

Đánh giá độc tính của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Assessment of the toxicities of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma

Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Văn Quảng

Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá độc tính của sorafenib và mức độ ảnh hưởng của độc tính tới kết quả điều trị. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến cứu trên 110 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị tại Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2018. *Kết quả và kết luận:* Tỷ lệ xuất hiện độc tính cao 78,2%, đa số ở độ 1 và độ 2; độc tính độ 3 thấp (< 10%) và không có độc tính độ 4. Các độc tính thường gặp: Phản ứng da tay chân (36,4%), mệt mỏi (25,5%), tăng men gan (32,7%). Tỷ lệ trì hoãn điều trị, giảm liều thuốc do độc tính tương ứng là 22,7% và 26,4%, không có bệnh nhân ngừng điều trị do độc tính. Thời gian xuất hiện độc tính trung vị 15 - 30 ngày, kéo dài 1 - 3 đợt. Có mối liên quan thuận giữa liều thuốc khởi điểm với tỷ lệ xuất hiện độc tính phản ứng da tay chân và tăng huyết áp. Các yếu tố ảnh hưởng có lợi tới thời gian sống toàn bộ trung vị là phản ứng da tay chân (14,6 tháng so với 5,8 tháng, $p=0,002$), viêm miệng (23,8 tháng so với 6,7 tháng, $p=0,045$), tăng huyết áp (45,2 tháng so với 6,7 tháng, $p=0,011$) và không xuất hiện độc tính tăng men gan trong quá trình điều trị (10,4 tháng so với 5,9 tháng, $p=0,028$). Độc tính tiên lượng độc lập đến kết quả OS là tăng men gan (HR = 2,009, 95% CI: 1,170 - 3,449) và tăng huyết áp (HR = 0,154, 95% CI: 0,031 - 0,755).

Từ khoá: Ung thư biểu mô tế bào gan, sorafenib, độc tính.

Summary

Objective: To assess the toxicities of sorafenib and the effect of adverse events on treatment outcomes. *Subject and method:* A retrospective and descriptive study on 110 HCC patients treated with sorafenib in K Hospital and Hanoi Medical University Hospital from January 2010 to December 2018. *Result and conclusion:* The rate of toxicity was 78.2%, majority of which were grade 1 and 2, grade 3 (< 10%), no grade 4. Common toxicities included hand-foot skin reaction (HFSR) (36.4%), fatigue (25.5%) and elevated liver enzymes (32.7%). Toxicities delayed treatment in 22.7% patients, led to dose decrease in 26.4%, and there was no case of treatment cessation due to toxicities. The median onset of AEs was 15 - 30 days, lasted for 1 - 3 cycles of treatment. There was a positive correlation between starting dose and HFSR or hypertension. The positive factors effecting median OS were HFSR (14.6 months vs 5.8 months, $p=0.002$),

Ngày nhận bài: 10/4/2021, ngày chấp nhận đăng: 26/4/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu Hương, Email: nguyenthuong.onc@gmail.com - Đại học Y Hà Nội

stomatitis (23.8 months vs 6.7 month, $p=0.045$), hypertension (45.2 months vs 6.7 months, $p=0.011$), no elevated liver enzymes (10.4 months vs 5.9 month, $p=0.028$). Independent prognostic toxicities to OS were elevated liver enzymes (HR = 2.009, 95% CI: 1.170 - 3.449) and hypertension (HR = 0.154, 95% CI: 0.031 - 0.755).

Keywords: HCC, sorafenib, toxicities.

1. Đặt vấn đề

Tại Việt Nam, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) đứng đầu về tỷ lệ mắc, đứng thứ 4 trên thế giới sau Mông Cổ, Ai cập và Gambia, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 39,0/100.000 dân, ở nữ là 9,5/100.000 dân, đa số bệnh chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (> 40%). Đối với giai đoạn bệnh tiến triển, tiên lượng rất xấu, nếu không điều trị thời gian sống chỉ đạt 3 tháng, ở giai đoạn này ít các lựa chọn để điều trị. Sorafenib là thuốc đầu tiên chứng minh được lợi ích về thời gian sống qua hai nghiên cứu SHARP và AP. Kết quả nghiên cứu cho thấy sorafenib làm giảm 31% nguy cơ tử vong, cải thiện thời gian bệnh tiến triển trung bình 5,5 tháng so với nhóm giả dược là 2,8 tháng, tăng thời gian sống toàn bộ trung bình 10,7 tháng [1], [2]. Sau sorafenib, nhiều thuốc mới được nghiên cứu song chưa có thuốc nào chứng minh được lợi ích vượt trội so với sorafenib trong điều trị bước 1. Trong nghiên cứu REFLECT so sánh đối đầu lenvatinib so với sorafenib trong điều trị bước 1, kết quả cho thấy thời gian sống trung vị của lenvatinib là 13,6 tháng không vượt trội so với sorafenib là 12,3 tháng [3]. Tuy nhiên, gánh nặng từ chi phí điều trị sorafenib lớn, nguy cơ xuất hiện nhiều độc tính trên nền gan xơ mạn tính, chỉ định sorafenib cần được cân nhắc xem xét thận trọng cho từng trường hợp cụ thể. Tại Việt Nam, sorafenib được Bộ Y tế cấp phép sử dụng trong điều trị UTBMTBG từ năm 2009, có một số nghiên cứu đã thực hiện đánh giá hiệu quả của thuốc, tuy nhiên các nghiên cứu này với cỡ mẫu nhỏ từ 15 - 35 bệnh nhân không đánh giá được đầy đủ hiệu quả và đặc biệt độc tính của thuốc [4], [5], [6]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá*

sâu hơn độc tính của sorafenib và sự ảnh hưởng của độc tính tới kết quả điều trị.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế Việt Nam [7], giai đoạn bệnh tiến triển (Giai đoạn C theo Barcelona), thất bại sau can thiệp tại chỗ, Child-Pugh A và B, thể trạng tốt (PS 0-2). được điều trị sorafenib với liều khởi điểm tối thiểu 400mg/ngày. Bệnh nhân được lựa chọn phải có ít nhất 1 tổn thương đích có thể đánh giá, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn RECIST cho khối u đặc. Các trường hợp u gan do di căn từ nơi khác đến, Child-Pugh C, thể trạng yếu PS > 2, mắc các bệnh ác tính khác, di căn não bị loại trừ trong nghiên cứu này.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, tiến cứu trên 110 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị tại Bệnh viện K (99 bệnh nhân) và Khoa Ung bướu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội (11 bệnh nhân) trong thời gian từ tháng 1-2010 đến tháng 12-2018.

Điều trị, đánh giá đáp ứng và theo dõi:

Liều sorafenib khởi điểm được sử dụng từ 400mg đến 800mg trên ngày được lựa chọn dựa trên thể trạng chung và chức năng gan trước điều trị. Độc tính của thuốc được ghi nhận trong suốt quá trình điều trị, đợt đầu tiên được ghi nhận mỗi 2 tuần, sau đó đánh giá mỗi 4 tuần dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu và sinh hóa để đánh giá các tác dụng phụ trên da, huyết áp, trên hệ tạo huyết, chức năng gan thận (theo chỉ định tái khám của bác sĩ

điều trị). Mọi can thiệp và khoảng thời gian tạm dừng điều trị do độc tính đều được ghi nhận. Đánh giá độc tính của sorafenib dựa theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản 4.0 của viện ung thư quốc gia Mỹ chia thành các mức độ: Độ 0, độ 1, độ 2, độ 3, độ 4 [8]. Độc tính nghiêm trọng được xác định là độc tính đe dọa đến tính mạng, phải dừng thuốc điều trị (độc tính độ 4). Đánh giá mối liên quan độc tính với liều thuốc khởi điểm. Liều thuốc có thể tăng hoặc giảm phụ thuộc vào mức độ xuất hiện độc tính. Đáp ứng điều trị được đánh giá sau 8 tuần. Thuốc được sử dụng đến khi bệnh tiến triển, hoặc độc tính không chấp nhận được hoặc xơ gan Child-Pugh C hoặc bệnh nhân tử vong. Bệnh nhân với bệnh tiến triển tiếp tục được theo dõi để đánh giá thời gian sống toàn bộ.

Thu thập thông tin: Thông tin được thu thập dựa trên bệnh án điều trị. Các thông tin được thu thập bao gồm: Tuổi, giới, tình trạng viêm gan virus, đặc điểm u (kích thước, huyết khối, di căn xa ngoài gan), điểm Child-Pugh, AST trước điều trị, AFP trước điều trị), liều thuốc sử dụng khởi điểm.

Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập, phân tích và xử lý dựa vào phần mềm SPSS 20.0. Đánh giá tỷ lệ, mức độ xuất hiện độc tính. Đánh giá

mối liên quan của độc tính với liều thuốc khởi điểm. Đánh giá sự ảnh hưởng của độc tính tới kết quả PFS, OS. PFS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị sorafenib đến khi bệnh tiến triển. OS được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị sorafenib đến khi bệnh nhân tử vong vì bất kể nguyên nhân nào hoặc thời điểm nhóm nghiên cứu có thông tin cuối cùng. Đánh giá sự khác biệt giữa các nhóm định tính sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher. Thời gian sống được tính theo phương pháp Kaplan-Meier.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thuộc 1 nhánh nhỏ của đề tài “Đánh giá kết quả điều trị của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát” được thông qua Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội theo QĐ số 129/HĐĐĐĐHYHN ngày 4/10/2017.

3. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu, 110 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, thời gian theo dõi trung bình 11 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 73,8 tháng. Kết quả tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59%, thời gian PFS trung vị là 4,57 tháng, thời gian OS trung vị là 7,13 tháng.

3.1. Đặc điểm độc tính

Bảng 1. Đặc điểm chung về độc tính

Đặc điểm (n = 110)	Số BN	Tỷ lệ %
Có độc tính	86	78,2
Trì hoãn điều trị do độc tính	25	22,7
Ngừng điều trị do độc tính	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ xuất hiện độc tính cao (78,2%), tỷ lệ trì hoãn điều trị do độc tính chiếm 22,7%, không có BN nào phải ngừng điều trị do độc tính.

Bảng 2. Mức độ độc tính

Triệu chứng	Mọi mức	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
--------------------	----------------	-------------	-------------	-------------	-------------

(n = 110)	độ									
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	28	25,5	11	10,0	9	8,2	8	7,3	0	0
Sút cân	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0	0	0
Tăng huyết áp	7	6,4	5	4,5	1	0,9	1	0,9	0	0
Khô da	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0	0	0
HFSR	40	36,4	21	19,1	12	10,9	7	6,4	0	0
Ngứa, rát da, nổi mụn	2	1,8	2	1,8	0	0	0	0	0	0
Ban đỏ	3	2,7	3	2,7	0	0	0	0	0	0
Viêm miệng	7	6,4	7	6,4	0	0	0	0	0	0
Chán ăn	2	1,8	2	1,8	1	0,9	0	0	0	0
Ỉa chảy	11	10,0	10	9,1	1	0,9	0	0	0	0
Tăng men gan	36	32,7	19	17,3	14	12,7	3	2,7	0	0
Đau bụng không đặc hiệu	3	2,7	3	2,7	0	0	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	13	11,8	12	10,9	0	0	1	0,9	0	0
Giảm bạch cầu	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0	0	0
Thiếu máu	4	3,6	2	1,8	2	1,8	0	0	0	0

Các biến cố: Sốt không rõ nguyên nhân (1 BN), viêm đường mật (1 BN), viêm phổi (1 BN), ho máu (1 BN), nôn máu do giãn tĩnh mạch thực quản (1 BN).

Nhận xét: Đa số độc tính độ 1, 2; độc tính hay gặp mệt mỏi, phản ứng da tay chân, tăng men gan, ỉa chảy, độc tính độ 3 < 10%, không có độc tính độ 4.

Bảng 3. Thời gian xuất hiện và kéo dài độc tính

Độc tính (n = 110)	Thời gian xuất hiện (ngày)		Thời gian kéo dài (đợt)	
	Trung vị	Khoảng dao động	Trung vị	Khoảng dao động
Mệt mỏi	15	15 - 60	1	1-14
Tăng huyết áp	15	15 - 30	1	1-4
HFSR	30	5 - 240	3	0,5 - 34,5
Viêm miệng	15	15 - 60	1	1-3
Ỉa chảy	22,5	15 - 90	1	1-12
Tăng men gan	30	15 - 90	2,5	1-7
Giảm tiểu cầu	30	15 - 60	2	1-14

Nhận xét: Thời gian xuất hiện độc tính trung vị 15 - 30 ngày, kéo dài 1 - 2 đợt.

3.2. Liên quan liều thuốc khởi điểm với độc tính

Bảng 4. Liên quan liều thuốc khởi điểm với độc tính

TDKMM	Số BN	Liều thuốc sorafenib khởi điểm			p
		400mg	600mg	800mg	
HFSR	40	6 (15)	8 (20)	26 (65)	0,001

Tăng men gan	36	14 (38,9)	8 (22,2)	14 (38,9)	0,751
Mệt mỏi	28	6 (21,4)	6 (21,4)	16 (57,2)	0,179
Viêm miệng	7	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	0,507
Tăng huyết áp	7	0	1 (14,3)	6 (85,7)	0,022
Ỉa chảy	11	4 (36,4)	1 (9,1)	6 (54,5)	0,719
Giảm tiểu cầu	13	6 (46,2)	3 (23,1)	4 (30,8)	0,288
Giảm liều	29	2 (6,9)	8 (27,6)	19 (65,5)	0,001
Tăng liều	13	8 (61,5)	4 (30,8)	1** (7,7)	0,006

Nhận xét: Có liên quan thuận giữa liều thuốc khởi điểm với phản ứng da tay chân và tăng huyết áp, tỷ lệ tăng dần theo mức độ tăng của liều khởi điểm.

3.3. Ảnh hưởng của độc tính với kết quả DCR, PFS, OS khi phân tích đơn biến

Bảng 5. Liên quan độc tính với kết quả DCR, PFS, OS

Yếu tố		Số BN	DCR		PFS		OS	
			%	p	Trung vị (tháng)	p	Trung vị (tháng)	p
HFSR	Có	40	77,5	0,00	6,7	0,00	14,6	0,00
	Không	70	48,6	3	3,1	1	5,8	2
Tăng men gan	Có	36	52,8	0,34	3,5	0,10	5,9	0,02
	Không	74	66,2	8	5,1	8	10,4	8

Bảng 5. Liên quan độc tính với kết quả DCR, PFS, OS (Tiếp theo)

Yếu tố		Số BN	DCR		PFS		OS	
			%	p	Trung vị (tháng)	p	Trung vị (tháng)	p
Viêm miệng	Có	7	71,4	0,49	10,8	0,62	23,8	0,04
	Không	103	58,3	3	4,6	8	6,7	5
Tăng huyết áp	Có	7	85,7	0,23	4,7	0,07	45,2	0,01
	Không	103	57,3	7	4,5		6,7	1
Mệt mỏi	Có	28	81,8	0,51	4,5	0,94	6,8	0,74
	Không	82	56,6	7	4,6	1	7,1	4
Ỉa chảy	Có	11	81,8	0,10	5,8	0,34	15,6	0,09
	Không	99	56,6	6	4,5	0	6,7	9

Nhận xét: Xuất hiện phản ứng da tay chân cho kết quả cao hơn có ý nghĩa về tỷ lệ kiểm soát bệnh soát bệnh, PFS trung vị. Các yếu tố ảnh hưởng tốt đến kết quả OS bao gồm: Phản ứng da tay chân, viêm miệng, tăng huyết áp và không xuất hiện độc tính tăng men gan trong quá trình điều trị.

3.4. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Bảng 6. Các yếu tố ảnh hưởng đến PFS, OS khi phân tích đa biến

Yếu tố	PFS- Phân tích đa biến			OS- Phân tích đa biến		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Viêm gan B (Có, không)	1,501	0,828 - 2,721	0,181	2,542	1,327 - 4,870	0,005
PS (0, 1)	2,565	1,214 - 5,421	0,014	1,274	0,603 - 2,693	0,526
AFP - ng/ml (> 20, ≤ 20)	0,583	0,299 - 1,133	0,111	0,025	0,330 - 1,375	0,278
Kích thước u - mm (> 60, ≤ 60)	2,096	1,226 - 3,584	0,007	2,125	1,221 - 3,696	0,008
Số lượng u (Đơn ổ, đa ổ)	0,740	0,434 - 1,263	0,270	0,616	0,353 - 1,075	0,088
Huyết khối TMC (Có, không)	1,106	0,671 - 1,822	0,694	0,759	0,437 - 1,319	0,328
Di căn xa ngoài gan (Có, không)	2,183	1,300 - 3,666	0,003	2,683	1,487 - 4,843	0,001
Men gan TĐT - UI/L (> 80, ≤ 80)	0,892	0,516 - 1,542	0,682	0,940	0,522 - 1,692	0,836
Child-Pugh (A, B)	0,890	0,407 - 1,945	0,770	2,805	1,250 - 6,290	0,012
Liều sorafenib (800mg, < 800 mg)	1,414	0,739 - 2,704	0,295	0,959	0,501 - 1,835	0,898
HFSR (Có, không)	1,223	0,706 - 2,120	0,472	1,087	0,631 - 1,872	0,763
Tăng men gan (Có, không)	1,642	0,977 - 2,761	0,061	2,009	1,170 - 3,449	0,011
Viêm miệng (Có, không)	0,990	0,310 - 3,162	0,986	0,222	0,049 - 1,010	0,052
Tăng huyết áp (Có, không)	0,469	0,145 - 1,515	0,206	0,154	0,031 - 0,755	0,021

Nhận xét: Độc tính tăng men gan và cao huyết áp là hai yếu tố ảnh hưởng độc lập đến kết quả điều trị OS. Tăng men gan trong quá trình điều trị làm tăng gấp 2 lần nguy cơ tử vong, tăng huyết áp trong quá trình điều trị là giảm 84,6% nguy cơ tử vong.

4. Bàn luận

Tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao 78,2%. Độc tính gặp nhiều nhất khi điều trị sorafenib là phản ứng da tay

chân (36,4%), tiếp đến là tăng men gan (32,7%), mệt mỏi (25,5%). Các độc tính khác gặp tỷ lệ ít hơn bao gồm: Giảm tiểu cầu (11,8%), ỉa chảy (10%), tăng huyết áp (6,4%), viêm miệng (6,4%). Bên cạnh đó là các độc tính khác rất ít gặp (< 1%) bao gồm: Sút cân, khô da, ngứa rát da, ban đỏ, chán ăn, đau bụng không đặc hiệu, giảm bạch cầu, thiếu máu. Đa số các tác dụng phụ ở độ 1, độ 2, riêng phản ứng da tay chân độ 3 gặp trên 7 bệnh nhân (6,4%), mệt mỏi độ 3 gặp trên 8 BN (7,3%), tăng

men gan độ 3 gặp trên 3 BN (2,7%), giảm tiểu cầu độ 3 gặp 1 BN (0,9%). Như vậy, độc tính khi điều trị sorafenib đa số trên da, toàn thân, đường tiêu hoá, rất ít gặp trên hệ tạo huyết, điều này đúng với tất cả các thuốc điều trị đích áp dụng trong lĩnh vực ung thư nói chung. Tỷ lệ gặp độc tính cao cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên toàn cầu: Trong GIDEON là 83%, SHARP 80%, tuy nhiên đa số độ 1, 2, tỷ lệ gặp độ 3, 4 dưới 10% [2], [9]. Các nghiên cứu trong nước trên số lượng ít BN các độc tính hay gặp là mệt mỏi, tiêu chảy, phản ứng da tay chân, chủ yếu ở độ 1, 2 [3, 5, 6].

Mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn cao (78,2%), song đa phần ở mức độ nhẹ và gặp trong những tháng đầu của điều trị. Một số BN biểu hiện mức độ 3 phải trì hoãn điều trị hoặc giảm liều trong quá trình điều trị. Tỷ lệ trì hoãn điều trị trong nghiên cứu là 22,7%, tuy nhiên thời gian trì hoãn điều trị ngắn (chênh lệch giữa trung vị thời gian điều trị và số đợt điều trị ít: 6,3 tháng so với 6,4 tháng). Tỷ lệ BN phải giảm liều trong quá trình điều trị do tác dụng phụ chiếm 26,4%, chủ yếu do phản ứng da tay chân và mệt mỏi. Sau khi giảm liều các tác dụng không mong muốn đều giảm mức độ, bệnh nhân dung nạp tốt với thuốc điều trị.

Chúng tôi phân tích sâu thêm ảnh hưởng của liều thuốc khởi điểm tới các độc tính thường gặp, kết quả cho thấy chỉ có phản ứng da tay chân và tăng huyết áp có liên quan ý nghĩa đến liều thuốc sử dụng khởi điểm. Cụ thể là tỷ lệ xuất hiện phản ứng da tay chân tăng dần từ 15% đến 20% đến 65% theo các mức độ liều 400mg, 600mg, 800mg; độc tính độ 3 chỉ gặp trên những BN sử dụng liều 800mg/ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$; tỷ lệ tăng huyết áp tăng dần từ 0% đến 14,3% đến 85,7% theo các mức độ liều

thuốc khởi điểm 400mg/ngày, 600mg/ngày và 800mg/ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,022$.

Chúng tôi đánh giá ảnh hưởng các độc tính hay gặp: Phản ứng da tay chân, tăng men gan, viêm miệng, tăng huyết áp, mệt mỏi và ỉa chảy tới kết quả điều trị. Kết quả cho thấy các yếu tố ảnh hưởng có lợi tới kết quả điều trị là phản ứng da tay chân (OS trung vị 14,6 tháng so với 5,8 tháng, $p=0,002$), viêm miệng (OS trung vị 23,8 tháng so với 6,7 tháng, $p=0,045$), tăng huyết áp (OS trung vị 45,2 tháng so với 6,7 tháng, $p=0,011$). Yếu tố ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị là độc tính tăng men gan (OS trung vị 5,9 tháng so với 10,4 tháng, $p<0,05$). Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận định các độc tính trên có vai trò tiên lượng, tuy nhiên các yếu tố ảnh hưởng độc lập khác nhau trong các nghiên cứu. Nghiên cứu của Reig, Fernanda Branco cho rằng phản ứng da tay chân là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị [10], [11], nhưng Bettinger, Koschny lại nhận thấy có không sự liên quan HFSR với kết quả [12]. Estfan, Akutsu nhận định tăng huyết áp trong vòng 2 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị có liên quan đến kết quả điều trị tốt hơn [13], [14]. Tóm lại, không có sự đồng thuận về ảnh hưởng của độc tính tới kết quả, song trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy trên bệnh nhân Việt Nam 2 yếu tố ảnh hưởng độc lập tới kết quả điều trị là tăng men gan và tăng huyết áp.

5. Kết luận

Sorafenib cho tỷ lệ độc tính cao 78,2%, tuy nhiên đa số độ 1, 2. Các độc tính thường gặp: Phản ứng da tay chân (36,4%), mệt mỏi (25,5%), tăng men gan (32,7%). Sự xuất hiện các độc tính đa số ảnh hưởng tích cực đến kết quả điều trị trừ độc tính tăng men gan. Tuy nhiên chỉ có tăng men gan và tăng huyết áp là 2 yếu tố

tiên lượng độc lập đến kết quả điều trị OS (tăng men gan làm tăng nguy cơ tử vong 2 lần, tăng huyết áp làm giảm nguy cơ tử vong 1,5 lần so với không xuất hiện độc tính).

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, Phòng Kế hoạch tổng hợp, các khoa lâm sàng Bệnh viện K, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al (2009) *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol 10(1): 25-34.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008) *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. New England Journal of Medicine 359(4): 378-390.
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al (2018) *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial*. Lancet 391: 1163-1673.
- Nguyễn Tuyết Mai (2012) *Bước đầu đánh giá hiệu quả Sorafenib (Nexavar) trong điều trị ung thư gan nguyên phát giai đoạn muộn*. Tạp chí Y học Việt Nam, 1, tr. 34-37.
- Vũ Thanh Tú (2013) *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư gan giai đoạn muộn bằng sorafenib*. Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Võ Văn Kha (2016) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiến xa bằng sorafenib*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 11, tr. 133-142.
- Bộ Y tế Việt Nam (2012) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát*. Quyết định số 5250/QĐ-BYT.
- National Institutes of Health National Cancer Institute (2009) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 196*.
- Lencioni R, Kudo M, Ye SL et al (2012) *First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study*. Int J Clin Pract 66(7): 675-683.
- Reig M, Torres F, Rodriguez-Lopez C et al (2014) *Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib*. Journal of Hepatology 61(2): 318-324.
- Branco F, Alencar RSM, Volt F et al (2017) *The impact of early dermatologic events in the survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib*. Ann Hepatol 16(2): 263-268.
- Bettinger D, Schultheiss M, Knüppel E et al (2012) *Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Hepatology 56(2): 789-790.
- Akutsu N, Sasaki S, Takagi H et al (2015) *Development of hypertension within 2 weeks of initiation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma is a predictor of efficacy*. Int J Clin Oncol 20(1): 105-110.
- Estfan B, Byrne M, Kim R (2013) *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: Hypertension as a potential surrogate marker for efficacy*. Am J Clin Oncol 36(4): 319-324.