

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC SORAFENIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Phan Đình Linh¹✉, Nguyễn Thị Thanh Nga¹, Bùi Văn Vương¹

¹Khoa Nội 4, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sorafenib là thuốc được chỉ định đầu tay trong điều trị ung thư gan nguyên phát (UTGNP) không còn chỉ định can thiệp tại chỗ. Đã có 1 số nghiên cứu trong nước đánh giá hiệu quả nhưng có số lượng bệnh nhân (BN) rất hạn chế. Đề tài này được thực hiện nhằm đánh giá tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS), thời gian sống còn toàn bộ (OS). Mô tả một số độc tính thường gặp.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên 30 BN UTGNP giai đoạn tiến xa, tái phát di căn tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 2019 - 2021.

Kết quả: Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 63,4 %, thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) trung bình là 5,02 tháng, thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung bình là 7,02 tháng. Tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn (độc tính) cao 80% đa số ở độ 1 và độ 2; độ 3 thấp (< 26,6%) và không có độc tính độ 4. Các độc tính thường gặp là phản ứng da tay chân (36,7%), mệt mỏi (30%), tăng men gan (33,3%). Tỷ lệ trì hoãn điều trị do độc tính tương ứng là 23,3%.

Kết luận: Sorafenib vẫn là lựa chọn điều trị chuẩn bước 1 cho các bệnh nhân UTGNP giai đoạn tiến xa và di căn. Thuốc đã được chứng minh cải thiện cả PFS và OS.

Từ khóa: Ung thư gan nguyên phát, Sorafenib.

ABSTRACT

EVALUATION OF RESULT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

Phan Đình Linh¹✉, Nguyễn Thị Thanh Nga¹, Bùi Văn Vương¹

Ngày nhận bài:

05/7/2022

Ngày chỉnh sửa:

1/8/2022

Chấp thuận đăng:

09/8/2022

Tác giả liên hệ:

Phan Đình LinhEmail:

linh.phandinh70@gmail.com

SĐT: 0935570645

Background: Sorafenib is indicated for first line treatment in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in which curative treatment by surgical resection, liver transplantation or locoregional therapy are not feasible. There is a number of domestic studies with limited sample size. This study was done with 2 aims: Evaluate the responses, progression - free survival, overall survival and toxicities of therapies.

Methods: Descriptive study of 30 patients with advanced Hepatocellular carcinoma at Da Nang Oncology Hospital from 2019 to 2021.

Results: The disease control rate was 63.4 %, time to disease progression was 5.02 months, overall survival was 7.02 months. The incidence of toxicity was 80%, the majority of those were grade 1 and 2, grade 3 was 30%, not grade 4. Common toxicities were hand food skin reaction (36.7%), fatigue (30%), increased AST/ALT (33.3%). The rate of delay treatment due to toxicity was 23.3%.

Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Sorafenib trên bệnh nhân ung thư tế bào gan...

Conclusion: Sorafenib is a standard care for first - line treatment for advanced HCC. It was proven to extend overall survival and progression free survival.

Key words: Hepatocellular carcinoma, sorafenib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát đứng thứ 6 về tỷ lệ mắc và thứ 3 gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới sau ung thư phổi và đại trực tràng. Vào năm 2020, theo Globocan ước tính thế giới có khoảng 905677 ca mới mắc mới và khoảng 830180 ca tử vong [1]. Trong Hội thảo chuyên đề gan mật Việt Nam - Nhật Bản 2018, các nhà phân tích đã đề cập Việt Nam xếp thứ 4 trong 25 nước có tỷ lệ mắc ung thư gan cao nhất thế giới và là nguyên nhân thứ 2 gây tử vong liên quan đến ung thư. Nguyên nhân chủ yếu là Viêm gan virus B, C và xơ gan do rượu.

Đa phần người bệnh đi khám, phát hiện, điều trị muộn khi mà những phương pháp điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, ghép gan, biện pháp tại chỗ trong giai đoạn sớm hay phương pháp nút mạch (thuyên tắc mạch bằng hóa chất hoặc vi cầu phóng xạ) cho giai đoạn trung gian không còn hiệu quả. Lúc này thì Sorafenib (một chất ức chế multityrosine kinase, nhắm đích là các VEGFR-1, VEGFR-2, và VEGFR-3 tạo mạch, PDGFR- β , và các thụ thể RET sinh khối u, Fit-3 và C-Kit) là thuốc được khuyến cáo lựa chọn điều trị chuẩn bước 1 cho các BN giai đoạn tiến xa (có xâm lấn mạch máu, di căn ngoài gan) mà không phù hợp với liệu pháp tại chỗ và có Child - Pugh A. Lợi ích mà sorafenib mang lại đã được chứng minh được qua hai nghiên cứu lớn là SHARP và AP gồm nguy cơ tử vong giảm 31 %, kéo dài PFS trung bình là 5,5 tháng so với nhóm giả dược là 2,8 tháng, giúp cải thiện OS trung bình 10,7 tháng [2, 3]. Sorafenib được FDA cấp phép năm 2007 và được Bộ Y Tế Việt Nam cho phép sử dụng điều trị UTGPN từ năm 2009, đã có một số nghiên cứu trong nước đánh giá hiệu quả bước đầu của thuốc. Tuy nhiên tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng chưa có nghiên cứu nào cụ thể về vấn đề này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu: (1) Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống 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

30 BN UTGPN giai đoạn tiến xa và di căn điều trị sorafenib tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2019 đến tháng 09/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Được chẩn đoán xác định UTGPN theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế Việt Nam giai đoạn C theo phân loại Barcelona, UTGPN tái phát di căn, UTGPN thất bại sau điều trị bằng các phương pháp tại chỗ và chưa điều trị toàn thân trước đó. Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 , Chức năng gan Child - Pugh A hoặc Child - Pugh B, BN 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

Mô tả hồi cứu, cắt ngang loạt bệnh với cách lấy mẫu thuận tiện. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ kiểm soát bệnh, PFS, OS, độc tính của thuốc. Tỷ lệ kiểm soát bệnh được tính bằng tỷ lệ đáp ứng cộng với tỷ lệ bệnh giữ nguyên. PFS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị với Sorafenib tới khi bệnh tiến triển. OS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị với Sorafenib 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 bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 26.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin được tra cứu từ hồ sơ bệnh án và phần mềm quản lý bệnh viện được đảm bảo giữ bí mật. Đề tài nghiên cứu được thông qua Hội đồng xét duyệt.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của BN

Giới	Số BN	Tỷ lệ (%)
Nam	27	90
Nữ	3	10
Tuổi trung bình	60,27	

Nam giới chiếm đa số 90,0%, tuổi trung bình mắc bệnh là 60,27.

Bảng 2: Đặc điểm bệnh lý

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Viêm gan virus		
VGB	16	53,3
VGC	3	10
Không VGB và VGC	11	36,7
Đặc điểm chẩn đoán		
Giai đoạn BCLC C	18	60
Tái phát di căn xa	2	6,7
Thất bại sau can thiệp tại chỗ	10	33,3
Child - pugh		
A	5 điểm	19
	6 điểm	6
B	7 điểm	5
	8 điểm	0
AFP		
< 400	15	50
≥ 400	15	50

Có 53,3 % BN nhiễm virus VGB, đa số BN chẩn đoán giai đoạn BCLC (60%), Child - Pugh A chiếm đa số với 83,3%. Có 33,3% BN có tiền sử can thiệp tại chỗ trước nghiên cứu, 60% BN điều trị bắt đầu từ BCLC. Có 50 % BN AFP ≥ 400 ng/dL trước điều trị.

Bảng 3: Đặc điểm khối u

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vị trí u gan		
Không có u	0	0

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Gan phải	16	50,3
Gan trái	2	6,7
Cả 2 thùy	12	40,0
Số lượng u gan		
1	5	16,7
2	6	20,0
3	1	3,3
4	2	6,7
≥ 5	16	53,3
Kích thước u gan (cm)	Trung vị: 6,75	Min: 12 Max: 18
≥ 60 mm	19	60,3
< 60 mm	11	36,7
Đặc điểm lan tràn u		
Huyết khối TMC	15	50,0
Di căn xa	9	30,0
Huyết khối TMC và di căn xa	2	6,7

U gan chủ yếu gan phải (50,3%), cả 2 thùy (40%), đa số là hình ảnh đa u, kích thước u gan trung vị là 67,5 mm, 50% BN có huyết khối TMC, 30 % di căn xa ngoài gan.

3.2. Đặc điểm điều trị

Bảng 4: Đặc điểm điều trị

Đặc điểm	Số BN	%
Liều thuốc dùng khởi điểm (mg)		
400	0	0
600	9	30
800	21	70
Tăng liều trong quá trình điều trị	0	0
Giảm liều trong quá trình điều trị	7	23,3

BN đa số dùng liều thuốc khởi điểm là 800 mg/ngày (70%). Có 23,3% BN giảm liều trong quá trình điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Sorafenib trên bệnh nhân ung thư tế bào gan...

3.3. Kết quả điều trị

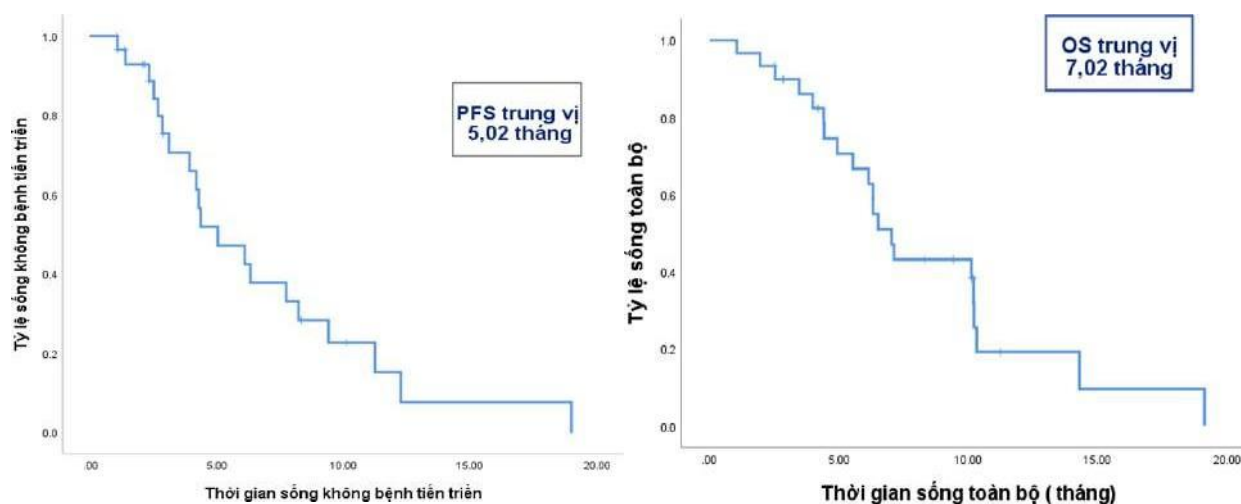
Bảng 5: Tỷ lệ đáp ứng bệnh

	2 tháng		4 tháng		6 tháng		12 tháng	
	BN	%	BN	%	BN	%	BN	%
Hoàn toàn	0	0	0	0	0	0	0	0
Một phần	5	16,7	4	13,3	2	6,7	1	3,3
Bệnh ổn định	14	46,7	6	20	6	20	1	3,3
Bệnh tiến triển	11	36,7	6	20	2	6,7	0	0
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	18	63,4	10	33,3	8	26,7	2	6,7
Tổng	30	100	16	53,3	10	33,3	2	6,7

Không có BN đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng một phần sau 2 tháng thấp (16,7%), đa số trường hợp bệnh ổn định (46,7%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 63,4%.

Bảng 6: Thời gian sống bệnh không tiến triển - PFS và Thời gian sống còn toàn bộ - OS

Thời gian sống bệnh không tiến triển - PFS							
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	2 tháng (%)	4 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	18 tháng (%)
5,02	1,02	18,99	83,3	46,6	33,3	6,7	3,3
Thời gian sống còn toàn bộ - OS							
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	2 tháng (%)	4 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	18 tháng (%)
7,02	1,05	19,12	93,3	73,3	60,0	6,7	3,3



Biểu đồ 1: Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS).

Thời gian PFS trung vị là 5,02 tháng (1,02 tháng đến 18,99 tháng). PFS tại thời điểm 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng và 18 tháng tương ứng là: 83,3%, 46,6%, 33,3%, 6,7%, 3,3%.

Thời gian OS trung vị là 7,02 tháng (1,05 tháng đến 19,12 tháng). Tỷ lệ OS tại thời điểm 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng và 18 tháng tương ứng là: 93,3%, 73,3%, 60%, 6,7%, 3,3%.

Bảng 7: Đặc điểm chung về độc tính

Đặc điểm (N = 30)	Số BN	%
Có độc tính	24	80
Trì hoãn điều trị do độc tính	7	23,3
Ngừng điều trị do độc tính	2	6,7
Giảm liều trong điều trị	7	23,3

Tỷ lệ xuất hiện độc tính cao (80%), tỷ lệ trì hoãn điều trị do độc tính chiếm 23,3% và có 6,7% số BN phải ngừng điều trị do độc tính. Có 23.3% BN giảm liều trong điều trị.

Bảng 8: Những độc tính hay gặp

Triệu chứng (N = 30)	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sút cân	5	16,7	3	10	1	3,3	1	3,3	0	0
Mệt mỏi	9	30	6	20	1	3,3	2	6,7	0	0
Tăng huyết áp	3	10	2	6,7	0	0	1	3,3	0	0
HFSR	11	36,7	5	16,7	4	13,3	2	6,7	0	0
Hạ bạch cầu	1	3,3	1	3,3	0	0	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	3	10	1	3,3	1	3,3	1	3,3	0	0
Thiếu máu	3	10	2	6,7	1	3,3	0	0	0	0
Tăng men gan	10	33,3	7	23,3	2	6,7	1	3,3	0	0

Độc tính thường gặp nhiều nhất là phản ứng da bàn tay, bàn chân (36,7%), tiếp đến tăng men gan (33,3%) và mệt mỏi (30%), sút cân (16,7%) chủ yếu gặp độ 1, độ 2, không có độc tính độ 4.

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

Bảng 9: Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Các yếu tố ảnh hưởng		PFS (tháng)	P
Tình trạng viêm gan	VGB	6,04	0,155
	VGC	7,71	0,246
	Không bị VG	2,8	0,24
Child - Pugh	A (n = 25)	6,54	0,003
	B (n = 5)	1,97	
Chỉ số AFP trước điều trị	< 400 (n = 15)	6,74	0,013
	≥ 400 (n = 15)	3,05	
Số lượng u	Đơn ổ (n = 5)	7,28	0,073
	Đa ổ (n = 25)	4,19	

Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Sorafenib trên bệnh nhân ung thư tế bào gan...

Các yếu tố ảnh hưởng		PFS (tháng)	P
Kích thước u	< 6cm (n = 11)	7,85	0,03
	≥ 6cm (n = 19)	3,38	
Tình trạng huyết khối TMC	Có (n = 15)	3,77	0,103
	Không (n = 15)	6,26	
Phản ứng da tay chân	Có (n = 11)	7,71	0,004
	Không (n = 19)	3,41	
Tăng men gan	Có (n = 10)	2,72	0,031
	Không (n = 20)	6,17	

AFP trước điều trị ≥ 400 ng/ml, u gan ≥ 60 mm, Child - Pugh B, độc tính tăng men gan, độc tính phản ứng da tay chân, là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh tiến triển có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Hai yếu tố quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị là thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS). Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn RECIST 1.1 để đánh giá đáp ứng. Kết quả thu được sau 2 tháng có: 5 trường hợp bệnh đáp ứng 1 phần (16,7%), 14 trường hợp bệnh ổn định (46,7%), 11 trường hợp bệnh tiến triển (36,7%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 63,4%. Kết quả về tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả trong nghiên cứu AP thực hiện tại Châu Á - Thái Bình Dương (58,3%) và 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 [2,3]. Tỷ lệ đáp ứng một phần cũng rất thấp (dưới 5%).

Kết quả nghiên cứu thu được thời gian PFS trung vị là 5,02 tháng, ít nhất 1,02 tháng, nhiều nhất 18,99 tháng. Tỷ lệ PFS tại các thời điểm 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng tương ứng là 83,3%, 46,6%, 33,3%, 16,7%. OS rất khác nhau trong các nghiên cứu trên thế giới, như trong nghiên cứu SHARP là 5,5 tháng, và trong nghiên cứu AP là 2,8 tháng [2, 3]. So với các nghiên cứu trong nước, kết quả PFS của chúng tôi cao hơn với kết quả Nguyễn Thị Thu Hường (2020) là 4,57 tháng, thấp hơn nghiên cứu của Võ Văn Kha (2016) trên 10 BN là 7,2 tháng [4,5]. Sự khác nhau về kết quả PFS trong các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu.

Thời gian sống toàn bộ (OS) trung vị của BN nghiên cứu là 7,02 tháng, ít nhất 1,05 tháng, nhiều nhất 19,12 tháng. Tỷ lệ OS tại các thời điểm 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng tương ứng là 93,3%, 73,3%, 60%, 9,7% và 3,3%. So sánh với kết quả 2 nghiên cứu nền tảng SHARP và AP, thì OS trung vị của chúng tôi cao hơn nghiên cứu AP (7,02 tháng so với 6,5 tháng), thấp hơn nghiên cứu SHARP (7,02 tháng so với 10,7 tháng), tương đương kết quả công bố của tác giả Nguyễn Thị Thu Hường 2020 (7,02 tháng so với 7,13 tháng) [4], thấp hơn Võ Văn Kha năm 2016 (7,02 tháng so với 9,5 tháng) [5]. Sự chênh lệch giữa các kết quả nghiên cứu giữa BN Châu Á và Châu Âu có thể do có tỷ lệ nhiễm VGB cao hơn ở dân số Châu Á, ngược lại VGC chiếm tỷ lệ cao hơn ở dân số Châu Âu. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì VGB chiếm tỷ lệ cao với 53,3%. 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 còn có nhiều yếu tố khác cần phải phân tích để xác định sự ảnh hưởng của nó tới kết quả điều trị.

Từ kết quả nghiên cứu (bảng 8) cho thấy tỷ lệ xuất hiện độc tính do thuốc cao 80%. Độc tính gặp nhiều nhất là phản ứng da tay chân (HFSR) (36,7%), tiếp đến là tăng men gan (33,3%), mệt mỏi (30%). Các độc tính khác gặp tỷ lệ ít hơn bao gồm: giảm tiểu cầu (10%), tăng huyết áp (10%). Đa số các tác

Bệnh viện Trung ương Huế

dụng phụ ở độ 1, độ 2, riêng HFSR độ 3 gặp trên BN (6,7%), mệt mỏi độ 3 gặp trên 2 BN (6,7%), tăng men gan độ 3 gặp trên 1 BN (3,3%), giảm tiểu cầu độ 3 gặp 1 BN (3,3%). Như vậy, độc tính khi điều trị sorafenib đa số trên da, toàn thân, đường tiêu hóa, rất ít gặp trên hệ tạo huyết, điều này phù hợp với các thuốc điều trị đích trong ung thư.

Tỷ lệ gặp độc tính cao cũng được báo cáo trong các nghiên cứu khác trên thế giới. Trong nghiên cứu GIDEON có 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 hay gặp là tiêu chảy, HFSR và mệt mỏi [6]. Đối với SHARP, 80% BN xuất hiện tác dụng phụ ở mọi mức độ, tỷ lệ BN tiêu 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% [2]. Trong thử nghiệm AP (2009) độc tính hay gặp nhất là HFSR (45%), tiếp đến là tiêu chảy (26%), mệt mỏi (20%), nổi mụn (20%) [3]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương 2020 trên 110 BN, độc tính chủ yếu độ 1, độ 2 là mệt mỏi, HFSR, tăng men gan và độc tính độ 3 là 18,2% [4]. Nghiên cứu của Võ Văn Kha (2016) trên 10 BN UTGNP điều trị sorafenib, 3/10 BN xuất hiện HFSR, 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 [5].

Chúng tôi cũng tiến hành đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị trong đó các yếu tố ảnh hưởng xấu đến PFS là nồng độ AFP trước điều trị ≥ 400 ng/ml, kích thước u gan ≥ 60 mm, tình trạng xơ gan Child - Pugh B, độc tính tăng men gan. (với $p < 0,05$). Trong khi đó thì tình trạng xuất hiện phản ứng da tay chân là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với kết quả điều trị về thời gian PFS trung vị (7,71 tháng so với 3,41 tháng, $p = 0,004$). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố nêu trên và đa số nghiên cứu tương đồng với kết quả của chúng tôi. [5, 7, 8, 9, 10, 11]. Còn các yếu tố như tình trạng nhiễm viêm gan virus, số lượng khối u, tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa cũng có ảnh hưởng đến PFS nhưng khác biệt không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

V. KẾT LUẬN

Thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 7,02 tháng, tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng tương ứng

93,3%, 73,3%, 60%, 6,7% và 3,3%. Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị 5,02 tháng, và tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại thời điểm 2 tháng, 4 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng tương ứng 83,3%, 46,6%, 33,3%, 6,7% và 3,3%. Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST sau 2 tháng là 16,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 63,4 %. (đã lược bỏ tỷ lệ đáp ứng AFP và không ảnh hưởng đến kết quả của bài nghiên cứu). Tỷ lệ gặp độc tính cao (80%) tuy nhiên đa số độc tính ở độ 1 và độ 2; độc tính độ 3 thấp ($< 26,6\%$) và không có độc tính độ 4. Các độc tính thường gặp là: phản ứng da tay chân (36,7%), mệt mỏi (30%), tăng men gan (33,3%). AFP trước điều trị ≥ 400 ng/ml, u gan ≥ 60 mm, Child - Pugh B, độc tính tăng men gan, không xảy ra phản ứng da tay chân, là các yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian sống không bệnh tiến triển có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tình trạng viêm gan virus, số lượng u gan, huyết khối TMC là các yếu tố có ảnh hưởng đến sự khác biệt của PFS nhưng không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế Việt Nam. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát. Quyết định số 3129/QĐ-BYT 2020; 3-10
2. Pressiani T, Boni C, Rimassa L et al. Sorafenib in patients with Child - Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2): 406-411.
3. Llovet J.M, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(4): 378-390.
4. Nguyễn Thị Thu Hương. Đánh giá kết quả điều trị Sorafenib trên BN ung thư gan nguyên phát. Luận án tiến sĩ Y học - Trường Đại học Y Hà Nội. 2020;5-50
5. Võ Văn Kha. Đánh giá kết quả điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiến xa bằng Sorafenib. *Tạp chí Y được lâm sàng*. 2016; 60.
6. Lencioni R, Kudo M, Ye S.L et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib: second interim analysis. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(5), 609-617.
7. Bruix J, Cheng A.L, Meinhardt G et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*. 2017; 67(5), 999-1008.
8. Cheng A L, Kang Y K, Chen Z et al. Efficacy and safety

Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Sorafenib trên bệnh nhân ung thư tế bào gan...

- of sorafenib in patients in the Asia - Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double - blind, placebo - controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(1): 25-34.
9. Hyuna Sung, Rebecca L, Siegel et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.
10. Wang P, Tan G, Zhu M et al. 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.* 2018;12(1): 1-8.
11. Yeh C.N, Chen M.F, Lee W.C et al. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 2002; 81(4): 195-202.