

Ung thư biểu mô tế bào gan ở trẻ em: thách thức và giải pháp

Lược theo Irene Schmid¹ Dietrich von Schweinitz²

¹Khoa Huyết học và Ung bướu Nhi khoa. Phẫu thuật Nhi khoa, Bệnh viện Nhi đồng
Tiến sĩ von Hauner, Đại học Maximilians-Ludwig, München, Đức
Journal of Hepatocellular Carcinoma

Tóm tắt: Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là một thực thể rất hiếm gặp ở trẻ em, khiến cho việc phối hợp các nghiên cứu Giai đoạn II/III gần như không thể ngay cả khi các thử nghiệm hợp tác đa quốc gia. Ngược lại với người lớn, gần 50% trẻ em có đáp ứng (giảm α -fetoprotein và/hoặc thu nhỏ khối u) với các tác nhân hóa trị liệu như cisplatin và doxorubicin (PLADO), chứng tỏ rằng HCC ở trẻ em có thể nhạy cảm với hóa trị liệu. Do đó, các lựa chọn điều trị chính trong HCC ở trẻ em tập trung vào các liệu pháp dùng thuốc toàn thân và cắt bỏ là liệu pháp trung tâm. Ở những bệnh nhân không có di căn được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn trước đó, tỷ lệ sống sót sau 5 năm không có biến cố và tỷ lệ sống sót toàn bộ đạt 80%–90%. Trong hầu hết các nghiên cứu được báo cáo, trẻ em được hóa trị hỗ trợ (chủ yếu là PLADO), nhưng chưa bao giờ chứng minh được rằng hóa trị liệu sau phẫu thuật tốt hơn so với quan sát. Không có dữ liệu về tác dụng của sorafenib. Tỷ lệ sống sót sau 3 năm là <20% ở trẻ em bị HCC không thể cắt bỏ không phụ thuộc vào hóa trị liệu được đưa ra trước phẫu thuật. Hiện tại, PLADO kết hợp với sorafenib được khuyến nghị với mục tiêu đạt được trạng thái có thể hoạt động. Ngoài ra, dữ liệu hứa hẹn cho sự kết hợp của sorafenib với gemcitabine và oxaliplatin. Đối với trẻ em có khối u gan không thể cắt bỏ và không di căn, tiêu chí Milan về ghép gan đã được chứng minh là không thể áp dụng được – các quyết định cá nhân phải được đưa ra. Phương pháp tắc mạch hóa chất qua động mạch có thể được cung cấp cho những bệnh nhân có khối u gan kháng hóa trị để chăm sóc giảm nhẹ hoặc có khả năng đạt được khả năng phẫu thuật cắt bỏ và do đó chữa khỏi bệnh. Thông tin về tính khả thi hoặc tác dụng của các tác nhân hoặc phương pháp tiếp cận mới như

đã thảo luận ở bệnh nhân HCC người lớn không có sẵn cho HCC trẻ em. Nghiên cứu phải được thực hiện để mô tả đặc điểm cơ chế phân tử và bộ gen của HCC ở trẻ em để hỗ trợ phát triển các phương pháp điều trị mới và triển khai thuốc điều trị cá nhân hóa.

I. Tổng quát

Các khối u gan ác tính nguyên phát hiếm gặp ở trẻ em với tỷ lệ mắc khoảng 1,6 trường hợp trên một triệu trẻ em (0–14 tuổi).^{1,2} Trong khi u nguyên bào gan (HB) chiếm 80% ung thư liên quan đến gan ảnh hưởng chủ yếu đến trẻ em từ 6 tháng đến 3 tuổi, ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ít phổ biến hơn, với tỷ lệ mắc tăng theo tuổi. Chỉ khoảng 0,5%–1% tất cả các khối u ở trẻ em là HCC.^{1,2} Trong u nguyên bào gan, tỷ lệ sống sót không biến cố (EFS) và tỷ lệ sống sót chung (OS) đã tăng từ khoảng 30% trong những năm 1970 lên 70%–90% hiện nay, đặc biệt là do những tiến bộ của phác đồ hóa trị và phương pháp phẫu thuật.³ Trong HCC, kết quả với khối u không thể cắt bỏ đặc biệt là khá âm ảm.

Trái ngược với người lớn, ở phần lớn trẻ em hoặc thanh thiếu niên, không có yếu tố căn nguyên nào được phát hiện. Tuy nhiên, ở những vùng có tỷ lệ nhiễm vi-rút viêm gan B (HBV) phổ biến cao, nguy cơ HCC trong đời ở những người mang HBV mạn tính được ước tính là 10%–25%.⁴ Ví dụ, ở Đài Loan và Hồng Kông, 100% và 64% tương ứng, trong số trẻ em bị HCC là người mang HBV mạn tính. Có thể kỳ vọng rằng tiêm chủng phổ cập cho trẻ sơ sinh sẽ có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc HCC.^{5,6} Chỉ một số ít trường hợp HCC có liên quan đến xơ gan hoặc các bệnh gan mạn tính khác như bệnh dự trữ glycogen loại III, tyrosinemia loại I, bệnh Wilson, hoặc hẹp đường mật. Điều này chỉ ra rằng cơ chế bệnh sinh của HCC ở trẻ em khác so với ở người lớn.^{7–9}

Quản lý HCC vẫn còn khó khăn vì phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn là nền tảng để chữa khỏi. Tuy nhiên, trong HCC ở trẻ em, <20% bệnh nhân được coi là đủ điều kiện để khởi đầu cắt bỏ. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện bằng cách sử dụng các kết hợp khác nhau của các tác nhân hóa trị liệu để giảm tải khối u, từ đó giúp bệnh nhân trở thành những ứng cử viên phù hợp để cắt bỏ. Trước đây, bệnh nhân HCC được điều trị theo phác đồ giống như bệnh nhân HB, và do đó, chủ yếu, cisplatin, doxorubicin, carboplatin, 5-fluorouracil và vincristin đã được sử dụng.^{1,10} Tuy nhiên, cho đến nay, không có dữ liệu thuyết phục nào cho thấy cách tiếp cận này dẫn đến một lợi ích cho sự sống còn.

EFS và OS trong 3 năm đối với trẻ em được cắt bỏ hoàn toàn khối u trước đó và dùng hai đợt carboplatin (200 mg/m²/ngày x 4) và etoposide (100 mg/m²/ngày x 4) lần lượt là 72% và 89%, trong nghiên cứu HB99 (1999–2008)¹¹ do Hiệp hội Ung thư Nhi khoa và

Huyết học Đức (GPOH) thực hiện. Tuy nhiên, tiên lượng vẫn còn kém, với tỷ lệ EFS và OS 3 năm là 12% và 20% ở những bệnh nhân mắc bệnh không thể phẫu thuật hoặc di căn. Tăng cường hóa trị liệu trước phẫu thuật với hai đợt carboplatin và etoposide, sau đó là hai đợt carboplatin liều cao (500 mg/m²/d x 4) và etoposide (300 mg/m²/d x 4) với ghép tế bào gốc tự thân không chuyển thành tỷ lệ khả năng hoạt động thỏa đáng, EFS hoặc OS.

Những phát hiện tương tự đã được báo cáo bởi Nghiên cứu u nguyên bào gan giữa các nhóm ở Bắc Mỹ (INT-0098) (1989–1992).¹² EFS 5 năm (OS) cho bệnh nhi (26/46 bệnh nhân ≥ 10 tuổi) có khối u không thể phẫu thuật trước là 8% (23%) và đối với những người bị di căn là 0% (19%). Không có sự khác biệt dựa trên việc trẻ dùng cisplatin (90 mg/m²/ngày trên d0) và doxorubicin (20 mg/m²/ngày x 4 từ d2) hay cisplatin (90 mg/m² trên d0), 5-fluorouracil (600 mg) /m² trên d2) và vincristine (1,5 mg/m² trên d2)..

Điều quan trọng là, Nghiên cứu Ung thư gan Nhi khoa đầu tiên của Hiệp hội Quốc tế (nghiên cứu SIOPEL-1, 1990–1994)¹ đã chứng minh rằng HCC ở trẻ em (4–15 tuổi, trung bình: 12 tuổi) có thể nhạy cảm với hóa trị. Họ đã chứng minh điều này bằng cách chỉ ra rằng 49% trẻ em phản ứng với cisplatin (80 mg/m² trên d1) và doxorubicin (30 mg/m²/d trên d2+3) (PLADO). Tuy nhiên, khi cân nhắc rằng việc cắt bỏ hoàn toàn là nền tảng của việc chữa khỏi bệnh, thì chỉ có 36% được cắt bỏ hoàn toàn khối u và do đó EFS 5 năm chỉ là 17%. Nỗ lực tiếp theo (nghiên cứu SIOPEL-2, 1995–1998)^{10,13} đã thử chuyển đổi nhanh giữa cisplatin (80 mg/m² trên d1) và carboplatin (500 mg/m² trên d1)/doxorubicin (30 mg/m²/d trên d2+3) (SuperPLADO) 14 ngày một lần, nhưng điều này không cải thiện tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị liệu trước phẫu thuật (46%), và do đó cũng không cải thiện OS 3 năm (22%).

Vì vậy, cho đến nay, đối với trẻ em có khối u gan không thể phẫu thuật và/hoặc di căn, việc cắt bỏ hoàn toàn (và do đó EFS và OS) vẫn không cải thiện mặc dù các chiến lược khác nhau đã được thử. Sorafenib là chất ức chế một số kinase protein tyrosine như VEGFR, PDGFR và Raf kinase.^{14–16} Trong các mô hình tiền lâm sàng, sorafenib đã chứng minh hoạt tính chống khối u một mình và kết hợp với, ví dụ, doxorubicin, gemcitabine và cisplatin.^{17, 18} Ở những bệnh nhân trưởng thành bị HCC tiến triển, sorafenib đã cải thiện đáng kể cả thời gian tiến triển khối u và hệ điều hành từ trung bình lần lượt là 2,8 đến 5,5 tháng và từ 7,9 đến 10,7 tháng so với giả dược.

Tác dụng phụ độ 3 quan trọng nhất là tiêu chảy, phản ứng da tay-chân và mệt mỏi.¹⁹ Do đó, sorafenib đã trở thành liệu pháp tiêu chuẩn cho bệnh nhân trưởng thành mắc HCC.²⁰ Hơn nữa, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, giai đoạn II kết hợp sorafenib với doxorubicin, thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) tốt hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng sorafenib và doxorubicin so với những bệnh nhân dùng doxorubicin và giả dược (trung bình: 4,8 so với 8,6 tháng).^{21,22} Hơn nữa, tỷ lệ giảm khối u đạt được là 62% so với 29% bệnh nhân. Tác dụng này có thể là do việc kết hợp sorafenib với doxorubicin làm tăng giá trị trung bình của doxorubicin C_{max} và diện tích dưới đường cong lần lượt là 33% và 21%.²³

Trong nghiên cứu gần đây với 12 trẻ em (bảy trẻ mắc khối u gan không thể cắt bỏ, 7–16 tuổi), người ta đã chứng minh rằng sorafenib (244–602 mg/m²/d, trung bình: 288 mg/m²/d) được thêm vào PLADO là một lựa chọn điều trị mới đầy hứa hẹn với phản ứng da tay-bàn chân là độc tính có liên quan nhất.²⁴ Với sự kết hợp này, bốn trong số

bảy trẻ mắc khối u gan không thể phẫu thuật đã đạt được phản ứng một phần (PR), hai bệnh ổn định và một bệnh tiến triển. Ba bệnh nhân còn sống mà không có dấu hiệu của khối u sau khi cắt bỏ hoàn toàn khối u vào thời điểm 12 tháng (với hóa trị liệu xếp thứ hai sau hai liệu trình sorafenib và PLADO), 12 tháng và 18 tháng (cả hai bệnh nhân đều có sáu liệu trình sorafenib và PLADO), tương ứng, sau lần điều trị chính chẩn đoán. Nồng độ α -fetoprotein tăng cao thấy ở bốn bệnh nhân lúc chẩn đoán đã giảm rõ rệt sau hai đợt điều trị. Kể từ đó, một số chuyên gia về khối u gan ở trẻ em đã khuyến nghị PLADO với sorafenib như một liệu pháp hóa trị “tiêu chuẩn”.

Vì vậy, có những thách thức lớn cần giải quyết đối với bệnh nhân nhi mắc HCC, cụ thể là: 1) Tiêu chuẩn chăm sóc ở trẻ em mắc HCC mới được chẩn đoán trước đó với phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn là gì: quan sát so với sorafenib so với PLADO so với PLADO và sorafenib? 2) Các lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân mới được chẩn đoán có khối u không thể cắt bỏ và/hoặc bệnh di căn là gì? 3) Có những cách tiếp cận mới đối với HCC ở trẻ em không? 4) Có phải tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chí của Milan về ghép gan không? và 5) Thuyên tắc hóa trị xuyên động mạch (TACE) có đóng vai trò gì ở bệnh nhân nhi không?

II. Chăm sóc tiêu chuẩn với việc cắt bỏ hoàn toàn trước: quan sát so với sorafenib, so với PLADO, so với PLADO và sorafenib?

Katzenstein và cộng sự¹² đã báo cáo EFS 5 năm là 88% ở những bệnh nhân được cắt bỏ hoàn toàn HCC được điều trị bằng cisplatin, 5-fluorouracil và vincristine hoặc PLADO (n=8). Nghiên cứu HB99 của Đức¹¹ đã sử dụng hai chu kỳ carboplatin/etoposide sau phẫu thuật, chuyển thành xác suất EFS và OS 5 năm lần lượt là 72% và 89% (n=14). Do đó, dường như không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót dựa trên hóa trị liệu được sử dụng. Liệu sorafenib sau phẫu thuật có lợi ích sống sót hay không vẫn chưa rõ ràng. Ở người lớn, gần đây người ta đã chứng minh rằng sorafenib không hiệu quả như một phương pháp điều trị bổ trợ sau khi cắt bỏ hoặc cắt bỏ.²⁵ Một đáp ứng hóa trị liệu nâng cao đối với sorafenib và PLADO đã được chứng minh ở một số nhỏ bệnh nhân mắc PLADO và sorafenib tiến triển, và thậm chí ở nghiên cứu hai cánh tay, sẽ không bao giờ khả thi trong một khoảng thời gian tương đương .

Vì vậy, chỉ có thể đưa ra khuyến nghị. Các chuyên gia về khối u gan ở trẻ em hiện khuyến cáo rằng trẻ em bị HCC nên dùng PLADO có hoặc không có sorafenib, vì các chế độ điều trị tích cực hơn không mang lại kết quả tốt hơn. Nhưng vai trò của hóa trị

liệu sau phẫu thuật và số lượng (PLADO trong hai hoặc bốn chu kỳ? sorafenib hoàn toàn hay trong 6 hoặc 12 tháng?) đối với bệnh ở giai đoạn I đã chứng tỏ độ nhạy cảm với hóa trị liệu ở bệnh nhân nhi vẫn chưa được biết.

III. Các lựa chọn điều trị hiện tại ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán có khối u không thể cắt bỏ và/hoặc bệnh di căn

Bệnh nhân nhi bị HCC không thể cắt bỏ hoặc di căn chủ yếu sẽ không sống sót trừ khi bệnh có thể được cắt bỏ. Đưa ra bằng chứng từ trước rằng HCC ở trẻ em đáp ứng với hóa trị ở gần 50% bệnh nhân (Bảng 1), PLADO đã được coi là hóa trị tiêu chuẩn. Tăng cường các tác nhân bạch kim và doxorubicin, như trong nghiên cứu SIOPEL 2 và 3,13 không giúp cải thiện tỷ lệ sống sót. Tuy nhiên, tỷ lệ EFS 5 năm vẫn duy trì trong khoảng 10%–34% do đáp ứng hầu như không chuyển thành phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn. Cần thu nhỏ khối u tốt hơn để tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật. Hy vọng rằng, sorafenib cùng với PLADO sẽ cải thiện tỷ lệ có thể cắt bỏ, EFS và OS.²⁴ Trong một nghiên cứu đa trung tâm được công bố gần đây từ Pháp, 204 người trưởng thành bị HCC tiến triển đã nhận được gemcitabine (1.000 mg/m² trên d1) và oxaliplatin (100 mg/m² trên d2) (GEMOX), với tỷ lệ đáp ứng đầy hứa hẹn và tỷ lệ kiểm soát khối u lần lượt là 22% và 66%.²⁶ Ở 44% bệnh nhân, độc tính độ 3–4 đã được báo cáo, đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính,

Bảng 1: Đáp ứng với hóa trị liệu và tỷ lệ cắt bỏ trong các thử nghiệm nhi khoa khác nhau

Thử nghiệm	Hóa trị liệu	Tỷ lệ đáp ứng điều trị	Tỷ lệ cắt bỏ
INT 0098 ¹²	PLADO vs C5v	21% (8/38)	5%(2/38)
SIOPEL I ¹	PLADO	49% (18/32)	63%(12/19)
SIOPEL 2 ¹⁰	Cisplatin, carboplatin, doxorubicin	50% (29/58)	44% (14/32)
HB99 (GPOH) ¹¹	Carboplatin and etoposide with autologous stem cell transplation	47% (7/15)	36% (8/22)
PLADO/sorafenib ²⁴	Cisplatin, doxorubicin, sorafenib	57% (4/7)	29% (2/7)

Lưu ý: PR được xác định theo tiêu chí RECIST là thể tích khối u giảm ít nhất 30% bằng các phương thức hình ảnh liên quan đến việc giảm giá trị α -fetoprotein.

Chữ viết tắt: PR, đáp ứng một phần; PLADO, cisplatin và doxorubicin; RECIST, Tiêu chí đánh giá

đáp ứng trong khối u rắn

giảm tiêu cầu, nhiễm độc thần kinh và tiêu chảy. Trong một cuộc khảo sát hồi cứu trong cộng đồng khối u gan quốc tế, đáp ứng với GEMOX là 30% ở những bệnh nhi được điều trị trước đó rất nhiều (giao tiếp cá nhân). Thêm GEMOX vào sorafenib (n=83) làm tăng tỷ lệ PFS trong 4 tháng từ 54% lên 61% và thời gian sống thêm trung bình từ 13 đến vài tháng.²⁷ Williet và cộng sự²⁸ đã mô tả một người đàn ông 61 tuổi bị HCC và di căn hạch bạch huyết được điều trị bằng sorafenib và GEMOX, bệnh nhân đã đạt được PR và giảm α -fetoprotein xuống mức bình thường. Việc điều trị dẫn đến một cuộc phẫu thuật chữa bệnh. Trải nghiệm trong GPOH với GEMOX được cung cấp 14 ngày một lần với sorafenib hỗ trợ thêm rằng phác đồ này đáng được đánh giá trong một nghiên cứu tiền cứu ở bệnh nhân nhi.

Tuy nhiên, các loại thuốc hiệu quả mới bên cạnh các loại hóa trị liệu thông thường (ví dụ: PLADO, GEMOX và sorafenib) chắc chắn là cần thiết với mục tiêu đạt được tỷ lệ đáp ứng cao hơn, do đó chuyển thành tỷ lệ phẫu thuật cắt bỏ cao hơn.

IV. Tác nhân mới trong HCC nhi khoa

Vì người ta tin tưởng mạnh mẽ rằng HCC ở trẻ em là một bệnh sinh học khác, kết quả từ các nghiên cứu trên quần thể người lớn không thể được dịch sang trẻ em một cách đơn giản.^{7,8} Đáp ứng tốt hơn với hóa trị liệu ở bệnh nhân nhi có thể là do tỷ lệ cao hơn nhiều” de novo” và chức năng gan bình thường. Ngoài ra, ở trẻ lớn hơn và trẻ vị thành niên, một thực thể được gọi là khối u tế bào gan chuyển tiếp đã được quan sát, được tạo thành từ các tế bào giống như u nguyên bào gan nhạy cảm với hóa trị liệu, các tế bào tương tự như của HCC và các dạng tế bào trung gian.²⁹ Người trẻ tuổi thường xuất hiện biến thể mô học fibrolamellar hơn.³⁰ Người ta cho rằng biến thể này có tiên lượng thuận lợi hơn, nhưng gần đây người ta đã chứng minh rằng OS dài hạn tương tự như đối với HCC.³¹

Vì HCC là các khối u có nhiều mạch máu với mức độ VEGF tăng lên, nên các phương pháp chống tạo mạch đại diện cho một chiến lược điều trị mới tiềm năng. Ở người lớn, nhưng không phải ở trẻ em, các thuốc chống tạo mạch khác ngoài sorafenib đã được thử nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng, ví dụ: sunitinib, brivanib, bevacizumab và ramucirumab. với các tác dụng phụ bao gồm giảm tiêu cầu và giảm bạch cầu trung tính.³³ Bevacizumab là tác nhân hứa hẹn nhất, cho thấy đáp ứng khách

quan ở sáu trong số 46 bệnh nhân (13%) và tỷ lệ PFS là 65% sau 6 tháng.³⁴ Kết hợp với erlotinib (chất ức chế EGFR), tỷ lệ phản hồi là 25% đã được báo cáo.³⁵ Mặc dù có những kết quả đầy hứa hẹn ban đầu, vẫn chưa có kế hoạch cho nghiên cứu Giai đoạn III với bevacizumab.

Các chất ức chế EGFR (ví dụ: erlotinib hoặc cetuximab),³² chất ức chế mTor (ví dụ: sirolimus),³⁶ và chất ức chế MEK (ví dụ: selumetinib)³⁷ như là các tác nhân đơn lẻ không chứng minh được hoạt tính chống khối u đáng kể. Con đường HGF/c-MET đã được xác định là có vai trò quan trọng trong sự tiến triển của khối u, sự hình thành mạch và sự xuất hiện của di căn trong HCC. Sự biểu hiện im lặng c-Met trong các dòng tế bào và mô hình tiền lâm sàng đã được chứng minh là có tác dụng ức chế sự phát triển của HCC.³⁸ Tuy nhiên, chỉ ở những bệnh nhân có biểu hiện MET cao, tivantinib, một chất ức chế tyrosine kinase chọn lọc, mới đạt được thời gian tiến triển trung bình dài hơn đáng kể (1,4 so với 2,7 tháng), PFS (1,4 so với 2,2 tháng) và tỷ lệ sống sót chung (3,8 so với 7,2 tháng).³⁹ Cabozantinib (XL184), một chất ức chế tyrosine kinase kép có hoạt tính chống lại c-MET, VEGFR2 và RET, đã chứng minh một khối u tỷ lệ kiểm soát ở tuần thứ 12 là 71% trong một nghiên cứu ngẫu nhiên ở Giai đoạn II.⁴⁰ Một đứa trẻ 10 tuổi được điều trị HCC tái phát thuyên giảm hoàn toàn bằng cabozantinib như một liệu pháp duy trì trong 12 tháng. Hai tháng sau, bệnh nhi lại tái phát ở phổi.

Phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch đã được trình bày như một lựa chọn điều trị mới đáng khích lệ cho các khối u ác tính khác nhau bao gồm cả HCC. Chặn PD-1 bằng một kháng thể cụ thể đã được chứng minh là khuếch đại chức năng tế bào T và tăng cường tác dụng chống ung thư.⁴¹ HCC được biết đến là một loại ung thư liên quan đến viêm nhiễm và do đó có thể sinh miễn dịch.⁴² Tái điều hòa PD-1 và điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 (PD-L1) trong HCC có liên quan đến tiên lượng xấu.^{43,44} Trong một nghiên cứu Giai đoạn I/II, phong tỏa PD-1 bằng nivolumab cho thấy phản ứng hoàn toàn ở hai trong số 39 bệnh nhân (5%) và PR ở bảy (18%) bệnh nhân. Tỷ lệ sống sót là 72% sau 6 tháng.⁴⁵ Những dữ liệu ban đầu này hỗ trợ việc tiếp tục khám phá nivolumab trong HCC. Cậu bé 10 tuổi nói trên đã được điều trị tái phát lần thứ hai bằng nivolumab và đã đạt được phản ứng lâm sàng đáng kể nhưng tạm thời.

Các nghiên cứu hiện tại về bệnh ung thư ở người trưởng thành đang được tiến hành, kết hợp các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch với liệu pháp nhắm mục tiêu hoặc các tác nhân hóa trị liệu như anthracycline hoặc gemcitabine vì chúng cũng có thể điều

chính sự tăng sinh tế bào T và thúc đẩy quá trình chết tế bào do miễn dịch.^{41,46,47} Điều này có ý nghĩa vì đơn trị liệu với các tác nhân nhắm mục tiêu đã chứng minh tỷ lệ đáp ứng được cải thiện nhưng thời gian tiến triển của khối u bị hạn chế, trong khi đơn trị liệu phong tỏa điểm kiểm tra đường như có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhưng PFS kéo dài.⁴⁸

Thật không may, thông tin về tính khả thi hoặc tác dụng của những tác nhân mới đó không có sẵn cho HCC ở trẻ em. Do đó, các thử nghiệm giai đoạn I/II là rất cần thiết đối với HCC ở trẻ em.

V. Ghép gan theo tiêu chí Milan?

Chỉ định ghép gan ở người lớn được giới hạn theo tiêu chí Milan, nghĩa là bằng chứng về một khối u duy nhất có kích thước <5 cm hoặc không quá ba ổ với mỗi ổ không quá 3 cm và không có sự xâm lấn mạch máu hoặc tổn thương ngoài gan.⁴⁹ Hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tiêu hóa, Gan và Dinh dưỡng Hoa Kỳ khuyến cáo rằng chỉ định ghép gan ở trẻ em HCC phải được thảo luận riêng cho từng bệnh nhân. Về nguyên tắc, ghép gan nên được xem xét ở trẻ em không có khối u ngoài gan hoặc xâm lấn mạch máu lớn trên hình ảnh X quang, bất kể kích thước của tổn thương hoặc số lượng tổn thương.⁵⁰ Các ca ghép thành công đã được thực hiện ở trẻ em với các tiêu chí tự do hơn, thậm chí ở những bệnh nhân bị HCC lớn, đa ổ, tổn thương vi thể mạch máu, hoặc khối u ngoài gan hạn chế.^{51–53}

Một phân tích tổng hợp cho thấy tỷ lệ tái phát thấp hơn và EFS và OS dài hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sirolimus so với chất ức chế calcineurin sau ghép gan đối với HCC.⁵⁴

Tóm lại, tiêu chí Milan không áp dụng cho trẻ em bị HCC. Các quyết định cá nhân cho việc cấy ghép gan phải được thực hiện.

VI. TACE ở bệnh nhi HCC

TACE giảm nhẹ là một thủ tục tiêu chuẩn ở người lớn bị HCC đơn độc hoặc đa ổ mà không có di căn ngoài gan. Tuy nhiên, ở trẻ em, chỉ có một vài trường hợp được báo cáo. Trở lại năm 2000, Malogolowkin và cộng sự⁵⁵ đã báo cáo rằng tất cả 11 trẻ em (18 tháng tuổi đến 14 tuổi) mắc các khối u gan kháng hóa trị, không thể cắt bỏ (ba trẻ mắc HCC) đều đáp ứng – 5 trẻ (một trẻ mắc HCC) đã được phẫu thuật cắt bỏ và 3 trẻ sống sót. Kết luận là TACE với hỗn dịch cisplatin, doxorubicin và mitomycin trộn với lipiodol là khả thi, dung nạp tốt và hiệu quả trong việc đạt được khả năng phẫu thuật cắt bỏ ở bệnh nhi. Những kết quả đáng khích lệ này đã được xác nhận bởi Czauderna và cộng sự⁵⁶ (năm bệnh nhân, 1–12 tuổi, một người mắc HCC).

Do đó, TACE có thể được cung cấp cho những bệnh nhân có khối u gan kháng hóa trị để chăm sóc giảm nhẹ hoặc thậm chí với mục tiêu đạt được khả năng phẫu thuật cắt bỏ và chữa khỏi bệnh.

VII.Kết luận

Nghiên cứu phải được thực hiện để mô tả các cơ chế phân tử và bộ gen của HCC ở trẻ em để hỗ trợ phát triển các phương pháp điều trị mới và triển khai y học cá nhân hóa. Hiện tại, nên bắt đầu các nghiên cứu lâm sàng để đánh giá bevacizumab kết hợp với hóa trị liệu tiêu chuẩn (PLADO hoặc GEMOX với sorafenib), các chất ức chế c-met như cabozantinib trong các khối u có biểu hiện MET cao và các chất phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch như nivolumab.

References

1. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol*. 2002;20:2798–2804.
2. Litten JB, Tomlinson GE. Liver tumors in children. *Oncologist*. 2008;13:812–820.
3. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:19–28.
4. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma, present and future. *Clin Liver Dis*. 2011;15:223–243.
5. Chen WJ, Lee JC, Hung WT. Primary malignant tumour of the liver in infants and children in Taiwan. *J Pediatr Surg*. 1988;23:457–461.
6. Chan KL, Fan ST, Tam PK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Paediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2002;8:13–17.
7. Chen JC, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, Hung WT, Lee PH. Hepatocellular carcinoma in children: clinical review and comparison with adult cases. *J Pediatr Surg*. 1998;33:1350–1354.
8. Czauderna P. Adult type vs. Childhood hepatocellular carcinoma—are they the same or different lesions? Biology, natural history, prognosis, and treatment. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:519–523.
9. Buendia MA. Genetic alterations in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: common and distinctive aspects. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:530–535.
10. Czauderna P, Maibach R, Aronson D, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the second prospective study of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP): SIOPEL 2. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:269.
11. Schmid I, Albert MH, Häberle B, et al. HB99–Hepatozelluläre Karzinome: Behandlungsergebnisse und neue Konzepte [HB99 hepatocellular carcinomas: treatment results and new concepts]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2008;156:412. German.
12. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children’s Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2789–2797.
13. Murawski M, Weeda VW, Maibach R, et al. Hepatocellular carcinoma in

children: does modified platinum- and doxorubicin-based chemotherapy increase tumor resectability and change outcome? Lessons learned from the SIOPEL 2 and 3 studies. *J Clin Oncol*. 2016;34:1050–1056.

14. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:11–22.
15. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*. 2004;64:7099–7109.
16. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*. 2006;66:11851–11858.
17. Carter CA, Chen C, Brink C, et al. Sorafenib is efficacious and tolerated in combination with cytotoxic or cytostatic agents in preclinical models of human non-small cell lung carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59:183–195.
18. Vincent P, Zhang X, Chen C, et al. Chemotherapy with the raf kinase inhibitor BAY43-9006 in combination with irinotecane, vinorelbine, or gemcitabine is well tolerated and efficacious in preclinical xenograft models. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:a1900.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–390.
20. Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J, et al. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:391–398. Schmid and von Schweinitz
21. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox J, et al. Final results from a Phase II (PhII), randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin (SflfID) versus placebo plus doxorubicin (PflfID) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma. Presented at: Gastrointestinal Cancers Symposium: American Society of Clinical Oncology; 2008; Orlando, FL: a128.
22. Takimoto CH, Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61:535–548.
23. Richly H, Schultheis B, Adamietz IA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a Phase I extension trial. *Eur J Cancer*. 2009;45: 579–587.

24. Schmid I, Häberle B, Albert, MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:539–544.
25. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1344–1354.
26. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol*. 2013;58:81–88.
27. Assenat E, Boige V, Thézenas S. Sorafenib (S) alone versus S combined with gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): final analysis of the randomized Phase II GONEXT trial (UNICANCER/FFCD PRODIGE 10 trial). *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl):abstract 4028.
28. Williet N, Dubreuil O, Boussaha T, et al. Neoadjuvant sorafenib combined with gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2255–2258.
29. Zimmermann A, Perilongo G, editors. *Pediatric Liver Tumors*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. ISBN 978-3-642-14503-2.
30. Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular carcinoma in the pediatric population: a population based clinical outcomes study involving 257 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011). *HPB Surg*. 2015;2015:670728.
31. Weeda VB, Murawski M, McCabe AJ, et al. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *Eur J Cancer*. 2013;49:2698–2704.
32. Zhu AX. New agents on the horizon in hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5:41–50.
33. Cheng A, Kang Y, Lin D, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):abstract 4000.
34. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:2992–2998.
35. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:843–850.
36. Zhu A, Abrams T, Miksad R, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2011;117:5094–5102.
37. O’Neil B, Goff LW, Kauh JS, et al. Phase II study of the mitogenactivated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:2350–2356.

38. Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2310–2318.
39. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebocontrolled Phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:55–63.
40. Cohn A, Kelley R, Yang T, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in hepatocellular carcinoma patients (pts): results from a Phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl 4): abstract 261.
41. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):237–251.
42. Hato T, Goyal L, Greten TF, Duda DG, Zhu AX. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions. *Hepatology.* 2014;60:1776–1782.
43. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366: 2443–2454.
44. Zheng P, Zhou Z. Human cancer immunotherapy with PD-1/PD-L1 blockade. *Biomark Cancer.* 2015;7(Suppl 2):15–18.
45. El-Khoueiry AE, Melero I, Crocenzi TS, et al. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl):abstract LBA101.
46. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, et al. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest.* 2008;118: 1991–2001.
47. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr1⁺/CD11b⁺ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6713–6721.
48. Prieto PA, Reuben A, Cooper ZA, Wargo JA. Targeted therapies combined with immune checkpoint therapy. *Cancer J.* 2016;22:138–146.
49. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 2):44–57.
50. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology.* 2014;60:362–398.
51. Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P, et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma. Do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplant.* 2009;13(6):682–692.
52. Malek MM, Shah SR, Atri P, et al. Review of outcomes of primary liver cancers in children: our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery.* 2010;148:778–782.
53. Beaunoyer M, Vanatta JM, Ogihara M, et al. Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. *Pediatr Transplant.* 2007;11:655–660.

54. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:411–419.
55. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Ortega JA. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol.* 2000;18:1279–1284.
56. Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, et al. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:825–828