

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TIẾN XA SAU THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Phan Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Như Thành², Nguyễn Hoàng Quý³

¹Bộ môn Ung Bướu, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh

²Phòng Kế hoạch Tổng hợp - Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, TP. Hồ Chí Minh

³Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Dược TP. HCM, TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trên thực tế, phần lớn các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) sẽ tiến triển hoặc không dung nạp với điều trị toàn thân bước một. Ngoài ra, điều trị tiêu chuẩn UTBMTBG bước hai cũng như trình tự của các bước sau đó vẫn chưa được thống nhất. Đề tài xác định thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS), tỉ lệ đáp ứng (ORR), thời gian sống còn toàn bộ (OS), độc tính điều trị sau thất bại bước một UTBMTBG.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên 12 BN UTBMTBG tiến triển sau điều trị bước 1 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Tỉ lệ đáp ứng điều trị bước 2 là 8.3%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 33.3%. Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển với điều trị bước 2 (mPFS2) là 3.0 tháng và với điều trị bước 3 (mPFS3) là 2.1 tháng. Trung vị thời gian sống còn không bệnh sau thất bại điều trị bước 1 là 7.1 tháng. Có 80% các trường hợp ghi nhận độc tính xảy ra khi tiếp tục điều trị toàn thân. Tuy nhiên, các độc tính chủ yếu độ 1 - 2 và thường xảy ra ở bước điều trị sau đó.

Kết luận: Lựa chọn điều trị toàn thân trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG tiến triển sau điều trị bước một cần được đánh giá đầy đủ về điều trị bước một trước đó, đặc điểm lâm sàng bệnh nhân cũng như dự đoán khả năng độc tính có thể xảy ra để có thể đưa ra quyết định điều trị nhằm đem lại hiệu quả tốt nhất cho người bệnh.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, UTBMTBG, toàn thân, thất bại, bước một, bước hai.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT AFTER FAILURE OF FIRST - LINE TREATMENT AT THE DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND UROLOGY - HOCHIMINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Phan Thi Hong Duc¹, Nguyen Nhu Thanh², Nguyen Hoang Quy³

Background: In fact, the majority of Hepatocellular carcinoma (HCC) cases will progress or be intolerant to first-line systemic therapy. In addition, the standard second-line treatment of HCC or the sequence of systemic therapy after failure of second - line treatment have not been agreed upon. This study explore the progression - free survival (PFS), objective response rate (ORR), overall survival (OS), adverse effects of treatment.

Methods: A retrospective cross-sectional descriptive study on 12 patients with advanced HCC progressed after first - line systemic treatment at Hochiminh City Oncology hospital.

Ngày nhận bài: 05/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 01/8/2023. Chấp thuận đăng: 07/8/2023

Tác giả liên hệ: Nguyễn Như Thành. Email: bsthanhbvub@gmail.com. SĐT: 0838208292

Hiệu quả và tính an toàn điều trị ung thư biểu mô tế bào gan...

Results: The ORR for second - line treatment was 8.3%, and the disease control rate was 33.3%. Median progression - free survival with second - line therapy (mPFS2) was 3.0 months, and third - line treatment (mPFS3) was 2.1 months. Median overall survival (mOS) after first-line treatment failure was 7.1 months. Up to 80% of reported toxicity cases occurred with patients continued systemic therapy. However, the toxicity was mainly grade 1 - 2 and usually occurs in the later line of treatment.

Conclusion: The choice of systemic treatment in advanced HCC patients progressing after first - line systemic treatment should be fully evaluated based on previous first-line therapy, patient clinical characteristics, and prediction of possible toxicity to be able to make the right treatment decisions and bring the best result for HCC patients.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, HCC, systemic therapy, failure, first - line, second - line.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, ước tính có khoảng 905.700 người được chẩn đoán và 830.200 người chết vì căn bệnh này [1]. Tại Việt Nam, UTBMTBG có tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong chuẩn hóa theo tuổi trên 100.000 người/năm lần lượt là 23,0 và 21,9; cao gấp hơn 2,5 lần so với tỉ lệ chung của thế giới [2]. Các liệu pháp điều trị toàn thân được chỉ định đối với UTBMTBG giai đoạn tiến triển (tiền triển, không còn chỉ định phẫu thuật, nút mạch, đốt u hoặc có di căn xa). Sự kết hợp của bộ đôi liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch (atezolizumab) và liệu pháp kháng sinh mạch (bevacizumab) trong thử nghiệm lâm sàng pha III IMBRAVE 150 lần đầu tiên chứng minh được hiệu quả vượt trội cả về trung vị sống còn toàn bộ (mOS) lẫn trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển (mPFS) so với sorafenib đơn trị [3, 4].

Tuy vậy, phần lớn các trường hợp UTBMTBG sẽ tiến triển hoặc không dung nạp với điều trị toàn thân bước một. Bên cạnh đó, mặc dù có nhiều thuốc mới đã được nghiên cứu chứng minh hiệu quả sau tiến triển bước một nhưng bệnh nhân ít có cơ hội để tiếp xúc với các chế độ điều trị khác nhau do tình trạng bệnh thường diễn tiến nhanh khi không đáp ứng với điều trị bước một hoặc tiến triển. Thực tế cho thấy điều trị tiêu chuẩn bước hai cũng như trình tự của các bước sau đó vẫn chưa được thống nhất [5]. Đáng chú ý, tất cả các dữ liệu về lợi ích của liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch đều được chính minh trên những bệnh nhân được điều trị trước đó với sorafenib, chưa có dữ liệu hiệu quả đối với bộ đôi atezolizumab kết hợp bevacizumab [6]. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài đánh giá này nhằm hai mục tiêu: (1) Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, thời gian

sống còn không bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ. (2) Mô tả một số độc tính thường gặp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

12 bệnh nhân (BN) UTBMTBG được tiếp tục điều trị toàn thân sau thất bại điều trị bước một tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 - tháng 01/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Được chẩn đoán xác định UTBMTBG giai đoạn tiến triển, di căn theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế Việt Nam thất bại sau điều trị bằng liệu pháp điều trị toàn thân trước đó. Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 , Chức năng gan Child - Pugh A hoặc Child - Pugh B, bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng. Chức năng tủy xương, gan, thận, tim mạch trong giới hạn bình thường. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả, cắt ngang loạt ca với cách lấy mẫu thuận tiện. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, PFS, OS, độc tính xảy ra trong quá trình điều trị. PFS2 được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị với liệu pháp toàn thân bước 2 tới khi bệnh tiến triển. PFS3 được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị với liệu pháp toàn thân bước 1 tới khi bệnh tiến triển. OS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị toàn thân bước 2 tới khi bệnh nhân tử vong bởi bất cứ nguyên nhân gì hoặc thời điểm nhóm nghiên cứu có thông tin cuối cùng.

2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập qua hồ sơ bệnh án được thiết kế sẵn. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân và điều trị

Bảng 1: Đặc điểm BN nghiên cứu (n = 12)

Đặc điểm	Số ca/ Giá trị	%
Giới tính		
Nữ	01	8,3%
Nam	11	91,7%
Tuổi		
Nhỏ nhất	27 tuổi	
Lớn nhất	77 tuổi	
Trung bình	54.4 tuổi	
Viêm gan siêu vi (VGSV)		
VGSV B	11	91,7%
VGSV C	01	8,3%
VGSV B và C	00	0%
Giai đoạn (trước điều trị toàn thân)		
BCLC C	04	33,3%
Tái phát, di căn	08	66,7%
Child - Pugh		
A6	03	25%
B7	07	58,4%
B8	01	8,3%
B9	01	8,3%
Huyết khối tĩnh mạch cửa		
Có	10	83,3%
Không	02	16,7%
AFP		
< 400 ng/mL	07	58,3%
≥ 400 ng/mL	05	41,7%
Bệnh lý đi kèm		
Tăng huyết áp	05	41,7%
Đái tháo đường	02	16,7%
Khác	02	16,7%

Bệnh nhân nam chiếm đa số với 91.7%, tuổi trung bình tại thời điểm bắt đầu điều trị là 54.4 tuổi. Trong đó, 100% bệnh nhân có tình trạng viêm gan siêu vi đi kèm với 91.7% VGSV B và 8.3% VGSV C. Phần lớn tình trạng chức năng gan của bệnh nhân còn khá tốt với điểm số Child - Pugh A6-B7 chiếm 83.3%; một bệnh nhân có điểm số Child - Pugh B9 (8.3%). Ngoài ra, tại thời điểm đánh giá bệnh tiến triển sau điều trị bước 1, hơn 80% bệnh nhân có tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa đi kèm (Bảng 1).

Bảng 2: Đặc điểm điều trị

Đơn vị: BN	Bước 1	Bước 2	Bước 3
Sorafenib	08	02	00
Lenvatinib	01	04	00
Regorafenib	00	04	02
Pembrolizumab	00	02	01
A+B	03	00	00

Ghi chú: A+B: Atezolizumab+Bevacizumab

Bệnh nhân được điều trị chủ yếu trước đó với liệu pháp nhắm trúng đích (TKIs) (75%); chỉ có 25% bệnh nhân được khởi đầu điều trị với bộ đôi A+B. Sau khi bệnh tiến triển điều trị bước 1, phần lớn bệnh nhân được điều trị bước 2 với TKIs: Sorafenib (16.7%), Lenvatinib (33.3%), Regorafenib (33.3%). 2 bệnh nhân (16.7%) được điều trị bước 2 với liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch là Pembrolizumab. Ngoài ra, chỉ có 3/9 bệnh nhân (33.3%) tiến triển sau điều trị bước 2 được tiếp tục điều trị bước 3: Regorafenib (66.7%), Pembrolizumab (33.3%) (Bảng 2).

Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng ĐT Bước 2 (n = 12)

Tỷ lệ đáp ứng	BN	%
Hoàn toàn	00	0%
Một phần	01	8,3%
Ổn định	03	25%
Tiến triển	08	66,7%

Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng ĐT Bước 3 (n = 3)

Tỷ lệ đáp ứng	BN	%
Hoàn toàn	00	0%
Một phần	00	0%
Ổn định	00	0%
Tiến triển	03	100%

Hiệu quả và tính an toàn điều trị ung thư biểu mô tế bào gan...

Sau khi thất bại với điều trị bước 1, chỉ có 01 bệnh nhân đáp ứng một phần với điều trị bước 2 - Tỷ lệ đáp ứng (ORR) của điều trị bước 2 là 8.3%. Bên cạnh đó, 03 bệnh nhân điều trị bước 2 đạt kết quả ổn định - Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) của điều trị bước 2 là 33.3%. Không có bệnh nhân nào đáp ứng với điều trị bước 3 (Bảng 3 và Bảng 4).

Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển với điều trị bước 2 (mFPS2) là 3.0 tháng (1.1 tháng đến 10.6 tháng - chưa đạt). Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển với điều trị bước 3 (mFPS3) là 2.1 tháng (2.0 tháng đến 2.5 tháng). Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển (mOS) là 7.1 tháng (1.8 tháng đến 10.6 tháng - chưa đạt).

3.2. Độc tính điều trị

Bảng 5: Các độc tính thường gặp điều trị Bước 2 (Sorafenib)

Triệu chứng (N = 02)	Mọi mức độ		Độ 1 - 2		Độ 3		Độ 4 - 5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sụt cân	2	100	2	100	0	0	0	0
Mệt mỏi	2	100	2	100	0	0	0	0
HFSR	2	100	2	100	0	0	0	0
Tăng men gan	2	100	1	50	1	50	0	0
Giảm tiểu cầu	1	50	1	50	0	0	0	0

Ghi chú: HFSR: Phản ứng da tay chân

Bảng 6: Các độc tính thường gặp điều trị Bước 2 (Lenvatinib)

Triệu chứng (N = 04)	Mọi mức độ		Độ 1 - 2		Độ 3		Độ 4 - 5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sụt cân	3	75	3	75	0	0	0	0
Mệt mỏi	3	75	3	75	0	0	0	0
Tiêu chảy	3	75	3	75	0	0	0	0
HFSR	3	75	3	75	0	0	0	0
Tăng men gan	2	50	2	50	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	1	25	1	25	0	0	0	0
Tăng huyết áp	1	25	1	25	0	0	0	0

Ghi chú: HFSR: Phản ứng da tay chân

Bảng 7: Các độc tính thường gặp điều trị Bước 2 và Bước 3 (Regorafenib)

Triệu chứng (N = 06)	Mọi mức độ		Độ 1 - 2		Độ 3		Độ 4 - 5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sụt cân	5	83,3	5	83,3	0	0	0	0
Tăng men gan	5	83,3	3	50	2	33,3	0	0
Mệt mỏi	4	66,7	4	66,7	0	0	0	0
HFSR	4	66,7	3	50	1	16,7	0	0
Tiêu chảy	3	50	3	50	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	2	33,3	1	16,7	1	16,7	0	0
Tăng huyết áp	1	16,7	1	16,7	0	0	0	0

Ghi chú: HFSR: Phản ứng da tay chân

Bảng 8: Các độc tính thường gặp điều trị Bước 2 và Bước 3 (Pembrolizumab)

Triệu chứng (N = 03)	Mọi mức độ		Độ 1 - 2		Độ 3		Độ 4 - 5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sụt cân	2	66,7	2	66,7	0	0	0	0
Tăng men gan	2	66,7	1	33,3	1	33,3	0	0
Mệt mỏi	2	66,7	2	66,7	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	1	16,7	0	0	1	16,7	0	0
Tiêu chảy	1	16,7	1	16,7	0	0	0	0
Ngứa	1	16,7	1	16,7	0	0	0	0

Các thuốc điều trị toàn thân UTBMTBG tiến triển sau điều trị bước một có độ an toàn có thể chấp nhận được, không ghi nhận trường hợp độc tính độ 4 - 5. Phần lớn các bệnh nhân UTBMTBG đều có tình trạng sụt cân và mệt mỏi khi điều trị toàn thân. Các độc tính điều trị thường gặp khi điều trị với các TKIs (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib): tăng men gan, HFSR, tăng huyết áp,... Bên cạnh đó, các độc tính điều trị thường gặp với liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch (Pembrolizumab): tăng men gan, ngứa,...

IV. BÀN LUẬN

Điều trị toàn thân UTBMTBG tiến triển đã có nhiều tiến bộ trong những năm gần đây với vai trò của các liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch đơn trị như pembrolizumab [7] hay kết hợp: atezolizumab + bevacizumab [3, 4], nivolumab + ipilimumab [8], durvalumab + tremelimumab. Việc lựa chọn đối với điều trị bước hai UTBMTBG tiến triển sau thất bại điều trị bước một tùy theo phương pháp điều trị trước đó, các bệnh nhân được điều trị bước một sử dụng các thuốc nhắm trúng đích như sorafenib, lenvatinib có thể cân nhắc lựa chọn bước hai với các thuốc điều trị ức chế chốt kiểm miễn dịch như pembrolizumab hay TKIs thế hệ sau như regorafenib [9].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tiếp tục điều trị toàn thân trên bệnh nhân UTBMTBG đã tiến triển với điều trị bước một trước đó giúp kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển với mPFS2 đạt 3.0 tháng, kết quả này gần như tương tự với kết quả của các nghiên cứu pha III như 3.1 tháng - RESORCE (regorafenib), 2.8 tháng - REACH - II (ramucirumab), 3.0 tháng - KEYNOTE - 240 (pembrolizumab) [7, 9, 10]. Bên cạnh đó, tiếp tục điều trị bước 3 với pembrolizumab hay regorafenib cũng giúp kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển với mPFS3 đạt 2.1 tháng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ đáp ứng đối với điều trị bước 2 đạt 8.3% và tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 33.3%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên

cứu của chúng tôi thấp hơn các kết quả của một số nghiên cứu đã công bố như 65.7% - RESORCE (regorafenib), 59.9% - REACH - II (ramucirumab) hay 62.2% - KEYNOTE - 240 (pembrolizumab). Sự khác biệt về DCR có thể do sự khác biệt về tiêu chí chọn mẫu như nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 25% bệnh nhân UTBMTBG có điểm số Child - Pugh A.

Trung vị thời gian sống còn (mOS) đối với bệnh nhân UTBMTBG sau khi thất bại với điều trị toàn thân bước một được kéo dài thêm 7.1 tháng, kết quả này thấp hơn nhiều so với 10.6 tháng - RESORCE (regorafenib), 8.5 tháng - REACH - II (ramucirumab), 13.9 tháng - KEYNOTE - 240 (pembrolizumab). Tương tự sự khác biệt về tỉ lệ kiểm soát bệnh, sự khác biệt về tiêu chí chọn mẫu cũng như do số lượng mẫu nhỏ, nghiên cứu của chúng tôi chưa cho thấy rõ hiệu quả của việc kéo dài thời gian sống thêm khi tiếp tục điều trị bệnh nhân UTBMTBG với các liệu pháp điều trị toàn thân. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3/12 trường hợp vẫn đang tiếp tục đáp ứng với các liệu pháp điều trị toàn thân bước 2 khác nhau: regorafenib, lenvatinib, pembrolizumab với thời gian dài nhất lên tới gần 11 tháng.

Phần lớn, các bệnh nhân tiếp tục điều trị toàn thân sau thất bại điều trị bước 1 đều trải qua các tác dụng phụ với hơn 80% các trường hợp mà trong đó thường gặp là sụt cân, mệt mỏi. Tuy nhiên, chủ yếu các độc tính thường xảy ra ở độ 1 - 2, không ảnh

hưởng đến việc điều trị. Các tác dụng phụ ngoại ý xảy ra tùy theo đặc điểm khác nhau của mỗi bệnh nhân và phương pháp điều trị, đối với các TKIs như sorafenib, lenvatinib hay regorafenib, các tác dụng phụ thường gặp là phản ứng da tay chân (HFSR), tiêu chảy,... Tác dụng phụ càng dễ xảy ra hơn ở điều trị bước 3 so với bước 2. Ngoài ra, đối với liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch, độc tính như tăng men gan, ngứa,... và các tác dụng phụ liên quan miễn dịch cần được chú ý trên những bệnh nhân điều trị.

Chúng tôi chỉ ghi nhận một số trường hợp độc tính độ 3 như tăng men gan, giảm tiêu cầu và không có trường hợp nào xảy ra độc tính độ 4 - 5 (Bảng 5, 6, 7, 8). Bên cạnh đó, phần lớn các trường hợp được điều trị với các TKIs như sorafenib, regorafenib đều được giảm liều khởi đầu do tình trạng chức năng gan suy giảm dần theo các bước điều trị sau đó. Do đó, việc quyết định lựa chọn điều trị toàn thân sau thất bại điều trị bước một cần cân nhắc dựa trên nhiều yếu tố: chỉ số hoạt động cơ thể, tình trạng bệnh lý đi kèm, điều trị trước đó, độc tính điều trị, tình trạng chức năng gan (Child - Pugh), thuốc sẵn có,... và cuối cùng chính là mong muốn của thân nhân và bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi có nhiều hạn chế do cỡ mẫu nhỏ, bệnh nhân được điều trị với các nhóm thuốc khác nhau,... nên kết quả còn hạn chế. Trong tương lai, để có được kết quả đầy đủ và chính xác, cần mở rộng nghiên cứu để có thể thu nhận đủ mẫu với các biến số chuyên biệt hơn.

V. KẾT LUẬN

Lựa chọn điều trị toàn thân UTBMTBG tiến triển sau điều trị bước một là một thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng cả về lựa chọn bệnh nhân và phương pháp điều trị trong bối cảnh của sự xuất hiện nhiều tác nhân điều trị khác nhau; đặc biệt với sự có mặt của điều trị bước một với bộ đôi atezolizumab kết hợp bevacizumab trước đó. Tiếp tục điều trị toàn thân UTBMTBG sau thất bại với điều trị bước một giúp kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với mPFS2 là 3.0 tháng và mPFS3 là 2.1 tháng. Tỷ lệ kiểm soát bệnh và trung vị thời gian sống còn toàn bộ lần lượt là 33.3% và 7.1 tháng. Việc lựa chọn điều trị toàn thân sau thất bại bước 1 UTBMTBG cần được cân nhắc dựa trên nhiều yếu tố khác nhau để đem lại kết quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân, hiệu quả và tiết kiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan W, Cancer Today. 2020, Truy cập ngày 15/01/2023, địa chỉ: <https://gco.iarc.fr/today/>.
2. Globocan W, Vietnam Fact sheet. 2020, Truy cập ngày 15/01/2023, địa chỉ: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(20): 1894-1905.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(3_suppl): 267-267.
5. Pathak S, Mohamad B. Second-Line Treatment Options for Hepatocellular Carcinoma: Current Landscape and Future Direction. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2021; Volume 8: 1147-1158.
6. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol*. 2021; 75(4): 960-974.
7. Kudo M, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer DH, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer*. 2022; 167: 1-12.
8. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017; 389(10088): 2492-2502.
9. Rajappa S, Rau KM, Dattatreya PS, Ramaswamy A, Fernandes P, Pruthi A, et al. Second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: Time for more individualized treatment options? *World J Hepatol*. 2022; 14(6): 1074-1086.
10. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucicirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(2): 282-296.