VAI TRÒ TIÊN LƯỢNG CỦA ĐIỂM CHILD-PUGH TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN ĐIỀU TRỊ BẰNG SORAFENIB

Nguyễn Thị Thu Hường✉, Lê Văn Quảng

Trường Đại học Y Hà Nội

Sorafenib được chấp thuận trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn bệnh tiến triển từ năm 2009, tuy nhiên không nhiều các nghiên cứu đánh giá chi tiết vai trò tiên lượng của các yếu tố tới kết quả điều trị, trong đó có tình trạng xơ gan dựa trên điểm Child-Pugh. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả 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 1/2010 đến 12/2018 nhằm đánh giá vai trò tiên lượng của điểm Child-Pugh đến kết quả điều trị của thuốc Sorafenib. Kết quả cho thấy Child-Pugh A (90,1%), Child-Pugh B (9,9%). Kết quả điều trị giữa 2 nhóm CP A so với CP B tương ứng: tỷ lệ kiểm soát bệnh 60,6% vs 45,5% (p = 0,352); PFS trung vị 4,7 tháng vs 2,9 tháng (p = 0,097); OS trung vị 8,7 tháng vs 2,7 tháng (p < 0,001). Kết quả OS trung vị ở CP 5 điểm, 6 điểm, 7 điểm, ≥ 8 điểm tương ứng là 10,6 tháng, 3,4 tháng, 5,9 tháng, 1,8 tháng (p < 0,001). Phân tích đa biến thấy bệnh nhân CP A có thời gian sống toàn bộ gấp 2,805 lần so với CP B (HR = 2,805, 95%CI: 1,250 - 6,290, p = 0,012). Điểm Child-Pugh là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả thời gian sống toàn bộ.

Từ khoá: ung thư biểu mô tế bào gan, Sorafenib, điểm Child-Pugh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sorafenib là thuốc ức chế đa tyrosin kinase đầu tiên được chấp thuận trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) giai đoạn bệnh tiến triển từ kết quả của 2 thử nghiệm SHARP và AP. Kết quả 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] Đối với UTBMTBG, mức độ xơ gan là yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng, để đánh giá mức độ xơ gan thang điểm Child-Pugh (CP) được áp dụng rông rãi, chia thành 3 mức độ Child-Pugh A (5 - 6 điểm), Child-Pugh B (7 - 9 điểm), Child-Pugh C (10 - 15 điểm), xơ gan được gọi là mất bù khi Child-Pugh trên 7 điểm. Trong nghiên cứu SHARP và AP, đánh giá hiệu quả của thuốc Sorafenib, hơn 90% bệnh nhân thuộc nhóm Child-Pugh A, ít các thông tin để chứng minh lợi ích của thuốc trên nhóm Child-Pugh B. Nghiên cứu GIDEON là nghiên cứu lớn nhất đánh giá việc sử dụng sorafenib trên các phân nhóm Child-Pugh được công bố vào năm 2016. Nghiên cứu cho thấy thời gian sống trung bình cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân CP A (13,6 tháng) so với CP B (5,2 tháng) hoặc CP C (2,6 tháng).[3]

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 chưa đi sâu phân tích ảnh hưởng các yếu tố tiên lượng đối với kết quả điều trị trong đó có mức độ xơ gan dựa trên thang điểm Child-Pugh.[4-6] Chính vì lý do trên, chúng tôi thực hiện

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hường
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: nguyenhuong.onc@gmail.com
Ngày nhận: 21/07/2022
Ngày được chấp nhận: 15/08/2022

nghiên cứu này với mục đích đánh giá vai trò tiên lượng của mức độ xơ gan dựa trên điểm Child-Pugh đến kết quả điều trị của Sorafenib trên bệnh nhân UTBMTBG.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

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, giai đoạn bệnh tiến triển (Giai đoạn C theo Barcelona), không còn chỉ định 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 400 mg/ngày.[7] 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, điều trị Sorafenib trước đó bị loại trừ trong nghiên cứu này.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả 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 12/2018. Thời gian theo dõi trung bình 11 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 73,8 tháng.

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. 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. Độc tính của thuốc được đánh giá theo tiêu chuẩn CTCAE.[8] Bệnh nhân được điều trị viêm gan virus và các triệu chứng của xơ gan nếu có.

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 kiểm soát bệnh. Đáp ứng điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.0 dựa trên cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ. Đánh giá mối liên quan của tình trạng Child-Pugh A, B với kết quả tỷ lệ kiểm soát bệnh, PFS, OS. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Deasease control rate - DCR) được tính bằng tổng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, đáp ứng 1 phần, bệnh giữ nguyên. PFS (Progress free survival - thời gian sống bệnh không tiến triển) được tính bằng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị Sorafenib đến khi bệnh tiến triển. OS (Overal survival - Thời gian sống toàn bộ) 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.

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.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	102	92,7
	Nữ	8	7,3
Tuổi trung bình		57,9 ± 11,4	
Viêm gan virus	VGB*	83	75,5
	VGC**	4	3,6
	VGB+C	1	0,9
	Không VG***	22	20,0
Uống rượu		10	9,0
Đặc điểm chẩn đoán	BCLC C	62	56,4
	Tái phát di căn xa	44	40,0
	Thất bại sau can thiệp tại chỗ	4	3,6
Child-Pugh	A	99	90,1
	B	11	9,9
PS	0	93	84,5
	1	17	15,5
Kích thước u (mm)	> 60	51	49,0
	≤ 60	53	51,0
Đặc điểm lan tràn u	Huyết khối TMC	42	38,2
	Di căn xa	61	55,5
	Huyết khối TMC và di căn xa	20	18,2
AFP trước điều trị (ng/ml)	< 20	24	21,8
	≥ 20	86	78,2
AST/ALT trước điều trị (UI/L)	> 80	36	32,7

**VGB: Viêm gan virus B, **VGC: Viêm gan virus C, ***VG: Viêm gan virus*

Tỷ lệ bệnh nhân Child-Pugh A chiếm 90,1%, Child-Pugh B chiếm 9,9%.

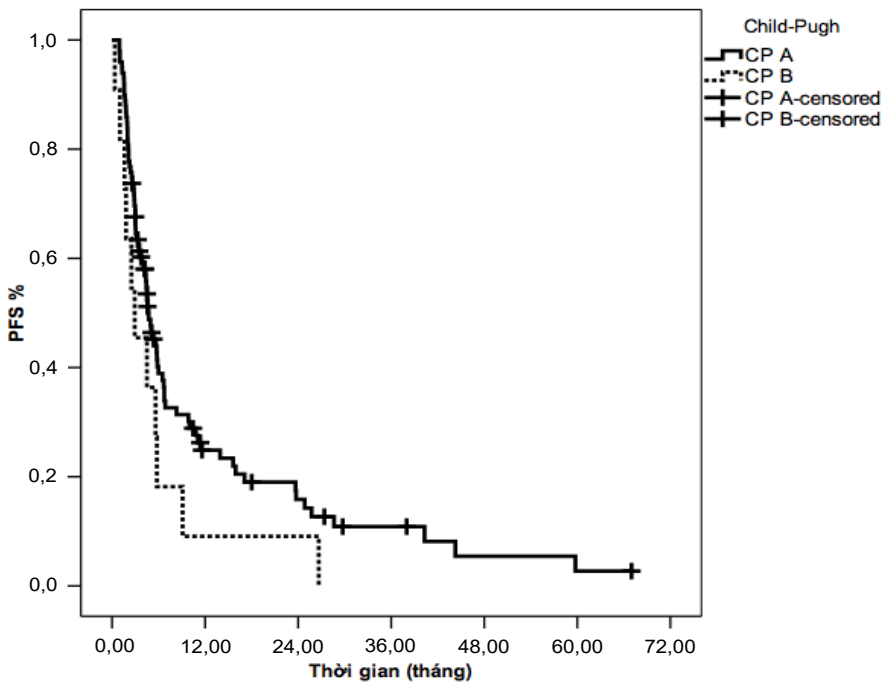
2. Kết quả điều trị

Kết quả theo mức độ Child-Pugh

Kết quả điều trị cao hơn ở BN Child-Pugh A so với Child-Pugh B, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ đạt trên kết quả OS (OS trung vị 8,7 tháng so với 2,7 tháng, OS 1 năm: 40% so với 0%, p < 0,002).

Bảng 2. Kết quả DCR, PFS và OS theo Child-Pugh A, B

Kết quả		Child-Pugh		p
		A (n = 99)	B (n = 11)	
DCR (%)		60,6	45,5	0,352
PFS	Trung vị - tháng (95%CI)	4,7 (3,6 - 5,8)	2,9 (0 - 5,8)	0,097
	Tỷ lệ PFS 1 năm (%)	25	9	0,125
OS	Trung vị - tháng (95%CI)	8,7 (5,2 - 12,3)	2,7 (0 - 6,3)	< 0,001
	Tỷ lệ OS 1 năm (%)	40,0	0,0	0,002



Biểu đồ 1. Thời gian PFS và OS theo Child-Pugh A, B

Bảng 3. Kết quả PFS và OS theo điểm Child-Pugh

Child-Pugh	Số BN	Thời gian PFS - tháng		Thời gian OS - tháng	
		Trung vị (95%CI)	p	Trung vị (95%CI)	p
5 điểm	84	5,2 (3,9 - 6,4)	0,020	10,6 (7,4 - 13,8)	< 0,001
6 điểm	15	2,9 (1,7 - 4,1)		3,4 (2,3 - 4,5)	
7 điểm	5	5,8 (0,0 - 11,9)		5,9 (0,0 - 12,7)	
≥ 8 điểm	6	1,8 (0,7 - 2,9)		1,8 (0,9 - 2,7)	

Kết quả PFS và OS cao nhất thuộc về Child-Pugh 5 điểm, tiếp đến Child-Pugh 7 điểm, 6 điểm, thấp nhất là Child-Pugh ≥ 8 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

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

Bảng 4. 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, < 800mg)	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

Mức độ Child-Pugh là yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả thời gian sống toàn bộ. Bệnh nhân CP A có thời gian sống toàn bộ gấp 2,8 lần so với bệnh nhân CP B.

IV. BÀN LUẬN

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc nhóm Child-Pugh A (90,1%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn ở nhóm CP A so với CP B (60,6% vs 45,5%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) đều cao hơn ở nhóm bệnh nhân CP A, cụ thể PFS trung vị 4,7 tháng so với 2,9 tháng, OS trung vị 8,7 tháng so với 2,7 tháng; tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ đạt ở thời gian sống toàn bộ. Khi phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị PFS và OS, chúng tôi nhận định tình trạng xơ gan đánh giá qua điểm Child-Pugh là yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả thời gian sống toàn bộ. Cụ thể là bệnh nhân CP A có kết quả OS cao gấp 2,805 lần so với bệnh nhân CP B (HR = 2,805; 95%CI: 1,250 - 6,290; p = 0,012).

Chúng tôi phân tích chi tiết hơn sự khác biệt về PFS và OS theo các mức độ điểm Child-Pugh 5, 6, 7, và ≥ 8. Kết quả từ bảng 3 cho thấy thời gian PFS trung vị là 5,2 tháng, 2,9 tháng, 5,8 tháng và 1,8 tháng; OS trung vị là 10,6 tháng, 3,4 tháng, 5,9 tháng và 1,8 tháng tương ứng với Child-Pugh 5 điểm, 6 điểm, 7 điểm, ≥ 8 điểm (sự khác biệt các phân nhóm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05). Riêng nhóm Child-Pugh 6 điểm và 7 điểm, chúng tôi nhận thấy kết quả PFS và OS có phần cao hơn ở nhóm Child-Pugh 7 điểm. Đây có thể là 1 điểm yếu trong việc áp dụng điểm Child-Pugh khi tiên lượng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Trong thang điểm này có 2 yếu tố đánh giá mang tính chủ quan là cổ trướng và bệnh não gan, thêm vào đó thang điểm cùng tồn tại 2 yếu tố tương quan lẫn nhau như cổ trướng và Albumin huyết thanh.[9] Mặt khác thang điểm Child-Pugh thiếu sự xác nhận khi thiết lập trên ung thư gan, do thang điểm này được đưa ra lần đầu tiên để đánh giá chức năng gan ở những bệnh gan mạn tính. Để khắc phục điểm yếu này, các nghiên cứu trên thế giới gần đây sử dụng một số thang điểm khác khách quan hơn để đánh giá vai trò tiên lượng của chức năng gan đến kết quả điều trị ung thư gan, ví dụ như điểm ALBI dựa trên giá trị của Albumin và Bilirubin.

Đa số các nghiên cứu cũng đều chung nhận định kết quả điều trị tốt hơn ở những bệnh nhân chức năng gan tốt.[10] Các tác giả Alessandro F (2015) cho rằng hiệu quả của Sorafenib có xu hướng xấu hơn ở những bệnh nhân Child-Pugh B tuy nhiên không có sự khác biệt giữa CP A5, 6 và CP B7.[11] Mặc dù thuốc được khuyến cáo được sử dụng trên những bệnh nhân xơ gan CP A và CP B, nhưng trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân được lựa chọn đa phần trên xơ gan Child-Pugh A hoặc A5 - B7. Trong thực tế lâm sàng, Sorafenib được chỉ định trên cả bệnh nhân xơ gan CP A và B, tuy nhiên qua nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả thực sự chỉ đạt được trên những bệnh nhân CP A và B7; để có bằng chứng khách quan cần phải thực hiện nghiên cứu chi tiết hơn để đánh giá hiệu quả của thuốc trên nhóm bệnh nhân Child-Pugh B (có so sánh giữa việc điều trị Sorafenib và chăm sóc triệu chứng đơn thuần).

V. KẾT LUẬN

Tình trạng xơ gan đánh giá qua điểm Child-Pugh là yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả OS, Child-Pugh A có kết quả thời gian OS cao gấp 2,805 lần so với Child-Pugh B, (OS trung vị 8,7 tháng so với 2,7 tháng) (HR = 2,805; 95%CI: 1,250 - 6,290; p = 0,012). PFS trung vị cao hơn ở nhóm CP A so với CP B (4,7 tháng so với 2,9 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa (HR = 0,890; 95%CI: 0,407 - 1,945; p = 0,770). Kết quả điều trị tốt nhất ở nhóm bệnh nhân Child-Pugh 5 điểm (OS trung vị 10,6 tháng). Hiệu quả thực sự của thuốc chỉ đạt trên

những bệnh nhân Child-Pugh A và B7. Không có sự khác biệt về kết quả tỷ lệ kiểm soát bệnh và PFS giữa CP A và CP B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. 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*. 2009;10(1):25-34.

2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378-390.

3. Jorge A Marrero, Masatoshi Kudo, Alan P Venook. Observational registry of Sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *Journal of hepatology*. 2016;Vol.65:p1140-1147.

4. Nguyễn Tuyết Mai. 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*. 2012;1:34-37.

5. Vũ Thanh Tú. 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. 2013.

6. 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 dược lâm sàng*. 2016;108(11):133-142.

7. Bộ Y tế Việt Nam. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát. Quyết định số 5250/QĐ-BYT. 2012.

8. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). CTEP. Updated April 19, 2021. 196. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

9. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) grade as part of the evidence-based clinical practice guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A comparison with the liver damage and Child-Pugh classifications. *Liver Cancer*. 2017;6(3):204-215.

10. Oikawa T, Sawara K, Kuroda H, et al. Sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: Effectiveness, safety, and controversial points. *JCO*. 2017;35(4):496-496.

11. Leonardo GF, Romualdo BS, Afonso SA. Safety and efficacy of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3(4):793-796.

Summary

THE PROGNOSTIC ROLE OF CHILD-PUGH SCORE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB

Sorafenib has been approved for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) since 2009; however, there were few studies evaluating prognostic factors in patients treated with this drug, including the severity of cirrhosis according to Child-Pugh in Vietnam. We conducted a descriptive

study in 110 HCC patients treated at National Cancer Hospital and Hanoi Medical University Hospital from January 2010 to December 2018, in order to evaluate the role of Child-Pugh score to sorafenib treatment. The proportion of Child-Pugh A and B patients were 90.1% and 9.9%. The results between the two groups of CP A compared with CP B are as follows: the disease control rate was 60.6% vs 45.5% (p = 0.352), the median PFS was 4.7 months vs 2.9 months (p = 0.097); the median OS was 8.7 months vs 2.7 months (p < 0.001). The median OS of CP score was 5, 6, 7 and ≥ 8 points, and 10.6 months, 3.4 months, 5.9 months and 1.8 months (p < 0.001). Multivariate analysis showed that overall survival of CP A patients was 2.805 times longer than that of CP B patients (HR = 2.805, 95%CI: 1.250 - 6.290, p = 0.012). We concluded that Child-Pugh score was an independent predictor of the overall survival.

Keywords: hepatocellular carcinoma, Sorafenib, Child-Pugh score.