

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN THẤT BẠI SAU TACE BẰNG SORAFENIB

Phạm Thanh Phương¹, Trần Thắng¹, Vũ Hồng Thắng^{1,2},
Hoàng Ngọc Tấn¹, Hoàng Thị Cúc¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan thất bại sau TACE bằng Sorafenib.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng bao gồm 56 người bệnh được xác định thất bại sau TACE và chuyển sang điều trị toàn thân bằng Sorafenib tại bệnh viện K từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 5 năm 2023. Người bệnh được ghi nhận các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng, đánh giá hiệu quả của thuốc Sorafenib và ghi nhận các tai biến và biến chứng nếu có.

Kết quả nghiên cứu: Tuổi trung bình $59,1 \pm 10,8$ tuổi, có 83,9% người mắc viêm gan B và 8,9% mắc viêm gan C. Chức năng gan Child-Pugh A chiếm tỉ lệ 87,5%; Child-Pugh B chiếm tỉ lệ 12,5%. BN có 1 khối u chiếm tỉ lệ 7,1%; BN có 2 khối u chiếm 16,1%; BN có ≥ 3 khối u chiếm 76,8%. Giai đoạn BCLC-B chiếm tỉ lệ 33,9%, BCLC-C là 66,1%. Nồng độ AFP trung bình trước điều trị $5682,5 \pm 32547$ (ng/ml). PFS và OS trung vị lần lượt là 13,5 và 18,2 tháng. Có sự khác biệt có ý nghĩa về PFS và OS giữa các nhóm theo phân loại giai đoạn Barcelona

(BCLC) và theo phân loại AFP; PFS ở giai đoạn BCLC-B, BCLC-C lần lượt là 16,1 tháng và 12,1 tháng với $p=0,03$, OS trung vị lần lượt là 23,1 tháng và 15,5 tháng với $p = 0,002$. PFS ở nhóm người bệnh có nồng độ AFP $< 400\text{ng/mL}$ và $\geq 400\text{ng/mL}$ là 15,2 tháng và 11,7 tháng với $p=0,015$, và OS là 20,6 tháng, 15,7 tháng với $p=0,039$.

Kết luận: Việc chuyển đổi sang Sorafenib cải thiện đáng kể thời gian sống thêm ở những người bệnh HCC thất bại với điều trị TACE.

Từ khóa: Nút mạch hóa chất (TACE), Ung thư biểu mô tế bào gan, Sorafenib, thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian bệnh không tiến triển.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER FAILURE AFTER TACE WITH SORAFENIB

Purpose: We conducted a study to evaluate the results of treatment of hepatocellular carcinoma that failed after TACE with Sorafenib at K hospital.

Material/Methods: 56 patients were defined as TACE-refractory and switched from TACE to Sorafenib at K hospital from July 2019 to May 2023. Patients' clinical symptoms, paraclinical tests, Sorafenib's effectiveness, and any side effects were observed.

Results: The average age was $59,1 \pm 10,8$ years old, there were 83,9% of people with hepatitis B and 8,9% of people with hepatitis C. Liver function Child Pugh A used at the rate of

¹Bệnh viện K

²Bộ môn Ung thư, ĐHY Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thanh Phương
ĐT: 0962531992

Email: phamthanhphuong2503@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 19/4/2024

Ngày duyệt bài: 25/4/2024

87,5%; Child Pugh B accounts for 12.5%. Patients with 1 tumor accounted for 7,1%; Patients with 2 tumors accounted for 16,1%; Patients with ≥ 3 tumors accounted for 76,8%. Stage BCLC-B accounts for 33,9%, BCLC-C is 66,1%. Mean AFP concentration before treatment $5682,5 \pm 32547$ (ng/ml). Median PFS and OS were 13,5 and 18,2 months, respectively. There were significant differences in PFS and OS between groups according to Barcelona stage classification (BCLC) and by AFP classification; PFS at BCLC-B, BCLC-C stages were 16,1 months and 12,1 months, respectively with $p=0,03$, median OS was 23,1 months and 15,5 months with $p=0,002$, respectively. PFS in patients with AFP levels < 400 ng/mL and ≥ 400 ng/mL was 15,2 months and 11,7 months with $p=0,015$ and OS was 20,6 months, 15,7 months with $p=0,039$.

Conclusion: Treatment with orafenib improves the survival in HCC patients refractory to TACE therapy.

Keywords: Refractoriness, Transarterial Chemoembolization (TACE), Hepatocellular Carcinoma, Sorafenib, overall survival (OS), progression free survival (PFS).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) thường phát triển trong bối cảnh viêm gan mạn tính và xơ gan, đặc biệt trên nền xơ gan hoặc viêm gan do vi rút Viêm gan B, C mạn tính. Theo Globocan 2020, UTBMTBG là ung thư phổ biến đứng vị trí thứ 5 về tỉ lệ mắc (905.677 ca với tỉ lệ trên 100.000 dân, chiếm 4,7% tổng số ca ung thư), đứng thứ 3 về tỉ lệ tử vong (768.93 ca, chiếm 7,7%) do ung thư trên toàn cầu ở cả hai giới và là nguyên nhân gây tử vong do

ung thư đang tăng nhanh chóng nhất ở Mỹ^{1,2}. Tại Việt Nam, UTBMTBG là ung thư phổ biến nhất với 26.418 ca chiếm 14,5% và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư với tỉ lệ tử vong gần tương đương với tỉ lệ mắc là 25.727 ca chiếm 20,6% tử vong do ung thư³.

UTBMTBG thường phát hiện ở giai đoạn muộn do đó việc điều trị thường gặp khó khăn và hiệu quả hạn chế. Nút mạch hóa chất (TACE) được coi là phương pháp điều trị chuẩn cho HCC giai đoạn trung gian. Tuy nhiên, việc lặp đi lặp lại TACE nhiều lần sẽ ảnh hưởng tới chức năng gan và người bệnh có thể không được tiếp cận với các phương pháp điều trị sau đó, nên thời điểm thích hợp để chuyển đổi sớm sang liệu pháp toàn thân là sau khi xác định được tình trạng kháng TACE theo tiêu chuẩn Hiệp hội gan học Nhật Bản (Japan Society of Hepatology – JSH)⁴. Tại Việt Nam hiện tại ít có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của Sorafenib trên người bệnh UTBMTBG đã thất bại với TACE. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *“Đánh giá đặc điểm lâm sàng của người bệnh UTBMTBG và đánh giá kết quả điều trị UTBMTBG thất bại sau TACE bằng Sorafenib”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 56 người bệnh HCC kháng TACE, đã được điều trị với Sorafenib tại Bệnh viện K từ tháng 7/2019 đến 5/2023.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

UTBMTBG đã được chẩn đoán xác định

dựa vào các tiêu chuẩn theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam và 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)⁴. Không còn chỉ định với phương pháp điều trị tại chỗ khác.

Thể trạng chung còn tốt: chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG.

Chức năng gan Child-Pugh A hoặc B.

Người bệnh không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng.

Người bệnh tham gia vào nghiên cứu được dự kiến tham gia tối thiểu 2 đợt điều trị (8 tuần) với Sorafenib.

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

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

Người bệnh có dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc nghiên cứu.

Người bệnh tăng huyết áp có triệu chứng không kiểm soát được.

Rối loạn tâm thần.

Tiền sử mắc các bệnh lý ung thư đã điều trị trước đó.

Di căn não hoặc chèn ép tuỷ.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả chùm ca bệnh.

2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu theo chỉ tiêu, 56 bệnh nhân.

2.6. Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu:

Kỹ thuật: Hồi cứu hồ sơ bệnh án.

Công cụ thu thập số liệu: Thông qua mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.7. Các bước tiến hành:

2.7.1. Lựa chọn người bệnh nghiên cứu

- Lập danh sách các ca bệnh UTBMTBG được điều trị sorafenib trong giai đoạn từ tháng 7/2019 đến tháng 5/2023, đã được điều trị TACE trước đó và được chẩn đoán kháng TACE, chuyển sang điều trị liệu pháp toàn thân Sorafenib.

- Đánh giá theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để chọn ra các ca bệnh có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.7.2. Nội dung nghiên cứu:

- Đánh giá đặc điểm lâm sàng của người bệnh.

- Đánh giá kết quả điều trị về thời gian sống còn toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm người bệnh trước điều trị

Bảng 1: Đặc điểm người bệnh trước điều trị

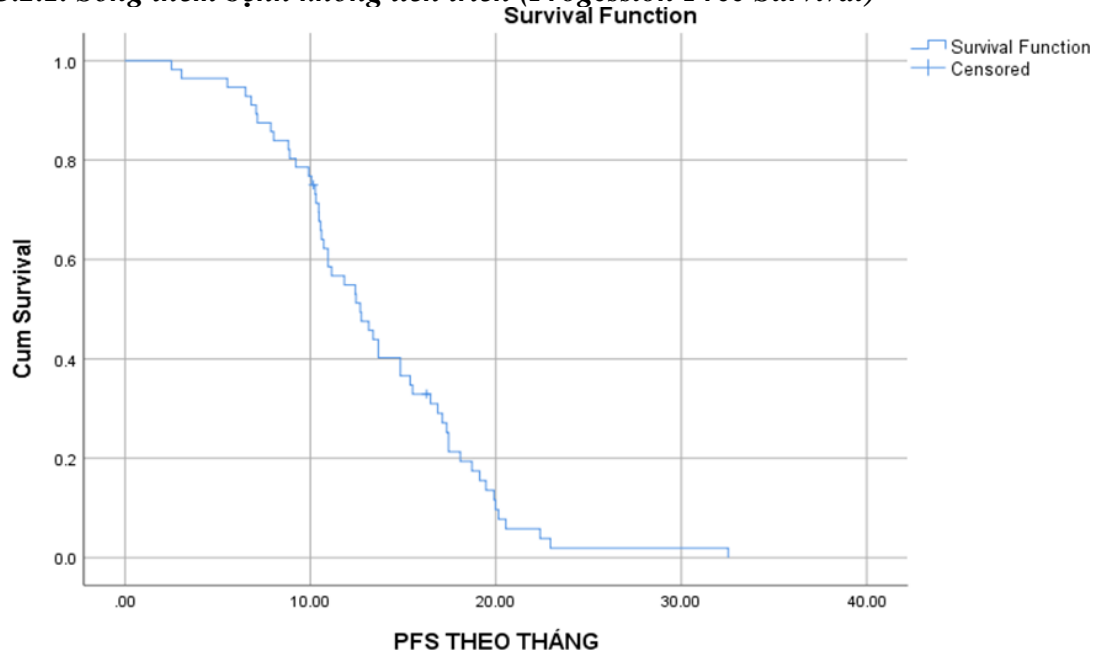
Đặc điểm	Số BN (n=56)	%
Giới		
Nam	49	87,5
Nữ	7	12,5
Tỉ lệ Nam/ Nữ	7,0	
Tuổi - trung bình	59,14 ± 10,80 (Min: 35, Max: 76)	

Tình trạng viêm gan virus			
VGB	47	83,93	
VGC	5	8,93	
Không VGB và VGC	4	7,14	
Child-Pugh			
A	5 điểm	30	53,57
	6 điểm	19	33,93
B	7 điểm	7	12,50
Số lượng u gan			
Số lượng u gan: 01	4	7,14	
Số lượng u gan: 02	9	16,07	
Số lượng u gan: ≥ 3 .	43	76,79	
Đặc điểm lan tràn u			
Huyết khối TMC	29	51,79	
Di căn xa	14	25,00	
Huyết khối TMC và di căn xa	46	82,14	
AFP trước điều trị- ng/ml			
<400 ng/ml	11	19,64	
≥ 400 ng/ml	45	80,36	
Nồng độ trung bình	5682,46 \pm 32546,97		
Số lần TACE trước đó			
Lần 1	13	23,21	
Lần 2	15	26,79	
Lần 3	8	14,29	
≥ 4 lần	20	35,71	
Chỉ số toàn trạng ECOG			
0	7	12,50	
1	47	83,93	
2	2	3,57	
Giai đoạn sau TACE			
Giai đoạn trung gian (B)	19	33,93	
Giai đoạn tiến triển (C)	37	66,07	

Nhận xét: Người bệnh trong nghiên cứu chủ yếu là nam chiếm 87,5% với tuổi trung bình 59,1 \pm 10,8 tuổi; viêm gan virus B ưu thế với 83,9%; chức năng gan Child-Pugh A 87,5%. Có 76,8% người bệnh có > 3 khối u gan; 60,7% người bệnh có kích thước khối u gan lớn nhất 6 cm.

3.2. Thời gian sống thêm

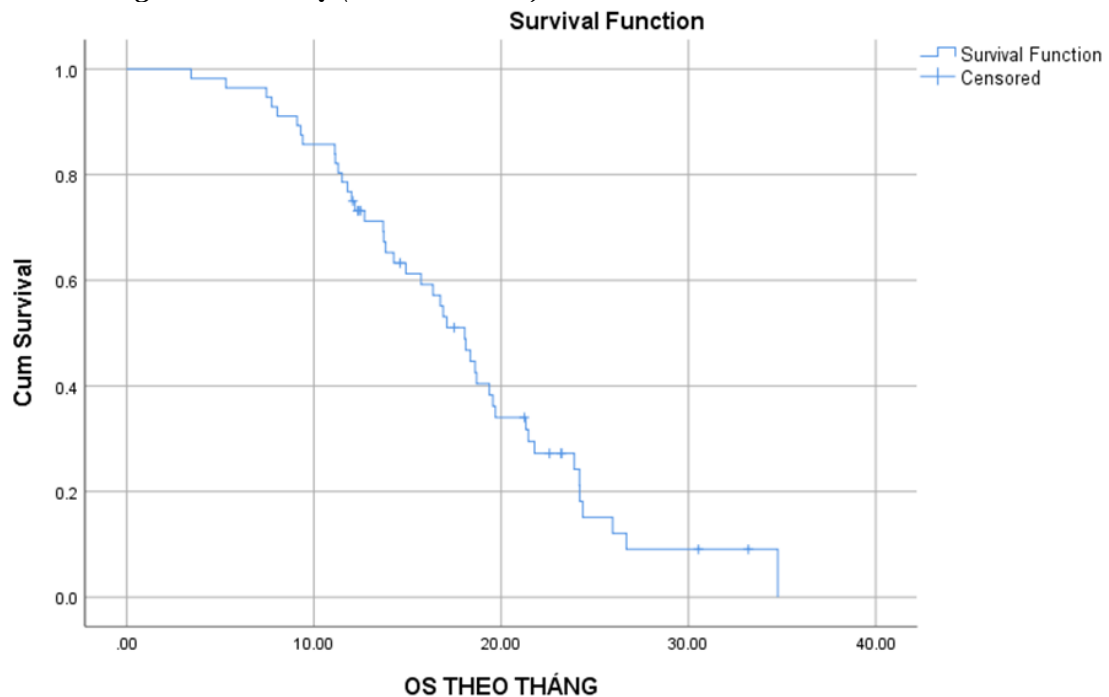
3.2.1. Sống thêm bệnh không tiến triển (*Progression Free Survival*)



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

Nhận xét: PFS trung vị của nhóm người bệnh nghiên cứu là $13,50 \pm 0,75$ tháng

3.2.2. Sống thêm toàn bộ (*Over Survival*)

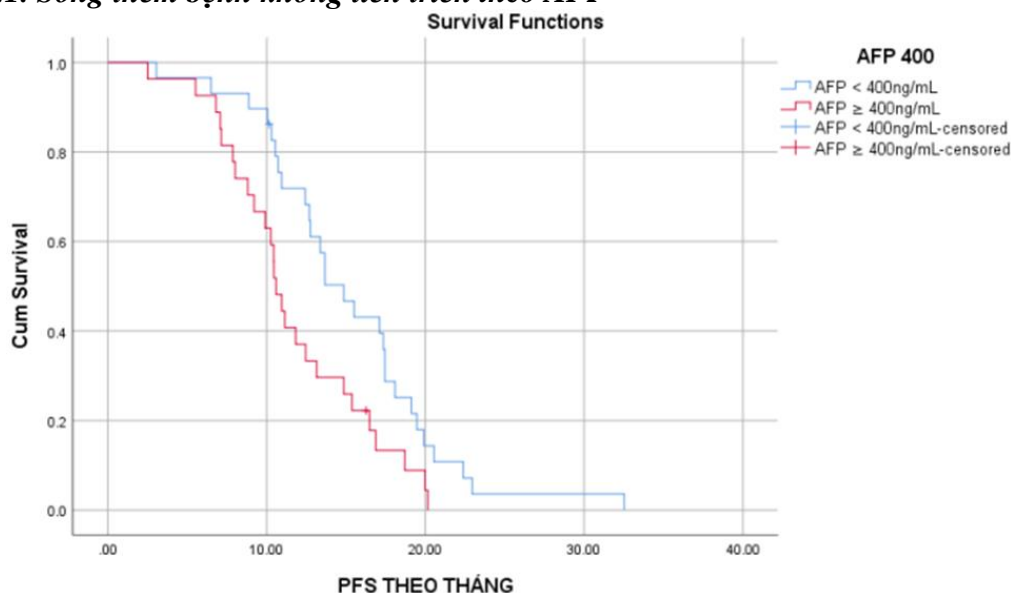


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Nhận xét: OS trung vị của nhóm người bệnh trong nghiên cứu là $18,20 \pm 1,10$ tháng

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

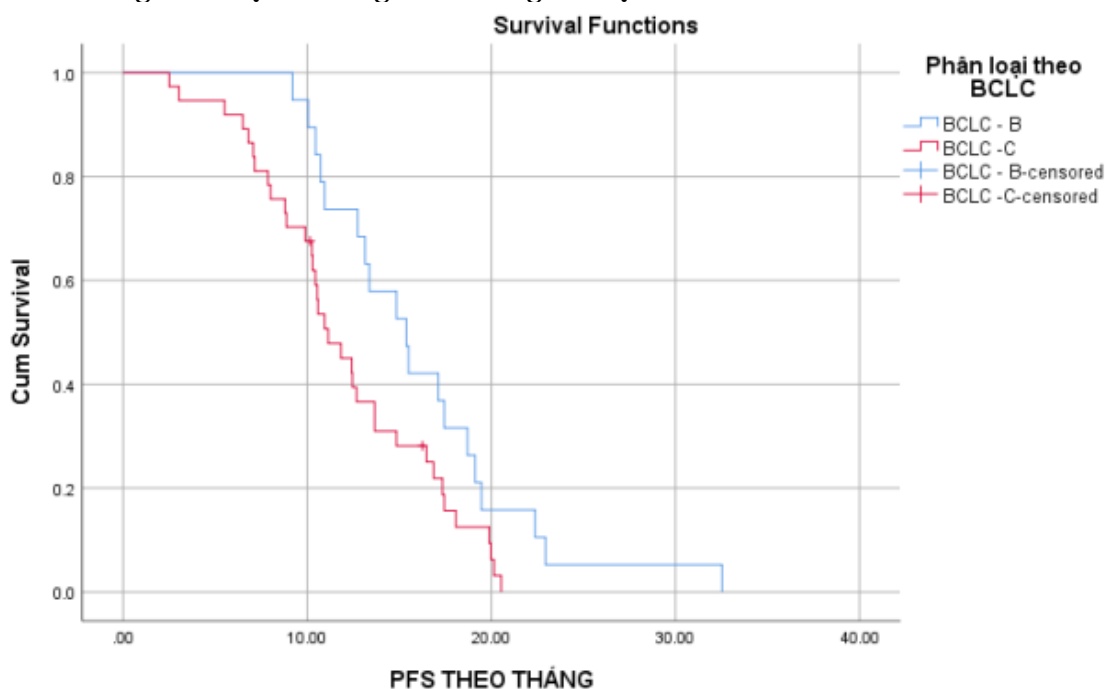
3.3.1. Sống thêm bệnh không tiến triển theo AFP



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) theo AFP

Nhận xét: PFS trung vị tương ứng là $15,20 \pm 1,098$ tháng theo AFP < 400ng/mL và $11,67 \pm 0,89$ tháng theo AFP ≥ 400 ng/mL ($p=0,015$).

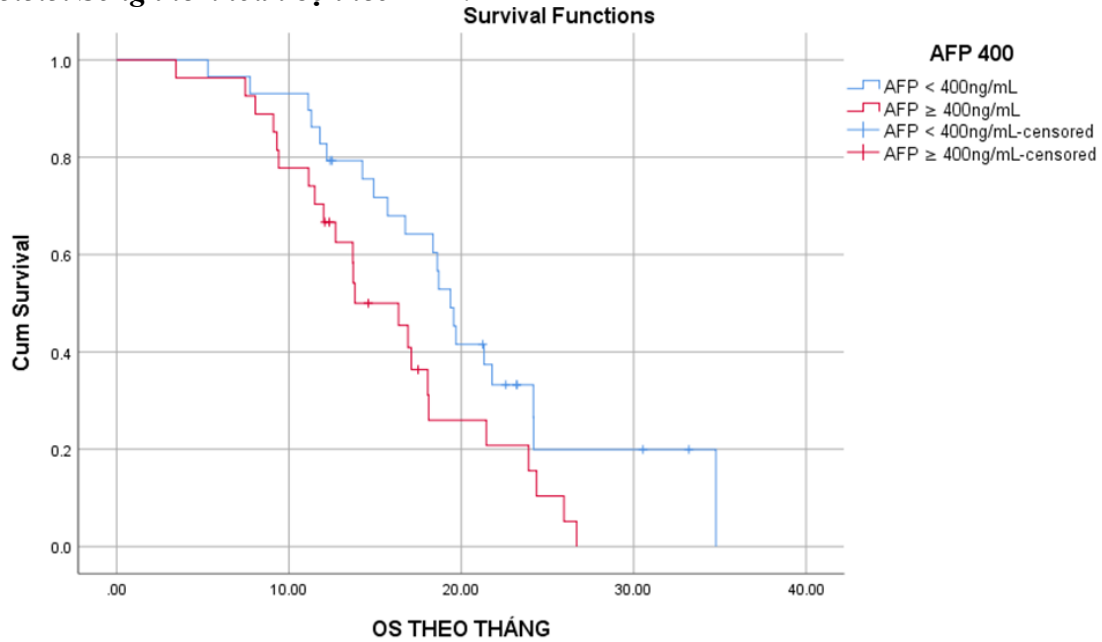
3.3.2. Sống thêm bệnh không tiến triển giai đoạn BCLC:



Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) theo BCLC

Nhận xét: PFS trung vị tương ứng ở nhóm người bệnh giai đoạn BCLC-B là $16,11 \pm 1,31$ tháng và OS trung vị ở nhóm người bệnh giai đoạn BCLC-C là $12,10 \pm 0,81$ tháng ($p=0,03$).

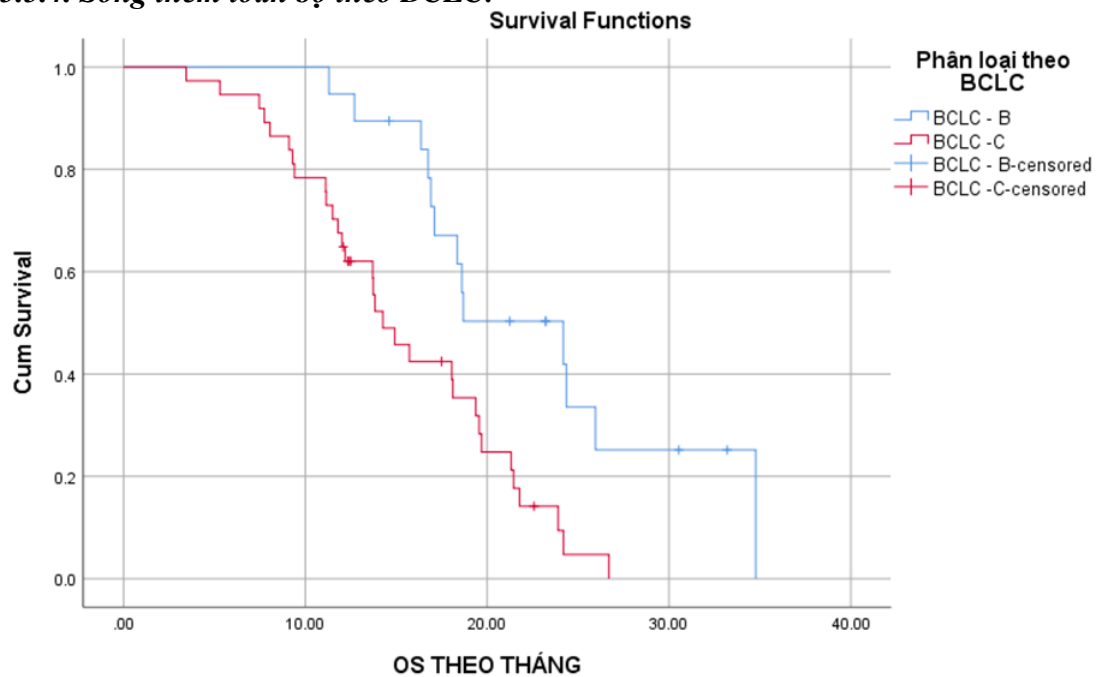
3.3.3. Sống thêm toàn bộ theo AFP:



Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo AFP

Nhận xét: OS trung vị tương ứng là $20,63 \pm 1,73$ tháng theo AFP < 400ng/mL và $15,79 \pm 1,28$ tháng theo AFP ≥ 400 ng/mL ($p = 0,039$).

3.3.4. Sống thêm toàn bộ theo BCLC:



Biểu đồ 6. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo BCLC

Nhận xét: OS trung vị tương ứng ở nhóm người bệnh giai đoạn BCLC B là $23,13 \pm 2,0$ tháng và OS trung vị ở nhóm người bệnh giai đoạn BCLC C là $15,49 \pm 1,04$ tháng ($p=0,02$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung người bệnh nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ năm 2019 đến tháng 5 năm 2023 chúng tôi thu thập được 56 người bệnh HCC chẩn đoán thất bại với TACE điều trị tại bệnh viện K. Trong đó chủ yếu là nam giới chiếm tỉ lệ 87,5%, với tuổi nhỏ nhất là 35, lớn nhất là 76, tuổi trung bình trong khoảng $59,1 \pm 10,8$ tuổi, đa số mắc viêm gan virus B trên nền xơ gan chiếm tỉ lệ 83,9%. Đặc điểm này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hương trên người bệnh HCC giai đoạn tiến triển⁵.

Tại thời điểm lấy vào nghiên cứu người bệnh đã trải qua trung bình $2,6 \pm 1,2$ lần làm TACE, trong đó nhiều nhất là 4 lần và ít nhất là 1 lần. Về chức năng gan, theo ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi Child-Pugh A 5 điểm, 6 điểm và Child-Pugh B 7 điểm theo tỉ lệ tương ứng là 53,57%; 33,93% và 12,50%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Osagawara là 80% người bệnh Child-Pugh A 5 điểm và 15% người bệnh Child-Pugh A 6 điểm, có thể là do số lượng người bệnh tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi nhiều hơn và đã trải qua nhiều lần TACE hơn nên chức năng gan xấu hơn⁶. Trong đó chủ yếu số lượng u gan nhiều hơn 3 u chiếm 76,79%, tỉ lệ người bệnh có huyết khối tĩnh mạch cửa chiếm 51,79%, tỉ lệ di căn xa chiếm 25% và cả 2 yếu tố trên chiếm 82,14%, chỉ số AFP trước điều trị ≥ 400 ng/mL chiếm 80,36% và đa số người bệnh đều trải qua nút mạch hóa chất TACE ≥ 4 lần đạt 35,71%.

4.2. Kết quả nghiên cứu

Theo nghiên cứu của chúng tôi trên 56 người bệnh HCC kháng TACE, người bệnh điều trị ngắn nhất là 2 chu kì, dài nhất là 15 chu kì. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 12 người bệnh còn sống (21,4%), 44 người bệnh tiến triển và tử vong (78,6%). Arizumi cho thấy việc chuyển sang điều trị Sorafenib (32 người bệnh) so với việc tiếp tục điều trị TACE (24 người bệnh) ở nhóm người bệnh giai đoạn trung gian đã kháng TACE giúp kéo dài OS là 24,7 tháng so với 13,6 tháng⁷. Ogasawara cũng ghi nhận kết quả kéo dài sống thêm ở nhóm người bệnh ở nhánh chuyển đổi (20 người bệnh) so với ở nhánh tiếp tục TACE (36 người bệnh): OS trung bình là 25,4 tháng so với 11,5 tháng⁶. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PFS trung vị là 13,5 tháng và OS là 18,2 tháng. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu khác do đặc điểm thiết kế của nghiên cứu, trong khi các tác giả loại toàn bộ HCC giai đoạn tiến triển di căn ngoài gan hoặc xâm lấn mạch máu từ đầu còn trong nghiên cứu của chúng tôi thì vẫn lấy nhóm người bệnh có đặc điểm như vậy với tỉ lệ chiếm 66,07%. Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm cho kết quả OS đạt tương tự kết quả của các tác giả là 23,1 tháng ở nhóm người bệnh BCLC-B và 15,4 tháng ở nhóm người bệnh BCLC-C ($p=0,002$). Kết quả cũng đạt tỉ lệ tương đồng khi phân tích OS là 20,6 tháng ở nhóm người bệnh AFP <400 ng/ml và 15,7 tháng ở nhóm AFP ≥ 400 ng/ml ($p=0,039$).

Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hương về “Đánh giá kết quả điều trị của Sorafenib trên người bệnh ung thư gan nguyên phát”, PFS trung vị đạt 4,57 tháng còn trong nghiên cứu của chúng tôi PFS

trung vị này là 13,5 tháng. Nguyên nhân của việc số liệu trong nghiên cứu này cao hơn là do đặc điểm nhóm người bệnh nghiên cứu bao gồm cả những người bệnh giai đoạn trung gian (BCLC B) đã kháng TACE, còn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hương chỉ lấy những người bệnh di căn xa ngoài gan hoặc xâm lấn mạch máu, giai đoạn muộn hơn, chức năng gan suy giảm, do đó tiên lượng bệnh cũng như đáp ứng với điều trị kém hơn nhóm người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi⁵. Khi phân tích dưới nhóm cụ thể cho từng trường hợp, chúng tôi cũng ghi nhận được kết quả PFS ở nhóm AFP $\geq 400\text{ng/mL}$ và nhóm AFP $< 400\text{ng/mL}$ lần lượt là 11,6 tháng và 15,2 tháng ($p=0,015$). PFS theo BCLC cũng cao hơn ở nhóm BCLC-B là 16,11 tháng và BCLC-C là 12,10 tháng ($p=0,003$).

V. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào gan sau thất bại với TACE bằng Sorafenib tại Bệnh viện K cho thấy cải thiện đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS). Có sự khác biệt có ý nghĩa về PFS và OS giữa các nhóm theo phân loại giai đoạn Barcelona (BCLC) và theo phân loại AFP. Việc tiếp cận sớm với điều trị toàn thân sau khi được xác định thất bại với phương pháp điều trị tại chỗ khi chức năng gan chưa suy giảm là điều vô cùng quan trọng, mang lại kết quả điều trị tốt cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today**. Accessed May 31, 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. **McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB**. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* Baltim Md. 2021;73 Suppl 1:4-13. doi:10.1002/hep.31288
3. **704-viet-nam-fact-sheets.pdf**. Accessed May 12, 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
4. **Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al**. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis Basel Switz*. 2011;29(3):339-364. doi:10.1159/000327577
5. **Nguyễn Thị Thu Hương (2020)**. Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
6. **Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al**. Efficacy of Sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology*. 2014;87(6):330-341. doi:10.1159/000365993
7. **Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al**. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2015;4(4):253-262. doi:10.1159/000367743.