

LIỆU PHÁP TOÀN THÂN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

*Đặng Kim Khuê¹, Ninh Việt Khải¹
Nguyễn Quang Nghĩa¹, Ngô Đắc Sáng²*

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan là loại ung thư thường gặp nhất tại gan. Ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn. Theo Phân loại và Hướng dẫn điều trị ung thư gan Barcelona (BCLC), liệu pháp toàn thân là phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân (BN) trong giai đoạn này. Năm 2007, lần đầu tiên liệu pháp điều trị đích với sorafenib được chấp thuận điều trị cho ung thư biểu mô tế bào gan, giúp kéo dài thời gian sống thêm của người bệnh. Trong 3 năm trở lại đây, nhiều thuốc điều trị đích mới và liệu pháp miễn dịch được chấp thuận điều trị bước 1 và bước 2 cho BN ung thư gan (UTG). Bài viết này nhằm cập nhật kết quả và ứng dụng những phác đồ điều trị hỗ trợ đối với UTG.

* Từ khóa: Ung thư gan; Liệu pháp toàn thân; Điều trị đích.

TỔNG QUAN

Ung thư biểu mô tế bào gan là loại ung thư thường gặp, chiếm 80% tổng số các loại UTG nguyên phát và đứng thứ ba trong các loại ung thư tại Việt Nam [1]. Nguyên nhân của UTG liên quan rõ rệt với viêm gan B, viêm gan C cũng như với bệnh lý xơ gan do rượu. Ngoài ra, còn có một số yếu tố nguy cơ khác như nhiễm độc tố aflatoxin, dioxin... Các phương pháp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bao gồm: Điều trị tại chỗ (phẫu thuật, ghép gan, đốt sóng cao tần, nút mạch, xạ trị trong chọn lọc...), điều trị toàn thân (hóa chất, thuốc điều trị đích, liệu pháp miễn dịch), điều trị triệu chứng (giảm đau, nâng cao thể trạng).

Ung thư gan nếu phát hiện muộn thường tiên lượng xấu. Phần lớn BN được chẩn đoán ở giai đoạn muộn nên chỉ < 20% có khả năng điều trị được bằng các phương pháp triệt căn. Mặt khác, tỷ lệ tái phát bệnh sau điều trị phẫu thuật hoặc tiêu hủy khối u tại chỗ rất cao, ước tính 60% trong vòng 2 năm đầu. Hơn nữa, phần lớn các trường hợp UTG xuất hiện trên nền gan bệnh lý với chức năng gan đã bị ảnh hưởng nên không thể áp dụng phác đồ điều trị toàn thân với hóa chất truyền thống gây độc tế bào như doxorubicin, cisplatin, 5FU, mitomycin C...

Hiện nay, điều trị đích đang là tiến bộ mới trong ung thư nói chung và UTG nói riêng. Sorafenib (nexavar) đã được chứng minh có thể kéo dài thời gian sống thêm cho BN UTG giai đoạn tiến triển từ năm 2007,

¹ Trung tâm Ghép tạng, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

² Phòng Thông tin Khoa học Quân sự, Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Quang Nghĩa (ngianguyenvduc@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/5/2020

Ngày bài báo được đăng: 22/06/2020

được coi là một bước đột phá trong điều trị UTG. Thời gian gần đây có thêm nhiều thuốc mới trong điều trị đích và điều trị miễn dịch bước đầu chứng minh hiệu quả điều trị UTG giai đoạn này. Bài viết này nhằm cập nhật kết quả và ứng dụng của những phác đồ điều trị hỗ trợ đối với UTG

LIỆU PHÁP TOÀN THÂN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN THEO BCLC

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) là nhóm nghiên cứu về UTG thuộc Bệnh viện Trường Đại học Barcelona được thành lập năm 1986 bởi Jordi Bruix - bác sĩ nội gan và Concpicio Bru - bác sĩ chẩn đoán hình ảnh. Đến năm 1990, nhóm kết hợp với Josep M Llovet dựa vào các nghiên cứu về UTG để đưa ra bảng phân loại giai đoạn bệnh, đồng thời gợi ý các chỉ định điều trị tối ưu cho từng giai đoạn dựa trên các nghiên cứu lâm sàng. Theo BCLC, UTG được chia thành 5 giai đoạn: Rất sớm (0), sớm (A), trung gian (B), tiến triển (C) và giai đoạn cuối (D) dựa trên các yếu tố: chức năng gan, tình trạng khối u, toàn trạng BN [2]. BCLC là phân loại đầu tiên có khuyến cáo điều trị tối ưu trong từng giai đoạn và cho đến nay vẫn được cập nhật thường xuyên dựa trên các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mới. Hiệp hội Bệnh gan Mỹ (AASLD) và Hiệp hội Bệnh gan châu Âu (EASL) đều đưa BCLC vào hướng dẫn điều trị [3].

Theo BCLC, UTG ở giai đoạn tiến triển (C) được xác định khi u xâm lấn tĩnh mạch cửa hoặc khi có di căn ngoài gan, phương pháp điều trị cho giai đoạn này là liệu pháp toàn thân. Trước năm 2007, các phương pháp điều trị toàn thân như hoá chất gây độc tế bào, interferon đều không mang lại hiệu quả tăng thời gian sống

thêm cho BN UTG giai đoạn tiến triển, do vậy khuyến cáo điều trị ở giai đoạn C chỉ là các thuốc thử nghiệm. Đến khi có kết quả của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3-SHARP với sorafenib là liệu pháp điều trị đích với UTG mang lại kết quả khả quan, giúp kéo dài thời gian sống thêm cho BN UTG giai đoạn tiến triển [4]. Từ đó, sorafenib là thuốc điều trị đích tiêu chuẩn đầu tiên cho UTG xuất hiện trong bảng phân loại của BCLC. Đến nay, đã có thêm nhiều thuốc mới được chấp thuận điều trị UTG giai đoạn tiến triển: Sorafenib, lenvatinib, nivolumab (bước 1), regorafenib, cabozatinib, pembrolizumab (bước 2), do vậy bảng phân loại mới nhất của BCLC không ghi riêng sorafenib như các phiên bản trước mà thay bằng liệu pháp điều trị toàn thân.

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÍCH

1. Sorafenib

Sorafenib là chất ức chế phân tử nhỏ có tác dụng chống tăng sinh tế bào và chống tân tạo mạch thông qua ức chế thụ thể tăng sinh nội mạc mạch máu 2-3 (VEGFR 2-3) tyrosine kinase, yếu tố tăng sinh từ tiểu cầu (PDGFR) tyrosine kinase, beta tyrosine kinase. Sorafenib được chấp thuận điều trị UTG không còn khả năng cắt bỏ (BCLC giai đoạn C hoặc giai đoạn B thất bại với các phương pháp điều trị tại chỗ) từ năm 2007, từ kết quả của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III-SHARP. So với giả dược, sorafenib giúp kéo dài thời gian sống thêm của BN UTG giai đoạn tiến triển thêm 2,8 tháng (trung vị sống thêm 10,7 tháng so với 7,9 tháng), trở thành thuốc đầu tiên được chứng minh có hiệu quả kéo dài thời gian sống thêm với UTG [4]. Tác dụng không

mong muốn chủ yếu của sorafenib là tiêu chảy, hội chứng bàn tay bàn chân. Sorafenib được chứng minh tác dụng điều trị trên các chủng tộc khác nhau, tương đương với nghiên cứu SHARP. Liều khuyến cáo là 800 mg/ngày chia 2 lần.

Nghiên cứu GIDEON công bố năm 2016 đánh giá hiệu quả sử dụng sorafenib trên 3.202 BN thuộc nhiều nhóm với chức năng gan khác nhau. Đáng chú ý, có 666 BN chức năng gan Child B và 74 BN Child C. 676 BN (21%) được chỉ định liều khởi đầu 400 mg/ngày (50% liều khuyến cáo) và 500 người sau đó được tăng đủ liều khuyến cáo. 997 BN (31%) phải giảm liều vì các tác dụng không mong muốn. Trung vị thời gian sống thêm của BN Child A là 13,6 tháng, Child B 5,2 tháng và Child C 2,6 tháng [5].

Sorafenib cũng được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng phòng tái phát UTG sau phẫu thuật triệt căn (thử nghiệm STORM). Tuy nhiên, trong thử nghiệm này sorafenib không giúp cải thiện tỷ lệ tái phát của UTG (trung vị thời gian tái phát của nhóm sorafenib là 33,3 tháng so với 33,7 tháng ở nhóm giả dược) [6]. Do vậy, sorafenib không được khuyến cáo điều trị bổ trợ cho UTG sau phẫu thuật triệt căn.

Việc kết hợp sorafenib với các thuốc, phương pháp khác đến thời điểm này vẫn chưa mang lại kết quả tốt hơn sorafenib đơn thuần. Sorafenib là thuốc duy nhất có khả năng kéo dài sự sống cho BN UTG giai đoạn tiến triển đến năm 2017.

2. Lenvatinib

Lenvatinib là thuốc ức chế phân tử nhỏ, ức chế FGFR (fibroblast growth factor receptor), VEGFR, PDGFR alpha, RET (rearranged during transfection) và KIT.

Lenvatinib trong thử nghiệm lâm sàng pha III không kém hơn (noninferior) so với sorafenib, cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ không kém hơn nhưng không vượt trội so với sorafenib (trung vị sống thêm 13,6 tháng so với 12,3 tháng). Thêm vào đó, tỷ lệ đáp ứng điều trị khách quan (ORR) của lenvatinib cao hơn so với sorafenib (24,1% so với 9,2%), đặc biệt là đáp ứng một phần (23% so với 9%) [7]. Tác dụng không mong muốn chủ yếu của lenvatinib gồm: Tiêu chảy, tăng huyết áp, chán ăn, giảm cân. Lenvatinib được chấp thuận điều trị bước 1 cho UTG vào năm 2018.

3. Regorafenib

Regorafenib là thuốc ức chế phân tử nhỏ, ức chế thụ thể angiopoietin-1, VEGFR, PDGFR, FGFR được nghiên cứu bởi Bruix và CS trên BN UTG có bệnh tiến triển đã sử dụng và có khả năng dung nạp sorafenib. Thử nghiệm lâm sàng pha III-RESORCE chứng minh regorafenib cải thiện thời gian sống thêm của BN đã thất bại với điều trị sorafenib so với giả dược (trung vị sống thêm 10,6 tháng so với 7,8 tháng) [8]. Tác dụng không mong muốn chủ yếu của regorafenib là tăng huyết áp, hội chứng bàn tay bàn chân. Regorafenib là thuốc đầu tiên được chấp thuận điều trị bước 2 cho BN UTG.

4. Cabozatinib

Cabozatinib là thuốc ức chế phân tử nhỏ, ức chế c-Met, VEGFR-2, AXL, RET. Abou-Alfa và CS nghiên cứu sử dụng cabozatinib so sánh với giả dược điều trị BN UTG bệnh tiến triển đã dùng sorafenib cho thấy cabozatinib cải thiện thời gian sống thêm của BN (trung vị 10,2 tháng so với 8 tháng) [9, 10]. Tác dụng không

mong muốn chủ yếu là tăng huyết áp, hội chứng bàn tay bàn chân. Cabozatinib được chấp thuận là thuốc điều trị bước 2 cho BN UTG.

5. Ramucirumab

Ramucirumab là kháng thể đơn dòng từ người kháng thụ thể VEGFR-2 điều trị BN UTG tiến triển hoặc không dung nạp với sorafenib. Thử nghiệm lâm sàng REACH không thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa ramucirumab và giả dược

(9,2 tháng so với 7,6 tháng). Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm, Zhu và CS thấy ramucirumab giúp kéo dài thời gian sống thêm ở nhóm BN có AFP > 400 ng/ml (7,8 tháng so với 4,2 tháng) [11]. Nghiên cứu REACH-2 một lần nữa khẳng định kết quả này vào năm 2018 khi nghiên cứu trên 292 BN có AFP > 400 ng/ml [12]. Do vậy, ramucirumab được chấp thuận sử dụng cho BN UTG có AFP > 400 ng/ml. Tác dụng không mong muốn thường gặp là tăng huyết áp, hạ natri máu.

Bảng 1: Các thuốc được chấp thuận điều trị cho UTG.

Tên thuốc	Cơ chế	Đích	Điều trị bước
Sorafenib	Ức chế phân tử nhỏ	VEGFR-2,3; PDGFR beta, RAF kinase	1
Lenvatinib	Ức chế phân tử nhỏ	FGFR, VEGFR, PDGFR-alpha, RET, KIT	1
Regorafenib	Ức chế phân tử nhỏ	Tie2, VEGFR, PDGFR, PGFR	2
Carbozatinib	Ức chế phân tử nhỏ	c-met, VEGFR-2, RET, AXL	2
Nivolumab	Ức chế thụ thể miễn dịch	PD-1	2
Pembrolizumab	Ức chế thụ thể miễn dịch	PD-1	2
Ramucirumab	Kháng thể đơn dòng	VEGFR-2	

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH

1. Nivolumab

Nivolumab là thuốc chặn thụ thể PD-1, được chấp thuận điều trị cho BN UTG từ 2017 dựa trên thử nghiệm lâm sàng pha I/II Checkmate 40 thử nghiệm nivolumab trên BN UTG chưa điều trị hoặc đã điều trị qua sorafenib. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 15% ở pha I và 20% ở pha II. Có 3 BN đáp ứng hoàn toàn và nhiều BN đáp ứng một phần trong thử nghiệm pha II. Trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm BN đáp ứng điều trị là 15,6 tháng [13]. Tác dụng không mong muốn thường gặp là nổi ban, ngứa và mệt mỏi. Nhiều thử nghiệm lâm sàng khác vẫn đang được

thực hiện nhằm khẳng định tác dụng điều trị UTG của nivolumab.

2. Pembrolizumab

Pembrolizumab cũng là thuốc chặn thụ thể PD-1, được thử nghiệm lâm sàng pha 2 trên BN UTG đã điều trị không đáp ứng hoặc không dung nạp sorafenib. Tỷ lệ đáp ứng khách quan tương tự nivolumab, với 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn và 17 trường hợp đáp ứng 1 phần [14]. Tác dụng không mong muốn bao gồm tăng men gan, mệt mỏi. Dựa trên kết quả của nghiên cứu KEYNOTE-224 này, pembrolizumab được chấp thuận là thuốc điều trị bước 2 cho BN UTG giai đoạn tiến triển.

KẾT LUẬN

Ung thư gan giai đoạn tiến triển có tiên lượng xấu, điều trị chủ yếu là thuốc điều trị toàn thân. Trước năm 2017, chỉ có sorafenib được chấp thuận, đến nay, liệu pháp điều trị toàn thân đã có những bước tiến lớn, có nhiều thuốc mới cả bước 1 và bước 2 được đưa vào điều trị cho BN UTG tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Llovet JM, Bruix C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3):329-338.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guide-lines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1):182-236.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP investigators study group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-390.
5. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6):1140-1147.
6. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13):1344-1354.
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10126):1163-1173.
8. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. RESORCE investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10064):56-66.
9. Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(12):2298-2308.
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(1):54-63.
11. Zhu AX, Park JO, Ryou B-Y, et al. REACH trial investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7):859-870.
12. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib [published online June 1, 2018]. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4003.
13. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, 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.
14. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. KEYNOTE-224 Investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7):940-952.