổ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Về kích thước u: kết quả DCR, PFS, OS cao hơn ở nhóm u kích thước dưới 60 mm, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt ở PFS và OS

**3.3.6. Ảnh hưởng của tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa****Bảng 3.22. Kết quả PFS và OS theo tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa**

Kết quả		Tình trạng huyết khối TMC		p
		Có (n= 42)	Không (n= 68)	
<b>DCR (%)</b>		50,0	64,7	0,127
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	3,2 (1,1-5,2)	5,2 (3,9-6,4)	0,215
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	10	19	0,079
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	4,9 (2,8- 7,0)	10,4 (8,4- 12,4)	<b>0,045</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	17	26	<b>0,004</b>

**Biểu đồ 3.7. Kết quả thời gian PFS và OS theo tình trạng huyết khối TMC**

**Nhận xét:** Kết quả DCR, PFS, OS đều cao hơn ở nhóm BN không có huyết khối TMC, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ nhận thấy ở kết quả OS (OS trung vị 10,4 tháng so với 4,9 tháng, OS 1 năm 26% so với 17%,  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.23. Kết quả OS theo phân typ huyết khối tĩnh mạch cửa**

Typ Huyết khối TMC	Số BN (%) (n=42)	OS trung vị (tháng)	p
1	4 (9,5)	1,9	0,699
2	23 (54,8)	4,9	
3	13 (31,0)	5,3	
4	2 (4,7)	20,3	

**Nhận xét:** Trung vị thời gian OS tăng dần từ 1,9 tháng, 4,9 tháng, 5,3 tháng và 20,3 tháng theo các typ 1, 2, 3, và 4 của huyết khối TMC, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,699$ .

### 3.3.7. Ảnh hưởng của tình trạng di căn xa ngoài gan

**Bảng 3.24. Kết quả PFS và OS theo tình trạng di căn xa ngoài gan**

Kết quả		Tình trạng di căn xa ngoài gan		p
		Có (n= 61)	Không (n= 49)	
<b>DCR (%)</b>		54,1	65,3	0,249
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	4,3 (3,0-5,6)	5,1(3,5-6,6)	0,123
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	19	28	>0,05
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	6,7 (5,6-7,9)	10,0 (5,6-14,3)	0,306
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	19	28	>0,05

#### **Nhận xét:**

Kết quả DCR, PFS, OS thấp hơn ở những BN có di căn xa ngoài gan, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.25. Kết quả PFS, OS theo số lượng vị trí di căn**

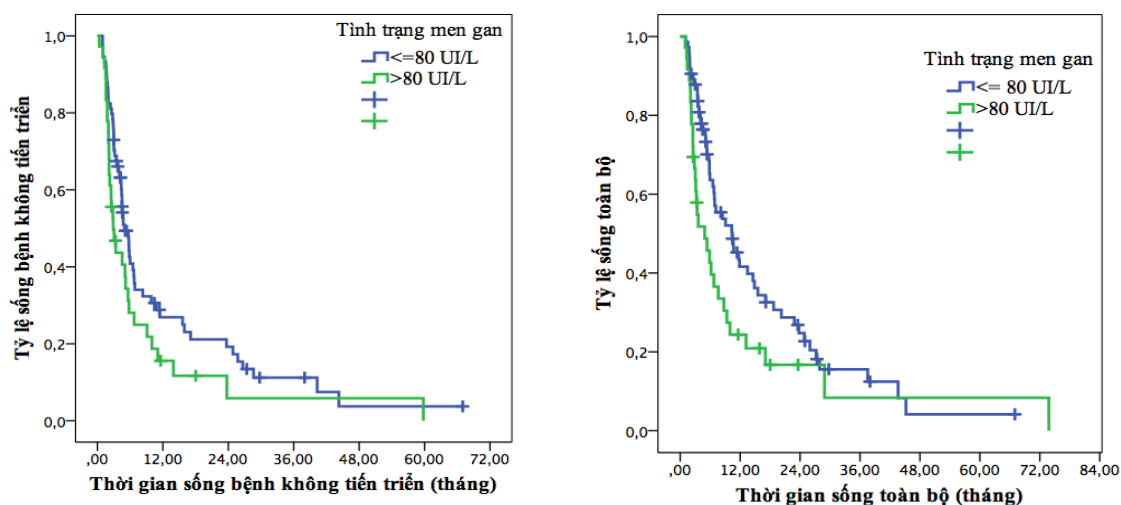
Số lượng vị trí di căn	N	PFS		OS	
		Trung vị - tháng (95% CI)	p	Trung vị - tháng (95% CI)	p
<b>0</b>	49	5,1 (3,5-6,6)	0,172	10,0 (5,6-14,3)	0,648
<b>1</b>	42	5,2 (2,2-8,1)		6,8 (4,4-9,3)	
<b>2</b>	12	3,9 (3,3-4,5)		5,8 (2,7-8,8)	
<b>≥ 3</b>	7	2,6 (0,7-4,5)		5,8 (1,9-9,8)	

**Nhận xét:** Kết quả PFS, OS trung vị giảm dần theo số lượng vị trí di căn xa ngoài gan, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

### 3.3.8. Ảnh hưởng của men gan trước điều trị

**Bảng 3.26. Kết quả PFS và OS theo nồng độ men gan trước điều trị**

Kết quả		Men gan (UI/L)		p
		≤ 80 (n= 74)	> 80 (n= 36)	
<b>DCR (%)</b>		66,2	44,4	<b>0,029</b>
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	5,0 (3,6-6,3)	2,9 (1,76- 4,03)	0,067
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	20	7	<b>0,040</b>
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	10,4 (5,7- 15,1)	4,9 (2,0- 7,8)	<b>0,036</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	26,0	16,0	<b>0,005</b>



**Biểu đồ 3.8. Thời gian PFS và OS theo men gan trước điều trị**

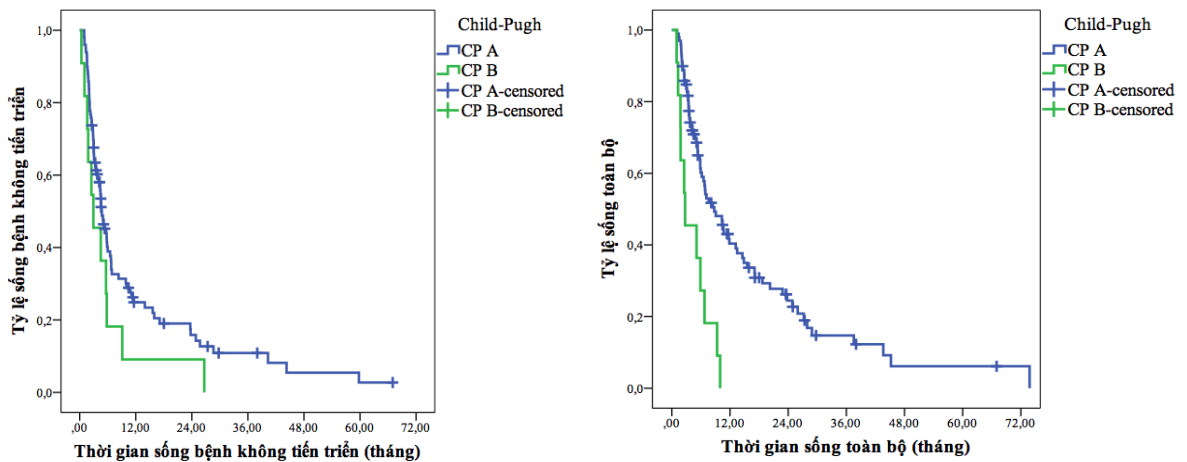
**Nhận xét:** Kết quả DCR, PFS, OS cao hơn ở nhóm men gan trước điều trị  $\leq 80$  UI/L so với  $> 80$  UI/L, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt ở tỷ lệ PFS 1 năm (20% so với 7%,  $p < 0,05$ ) và OS (trung vị 10,4 so với 4,9 tháng, OS 1 năm 26,0% so với 16,0%,  $p < 0,05$ ).

### 3.3.9. Ảnh hưởng của chức năng gan trước điều trị

#### 3.3.9.1. Kết quả theo mức độ Child-Pugh

**Bảng 3.27. Kết quả DCR, PFS và OS theo Child-Pugh A, B**

Kết quả		Child-Pugh		p
		A (n= 99)	B (n= 11)	
DCR (%)		60,6	45,5	0,352
PFS	Trung vị - tháng (95% CI)	4,7 (3,6-5,8)	2,9 (0-5,8)	0,097
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	25	9	0,125
OS	Trung vị - tháng (95% CI)	8,7 (5,2-12,3)	2,7 (0-6,3)	<b>&lt;0,001</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	40,0	0,0	<b>0,002</b>



**Biểu đồ 3.9. Thời gian PFS và OS theo Child-Pugh A, B**

**Nhận xét:**

Kết quả điều trị cao hơn ở BN Child-Pugh A so với Child-Pugh B, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ đạt trên kết quả OS (OS trung vị 8,7 tháng so với 2,7 tháng, OS 1 năm: 40% so với 0%,  $p < 0,002$ ).

**Bảng 3.28. Kết quả PFS và OS theo điểm Child-Pugh**

Child-Pugh	Số BN	Thời gian PFS- tháng		Thời gian OS- tháng	
		Trung vị (95% CI)	p	Trung vị (95% CI)	p
5 điểm	84	5,2 (3,9- 6,4)	0,020	10,6 (7,4- 13,8)	<0,001
6 điểm	15	2,9 (1,7- 4,1)		3,4 (2,3- 4,5)	
7 điểm	5	5,8 (0,0-11,9)		5,9 (0,0-12,7)	
≥ 8 điểm	6	1,8 (0,7- 2,9)		1,8 (0,9- 2,7)	

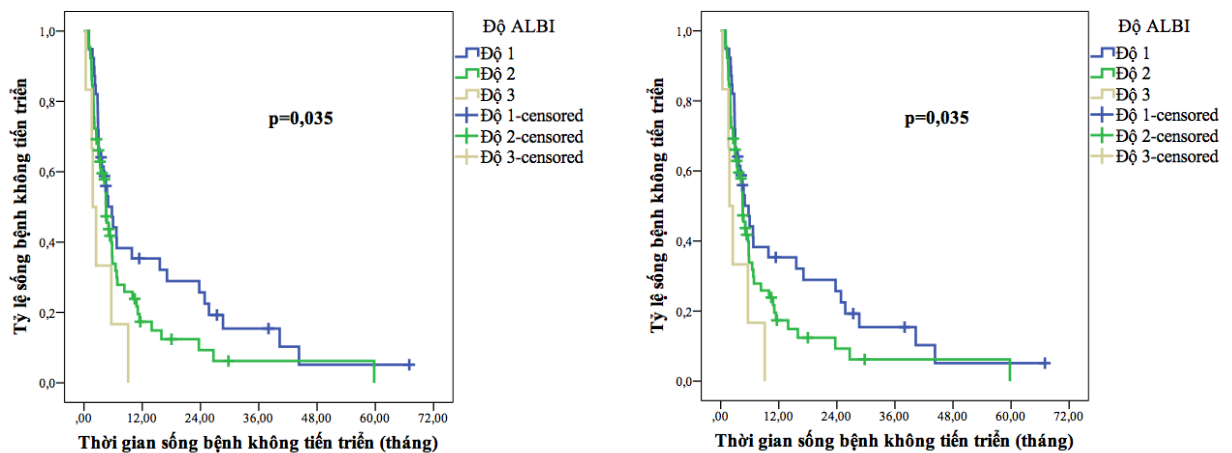
**Nhận xét:**

Kết quả PFS và OS cao nhất thuộc về Child-Pugh 5 điểm, tiếp đến Child-Pugh 7 điểm, 6 điểm, thấp nhất là Child-Pugh ≥8 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## 3.3.9.2. Kết quả theo độ ALBI

**Bảng 3.29. Kết quả DCR, PFS và OS theo độ ALBI**

Kết quả		Độ ALBI			p
		Độ 1 (n=39)	Độ 2 (n=65)	Độ 3 (n=6)	
<b>DCR (%)</b>		64,1	58,5	33,3	0,232
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	5,8 (3,5-8,0)	4,5 (3,8-5,2)	1,8 (0,7-2,9)	<b>0,035</b>
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	35,0	17,0	0,0	
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	10,4 (5,6-15,2)	6,7 (4,7- 8,7)	1,8 (0,9-2,7)	<b>0,008</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	42	36	0	

**Biểu đồ 3.10. Thời gian PFS và OS theo độ ALBI****Nhận xét:**

Kết quả DCR, PFS, OS giảm dần theo ALBI độ 1, ALBI độ 2, ALBI độ 3, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt ở PFS và OS (PFS trung vị: 5,8 tháng so với 4,5 và 1,8 tháng tương ứng,  $p=0,035$ ; OS trung vị: 10,4 tháng, 6,7 tháng và 1,8 tháng,  $p=0,008$ ).

**Bảng 3.30. Mối liên quan giữa Child-Pugh và độ ALBI**

		Child-Pugh - N (%)		Tổng	p
		A	B		
<b>Độ ALBI</b>	<b>1</b>	39 (100)	0	39	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>2</b>	60 (92,3)	5 (7,7)	65	
	<b>3</b>	0	6 (100)	6	
<b>Tổng</b>		99	11	110	

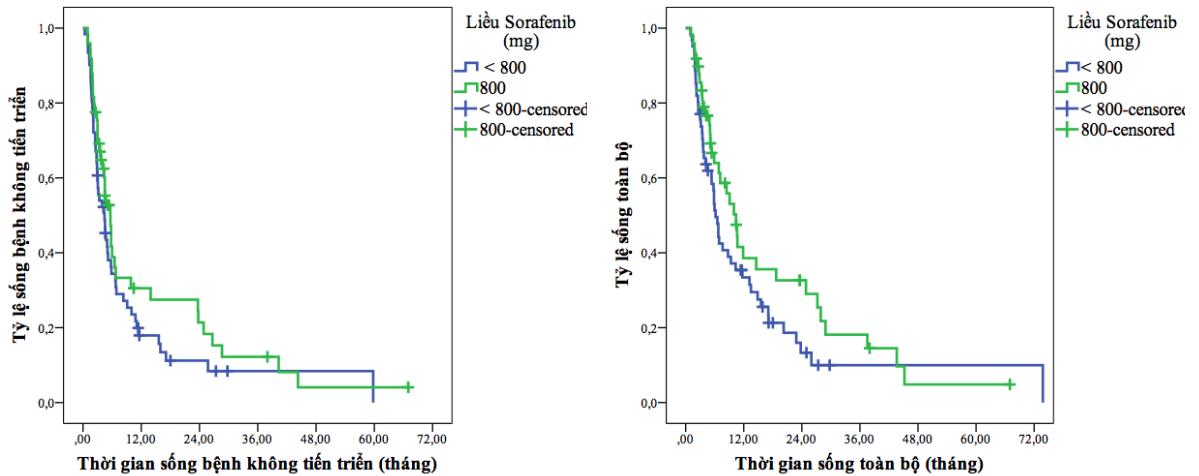
**Nhận xét:**

Phân độ ALBI tỏ ra chi tiết hơn Child-Pugh khi mà 100% ALBI độ 1 là CP A, 100% ALBI độ 3 là CP B, trong ALBI độ 2 (92% CP A và 7,7% CP B).

**3.3.10. Ảnh hưởng của liều sorafenib khởi điểm****Bảng 3.31. Kết quả DCR, PFS và OS theo liều sorafenib khởi điểm**

Kết quả		Liều Sorafenib khởi điểm		p
		800 mg (n=49)	<800 mg (n=61)	
<b>DCR (%)</b>		63,3	55,7	0,425
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	5,6 (4,2-7,0)	4,4 (2,8-6,1)	0,190
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	31	18	1,73
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	10,4 (7,4-13,4)	6,2 (5,2-7,2)	0,125
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	39	33	0,97





**Biểu đồ 3.11. Thời gian PFS và OS theo liều sorafenib khởi điểm**

### Nhận xét:

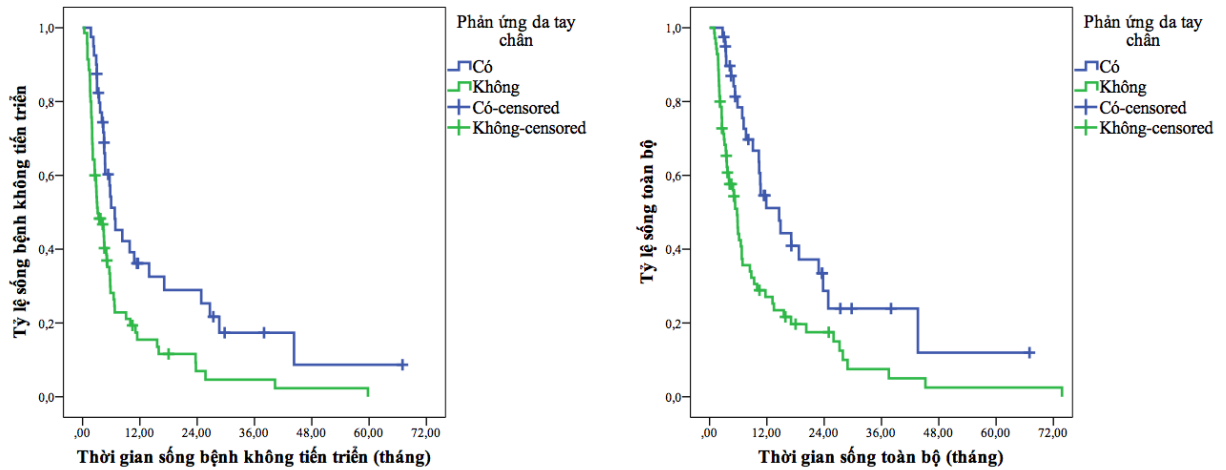
Kết quả DCR, PFS, OS cao hơn ở BN điều trị liều chuẩn sorafenib 800mg/ngày so với nhóm điều trị <800mg/ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.11. Ảnh hưởng của tác dụng không mong muốn (độc tính)

#### 3.3.11.1. Phản ứng da tay chân và kết quả điều trị

**Bảng 3.32. Kết quả DCR, PFS và OS theo phản ứng da tay chân**

Kết quả		Phản ứng da tay chân		P
		Có (n=40)	Không (n=70)	
<b>DCR (%)</b>		77,5	48,6	<b>0,003</b>
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	6,7 (3,8-9,6)	3,1 (1,6-4,7)	<b>0,001</b>
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	36,0	16,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	14,6 (9,1-20,0)	5,8 (4,7-6,8)	<b>0,002</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	51,0	27,0	<b>&lt;0,001</b>



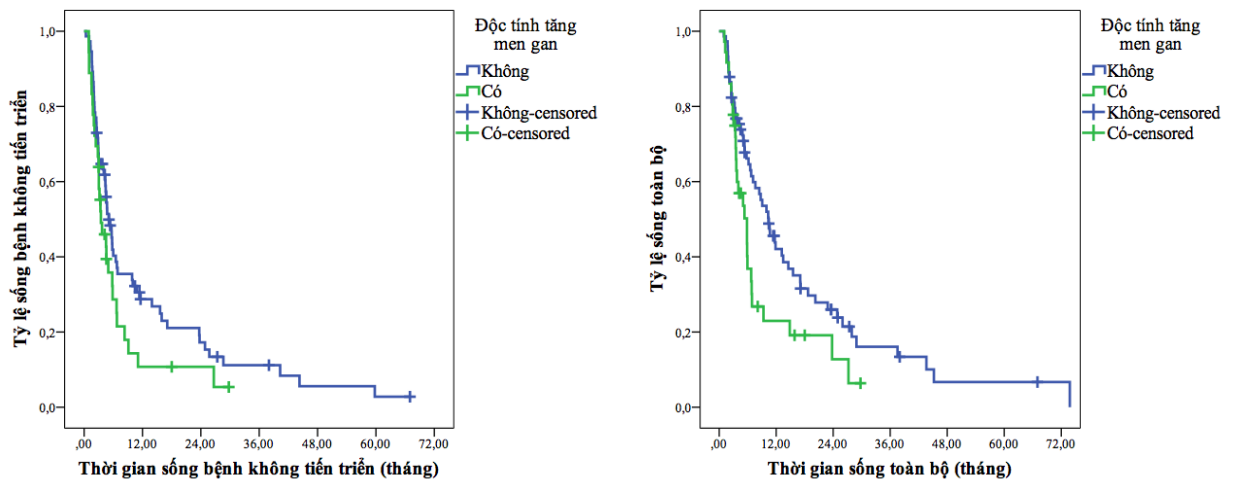
**Biểu đồ 3.12. Thời gian PFS và OS theo phản ứng da tay chân**

**Nhận xét:** Kết quả DCR, PFS, OS cao hơn ở nhóm BN xuất hiện HFSR trong quá trình điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.11.2. Độc tính tăng men gan và kết quả PFS, OS

**Bảng 3.33. Kết quả DCR, PFS và OS theo độc tính tăng men gan**

Kết quả		Tăng men gan		p
		Có (n=36)	Không (n=74)	
<b>DCR (%)</b>		52,8	66,2	0,348
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	3,5 (1,7-5,2)	5,1 (3,9-6,2)	0,108
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	11,0	29,0	0,141
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	5,9 (3,5-8,2)	10,4 (7,2-13,5)	<b>0,028</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	23,0	42,0	<b>0,044</b>



**Biểu đồ 3.13. Thời gian PFS và OS theo độc tính tăng men gan**

**Nhận xét:** Kết quả DCR, PFS, OS thấp hơn ở BN xuất hiện độc tính tăng men gan, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ đạt đối với kết quả OS (OS trung vị: 5,9 tháng so với 10,4 tháng, OS 1 năm 23,0% so với 42,0%,  $p < 0,05$ ).

### 3.3.11.3. Viêm miệng và kết quả điều trị

**Bảng 3.34. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính viêm miệng**

Kết quả		Viêm miệng		p
		Có (n= 7)	Không (n=103)	
<b>DCR (%)</b>		71,4	58,3	0,493
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	10,8 (0- 25,4)	4,6 (3,9- 5,2)	0,628
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	38	22	0,339
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	23,8	6,7 (5,2-8,3)	<b>0,045</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	80	33	<b>0,013</b>

**Nhận xét:**

Kết quả DCR, PFS, OS đều cao hơn ở BN xuất hiện viêm miệng trong quá trình điều trị, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ gặp trên thời gian OS (OS trung vị: 23,8 tháng so với 6,7 tháng, OS 1 năm: 23% so với 42%,  $p < 0,05$ ).

## 3.3.11.4. Độc tính tăng huyết áp và kết quả điều trị

**Bảng 3.35. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính tăng huyết áp**

Kết quả		Tăng huyết áp		p
		Có (n= 7)	Không (n=103)	
<b>DCR (%)</b>		85,7	57,3	0,237
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	4,7 (4,3- 5,1)	4,5 (3,5- 5,6)	0,07
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	47	22	0,093
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	45,2 (0 -101)	6,7 (4,2-9,3)	<b>0,011</b>
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	80	34	<b>0,019</b>

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh và PFS không có sự khác biệt giữa nhóm BN có tăng huyết áp và không tăng huyết áp trong quá trình điều trị.

- Kết quả OS cao hơn có ý nghĩa ở BN xuất hiện độc tính tăng huyết áp so với không tăng huyết áp (OS trung vị: 45,2 tháng so với 6,7 tháng, OS 1 năm 80% so với 34%,  $p < 0,05$ ).

## 3.3.11.5. Độc tính mệt mỏi và kết quả điều trị

**Bảng 3.36. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính mệt mỏi**

Kết quả		Mệt mỏi		p
		Có (n= 28)	Không (n=82)	
<b>DCR (%)</b>		81,8	56,6	0,517
<b>PFS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	4,5 (1,2-7,8)	4,6 (3,8-5,3)	0,941
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	29	22	0,934
<b>OS</b>	Trung vị - tháng (95% CI)	6,8 (3,0-10,7)	7,1 (4,4-9,9)	0,744
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	33	37	0,803

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian PFS, OS giữa BN có độc tính mệt mỏi và không có độc tính mệt mỏi.

## 3.3.11.6. Độc tính ỉa chảy và kết quả điều trị

**Bảng 3.37. Kết quả DCR, PFS, OS theo độc tính ỉa chảy**

Kết quả		Ỉa chảy		p
		Có (n= 11)	Không (n=99)	
DCR (%)		81,8	56,6	0,106
PFS	Trung vị - tháng (95% CI)	5,8 (0- 11,8)	4,5 (3,7-5,3)	0,340
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	25	23	0,087
OS	Trung vị - tháng (95% CI)	15,6 (9,3-21,8)	6,7 (5,0- 8,5)	0,099
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	67	33	0,055

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt về kết quả DCR, PFS, OS giữa BN có độc tính ỉa chảy và BN không xuất hiện độc tính ỉa chảy.

## 3.3.12. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả PFS

**Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả PFS**

Yếu tố	PFS- Phân tích đơn biến			PFS- Phân tích đa biến		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Viêm gan B (Có, Không)	1,807	1,050- 3,110	<b>0,033</b>	1,501	0,828- 2,721	0,181
PS (0, 1)	0,488	0,280- 0,849	<b>0,011</b>	2,565	1,214- 5,421	<b>0,014</b>
AFP - ng/ml (>20, ≤20)	0,542	0,314- 0,933	<b>0,027</b>	0,583	0,299- 1,133	0,111

Yếu tố	PFS- Phân tích đơn biến			PFS- Phân tích đa biến		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Kích thước u – mm (>60, ≤ 60)	1,598	1,047- 2,439	<b>0,03</b>	2,096	1,226- 3,584	<b>0,007</b>
Số lượng u (Đơn ổ, đa ổ)	0,931	0,607- 1,426	0,742	0,740	0,434- 1,263	0,270
Huyết khối TMC (Có, không)	0,765	0,500- 1,171	0,217	1,106	0,671- 1,822	0,694
Di căn xa ngoài gan (Có, không)	1,394	0,912- 2,130	0,125	2,183	1,300- 3,666	<b>0,003</b>
Men gan trước điều trị (>80 UI/l, ≤80 UI/l)	1,496	0,969- 2,309	0,069	0,892	0,516- 1,542	0,682
Child-Pugh (A, B)	1,696	0,900- 3,196	0,102	0,890	0,407- 1,945	0,770
Liều Sorafenib (800mg, < 800 mg)	0,756	0,496- 1,151	0,192	1,414	0,739- 2,704	0,295
HFSR (Có, không)	2,090	1,337- 3,268	<b>0,001</b>	1,223	0,706- 2,120	0,472
Tăng men gan (Có, không)	1,436	0,920- 2,239	0,327	1,642	0,977- 2,761	0,061
Viêm miệng (Có, không)	0,8	0,323- 1,981	0,629	0,990	0,310- 3,162	0,986
Tăng huyết áp (Có, không)	0,399	0,143- 1,113	0,079	0,469	0,145- 1,515	0,206

**Nhận xét:**

- Các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả PFS khi phân tích đa biến là PS, kích thước u và tình trạng di căn xa ngoài gan.

- Yếu tố ảnh hưởng xấu tới 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).

**3.3.13. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả OS****Bảng 3.39. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả OS**

Yếu tố	OS- Phân tích đơn biến			OS- Phân tích đa biến		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Viêm gan B (Có, Không)	1,479	0,886- 2,468	0,135	2,542	1,327- 4,870	<b>0,005</b>
PS (0, 1)	0,683	0,387- 1,203	0,187	1,274	0,603- 2,693	0,526
AFP - ng/ml (>20, ≤20)	86	0,518	0,291- 0,922	0,025	0,330- 1,375	0,278
Kích thước u – mm (>60, ≤ 60)	53	1,7	1,098- 2,632	2,125	1,221- 3,696	<b>0,008</b>
Số lượng u (Đơn ổ, đa ổ)	0,873	0,562- 1,358	0,548	0,616	0,353- 1,075	0,088
Huyết khối TMC (Có, không)	0,634	0,405- 0,994	<b>0,047</b>	0,759	0,437- 1,319	0,328
Di căn xa ngoài gan (Có, không)	1,257	0,811- 1,949	0,307	2,683	1,487- 4,843	<b>0,001</b>
Men gan trước điều trị	1,619	1,028- 2,550	<b>0,038</b>	0,940	0,522- 1,692	0,836

Yếu tố	OS- Phân tích đơn biến			OS- Phân tích đa biến		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
(>80 UI/l , ≤80 UI/l)						
Child-Pugh (A, B)	3,364	1,741- 6,503	<b>0,000</b>	2,805	1,250- 6,290	<b>0,012</b>
Liều Sorafenib (800mg, < 800 mg)	0,707	0,453- 1,104	<b>0,127</b>	0,959	0,501- 1,835	0,898
HFSR (Có, không)	2,095	1,307- 3,357	<b>0,002</b>	1,087	0,631- 1,872	0,763
Tăng men gan (Có, không)	1,678	1,052- 2,676	<b>0,03</b>	2,009	1,170- 3,449	<b>0,011</b>
Viêm miệng (Có, không)	0,263	0,065- 1,073	0,063	0,222	0,049- 1,010	0,052
Tăng huyết áp (Có, không)	0,184	0,044- 0,771	<b>0,021</b>	0,154	0,031- 0,755	<b>0,021</b>

### Nhận xét:

- Các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả OS khi phân tích đa biến bao gồm: viêm gan B, kích thước u, di căn xa ngoài gan, điểm Child-Pugh, xuất hiện độc tính tăng men gan, tăng huyết áp trong quá trình điều trị.

- 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 trong quá trình điều trị làm giảm 84,6% nguy cơ tử vong.



## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 110 bệnh nhân (35 hồi cứu, 75 tiền cứu), nam giới chiếm đa số với 92,7%, tuổi mắc bệnh trung bình  $57,9 \pm 11,4$  tuổi, tỷ lệ nhiễm VGB cao 75,5% (Bảng 3.1). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đó tại Việt Nam và các nước Đông Nam Á. Về nguyên nhân gây bệnh chúng tôi không đi sâu đánh giá thêm các nguyên nhân khác ngoài tình trạng viêm gan virus do không nằm trong mục tiêu nghiên cứu. Tuy nhiên khi khai thác tiền sử bệnh nhân chúng tôi nhận định 9% BN có tiền sử uống rượu (đa số đều có nhiễm VGB), tỷ lệ này thấp hơn so với các báo cáo khác trong nước (dao động từ 28,3% đến 44%) [2],[5],[6],[7].

#### *- Về đặc điểm chẩn đoán (bảng 3.1):*

Có 56,4% BN được chẩn đoán ngay từ đầu giai đoạn BCLC C, 40% BN tái phát di căn xa, chỉ 3,6% BN thất bại sau can thiệp tại chỗ. Chức năng gan theo điểm Child-Pugh A chiếm đa số với 90,1%. ALBI độ 1 và 2 chiếm đa số với 35,5% và 59,1% tương ứng, 84,5% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS=0. Có 6 trường hợp BN không có u gan do bệnh nhân tái phát di căn xa sau phẫu thuật cắt gan, việc đánh giá đáp ứng trên những bệnh nhân này dựa vào các tổn thương di căn xa. Kích thước u gan trung vị là 60 mm, 38,2% BN có huyết khối TMC, 55,5% BN di căn xa, 18,2% BN phối hợp cả huyết khối TMC và di căn xa. Di căn xa ngoài gan chủ yếu 1 vị trí (38,2%). Tỷ lệ di căn ngoài gan được báo cáo trong các nghiên cứu dao động từ 13,5% đến 42%, các vị trí di căn hay gặp trong nghiên cứu là xương, phổi, tuyến thượng thận, hạch bạch huyết. Có 78,2% BN AFP trước điều trị tăng cao hơn bình thường, trung vị AFP là 423,1ng/ml. Nồng độ men gan trước điều trị đa số trong giới hạn dưới 80 UI/l (67,3%). Các yếu tố về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu liệu có phải là các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị sorafenib hay không, chúng tôi sẽ bàn luận kỹ hơn ở phần sau.

Kết quả từ bảng 3.1 cho thấy 46,4% bệnh nhân có tiền sử điều trị tại chỗ: phẫu thuật (26,1%), TACE (29,7%), RFA (7,2%), PEI (3,6%), xạ trị (3,6%), chủ yếu điều trị 1 phương pháp (64,7%), còn lại phối hợp nhiều phương pháp, khoảng thời gian từ điều trị ban đầu đến khi vào nghiên cứu trung vị là 13 tháng. Đối với UTGNP giai đoạn sớm, điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, ghép gan, biện pháp tại chỗ, thời gian sống của bệnh nhân có thể lên tới 5 năm. Tuy nhiên tỷ lệ những BN có thể phẫu thuật cắt gan ngay từ thời điểm ban đầu rất ít (dưới 50%), và 70% trong số đó sẽ tái phát do các vi di căn hoặc sự chuyển đổi ác tính của các tế bào lân cận [113],[114]. Đối với giai đoạn trung gian, điều trị bằng TACE 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 với nguy cơ suy gan trên nền gan xơ đã có sẵn [115]. Tỷ lệ BN đã điều trị tại chỗ trước khi dùng thuốc sorafenib khác nhau trong các nghiên cứu. Trong nghiên cứu SHARP, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật cắt gan chiếm 19%, 29% nút mạch, 9% PEI, 6% RFA, 4% xạ trị [4]. Trong nghiên cứu AP, 32,7% bệnh nhân phẫu thuật trước đó, 40,7% bệnh nhân điều trị nút mạch [2].

**- Về đặc điểm điều trị:**

Số đợt điều trị trung vị là 6,3 đợt, ít nhất là 0,5 đợt (2 tuần điều trị), nhiều nhất là 64 đợt (trên 5 năm). Số tháng điều trị trung vị là 6,4 tháng, ít nhất 0,5 tháng, nhiều nhất 65 tháng (Bảng 3.2). Có sự chênh lệch giữa số đợt và số tháng điều trị là do 1 số BN trì hoãn điều trị do tác dụng phụ. Đa số BN được dùng ở liều thuốc khởi điểm 800mg/ngày (43,7%), tiếp đến là liều 400mg/ngày (34,5%), 600mg/ngày (21,8%) (Bảng 3.5). Liều thuốc khuyến cáo của hãng sản xuất Bayer là 800 mg/ngày, tuy nhiên trong thực tế điều trị, không phải BN nào cũng sử dụng đúng liều khuyến cáo. Ngay trong nghiên cứu GIDEON (nghiên cứu lớn nhất trên toàn cầu đánh giá trên gần 3000 BN điều trị sorafenib) tỷ lệ BN dùng đủ liều khởi điểm 800 mg/ngày là 74%, liều

400mg/ngày là 22% [116]. Sự tranh cãi về liều khởi đầu của sorafenib cũng đã được nêu lên trong 1 số nghiên cứu. Phân tích nhỏ tử SHARP đánh giá mức độ an toàn của sorafenib trên những bệnh nhân có transaminase tăng cao, cho thấy không có tăng độc tính khi dùng liều khuyến cáo trên gan hay các độc tính khác. Tuy nhiên trong 1 nghiên cứu pha I cho thấy việc giảm liều đến 200mg hai lần/ ngày là cần thiết ở những bệnh nhân có bilirubin 1,5 đến 3 lần giới hạn trên của bình thường. Mặc dù hãng thuốc không khuyến cáo điều chỉnh thuốc với sự suy giảm chức năng gan song đa số các chuyên gia đều khuyên giảm liều ban đầu 200mg 2 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có tăng bilirubin 1,5 đến 3 lần, và không dùng thuốc ở những bệnh nhân có tăng bilirubin máu nặng. Điều thú vị trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, tại bệnh viện K, tỷ lệ BN điều trị khởi điểm với liều 600mg/ngày gặp chủ yếu ở khoa nội 3 (chuyên khoa về ung thư gan và đường mật), còn các liều khởi điểm 400mg/ngày, hoặc 800mg/ngày thường gặp ở các khoa nội tổng hợp. Cũng trong nghiên cứu GIDEON, trong khi các nước Châu Âu, Mỹ Latin, Châu Á Thái Bình Dương dùng sorafenib với liều cao thì tại Mỹ và Nhật Bản, trung bình liều sorafenib chỉ 564 và 521 mg/ngày, các bác sĩ nội khoa ung thư có xu hướng điều trị liều thấp hơn so với các bác sĩ tiêu hoá (liều trung bình 570mg so với 774mg) [116]. Liều thuốc khởi điểm trung bình được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là 580mg, trung vị là 600mg tương đương với kết quả từ các nghiên cứu nói trên. Liều thuốc trung bình được sử dụng cho mỗi bệnh nhân trong nghiên cứu là 600 mg. Liệu có sự khác nhau về kết quả điều trị khi sử dụng các liều thuốc khởi điểm khác nhau hay không, chúng tôi sẽ bàn luận sâu thêm ở phần sau.

Mười ba trường hợp tăng liều trong quá trình điều trị do thuốc dung nạp tốt (11,8%), chủ yếu ở BN dùng liều khởi điểm 400mg; 29 trường hợp phải giảm liều do liên quan đến tác dụng phụ của sorafenib (26,4%) (19/29

BN dùng liều khởi điểm 800mg). Liều thuốc được sử dụng trung bình hàng ngày được sử dụng là  $580\text{mg} \pm 162\text{mg}$ , nhỏ nhất 291mg, cao nhất 800mg (Bảng 3.2). Đồng thời với quá trình điều trị sorafenib, một số phương pháp điều trị phối hợp được áp dụng làm cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh như sử dụng thuốc tái tạo xương, phối hợp thuốc giảm đau theo từng bậc. Có 91 BN ngừng điều trị chủ yếu do bệnh tiến triển (82,7%), trong số đó tỷ lệ BN chức năng gan chuyển sang giai đoạn mất bù chiếm 25,3%. Chỉ có 6 bệnh nhân sau thất bại với sorafenib được chuyển điều trị bước 2 với các thuốc (stivarga, nivolumab, thalidomide, capecitabin, imatinib).

**- Về đặc điểm thông tin BN và thời gian theo dõi:**

Tỷ lệ BN có thông tin chiếm 90%, 10 BN mất thông tin trong quá trình theo dõi (chủ yếu những BN này thuộc nhóm hồi cứu trước năm 2016, do chúng tôi không liên lạc được hoặc người nhà từ chối trả lời thông tin của người bệnh). Khi tính cỡ mẫu nghiên cứu lý thuyết chúng tôi ước lượng số bệnh nhân nghiên cứu là 86 bệnh nhân, trong quá trình lấy số liệu chúng tôi đã tính đến khả năng mất thông tin của đối tượng nghiên cứu nên với tỷ lệ mất thông tin 10% còn 99 BN có thông tin về sống sót là chấp nhận được. Đối với những bệnh nhân mất thông tin, 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 của bệnh nhân là 5,9 tháng, trung bình 11 tháng, ít nhất là 1 tháng, dài nhất là 73,8 tháng (Bảng 3.3).

## **4.2. Kết quả điều trị**

### **4.2.1. Kết quả đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1**

Yếu tố quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả điều trị là thời gian sống toàn bộ, tuy nhiên đáp ứng khối u và thời gian đến khi bệnh tiến triển cũng được xem như yếu tố nòng cốt đánh giá hiệu quả. Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn RECIST 1.1 để đánh giá đáp ứng mà không sử dụng

mRECIST bởi lẽ mRECIST có giá trị cao hơn với các tổn thương sử dụng biện pháp can thiệp tại chỗ, 6/10 BN không có u gan để đánh giá đáp ứng, tổn thương đích tại gan được lựa chọn đã loại trừ các tổn thương có can thiệp tại chỗ trước khi vào nghiên cứu. Kết quả thu được 5 trường hợp bệnh đáp ứng 1 phần (4,5%), 60 trường hợp bệnh giữ nguyên (54,5%), 45 trường hợp bệnh tiến triển (40,9%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59% (Bảng 3.4). Kết quả về tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả trong nghiên cứu AP thực hiện tại Châu Á- Thái Bình Dương (58,3%), thấp hơn so với nghiên cứu SHARP thực hiện tại Châu Âu (71%). Đa số các nghiên cứu trên thế giới tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cực kỳ hiếm gần như bằng 0%; từ năm 2008 đến nay chỉ có 15 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn trong các ca lâm sàng được báo cáo [117],[118]. Tỷ lệ đáp ứng một phần cũng rất thấp (dưới 5%) [2],[4].

#### **4.2.2. Kết quả đáp ứng theo AFP**

AFP là một glycoprotein được tạo ra trong thời kỳ mang thai bởi gan thai nhi và túi noãn hoàng, nồng độ AFP không liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô tế bào gan như kích thước, giai đoạn. Hiện nay việc sử dụng AFP trong sàng lọc dần trở nên ít quan trọng, tuy nhiên vẫn có vai trò trong chẩn đoán, đặc biệt có giá trị tiên lượng trên những bệnh nhân phẫu thuật cắt gan và những người được xem xét để ghép gan. AFP >1000 mcg/l có nguy cơ cao tái phát sau điều trị ghép gan, không phân biệt kích thước u, Trong nghiên cứu, tại thời điểm đánh giá đáp ứng lần đầu, sau 2 đợt điều trị, chúng tôi thực hiện đánh giá đáp ứng theo AFP trên 81 BN, số BN còn lại không được đánh giá do bệnh tiến triển rõ trên lâm sàng, bệnh nhân ngừng điều trị (các hồ sơ này chủ yếu trên nhóm hồi cứu), tỷ lệ đáp ứng theo AFP thấp với 4,9%, 65,4% không đáp ứng, 29,6% AFP bình thường (biểu đồ 3.1). Từ kết quả trên cho thấy AFP không nên được sử dụng như 1 tiêu chuẩn đơn độc để quyết định hướng điều trị, chỉ nên sử dụng khi không có tổn thương

đích có thể đánh giá. Trong nghiên cứu của Sherma đánh giá về vai trò AFP so sánh với tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh theo WHO, đáp ứng AFP được đánh giá khi giảm trên 50% so với ban đầu; kết quả cho thấy 65% có đáp ứng AFP (ở nhóm TACE 55%, RFA 70%,  $p=0,01$ ). Đáp ứng WHO gặp 53% ở nhóm có AFP đáp ứng, 24% ở nhóm AFP không đáp ứng,  $p=0,002$ . Tác giả gợi ý sử dụng đáp ứng AFP khi điều trị các biện pháp tại chỗ như một phương tiện đánh giá đáp ứng và sống thêm, cũng như là tiêu chuẩn đánh giá sớm đáp ứng khách quan trên hình ảnh [119]. AFP có thể có giá trị khi đánh giá đáp ứng khi: AFP cao ở thời điểm chẩn đoán, AFP giảm sau điều trị nhưng tăng trở lại đặc biệt ở những trường hợp không có hoặc khó đánh giá tổn thương đích. Tuy nhiên AFP không thể thay thế tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh [120].

#### ***4.2.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển***

Như đã nói ở trên, thời gian 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, ít nhất 0,4 tháng, nhiều 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% (Bảng 3.5, biểu đồ 3.2). Thời gian đến khi bệnh tiến triển rất khác nhau trong các nghiên cứu trên toàn cầu, ví dụ trong nghiên cứu SHARP là 5,5 tháng, trong nghiên cứu AP là 2,8 tháng [2],[4]. Ngay cả khi so sánh với các nghiên cứu trong nước, kết quả PFS của chúng tôi tương đương với kết quả Phạm Xuân Dũng (2011) là 4,2 tháng, thấp hơn nghiên cứu của Võ Văn Kha (2016) trên 10 BN là 7,2 tháng, tuy nhiên các nghiên cứu đánh giá hiệu quả sorafenib tại Việt Nam đa phần trên số lượng nhỏ BN nên kết quả dao động đáng kể. Sự khác nhau về kết quả PFS trong các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu.

Như vậy có thể nhận thấy đa số BN tiến triển trước 6 tháng khi điều trị với sorafenib. Chín mươi một BN tiến triển tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, các vị trí bệnh tiến triển bao gồm: u gan tăng kích thước (60,4%), xuất hiện tổn thương gan mới (8,8%), tổn thương di căn ngoài gan tăng kích thước (22,0%), xuất hiện tổn thương di căn ngoài gan mới (20,9%) (trong số đó 35% di căn phổi mới, 40% di căn hạch, 15% di căn phúc mạc, 10% di căn xương), 5,5% bệnh nhân tiến triển tại vị trí huyết khối (huyết khối tăng kích thước hoặc xuất hiện tổn thương mới). Trong số những bệnh nhân tiến triển 25,3% bệnh nhân chức năng gan suy giảm Child-Pugh C, được đánh giá là tiến triển và ngừng điều trị sorafenib (Bảng 3.6).

#### **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, 4 năm và 5 năm tương ứng là 36%, 20%, 13%, 5% và 5% (Bảng 3.7 và biểu đồ 3.3).

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả 2 nghiên cứu nền tảng SHARP và AP, chúng tôi nhận thấy OS trung vị 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). So sánh với 1 số nghiên cứu trong nước, kết quả OS trung vị của chúng tôi cao hơn kết quả công bố của Nguyễn Tuyết Mai 2012 (7,13 tháng so với 5 tháng) [5], thấp hơn Võ Văn Kha năm 2016 (7,13 tháng so với 9,5 tháng) [7], cao hơn nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng (7,13 tháng so với 6,4 tháng [90]. Sự khác nhau về kết quả OS 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. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và 2 nghiên cứu

được công bố trong nước mặc dù có sự khác nhau nhưng không chênh lệch nhiều so với kết quả nghiên cứu AP thực hiện tại Châu Á, tuy nhiên đều thấp hơn nhiều so với nghiên cứu SHARP thực hiện tại Châu Âu. Những bệnh nhân Châu Á có tỷ lệ nhiễm VGB cao hơn dân số Châu Âu, ngược lại VGC chiếm tỷ lệ cao hơn ở dân số Châu Âu, trong nghiên cứu của chúng tôi VGB chiếm tỷ lệ cao với 75,5%. Một số phân tích gợi ý rằng những BN VGC có thể đáp ứng tốt hơn với sorafenib so với những BN ung thư gan do các nguyên nhân khác. Sự khác biệt về kết quả theo loại viêm gan virus có thể giải thích sự khác biệt về thời gian sống giữa 2 nghiên cứu SHARP và AP, song có nhiều yếu tố khác cần phải phân tích để xác định sự ảnh hưởng của nó tới kết quả điều trị, chúng tôi sẽ đi sâu phân tích và bàn luận thêm 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***

Từ kết quả nghiên cứu (bảng 3.8) chúng tôi nhận thấy 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 các nghiên cứu khác trên toàn cầu. Trong nghiên cứu GIDEON 83% BN xuất hiện độc tính trong đó 64% liên quan tới thuốc, đa số các độc tính gặp độ 1-2, chỉ 9% độc tính nghiêm trọng, các độc tính hay gặp là ỉa chảy, phản ứng da tay chân và mệt mỏi [116]. Đối với SHARP, 80% BN xuất hiện tác dụng phụ ở mọi mức độ, tỷ lệ bệnh nhân ỉa chảy chiếm 43,8%, phản ứng da tay chân 26,3%, mệt mỏi 21,9%, nổi mụn 17,5%, tăng huyết áp 19%; độc tính độ 3,4 chiếm tỷ lệ dưới 10% [4]. Trong thử nghiệm AP (2009) độc tính hay gặp nhất là phản ứng da tay chân (45%), tiếp đến là tiêu chảy (26%), mệt mỏi (20%), nổi mụn (20%) [2].

So sánh với các nghiên cứu trong nước:

- Nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai (2012) trên 15 BN, độc tính chủ yếu là mệt mỏi, tiêu chảy độ 1, độ 2, độc tính độ 3 dưới 10% [5].

- Nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng (2011) trên 17 BN điều trị sorafenib, độc tính rất ít gặp, phản ứng da tay chân độ 3 gặp 1/17 BN và cần giảm liều thuốc [90].

- Nghiên cứu của Võ Văn Kha (2016) trên 10 BN UTGNP điều trị sorafenib, 3/10 BN xuất hiện phản ứng da tay chân, 2/10 BN ỉa chảy, 1/10 BN tăng men gan, 1 BN nôn/ buồn nôn, các độc tính đều ở độ 1 và độ 2 [7].

#### **\* Bàn luận về phản ứng da tay chân**

Kết quả từ bảng 3.10 cho thấy phản ứng da tay chân là độc tính gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với 36,4%, trong đó tỷ lệ gặp HFSR độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 19,1%, 10,9% và 6,4%, không có độc tính độ 4. Tỷ lệ gặp HFSR trong các nghiên cứu của Vũ Thanh Tú là 31,2% ở mọi mức độ và 6,2% ở độ 3 [6]. Trong 1 nghiên cứu đa phân tích đánh giá hiệu quả sorafenib đơn trị trên khối u đặc cho thấy tỷ lệ HFSR dao động từ 9% đến 61,9%, với tỷ lệ gặp HFSR ở mọi mức độ là 33,8% và độ 3 là 8,9%,

trong đó sorafenib trên những BN ung thư thận gặp nhiều hơn so với các khối u đặc khác [90]. So với nghiên cứu thực hiện tại Châu Âu, đối tượng nghiên cứu tại Châu Á gặp tỷ lệ cao hơn HFSR, tuy nhiên lại ít hơn tỷ lệ BN tăng huyết áp, ỉa chảy. Các nghiên cứu trong nước công bố tỷ lệ tác dụng phụ không mong muốn thấp hơn so với các nghiên cứu ngoài nước, điều này có thể là do một tỷ lệ cao hơn những BN sử dụng thuốc ở liều thấp dưới 800 mg/ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN sử dụng liều dưới 800 mg là 43,6% (Bảng 3.5).

**Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ gặp phản ứng da tay chân trong 1 số nghiên cứu**

Nghiên cứu	Phản ứng da tay chân	
	Mọi mức độ	Độ 3, 4
Nguyễn Thị Thu Hương (2019)	33,8	8,9
AP (2009) [2]	45	11
SHARP (2008) [4]	26,3	8,8
GIDEON [116]	24	

Phản ứng da tay chân có những đặc điểm khác với hội chứng bàn tay bàn chân gặp khi điều trị với các thuốc hoá chất có 5 fluorouracil. Các triệu chứng của HFSR bao gồm dị cảm, cảm giác nóng rát hoặc đau ở lòng bàn tay và hoặc lòng bàn chân, giảm khả năng chịu đựng khi chạm vào các vật nóng. Những triệu chứng này thường xảy ra trước khi xuất hiện tổn thương da và ảnh hưởng đến đi lại của người bệnh. Các tổn thương hồng ban và phù nề xuất hiện đối xứng có thể kèm theo bong tróc da và nứt nẻ thường hay gặp ở lòng bàn tay và lòng bàn chân, và cũng có thể liên quan đến mặt bên của ngón tay và ngón chân. Chai chân (dày sừng) gặp trên 54% bệnh nhân HFSR với đặc điểm là các mảng màu vàng, đau trên những vùng chịu áp lực tì nén, và đám dày sừng có thể bao quanh bởi hồng ban hoặc phù nề. Dày sừng thường phát triển sau khi phỏng rộp da (đây là đặc điểm để phân biệt HFSR với hội chứng bàn tay bàn chân).

Cơ chế HFSR khi điều trị sorafenib chưa rõ [121], một số giả thuyết cho rằng có thể do sự ức chế receptor VEGF, song bevacizumab cũng là thuốc ức chế VEGF nhưng lại không gây ra HFSR. Tuy nhiên bên cạnh ức chế receptor VEGF, sorafenib còn ức chế nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu khác: RAF-1, RAF/MEK/ERK, ức chế tyrosine kinase Flt-3 và c-KIT, các thụ thể PDGFR do đó làm giảm sự tăng sinh mạch máu bất thường. Một giả thuyết được đưa ra HFSR có thể xảy ra do keratinocytes trong lớp biểu bì tổng hợp PDGF- $\alpha$  và PDGF- $\beta$  kích hoạt PDGFR nằm trên nguyên bào sợi, mao mạch và các tuyến bài tiết. Các tuyến bài tiết cũng biểu hiện c-KIT và PGGFR, đích tác động của sorafenib. Việc phong tỏa cả hai con đường VEGF và PDGF có thể cản trở sửa chữa mạch máu, do đó gây ra HFSR ở những khi vực chịu áp lực cao lặp đi lặp lại như lòng bàn tay, bàn chân [122]. Việc sử dụng các kem có chứa ure ngoài da có tác dụng điều trị HFSR do sorafenib, có thể dùng kèm với vitamin E đồng thời với sorafenib để tránh việc giảm liều hoặc trì hoãn điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, việc dự phòng bằng kem có chứa ure 2 lần mỗi ngày giúp làm giảm tỷ lệ HFSR do sorafenib [121].

**\* Bàn luận về tăng men gan trong quá trình điều trị**

Tỷ lệ BN xuất hiện tăng men gan trong quá trình điều trị khá cao lên tới 32,7%, tuy nhiên tăng men gan chủ yếu ở độ 1 và độ 2 không phải điều chỉnh liều hoặc trì hoãn điều trị do thuốc. Để phân biệt tăng men gan do độc tính và do tổn thương bệnh, chúng tôi phối hợp lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh để xác định. Theo thông tin kê toa thuốc, sorafenib được chỉ định đối với những bệnh nhân có tăng men gan dưới 5 lần so với mức bình thường. Tăng men gan độ 3 trong nghiên cứu chỉ gặp 3 trường hợp (2,7%) (Bảng 3.11). Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn tăng men gan thường gặp trên 50% bệnh nhân, tuy nhiên tăng trên 5 lần giá trị bình thường chỉ gặp 1-3%. Thời gian xuất hiện

tổn thương gan cấp thường từ vài ngày đến 8 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị sorafenib, một trong những yếu tố nhận biết là tăng đột biến nồng độ aminotransferase trong huyết thanh. Trong tất cả các trường hợp không có liên quan đến các phản ứng tự miễn. Các trường hợp đa số hồi phục nhanh khi ngừng thuốc, tuy nhiên một số trường hợp tăng nặng và suy gan thậm chí có thể tử vong [123],[124],[125].

**\* Bàn luận về độc tính tăng huyết áp**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng huyết áp mọi mức độ là 6,4%, trong đó độ 3 gặp trên 1 BN (0,9%), không có độc tính độ 4, thời gian xuất hiện trung vị trong 15 ngày đầu điều trị sorafenib (Bảng 3.9 và bảng 3.14). Tỷ lệ tăng huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương so với nghiên cứu SHARP (9,4%), GIDEON (7%). Các nghiên cứu trong nước hầu như không đề cập đến độc tính tăng huyết áp [5],[7]. Mức độ tăng huyết áp ở các nghiên cứu chủ yếu là mức độ nhẹ đến vừa, xuất hiện sớm trong chu kỳ điều trị đầu tiên và kiểm soát tốt với các thuốc điều trị huyết áp. Trong những trường hợp tăng huyết áp nặng, không kiểm soát được bằng thuốc theo khuyến cáo của công ty sản xuất cần ngừng tạm thời hoặc vĩnh viễn sorafenib.

Cơ chế của tăng huyết áp khi điều trị sorafenib liên quan trực tiếp đến tác dụng ức chế của thuốc lên receptor của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu. Các cơ chế có thể là: sự hình thành mạch máu bị suy yếu dẫn đến giảm mật độ của các vi mao mạch (microvessels), rối loạn chức năng nội mô liên quan đến việc giảm sản xuất oxit nitric và tăng stress oxy hoá và những thay đổi trong các yếu tố thể dịch (catecholamines, epinephrine, norepinephrine, endothelin I...) hoặc hệ thống renin- angiotensin- aldosterone, tuy nhiên vai trò chính là sự suy yếu mạch hoặc rối loạn chức năng [126],[127]. Bên cạnh chỉ định điều trị ung thư gan nguyên phát, sorafenib còn được chỉ định điều trị ung thư thận và ung thư giáp trạng, tỷ lệ tăng huyết áp ghi nhận không đồng

nhất trong các nghiên cứu phân tích tổng hợp, một số tác giả cho rằng tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn ở những bệnh nhân ung thư thận so với các ung thư khác, song lại có những nghiên cứu không thấy sự khác biệt về tỷ lệ tăng huyết áp khi điều trị sorafenib trên tất cả các bệnh, cần phải có các đánh giá sâu thêm về vấn đề này [128].

**\* *Bàn luận một số tác dụng không mong muốn khác***

Ỉa chảy là 1 trong những độc tính chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu SHARP (39%), ỉa chảy độ 3 chiếm 8%, và cũng là 1 trong những nguyên nhân chính khiến bệnh nhân giảm liều thuốc trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ỉa chảy là 10%. Cơ chế gây ỉa chảy liên quan đến sorafenib chưa rõ, song việc ức chế VEGF của thuốc có thể giảm đáng kể mạng lưới mao mạch trong nhung mao ruột; một giả thuyết khác cho rằng việc ức chế VEGF làm giảm mật độ mao mạch trong các đảo nhỏ của tụy và gây rối loạn chức năng ngoại tiết của tuyến tụy [129],[130]. Cơ chế viêm miệng và nổi mụn bong da liên quan đến sorafenib cũng chưa rõ, nhưng đa số kiểm soát tốt bằng thuốc và chăm sóc da tại chỗ.

Chúng tôi ghi nhận 1 số biến cố đặc biệt trong quá trình điều trị: 1 trường hợp sốt không rõ nguyên nhân, 1 trường hợp viêm đường mật, 1 trường hợp viêm phổi, 1 trường hợp ho máu, và 3 trường hợp nôn máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản trên nền bệnh nhân xơ gan. Tuy nhiên đều là các trường hợp đơn lẻ, riêng 3 trường hợp nôn máu do giãn tĩnh mạch thực quản đều được điều trị phối hợp thắt mạch thực quản trong quá trình điều trị và bệnh nhân ổn định. Trong nghiên cứu SHARP biến cố xuất huyết trên nhóm điều trị sorafenib là 2,4% thấp hơn tỷ lệ 4% ở nhóm dùng giả dược, nguyên nhân xuất huyết là do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản. Điều này cho thấy các trường hợp nôn máu chủ yếu liên quan đến bệnh, hầu như không liên quan đến tác dụng không mong muốn của sorafenib.

#### **4.2.6. Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính**

Từ kết quả bảng 3.14 chúng tôi nhận thấy đa số các độc tính xuất hiện sớm trong 15 ngày đầu trong quá trình điều trị (mệt mỏi, tăng huyết áp, viêm miệng, ỉa chảy), trung vị thời gian xuất hiện muộn hơn sau 30 ngày là phản ứng da tay chân, tăng men gan, giảm tiểu cầu. Trung vị thời gian kéo dài độc tính ngắn (1 tháng), riêng thời gian trung vị kéo dài HFSR là 3 tháng, tăng men gan 2,5 tháng, giảm tiểu cầu 2 tháng. Việc giải thích người bệnh về thời gian kéo dài độc tính và hướng dẫn người bệnh cách chăm sóc khi xảy ra độc tính đóng vai trò quan trọng.

Như vậy mặc dù tỷ lệ gặp độc tính 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 HFSR và mệt mỏi. Sau khi giảm liều các tác dụng không mong muốn đều giảm mức độ, bệnh nhân dung nạp tốt với sorafenib.

#### **4.2.7. Tính phụ thuộc liều của một số độc tính thường gặp**

Chúng tôi phân tích sâu thêm ảnh hưởng liều thuốc khởi điểm tới các độc tính hay gặp trong nghiên cứu là HFSR, tăng men gan, mệt mỏi, viêm miệng, tăng huyết áp, ỉa chảy và giảm tiểu cầu. Kết quả từ bảng 3.15 cho thấy chỉ có 2 độc tính bao gồm HFSR, tăng huyết áp liên quan có ý nghĩa đến liều thuốc sử dụng khởi điểm.

Tỷ lệ xuất hiện HFSR 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  $p=0,001$ . Điều

này giải thích tại sao tỷ lệ HFSR trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với 2 nghiên cứu nền tảng SHARP và AP. Trong phân tích tiền lâm sàng trên các khối u đặc HFSR không xảy ra thường xuyên với liều 300mg, nhưng tăng lên khi sử dụng liều 600 mg/ngày. Trong một nghiên cứu về HFSR trên 12 bệnh nhân điều trị thuốc ức chế đa tyrosin kinase (83% sorafenib và 17% sunitinib), sinh thiết da tổn thương cho thấy có biểu hiện hoại tử của các tế bào sừng và mức độ hoại tử tế bào sừng có tương quan với thời gian bắt đầu dùng thuốc cũng như phù nề mạch máu và thoái hoá các nang tuyến bài xuất [131]. Tuy nhiên kết quả từ nghiên cứu GIDEON cho thấy tỷ lệ HFSR gần như tương đương nhau giữa 2 mức độ liều khởi điểm 400mg và 800mg (23% và 24%). Nghiên cứu này vẫn đang tiếp tục tiến hành, dự kiến kéo dài trong 12 tháng với số lượng bệnh nhân lên đến 3000, chúng ta sẽ chờ kết quả phân tích cuối cùng này. Phân tích của Reiss và cộng sự (2017) cho thấy việc giảm liều thuốc liên quan đến giảm chi phí điều trị, có xu hướng giảm tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn, việc giảm liều thuốc không liên quan đến giảm kết quả thời gian sống toàn bộ so với liều chuẩn [132].

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, 600mg/ngày và 800mg/ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,022$ . Kết quả phân tích GIDEON cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp tương đương nhau ở cả 2 nhóm liều khởi điểm 400 mg và 800mg [116].

Chúng tôi cũng đánh giá thêm liệu có sự liên quan giữa tỷ lệ giảm liều, tăng liều thuốc theo mức độ liều sorafenib sử dụng khởi điểm. Kết quả từ bảng 3.24 cho thấy tỷ lệ tăng liều thuốc, giảm liều thuốc liên quan có ý nghĩa với các mức độ liều sorafenib sử dụng khởi điểm. Tỷ lệ giảm liều thuốc giảm dần từ 65,5% đến 27,6% và 6,9% theo mức độ liều thuốc khởi điểm 800mg, 600mg và 400 mg,  $p<0,05$ . Nguyên nhân giảm liều chủ yếu do độc tính.

Trong thực tế lâm sàng, việc lựa chọn liều thuốc khởi điểm phụ thuộc quyết định bác sĩ lâm sàng dựa trên chỉ số toàn trạng, chức năng gan, và đôi khi phụ thuộc điều kiện kinh tế người bệnh; trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy việc sử dụng liều khởi điểm thấp chủ yếu liên quan đến men gan trước điều trị >80 UI/l. Cũng từ kết quả bảng 3.24 cho thấy, 61,5% BN dùng liều khởi điểm 400mg/ngày tăng liều thuốc lên 800 mg/ngày, 30,8% BN liều khởi điểm 600mg/ngày tăng liều lên 800 mg/ngày do thuốc dung nạp tốt. Có 1 trường hợp BN dùng liều khởi điểm 800mg/ngày gặp độc tính mệt mỏi, BN được xử trí giảm 1 mức độ liều xuống 600 mg/ngày, sau 1 đợt điều trị, thuốc dung nạp tốt, BN lại được dùng lại với liều 800 mg/ngày.

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

#### **4.3.1. Ảnh hưởng của tuổi và giới**

Chúng tôi thực hiện đánh giá mối liên quan giữa tuổi và giới với kết quả điều trị sorafenib. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểm soát bệnh và thời gian PFS, 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,  $p>0,05$ ) (Bảng 3.17).

Có thể nhận thấy mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả OS, song khoảng dao động 95% CI rất lớn gặp ở nữ giới. 95% CI ở OS là 21,8-25,7 tháng. Trong nghiên cứu, các ca bệnh có thời gian sống trên 2 năm đa phần ở nữ giới. Sự khác biệt về tiên lượng bệnh giữa nam và nữ ít được đề cập trong các nghiên cứu trong và ngoài nước, và đa số các tác giả cũng đều nhận định rất khó có thể đánh giá được bởi lẽ tỷ lệ nam giới mắc bệnh quá cao trong hầu hết các nghiên cứu [2],[4],[90],[132],[133],[134]. Nồng độ cao của testosterone và nồng độ thấp của estrogen và tỷ lệ cao hơn các bệnh về gan ở nam được đặt ra để giải thích sự khác biệt về tỷ lệ mắc này [135]. Estrogen có tác dụng ức chế quá trình viêm thông qua interleukin 6 do đó làm giảm tổn



thương của tế bào gan, trong khi đó testosterone làm tăng các con đường dẫn truyền thông qua thụ thể androgen từ đó thúc đẩy sự phát triển của tế bào gan. Tuy nhiên có sự liên quan giữa nồng độ estrogen và nồng độ testosterone với kết quả điều trị hay không, hiện nay chưa có câu trả lời.

#### **4.3.2. Ảnh hưởng của tình trạng viêm gan virus**

Tỷ lệ nhiễm VGB trong nghiên cứu 75,5%, VGC 3,6%, đồng nhiễm VGB-VGC chỉ gặp 1 trường hợp 0,9%. Kết quả thời gian sống bệnh không tiến triển cao nhất thuộc về nhóm không nhiễm viêm gan virus (trung vị 6,7 tháng), tiếp đến là đồng nhiễm VGB-VGC (5,1 tháng), VGB (4,4 tháng), thấp nhất là VGC (2,1 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p=0,503$ . Tương tự chúng tôi cũng không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa về OS giữa các phân nhóm, OS trung vị 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 ( $p=0,207$ ). Nhưng do tỷ lệ VGC trong nghiên cứu quá ít, nên sự khác biệt giữa các phân nhóm không có ý nghĩa, vì vậy chúng tôi tập trung đánh giá sự ảnh hưởng của tình trạng viêm gan virus B (là yếu tố nguy cơ chính của UTGNP tại Việt Nam) với kết quả điều trị sorafenib. Chúng tôi chia đối tượng nghiên cứu thành 2 nhóm nhiễm VGB ( $n=83$ ) và không nhiễm VGB ( $n=22$ ), loại bỏ những trường hợp nhiễm viêm gan virus C. Kết quả từ bảng 3.18 và biểu đồ 3.4 cho thấy PFS trung vị ở nhóm bệnh nhân VGB 4,4 tháng thấp hơn so với nhóm không nhiễm VGB là 6,7 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,132$ . Tuy nhiên nhiễm VGB lại là yếu tố tiên lượng xấu đối với kết quả thời gian sống toàn bộ khi điều trị sorafenib, OS trung vị ở những bệnh nhân VGB là 5,9 tháng thấp hơn so với không VGB là 13,2 tháng; tỷ lệ OS 1 năm ở bệnh nhân VGB là 31% thấp hơn so với nhóm không VGB là 31%,  $p<0,05$ .

Như đã bàn luận ở trên về sự khác biệt về kết quả điều trị sorafenib giữa các thử nghiệm lâm sàng. Câu hỏi được đặt ra là có sự khác nhau về kết quả điều trị trong các quần thể nghiên cứu khác nhau, trong đó yếu tố quan trọng nhất trong quần thể nghiên cứu là yếu tố dịch tễ liên quan đến nhiễm viêm gan virus B hoặc C. Kết quả từ 2 nghiên cứu nền tảng SHARP và AP cho thấy, hiệu quả của sorafenib dường như kém hơn ở nhóm bệnh nhân VGB. Trong nghiên cứu SHARP yếu tố dịch tễ của UTGNP chủ yếu là VGC (28%), tiếp đến nguyên nhân do rượu (26%), chỉ khoảng 18% bệnh nhân VGBVGB. Tuy nhiên trong nghiên cứu AP, 71% và 78% bệnh nhân ở nhóm điều trị sorafenib và nhóm chứng nhiễm VGB. Thời gian sống trung vị ở nghiên cứu AP là 7,8 tháng thấp hơn so với nghiên cứu SHARP là 10,7 tháng. Phân tích mở rộng của nghiên cứu SHARP, mặc dù lợi ích về thời gian sống được nhận thấy ở tất cả các nhóm nghiên cứu, nhưng lại có sự khác nhau về thời gian sống toàn bộ giữa nhóm được điều trị với sorafenib và nhóm dùng giả dược. Kết quả chênh lệch cao nhất ở nhóm có viêm gan virus C là 6,6 tháng (14 so với 7,4 tháng), ở nhóm viêm gan virus B là 3,6 tháng (9,7 tháng so với 6,1 tháng), ở nhóm bệnh gan do rượu là 2,3 tháng (10,3 so với 8 tháng). Trong một số nghiên cứu khác, phân tích sâu cũng cho thấy hiệu quả sorafenib ở nhóm viêm gan virus C hoặc không bị nhiễm viêm gan virus B cao hơn (10,2 tháng và 12,6 tháng so với các nhóm khác) [2],[4].

Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 1 trường hợp đồng nhiễm VGB và VGC, thời gian OS của bệnh nhân đạt 17,1 tháng. Cơ chế phát triển UTGNP trong đồng nhiễm không rõ ràng nhưng có thể thông qua con đường thông thường hoặc phối hợp các con đường khác. Một con đường đơn giản là VGB đóng vai trò khởi xướng bằng cách tích hợp vào bộ gen của người, sau đó cả VGB và VGC thúc đẩy sự hình thành ung thư bằng cách thúc đẩy quá trình viêm, hoại tử và tái tạo; chu trình này xảy ra nhiều lần và hình thành ung thư.

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

Chỉ số toàn trạng tính theo thang điểm ECOG được sử dụng rộng rãi để đánh giá toàn trạng chung của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số toàn trạng tính theo ECOG đa số là 0 điểm (84,5%), 1 điểm chiếm tỷ lệ (15,5%), không có trường hợp nào 2 điểm (Bảng 3.1). Kết quả từ bảng 3.19 cho thấy những bệnh nhân có PS= 0 điểm có tỷ lệ DCR, thời gian PFS cao hơn với những bệnh nhân PS = 1 điểm, sự khác biệt có ý nghĩa (PFS trung vị 5,1 tháng so với 2,4 tháng,  $p=0,01$ ; tỷ lệ PFS 1 năm là 17% so với 9%,  $p=0,003$ ). Thời gian sống toàn bộ trung vị ở nhóm PS= 0 cũng cao hơn so với PS= 1 (7,7 tháng so với 2,9 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p= 0,184$ . Khi phân tích đa biến, chỉ số toàn trạng không phải là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị sorafenib. Chúng tôi nhận thấy ở những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS=1, tỷ lệ chức năng gan Child-Pugh mức độ B cao hơn so với PS=0. Tại Việt Nam hầu như ít nghiên cứu đề cập đến vai trò chỉ số toàn trạng với tiên lượng bệnh nhân UTGNP, ngay cả trên thế giới số lượng các nghiên cứu đề cập riêng đến vai trò của chỉ số toàn trạng trên ung thư gan cũng không nhiều. Trong 1 nghiên cứu trên 2.381 bệnh nhân UTGNP, Chia Yang Hsu đánh giá vai trò tiên lượng của chỉ số toàn trạng đối với thời gian sống, các tác giả kết luận chỉ số toàn trạng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với kết quả điều trị, nguy cơ tử vong tăng dần từ 34% đến 130% theo chỉ số toàn trạng từ 1-4. PS liên quan nhiều đến mức độ lan tràn của khối u, tình trạng xơ gan nặng. Chỉ số toàn trạng kém là yếu tố tiên lượng độc lập và dự báo có giá trị tới suy giảm thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân UTGNP [136]. Nghiên cứu của Hiroki trên 1003 bệnh nhân UTGNP kèm theo xơ gan kết luận chỉ số toàn trạng xấu là yếu tố tiên lượng độc lập tới thời gian sống toàn bộ với  $HR=1.773$  ( $p<0,001$ ).

#### ***4.3.4. Ảnh hưởng của nồng độ AFP trước điều trị***

Tỷ lệ tăng AFP trong nghiên cứu của chúng tôi là 84,5%. AFP có vai trò trong sàng lọc và chẩn đoán theo dõi sau điều trị UTGNP, tuy nhiên vai trò của AFP trước điều trị trong tiên lượng bệnh vẫn đang tranh cãi. Một số nghiên cứu trước đã xác định AFP tăng cao trước điều trị là yếu tố tiên lượng xấu trên những bệnh nhân sau phẫu thuật [137]. Trong nghiên cứu chúng tôi thử lấy các mốc khác nhau của AFP (tại 20ng/mL, 200 ng/mL và 400ng/mL) làm điểm cutt-off từ đó chia AFP trước điều trị thành các phân nhóm để xác định điểm cut-off có giá trị tiên lượng. Cuối cùng, chỉ duy nhất tại điểm 20 ng/ml, sự khác biệt về thời gian sống có ý nghĩa thống kê. Vì vậy, chúng tôi chọn 20 ng/mL là điểm cut-off chia AFP trước điều trị thành 2 nhóm: bình thường  $\leq 20$  ng/mL, và  $> 20$  ng/mL). Kết quả từ bảng 3.20 cho thấy kết quả điều trị cao hơn có ý nghĩa ở nhóm AFP  $\leq 20$  ng/mL so với 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 (bảng 3.37, bảng 3.38), AFP trước điều trị không phải là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị. Chúng tôi nhận thấy trên nhóm AFP  $> 20$ ng/mL có tỷ lệ cao hơn những BN có huyết khối tĩnh mạch cửa, viêm gan B, men gan tăng cao trước điều trị; đây đều là những yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng tới 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 một yếu tố tiên lượng UTGNP điều trị sorafenib, tuy nhiên các điểm cut-off của AFP là khác nhau. Nghiên cứu của Kristin (2017) lấy 400ng/mL là ngưỡng cut-off để chia 2 nhóm AFP trên 400ng/mL và dưới 400ng/mL. Tác giả nhận định AFP  $>400$ ng/ml trước điều trị là yếu tố tiên lượng xấu trên những bệnh nhân UTGNP giai đoạn tiến triển điều trị với sorafenib [138].

Nghiên cứu của Jack P.Silva trên 41107 bệnh nhân UTGNP (2017) lấy giá trị của AFP tại các mức 20, 200, 2000, trên 2000ng/mL để chia AFP trước điều trị thành 4 nhóm: Âm tính (<20), Giáp ranh (20-199), tăng (200-1999), tăng cao (>2000), kết quả cho thấy OS cao nhất thuộc về nhóm âm tính, tiếp sau đó là các nhóm giáp ranh, tăng, và tăng cao (28,7 tháng vs 18,9 tháng vs 8,8 tháng vs 3,2 tháng,  $p < 0,001$ ). Trong phân tích đa biến, AFP trước điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập với OS trên những bệnh nhân UTGNP. Trong 1 phân tích cộng gộp từ 13 nghiên cứu trên 5383 bệnh nhân, 45,8% tăng AFP, nghiên cứu cho thấy AFP tăng trước điều trị liên quan đến tăng nguy cơ bệnh tái phát (HR:1,41, 95% CI 1,17-1,7), và tăng nguy cơ tử vong (HR=1,74, 95% CI: 1,46-2,07) [139]. Nghiên cứu của Đào Việt Hằng (2016), lấy cut-off của AFP là 200ng/mL để đánh giá vai trò của AFP trước điều trị trong tiên lượng bệnh UTGNP điều trị đốt sóng cao tần; kết quả PFS và OS đều thấp hơn ở nhóm AFP trước điều trị >200ng/mL. Tác giả kết luận AFP trước điều trị có liên quan đến tiên lượng tử vong [140].

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

##### **- Về số lượng u**

Có 104/ 110 BN nghiên cứu có u gan (94,5%), số còn lại không có u gan do bệnh tái phát di căn xa sau phẫu thuật. Tỷ lệ BN 1 u, 2 u, 3 u, 4 u,  $\geq 5$  u tương ứng là 26,1%, 12,6%, 5,4%, 1,8% và 48,6%. Khi so sánh kết quả điều trị giữa u đơn ổ và đa ổ chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm (Bảng 3.21).

##### **- Về kích thước u**

Kích thước u trung vị của đối tượng nghiên cứu là 60mm  $\pm$  36,6mm, chúng tôi lấy điểm trung vị 60mm là điểm mốc chia 2 nhóm:  $\leq 60$ mm (48,2%),  $> 60$ mm (51,8%). Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian PFS, thời gian OS đều cao hơn có ý nghĩa ở nhóm kích thước u gan  $\leq 60$ mm

so với  $u > 60\text{mm}$ . 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% ( $p=0,002$ ) (Bảng 3.21).

Nguyễn Đại Bình và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 173 BN UTGNP sau phẫu thuật cho thấy kích thước  $u$  là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với OS; tác giả chọn kích thước  $u$  tại các mức 3, 5, 10 cm để phân tích; tỷ lệ OS 5 năm tương ứng là 66,0%, 53%, và 60,9% [141]. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ và cộng sự (2016) trên 105 BN điều trị hoá tắc mạch với hạt vi cầu tải hoá chất, kết quả cho thấy kích thước  $u$  là yếu tố tiên lượng có giá trị tới thời gian sống trong phân tích đơn biến, OS trung bình ở nhóm  $u < 8\text{cm}$  là 28 tháng cao hơn so với nhóm  $u \geq 8\text{ cm}$  [142]. Các nghiên cứu trong nước đánh giá hiệu quả của thuốc sorafenib trên BN UTGNP do số lượng BN quá nhỏ (10-17 BN) nên hầu như phân tích vai trò của kích thước  $u$  trong tiên lượng bệnh.

Trong 1 phân tích trên 827 bệnh nhân từ 2 nghiên cứu SHARP và nghiên cứu AP, tác giả cũng lấy kích thước  $u$  lớn nhất trước điều trị 60 mm là điểm cut-off để chia 2 nhóm (trên 60 mm và dưới 60 mm). Khi phân tích đa biến kích thước  $u$  trên 6 cm là yếu tố tiên lượng xấu trên cả nhóm điều trị sorafenib ( $\text{HR}=1,514$ ,  $p=0,0041$ ) [143]. Kết quả này cũng tương tự kết quả từ nghiên cứu GIDEON, kích thước  $u$  trước điều trị là yếu tố tiên đoán thời gian sống thêm ngắn [116]. Nghiên cứu của Dai CY (2018) trên 397 bệnh nhân sau phẫu thuật cắt gan, những bệnh nhân kích thước  $u$  trên 5cm có tỷ lệ tái phát sau 2 năm cao hơn so với  $u$  kích thước dưới 5cm (20,1% so với 10,1%) [144]. Dựa trên dữ liệu của SEER 1973-2014, Guoyi Wu (2018) phân tích vai trò kích thước  $u$  trong tiên lượng bệnh nhân UTGNP, kết quả cho thấy tỷ lệ OS 5 năm giảm dần từ 21,9% đến 14,3% đến 9,2% đến 7,7% ở các kích thước  $u$  khác nhau: 0,1-2cm, 2,1-5cm, 5,1cm- 10cm, 10,1-20cm, tương ứng, trong phân tích đa biến kích thước  $u$  là yếu tố tiên lượng độc lập [145].

Như vậy mặc dù các điểm cut-off tiên lượng kích thước u gan trong các nghiên cứu là khác nhau, song đa số đều nhận định kích thước u gan là yếu tố tiên lượng có giá trị, và trong nghiên cứu của chúng tôi u gan kích thước trên 60mm là yếu tố tiên lượng xấu đến kết quả điều trị sorafenib.

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

Bốn mươi hai bệnh nhân trên tổng số 110 bệnh nhân nghiên cứu có huyết khối tĩnh mạch cửa (38,2%). Kết quả từ bảng 3.22, biểu đồ 3.7 cho thấy huyết khối TMC là yếu tố dự báo kết quả điều trị kém của sorafenib trên thời gian OS. Mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa về kết quả tỷ lệ kiểm soát bệnh và thời gian PFS, tuy nhiên những BN có huyết khối TMC cho kết quả OS trung vị thấp hơn nhiều so với nhóm BN không có huyết khối TMC (4,9 tháng so với 10,4 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,045$ . Cũng tương tự tỷ lệ OS 1 năm 17% so với 26%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,004$ .

Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch cửa xuất hiện trong các nghiên cứu dao động từ 22% đến 56% [2],[4],[5],[6],[90],[133]. Cơ chế hình thành huyết khối tĩnh mạch cửa trong UTGNP chưa rõ ràng, phần lớn huyết khối xuất hiện quanh u nguyên phát và được cho là do u xâm lấn trực tiếp, những huyết khối tĩnh mạch cửa ở xa u nguyên phát có con đường phân tử phức tạp và có các dấu ấn sinh học khác với khối u gan nguyên phát. Về mức độ phân tử, các đột biến KDM6A, CUL9, FDG6, AKAP3 và RNF139 gen liên quan đến sự hình thành huyết khối trên UTGNP có VGB [146]. Trên lâm sàng, huyết khối tĩnh mạch cửa liên quan nhiều hơn đến các khối u có kích thước lớn hơn, đa u, chức năng gan đánh giá theo Child-Pugh kém hơn, nồng độ AFP tăng cao hơn. Các nghiên cứu đều nhận định sự có mặt của huyết khối tĩnh mạch cửa là yếu tố tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng chỉ đạt dưới 10%, thời gian sống toàn bộ trung vị 3,1 tháng ở những bệnh nhân điều trị sorafenib. Báo cáo của Pierce

tại ASCO 2017 cho thấy trung vị thời gian sống ở nhóm bệnh nhân dùng sorafenib có huyết khối là 4,93 tháng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Michele Lecchini và cộng sự (2017) cho rằng nguy cơ tử vong tăng gấp đôi ở những bệnh nhân có huyết khối khi điều trị với sorafenib (HR=1,846), kết quả này cũng tương tự các báo cáo trước đó [147].

Cần chú ý là, không phải tất cả huyết khối TMC trên bệnh nhân UTGNP đều là huyết khối ác tính. Các nghiên cứu cho thấy 0,6% đến 11% bệnh nhân xơ gan có huyết khối TMC là huyết khối không liên quan đến ác tính. Có tới 72,7% huyết khối trên UTGNP là huyết khối không liên quan đến ác tính. Những bệnh nhân huyết khối không liên quan đến ác tính có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên rất khó để phân biệt huyết khối không liên quan đến ác tính và huyết khối TMC ác tính trên lâm sàng; sinh thiết dưới chẩn đoán hình ảnh có thể khẳng định tuy nhiên nguy cơ cao các biến chứng liên quan đến hệ thống đường mật và mạch máu; trên siêu âm cản âm, CLVT hoặc CHT cản âm độ nhạy để chẩn đoán huyết khối TMC ác tính là 82,5-98%, 68%-86%, 92%-95% tương ứng. Nghiên cứu của chúng tôi chưa đề cập chi tiết tới vấn đề này.

Huyết khối tĩnh mạch cửa được chia làm 4 typ dựa vào mức độ lan rộng của huyết khối [110]. Phân độ này đã được áp dụng và tiên lượng những bệnh nhân sau phẫu thuật hoặc TACE, typ càng cao thì tiên lượng càng xấu [110]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4/42 BN (9,5%) thuộc typ 1, 23/42 BN (54,8%) typ 2, 13/42 BN (31,0%) thuộc typ 3, 2 BN (4,7%) typ 4. Tuy nhiên khi phân tích mối tương quan giữa các phân độ huyết khối chúng tôi không thấy sự tương quan, thậm chí OS trung vị thấp hơn ở các phân typ nhỏ (Bảng 3.23). Hiện nay trên thế giới chưa có nghiên cứu nào đánh giá vai trò của các phân độ huyết khối tĩnh mạch cửa đối với bệnh nhân UTGNP điều trị sorafenib mà đa phần các tác giả dừng lại trong đánh giá mối liên quan giữa việc có hoặc không có huyết khối tĩnh mạch cửa.



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

Kết quả từ bảng 3.24 cho thấy, tỷ lệ DCR, PFS, OS đều thấp hơn ở nhóm có di căn xa ngoài gan (DCR: 54,1% so với 65,3%; PFS trung vị 4,3 tháng so với 5,1 tháng; OS trung vị: 6,7 tháng so với 10,0 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến. Khi so sánh sự khác biệt về số lượng vị trí di căn xa với kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy kết quả PFS, OS giảm dần theo số lượng vị trí di căn, mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (PFS trung vị là 5,1 tháng, 5,2 tháng, 3,9 tháng, 2,6 tháng tương ứng với không di căn ngoài gan, di căn 1 vị trí, di căn 2 vị trí, di căn  $\geq 3$  vị trí,  $p=0,172$ . OS trung vị là 10 tháng, 6,7 tháng, 5,8 tháng, 5,8 tháng tương ứng với không di căn ngoài gan, di căn 1 vị trí, di căn 2 vị trí, di căn  $\geq 3$  vị trí,  $p=0,648$  (Bảng 3.25)). Tuy nhiên khi phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, di căn xa ngoài gan lại là yếu tố ảnh hưởng độc lập về cả PFS, OS; bảng 3.38 và 3.39 cho thấy di căn xa ngoài gan làm tăng gấp 2,183 lần nguy cơ bệnh tiến triển và 2,683 lần nguy cơ tử vong. Kết quả này cho thấy đây là yếu tố ảnh hưởng rất quan trọng tới kết quả điều trị.

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 bệnh nhân có di căn ngoài gan, những bệnh nhân có giai đoạn u gan giai đoạn sớm tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân u gan giai đoạn tiến triển. Tác giả cũng cho rằng di căn ngoài gan với các trường hợp u tại gan giai đoạn sớm (T0-T2 theo phân loại TNM, không có huyết khối tĩnh mạch) là nguyên nhân tử vong chủ yếu trên bệnh nhân UTGNP; điều trị thành công tổn thương di căn ngoài gan trên những bệnh nhân này có thể cải thiện tiên lượng bệnh [148]. Tác giả cũng cho rằng, tổn thương tại gan nên được kiểm soát tại chỗ và tổn thương ngoài gan nên kiểm soát bằng điều trị toàn thân và hoặc kết hợp xạ trị.

Vai trò điều trị phối hợp giữa kiểm soát tại chỗ đối với tổn thương u gan nguyên phát và toàn thân đối với tổn thương di căn xa ngoài gan hiện còn chưa rõ. Hiện tại trên Thế giới có nhiều nghiên cứu đang thực hiện để trả lời câu hỏi này, chúng ta sẽ chờ các kết quả này trong thời gian tới, và có thể đây sẽ là xu hướng điều trị mới trong tương lai.

#### **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) (Bảng 3.26 và Biểu đồ 3.8).

Men gan AST và ALT là các chỉ số có độ nhạy cao phản ánh tình trạng tổn thương tế bào gan, được giải phóng vào máu do tế bào gan bị tổn thương hoặc tế bào gan bị chết [149]. Nồng độ của AST/ALT có thể phản ánh tổn thương tế bào gan do UTGNP, do nhiễm VGB, VGC hoặc khả năng dung nạp các liệu pháp điều trị toàn thân [150]. Kết quả từ phân tích của Ann Lii đánh giá hiệu quả và an toàn của sorafenib trên UTGNP dựa trên số liệu từ thử nghiệm AP tại Châu Á Thái Bình Dương cho thấy những bệnh nhân có AST/ALT tăng nhẹ (<1,8 lần so với bình thường) có kết quả OS tương tự giữa 2 nhóm điều trị sorafenib và giả dược, trong khi đó PFS đều cao hơn ở nhóm điều trị sorafenib so với nhóm giả dược. Những bệnh nhân có AST/ALT tăng từ 1,8 đến 3 lần bình thường có PFS, OS, tỷ lệ kiểm soát bệnh đều cao hơn ở nhóm điều trị sorafenib so với nhóm giả dược. Những BN có AST/ALT cao trên 3 lần bình thường cũng cho kết quả PFS, OS, tỷ lệ kiểm soát bệnh cao

hơn nhóm bệnh nhân dùng giả dược. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy men gan >80 UI/l trước điều trị liên quan đến việc sử dụng liều thuốc sorafenib khởi điểm thấp hơn, điểm Child-Pugh cao, AFP trước điều trị cao và có huyết khối tĩnh mạch cửa; điều này giải thích tại sao trong phân tích đa biến tăng men gan trước điều trị không phải là yếu tố ảnh hưởng độc lập tới kết quả PFS và OS (bảng 3.38, 3.39).

### **4.3.9. Ảnh hưởng của chức năng gan trước điều trị**

#### **4.3.9.1. Kết quả theo Child-Pugh**

Tiên lượng ung thư gan nguyên phát phụ thuộc nhiều yếu tố trong đó mức độ lan tràn của bệnh và chức năng gan là 2 yếu tố quan trọng nhất. Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị ở nhóm bệnh nhân chức năng gan CP A là 4,7 tháng cao hơn so với nhóm CP B là 2,9 tháng ( $p=0,076$ ). Mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa về PFS, nhưng khi đánh giá OS chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh A cao hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh B (OS trung vị 8,7 tháng so với 2,7 tháng,  $p<0,001$ ). Đánh giá chi tiết hơn sự ảnh hưởng chức năng gan theo thang điểm Child-Pugh, chúng tôi phân tích sự khác biệt về PFS và OS theo các mức độ điểm Child-Pugh 5, 6, 7, và  $\geq 8$ . Kết quả từ bảng 3.27 cho thấy thời gian PFS trung vị là 5,2 tháng, 2,9 tháng, 5,8 tháng và 1,8 tháng; OS trung vị là 10,6 tháng, 3,4 tháng, 5,9 tháng và 1,8 tháng tương ứng với Child-Pugh 5 điểm, 6 điểm, 7 điểm,  $\geq 8$  điểm (sự khác biệt các phân nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ ).

Đa số các nghiên cứu cũng đều chung nhận định kết quả điều trị tốt hơn ở những bệnh nhân chức năng gan tốt [151]. Các Tác giả Alessandro F (2015) cho rằng hiệu quả của sorafenib có xu hướng xấu hơn ở những bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh B tuy nhiên không có sự khác biệt giữa CP-A5,6 và CP-B7 [152]. Mặc dù thuốc được khuyến cáo được sử dụng trên những

bệnh nhân chức năng gan CP A và CP B, nhưng trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được lựa chọn đa phần trên chức năng gan Child-Pugh A hoặc A5 - B7. Trong thực tế lâm sàng, sorafenib được chỉ định trên cả bệnh nhân chức năng gan CP A và B, tuy nhiên qua nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả thực sự chỉ đạt được trên những bệnh nhân CPA và B7; để có bằng chứng khách quan cần phải thực hiện nghiên cứu chi tiết hơn để đánh giá hiệu quả của thuốc trên nhóm bệnh nhân Child-Pugh B (có so sánh giữa việc điều trị sorafenib và chăm sóc triệu chứng đơn thuần).

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy PFS và OS ở nhóm bệnh nhân chức năng gan CP 6 điểm thấp hơn CP 7 điểm. Đây có thể là 1 điểm yếu trong việc áp dụng điểm Child-Pugh khi tiên lượng bệnh nhân UTGNP. Thang điểm Child-Pugh được đưa ra lần đầu tiên vào năm 1964 bởi Child và Turcotte, cải tiến năm 1872 bởi bác sĩ Pugh và cộng sự, thang điểm được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới để đánh giá chức năng gan ở những bệnh gan mạn tính. Tuy nhiên Child- Pugh thể hiện những điểm yếu như: các yếu tố đánh giá bao gồm 2 yếu tố chủ quan là cổ trướng và bệnh não gan, thêm vào đó thang điểm cùng tồn tại các yếu tố tương quan lẫn nhau như cổ trướng và tình trạng albumin huyết thanh [153]. Mặt khác thang điểm Child-Pugh thiếu sự xác nhận khi thiết lập trên ung thư gan nguyên phát.

#### 4.3.9.2. Kết quả điều trị theo độ ALBI

Như đã bàn luận ở trên về điểm yếu của thang điểm Child-Pugh khi áp dụng tiên lượng UTGNP đã đưa đến việc phát triển 1 công cụ đơn giản hơn để đánh giá chức năng gan trên những bệnh nhân ung thư gan nguyên phát. Mô hình này được thiết lập từ dữ liệu trên 1313 bệnh nhân ung thư gan tại Nhật Bản với các giai đoạn ung thư gan nguyên phát khác nhau. Trong phân tích đa biến, các tác giả nhận thấy albumin và bilirubin là 2 biến không liên quan đến ung thư mà ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của người bệnh. Hai

biến này đã được kết hợp thành mô hình ALBI để áp dụng đánh giá chức năng gan trên bệnh nhân ung thư gan. Điểm ALBI được tính bằng công thức  $(\log_{10} \text{bilirubin} \times 0,66) - (\text{albumin} \times 0,085)$ , và chia thành 3 mức độ: độ 1 ( $\leq -2,6$ ), độ 2 ( $>-2,6$  và  $\leq -1,39$ ), độ 3 ( $>-1,39$ ) [100].

Trong nghiên cứu của chúng tôi 110 bệnh nhân nếu đánh giá chức năng gan theo thang điểm Child-Pugh có 90% mức độ A, 10% mức độ B; cụ thể tỷ lệ bệnh nhân chức năng gan CP 5 điểm, 6 điểm, 7 điểm,  $\geq 8$  điểm tương ứng là 76,4%, 13,7%, 4,5%, 5,4% (Bảng 3.1). Nếu đánh giá chức năng gan theo điểm ALBI có 39/110 BN ALBI độ 1 (35,4%), 65/110 BN ALBI độ 2 (59,1%), 5,5% độ 3. Khi đánh giá mối tương quan giữa chức năng gan theo điểm Child-Pugh và độ ALBI, kết quả thu được cho thấy ở nhóm BN chức năng gan Child-Pugh A: 39,4% ALBI độ 1 (39/99 BN), 60,6% ALBI độ 2 (60/99 BN), không có trường hợp nào ALBI độ 3. Ở nhóm BN chức năng gan Child-Pugh B: 45,5% ALBI độ 2 (5/11 BN), 54,5% ALBI độ 3 (6/11 BN), không có trường hợp nào ALBI độ 1; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,000$  (Bảng 3.30). Như vậy phân độ ALBI tỏ ra chi tiết hơn đặc biệt trên nhóm bệnh nhân có chức năng gan tốt.

Đánh giá mối liên quan giữa độ ALBI với kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy PFS trung vị ở ALBI độ 1, độ 2, độ 3 tương ứng là 5,8 tháng, 4,5 tháng, 1,8 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,035$ . OS trung vị ở nhóm ALBI độ 1, độ 2, độ 3 giảm dần theo thứ tự 10,4 tháng, 6,7 tháng và 1,8 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p=0,008$  (Bảng 3.29 và biểu đồ 3.10). Như vậy phân độ ALBI tỏ ra chi tiết hơn trong tiên lượng kết quả điều trị bằng sorafenib, tiên lượng tốt nhất thuộc về ALBI độ 1, tiếp đến là ALBI độ 2, sau cùng là ALBI độ 3.

Một số nghiên cứu trên thế giới đánh giá vai trò tiên lượng của độ ALBI trên bệnh nhân UTGNP được điều trị các phương pháp tại chỗ. Ví dụ

như: Toyoda và cộng sự so sánh 2559 bệnh nhân UTGNP điều trị triệt căn ở Châu Âu, Nhật Bản và Hồng Kong, ALBI độ I có thời gian sống dài gấp 2 so với ALBI độ II [154].

Ma và cộng sự cho rằng độ ALBI là yếu tố tiên lượng độc lập có giá trị nhất trên 308 bệnh nhân UTGNP giai đoạn sớm điều trị bằng phẫu thuật cắt gan [155]. Đối với giai đoạn bệnh tiến triển, Jan Hansmann kết luận độ ALBI có thể đánh giá chính xác tiên lượng trên những bệnh nhân có nguy cơ cao được điều trị TACE cho UTGNP [157].

Các nghiên cứu đánh giá vai trò tiên lượng của độ ALBI trên bệnh nhân ung thư gan điều trị sorafenib còn ít. Kết quả nghiên cứu của Sadahisa và cộng sự trên 89 bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến triển điều trị sorafenib, cũng cho kết quả tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù không có sự khác biệt về thời gian sống giữa nhóm ALBI độ 1 và 2, song giữa ALBI 2A và 2B lại có sự khác biệt có ý nghĩa; điều này gợi ý ALBI độ 2B là yếu tố tiên lượng xấu. Các tác giả cũng gợi ý rằng có thể điểm ngưỡng thang điểm ALBI không phải là yếu tố tiên lượng đáng kể; các yếu tố khác như nồng độ AST, nồng độ AFP hoặc tình trạng xâm lấn mạch có thể ảnh hưởng nhiều hơn đến tiên lượng bệnh nhân so với các yếu tố liên quan đến chức năng gan trong nghiên cứu. Cũng trong nghiên cứu này, lượng bệnh nhân suy gan ( $CP \geq 8$ ) cao hơn ở nhóm ALBI độ 2B, và tỷ lệ  $CP \geq 8$  cũng cao hơn trong các nghiên cứu trước đó. Điều này chỉ ra Sorafenib không nên chỉ định cho những bệnh nhân này. Nếu chỉ định sorafenib dựa vào độ ALBI thì chỉ định hàng đầu là cho ALBI độ 1, đối với ALBI độ 2, bệnh nhân có khoảng cách rộng về chức năng gan theo CP 5,6,7 và  $\geq 8$  do vậy nên cân nhắc đối tượng dùng sorafenib, bệnh nhân ALBI độ 2B có nguy cơ cao suy giảm chức năng gan do sorafenib, vì vậy có tiên lượng xấu. Sorafenib nên chỉ định cho chỉ ALBI độ 1 và một nhóm bệnh nhân ALBI độ 2 có chức năng gan tốt. Như vậy độ ALBI tỏ ra ưu thế trong việc xác định ai là người có thể hưởng lợi từ sorafenib.

Nghiên cứu của Kuo đánh giá sự thay đổi ALBI trong quá trình điều trị: 56,2% bệnh nhân được xác định lại albumin và bilirubin tại thời điểm kết thúc điều trị sorafenib. Có 24,6% độ 1, 61,4% độ 2, 14% độ 3 ở những bệnh nhân có ALBI độ 1 trước điều trị; Có 2,2% độ 1, 57,3% độ 2 và 40,5% độ 3 ở những bệnh nhân có ALBI độ 2 trước điều trị ( $p < 0,001$ ). Như vậy chỉ có 1,4% có giảm độ ALBI trong quá trình điều trị, 44,5% bệnh nhân vẫn giữ nguyên độ ALBI; 54,1% độ ALBI tăng sau thất bại sorafenib. OS giảm dần theo độ ALBI I, II, III đánh giá sau điều trị sorafenib (14,8 tháng vs 5 tháng vs 0,7 tháng,  $p = 0,001$ ). Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá vai trò tiên lượng của ALBI trước điều trị và sự thay đổi của ALBI sau điều trị lên kết quả sống thêm ở những bệnh nhân điều trị sorafenib. Độ ALBI sau kết thúc điều trị sorafenib được chứng minh là có giá trị trong việc xác định đối tượng có lợi khi áp dụng các phương pháp điều trị thất bại sau sorafenib. Cũng trong nghiên cứu này tác giả nhận định ALBI độ II và ALBI tăng trong quá trình điều trị là 2 yếu tố tiên lượng mạnh về OS của bệnh nhân UTGNP giai đoạn tiến xa điều trị đơn trị sorafenib. OS thấp hơn ở nhóm tăng ALBI sau điều trị (2,1 tháng so với 6,4 tháng,  $p < 0,001$ ). Trong nghiên cứu này 33,8% bệnh nhân sau thất bại sorafenib, phương pháp điều trị áp dụng sau đó không thống nhất bao gồm các phương pháp: phẫu thuật cắt tổn thương ngoài gan triệu chứng (di căn phổi đơn độc), RFA, TAE, HAIC, SC, xạ trị, thalidomide hoặc thuốc bước 2 khác, tuy nhiên nhóm tiếp tục được điều trị bước 2 có OS cao hơn nhóm chăm sóc triệu chứng đơn thuần (9,3 tháng so với 1,6 tháng,  $p < 0,01$ ). Việc xác định đối tượng có chức năng gan tốt và có thể hưởng lợi từ điều trị bước 2 sau thất bại sorafenib là rất quan trọng đối với các bác sĩ lâm sàng. Tác giả Ogasawara và CS chỉ ra rằng UTGNP giai đoạn tiến xa chức năng gan ALBI độ I được chỉ định điều trị với sorafenib, nhưng sorafenib có thể không được chỉ định đối với tất cả bệnh nhân ALBI độ II bởi vì nguy cơ

cao suy giảm chức năng gan sau điều trị sorafenib. Kết quả nghiên cứu của Kuo cũng chứng minh rằng ALBI độ II góp phần làm suy gan nhiều hơn ALBI độ I sau điều trị sorafenib (33,3% vs 14,3%,  $p < 0,001$ ) [157].

Như vậy độ ALBI rất có giá trị trong tiên lượng bệnh nhân UTGNP khi điều trị sorafenib, thuốc có hiệu quả tốt nhất trên những BN ALBI độ 1.

#### **4.3.10. Ảnh hưởng của liều sorafenib khởi điểm**

Chúng tôi đánh giá ảnh hưởng của liều thuốc khởi điểm tới kết quả điều trị, kết quả từ bảng 3.31, biểu đồ 3.11 cho thấy tỷ lệ DCR, thời gian PFS và thời gian OS trung vị cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị ngay từ đầu với 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 ( $p > 0,05$ ).

Liều thuốc khởi điểm sorafenib theo khuyến cáo là 800 mg/ngày dựa trên 2 nghiên cứu pha III quan trọng là nghiên cứu SHARP và AP, bệnh nhân trong các nghiên cứu này được lựa chọn chặt chẽ, đa phần có chức năng gan Child-Pugh A, thể trạng chung ECOG = 0, đây là nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt [2],[4]. Tuy nhiên trong thực tế điều trị, bác sĩ lâm sàng gặp nhiều đối tượng bệnh nhân khác nhau, việc lựa chọn liều thuốc khởi điểm phụ thuộc nhiều vào chỉ số toàn trạng, chức năng gan của người bệnh. Nghiên cứu của Kim A.Reiss trên 4903 bệnh nhân, 63% BN sử dụng liều chuẩn, 37% BN sử dụng liều thấp hơn 800 mg/ngày, 93% thuốc được chỉ định bởi các bác sĩ ung thư, 7% chỉ định bởi các bác sĩ tiêu hoá hoặc bác sĩ chuyên khoa gan mật. Liều sorafenib khởi đầu thấp giúp làm giảm số lượng thuốc sử dụng, làm giảm chi phí điều trị, có xu hướng giảm tỷ lệ ngừng thuốc do các tác dụng phụ, nhưng không làm giảm thời gian sống so với liều chuẩn [132]. Tuy nhiên kết quả từ nghiên cứu GIDEON cho thấy tỷ lệ phản ứng da tay chân, tăng huyết áp gần như tương đương nhau giữa 2 mức độ liều khởi điểm 400 mg và



800 mg. Nghiên cứu này vẫn đang tiếp tục tiến hành, dự kiến kéo dài trong 12 tháng với số lượng bệnh nhân lên đến 3000, chúng ta sẽ chờ kết quả phân tích cuối cùng này [116]. Trong 1 nghiên cứu trước đây xác định liều thuốc thay thế của sorafenib, 1 nhóm bệnh nhân được điều trị với liều thấp hơn 50% so với liều chuẩn, kết quả cho thấy việc sử dụng liều thấp làm giảm độc tính và tỷ lệ ngừng điều trị so với liều thuốc chuẩn [158]. Một nghiên cứu thứ 2 đánh giá liều khởi điểm từ 25% so với liều chuẩn và tăng liều 200 mg mỗi 2 tuần, kết quả cho thấy không có sự khác biệt trong cách sử dụng liều khởi điểm [159],[160].

Điều thú vị trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, tại bệnh viện K, tỷ lệ bệnh nhân điều trị khởi điểm với liều 600 mg/ngày gặp chủ yếu ở khoa nội chuyên điều trị ung thư gan và đường mật, còn các liều khởi điểm 400 mg/ngày, hoặc 800 mg/ngày thường gặp ở các khoa nội tổng hợp. Cũng trong nghiên cứu GIDEON, trong khi các nước Châu Âu, Mỹ Latin, Châu Á Thái Bình Dương dùng sorafenib với liều cao thì tại Mỹ và Nhật Bản, trung bình liều sorafenib chỉ 564 và 521mg/ngày, các bác sĩ nội khoa ung thư có xu hướng điều trị liều thấp hơn so với các bác sĩ tiêu hoá (liều trung bình 570mg so với 774mg) [116]. Tuy nhiên phân tích sâu thêm, chúng tôi nhận thấy những BN sử dụng liều khởi điểm thấp đa số do men gan >80 U/l, đây là lý do chính quyết định liều thuốc khởi điểm của nhóm BN nghiên cứu.

Đánh giá sự khác biệt về độc tính giữa các mức độ liều khởi điểm, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ xuất hiện phản ứng da tay chân cao hơn rõ rệt ở nhóm sử dụng liều chuẩn (65% so với 20% và 15% ở liều 600mg và 400mg), tỷ lệ tăng huyết áp 85,7% ở liều 800mg so với 15,3% ở liều 600mg (Bảng 3.15). Mười ba trường hợp (11,8%) bệnh nhân tăng liều trong quá trình điều trị do thuốc dung nạp tốt gặp chủ yếu trên nhóm sử dụng liều khởi điểm <800mg/ngày. Hai mươi chín trường hợp (26,4%) phải giảm liều do liên quan

đến tác dụng phụ của Sorafenib, tỷ lệ phải giảm liều thuốc do độc tính cao hơn rõ rệt ở nhóm sử dụng liều khởi điểm 800mg/ngày (Bảng 3.16).

Như vậy việc dùng liều sorafenib khởi điểm thấp hơn liều chuẩn 800mg/ngày cho kết quả thấp hơn về tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống bệnh không tiến triển, thời gian sống toàn bộ UTGNP, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Độc tính phản ứng da tay chân, tăng huyết áp và tỷ lệ phải giảm liều do độc tính thấp hơn ở nhóm dùng liều khởi điểm <800mg/ngày. Đối với BN dùng liều khởi điểm thấp nếu dung nạp tốt, việc tăng liều đến liều chuẩn là cần thiết để đạt hiệu quả tối ưu trong điều trị.

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

##### **\* Phản ứng da tay chân**

Cơ chế phản ứng da tay chân (HFSR) chưa rõ, song đây là tác dụng phụ không mong muốn chiếm tỷ lệ cao nhất trong hầu hết các nghiên cứu đánh giá vai trò của sorafenib trong điều trị UTGNP. Chúng tôi đánh giá mối liên quan của xuất hiện phản ứng da tay chân với kết quả điều trị. Bảng 3.32 cho thấy sự xuất hiện phản ứng da tay chân là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với kết quả điều trị về tỷ lệ kiểm soát bệnh (77,5% so với 48,6%,  $p=0,003$ ), thời gian PFS trung vị (6,7 tháng so với 3,1 tháng,  $p=0,001$ ), thời gian OS trung vị (14,6 tháng so với 5,8 tháng,  $p=0,002$ ).

Các nghiên cứu trong nước về vai trò của sorafenib không đề cập đến vai trò tiên lượng của các độc tính với kết quả điều trị, do vậy chúng tôi không có số liệu để so sánh. Trong khi đó nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đánh giá mối liên quan giữa phản ứng da tay chân với kết quả điều trị, đa số nghiên cứu đồng thuận với nhận định của chúng tôi:

- Theo Reig và cộng sự (2014), việc xuất hiện phản ứng da tay chân trong vòng 60 ngày đầu tiên điều trị sorafenib có kết quả sống thêm tốt hơn (OS trung vị 18,2 tháng so với 10,1 tháng,  $p=0,009$ ), do vậy không nên coi sự xuất hiện của độc tính là yếu tố không thuận lợi và không khuyến cáo ngừng điều trị khi xuất hiện độc tính [161].

- Theo Fernanda Branco (2017), thời gian sống trung vị những BN xuất hiện HFSR là 20 tháng cao hơn những bệnh nhân không có độc tính này (cao hơn gấp 3 lần), HFSR là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị [162].

- Nghiên cứu của Masanori Ochi và cộng sự (2018) trên 40 BN điều trị sorafenib, OS trung vị 10,9 tháng ở nhóm có HFSR so với 3,4 tháng ở nhóm không có HFSR. Điều này cũng được chứng minh trong một nghiên cứu đa phân tích trên 1478 BN từ 12 thử nghiệm lâm sàng, HFSR là yếu tố tiên lượng thuận lợi với những BN UTGNP điều trị bằng sorafenib (OS: HR= 0,45, 95% CI: 0,36- 0,55,  $p < 0,00001$ ), (PFS: HR= 0,41, 95% CI: 0,28- 0,60,  $p < 0,00001$ ) [159].

- Bruno Vincenzi (2009) trên 65 BN điều trị sorafenib với liều khởi điểm 800 mg/ngày, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 48,3% cao hơn 19,4% ở nhóm không có HFSR, trung vị thời gian đến khi bệnh tiến triển là 8,1 tháng ở BN có HFSR so với 4,0 tháng ở nhóm không có HFSR, sự khác biệt có ý nghĩa khi phân tích đa biến [163].

- Nghiên cứu của Bettinger và cộng sự (2012), Koschny và cộng sự (2013) lại không thấy vai trò tiên lượng của phản ứng da tay chân với kết quả điều trị sorafenib [164].

Như vậy hầu như các tác giả đều đồng thuận sự xuất hiện phản ứng da tay chân là yếu tố tiên lượng tốt tới kết quả điều trị với sorafenib, đặc biệt sự xuất hiện HFSR sớm trong 60 ngày đầu tiên điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian xuất hiện độc tính trung vị là 30 ngày (Bảng 3.14).

Khi phân tích đơn biến BN có HFSR cho kết quả PFS, OS gấp 2 lần so với BN không có HFSR ( $p < 0,002$ ) (Bảng 3.47 và 4.48). Tuy nhiên khi phân tích đa biến HFSR lại không phải yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả điều trị. Chúng tôi nhận thấy ở những bệnh nhân có HFSR gặp nhiều hơn đáng kể những BN có u gan kích thước  $> 60\text{mm}$ , viêm gan virus B, có huyết khối tĩnh

mạch cửa và men gan trước điều trị >80 UI/L. Đây có thể là các yếu tố ảnh hưởng khi phân tích đa biến. Mặc dù vậy, việc xuất hiện phản ứng da tay chân vẫn được đánh giá là yếu tố tiên lượng tốt đến kết quả điều trị với thuốc sorafenib.

#### **\* Tăng men gan**

Kết quả từ bảng 3.33 cho thấy BN có tăng men gan trong quá trình điều trị bất kể mọi mức độ cho kết quả điều trị kém hơn cả PFS và OS, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa đối với OS. Cụ thể PFS trung vị 3,5 tháng ở nhóm có tăng men gan so với 5,1 tháng ( $p=0,327$ ), OS trung vị 5,9 tháng ở nhóm có tăng men gan so với 10,4 tháng. Khi phân tích đa biến độc tính tăng men gan không phải là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa đối với kết quả PFS, tuy nhiên là yếu tố tiên lượng độc lập với OS. Kết quả cho thấy những độc tính tăng men gan xuất hiện trong quá trình điều trị làm giảm thời gian sống toàn bộ so với BN không có độc tính tăng men gan khoảng 2 lần ( $HR=2,009$ , khoảng tin cậy 95% 1,170- 3,449,  $p=0,011$ ) (Bảng 3.36 và 3.37).

Men gan AST và ALT là các chỉ số có độ nhạy cao phản ánh tình trạng tổn thương tế bào gan. Trong quá trình điều trị men gan tăng được xác định liên quan tới độc tính của thuốc, tuy nhiên 1 phần cũng liên quan đến chức năng gan bắt đầu suy giảm. Do tỷ lệ tăng men gan độ 3 (trên 5 lần so với bình thường) chiếm tỷ lệ rất thấp trong hầu hết các nghiên cứu (trong nghiên cứu của chúng tôi và đa số các nghiên cứu tỷ lệ tăng men gan độ 3 chiếm khoảng 3%), và thuốc được chỉ định cho cả những bệnh nhân có tăng men gan dưới 5 lần bình thường, nên hầu như rất ít nghiên cứu đề cập đến sự ảnh hưởng của độc tính tăng men gan trong quá trình điều trị sorafenib.

#### **\* Viêm miệng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm miệng không phải là độc tính hay gặp (7/110 BN), song kết quả từ bảng 3.34 cho thấy những BN xuất hiện

viêm miệng cho kết quả OS cao hơn so với BN không xuất hiện độc tính (OS trung vị 23,8 tháng so với 6,7 tháng,  $p=0,045$ ; tỷ lệ OS 1 năm là 80% so với 33%,  $p=0,013$ ). Tuy nhiên khi phân tích đa biến, viêm miệng không phải là yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả điều trị.

#### \* Tăng huyết áp

Đánh giá ảnh hưởng của độc tính tăng huyết áp tới kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy đây là yếu tố ảnh hưởng có giá trị đối với BN điều trị sorafenib. Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểm soát bệnh và thời gian PFS, nhưng kết quả OS cao hơn có ý nghĩa ở những BN xuất hiện độc tính tăng huyết áp (OS trung vị 45,2 tháng so với 6,7 tháng,  $p=0,011$ ; OS 1 năm 80% so với 34 %,  $p=0,019$ ) (Bảng 3.35). Khi phân tích đa biến, tăng huyết áp là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả OS. Việc xuất hiện độc tính tăng huyết áp trong quá trình điều trị làm giảm 84,6% nguy cơ tử vong so với bệnh nhân không có độc tính tăng huyết áp (HR=0,154, khoảng tin cậy 95% 0,031-0,755,  $p=0,021$ ).

Estfan và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 41 BN UTGNP điều trị sorafenib cho thấy tăng huyết áp là yếu tố dự báo thuận lợi đến kết quả điều trị (OS trung vị 18,2 tháng so với 4,5 tháng,  $p=0,0165$  [165]. Tương tự, Akutsu và cộng sự cũng nhận định trên tăng huyết áp trong vòng 2 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị sorafenib có liên quan kết quả điều trị tốt hơn [166].

#### \* Mệt mỏi và ỉa chảy

Mệt mỏi là tác dụng không mong muốn thường gặp, tuy nhiên chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt giữa việc có hay không có độc tính này với kết quả điều trị (bảng 3.36, bảng 3.37). Mối liên quan tương tự cũng gặp trên độc tính ỉa chảy (bảng 3.36). Tuy nhiên trong 1 số nghiên cứu các tác giả cho rằng ỉa chảy là yếu tố tiên lượng tốt với kết quả điều trị, thời gian sống trung bình dài hơn đáng kể so với BN không ỉa chảy [164],[167].

Trong thực tế lâm sàng, khi xuất hiện 2 độc tính này, bác sĩ điều trị hoặc điều dưỡng chăm sóc bệnh nhân cần tư vấn động viên người bệnh, chỉ định sử dụng thuốc dùng kèm hợp lý, vì bản thân 2 tác dụng không mong muốn này không có mối liên quan đến kết quả điều trị.

#### **4.3.12. Các yếu tố ảnh hưởng độc lập khi phân tích đa biến**

##### **- Các yếu tố ảnh hưởng độc lập tới PFS**

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả PFS khi phân tích đơn biến như: tình trạng viêm gan B, chỉ số toàn trạng, AFP trước điều trị, kích thước u, phản ứng da tay chân. Các yếu tố ảnh hưởng tốt là PS=0, AFP trước điều trị  $\leq 20$  ng/ml, không viêm gan B, kích thước u gan  $\leq 60$ mm, có phản ứng da tay chân. Các yếu tố tiên lượng xấu là: AFP trước điều trị  $> 20$  ng/ml, viêm gan virus B, u gan kích thước  $> 60$  mm. Tuy nhiên khi phân tích đa biến, chỉ có 3 yếu tố xác định là ảnh hưởng độc lập đến kết quả PFS bao gồm chỉ số toàn trạng, kích thước u, tình trạng di căn xa ngoài gan. Cụ thể là PS=1 làm tăng nguy cơ bệnh tiến triển 2,565 lần so với PS=0, u gan  $> 60$  mm làm tăng nguy cơ bệnh tiến triển 2,096 lần so với u dưới 60 mm, di căn xa ngoài gan làm tăng nguy cơ bệnh tiến triển 2,183 lần so với không có di căn xa ngoài gan (Bảng 3.38).

##### **- Các yếu tố ảnh hưởng độc lập tới OS**

Khi phân tích đơn biến, các yếu tố ảnh hưởng đến OS bao gồm: huyết khối TMC, men gan trước điều trị  $> 80$ UI/L, chức năng gan, xuất hiện độc tính HFSR, tăng men gan và tăng huyết áp trong quá trình điều trị. Yếu tố ảnh hưởng tốt là u kích thước  $< 60$  mm, chức năng gan Child-Pugh A, HFSR, tăng huyết áp. Yếu tố tiên lượng xấu là: có huyết khối TMC, men gan trước điều trị  $> 80$ UI/L, tăng men gan khi điều trị. Khi phân tích đa biến, các yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả thời gian sống toàn bộ bao gồm: viêm gan B, kích thước u, di căn xa ngoài gan, chức năng gan, tăng men gan và tăng huyết áp

khi điều trị. Cụ thể là: VGB làm tăng nguy cơ tử vong 2,5 lần so với không VGB, u gan >60mm làm tăng nguy cơ tử vong 2,1 lần so với u dưới 60 mm, di căn xa ngoài gan làm tăng nguy cơ tử vong 2,6 lần so với không có di căn xa, Child-Pugh B làm tăng nguy cơ tử vong 2,8 lần so với Child-Pugh A, độc tính tăng men gan làm tăng nguy cơ tử vong gấp đôi so với không xuất hiện độc tính, và tăng huyết áp làm giảm 84,6% nguy cơ tử vong khi điều trị sorafenib (HR=0,154, khoảng tin cậy 95% 0,031-0,755, p= 0,021).

Như đã phân tích chi tiết vai trò ảnh hưởng của từng yếu tố đến kết quả điều trị sorafenib trên UTGNP, từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho đến so sánh các nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy chưa có sự đồng thuận tuyệt đối về các yếu tố ảnh hưởng độc lập tới kết quả điều trị sorafenib. Một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến việc nghiên cứu tìm ra các yếu tố tiên lượng thống nhất đó là sự khác biệt tương đối lớn về đặc điểm BN trong các nghiên cứu, thêm vào đó trong thực tế có quá ít các lựa chọn điều trị bước 1 cho UTGNP. Điểm hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi đó là chưa nghiên cứu được ảnh hưởng của các yếu tố sinh học phân tử tới kết quả điều trị. Tuy nhiên đây là nghiên cứu đầu tiên với cỡ mẫu đủ lớn để có thể đưa ra các kết quả có ý nghĩa về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị sorafenib trên bệnh nhân UTGNP tại Việt Nam.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 110 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát 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 sống toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 5 năm tương ứng 36% và 5%.

- Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị 4,57 tháng, tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 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 800mg/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 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, Nguyễn Văn Hiếu, Trần Đức Toàn (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).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394–424.
2. Song-Huy Nguyen-Dinh, Albert Do, Trang Ngoc Doan Pham et al (2018). High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016. *World Journal of Hepatology*, 10(1), 116-123.
3. Cheng A L, Kang Y K, Chen Z et al (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 10(1), 25–34.
4. Llovet J.M, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008). Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 359(4), 378–390.
5. Nguyễn Tuyết Mai (2012) Bước đầu đánh giá hiệu quả Sorafenib (Nexavar) trong điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn muộn. *Tạp chí y học Việt Nam*, 1, 34-37.
6. Vũ Thanh Tú (2013). *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư gan giai đoạn muộn bằng sorafenib*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Võ Văn Kha (2016). Đánh giá kết quả điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiên xa bằng Sorafenib. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, 11, 133-142.

8. Llovet J.M và Bruix J (2008). Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*, 48 (1), S20-37.
9. Bolondi L, Gaiani S, Celli N et al (2005). Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 42(1), 27–34.
10. Forner A, Vilana R, Ayuso C et al (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 47(1), 97–104.
11. Roskams T và Kojiro M (2010). Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*, 30(1), 17–25.
12. Bruix J, Sherman M (2005). Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 42(5), 1208–1236.
13. Tiffany Henedige, Sudhakar K V (2012). Imaging of UTGNP: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging*, 12(3), 530-547.
14. European Association For The Study Of The Liver và European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56(4), 908–943.
15. Omata M, Cheng A L, Kokudo N et al (2017). Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*, 11(4), 317–370.
16. Kudo M, Matsui O, Izumi N et al (2014). JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*, 3(3–4), 458–468.

17. Bộ Y tế Việt Nam (2012). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát*. Quyết định số 5250/QĐ-BYT.
18. Chun Y S, Pawlik T M, Vauthey J N (2018). 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*, 25(4), 845–847.
19. Vauthey J N, Lauwers G Y, Esnaola N F et al (2002). Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 20(6), 1527–1536.
20. Vauthey J N, Ribero D, Abdalla E K et al (2007). Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg*, 204(5), 1016–1027.
21. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (2000). The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology*, 31(4), 840–845.
22. Llovet J.M, Brú C, Bruix J (1999). Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19(3), 329–338.
23. Khan MA, Combs CS, Brunt EM et al (2000). Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 32, 792.
24. A. Vogel, A.Cervantes, I.Chau et al (2018). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(4), 238-255.
25. Nguyễn Văn Hiếu (2015). *Bệnh học ung thư*. Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

26. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V et al (2011). Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*, 171, 33–45.
27. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G et al (2012). A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus non anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012, 19, 3697–3705.
28. Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B (2011). Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*, 396, 1109–1117.
29. Lê Văn Thành (2012). *Nghiên cứu chỉ định và kết quả phẫu thuật cắt gan kết hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và Lortat-Jacob trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*, Luận án tiến sĩ y học, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
30. Huỳnh Thị Nhung (2015). *BN ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng phẫu thuật có tiêm cồn vào diện cắt, Thời gian sống thêm 3 năm và một số yếu tố ảnh hưởng*. Hội nghị khoa học Nghiên cứu sinh. Trường Đại học Y Hà Nội ngày 11-12/11/2015.
31. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM et al (2012). Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*, 13, 11–22.
32. Yao FY, Xiao L, Bass NM et al (2007). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*, 7, 2587–2596.
33. Mai Hồng Bằng (2005). *Ứng dụng tiến bộ khoa học kỹ thuật nâng cao khả năng chẩn đoán, chẩn đoán sớm và áp dụng một số phương pháp thích hợp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Báo cáo nghiệm thu đề tài nghiên cứu khoa học, Viện nghiên cứu khoa học Y-Dược lâm sàng 108.

34. Lin ZZ, Shau WY, Hsu C et al (2013). Radiofrequency ablation is superior to ethanol injection in early-stage hepatocellular carcinoma irrespective of tumor size. *PLoS One*, 8, 80276.
35. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K et al (2010). Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*, 52, 380–388.
36. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M et al (2013). Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 59, 300–307.
37. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M et al (2013). Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 58, 724–729.
38. Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al (2006). A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 243, 321–328.
39. Huang J, Yan L, Cheng Z et al (2010). A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*, 252, 903–912.
40. Feng K, Yan J, Li X et al (2012). A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 57, 794–802.
41. Zeng ZC, Seong J, Yoon SM et al (2017). Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting. *Liver Cancer*, 6, 264–274.



42. National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx), accessed on April 23, 2019.
43. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M et al (2014). Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 111, 255–264.
44. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al (2012). Chemoembolization with doxorubicin eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35, 1119–1128.
45. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B (2013). Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology*, 58, 2188–2197.
46. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB et al (2018). SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 36, 1913–1921.
47. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 1624–1636.
48. Ricke J, Sangro B, Amthauer H et al (2018). The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the Soramic trial palliative cohort. *J Hepatol*, 68(1), 102.

49. FDA Approves Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma . The ASCO Post. <<http://www.ascopost.com/News/59171>>, accessed 18/02/2019.
50. Bruix J, Qin S, Merle P et al (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389(10064), 56–66.
51. Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib - Full Text View Clinical Trials.gov. <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01908426>>, accessed 19/02/2019.
52. El-Khoueiry A.B, Sangro B, Yau T et al (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*, 389(10088), 2492–2502.
53. Finn R.S, Chan S.L, Zhu A.X et al (2017). KEYNOTE-240: Randomized phase III study of pembrolizumab versus best supportive care for second-line advanced hepatocellular carcinoma. *JCO*, 35(4), 503.
54. Philip P.A, Mahoney M.R, Allmer C et al (2005). Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol*, 23(27), 6657–6663.
55. Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N et al (2009). A Multi-Institutional Phase II Study of the Efficacy and Tolerability of Lapatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinomas. *Clin Cancer Res*, 15(18), 5895–5901.

56. Wörns M.A, Schuchmann M, Düber C et al (2010). Sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma after progression under sorafenib treatment. *Oncology*, 79(1–2), 85–92.
57. Johnson P.J, Qin S, Park J.W et al (2013). Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*, 31(28), 3517–3524.
58. Fang P, Hu J, Cheng Z et al (2012). Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS ONE*, 7(12), e49717.
59. Villanueva A, Llovet J.M (2011). Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 140(5), 1410–1426.
60. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M et al (2013). A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 59(1), 81–88.
61. Ikeda M, Sung M.W, Kudo M et al (2018). A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma. *JCO*, 36(15), 4076–4076.
62. Zhang L, Hu P, Chen X et al (2014). Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib versus TACE for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(6), 100305.
63. Song D.S, Song M.J, Bae S.H et al (2015). A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*, 50(4), 445–454.

64. Management of advanced hepatocellular carcinoma: review of current and potential therapies. <<https://hrjournal.net/article/view/1901>>, accessed 19/02/2019.
65. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B (2013). Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology*, 58(6), 2188–2197.
66. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. PubMed-NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766639>>, accessed 19/02/2019.
67. Salem R, Lewandowski R.J, Kulik L et al (2011). Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 140(2), 497-507.
68. Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al (2011). Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*, 54(3), 868–878.
69. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S et al (2013). Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*, 57(5), 1826–1837.
70. Safety and efficacy of <sup>90</sup>Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. PubMed-NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18027884>>, accessed 19/02/2019.
71. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C et al (2015). Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int*, 35(3), 1036–1047.

72. Cho Y.Y, Lee M, Kim H.C et al (2016). Radioembolization Is a Safe and Effective Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: A Propensity Score Analysis. *PLoS ONE*, 11(5), e0154986.
73. Pressiani T, Boni C, Rimassa L et al (2013). Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol*, 24(2), 406–411.
74. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P et al (2008). Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther*, 7, 3129–3140.
75. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R et al (2015). Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study. *Cancer Med*, 4(12), 1836–1843.
76. Lencioni R, Kudo M, Ye S.L et al (2012). First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract*, 66(7), 675–683.
77. Di Costanzo GG, Sacco R, de Stefano G et al (2015). Safety and efficacy of sorafenib in STELLA study, a multicenter, observational, phase IV study in Italian centers [abstract no. L17]. *Ann Oncol*, 26(6).
78. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al (2011). Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 54(6), 2055–2063.
79. Ganten TM, Stauber R, Schott E et al (2014). Final analysis of overall survival per subgroups of UTGNP patients in the prospective, noninterventional INSIGHT study treated with sorafenib [abstract no.728P]. *Ann Oncol*, 25(4).

80. Hollebecque A, Cattan S, Romano O et al (2011). Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(10), 1193–201.
81. Di Costanzo GG, Tortora R, Morisco F et al (2017). Impact of diabetes on outcomes of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Target Oncol*, 12(1), 61–67.
82. Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y et al (2016). Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. *J Gastroenterol*, 51(10), 1011–1021.
83. Ogansawara S, Chiba T, Ooka Y et al (2014). Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization, *Oncology*, 87(6), 330-341.
84. Arizumi Tadaaki, Ueshima K, Minami T et al (2015). Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 4(4), 253-262.
85. Zavaglia C, Airoidi A, Mancuso A et al (2013). Adverse events affect sorafenib efficacy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: experience at a single center and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(2), 180–186.
86. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin J.F et al (2012). Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*, 18(1), 45–52.
87. Staufer K, Fischer L, Seegers B et al (2012). High toxicity of sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int*, 25(11), 1158–1164.

88. Abou-Alfa G.K, Johnson P, Knox J.J et al (2010). Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*, 304(19), 2154–2160.
89. Abou-Alfa G.K, Niedzwieski D, Knox J.J et al (2016). Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (UTGNP): CALGB 80802 (Alliance). *JCO*, 34(4), 192–192.
90. Phạm Xuân Dũng và cộng sự (2011). Đánh giá bước đầu điều trị UTBMTBG giai đoạn tiến xa với Sorafenib tại bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3, 338–343.
91. Abou-Alfa G.K, Amadori D, Santoro A et al (2011). Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res*, 4(2), 40–44.
92. Lin ZZ, Hsu C, Hu FC et al (2012). Factors impacting prognosis prediction in BCLC stage C and Child-Pugh class A hepatocellular carcinoma patients in prospective clinical trials of systemic therapy. *Oncologist*, 17(7), 970-977.
93. Vincenzi B, Santini D, Russo A et al (2010). Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist*, 15(1), 85-92.
94. Raoul J.L, Bruix J, Greten T.F et al (2012). Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol*, 56(5), 1080–1088.
95. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al (2011). Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 54(6), 2055-2063.

96. Lee S, Kang JH, Kim DY et al (2017). Prognostic factors of sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients with failure of transarterial chemoembolization. *Hepatol Int*, 11(3), 292-299.
97. Peng S, Zhao Y, Xu F et al (2014). An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 9(12), 112530.
98. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al (2017). Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*, 67(5), 999-1008.
99. Hollebecque A, Cattan S, Romano O et al (2011). Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther*, 34, 1193–1201.
100. P.J, Berhane S, Kagebayashi C et al (2015). Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*, 33(6), 550–558.
101. Vincenzi B, Santini D, Russo A et al (2010). Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist*, 15(1), 85-92.
102. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S et al (2009). Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol*, 20(2), 227-30.
103. Casadei Gardini A, Scarpi E, Marisi G et al (2016). Early onset of hypertension and serum electrolyte changes as potential predictive factors of activity in advanced UTGNP patients treated with sorafenib: results from a retrospective analysis of the UTGNP-AVR group. *Oncotarget*, 7(12), 15243-15251.



104. Shin SY, Lee YJ (2013). Correlation of skin toxicity and hypertension with clinical benefit in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 51(11), 837-846.
105. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S (2012). Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res*, 42(9), 879-886.
106. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C (2013). Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ganten TM Oncology*, 84(1), 6-13.
107. Giorga Marisi, Paola Ulivi, Matteo Canale et al (2018). Ten years of sorafenib in hepatocellular carcinoma: Are there any predictive and/or prognostic markers?. *World J Gastroenterol*, 24(36), 4152-4163.
108. Villa E, Colantoni A, Camma C et al (2003). Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol*, 21(3), 441–446.
109. ECOG Performance Status | SEER Training. <<https://training.seer.cancer.gov/followup/procedures/dataset/ecog.html>>, accessed 19/02/2019.
110. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis | Radiation Oncology <<https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-018-1136-5>>, accessed 20/02/2019.
111. Rungsakulkij N, Suragul W, Mingphruedhi S et al (2018). Prognostic role of alpha-fetoprotein response after hepatocellular carcinoma resection. *World J Clin Cases*, 6(6), 110–120.
112. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 196.

113. Yeh C.N, Chen M.F, Lee W.C et al (2002). Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol*, 81(4), 195–202.
114. Bupathi M, Kaseb A, Meric-Bernstam F et al (2015). Hepatocellular carcinoma: Where there is unmet need. *Mol Oncol*, 9(8), 1501–1509.
115. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al (2010). Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33(1), 41–52.
116. Lencioni R, Kudo M, Ye S.L et al (2014). GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*, 68(5), 609–617.
117. Kim T.S, Kim J.H, Kim B. hui et al (2017). Complete response of advanced hepatocellular carcinoma to sorafenib : another case and a comprehensive review. *Clinical and Molecular Hepatology*, 23(4), 340–346.
118. Edeline J, Boucher E, Rolland Y et al (2012). Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 118(1), 147–156.
119. Sherman M. (2010). The resurrection of alphafetoprotein. *J Hepatol*, 52(6), 939–940.
120. Arora A. và Kumar A (2014). Treatment Response Evaluation and Follow-up in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*, 4(3), S126–S129.

121. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779536>>, accessed 20/02/2019.
122. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18210295>>, accessed 20/02/2019.
123. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C et al (2014). Early dermatologic adverse events predict better outcome in UTGNP patients treated with sorafenib. *J Hepatol*, 61(2), 318–324.
124. Fairfax B, Pratap S, Roberts I et al (2012). Fatal case of sorafenib-associated idiosyncratic hepatotoxicity in the adjuvant treatment of a patient with renal cell carcinoma. *BMC Cancer*, 12, 590.
125. Wörns M.A, Weinmann A, Pfingst K et al (2009). Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 43(5), 489–495.
126. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al (2015). Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 16(13), 1344–1354.
127. Wu S., Chen J.J., Kudelka A. et al (2008). Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 9(2), 117–123.
128. Humphreys B.D. và Atkins M.B (2009). Rapid Development of Hypertension by Sorafenib: Toxicity or Target?. *Clin Cancer Res*, 15(19), 5947–5949.

129. Fan L. and Iseki S (1998). Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the endocrine glands of the rat. *Arch Histol Cytol*, 61(1), 17–28.
130. Granito A., Marinelli S., Negrini G. et al (2016). Prognostic significance of adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Therap Adv Gastroenterol*, 9(2), 240–249.
131. Lacouture M.E., Reilly L.M., Gerami P. et al (2008). Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol*, 19(11), 1955–1961.
132. Reiss K.A., Yu S., Mamtani R. et al (2017). Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*, 35(31), 3575–3581.
133. Nguyễn Thị Hoa (2016). *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư gan nguyên phát giai đoạn muộn*, Khóa luận tốt nghiệp Bác sĩ Đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
134. Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, Bùi Công Toàn và cộng sự (2011). Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư gan nguyên phát. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 3, 300-304.
135. Kuper H.E, Tzonou A, Kaklamani E et al (2000). Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer Causes Control*, 11(2), 171–175.
136. Huo T.I, Hsu C.Y, Liu P.H (2017). Performance status in patients with HCC: New kid on the block. *Journal of Hepatology*, 67(6), 1352–1353.
137. Silva J.P, Gorman R.A, Berger N.G et al (2017). The prognostic utility of baseline alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma patients. *J Surg Oncol*, 116(7), 831–840.

138. Hennenfent K.L, Girvan A.C, Chaudhry A et al (2017). Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP): A real-world retrospective study. *JCO*, 35(15), 15658–15658.
139. Silva J, Berger N, Gamblin T.C (2017). Prognostic significance of baseline alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *HPB*, 19, 124.
140. Đào Việt Hằng (2016). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các kim lựa chọn theo kích thước khối u*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
141. Nguyễn Đại Bình (2014). Nghiên cứu thời gian sống thêm 5 năm và yếu tố tiên lượng sau phẫu thuật ung thư biểu mô tế bào gan tại bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2, 416–423.
142. Thái Doãn Kỳ (2016). *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads*. Luận án Tiến sĩ Y học. Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng 108.
143. Bruix J, Cheng A.L, Meinhardt G et al (2017). Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*, 67(5), 999–1008.
144. Dai C.Y, Lin C.Y, Tsai P.C et al (2018). Impact of tumor size on the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients who underwent liver resection. *J Chin Med Assoc*, 81(2), 155–163.
145. Wu G, Wu J, Wang B et al (2018). Importance of tumor size at diagnosis as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma survival: a population-based study. *Cancer Manag Res*, 10, 4401–4410.

146. Huang J, Deng Q, Wang Q et al (2012). Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*, 44(10), 1117–1121.
147. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al (2011). Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 54(6), 2055–2063.
148. Uka K, Aikata H, Takaki S et al (2007). Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 13(3), 414–420.
149. Pratt D.S, Kaplan M.M (2000). Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*, 342(17), 1266–1271.
150. Kim H.J, Oh S.W, Kim D.J et al (2009). Abundance of immunologically active alanine aminotransferase in sera of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma patients. *Clin Chem*, 55(5), 1022–1025.
151. Oikawa T, Sawara K, Kuroda H et al (2017). Sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: Effectiveness, safety, and controversial points. *JCO*, 35(4), 496–496.
152. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. ResearchGate, <<https://www.researchgate.net/publication/273781722>, accessed: 26/12/2018.
153. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M et al (2017). Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer*, 6(3), 204–215.

154. Toyoda H, Lai P.B.S, O'Beirne J et al (2016). Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer*, 114(7), 744–750.
155. Ma X.-L, Zhou J.Y, Gao X.H et al (2016). Application of the albumin-bilirubin grade for predicting prognosis after curative resection of patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*, 462, 15–22.
156. Hansmann J, Evers M.J, Bui J.T et al (2017). Albumin-Bilirubin and Platelet-Albumin-Bilirubin Grades Accurately Predict Overall Survival in High-Risk Patients Undergoing Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(9), 1224-1231.e2.
157. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y et al (2015). Liver function assessment according to the Albumin-Bilirubin (ALBI) grade in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*, 33(6), 1257–1262.
158. Kim J.E, Ryoo B.Y, Ryu M.H et al (2012). Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 82(2), 119–125.
159. Wang P, Tan G, Zhu M et al (2018). Hand-foot skin reaction is a beneficial indicator of sorafenib therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(1), 1–8.
160. Sorafenib Dose Ramp-Up in Hepatocellular Carcinoma (HCC). <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203787>>, accessed 04/11/2018.

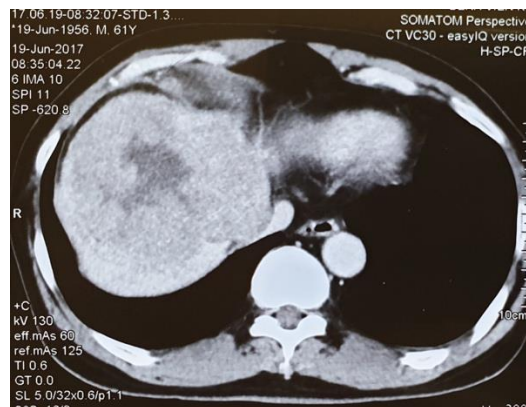
161. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C et al (2014). Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *Journal of Hepatology*, 61(2), 318–324.
162. Branco F, Alencar R.S.M, Volt F et al (2017). The Impact of Early Dermatologic Events in the Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Ann Hepatol*, 16(2), 263–268.
163. Vincenzi B, Santini D, Russo A et al (2010). Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist*, 15(1), 85–92.
164. Bettinger D, Schultheiss M, Knüppel E et al (2012). Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 56(2), 789–790.
165. Estfan B, Byrne M, Kim R (2013). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. *Am J Clin Oncol*, 36(4), 319–324.
166. Akutsu N, Sasaki S, Takagi H et al (2015). Development of hypertension within 2 weeks of initiation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma is a predictor of efficacy. *Int J Clin Oncol*, 20(1), 105–110.
167. Di Costanzo G.G, de Stefano G, Tortora R et al (2015). Sorafenib off-target effects predict outcomes in patients treated for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*, 11(6), 943–951.



## PHỤ LỤC CÁC HÌNH ẢNH MINH HỌA



**Trước điều trị**



**Sau 2 tháng điều trị**

*BN Nguyễn Văn K. Số hồ sơ: 16105037*

*Chẩn đoán: UTGNP BCLC C, huyết khối TMC/ VGB*

*Đáp ứng 1 phần sau 2 tháng điều trị*



**Phản ứng da bàn tay chân độ 1**

*BN Nguyễn Văn T*

*Mã BN 18100905*



Phản ứng da tay chân độ 2

*BN Hà Thị Liên A*

*SHS 18054240*



Phản ứng da tay chân độ 3

*BN Nguyễn Văn K*

*SHS 16105037*

**TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI PHIÊN BẢN  
(CTCAE) 4.0 CỦA VIỆN UNG THƯ QUỐC GIA MỸ (2009)**

<b>Độc tính</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Mệt mỏi	Bình thường	Mệt mỏi ít, giảm khi nghỉ ngơi	Mệt mỏi mức độ trung bình, không giảm khi nghỉ ngơi, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Mệt mỏi nặng, không giảm khi nghỉ ngơi, mất khả năng thực hiện một số hoạt động chăm sóc bản thân	
Viêm miệng	Bình thường	Nổi ban, trợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề hoặc loét, còn ăn được	Nổi ban, phù nề, hoặc không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch
Khô da		<10% diện tích cơ thể và không có ban đỏ hoặc bình thường ngứa	10-30% diện tích cơ thể và kết hợp với ban đỏ hoặc ngứa; hạn chế sử dụng dụng cụ sinh hoạt	>30% diện tích cơ thể kết hợp với ngứa, hạn chế tự chăm sóc bản thân	
Ngứa	Bình thường	Nhẹ hoặc tại vùng, can thiệp tại chỗ	Ngứa nhiều, lan rộng hoặc gián đoạn; thay đổi da do gãi (như phù nề, có thể sờ nắn, rỉ nước...), cần can thiệp bằng đường uống, hạn chế sử dụng các dụng cụ sinh hoạt	Ngứa nhiều hoặc lan rộng; hạn chế tự chăm sóc bản thân hoặc giấc ngủ, cần điều trị corticoid qua đường uống hoặc điều trị ức chế miễn dịch	

Rụng tóc	Bình thường	Rụng dưới 50% bình thường lượng tóc, không nhận thấy khi nhìn từ xa, cần thay đổi kiểu tóc nhưng không cần đội tóc giả	Rụng tóc $\geq$ 50% so với bình thường, dễ dàng nhận ra, cần đội tóc giả		
Tiêu chảy	Bình thường	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày, không kiểm soát, chỉ định vào viện, hạn chế tự chăm sóc bản thân	$\geq$ 10 lần/ngày, đe dọa tính mạng, cấp cứu tích cực
Phản ứng da tay chân	Bình thường	Thay đổi da ít hoặc viêm da không đau (đỏ da)	Thay đổi da mức độ vừa (sưng phù) gây ảnh hưởng đến sinh hoạt 1 phần	Thay đổi da nhiều (tróc da, bong nước, loét da) gây đau và ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt hàng ngày	
Vết rât da	Bình thường	Vết rât rải rác hoặc rât nổi hoặc ban đỏ không đau	Vết rât, rât nổi hoặc ban đỏ có ngứa	Rât, rât nổi hoặc mụn nước	Viêm da nang hóa hoặc viêm loét da
Đau đầu	Bình thường	Nhẹ	Trung bình hoặc nặng từng đợt	Nặng liên tục	Nặng liên tục
Tăng huyết áp	Bình thường	Không có triệu chứng, HA tâm trương tăng nhẹ $>20$ mm Hg hoặc	Tăng liên tục trên 20mmHg ở thì tâm trương, hoặc $>150/100$ nếu trước đó bình thường, không	Cần điều trị	Tăng huyết áp, kiêu con, kích phát

		150/100 nếu trước đó bình thường không cần điều trị	cần điều trị		
Đau bụng không đặc hiệu	Bình thường	Đau nhẹ	Đau vừa; hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày		

#### Phân độ độc tính trên gan, thận

Độ độc tính Cơ quan	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Gan Transaminase(UI/ml) AST và/ hoặc ALT	BT	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Thận Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	BT	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT

#### Phân độ độc tính trên hệ tạo huyết

Độ độc tính Tế bào máu	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu ( $10^9/l$ )	$\geq 4$	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
Bạch cầu hạt ( $10^9/l$ )	$\geq 2$	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Huyết sắc tố (g/l)	BT	100 - BT	80 - 100	65 - 79	< 65
Tiểu cầu ( $10^9/l$ )	BT	75 - BT	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25

## THÔNG TIN KÊ TOA CỦA THUỐC SORAFENIB

Nexavar có hoạt chất chính sorafenib, dạng viên nén bao phim, hình tròn, màu đỏ, hai mặt lõm có đường kính 10mm, nặng 350mg, hàm lượng 200mg, đường dùng là đường uống.



Hình ảnh trình bày thuốc Nexavar (nguồn: Treatment With NEXAVAR (sorafenib). <<https://www.nexavar-us.com/>>, accessed: 06/03/2019)

### Dược động học

#### - Hấp thu và phân bố

Sau khi sử dụng thuốc viên sorafenib, sinh khả dụng tương đối trung bình đạt được vào khoảng 38-49% so với sử dụng dung dịch uống. Sau khi uống, sorafenib đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương trong khoảng 3 giờ. Khi sử dụng cùng bữa ăn với lượng mỡ vừa phải, sinh khả dụng tương đương với sử dụng khi đói. Với bữa ăn có lượng mỡ cao, sinh khả dụng của sorafenib giảm đi khoảng 29% so với sử dụng khi đói. Trên in vitro, gắn kết của sorafenib với protein trong huyết tương là 99,5%.

#### - Chuyển hóa và thải trừ

Sorafenib được chuyển hóa chủ yếu trong gan thông qua quá trình oxy hóa và được hoạt hóa bởi CYP3A4 cũng như phản ứng liên hợp glucuronic

được hoạt hóa bởi UGT1A9. Sorafenib liên hợp có thể được tách ra trong ống tiêu hóa bởi các hoạt động glucoronic hóa của vi khuẩn, cho phép tái hấp thu thuốc ở dạng không liên hợp. Sử dụng đồng thời với neomycin sẽ làm ảnh hưởng tới quá trình này, làm giảm sinh khả dụng trung bình của sorafenib tới 54%. Khi uống dung dịch sorafenib liều lượng 100mg, 96% liều dùng được thải trừ khỏi cơ thể trong vòng 14 ngày, với 77% liều dùng được bài tiết qua phân và 19% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa glucoronidate. Sorafenib dạng không chuyển hóa chiếm 51% liều dùng, được tìm thấy trong phân mà không có trong nước tiểu. Thời gian bán thải của sorafenib trong khoảng từ 25-48 giờ.

### **Các đặc tính dược lực học**

Sorafenib là chất ức chế nhiều loại nội bào khác nhau (c-CRAF, BRAF và đột biến BRAF) và các kinase trên bề mặt tế bào (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 và PDGFR- $\beta$ ). Một số kinase được cho là có liên quan đến tín hiệu nội bào của khối u, sự sinh mạch và sự chết tế bào theo chu trình. Sorafenib ức chế sự phát triển tế bào khối u ở biểu mô gan và tế bào thận ở người, ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa và một số loại ung thư khác của người được ghép dị loại trên chuột bị tổn thương hệ miễn dịch. Sự giảm các mạch máu đến khối u và tăng chết các tế bào khối u theo chu trình được phát hiện ở các tế bào biểu mô gan và thận, ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hóa. Bên cạnh đó, người ta cũng nhận thấy có hiện tượng giảm tín hiệu của tế bào khối u trong các trường hợp ung thư biểu mô gan và ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa ở người.

### **Chỉ định điều trị**

- Điều trị bệnh UTGNP
- Điều trị bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận tiến triển.
- Điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã thất bại điều trị với iod phóng xạ.

## **Liều lượng và cách dùng**

Liều khuyến dùng 400 mg (2 viên x 200mg) mỗi lần, uống 2 lần một ngày, có thể uống không kèm thức ăn hoặc uống cùng bữa ăn có tỉ lệ mỡ thấp hoặc vừa. Thuốc viên dùng theo đường uống, nuốt viên thuốc kèm theo một ít nước.

## **Thời gian điều trị**

Điều trị liên tục cho đến khi bệnh nhân không còn nhận được những lợi ích lâm sàng hoặc đến khi xuất hiện các độc tính không chấp nhận được.

## **Tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và quan trọng nhất gồm: nhồi máu cơ tim/thiếu máu cục bộ, thủng đường tiêu hóa, viêm gan do thuốc, xuất huyết và tăng huyết áp/cơn tăng huyết áp kịch phát.

Các tác dụng phụ không mong muốn thường gặp nhất bao gồm: phản ứng trên da tay chân, tăng huyết áp, mệt mỏi, tiêu chảy, sụt cân, buồn nôn, nôn, chán ăn, rụng tóc, khô da, nổi ban, xuất huyết, thay đổi giọng nói. Hầu hết các tác dụng không mong muốn xảy ra trong vài chu kỳ đầu.

Các tác dụng không mong muốn cụ thể trên từng bộ phận như sau:

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn
- Rối loạn hệ thần kinh: đau đầu
- Rối loạn về mạch: tăng huyết áp, bốc hỏa
- Rối loạn hệ tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, táo bón
- Rối loạn ở da và tổ chức dưới da: phát ban, rụng tóc, phản ứng trên da tay chân, ngứa, ban đỏ, khô da, tróc da
- Rối loạn cơ, xương khớp và mô liên kết: đau khớp, đau đầu chi
- Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc: mệt mỏi, suy nhược

## **Đặc tính dược phẩm**

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất; bảo quản tại nhiệt độ phòng, dưới 30°C. Nhà sản xuất: Bayer Pharma AG, D-51368 Leverkusen, CHLB Đức



## ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG THEO TỔN THƯƠNG ĐÍCH – RECIST 1.1

<p>Tổn thương đích là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu <math>\geq 20</math> mm trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường hoặc <math>\geq 10</math> mm bằng chụp CT xoắn ốc đa dãy. Nếu có nhiều tổn thương đích, lấy tối đa 5 tổn thương làm tổn thương đích và lấy tổng đường kính các tổn thương chọn làm cơ sở để đánh giá đáp ứng.</p>	
Đánh giá	Tiêu chuẩn
<p>Đáp ứng hoàn toàn- ĐUHT (Complete Reponse)</p>	<p>Tổn thương đích tan hoàn toàn ít nhất trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.</p>
<p>Đáp ứng một phần- ĐUMP (Partial Reponse)</p>	<p>Giảm <math>\geq 30\%</math> kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần.</p>
<p>Bệnh giữ nguyên- BGN (Stable Disease)</p>	<p>Khi kích thước của các tổn thương giảm đi dưới 30% hoặc tăng lên dưới 20%</p>
<p>Bệnh tiến triển – BTT (Progression)</p>	<p>Tăng kích thước của các tổn thương <math>&gt; 20\%</math> hoặc xuất hiện bất kì một tổn thương mới.</p>
<p>Đáp ứng toàn bộ (Overall Response or Reponse Rate)</p>	<p>Bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần</p>
<p>Kiểm soát bệnh (Disease Control Rate)</p>	<p>Bao gồm ĐUHT, ĐUMP và BGN</p>

Nguồn: E. A. Eisenhauer et al (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*. 45(2), tr. 228-47

## CHỈ SỐ TOÀN TRẠNG (PS) THEO ECOG

- 0: Hoạt động bình thường.
- 1: Bị hạn chế hoạt động nặng, nhưng đi lại được và làm được việc nhẹ.
- 2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.
- 3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.
- 4: Phải nằm nghỉ hoàn toàn.

Nguồn: ECOG Performance Status | SEER Training. <<https://training.seer.cancer.gov/followup/procedures/dataset/ecog.html>>, accessed 19/02/ 2019.

## GIAI ĐOẠN THEO PHÂN LOẠI BCLC

Giai đoạn BCLC		ECOG	Hình thái khối u	Chức năng gan
Sớm	A1	0	1u<5 cm	Áp lực TMC và bilirubin máu: bình thường
	A2	0	1u<5 cm	Tăng áp lực TMC ; Bilirubin : Bình thường
	A3	0	1u<5 cm	Áp lực TMC và Bilirubin máu : Tăng
	A4	0	3 u <3 cm	Child-Pugh : A-B
Trung gian	B	0	U lớn Nhiều u	Child-Pugh : A-B
Tiến triển	C	1-2	Xâm lấn mạch, di căn	Child-Pugh : A-B
Cuối	D	3-4	Xâm lấn mạch, di căn	Child-Pugh : C

Nguồn: A. Vogel, A.Cervantes, I.Chau et al (2018). Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(4), 238-255.

## TIÊU CHUẨN THẤT BẠI SAU NÚT MẠCH CỦA JSH

Tiêu chuẩn	Mô tả
1	<p>(i) Hai hoặc nhiều hơn liệu trình làm TACE liên tiếp mà đáp ứng không hiệu quả biểu hiện ở khối u được điều trị (tổn thương còn lại &gt; 50%), thậm chí sau khi thay đổi hóa chất điều trị và/hoặc phân tích lại động mạch nuôi khối u, đánh giá dựa trên CT/MRI sau 1–3 tháng thực hiện TACE chọn lọc.</p> <p>(ii) Hai hoặc nhiều hơn liệu trình làm TACE liên tiếp bị tiến triển ở gan (bao gồm tăng số lượng khối u hoặc tái phát so với thời điểm trước khi thực hiện TACE), thậm chí sau khi thay đổi hóa chất điều trị và/hoặc phân tích lại động mạch nuôi khối u, đánh giá dựa trên CT/MRI sau 1–3 tháng thực hiện TACE chọn lọc</p> <p>Đáp ứng đánh dấu khối u cũng được đánh giá trong vòng 2 tháng sau làm TACE</p> <p>Trong đánh giá đáp ứng, chỉ bao gồm những bệnh nhân có nồng độ AFP ban đầu &gt; 20 ng/ ml</p>
2	<p><b>Dấu ấn sinh học:</b></p> <p>Tăng liên tục dấu ấn sinh học ngay sau khi thực hiện TACE dù có thể có hiện tượng giảm nhẹ thoáng qua</p> <p>(Tăng AFP liên tục được đánh giá trong vòng 2 tháng sau khi làm TACE, tăng &gt; 20% so với giá trị ban đầu trước mỗi lần TACE)</p>
3	Biểu hiện của xâm lấn mạch máu đại thể
4	Biểu hiện của thâm nhiễm ngoài gan
<b><i>Chỉ cần 1 trong 4 tiêu chuẩn trên được xác định thất bại với TACE</i></b>	

Nguồn: Masatoshi Kudo, Osamu Matsui, Namiki Izumi, et al (2014), JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan, *Liver Cancer*. 3(3-4), 458-468.

## PHÂN LOẠI CHILD-PUGH

Phân loại Child-Pugh	1	2	3
Dịch ổ bụng	Không	Ít	Trung bình
Bilirubin toàn phần (mmol/l)	34	34 – 50	50
Albumin (g/l)	35	28 – 35	28
INR	1,7	1,7 – 2,3	2,3
Hội chứng não – gan	Không	Độ 1- 2	Độ 3- 4

Child-Pugh A xác định từ 5-6 điểm;

Child-Pugh B xác định từ 7-9 điểm,

Child-Pugh C xác định từ 10-15 điểm.

## THƯ TÌM HIỂU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

**Kính gửi ông (bà):**.....

**Địa chỉ:**.....

Kính chào ông (bà) và gia đình, chúng tôi rất quan tâm đến kết quả sau thời gian điều trị bệnh của ông bà tại bệnh viện. Hơn nữa để có thể giúp cho các bệnh nhân mắc bệnh ung thư như ông bà cũng như giúp các bác sĩ có thể phục vụ sức khoẻ nhân dân ngày càng tốt hơn. Chúng tôi rất mong ông bà hoặc thân nhân trong gia đình vui lòng cho biết tình trạng sức khoẻ của bệnh nhân trong thời gian vừa qua bằng cách trả lời theo bảng câu hỏi dưới đây:

Bệnh nhân hiện nay

Còn sống

Đã mất

1. Nếu còn sống xin vui lòng trả lời câu hỏi dưới đây:

- Sức khỏe chung của ông (bà) hiện nay:

Bình thường

Suy giảm

Kém, liệt giường

- Triệu chứng gây khó chịu nhất cho ông (bà) hiện nay là gì?

.....  
.....

- Sau khi ra viện, ông (bà) có điều trị thêm phương pháp nào không?

Có

Không

Nếu có mong ông (bà) cho biết tên phương pháp điều trị:

.....

2. Nếu có điều gì không may xảy ra với người bệnh (đã mất):

Chúng tôi xin chân thành chia buồn cùng gia đình và mong gia đình cho biết một số thông tin sau:

Theo gia đình, BN đã mất do:

Bệnh ung thư

Tai nạn

Bệnh khác

Thời gian mất: ngày.....tháng.....năm.....(Xin gia đình ghi rõ tính theo lịch âm hay lịch dương)

*Xin vui lòng bỏ bản câu hỏi này vào phong bì dán tem và gửi bưu điện sớm cho chúng tôi theo địa chỉ trên thư.*

**Xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ của ông (bà) và gia đình!**

Ngày.....tháng.....năm 201

(Người trả lời ghi rõ họ và tên)

## PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên đối tượng: .....

Tuổi : .....

Địa chỉ : .....

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: **“Đánh giá kết quả điều trị của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát”**.

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lấy máu/nước tiểu..... để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày ..... tháng ..... năm 201

**Họ tên của người làm chứng**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

**Họ tên của Đối tượng**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**  
**Số:.....(Năm .....**)

**GPB**

**A. HÀNH CHÍNH**

1. Địa điểm nghiên cứu:

1. Bệnh viện K1

4. Bệnh viện Đại học Y HN

2. Bệnh viện K3

5. Khác:.....

3. Bệnh viện K3

2. Số hồ sơ:.....Mã bệnh nhân:.....

3. Thời điểm nghiên cứu: 1. Hồi cứu 2. Tiến cứu

4. Họ và tên bệnh nhân:.....

5. Ngày tháng năm sinh: .../.../... Tuổi (thời điểm chẩn đoán): .....

6. Giới: 1. Nam 2. Nữ

7. Nghề nghiệp: .....

8. Địa chỉ:.....

9. Địa chỉ liên lạc:.....

10.Số điện thoại liên lạc:.....

11.Ngày vào viện: ...../...../.....

12.Tình trạng hiện tại: 1. Đã ra viện Ngày ra viện:

...../...../.....

2. Chưa ra viện

**B. CHUYÊN MÔN**

**I. Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

**1. Lý do vào viện:**

1. Khám định kỳ

2. Mệt mỏi, chán ăn

3. Vàng da

4. Đau bụng → Vị trí đau:.....

5. Gầy sút cân → Sút .....kg/ .....tháng

6. Cổ chướng

7. Khác: .....

**2. Tiền sử**

**2.1. Tiền sử bản thân:**

1. Viêm gan B

2. Viêm gan C

3. Viêm gan rượu
4. Viêm gan tự miễn
5. Xơ gan.
6. Uống rượu → Số năm.....Số ml/ngày
7. Hút thuốc → Số điếu/ngày:..... Số bao/năm:.....
8. Dùng thuốc nội tiết:.....
9. Bệnh khác:.....

2.2. Tiền sử gia đình: .....

2.3. Thời gian từ lúc có triệu chứng đến lúc vào viện:.....tháng

2.4. Thời điểm chẩn đoán:

1. **Chẩn đoán lần đầu** → Thời gian chẩn đoán:...../...../.....

2. **Tái phát di căn** → Thời điểm chẩn đoán ban đầu: ...../...../.....  
→ Thời điểm tái phát di căn:...../...../.....

2.5. Phương pháp điều trị trước khi nghiên cứu

2.5.1. Phẫu thuật 1. Có 2. Không

→ Thời gian phẫu thuật

→ Phương pháp phẫu thuật

2.5.2. Điều trị tại chỗ

TACE	- Số lần TACE: .....
1. Có	- Thời điểm TACE:.....
2. Không	- Mục đích TACE: 1. Điều trị hỗ trợ trước 2. Điều trị triệt căn 3. Hỗ trợ
	- Kết quả TACE tốt nhất: 1. CR 2. PR 3. SD 4. PD
RFA	- Số lần RFA: .....
1. Có	- Thời gian RFA:.....
2. Không	- Mục đích RFA: 1. Điều trị hỗ trợ trước 2. Điều trị triệt căn 3. Hỗ trợ
	- Kết quả TACE tốt nhất: 1. CR 2. PR 3. SD 4. PD
Tiêm cồn	- Số lần: .....
1. Có	- Thời gian tiêm cồn: .....
2. Không	- Mục đích tiêm cồn: .....
	1. Điều trị hỗ trợ trước 2. Điều trị triệt căn 3. Hỗ trợ
	- Kết quả tốt nhất: 1. CR 2. PR 3. SD 4. PD
Xạ trị	- Vị trí xạ: .....
1. Có	- Thời điểm xạ trị: .....
2. Không	- Mục đích xạ trị: 1. Điều trị hỗ trợ trước 2. Điều trị triệt căn 3. Hỗ trợ
	- Kết quả tốt nhất: 1. CR 2. PR 3. SD 4. PD



### 2.5.3. Điều trị toàn thân

Hoá chất 1. Có 2. Không	- Phác đồ điều trị:..... - Số đợt:..... - Thời điểm ngừng điều trị:..... - Kết quả điều trị tốt nhất 1. CR 2. PR 3. SD 4. PD
Nội tiết 1. Có 2. Không	- Tên thuốc điều trị: ..... - Số đợt điều trị: ..... - Thời điểm điều trị: ..... - Kết quả điều trị tốt nhất 1. CR 2. PR 3. SD 4. PD
Điều trị phối hợp thuốc kháng virus 1. Có 2. Không	Tên thuốc.....

### 3. Đặc điểm lâm sàng

#### 3.1. Toàn thân

1. ECOG                      1. PS=0                      2. PS=1                      3. PS=2  
 2. Gầy sút cân              1. Có .....Kg/.....tháng              2. Không  
 3. Mệt mỏi              1. Có                                      2. Không  
 4. Thiếu máu              **1. Có**              Mức độ: 1. Nhẹ              2. Vừa                      3.              Nặng

#### 2. Không

5. Cân nặng: .....kg  
 6. Chiều cao:.....cm  
 7. Hạch ngoại vi:              1. Có                                      2. Không  
 Vị trí hạch:.....

#### 3.2. Triệu chứng của ung thư gan

##### - Triệu chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa:

1. Có (Gan to/ Lách to/ Tuần hoàn bàng hệ/ Cổ trướng/ XHTH-giãn TMTQ) (*Gạch chân triệu chứng xuất hiện*)  
 2. Không

##### - Triệu chứng suy tế bào gan

1. Có (Sao mạch/ Phù/ Hội chứng não gan/ Bàn tay son/ Vàng da, vàng mắt/ XHDD niêm mạc) (*Gạch chân triệu chứng xuất hiện*)

2. Không

**- Triệu chứng tại gan 1. Có 2. Không**

1. Đau hạ sườn phải → Mức độ đau: .....

2. Đau thượng vị → Mức độ đau: .....

3. Đau hạ sườn trái → Mức độ đau: .....

4. Gan to: .....cm DBS.....cm DMU

**- Vị trí di căn**

		Phương tiện chẩn đoán	Triệu chứng cơ quan di căn	Vị trí u di căn	Số lượng	Kích thước
1.	<b>Hạch</b> 1. Có 2. Không					
2.	<b>Xương</b> 1. Có 2. Không					
3.	<b>Da</b> 1. Có 2. Không					
4.	<b>Gan</b> 1. Có 2. Không					
5.	<b>Phổi</b> 1. Có 2. Không					
6.	<b>Não</b> 1. Có 2. Không					
7.	<b>Khác</b> 1. Có ..... 2. Không					

**- Chỉ số toàn trạng lúc bắt đầu điều trị Sorafenib:**

1. ECOG = 0 2. ECOG = 1 3. ECOG = 2

**- Chức năng gan tính theo điểm Child-Pugh**

1. Child-Pugh A- Số điểm..... 2. Child-Pugh B - Số điểm:.....

**- Chức năng gan tính theo điểm ALBI: Số điểm:.....**

1. ALBI độ 1                      2. ALBI độ 2                      3. ALBI độ 3

- **Độ xơ hoá của gan:**.....

1. Mô bệnh học → Số giải phẫu bệnh:.....

→ Thể giải phẫu bệnh:.....

→ Độ mô học:..... (G0, G1, G2, G3, kém BH, Gx)

2. Dựa vào đặc điểm CDHA + AFP > 400 ng/ml

3. Dựa vào CDHA + AFP + Tình trạng viêm gan

- **Giai đoạn bệnh** lúc bắt đầu điều trị Sorafenib

1. BCLC C                      2. Tái phát di căn

- **Đặc điểm u gan trên CDHA**    1. Có u gan                      2. Không có u gan

+ Phương tiện đánh giá: 1. CLVT ổ bụng                      2. MRI

+ Vị trí:

1. U gan phải:                      Hạ phân thù: 1. V                      2. VI                      3. VII                      4. VIII

2. U gan trái:                      Hạ phân thù: 1. I                      2. II                      3. III                      4. IV

3. Lan toả 2 thù

+ Số lượng u:    1. 1 u    2. 2 u    3. 3 u    4. 4 u    5. >4 u .....

+ Kích thước (mm): .....

- **Hạch ổ bụng:**                      1. Có                      2. Không

Vị trí:.....

Kích thước (mm) :.....

- **Huyết khối tĩnh mạch cửa** 1. Có                      2. Không

Vị trí:..... ( TMC chính, TM nhánh ...).

- **Huyết khối tĩnh mạch khác:**.....

- **Tổn thương các tạng khác :**.....

- **Xét nghiệm máu trước điều trị**

Chỉ số	Số lượng	Ghi chú
<b>Công thức máu</b>		
Hồng cầu (T/l)		
Huyết sắc tố (g/l)		
Bạch cầu (G/l)		

Bạch cầu trung tính (G/l)		
Tiểu cầu (G/l)		
Lympho		
<b>Đông máu cơ bản</b>		
PT (s) / PT %		
INR		
Fibrinogen (g/l)		
APTT (s)		
<b>Nhóm máu</b>		
<b>Sinh hóa máu</b>		
Ure (mmol/l)		
Creatinine (Mmol/l)		
Glucose máu (mmol/l)		
AST (U/l)		
ALT (U/l)		
GGT (U/l)		
Bilirubin toàn phần (mmol/l)		
Bilirubin trực tiếp (mmol/l)		
Albumin (g/l)		
<b>Marker viêm gan virus</b>		
HBsAg		
HBeAg		
HBVDNA		
Anti HCV		
Định lượng virus VGC		
<b>Marker ung thư</b>		
AFP (ng/ml)		
AFPL3		

### 3.3. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

.....

### 3.4. Điều trị

- Ngày bắt đầu điều trị sorafenib: .....
- Liều thuốc sử dụng khởi điểm:.....
- Tăng liều trong quá trình điều trị:     1. Có        2. Không
  - + Thời điểm tăng liều (sau bao nhiêu đợt):.....
  - + Lý do:.....
  - + Số lần tăng:.....
- Giảm liều trong quá trình điều trị:     1. Có        2. Không
  - + Thời điểm giảm liều (sau bao nhiêu đợt):.....
  - + Lý do:.....
  - + Số lần giảm:.....
- Số đợt điều trị sorafenib:.....
- Ngày kết thúc điều trị sorafenib:.....  
Lý do ngừng thuốc: 1. Bệnh tiến triển   2. Tác dụng phụ   3. Lý do khác:.....
- Chức năng gan sau khi kết thúc điều trị sorafenib:
  - .Child-Pugh     1. CP A .....điểm        2. CP B        3. CP C
  - .ALBI           1. Độ 1        2. Độ 2        3. Độ 3
- Thuốc kháng virus viêm gan dùng kèm:.....
- Phương pháp điều trị phối hợp:.....
- Phương pháp điều trị sau khi thất bại với sorafenib:.....  
.....
- **Đánh giá kết quả**
- \* **Đánh giá đáp ứng điều trị**
- Kết quả điều trị tốt nhất     **1. CR        2. PR        3. SD        4. PD**
- Thời điểm đầu tiên bệnh có đáp ứng:.....(*Sau bao nhiêu đợt/ hoặc sau bao nhiêu tháng*)
- Thời gian đáp ứng kéo dài:.....(*Sau bao nhiêu đợt/ hoặc bao nhiêu tháng*)
- \* **Đánh giá sống thêm**
- Thời gian sống bệnh không tiến triển**
- Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu bệnh đã tiến triển : 1. Có     2. Không**
- Ngày tiến triển:..... /... ..../..... ..Số tháng bệnh không tiến triển:.....
- Vị trí tiến triển:.....

.....  
**Thời gian sống toàn bộ :** (Thời điểm đánh giá OS: )

**1. Còn Sống      2. Đã Chết**

-Ngày tử vong: ...../...../..... Số tháng sống sót.....

-Nguyên nhân tử vong:    1. Do bệnh                      2. Nguyên nhân khác

*Ghi chú:*.....

**6.2 Tác dụng phụ**

- Tác dụng phụ khi điều trị:      1. Có                      2. Không

Tên tác dụng phụ (ghi rõ mức độ G0, G1, G2, G3, G4 ):.....

Liều thuốc điều trị (1. 200mg    2. 400mg    3. 600mg    4. 800mg )

Tác dụng phụ	<b>Đợt ....</b>		<b>Đợt .....</b>		<b>Đợt ....</b>	
	Ngày ĐT	Liều thuốc	Ngày ĐT	Liều thuốc	Ngày ĐT	Liều thuốc
<b>Trên toàn thân</b>	Cụ thể	Mức độ	Cụ thể	Mức độ	Cụ thể	Mức độ
Mệt mỏi						
Sút cân						
<b>Trên da</b>						
Rụng tóc						
Khô da						
Hội chứng bàn tay chân						
Ngứa						
Rát da						
Nổi mụn						
<b>Trên hệ tiêu hóa</b>						
Viêm miệng						
Chán ăn						
Ỉa chảy						

Buồn nôn						
Nôn						
<b>Tăng huyết áp</b>						
<b>Đau bụng không đặc hiệu</b>						
<b>Chảy máu</b>						
<b>Trên Sinh hoá</b>						
Suy thận (Ure/ Creatinin)						
Tăng men gan (AST/ALT)						
Tăng Bilirubin (Bil TP/TT)						
Tăng Glucose máu						
<b>Trên Công thức máu</b>						
Thiếu máu HC/Hb						
Hạ Bạch cầu/BCTT						
Hạ Tiểu cầu						
<b>Tác dụng phụ khác:.....</b> .....						
<b>Xử trí :</b> 1. Ngừng điều trị 2. Giảm liều 3. Không thay đổi						
<b>Hỏi phục sau khi tác dụng phụ</b> (về bình thường hoặc về độ 1) 1. Có            2. Không						