

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ SORAFENIB TRONG UNG THƯ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Phan Thị Đỗ Quyên¹, Phạm Như Hiệp¹, Phạm Nguyễn Tường¹,
Nguyễn Thị Kỳ Giang¹, Đặng Hoàng An¹, Nguyễn Văn Phong¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị và các tác dụng phụ thường gặp của Sorafenib trong điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát (HCC) giai đoạn tiến xa.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 18 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư gan nguyên phát, có hoặc không có điều trị bước 1 bằng các phương pháp như phẫu thuật, RFA, TOCE, được điều trị với Sorafenib từ tháng 1/2013 đến tháng 6/2014. Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.

Kết quả: Nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là >50 tuổi chiếm 61,1%. Bệnh nhân nam chiếm đa số (94,4%). Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn IIIC và IIIB chiếm tỷ lệ 33,3% và 38,9%, Child-Pugh A-B. 72,2% các bệnh nhân có số lượng ổ tổn thương >3, kích thước khối u trung bình là 6,5 cm, lớn nhất 13cm, nhỏ nhất 3cm. 88,3% nhiễm virus viêm gan B, 5,6% nhiễm viêm gan C. 66% có điều trị ngoại khoa, RFA, TOCE trước dùng Sorafenib. Tác dụng phụ chủ yếu là hội chứng tay chân mức độ nhẹ (độ I-II) chiếm 55,6%, mệt mỏi ít hoặc không mệt chiếm 83,4%, tiêu chảy độ I-II: 5,6%, hầu hết bệnh nhân không có biểu hiện chán ăn (77,8%). Thời gian sống thêm toàn bộ sau dùng Sorafenib là $11 \pm 1,28$ tháng (độ tin cậy 95%).

Kết luận: Ung thư gan nguyên phát là một trong những ung thư phổ biến, điều trị chủ yếu là can thiệp ngoại khoa, tuy nhiên trong giai đoạn tiến xa, khi không còn chỉ định phẫu thuật, Sorafenib là một lựa chọn cho bệnh nhân. Tác dụng ngoại ý của thuốc là không đáng kể, chủ yếu là hội chứng tay chân, ngoài ra có mệt mỏi, chán ăn, tiêu chảy.

Từ khóa: Sorafenib, ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiến xa.

ABSTRACT

PRELIMINARY EVALUATION OF THE TREATMENT FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH SORAFENIB

Phan Thi Do Quyen¹, Pham Nhu Hiep¹, Pham Nguyen Tuong¹,
Nguyen Thi Ky Giang¹, Dang Hoang An¹, Nguyen Van Phong¹

Objective: To evaluate the treatment efficacy and common side effects of Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients.

Patients and Methods: 18 patients diagnosed hepatocellular carcinoma with or without first-line treatment (surgery, RFA, TOCE), were treated by Sorafenib from January-2013 to June-2014. Data processing by SPSS 20 for windows.

1. Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Huế - Ngày nhận bài (received): 10/8/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: TS. Nguyễn Đình Tùng, TS. Trần Thừa Nguyễn
- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Thị Đỗ Quyên
- Email: doquyen_cl@yahoo.com ĐT: 0905303821

Đánh giá bước đầu điều trị Sorafenib trong ung thư tế bào gan ...

Result: Common age is >50 year old (61.1%). The male is major, the rate is 94.4%. Most patients are in stage IIIB and IIIC with the rate of 33.3% and 38.9%, respectively. All patients in Child-Pugh class A-B. Most have over 3 tumors in liver. Average diameter of tumor is 6.5cm, (3-13cm). Most have Hepatitis Virus B infection. 66% patients were treated first-line with surgery or RFA, TOCE. Common side effects are hand-foot syndrome grade I-II (55.6%), without fatigue or fatigue grade I-II:83.4%. Grade I-II diarrhea is 5.6%, without anorexia (77.8%). Overall survival is 11±1.28 months (CI 95%).

Conclusion: Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancers. Major treatment is surgery. But with advanced stages, the tumor is unresectable, Sorafenib is a good option. Side effects are negligible. Mainly, hand foot syndrome, in addition there are fatigue, loss of appetite, diarrhea.

Key words: Sorafenib, advanced hepatocellular carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào gan nguyên phát (HCC) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất hiện nay. Theo GLOBOCAN 2012, mỗi năm có khoảng 782.000 trường hợp mới mắc trong đó 83% là từ các nước kém phát triển; là loại ung thư phổ biến thứ 5 ở nam giới và thứ 9 ở nữ giới. Tại Việt Nam, ung thư gan là loại ung thư phổ biến hàng đầu ở nam và đứng hàng thứ ba ở nữ. Mỗi năm có 21.997 trường hợp mới mắc, trong đó nam giới là 16.815 trường hợp. Đây cũng là nguyên nhân tử vong do ung thư hàng đầu ở cả hai giới. Tỷ lệ mắc ung thư gan đang ngày càng tăng trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng. Bệnh có thể điều trị cho kết quả khả quan ở giai đoạn sớm với các can thiệp ngoại khoa như phẫu thuật, RFA, TOCE với tỷ lệ sống thêm 5 năm lên đến 60-70%. Tuy nhiên tại Việt Nam, bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, khó có cơ hội điều trị triệt để. Hiện nay, phương pháp điều trị toàn thân đối với ung thư gan nguyên phát còn nhiều hạn chế và cho hiệu quả không rõ ràng.

Sorafenib là một loại thuốc nhắm trúng đích tác động vào các thụ thể đặc hiệu của tế bào u nhằm kìm hãm sự tăng trưởng và phát triển của tế bào ung thư. Sorafenib được FDA phê chuẩn điều trị trong ung thư gan không thể cắt bỏ từ 2007. Tại Việt Nam, Sorafenib được đưa vào điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn tiến xa khoảng vào năm 2010. Tại Bệnh viện Trung ương Huế, Sorafenib được sử dụng điều trị trong ung thư gan giai đoạn tiến xa từ khoảng năm 2011.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá hiệu quả điều trị Sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến xa đồng thời khảo sát các tác dụng phụ của thuốc nhằm cải thiện việc điều trị ung thư gan giai đoạn muộn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Có 18 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư gan không còn chỉ định phẫu thuật và các can thiệp ngoại khoa khác, được điều trị với Sorafenib trong khoảng thời gian từ 1/2013 đến 6/2014.

2.2. Phương pháp:

- Hồi cứu + Tiến cứu- Theo dõi dọc
 - Lấy các thông tin bệnh nhân từ hồ sơ bệnh án, liên lạc với bệnh nhân và gia đình để lấy thông tin về tình trạng sức khỏe hiện tại, tác dụng phụ của thuốc, tình trạng còn sống hay đã chết.
 - Bệnh nhân được điều trị với Sorafenib (Nexavar) 200mg, liều 4 viên/ngày uống chia 2 lần, dùng thuốc hàng ngày.
 - Kết quả các thông tin lâm sàng được xử lý bằng phần mềm SPSS 20
 - Thời gian sống thêm toàn bộ được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier
- Các tiêu chuẩn đánh giá chính: Một số đặc điểm của bệnh nhân và bệnh sử, tác dụng ngoài ý khi dùng thuốc, thời gian sống thêm toàn bộ kể từ sau khi dùng thuốc.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị Sorafenib:

Bảng 1: Tuổi bệnh nhân

Nhóm tuổi	n (%)
< 30	1 (5,6)
30-50	6 (33,3)
>50	11 (61,1)
Tổng	18 (100)
Tuổi trung bình	56

Tỷ lệ Nam: 17 (94,4%) Nữ: 1 (5,6%)

Bảng 2: Chỉ số ECOG

Chỉ số ECOG	n (%)
ECOG 0	8 (44)
ECOG 1	7 (38,9)
ECOG 2	3 (16,7)
Tổng	18 (100)

Bảng 3: Tình trạng nhiễm Virus viêm gan

Tình trạng nhiễm Virus viêm gan	n (%)
HBsAg (+)	15 (83,3)
HBsAg (-)	2 (11,1)
Anti HCV (+)	1 (5,6)
Tổng	18 (100)

Bảng 4: Số lượng khối u tại gan

Số lượng khối u	n (%)
1-3	5 (27,8)
>3	13 (72,2)

Kích thước trung bình khối u là 6,5cm

Bảng 5: Child-Pugh

Child-Pugh	n (%)
Child A	13 (72,2)
Child B	5 (27,8)

Bảng 6: Chỉ số AFP

Chỉ số AFP	n (%)
<400	6 (33,3)
≥ 400	12 (66,7)

Bảng 7: Giai đoạn bệnh

Giai đoạn	n (%)
IIIA	3 (16,7)
IIIB	6 (33,3)
IIIC	7 (38,9)
IV	2 (11,1)
Tổng cộng	18 (100)

Bảng 8: Điều trị bước một

Điều trị bước 1	n (%)
Phẫu thuật	4 (22,2)
TOCE	2 (11,1)
RFA	6 (33,3)
Chưa điều trị gì trước Sorafenib	6 (33,3)
Tổng cộng	18 (100)

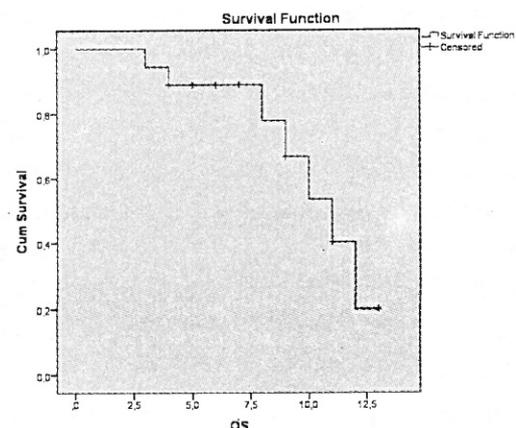
3.2. Kết quả điều trị

a. Thời gian sống thêm toàn bộ sau điều trị Sorafenib ước tính là 11±1,28 tháng (CI 95%)

b. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Bảng 9: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm	%
3 tháng	94,4
6 tháng	88,9
9 tháng	66,7
12 tháng	20



Biểu đồ 1: Sống thêm toàn bộ

c. Tác dụng phụ

Bảng 10: Tác dụng phụ của Sorafenib

Tác dụng phụ	Phân độ, n (%)		
	Độ 0	Độ I-II	Độ III-IV
Hội chứng tay chân	6 (33,3)	10 (55,6)	2 (11,1)
Mệt mỏi	5 (27,8)	10 (55,6)	3 (16,7)
Chán ăn	14 (77,8)	2 (11,1)	2 (11,1)
Tiêu chảy	17 (94,4)	1 (5,6)	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Ung thư gan phổ biến ở nam giới, độ tuổi thường gặp là >50 tuổi, chiếm tỷ lệ 61,1%. Đây cũng là đặc điểm dịch tễ phù hợp với bệnh ung thư gan tại Việt Nam và trên thế giới. Tổng trạng bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu được điều trị Sorafenib hầu hết là còn khá tốt, ECOG 0-1 chiếm tỷ lệ 82,9%, còn lại là ECOG 2. Hầu hết có nhiễm virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C, tỷ lệ này là 88,9%. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu khẳng định sự liên quan giữa việc nhiễm virus viêm gan và ung thư gan [2]. Số lượng khối u tại gan hầu hết là đa ổ, >3 ổ chiếm 72,2%, kích thước khối u lớn, đường kính trung bình 6,5cm, tất cả đều ở giai đoạn III, IV lúc bắt đầu được điều trị, hầu hết đã được phẫu thuật, RFA hoặc TOCE trước đó. Đây là lý do không thể tiếp tục can thiệp ngoại khoa mà chỉ có thể dùng liệu pháp toàn thân (Sorafenib). Chức năng gan của bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu dùng Sorafenib đều còn khá tốt, tất cả đều ở Child A (72,2%) hoặc Child B (27,8%). Đây cũng là một trong những lý do cho việc đạt được thời gian sống thêm toàn bộ ở các bệnh nhân trong khảo sát của chúng tôi có cao hơn so với các nghiên cứu khác. Alpha fetoprotein là chất chỉ điểm ung thư được dùng trong chẩn đoán ung thư gan nguyên phát, tại nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy số lượng bệnh nhân có AFP>400 UI/ml chiếm đa số (66,7%). Từ đó có thể thấy việc làm xét nghiệm AFP ở bệnh nhân có u gan có thể là một yếu tố nhằm giúp chẩn đoán ung thư gan và tiên lượng sau điều trị ung thư gan [7].

4.2. Kết quả điều trị

Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung

thư gan nguyên phát quá giai đoạn phẫu thuật, không có chỉ định RFA, TOCE, được điều trị Sorafenib được ước lượng khoảng 11±1,28 tháng (với độ tin cậy 95%). Kết quả này tương đương một số các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Josep M.Llovet và cộng sự [4] cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ là 10,7 tháng đối với bệnh nhân sử dụng Sorafenib, nghiên cứu của Ghassan K.Abu-Alfa và cộng sự [5] cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ là 9,2 tháng, nghiên cứu của T. Pressiani và cộng sự [6] thời gian sống thêm toàn bộ là 9,1 tháng. Một số các nghiên cứu khác cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn của chúng tôi như nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng và cộng sự ở Bệnh viện Ung Bướu TPHCM [1] có thời gian sống thêm là 6,4±0,72 tháng, của Matthias Pinter và cộng sự [3], thời gian sống thêm là 6,5 tháng. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có chức năng gan còn tốt, hầu hết là ở Child-Pugh A-B.

Về tác dụng phụ, thường gặp nhất là hội chứng tay chân (hand foot syndrome), tuy nhiên tỷ lệ xuất hiện không quá cao và thường chỉ có biểu hiện mức độ nhẹ, độ I-II là chủ yếu (55,6%), một số không có biểu hiện gì, số ít bệnh nhân (11,1%) có biểu hiện độ III-IV. Các tác dụng phụ khác thường không có biểu hiện hoặc chỉ biểu hiện ở độ I-II; như mệt mỏi độ III-IV chỉ chiếm 16,7%, chán ăn độ III-IV chiếm 11,1%, tiêu chảy độ I-II chiếm 5,6%, không có tiêu chảy biểu hiện trầm trọng. Tóm lại tác dụng ngoại ý của thuốc thường là không đáng kể. Điều này phù hợp với một số các nghiên cứu khác trên thế giới về tác dụng ngoại ý của Sorafenib như nghiên cứu của Josep M. Llovet và cộng sự [4], nghiên

Bệnh viện Trung ương Huế

cứu của Ghassan K. Abu Alfa và cs [5]. Chưa có trường hợp nào có biểu hiện chảy máu. Từ đó cho thấy Sorafenib khá an toàn và có thể quản lý các tác dụng không mong muốn khá dễ dàng.

V. KẾT LUẬN

Ung thư gan là một trong 10 loại ung thư phổ biến tại Việt Nam và trên thế giới. Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân thường đến khám ở giai đoạn muộn, hầu hết là giai đoạn III-IV, điều trị khó khăn, kết quả điều trị nhiều hạn chế khi quá giai đoạn phẫu thuật, ít có các phương pháp

điều trị toàn thân. Sorafenib là một trong những lựa chọn tốt nhất trong điều trị toàn thân cho ung thư gan giai đoạn tiến xa. Cũng như nhiều nghiên cứu khác, nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy Sorafenib có tác dụng đáng kể trong việc kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân, ngoài ra tác dụng phụ của thuốc là không đáng kể và có thể kiểm soát được. Ngoài ra các đặc điểm của bệnh nhân như giai đoạn bệnh, chỉ số ECOG, Child-Pugh, số lượng khối bướu, kích thước khối bướu cũng là những yếu tố nhằm đánh giá và tiên lượng bệnh trước và trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Xuân Dũng, Trần Nguyên Hà, Võ Ngọc Đức, Hoàng Thị Mai Hiền, Phan Tấn Thuận, Trần Thị Thiên Hương (2011), “Đánh giá bước đầu điều trị ung thư tế bào gan giai đoạn tiến xa với Sorafenib tại Bệnh viện Ung bướu TP Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Ung thư học*, Hội Ung thư Việt Nam, 3, tr. 338- 343.
2. Henry Lik-Yuen Chan, Chi-Hang Tse, Frankie Mo et al. (2008), “High Viral Load and Hepatitis B Virus Subgenotype Ce Are Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma”, *J Clin Oncol*, 26, pp. 177- 182.
3. Matthias Pinter, Wolfgang Sieghart, Ivo Graziadei, et al (2009), “Sorafenib in unresectable Hepatocellular Carcinoma from Mild to Advanced stage Liver Cirrhosis”, *The Oncologist*, 14, pp. 70- 76.
4. Josep M. Llovet, Sergio Ricci, Vincenzo Mazzaferro, et al (2008), “Sorafenib in advanced Hepatocellular Carcinoma”, *The new England Journal of medicine*, 90, pp. 359- 378.
5. Ghassan K. Abou-Alfa, Lawrence Schwartz, Sergio Ricci, et al (2006), “Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma”, *J Clin Oncol*, 24, pp. 4293- 4300.
6. T. Pressiani, C. Boni, L. Rimassa, et al (2013), “Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: prospective feasibility analysis”, *Annals of Oncology*, 24, pp. 406- 411.
7. Shian-Yang Peng, Wei J. Chen, Po-Lin Lai, et al (2004), “High α -Fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of Hepatocellular carcinoma : significance of hepatitis virus infection, age, p53 and β -catenin mutation”, *Int. J. Cancer*, 112, pp. 44– 50.