

# **BỆNH UNG THƯ GAN VÀ NHỮNG ĐIỀU CẦN BIẾT VỀ YẾU TỐ SINH BỆNH – CÁC THUỐC MỚI HIỆU QUẢ**

*PGS.TS.BS.PHẠM THỊ THU THỦY*

*Trung Tâm Y Khoa Medic- TPHCM*

## **I. TỔNG QUAN**

Ung thư gan nguyên phát bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan (Chiếm khoảng 75-85% trường hợp) và ung thư biểu mô đường mật trong gan (Intrahepatic cholangiocarcinoma – chiếm 10-15% trường hợp).

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hay gọi là ung thư gan, HCC: Hepatocellular carcinoma) đứng hàng thứ 6 trong các ung thư hay gặp trên thế giới và là nguyên nhân thứ 4 gây tử vong do ung thư trên thế giới trong năm 2018, với khoảng 841.000 trường hợp ung thư gan mới và 782 000 trường hợp tử vong mỗi năm do HCC. Tỷ lệ mắc và tử vong do HCC ở nam giới cao gấp 2-3 lần so với nữ ở hầu hết mọi vùng trên thế giới. Hơn nữa tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), đang gia tăng, người ta ước tính rằng tỷ lệ mắc bệnh đã tăng gần gấp ba lần trong 3 thập kỷ qua, với sự dịch chuyển sang xuất hiện ở lứa tuổi trẻ hơn. Tuy nhiên, ung thư gan lại là ung thư đứng hàng đầu trong các ung thư mới mắc ở cả 2 giới tại Việt Nam năm 2018 theo Globocan, có 25.335 trường hợp (15,4%); Tỷ lệ ung thư gan mới ở nam là 21,5% và ở nữ là 7,8% , đáng nói là tỷ lệ phát hiện ung thư gan và tỷ lệ tử vong gần như tương đương.

Do đó để kiểm soát tốt ung thư gan như giảm tỷ lệ bệnh nhân HCC, chẩn đoán và điều trị HCC kịp thời thì chúng ta phải kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ của HCC, quan tâm đến HCC và tầm soát chẩn đoán HCC càng sớm càng tốt để đạt được kết quả điều trị HCC tốt nhất.

## **II. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY UNG THƯ GAN**

Không rõ nguyên nhân gây ra hầu hết các trường hợp ung thư gan. Nhưng trong một số trường hợp, biết được nguyên nhân. Ví dụ, nhiễm trùng mãn tính do virus viêm gan có thể gây ung thư gan.

Ung thư gan xảy ra khi các tế bào gan phát triển những thay đổi (đột biến) trong DNA của chúng. Đột biến DNA gây ra những thay đổi trong tế bào. Kết quả là các

tế bào có thể bắt đầu phát triển ngoài tầm kiểm soát và cuối cùng hình thành một khối u - một khối tế bào ung thư.

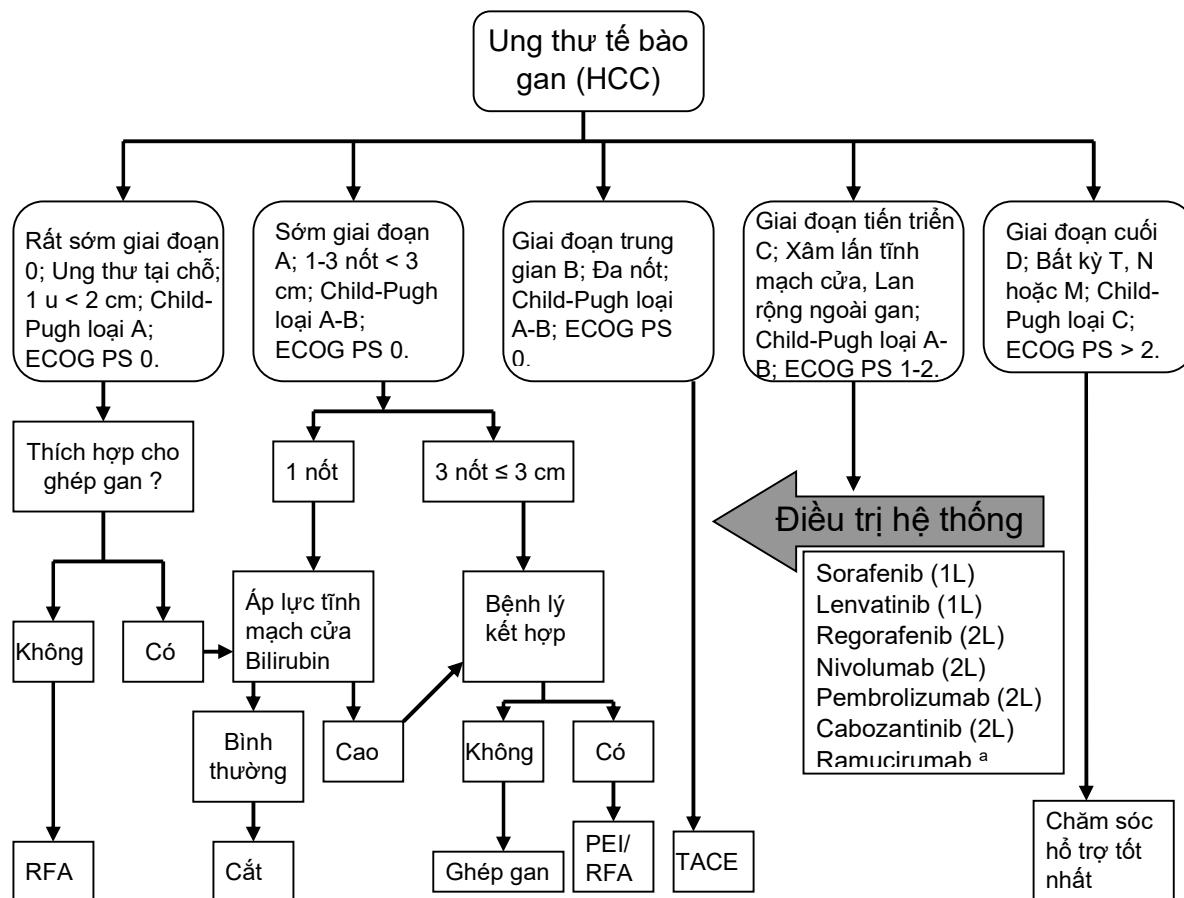
Các yếu tố làm tăng nguy cơ ung thư gan nguyên phát bao gồm:

- Viêm gan mãn tính do siêu vi viêm gan B (HBV) hoặc siêu vi viêm gan C (HCV) làm tăng nguy cơ ung thư gan.
- Xơ gan tiên triển làm cho mô sẹo hình thành trong gan của bạn ngày càng nhiều và làm tăng khả năng phát triển ung thư gan.
- Bệnh gan di truyền. Các bệnh về gan có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư gan bao gồm bệnh hemochromatosis và bệnh Wilson.
- Bệnh tiểu đường. Những người mắc chứng rối loạn đường huyết này có nguy cơ mắc ung thư gan cao hơn những người không mắc bệnh tiểu đường.
- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Sự tích tụ chất béo trong gan làm tăng nguy cơ ung thư gan.
- Tiếp xúc với aflatoxin. Aflatoxin là chất độc được tạo ra từ nấm mốc phát triển trên cây trồng được bảo quản kém. Các loại cây trồng như ngô và đậu phộng có thể bị nhiễm aflatoxin, các thực phẩm làm từ các sản phẩm này có thể chứa aflatoxin.
- Uống rượu quá mức. Uống nhiều hơn một lượng rượu vừa phải hàng ngày trong nhiều năm có thể dẫn đến tổn thương gan không hồi phục và tăng nguy cơ ung thư gan.

### III. ĐIỀU TRỊ CHUNG

Phương pháp điều trị ung thư gan nguyên phát phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh cũng như tuổi tác, sức khỏe tổng thể và lựa chọn của bác sĩ.

Hệ thống phân giai đoạn và điều trị ung thư gan theo tiêu chuẩn Barcelona (BCLC) được Llovet và các đồng nghiệp phát triển vào cuối những năm 1990 để giúp phân tầng bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên kết quả sống sót và hướng bệnh nhân đến liệu pháp tốt nhất có thể. Hệ thống phân loại kết hợp nhiều biến số (ví dụ: giai đoạn khối u, chức năng gan, tình trạng hoạt động, các triệu chứng liên quan đến ung thư) trong một thuật toán và phát hiện ra 5 giai đoạn của bệnh. Hệ thống phân đoạn BCLC đã được Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) và Hiệp hội Nghiên cứu về Gan của Châu Âu chấp nhận làm tiêu chuẩn.



Chú thích hình: 1L: chọn lựa đầu tiên; 2L: chọn lựa thứ hai; ECOG: Nhóm ung thư Đông Âu; M, giai đoạn di căn; N, giai đoạn hạch; PEI, tiêm ethanol qua da; PS, tình trạng thực hiện; RFA, cắt bỏ u bằng sóng radio; T, giai đoạn khối u; TACE, làm đông khối u bằng hóa chất. <sup>a</sup> Dưới đánh giá của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ.

### 1. Phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ khối u. Trong một số tình huống, bác sĩ có thể đề nghị phẫu thuật để loại bỏ ung thư gan và một phần nhỏ mô gan khỏe mạnh bao quanh nó nếu khối u kích thước nhỏ và chức năng gan tốt.

Phẫu thuật ghép gan. Trong quá trình phẫu thuật ghép gan, gan bị bệnh được loại bỏ và thay thế bằng gan khỏe mạnh từ người hiến. Phẫu thuật ghép gan chỉ là một lựa chọn cho một tỷ lệ nhỏ những người bị ung thư gan giai đoạn đầu.

### 2. Phương pháp điều trị tại chỗ

Các phương pháp điều trị tại chỗ cho ung thư gan là những phương pháp tác động trực tiếp vào các tế bào ung thư hoặc khu vực xung quanh các tế bào ung thư.

Các lựa chọn điều trị tại chỗ cho bệnh ung thư gan bao gồm:

- Đốt nhiệt tế bào ung thư. Một kỹ thuật đốt bằng sóng cao tần, dòng điện được sử dụng để làm nóng và tiêu diệt các tế bào ung thư. Sử dụng siêu âm hoặc CT scan định vị khối u, bác sĩ phẫu thuật sẽ đâm một hoặc nhiều kim mỏng xuyên qua vết mổ nhỏ ở bụng tới khối u, chúng được đốt nóng bằng dòng điện, phá hủy các tế bào ung thư.
- Tiêm thuốc hóa trị vào gan. Phương pháp này tiêm các loại thuốc chống ung thư mạnh trực tiếp đến gan.
- Đặt hạt chứa chất phóng xạ trong gan. Những quả cầu cực nhỏ chứa phóng xạ có thể được đặt trực tiếp vào gan, tại đó chúng có thể phát bức xạ trực tiếp đến khối u.

### 3.Xạ trị

Phương pháp điều trị này sử dụng năng lượng cao từ các nguồn như tia X và proton để tiêu diệt các tế bào ung thư làm teo nhỏ khối u.

### 4.Điều trị bằng thuốc toàn thân

Thuốc điều trị trúng đích hoạt động bằng cách can thiệp vào những bất thường chuyên biệt trong khối u. Chúng đã được chứng minh là làm chậm hoặc ngăn chặn ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển.

### 5.Chăm sóc giảm nhẹ

Chăm sóc giảm nhẹ là chăm sóc y tế chuyên biệt tập trung vào việc giảm đau và các triệu chứng khác của một căn bệnh nghiêm trọng. Chăm sóc giảm nhẹ có thể được sử dụng trong khi trải qua các phương pháp điều trị tích cực khác, chẳng hạn như phẫu thuật, hóa trị hoặc xạ trị.

Khi chăm sóc giảm nhẹ được sử dụng cùng với tất cả các phương pháp điều trị thích hợp khác, những người mắc bệnh ung thư có thể cảm thấy tốt hơn và sống lâu hơn.

## IV. LIỆU PHÁP TOÀN THÂN

### Các thuốc điều trị toàn thân cho HCC

Thuốc	Cơ chế	Các đích tác dụng	Cho phép sử dụng
<b>Sorafenib</b>	ức chế multikinase đường uống	VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , RAF kinase	2007
<b>Lenvatinib</b>	ức chế multikinase đường uống	FGFR, VEGFR, PDGFR- $\alpha$ , RET,	2018

	uống	KIT	
<b>Regorafenib</b>	ức chế multikinase đường uống	Tie2, VEGFR, PDGFR	2017
<b>Cabozantinib</b>	ức chế multikinase đường uống	c-Met, VEGFR-2, AXL, RET	2019
<b>Nivolumab</b>	ức chế kiểm soát miễn dịch	PD-1	2017
<b>Pembrolizumab</b>	ức chế kiểm soát miễn dịch	PD-1	2018
<b>ramucirumab</b>	Kháng thể đơn dòng bằng đường tĩnh mạch	VEGFR-2	FDA đang xem xét

**1.Sorafenib:** là một chất ức chế multikinase đường uống có đặc tính kháng tăng sinh và kháng tạo mạch máu, hoạt động bằng cách ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR) -2 và -3 tyrosine kinase, thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR) - $\beta$  tyrosine kinase. Sorafenib đã được FDA chấp thuận vào năm 2007 như là liệu pháp đầu tay cho HCC không thể cắt bỏ. So với giả dược trong ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển, sorafenib kéo dài thời gian điều trị thêm 2,8 tháng và là tác nhân đầu tiên chứng minh lợi ích vượt trội. Sorafenib được dung nạp tốt, với tiêu chảy, mệt mỏi và phản ứng da tay chân. Tuy nhiên, việc sử dụng thường quy sorafenib ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan cơ bản không được khuyến cáo

**2. Lenvatinib** (Lenvima, Eisai) là một chất ức chế multikinase đường uống kháng yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR), VEGFR, PDGFR- $\alpha$ , (RET) và KIT.

Trong thử nghiệm cho thấy Lenvatinib tăng khả năng sống còn cho bệnh nhân.

Các tác dụng ngoại ý bao gồm tăng huyết áp, tiêu chảy, chán ăn và sụt cân xảy ra ở một phần ba số bệnh nhân. Kết quả của nghiên cứu này đã dẫn đến việc phê duyệt lenvatinib cho liệu pháp điều trị đầu tiên đối với ung thư biểu mô tế bào gan không thể cắt bỏ vào tháng 8 năm 2018.

**3.Regorafenib** (Stivarga, Bayer) là một chất ức chế mạnh qua đường uống của thụ thể angiopoietin-1 (Tie2), VEGFR, PDGFR và FGFR đã được nghiên cứu bởi Bruix và cộng sự ở những bệnh nhân tiến triển và dung nạp với sorafenib. Giai đoạn 3 RESORCE (Regorafenib cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển điều trị bằng Sorafenib) thử nghiệm cho thấy sự cải thiện khả năng sống còn cho bệnh nhân. Tăng huyết áp là tác dụng ngoại ý thường gặp nhất, xảy ra ở 15% bệnh nhân dùng regorafenib, sau đó là phản ứng da tay-chân. Regorafenib đã được FDA phê duyệt dựa trên nghiên cứu đa quốc gia này ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng sorafenib trước đó.

**4. Cabozantinib** (Cabometyx, Exelixis) là một TKI phân tử nhỏ có hoạt tính chống lại c-Met, VEGFR-2, AXL và RET. Nghiên cứu việc sử dụng cabozantinib so với giả dược ở những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển khi dùng sorafenib. Họ ghi nhận sự cải thiện khả năng sống còn cho bệnh nhân. Hội chứng tay chân và tăng huyết áp là những tác dụng phụ thường gặp nhất ở nhóm người được điều trị. Thử nghiệm này đã dẫn đến sự chấp thuận của cabozantinib trong HCC tiến triển sau khi điều trị sorafenib. Điều đáng chú ý là 27% bệnh nhân đã dùng 2 thuốc toàn thân trước đó, bao gồm sorafenib, trước khi thử nghiệm cabozantinib. Điều này đặc biệt làm cho cabozantinib trở thành một tác nhân được lựa chọn ngoài liệu pháp điều trị thứ hai trong ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển.

**5. Ramucirumab** (Cyramza, Lilly), một kháng thể đơn dòng tiêm tĩnh mạch của người chống lại VEGFR-2, đã được đánh giá trong một nhóm bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển hoặc không dung nạp sorafenib. Phân nhóm của thử nghiệm REACH cho thấy khả năng sống sót được cải thiện ở những bệnh nhân có mức huyết thanh  $\alpha$ -fetoprotein cơ bản trên 400 ng / mL so với dưới 400 ng / mL. Nghiên cứu này đã khảo sát hiệu quả của ramucirumab so với giả dược trong 292 bệnh nhân HCC tiến triển và nồng độ  $\alpha$ -fetoprotein huyết thanh trên 400 ng / mL. Tăng huyết áp và hạ natri máu là tác dụng ngoại ý cấp 3 duy nhất xảy ra ở hơn 5% bệnh nhân. Dựa trên các phát hiện thử nghiệm REACH-2, ramucirumab vẫn là tác nhân toàn thân duy nhất cho thấy lợi ích lâm sàng trong một quần thể được lựa chọn bởi dấu ấn sinh học trong HCC. Việc FDA chấp thuận ramucirumab cho HCC đang chờ.

**6. Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb), một chất ức chế PD-1, đã nhận được sự chấp thuận nhanh có điều kiện của FDA vào tháng 9 năm 2017 để điều trị HCC sau liệu pháp sorafenib trước đó. Trong đó nivolumab đã được thử nghiệm ở những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển có hoặc không có tiếp xúc trước với sorafenib. Đáp ứng của khối u được kéo dài với thời gian điều trị trung bình là 15,6 tháng. Các tác dụng phụ liên quan đến điều trị phổ biến nhất bao gồm phát ban, ngứa và mệt mỏi.

**7. Pembrolizumab** (Keytruda, Merck), một chất ức chế PD-1 khác, đã được thử nghiệm trong một thử nghiệm giai đoạn 2 toàn cầu sau khi HCC tiếp tục tiến triển hoặc không dung nạp sorafenib.

## V. KẾT LUẬN

Bối cảnh điều trị của HCC đang thay đổi với tốc độ nhanh chóng. Nhiều chất ức chế kinase đường uống và 2 tác nhân tạo miễn dịch hiện có sẵn để điều trị HCC tiến triển. Các thử nghiệm giai đoạn 3 đang nghiên cứu các tổ hợp thuốc khác nhau trong các dòng liệu pháp khác nhau với hy vọng mở rộng cho bệnh nhân vượt quá tiêu chuẩn hiện tại. Việc phê duyệt thêm thuốc và sử dụng liệu pháp toàn thân sớm hơn

được mong đợi trong lĩnh vực quản lý HCC. Tuy nhiên, bất chấp tất cả những tiến bộ được học này, việc phòng ngừa HCC vẫn là điều cần thiết. Tiêm phòng vi rút viêm gan B, tầm soát và điều trị vi rút viêm gan C, kiêng rượu, giảm cân ở bệnh nhân béo phì, và điều trị tích cực ở bệnh nhân xơ gan để phát triển các tổn thương gan để mắc bệnh đều là những biện pháp quan trọng được chứng minh là giúp giảm gánh nặng của HCC tiến triển. HCC có thể đang gia tăng, nhưng sự hiểu biết được cải thiện về nguồn gốc của nó, cách phát hiện sớm và cách quản lý của nó có thể góp phần hạn chế dịch.

## VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, VOL. 68, NO. 2, 2018.
2. Ao Huang, Xin-Rong Yang, Wen-Yuan Chung, Ashley R. Dennison<sup>4</sup> and Jian Zhou<sup>1</sup>. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*-(2020) 5:146.
3. Christo Kole, Nikolaos Charalampakis, Sergios Tsakatikas, Michail Vailas, Dimitrios Moris, Efthymios Gkotsis, Stylianos Kykalos, Michalis V. Karamouzis and Dimitrios Schizas. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A 2021 Update. *Cancers* 2020, 12, 2859.
4. Christoph Roderburg, Burcin Ozdizlik, Alexander Wree<sup>1</sup>, Muhsin Demir & Frank Tacke. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: from sorafenib to combination therapies. *Hepat. Oncol.* (2020) 7(2), HEP20 eISSN 2045
5. Fernand Bteich, MD, and Adrian M. Di Bisceglie, MD. Current and Future Systemic Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 15, Issue 5 May 2019
6. Jorge A. Marrero, Laura M. Kulik, Claude B. Sirlin, Andrew X. Zhu, Richard S. Finn, Michael M. Abecassis, Lewis R. Roberts, and Julie K. Heimbach. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, VOL. 68, NO. 2, 2018
7. Kwan-Lung Ko, Lung-Yi Mak, Ka-Shing Cheung, Man-Fung Yuen. Hepatocellular carcinoma: recent advances and emerging medical therapies. *F1000Research* 2020, 9(F1000 Faculty Rev):620 Last updated: 17 JUN 2020.
8. Ivo Graziadei. Systemic therapy in advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Memo* (2020) 13:212–217

9. Yu-Shui Ma, PhD, Ji-Bin Liu, MD, Ting-Miao Wu, MM2,  
and Da Fu, PhD. New Therapeutic Options for Advanced  
Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Control* (2020) Volume 27: 1-11

10. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>