

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHÁC ĐỒ ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB

Nguyễn Thị Dung^{1,2}, Bùi Vinh Quang², Vũ Hồng Thăng^{1,3}
Nguyễn Huy Bình^{1,4} và Trương Thu Hiền^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

³Bệnh viện K

⁴Bệnh viện Phổi Trung ương

Ung thư biểu mô tế bào gan là một loại ung thư phổ biến với nhiều cơ hội điều trị ở giai đoạn tiến triển trong những năm gần đây. Phác đồ Atezolizumab-Bevacizumab đã được FDA phê duyệt và được sử dụng tại Việt Nam từ năm 2020. Chúng tôi tiến hành một nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 115 bệnh nhân HCC tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ tháng 5/2020 đến tháng 8/2024. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan là 27,7%; tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 67,8%. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng lâm sàng (DCR): ECOG, phân loại Child-Pugh, nồng độ AFP, vị trí khối u gan, phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa, tình trạng di căn xa. Do đó, phác đồ Atezolizumab-Bevacizumab được sử dụng làm phương pháp điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật với tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh cao trong thực tiễn lâm sàng.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, Atezolizumab- Bevacizumab, bước 1, tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ kiểm soát bệnh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) đứng vị trí thứ nhất về tỷ lệ tử vong và đứng thứ hai về tỷ lệ mắc, với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 34,9/100.000 dân ở nam và 8,2/100.000 dân ở nữ.¹ Nguyên tắc điều trị ung thư biểu mô tế bào gan phải kết hợp giữa điều trị bệnh lý khối u theo giai đoạn bệnh với điều trị bệnh lý gan nền. Ở giai đoạn tiến xa, sự ra đời của các thuốc điều trị nhắm trúng đích như Sorafenib, hay Lenvatinib đã mang lại kết quả khá khả quan nhưng chưa thực sự vượt trội trong điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan ở giai đoạn này. Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong

điều trị dựa trên miễn dịch, đặc biệt là những thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1, PD-L1 đã mở ra những triển vọng mới cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.^{2,3} Tuy nhiên, sự biểu hiện quá mức của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) là một trong những con đường trốn tránh miễn dịch nội tại cần phải được kiểm soát trong ung thư biểu mô tế bào gan.⁴ Trên cơ sở đó, sự kết hợp của bộ đôi Atezolizumab (chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-L1) với Bevacizumab (kháng thể đơn dòng nhắm vào VEGF ức chế sự hình thành mạch máu) đã giúp cải thiện tỷ lệ kiểm soát bệnh cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan so với sorafenib (73,6% so với 55,3%) qua kết quả của nghiên cứu IMbrave150. Phác đồ bộ đôi Atezolizumab-Bevacizumab cũng đã được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan từ tháng 5 năm 2020.

Tác giả liên hệ: Trương Thu Hiền

Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Email: drhienqy@gmail.com

Ngày nhận: 09/02/2026

Ngày được chấp nhận: 02/03/2026

Tại Việt Nam, phác đồ này cũng đã được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng trong điều trị bước 1 ung thư biểu mô tế bào gan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá đáp ứng của phác đồ Atezolizumab- Bevacizumab trong điều trị bước một bệnh ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn quá chỉ định phẫu thuật và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

115 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan quá chỉ định phẫu thuật được điều trị toàn thân bước 1 phác đồ Atezolizumab- Bevacizumab tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ 05/2020 đến tháng 08/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan dựa vào các tiêu chuẩn theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam.

- Không còn chỉ định phẫu thuật hoặc sử dụng các phương pháp điều trị tại chỗ như nút mạch, đốt sóng cao tần.

- Được chỉ định điều trị toàn thân bước 1 phác đồ Atezolizumab- Bevacizumab.

- Đủ hồ sơ lưu trữ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các ung thư thứ 2.

- Tiền sử hội chứng não gan.

- Tiền sử ghép tạng và đang dùng thuốc chống thải ghép.

- Tiền sử chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản trong vòng 6 tháng hoặc chưa được điều trị triệt để giãn tĩnh mạch thực quản hoặc bệnh xuất huyết dạ dày.

- Tăng huyết áp có triệu chứng hoặc không kiểm soát được hoặc có bệnh lý về não do tăng huyết áp.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Công thức tính cỡ mẫu ước tính cho một tỷ lệ:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó:

- n: cỡ mẫu dự kiến.

- p: tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu IMbrave150 (p = 0,736)- q = 1- p.

- α : là mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$.

- $Z_{1-\alpha/2}$: hệ số giới hạn độ tin cậy 95%, tra bảng = 1,96.

- d: độ chính xác mong muốn (d = 0,1).

- Cỡ mẫu tối thiểu là 75 BN. Số bệnh nhân thực tế thu tuyển: 115 bệnh nhân

Chọn mẫu: Các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sẽ được đưa vào nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

Các biến số nghiên cứu bao gồm các đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị. Đặc điểm nhân khẩu học gồm tuổi (tính theo năm và phân nhóm) và giới tính. Đặc điểm bệnh gan nền bao gồm tình trạng nhiễm viêm gan vi rút (HBV, HCV), phân loại chức năng gan theo thang điểm Child-Pugh và phân độ ALBI. Tình trạng toàn thân được đánh giá bằng thang điểm ECOG tại thời điểm trước điều trị. Đặc điểm khối u bao gồm giai đoạn bệnh trước điều trị (theo hệ thống phân loại Barcelona 2022), kích thước khối u lớn nhất (cm), số lượng tổn thương, tình trạng lan

tràn u (xâm lấn mạch máu, di căn ngoài gan nếu có) và phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa. Các chỉ số cận lâm sàng được ghi nhận tại thời điểm trước điều trị gồm nồng độ AFP (ng/mL), số lượng bạch cầu trung tính và lympho trong máu ngoại vi; tỷ số bạch cầu trung tính/lympho (NLR) được tính toán từ hai thông số này. Kết quả điều trị được đánh giá dựa trên tỷ lệ đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn đánh giá hình ảnh được lựa chọn trong nghiên cứu là tiêu chuẩn RECIST 1.1, bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển.

Các bước tiến hành

Bước 1: Thu thập các thông tin về đặc điểm bệnh nhân

- Đối với bệnh nhân hồi cứu:

+ Lập danh sách các ca bệnh ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị Atezolizumab-Bevacizumab.

+ Đánh giá theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để chọn ra các ca bệnh có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Thông tin thu thập dựa trên hồ sơ bệnh án lưu trữ tại kho hồ sơ phòng kế hoạch tổng hợp của địa điểm nghiên cứu.

+ Thu thập số liệu và thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Đối với những bệnh nhân tiến cứu

+ Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị Atezolizumab-Bevacizumab từ tháng 11/2023 đáp ứng đủ tiêu chuẩn sẽ được đưa vào nghiên cứu.

+ Thu thập số liệu và thông tin người bệnh theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Bước 2: Tiến hành điều trị

+ Thuốc được sử dụng trong nghiên cứu là bao gồm Atezolizumab dung dịch tiêm truyền hàm lượng 1200 mg/20ml, Bevacizumab dung dịch tiêm truyền hàm lượng 100 mg/4ml hoặc 400 mg/16ml.

+ Atezolizumab 1200 mg truyền TM ngày 1.

+ Bevacizumab 15 mg/kg cân nặng, truyền TM ngày 1.

Chu kỳ lặp lại sau mỗi 3 tuần.

+ Thời gian dùng thuốc: được chỉ định đến khi bệnh tiến triển, không còn lợi ích lâm sàng hoặc xuất hiện độc tính không kiểm soát được.

Bước 3: Ghi nhận kết quả điều trị

- Ghi nhận đáp ứng lâm sàng theo “Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho khối u đặc” - RECIST 1.1.

Phân tích số liệu

- Xử lý số liệu và phân tích sống thêm bằng phương pháp ước lượng xác suất, xuất hiện của các sự kiện theo Kaplan Meyer với phần mềm SPSS.

- Dùng test để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ và ước tính nguy cơ OR.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p của kiểm định < 0,05.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (mã số 1072/GCN- HMUIRB) và sự đồng ý của lãnh đạo Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện K và Bệnh viện Bạch Mai. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đã được giải thích và tự nguyện tham gia nghiên cứu, các thông tin của bệnh nhân chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 115)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giới tính		
Nam	103	89,6
Nữ	12	10,4
Tuổi (TB ± ĐLC NN-LN)	56,4 ± 12,4	18 - 84
Nhóm tuổi		
< 40	14	12,2
40 - 65	78	67,8
> 65	23	20,0
Giai đoạn bệnh trước điều trị		
Tái phát, di căn sau điều trị triệt căn	23	20,0
Giai đoạn BCLC B	15	13,0
Giai đoạn BCLC C	62	54,0
Thất bại sau TACE	15	13,0
Tình trạng nhiễm viêm gan vi rút		
Viêm gan B (VGB)	96	83,4
Viêm gan C (VGC)	2	1,7
Chỉ số toàn trạng ECOG		
PS 0	65	56,5
PS 1	50	43,5
Phân loại Child-Pugh		
A 5 điểm	65	56,5
A 6 điểm	45	39,1
B 7 điểm	4	3,5
B 8 điểm	1	0,9
Phân độ ALBI		
Độ 1	52	45,2
Độ 2	62	53,9

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Độ 3	1	0,9
AFP (ng/ml)	Trung vị: 272,8	
< 400 ng/ml	62	53,9
≥ 400 ng/ml	53	46,1
Kích thước khối u (n = 108)	TB ± ĐLC: 91,0 ± 41,0	
< 80 mm	44	40,7
≥ 80 mm	64	59,3
Đặc điểm lan tràn u		
Huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC)	40	34,8
Di căn xa	32	27,8
Huyết khối TMC và di căn xa	13	11,3
Không	30	26,1
Phân loại huyết khối TMC (n = 53)		
VP 2	10	18,9
VP 3	29	54,7
VP 4	14	26,4
Bạch cầu trung tính (G/l)	5,0 ± 3,3	2,1
Bạch cầu Lympho (G/l)	1,9 ± 0,6	0,7

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là nam (89,6%). Độ tuổi trung bình là 56,4 ± 12,4 trong đó nhóm tuổi 40 - 65 chiếm đa số (67,8%). 83,4% bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B. 56,5% bệnh nhân có PS0. Về chức năng gan, theo phân loại Child-Pugh, phần lớn bệnh nhân có Child-Pugh A (A 5 điểm: 56,5%; A 6 điểm: 39,1%). Trung vị chỉ số AFP là 272,8 (ng/

ml). Tỷ lệ bệnh nhân có AFP ≥ 400 ng/ml chiếm 46,1%. 34,8% bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa, trong đó phần lớn bệnh nhân phân loại VP3 (54,7%) và VP4 (26,4%). 27,8% bệnh nhân trong nghiên cứu có di căn xa.

2. Kết quả đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 2. Kết quả đáp ứng điều trị (n = 115)

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Đáp ứng điều trị		
Hoàn toàn (CR)	4	3,5
Một phần (PR)	27	23,5

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Giữ nguyên (SD)	47	40,8
Tiến triển (PD)	37	32,2
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	78	67,8
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR)	30	26,1

Trong quá trình điều trị ghi nhận 4 trường hợp bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (3,5%), 23,5% bệnh nhân có đáp ứng 1 phần, 40,8% bệnh giữ nguyên. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)

đạt: 67,8%; đáp ứng toàn bộ (ORR): 27,0%. Tỷ lệ bệnh nhân bệnh tiến triển là 32,2%.

Các yếu tố dự đoán liên quan đến tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)

Bảng 3. Mối liên quan giữa tỷ lệ kiểm soát bệnh và một số yếu tố

Yếu tố	Kiểm soát bệnh		Không kiểm soát bệnh		p
	n	%	n	%	
Nhóm tuổi					
≤ 65	61	66,3	31	33,7	0,485 ^x
> 65	17	73,9	6	26,1	
Mắc viêm gan B					
Không	15	83,3	3	16,7	0,125 ^x
Có	63	65,0	34	35,0	
Điều trị trước điều trị bước 1					
Không	46	67,7	22	32,3	0,961 ^x
Có	32	68,1	15	31,9	
Chẩn đoán giai đoạn					
Tái phát, di căn sau điều trị triệt căn	18	78,3	5	21,7	0,103 ^f
Giai đoạn BCLC B	13	87,7	2	13,3	
Giai đoạn BCLC C	36	58,1	26	41,9	
Thất bại sau TACE	11	73,3	4	26,7	
Chỉ số toàn trạng ECOG					
PS 0	52	80,0	13	20,0	0,001^x
PS 1	26	52,0	24	48,0	

Yếu tố	Kiểm soát bệnh		Không kiểm soát bệnh		p
	n	%	n	%	
Thang điểm Child-Pugh					
A 5 điểm	52	80,0	13	20,0	0,003^f
A 6 điểm	24	53,3	21	46,7	
B 7-8 điểm	2	40,0	3	60,0	
Phân độ ALBI					
Độ 1	39	75,0	13	25,0	0,135 ^x
Độ 2-3	39	61,9	24	38,1	
Phân loại AFP					
< 400 ng/ml	47	75,8	15	24,2	0,048^x
≥ 400 ng/ml	31	58,5	22	41,5	
Tỷ lệ bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho					
< 3	49	68,1	23	31,9	0,946 ^x
≥ 3	29	67,4	14	32,6	
Vị trí u gan (n = 115)					
Không có u gan	4	57,1	3	42,9	0,041^f
Gan trái	7	63,6	4	36,4	
Gan phải	30	85,7	5	14,3	
Lan toả 2 thùy	37	59,7	25	40,3	
Kích thước u gan (n = 115)					
Không có u gan	4	57,1	3	42,9	0,238 ^f
< 80 mm	34	77,3	10	22,7	
≥ 80 mm	40	62,5	24	37,5	
Phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa (n = 53)					
VP 2	6	60,0	4	40,0	0,019^x
VP 3	23	79,3	6	20,7	
VP 4	5	35,7	9	64,3	

Yếu tố	Kiểm soát bệnh		Không kiểm soát bệnh		p
	n	%	n	%	
Di căn xa					
Không	54	77,1	16	22,9	0,008^x
Có	24	53,3	21	46,7	

(*x*: Chi bình phương test; *f*: Fisher's Exact test)

Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kiểm soát bệnh với các yếu tố: nhóm tuổi, tình trạng mắc viêm gan B, điều trị trước điều trị bước 1, giai đoạn bệnh, phân độ ALBI, tỷ lệ bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho, kích thước u gan.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ kiểm soát bệnh giữa các nhóm PS 1 so với PS 0 (52,0% so với 80,0%) ($p < 0,01$); CP A (5 điểm), CP A (6 điểm) và CP B (7-8 điểm) lần lượt là 80,0%; 53,3% và 40,0% ($p < 0,01$); chỉ số AFP < 400 ng/ml so với AFP ≥ 400 ng/ml (75,8% so với 58,5%) ($p < 0,05$); u gan phải cao nhất (85,7%) tiếp đến nhóm u gan trái (63,6%) và thấp nhất là lan tỏa 2 thùy (59,7%) ($p < 0,05$); huyết khối tĩnh mạch cửa phân nhóm VP2, VP3, VP4 lần lượt là 60,0%; 79,3% và 35,7% ($p < 0,05$); di căn xa thấp hơn nhóm không có (53,3% so với 77,1%) ($p < 0,01$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ Atezolizumab-Bevacizumab trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến xa không còn chỉ định can thiệp tại chỗ. Kết quả nghiên cứu cho thấy DCR là 67,8%; ORR là 26,1%. Các yếu tố có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ kiểm soát bệnh bao gồm chỉ số toàn trạng ECOG, phân loại Child-Pugh, nồng độ AFP, vị trí u gan, phân nhóm huyết khối tĩnh mạch cửa và tình trạng di căn xa.

Về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả 27,3% (đánh giá bởi cơ quan đánh giá độc lập (IRF)) trong nghiên cứu IMBrave150. Mặc dù bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có gánh nặng bệnh tật lớn hơn trong IMBrave150 nhưng với tỷ lệ nhiễm HBV cao lên tới 83,4% (so với 49% trong IMBrave150) - nhóm có xu hướng đáp ứng tốt hơn nên kết quả ORR của 2 nghiên cứu khá thống nhất.⁵ Tuy nhiên, nếu so sánh với các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn mRECIST, vốn thường cho kết quả cao hơn do loại trừ phần u hoại tử, thì con số 26,1% có vẻ thấp hơn so với mức 33,2% trong IMBrave150 hoặc các báo cáo từ Trung Quốc (60,4%) và Ấn Độ (38,7%).^{6,7} Lý do cho sự biến thiên này có thể nằm ở kỹ thuật cũng như kinh nghiệm đánh giá chẩn đoán hình ảnh và thời điểm đánh giá đáp ứng đầu tiên. Trong IMBrave150, bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ mỗi 6 - 9 tuần, trong khi ở thực tế lâm sàng, sự tuân thủ và khoảng cách đánh giá có thể thay đổi. Ngoài ra, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,5%, thấp hơn so với mức 5,5% trong IMBrave150. Điều này có thể được giải thích bởi kích thước khối u ban đầu tương đối lớn (trung vị 91 mm), khiến việc đạt được đáp ứng hoàn toàn của các tổn thương trở nên khó khăn hơn trong thời gian theo dõi ngắn hạn.

Về tỷ lệ kiểm soát bệnh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phản ánh một nhóm đáng

kể bệnh nhân (40,8%) đạt bệnh giữ nguyên. Mặc dù con số này thấp hơn so với mức 73,6% - 75,3% trong các phân tích gộp quốc tế, nó vẫn chứng minh được giá trị của Atezolizumab-Bevacizumab trong việc ngăn chặn sự tiến triển của bệnh.⁸ Một điểm đáng lưu ý là tỷ lệ bệnh tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,2%, cao hơn so với mức 19,6% trong IMbrave150. Sự chênh lệch này là hệ quả tất yếu của việc lựa chọn nhóm bệnh nhân có chức năng gan kém hơn hoặc đã thất bại với các phương pháp điều trị trước đó như TACE (13%).

Về các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ kiểm soát bệnh, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ECOG ảnh hưởng có ý nghĩa đến DCR ($p < 0,001$). Trong nhóm ECOG PS 0 có tới 80% bệnh nhân kiểm soát được bệnh, chỉ có 20% bệnh nhân không kiểm soát được bệnh. Trong nhóm ECOG PS 1 (43,5% bệnh nhân), tỷ lệ kiểm soát được bệnh và không gần như tương đương nhau (52% và 48% tương ứng). Cơ chế sinh học đằng sau sự ảnh hưởng của ECOG đến DCR liên quan đến hiện tượng «kiệt kiệt miễn dịch» (immune exhaustion). Bệnh nhân có trạng thái thể chất kém thường đi kèm với nồng độ các cytokine gây viêm cao, làm suy yếu khả năng tái kích hoạt tế bào T của Atezolizumab.⁹ Ngoài ra, những bệnh nhân có ECOG kém hơn thường khó phục hồi sau các tác dụng phụ của Bevacizumab như mệt mỏi hay tăng huyết áp, dẫn đến việc phải trì hoãn hoặc giảm liều thuốc, từ đó làm giảm hiệu quả kiểm soát u chung.¹⁰

Sự ảnh hưởng của phân loại Child-Pugh đến DCR trong nghiên cứu là một kết quả dự báo được vì chức năng gan là yếu tố tiên quyết cho sự thành công của bất kỳ liệu pháp điều trị nào trong ung thư biểu mô tế bào gan. Mặc dù đa số bệnh nhân trong nghiên cứu có Child-Pugh A (95,6%), việc có mặt nhóm Child-Pugh B vẫn phản ánh xu hướng mở rộng chỉ định trong thực hành lâm sàng. Dữ liệu quốc tế cho

thấy mặc dù tỷ lệ ORR có thể không khác biệt quá lớn giữa nhóm Child-Pugh A và B, nhưng thời gian sống thêm và khả năng kiểm soát bệnh lâu dài ở nhóm Child-Pugh B thấp hơn rõ rệt.⁸ OS trung vị ở nhóm Child-Pugh A có thể đạt 19 - 26 tháng nhưng ở nhóm Child-Pugh B thường chỉ dao động từ 6 - 10 tháng.^{11,12}

AFP ≥ 400 ng/ml chiếm 46,1% và là yếu tố ảnh hưởng mạnh đến DCR. Đây là một trong những chỉ số tiên lượng kinh điển nhất trong ung thư biểu mô tế bào gan. Một mức AFP nền cao thường đi kèm với các đặc điểm sinh học ác tính của u như kích thước lớn, đa ổ, xâm lấn mạch máu và di căn xa. Trong thử nghiệm IMbrave150, AFP được sử dụng như một yếu tố phân tầng quan trọng và nhóm có AFP ≥ 400 ng/ml cho kết quả PFS và OS kém hơn so với nhóm có AFP thấp. Ngược lại, những bệnh nhân giảm AFP sớm (giảm $\geq 75\%$ sau 6 tuần điều trị) có xác suất đạt được ORR và DCR cao hơn nhiều lần so với nhóm không giảm.¹³

Tỷ lệ có huyết khối tĩnh mạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi là 34,8% bệnh nhân, đa số là VP3 và VP4. Đây là yếu tố tiên lượng xấu nhất trong ung thư biểu mô tế bào gan, liên quan đến nguy cơ suy gan và di căn nhanh chóng. Huyết khối tĩnh mạch cửa gây ra sự thiếu oxy trầm trọng trong khối u, dẫn đến việc tăng tiết VEGF và các yếu tố ức chế miễn dịch khác để thúc đẩy sự sống còn của tế bào ung thư. Mặc dù Bevacizumab giúp trung hòa VEGF, nhưng trong trường hợp VP3 và VP4, lưu lượng máu nuôi u bị rối loạn nghiêm trọng, làm giảm khả năng tiếp cận của thuốc và tế bào miễn dịch vào trung tâm khối u, từ đó làm giảm tỷ lệ DCR.¹⁴

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận sự ảnh hưởng của tỷ lệ bạch cầu trung tính/Lympho (NLR) đến DCR nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (ngưỡng cut-off là 3 và $p = 0,946$). NLR là một dấu ấn sinh học đơn giản,

đáng tin cậy và đang được quan tâm nhiều hơn trong những năm gần đây. Tỷ lệ này mô tả sự cân bằng giữa viêm toàn thân và phản ứng miễn dịch. Ở những bệnh nhân ung thư, một số nghiên cứu đã xác nhận mối liên hệ của nó với tiên lượng xấu sau các liệu pháp điều trị. Trong UTBMTG, ngưỡng đánh giá NLR trong các nghiên cứu khá dao động và chưa có sự thống nhất.¹⁵⁻¹⁶ Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng ghi nhận NLR, thang điểm CRAFTY (kết hợp CRP và AFP), giai đoạn bệnh, tình trạng giãn tĩnh mạch thực quản, tình trạng di căn phúc mạc có quan hệ có ý nghĩa thống kê với DCR.^{11,17-20} Như vậy, những yếu tố liên quan đến tỷ lệ kiểm soát bệnh trong các nghiên cứu trên các quần thể bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan khác nhau trên thế giới được phân tích rất đa dạng và có một phần thống nhất chung.

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế, đây là một nghiên cứu đa trung tâm được thực hiện ở 3 bệnh viện lớn tại miền Bắc của Việt Nam nhưng cỡ mẫu còn chưa lớn. Ngoài ra, có một phần số liệu là hồi cứu nên có thể dẫn đến những sai lệch trong đánh giá đáp ứng, điều đó có thể ảnh hưởng đến ORR cũng như DCR.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng phác đồ Atezolizumab-Bevacizumab trong điều trị bước 1 cho những bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến xa giúp cải thiện đáp ứng tốt cho người bệnh trong thực tế lâm sàng. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 67,8% mở ra nhiều cơ hội lớn hơn cho bệnh nhân UTBMTBG. Các yếu tố liên quan có ý nghĩa với DCR là chỉ số toàn trạng, phân loại Child-Pugh, nồng độ AFP, vị trí u gan, phân nhóm huyết khối tĩnh mạch cửa và tình trạng di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.

Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

2. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. *Future Oncol.* 2021; 17(17): 2243-2256. doi:10.2217/fo-2020-1290.

3. Zhao J, Zhang Y, Qin S, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitors Therapy: A Systematic Review. *J Cancer.* 2022; 13(14): 3539-3553. doi:10.7150/jca.77247.

4. Espinoza M, Muquith M, Lim M, et al. Disease Etiology and Outcomes After Atezolizumab Plus Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma: Post-Hoc Analysis of IMbrave150. *Gastroenterology.* 2023; 165(1): 286-288.e4. doi:10.1053/j.gastro.2023.02.042.

5. Brown TJ, Mamtani R, Gimotty PA, et al. Outcomes of hepatocellular carcinoma by etiology with first-line atezolizumab and bevacizumab: a real-world analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023; 149(6): 2345-2354. doi:10.1007/s00432-023-04590-9.

6. Kulkarni A, Krishna V, Kumar K, et al. Safety and Efficacy of Atezolizumab-Bevacizumab In Real-World -The First Indian Experience. *J Clin Exp Hepatol.* 2023; 13. doi:10.1016/j.jceh.2023.02.003.

7. Shao M, Tan B, Fan C, et al. Effectiveness and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Retrospective Real-World Study in China. *Clin Med Insights Oncol.* 2026; 20. doi:10.1177/11795549251414656.

8. Kulkarni AV, Tevethia H, Kumar K, et al. Effectiveness and safety of atezolizumab-bevacizumab in patients with unresectable

hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023; 63: 102179. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102179.

9. Gairing SJ, Mildenerger P, Gile J, et al. Evaluation of prognostic scores in patients with HCC undergoing first-line immunotherapy with atezolizumab and bevacizumab. *JHEP Rep*. 2024; 7(3): 101295. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101295.

10. Claudia Campani, Dimitrios Pallas, Sabrina Sidali, et al. Heterogeneity in adverse events related to atezolizumab-bevacizumab for hepatocellular carcinoma reported in real-world studies. *JHEP Rep*. 2024 Aug 22; 6(11): 101190. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101190.

11. Allaire M, Thiam EM, Amaddeo G, et al. Real-World Outcomes of Atezolizumab-Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma: The Prospective French CHIEF Cohort. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2025; 45(10): e70337. doi:10.1111/liv.70337.

12. Kournoutas I, Marell P, Gile J, et al. First-line atezolizumab/bevacizumab or durvalumab/tremelimumab in advanced hepatocellular carcinoma: a real world, multicenter retrospective study. *The Oncologist*. 2025; 30(11): oyaf286. doi:10.1093/oncolo/oyaf286.

13. Biomarkers and prognostic factors of PD-1/PD-L1 inhibitor-based therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma - PMC. Accessed January 30, 2026. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10865587/>.

14. Wang X, Chen S, Yu W, et al. A Retrospective Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Tyrosine Kinase Inhibitors and PD-1 Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma Patients with Main Portal Vein Tumor Thrombus (VP4). *J Hepatocell Carcinoma*.

2026; Volume 13:1-14. doi:10.2147/JHC.S562766.

15. Huang D, Ke L, Cui H, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with anti-angiogenic therapy for the unresectable hepatocellular carcinoma and the benefit for hepatitis B virus etiology subgroup: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 474. doi:10.1186/s12885-023-10960-w.

16. Ferrando-Martinez S, Snell Bennett A, Lino E, et al. Functional Exhaustion of HBV-Specific CD8 T Cells Impedes PD-L1 Blockade Efficacy in Chronic HBV Infection. *Front Immunol*. 2021; 12: 648420. doi:10.3389/fimmu.2021.648420.

17. Prognostic Factor Analysis of Atezolizumab-Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Korean Cancer Study Group Study. *Gastroenterol Hepatol*. 2021; 17(11 Suppl 6): 17-18.

18. Teng W, Lin CC, Su CW, et al. Combination of CRAFITY score with Alpha-fetoprotein response predicts a favorable outcome of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2022; 12(4): 1899-1911.

19. Park J, Lee DH, Hur MH, et al. Prognostic Impact of Varices and Hemorrhagic Events in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab. *Gut Liver*. doi:10.5009/gnl250133.

20. Song BG, Goh MJ, Kang W, et al. Analysis of Factors Predicting the Real-World Efficacy of Atezolizumab and Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2024; 18(4): 709-718. doi:10.5009/gnl240085.

Summary

EFFICACY OF THE ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB REGIMEN AS FIRST-LINE TREATMENT FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Hepatocellular carcinoma is a common malignancy with many treatment opportunities in advanced stages in recent years. The Atezolizumab-Bevacizumab regimen has also been approved by the FDA and has been used in Vietnam since 2020. We conducted a descriptive, combined retrospective and prospective study on 115 HCC patients at Hanoi Oncology Hospital, Bach Mai Hospital, and K Hospital from May 2020 to August 2024. Results showed the objective response rate was 27.7%; the disease control rate (DCR) was 67.8%. Factors influencing DCR included ECOG, Child-Pugh classification, AFP concentration, liver tumor location, type of portal vein thrombosis and distant metastasis status. Thus, the Atezolizumab-Bevacizumab regimen as first-line treatment for patients with hepatocellular carcinoma who are unresectable has a high response rate and disease control rate in clinical practice.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Atezolizumab-Bevacizumab, first-line, response rate, disease control rate.