

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

BS. CKII Lâm Quốc Trung

Phụ trách khoa Hóa trị Ung thư – BV Đại học Y Dược TP.HCM

Globocan 2022: Việt Nam

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths			
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk
Breast	24 563	1	38.0	4.1	10 008	4	14.7	1.6
Liver	24 502	2	20.2	2.4	23 333	1	19.3	2.3
Lung	24 426	3	20.3	2.5	22 597	2	18.7	2.3
Colorectum	16 835	4	13.9	1.7	8 454	5	6.8	0.80
Stomach	16 277	5	13.4	1.6	13 264	3	10.9	1.3

Ung thư gan đứng **thứ 2** về tỷ lệ mắc, đứng **thứ 1** về tỷ lệ tử vong ở cả 2 giới
tử suất ~ tỷ lệ mắc mới



Tiên lượng sống còn cho bệnh nhân HCC vẫn rất kém, đặc biệt khi bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa di căn và có thể trạng kém ^{1,2}

Chỉ khoảng **22%** bệnh nhân HCC quá chỉ định phẫu thuật còn sống tại thời điểm 3 năm³



Mục tiêu điều trị: Kéo dài sống còn dài hạn cho bệnh nhân uHCC

1. EASL. *J Hepatol* 2018;69:182–236.

2. Hsu CY, et al. *Hepatology* 2013;57:112–119.

2 3. Strás W, et al. *Med Sci Monit* 2021;27:e931856.

Phần lớn bệnh nhân UTBMTBG được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa và có tiên lượng xấu

Table 1: Disease stage at diagnosis at the five biggest cancer hospitals

Site of cancer	Stage I, II		Stage III, IV		Total
	Cases	%	Cases	%	
Breast	2,009	50.5	1,968	49.5	3,977
Colorectum	407	32.2	859	67.8	1,266
Cervical	439	46.0	515	54.0	954
Thyroid	377	31.5	819	68.5	1,196
Nasopharynx	246	19.9	989	80.1	1,235
Lung	265	15.7	1,425	84.3	1,690
Stomach	167	13.1	1,105	86.9	1,272
Liver	147	12.2	1,055	87.8	1,202
Lymphoma	226	34.5	429	65.5	655
Esophagus	207	28.8	512	71.2	719
Other	1,019	20.0	4,077	80.0	5,096

~90%

Bệnh nhân Việt Nam được chẩn đoán ở UTBMTBG giai đoạn trễ⁴

~3%

Tiên lượng UTBMTBG tiến triển rất kém

Tỷ lệ sống còn 5 năm của BN UTBMTBG giai đoạn tiến xa⁵

1. Llovet JM et al. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:6

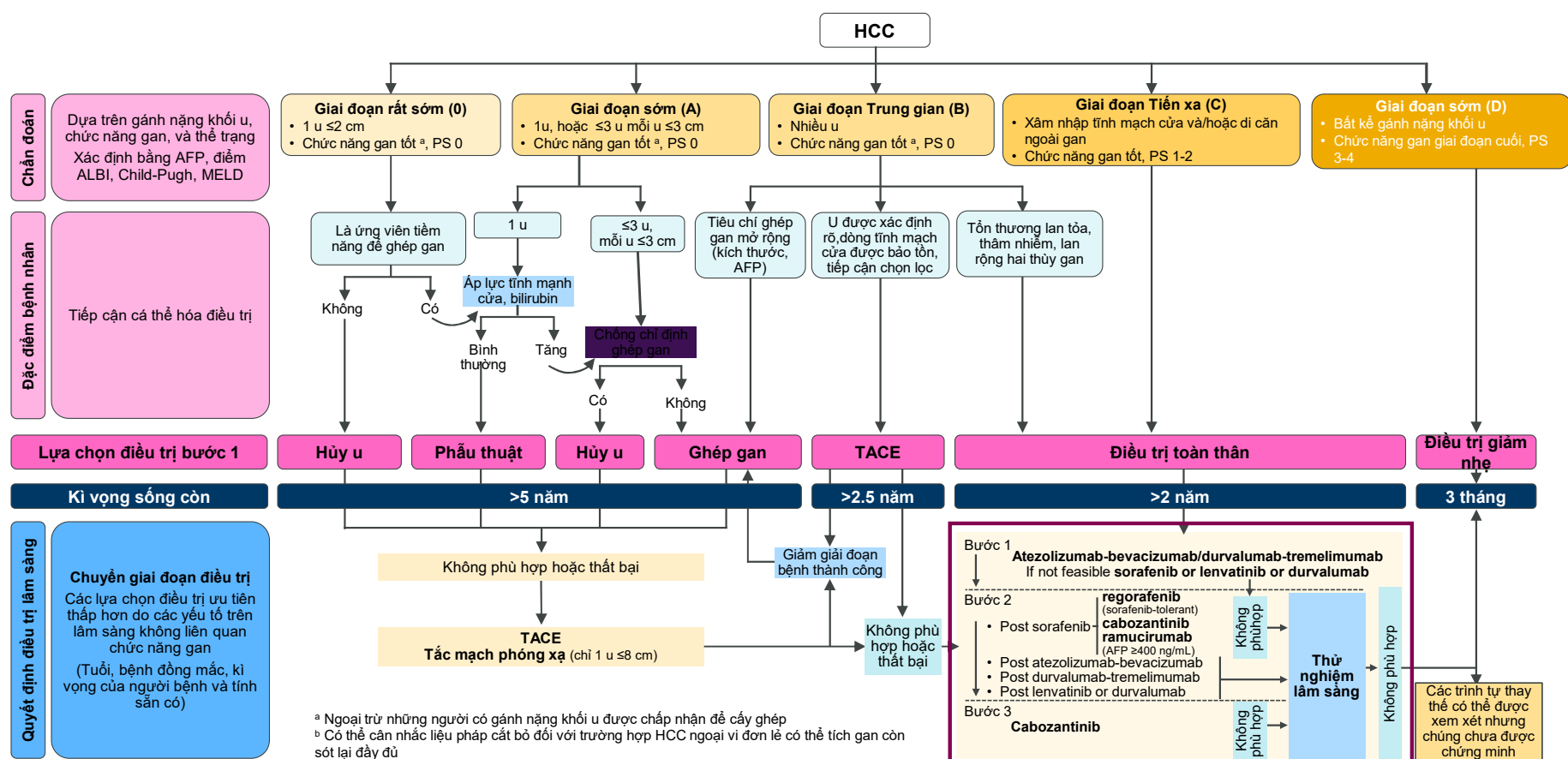
2. American Cancer Society. What is Liver Cancer? 2019. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/about/what-is-liver-cancer.html>, Accessed: December 2021.

3. Bruix J et al. Gastroenterology 2016;150:835-853; 4. Reynolds P et al. Cancer 2004;100(5):1070-1076.

4. <http://www.cancercontrol.info/cc2016/cancer-control-in-vietnam-where-we-are/>

5. SEER Cancer Stat Facts: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>, Accessed: June 2022

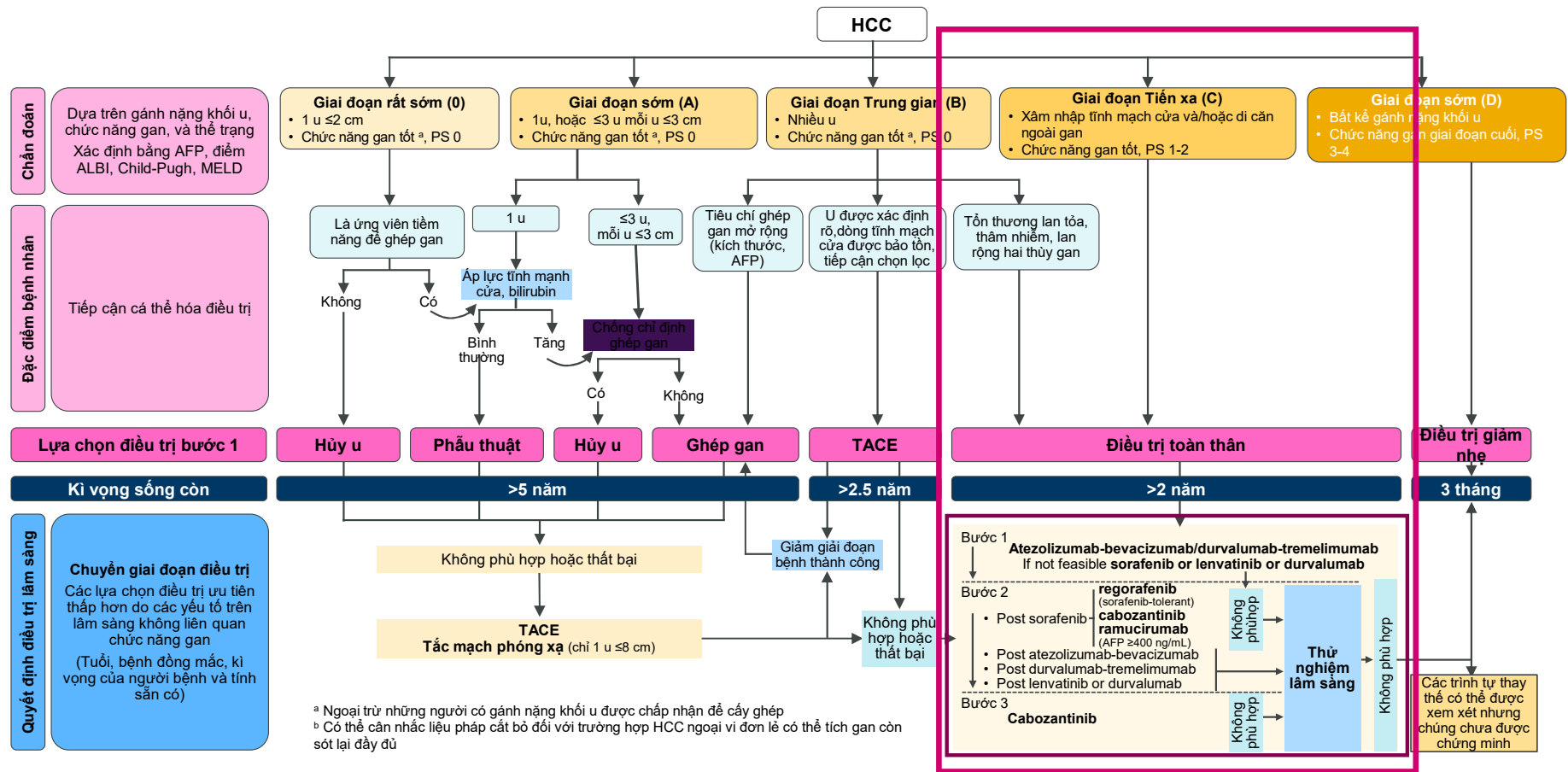
Điều trị HCC theo BCLC-2022



AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PS, performance status; TACE, transarterial chemoembolisation

GIAI ĐOẠN TIỀN XA

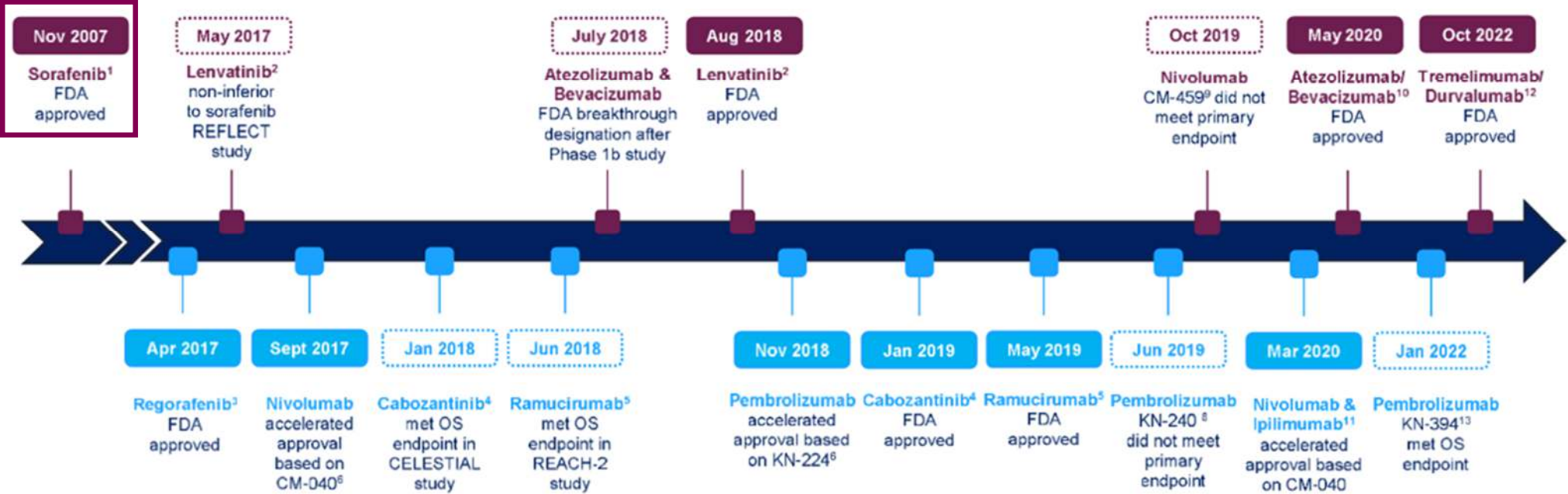
Điều trị HCC theo BCLC-2022



AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PS, performance status; TACE, transarterial chemoembolisation

Sự phát triển điều trị toàn thân của UTBMTBG giai đoạn tiến xa

First-line treatment



Second-line treatment

1. Llovet JM, et al. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378-90. 2. Kudo M et al. *Lancet* 2018; 391(10126): 1163-73. 3. Bruix J et al. *Lancet* 2017; 389(10064): 56-66. 4. Abou-Alfa GK et al. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 54-63. 5. Zhu AX et al. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282-96. 6. Zhu AX et al. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 940-52. 7. El-Khoueiry AB et al. *Lancet* 2017; 389(10088): 2492-502. 8. Finn et al. ASCO (Abs). 2019. 9. Yau et al. ESMO (abs). 2019. 10. Finn et al. NEJM. 2020;382:1894-905. 11. Yau et al. ASCO 2019. Abs 4012. 12. Abou-Alfa et al. ASCO GI. 2022. 13. Qin et al. ASCO GI. 2022

Sorafenib là thuốc nhắm trúng đích đầu tiên được phê duyệt cho điều trị bước 1 UTBMTBG không thể phẫu thuật

Nhánh sorafenib	SHARP (n=602)	PACIFIC (n=226)
Dân số	Âu Mỹ	Trung Quốc, Đài Loan và Hàn Quốc
Viêm gan B/C	19% / 29%	70.7% / 10.7%
OS	10.7 tháng	6.5 tháng
TTP	5.5 tháng	2.8 tháng
ORR	2% (PR) theo RECIST	3.3% (PR) theo RECIST
Hồ sơ an toàn	Tiêu chảy, sụt cân, hội chứng bàn tay – bàn chân, giảm phốt phát máu	Hội chứng bàn tay – bàn chân, tiêu chảy, mệt mỏi

OS (overall survival): sống còn toàn bộ;

TTP (time to progression): thời gian sống đến khi bệnh tiến triển theo RECIST;

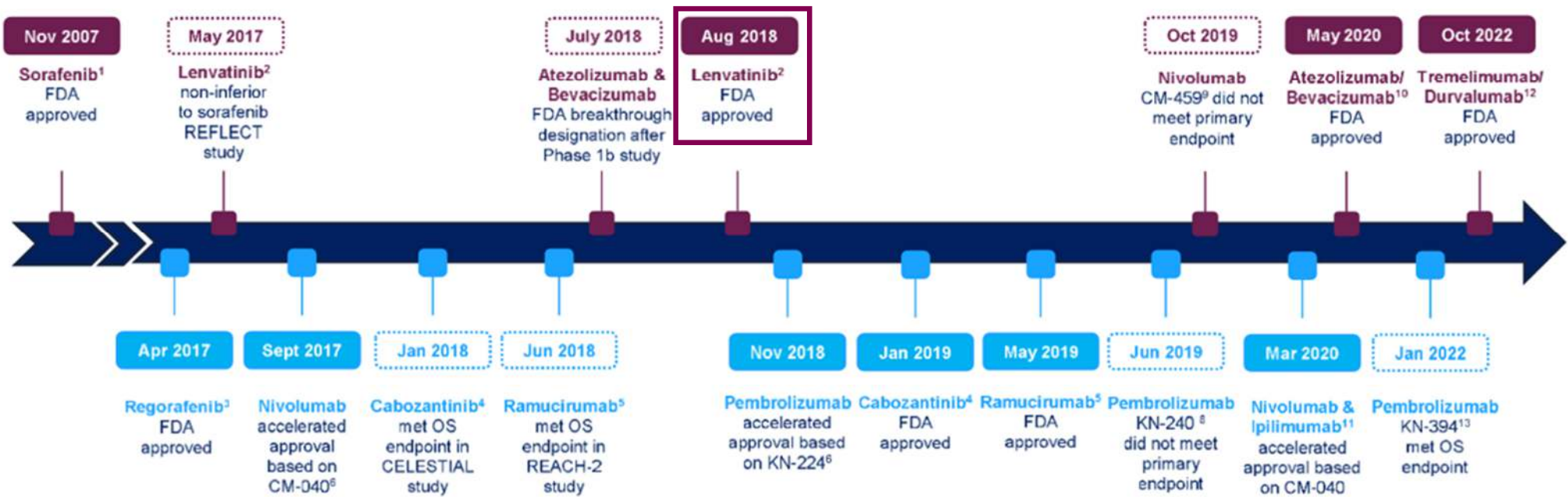
RECIST (response evaluation criteria in solid tumours): tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của khối bướu đặc;

ORR (objective response rate): tỷ lệ đáp ứng toàn bộ;

PR (partial response): tỷ lệ đáp ứng một phần.

Sự phát triển điều trị toàn thân của UTBMTBG giai đoạn tiến xa

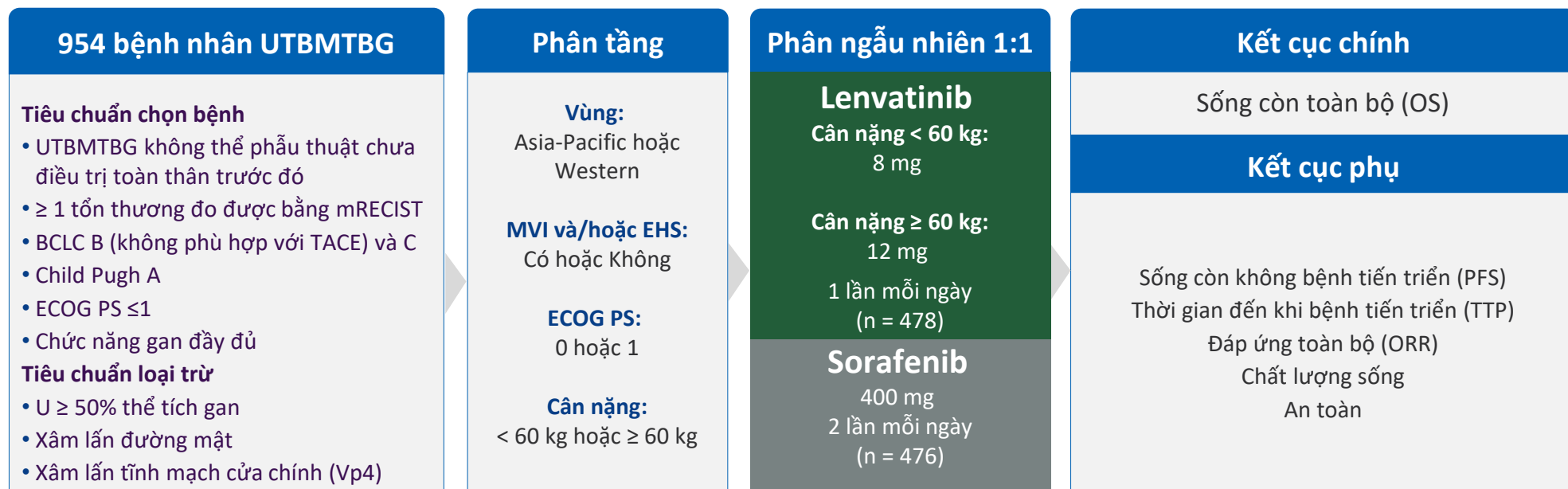
First-line treatment



Second-line treatment

1. Llovet JM, et al. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378-90. 2. Kudo M et al. *Lancet* 2018; 391(10126): 1163-73. 3. Bruix J et al. *Lancet* 2017; 389(10064): 56-66. 4. Abou-Alfa GK et al. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 54-63. 5. Zhu AX et al. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282-96. 6. Zhu AX et al. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 940-52. 7. El-Khoueiry AB et al. *Lancet* 2017; 389(10088): 2492-502. 8. Finn et al. ASCO (Abs). 2019. 9. Yau et al. ESMO (abs). 2019. 10. Finn et al. NEJM. 2020;382:1894-905. 11. Yau et al. ASCO 2019. Abs 4012. 12. Abou-Alfa et al. ASCO GI. 2022. 13. Qin et al. ASCO GI. 2022

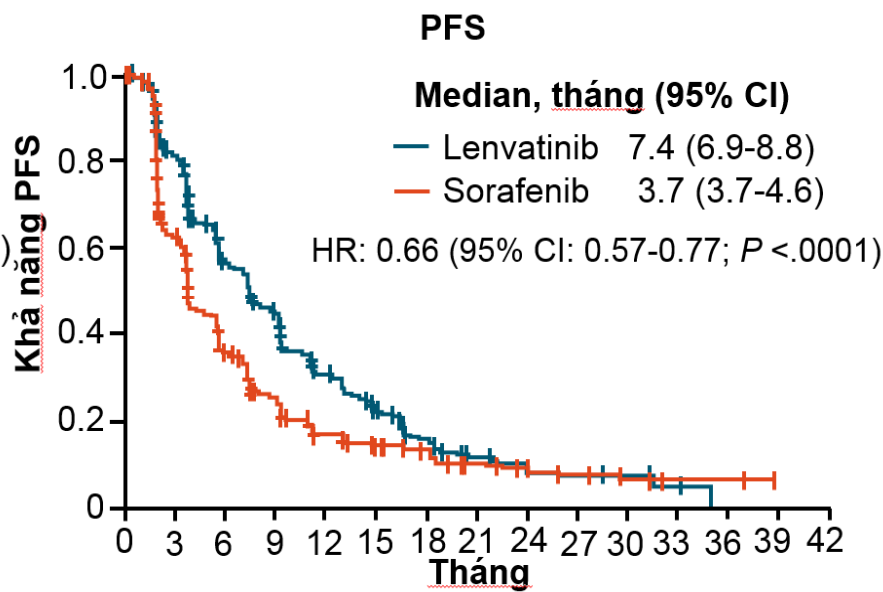
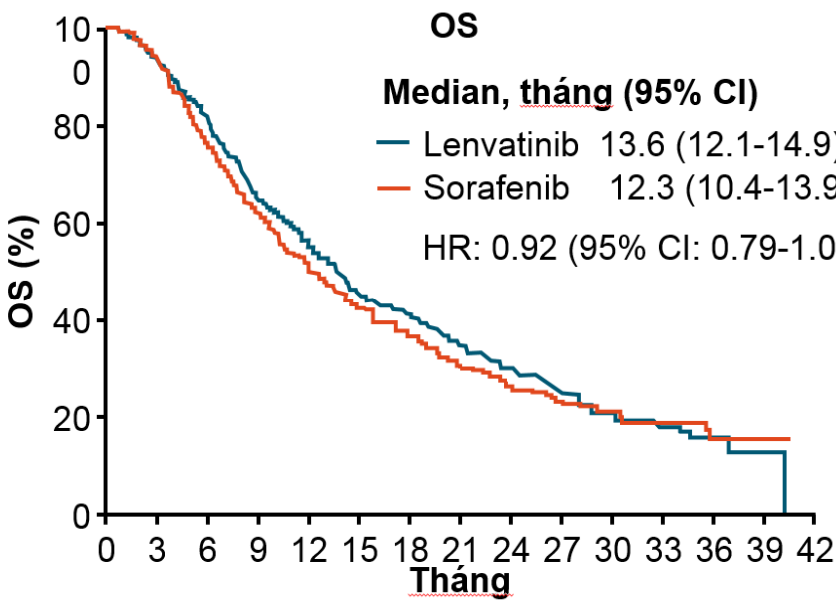
REFLECT: Nghiên cứu quốc tế, pha 3, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở (N=954)



mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours): Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của khối bướu đặc được hiệu chỉnh;
 TACE (trans arterial chemo embolization): Tắc mạch hóa chất qua động mạch gan;
 ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status): Chỉ số tổng trạng ECOG;
 MVI (Macroscopic portal Vein Invasion): Xâm lấn tĩnh mạch cửa đại thể;
 EHS (Extra Hepatic Spread): Xâm lấn ngoài gan.

REFLECT: Lenvatinib vs Sorafenib bước 1, hiệu quả trên OS và PFS

- NC ngẫu nhiên, nhãn mở, không thấp hơn phase III **lenvatinib** vs **sorafenib** / bn HCC không cắt được, chưa ĐT toàn thân trước đó, Child-Pugh A, BCLC stage B hoặc C (N = 954)



* $P < .00001$ vs sorafenib.

Kudo. Lancet. 2018;391:1163.

REFLECT: Lenvatinib có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ORR gấp 3 lần Sorafenib

ORR, n (%)	mRECIST do NCV		mRECIST do IIR		RECIST v1.1 do IIR	
	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)
	115 (24.1)	44 (9.2)	194 (40.6)	59 (12.4)	90 (18.8)	31 (6.5)
95% CI	20.2—27.9	6.6—11.8	36.2—45.0	9.4—15.4	15.3—22.3	4.3—8.7
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	6 (1)	2 (<1)	10 (2)	4 (1)	2 (<1)	1 (<1)
Đáp ứng một phần (PR)	109 (23)	42 (9)	184 (38)	55 (12)	88 (18)	30 (6)
Bệnh ổn định (SD)	246 (51)	244 (51)	159 (33)	219 (46)	258 (54)	250 (53)
Kéo dài (≥ 23 tuần)	167 (35)	139 (29)	84 (18)	90 (19)	163 (34)	118 (25)
Bệnh tiến triển (PD)	71 (15)	147 (31)	79 (17)	152 (32)	84 (18)	152 (32)
Không đánh giá được	46 (10)	41 (9)	46 (10)	46 (10)	46 (10)	43 (9)

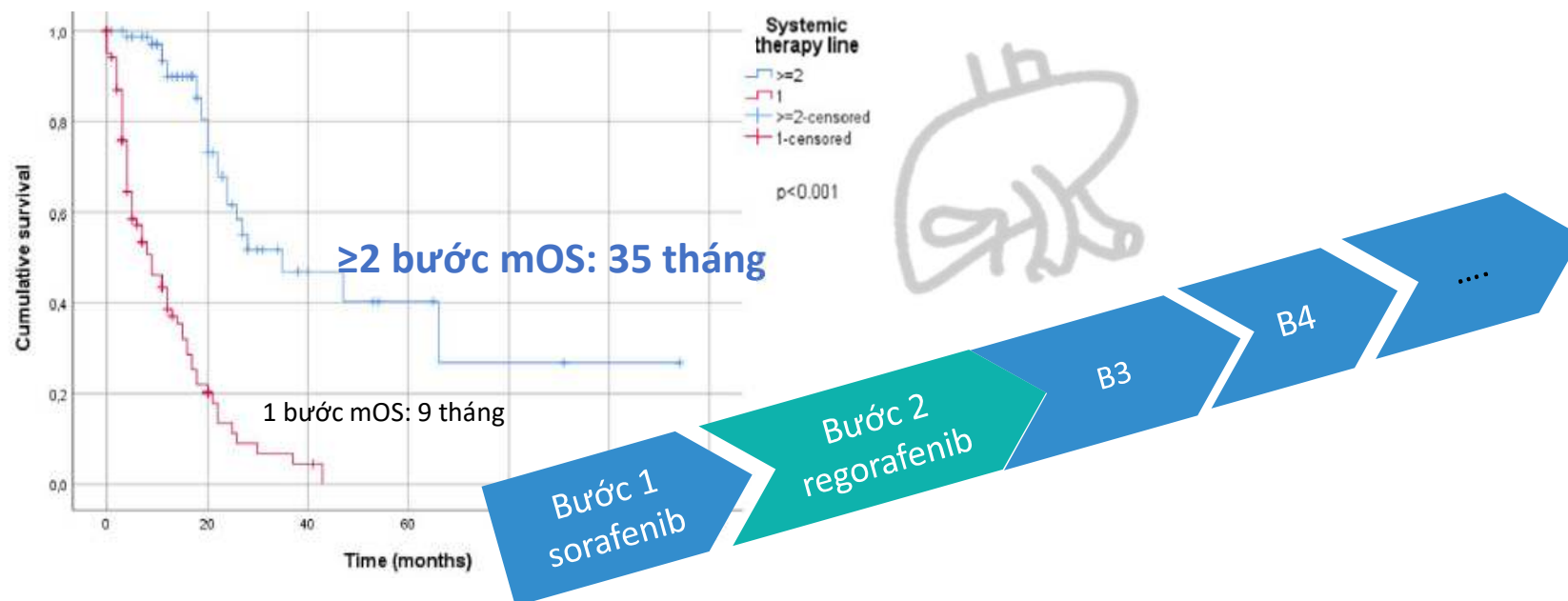
ORR cao vượt trội của Lenvatinib giúp:

- ✓ Tăng tỷ lệ bệnh nhân được tiếp tục hưởng lợi ích từ liệu pháp
- ✓ Tăng chất lượng sống vì giảm triệu chứng do kích thích bướu lớn
- ✓ Bác sĩ và bệnh nhân dễ đánh giá hiệu quả sớm, tạo tâm lý vững vàng, tăng tuân thủ điều trị
- ✓ Có khả năng chuyển đổi thành dạng mô được, giúp gia tăng sống còn

Chiến lược điều trị **CHUỖI**

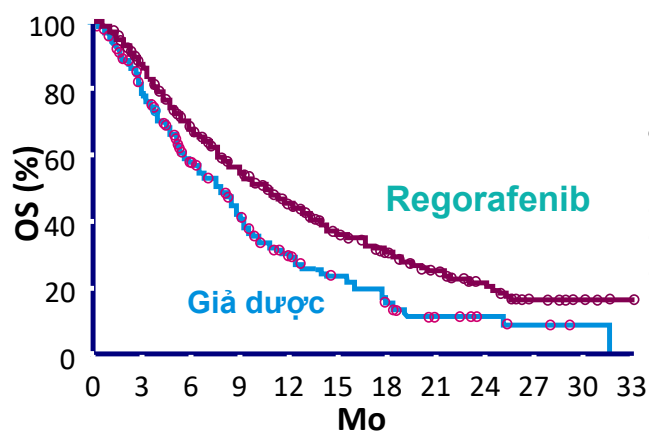
**Bệnh nhân được tiếp cận nhiều bước điều trị
giúp cải thiện thời gian sống còn**

ĐIỀU TRỊ CHUỖI GIÚP KÉO DÀI SỐNG CÒN

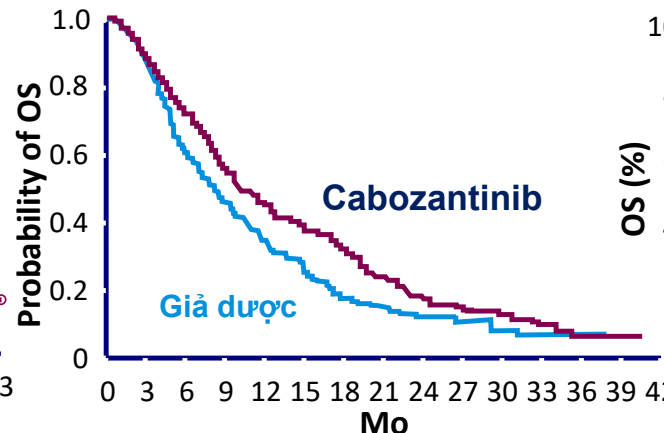


Các thử nghiệm lâm sàng ĐT HCC **bước 2** sau Sorafenib

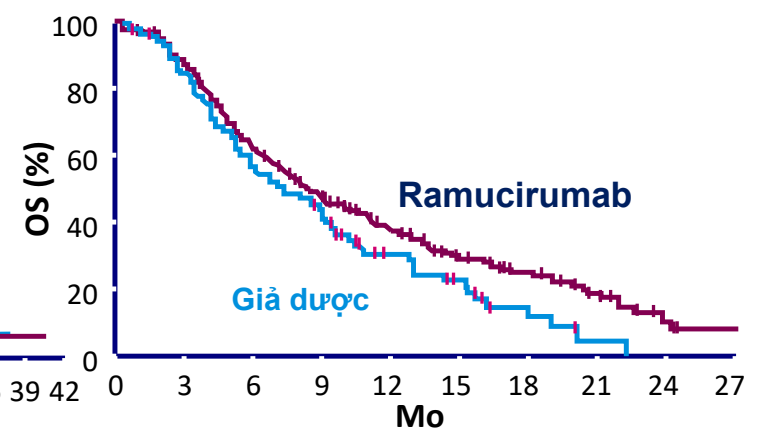
RESORCE	CELESTIAL	REACH-2
Regorafenib vs placebo (N = 374)	Cabozantinib vs placebo (N = 707)	Ramucirumab vs placebo
2L, chỉ nb dung nạp sorafenib (N = 573)	Bước 2 hoặc 3 (N = 707)	Bước 2, AFP ≥ 400 ng/mL (N = 292)
mOS: 10.6 vs 8.0 tháng	mOS: 10.2 vs 8.0 tháng	mOS: 8.5 vs 7.3 tháng
HR: 0.63 (P <.0001)	HR: 0.76 (P = .005)	HR: 0.71 (P = .0199)



Regorafenib: multitargeted TKI



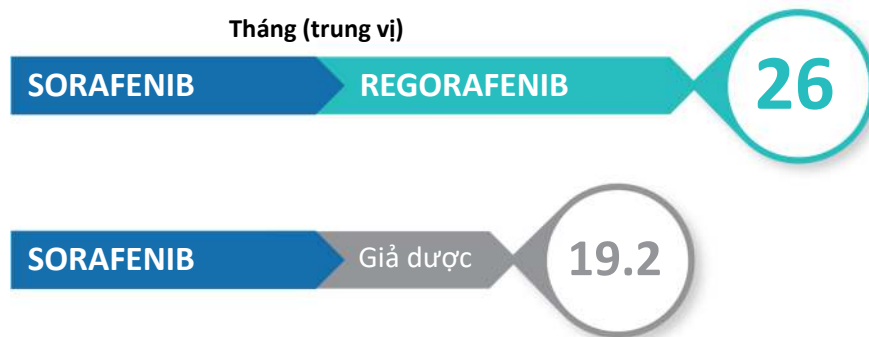
Cabozantinib: multitargeted TKI



Ramucirumab: anti-VEGFR2 Ab

Phân tích mở rộng từ nghiên cứu pha III RESORCE: Chuỗi điều trị SORAFENIB-REGORAFENIB có trung vị sống thêm toàn bộ **26 THÁNG**

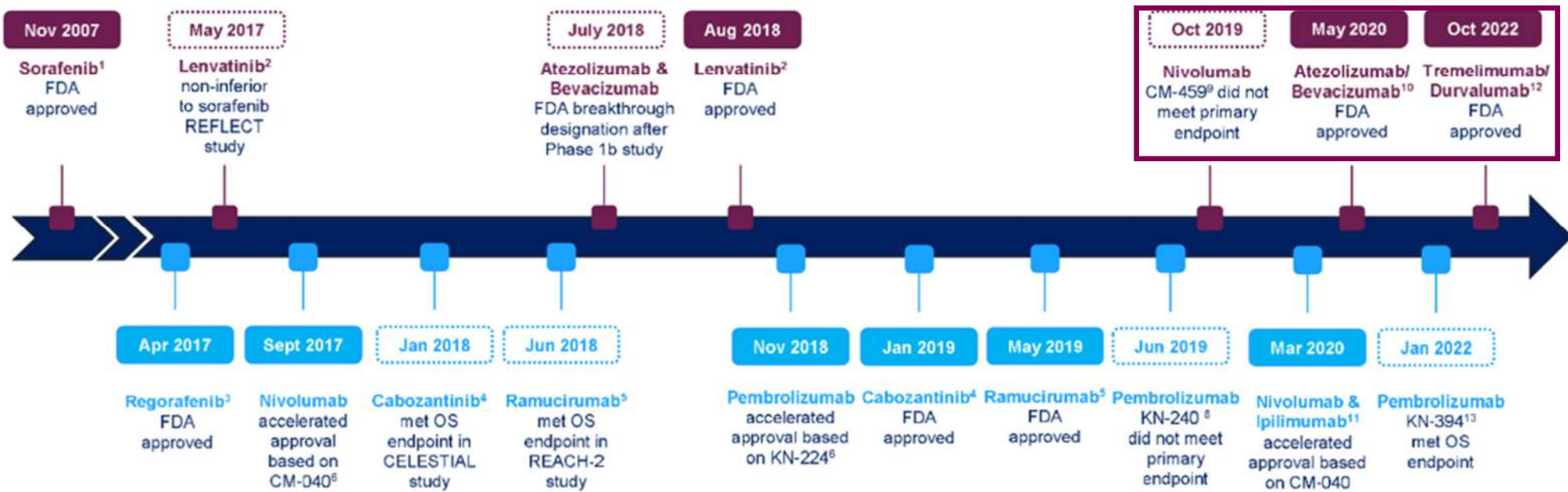
Phân tích từ nghiên cứu RESORCE: thời gian từ khi bắt đầu điều trị với Sorafenib cho đến khi tử vong với Regorafenib



Tỷ lệ sống còn tính từ lúc điều trị sorafenib		
Survival rate	Sorafenib-regorafenib (n = 379)	Sorafenib-placebo (n = 194)
n*	374	193
6 tháng	97%	97%
12 tháng	82%	76%
24 tháng	53%	42%
36 tháng	31%	20%
48 tháng	19%	12%
60 tháng	16%	3%
72 tháng	10%	3%

Sự phát triển điều trị toàn thân của UTBMTBG giai đoạn tiến xa

First-line treatment



Second-line treatment

1. Llovet JM, et al. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378-90. 2. Kudo M et al. *Lancet* 2018; 391(10126): 1163-73. 3. Bruix J et al. *Lancet* 2017; 389(10064): 56-66. 4. Abou-Alfa GK et al. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 54-63. 5. Zhu AX et al. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 282-96. 6. Zhu AX et al. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 940-52. 7. El-Khoueiry AB et al. *Lancet* 2017; 389(10088): 2492-502. 8. Finn et al. ASCO (Abs). 2019. 9. Yau et al. ESMO (abs). 2019. 10. Finn et al. NEJM. 2020;382:1894-905. 11. Yau et al. ASCO 2019. Abs 4012. 12. Abou-Alfa et al. ASCO GI. 2022. 13. Qin et al. ASCO GI. 2022

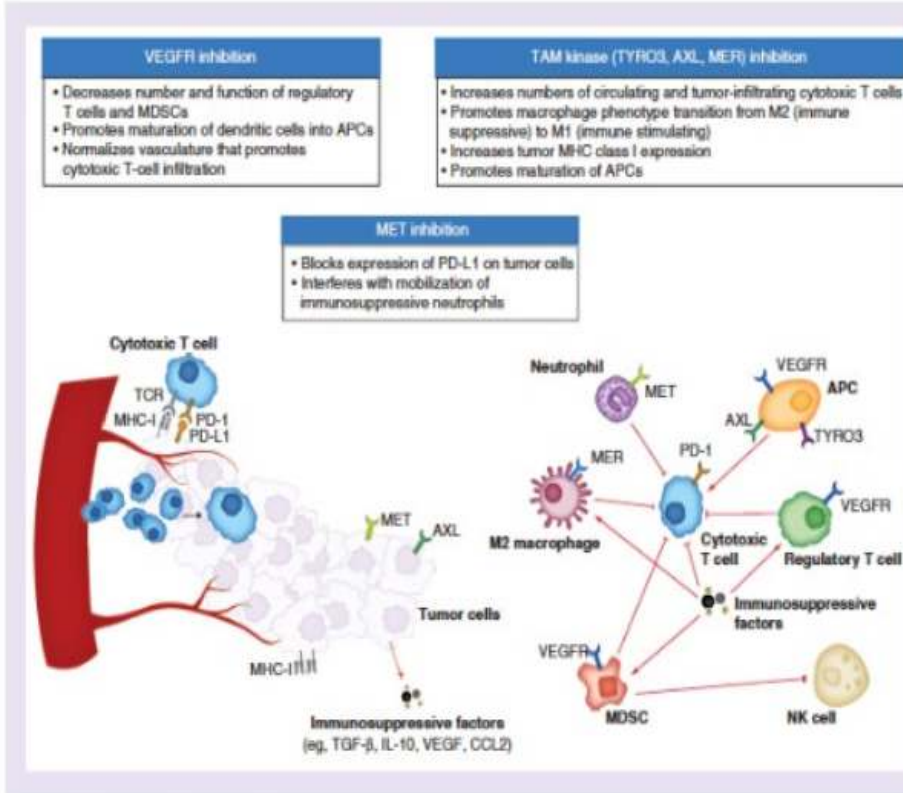
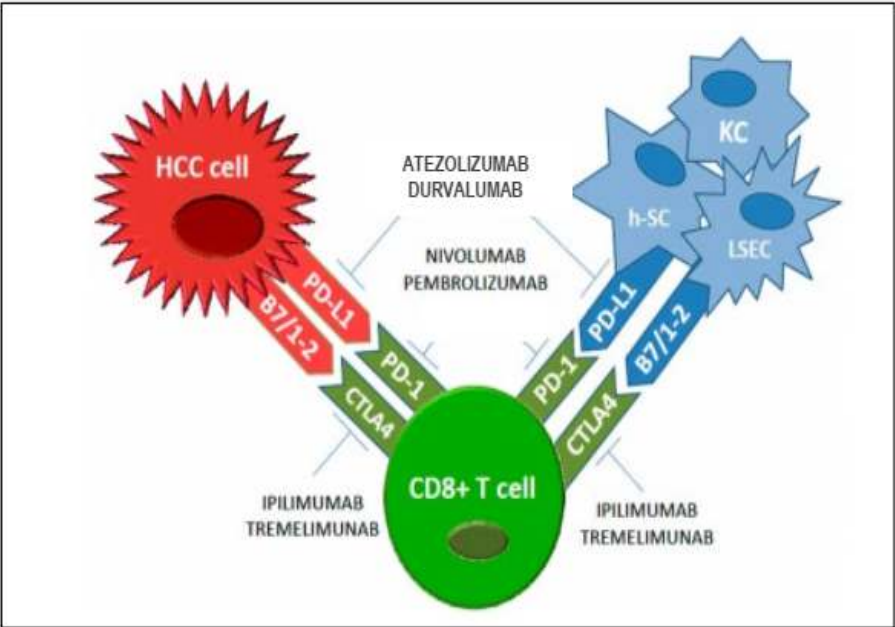
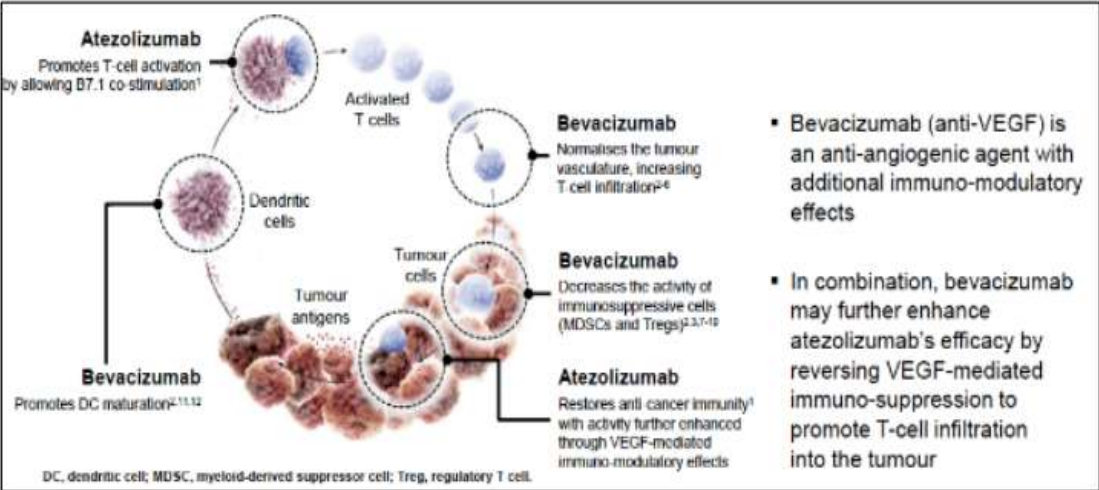


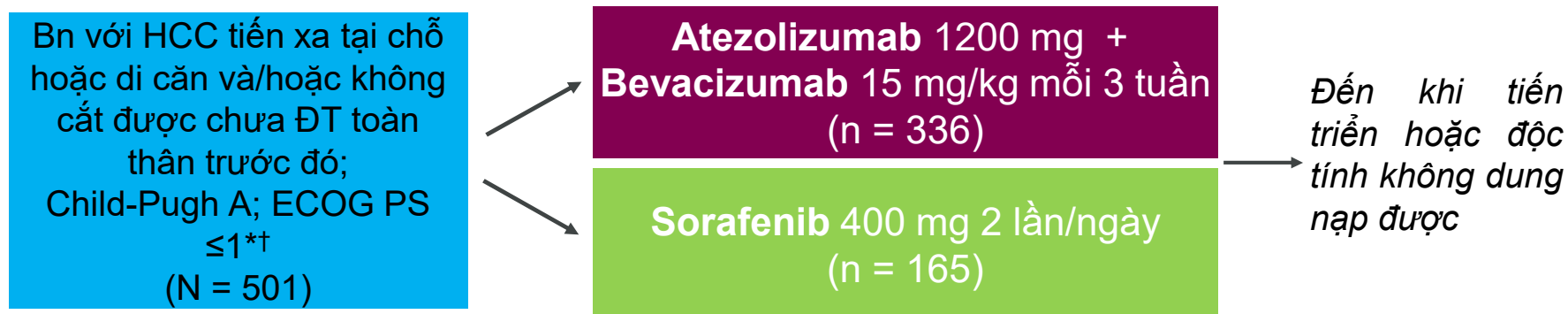
Figure 1. Cabozantinib targets pathways associated with tumor immune suppression.
APC: Antigen-presenting cell; MDSC: Myeloid-derived suppressor cells; NK cell: Natural killer cell; TCR: T-cell receptor.

Pishvaian M et al. ESMO 2018, LBA26; Kelley RK et al. Future Oncol 2020; Modified from Longo V et al. Medicina (Kaunas) 2019

IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab vs Sorafenib điều trị HCC tiến xa bước 1

NC đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở phase III ¹

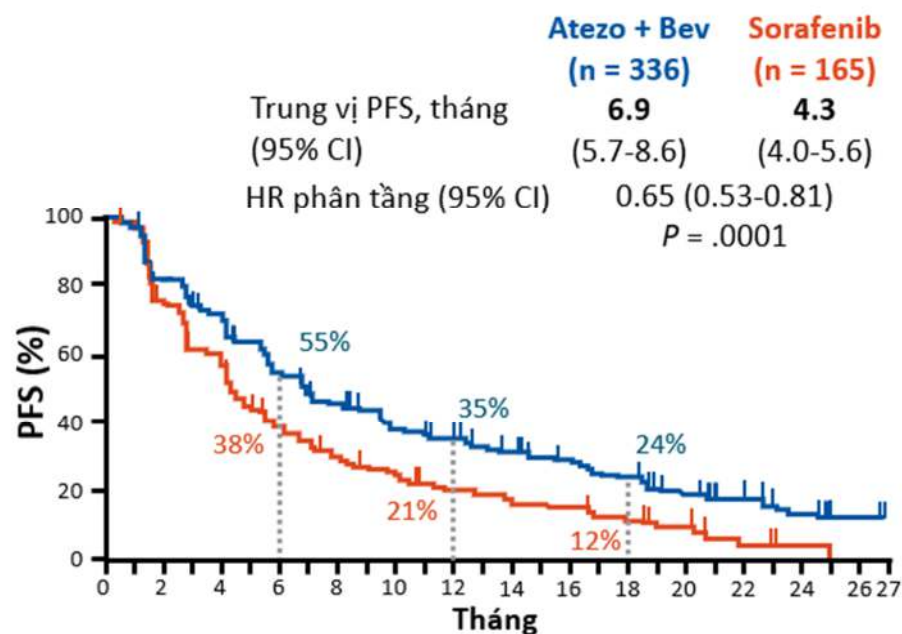
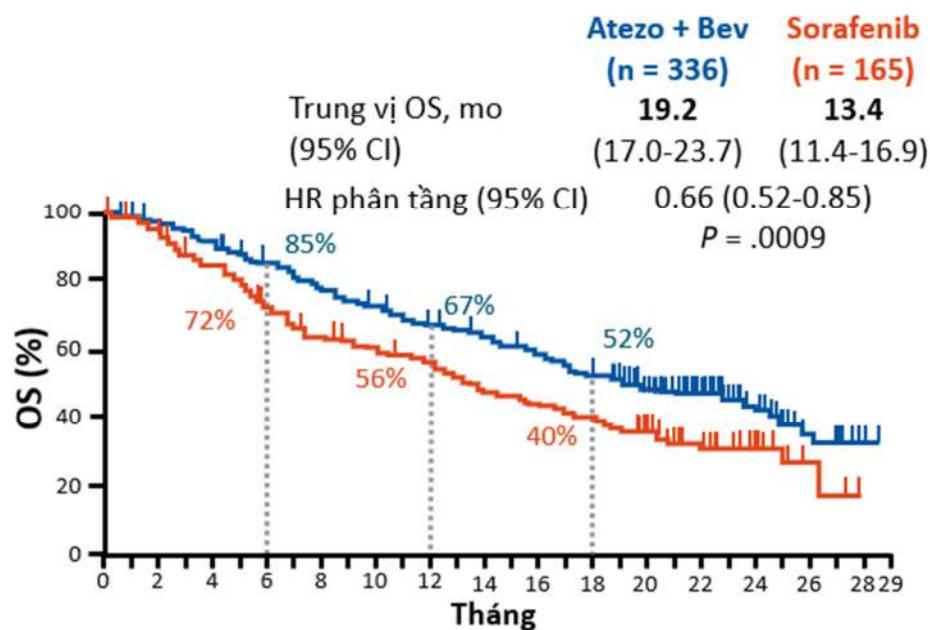
GO30140: NC ngẫu nhiên phase Ib cho thấy khả năng có lợi ích của atezolizumab + bevacizumab /bn HCC tiến xa (ORR 36%)²



▪ Đồng kết cuộc chính: OS & PFS

*Trial included subgroups of high-risk patients excluded from other contemporary phase III trials: $\approx 40\%$ had macrovascular invasion; specifically included patients with 50% hepatic involvement or main portal vein invasion or invasion of the portal vein branch contralateral to the primarily involved lobe. †Excluded patients with untreated or incompletely treated varices with bleeding or high risk for bleeding.

IMbrave150: Thông tin về hiệu quả



- ORR (RECIST 1.1): atezo + bev, 30%; sorafenib, 11%
- Trung vị DoR: atezo + bev, 18.1 tháng; sorafenib, 14.9 tháng

Median follow-up: 15.6 mo. Primary analysis OS/PFS HR: 0.58/0.59 (median follow-up: 8.6 mo).

Finn. NEJM. 2020;382:1894. Finn. ASCO GI 2021. Abstr 267.

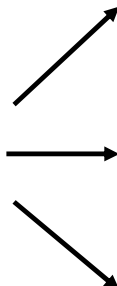
IMbrave150: Thông tin về hiệu quả

Kết quả	RECIST 1.1		HCC mRECIST	
	Atezo + Bev (n = 326)	Sorafenib (n = 159)	Atezo + Bev (n = 325)	Sorafenib (n = 158)
Confirmed ORR,% (95% CI)	30 (32-35)	11 (7-17)	35 (30-41)	14 (9-20)
CR, n (%)	25 (8)	1 (<1)	39 (12)	4 (3)
PR, n (%)	72 (22)	17 (11)	76 (23)	18 (11)
SD, n (%)	144 (44)	69 (43)	121 (37)	65 (41)
DCR, n (%)	241 (74)	87 (55)	236 (73)	87 (55)
PD, n (%)	63 (19)	40 (25)	65 (20)	40 (25)
Còn đang đáp ứng, n (%)	54 (56)	5 (28)	58 (50)	6 (27)
Median DoR, tháng (95% CI)	18.1 (14.6-NE)	14.9 (4.9-17.0)	16.3 (13.1-21.4)	12.6 (6.1-17.7)

HIMALAYA: Durvalumab + Tremelimumab vs Sorafenib điều trị HCC tiến xa bước 1

- Đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, pha III

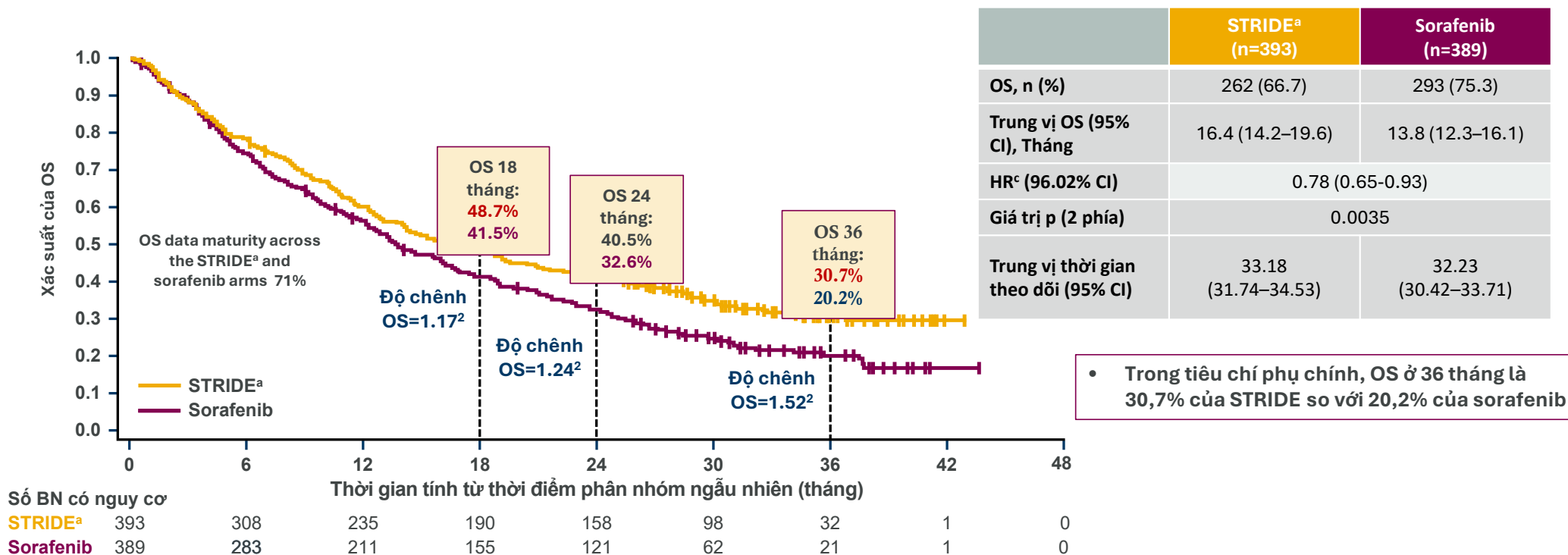
Bệnh nhân HCC không phẫu thuật được và chưa được điều trị toàn thân trước đó, BCLC B hay BCLC C, không phù hợp với LRT; Child-Pugh A; ECOG PS ≤1 (N = 1171)



Durvalumab 1500 mg Q4W + Tremelimumab 300 mg x 1 dose (n = 393)
Durvalumab 1500 mg Q4W (n = 389)
Sorafenib 400 mg BID (n = 389)

- Tiêu chí chính: OS (durvalumab + tremelimumab vs sorafenib)
- Tiêu chí phụ: OS không kém hơn (durvalumab vs sorafenib); PFS, ORR, DoR, AEs

Tại phân tích ban đầu^b HIMALAYA đã đạt tiêu chí chính: liệu pháp STRIDE mang lại OS vượt trội so với sorafenib



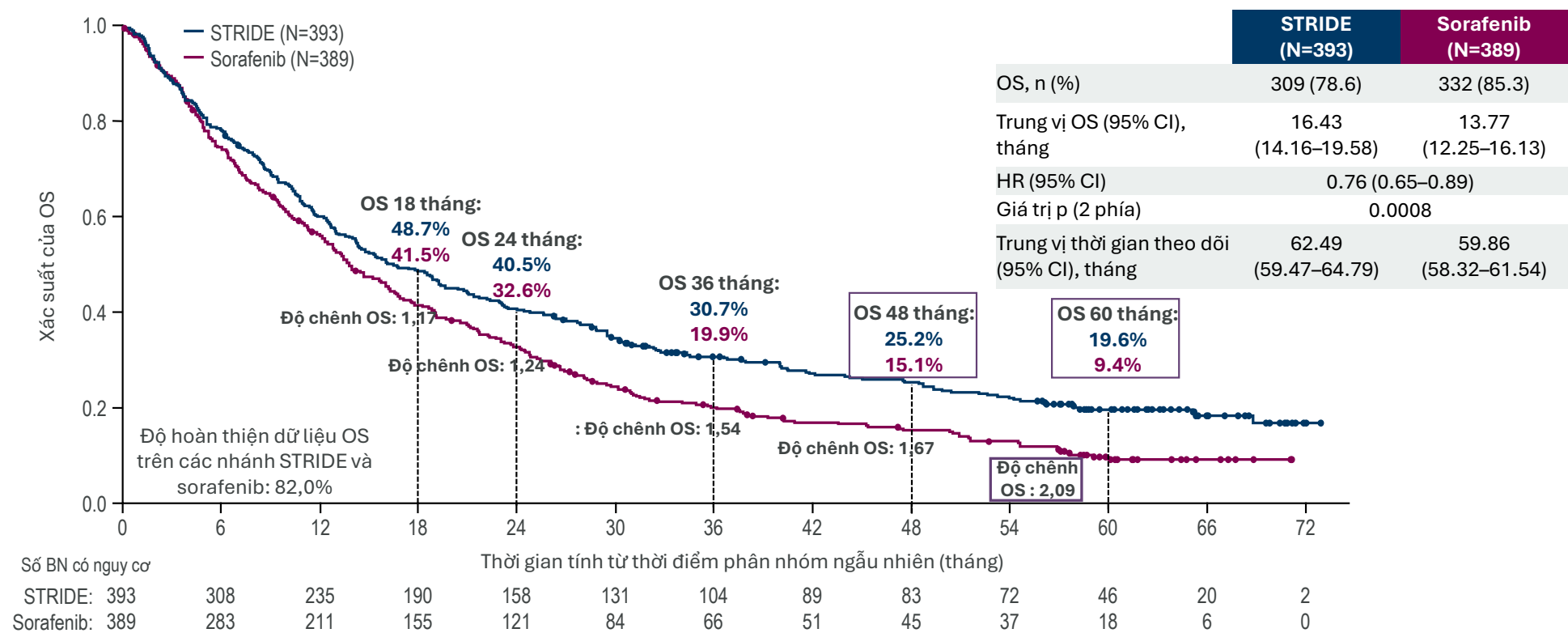
^aT 300 mg + D 1500 mg (1 liều) + D 1500 mg Q4W; ^bMốc phân tích dữ liệu: 27/08/2021; ^cOS HRs and 95% CIs được tính toán bằng mô hình hồi quy Cox phân tích theo cách điều trị, nguyên nhân, ECOG PS và MVI.²

CI = khoảng tin cậy; D = durvalumab; ECOG PS = Chỉ số toàn trạng; HR = tỷ lệ nguy cơ; MVI = xâm lấn mạch máu đại thể; OS = sống còn toàn bộ; Q4W = 4 tuần một lần; STRIDE = Tremelimumab liều duy nhất kết hợp với durvalumab định kỳ; T = tremelimumab.

²³ 1. Abou-Alfa GK et al. Article and supplementary appendix. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2100070. 2. Sangro B et al. Presented at: ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 28-July 1, 2023; Barcelona, Spain.

HIMALAYA: Cập nhật OS 5 năm STRIDE vs Sorafenib

- STRIDE đã chứng minh lợi ích OS bền vững so với sorafenib, với tỷ lệ OS 5 năm là 19,6% so với 9,4% và tỷ số chênh OS rate của STRIDE so với sorafenib tăng dần theo thời gian



OS HRs and 95% CIs được tính toán bằng mô hình hồi quy Cox kiểm định theo cách điều trị, nguyên nhân, ECOG PS và MVI. Cập nhật số liệu phân tích: 01/03/2024. CI, khoảng tin cậy; ECOG, Chỉ số toàn trạng; HR, tỷ lệ nguy cơ; MVI, xâm lấn đại thể; OS, Sống còn toàn bộ; PS, chỉ số toàn trạng; STRIDE, tremelimumab liều duy nhất kết hợp với durvalumab định kì.

STRIDE cải thiện tỷ lệ đáp ứng gấp 4 lần, thời gian tới khi đáp ứng sớm hơn và đáp ứng kéo dài hơn so với Sorafenib

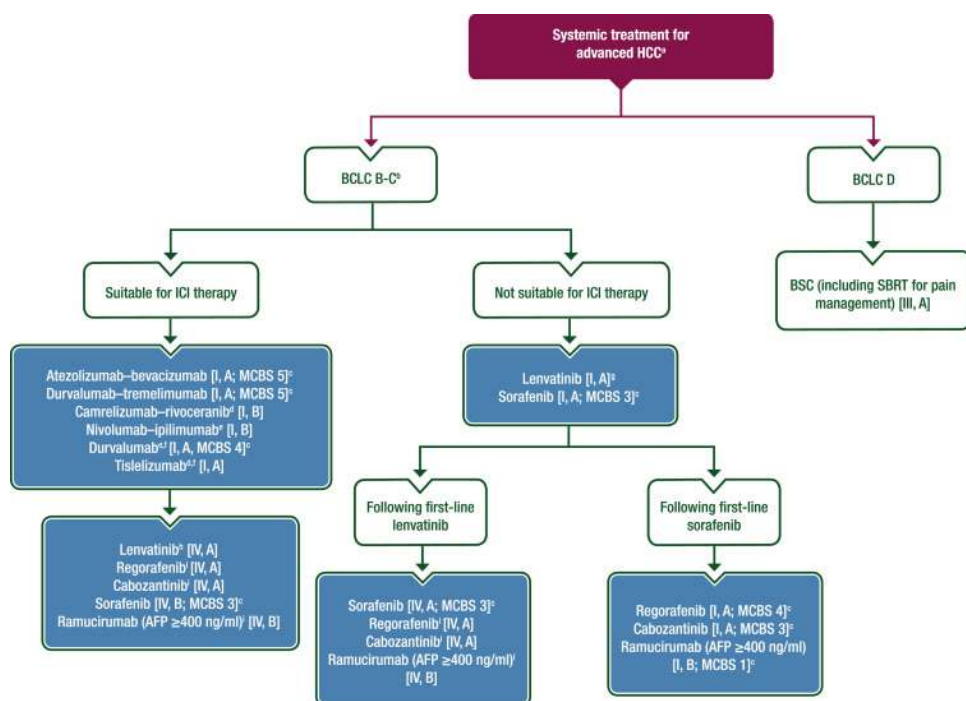
n, (%)	STRIDE ^b (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
ORR, ^c n (%)	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
CR, n (%)	12 (3.1)	6 (1.5)	0
PR, n (%)	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
SD, n (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
DCR, n (%)	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Median DoR, ^d months IQR	22.34 8.54 - NR	16.82 7.43 - NR	18.43 6.51 – 25.99
Median TTR (95% CI), months	2.17 (1.84-3.98)	2.09 (1.87-3.98)	3.78 (1.89-8.44)

^aIntent-to-Treat population. Data cut-off: August 27, 2021; ^bT 300 mg + D 1500 mg (1 dose) + D 1500 mg Q4W; ^cBest objective response by investigator assessment using RECIST v1.1. Responses were confirmed; ^dTime from the first documentation of a response until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment.

CI = confidence interval; CR = complete response; D = durvalumab; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; NR = not reached; ORR = objective response rate; PR = partial response; Q4W = every 4 weeks; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease; STRIDE = Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab; T = tremelimumab; TTR = time to response.

Abou-Alfa GK et al. Article and supplementary appendix. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2100070.

ESMO 2024 và NCCN 2025 cập nhật



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a-d}

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab^g + bevacizumab (category 1)^{f,g,h,1}
- Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{f,i,2}

Other Recommended Regimens

- Durvalumab (category 1)^{f,h,2}
- Lenvatinib (category 1)^{3,4}
- Sorafenib (category 1)^{5,6}
- Tislelizumab-jsgr (category 1)^{f,h,7}
- Nivolumab + ipilimumab^{f,i,j,8-11}
- Pembrolizumab (category 2B)^{f,h,k,12-15}

Useful in Certain Circumstances

- None

Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression^{l,m}

Options

- Cabozantinib (category 1)¹⁶
- Regorafenib (category 1)¹⁷

Other Recommended Regimens

- Consider Preferred and Other Recommended Regimens for First-Line Systemic Therapy above

Useful in Certain Circumstances

- Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL) (category 1)¹⁸
- Nivolumab^{f,h,n,19-22}
 - For MSI-H/dMMR tumors
 - Dostarlimab-gxly (category 2B)^{f,h,o,23}
- For RET gene fusion-positive tumors:
 - Selpercatinib (category 2B)²⁴
- For NTRK gene fusion-positive tumors^p:
 - Entrectinib²⁵
 - Larotrectinib²⁶
 - Repotrectinib²⁷

^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.

^b Order does not indicate preference.

^c See [Principles of Liver Functional Assessment \(HCC-E\)](#) and assess portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^d Caution: Therapies listed may have limited safety data available for CTP Class B or C liver function. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. Consult the prescribing information for individual agents.

^e Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for intravenous infusion.

^f See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^g Patients on atezolizumab + bevacizumab should have adequate endoscopic evaluation and management for esophageal varices within approximately 6 months prior to treatment or according to institutional practice and based on the assessment of bleeding risk.

^h For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor when used as subsequent-line therapy because there is a lack of data for subsequent use of single agent immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.

ⁱ For patients who have not been previously treated with anti-CTLA4-based combinations when used as subsequent-line therapy.

^j Nivolumab and hyaluronidase-nvhy is not approved for concurrent use with IV ipilimumab; however, for nivolumab monotherapy, nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^k Pembrolizumab is a recommended treatment option for patients with or without microsatellite instability-high (MSI-H) HCC. Pembrolizumab is FDA-approved for MSI-H tumors in the subsequent-line setting.

^l Regimens with first-line data are reasonable to consider for subsequent-line treatment, if not previously used. There are no comparative data to define optimal treatment after first-line systemic therapy.

^m [Principles of Molecular Testing \(HCC-J\)](#).

ⁿ Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.

^o Dostarlimab-gxly is a recommended treatment option for patients with MSI-H/mismatch repair deficient (dMMR) recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^p NTRK gene fusion-positive tumors are extremely rare in HCC.

Lựa chọn điều trị bước 1

2025

Bước 1 aHCC

1. Sorafenib
2. Lenvatinib
3. Atezo+Bev
4. Durva + Treme

1. Hiệu quả (OS, PFS, ORR)
2. Tác dụng phụ, chất lượng cuộc sống
3. Khác:
 - Chức năng gan
 - Giai đoạn bệnh
 - Nhóm bệnh nhân loại trừ
 - Tính thuận tiện cho bệnh nhân (Uống hay tiêm truyền)
 - ???

Nhìn lại hiệu quả OS của các lựa chọn điều trị bước 1

Nghiên cứu	Cỡ mẫu (N)	Dân số	Thuốc	Trung vị sống còn (mOS)	mPFS	ORR
SHARP ¹	602	-uHCC chưa điều trị -Child-Pugh A	Sorafenib vs Giả dược	10.7 tháng vs 7.9 tháng (HR=0.69)	5.5 tháng vs 2.8 tháng (HR=0.58)	2% vs 1%
IMbrave 150 ²	501	-uHCC hoặc di căn và chưa điều trị -99% Child-Pugh A	Atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib	19.2 tháng vs 13.4 tháng (HR=0.66)	6.9 tháng vs 4.3 tháng (HR=0.65)	30% vs 11%
REFLECT ³	954	--uHCC hoặc di căn và chưa điều trị -99% Child-Pugh A	Levatinib vs Sorafenib	13.6 tháng vs 12.3 tháng (HR=0.92)	7.4 tháng vs 3.7 tháng (HR=0.66)	24.1% vs 9.2%
HIMALAYA ⁵	1171	-uHCC hoặc di căn và chưa điều trị -Child-Pugh A	Durvalumab + tremelimumab (STRIDE) hay durvalumab vs. sorafenib	16.43 tháng vs 13.77 tháng (HR=0.78)	3.78 tháng và 3.65 tháng vs 4.07 tháng (HR=0.9, 1.02)	21% và 17% vs 5.1%
COSMIC-321 ⁴	837	-UTBMTBG không mổ được hoặc di căn và chưa điều trị -Child-Pugh A	Cabozantinib + atezolizumab vs. sorafenib	15.4 tháng vs 15.5 tháng (HR=0.9)	6.8 tháng vs 4.2 tháng (HR=0.63)	13% vs 6%
RATIONALE-301 ⁶	674	UTBMTBG không mổ được hoặc di căn và chưa điều trị -Child-Pugh A	Tislelizumab vs. sorafenib	15.9 tháng vs 14.1 tháng (HR=0.8)	2.2 tháng vs 3.6 tháng (HR=1.1)	14.3% vs 5.4%
CheckMate 459 ⁷	743	-UTBMTBG không mổ được và chưa điều trị -Child-Pugh A	Nivolumab vs. sorafenib	16.4 tháng vs 14.7 tháng (HR=0.85)	3.7 tháng vs 3.8 tháng	15% vs 7%

Tiêu chí loại trừ trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu

SHARP (Sorafenib)

Tiêu chí loại trừ¹

- Suy thận cần lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc
- Tiền sử bệnh tim
- Nhiễm trùng nghiêm trọng trên lâm sàng
- Tiền sử nhiễm HIV
- U hệ thần kinh trung ương đã biết, bao gồm cả di căn não
- Bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng trong vòng 30 ngày trước khi vào nghiên cứu

REFLECT (Lenvatinib)

Tiêu chí loại trừ²

- Phát hiện trên hình ảnh học của bất cứ tiêu chí nào sau đây:
 - **HCC $\geq$ 50% thể tích gan**
 - **Có xâm lấn đường mật rõ ràng**
 - **Xâm lấn nhánh lớn tĩnh mạch cửa (Vp4)**
- Khoảng QT kéo dài (QTc) > 480 ms

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00105443>; 2. Gastroenterol Hepatol 2020;16:145–148.

Tiêu chí loại trừ trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu

IMbrave150

TIÊU CHÍ LOẠI TRỪ

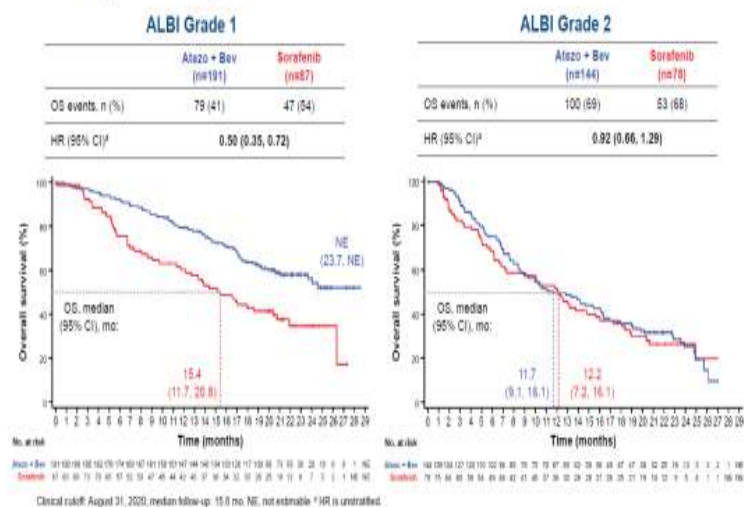
- Chưa điều trị hoặc điều trị chưa tri triệt để **giãn TMTQ/dạ dày có chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu cao**
- Có biến cố chảy máu do **giãn TMTQ** trong vòng 6 tháng trước khi bắt đầu nghiên cứu
- Tăng huyết áp **chưa kiểm soát tốt**
- Có tiền sử tăng huyết áp **mất kiểm soát** hoặc có bệnh lý não do tăng huyết áp
- Có bằng chứng về bệnh **dễ chảy máu**
- Child Pugh **B và C**

Hymalaya

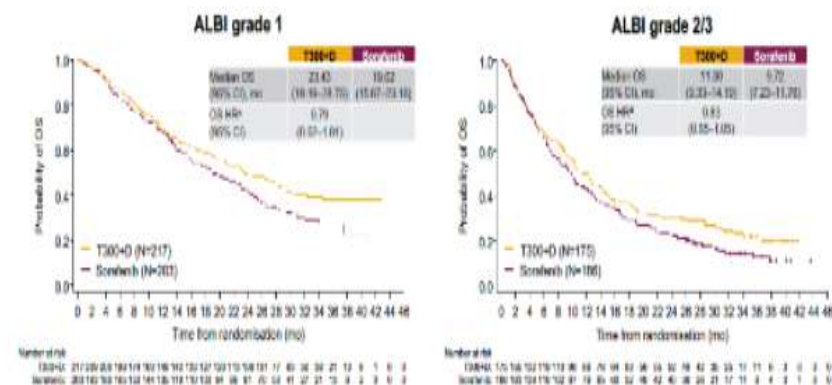
TIÊU CHÍ LOẠI TRỪ

- Child Pugh **B và C**
- **Huyết khối tĩnh mạch cửa (Vp4)**
- Bệnh não gan
- Dịch báng
- Chảy máu đường tiêu hóa đang hoạt động hay trong vòng 12 tháng
- Nhiễm đồng thời viêm gan siêu vi...

OS by ALBI grade



HIMALAYA: OS for STRIDE (T300+D) Versus Sorafenib by ALBI Grade^{1,2}

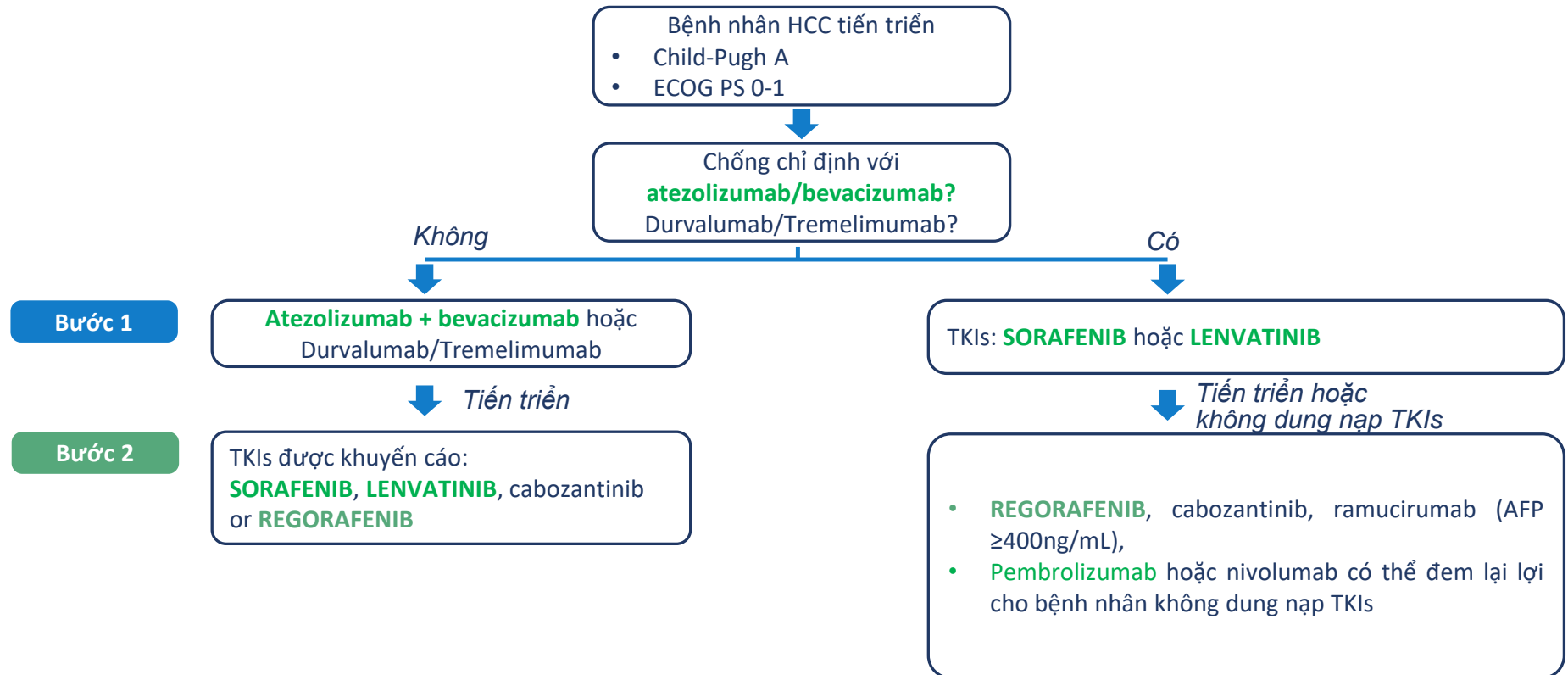


- OS HRs for STRIDE (T300+D) versus sorafenib in the ALBI Grade 1 and ALBI Grade 2/3 subgroups were generally consistent with the full analysis set (0.78; 95.02% CI, 0.65–0.93)³

CHI PHÍ ĐIỀU TRỊ 1 THÁNG

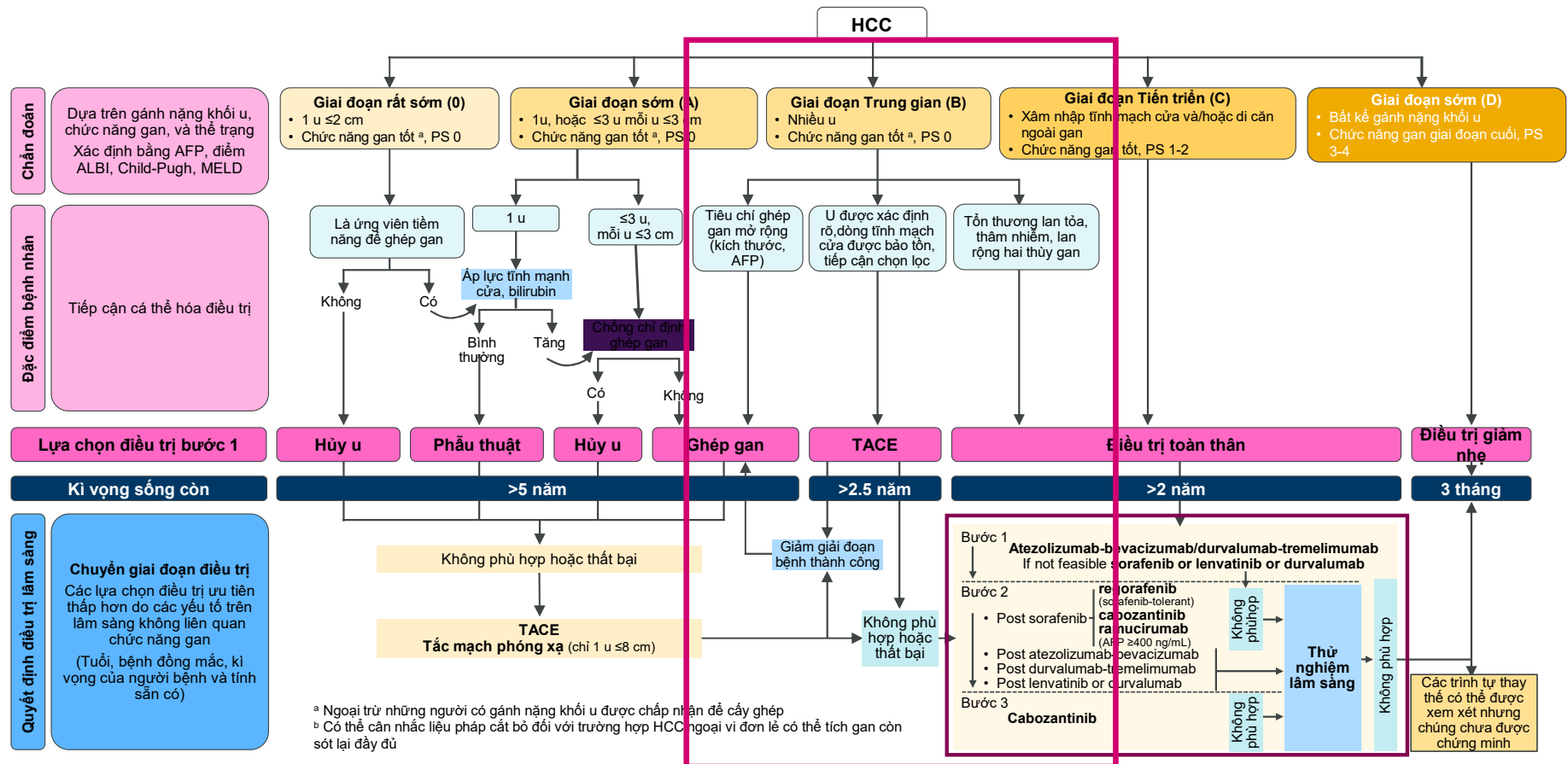
Thuốc	Chi phí 1 tháng	BHYT chi trả
Lenvatinib 8 mg	25,754,000	Chương trình hỗ trợ
Lenvatinib 12 mg	38,631,600	Chương trình hỗ trợ
Sorafenib 800 mg	29,039,472	50%
Sorafenib 600 mg	21,779,604	50%
Sorafenib 400 mg	14,519,736	50%
Atezolizumab + Beva	67,185,073	50% chỉ cho Bevacizumab + chương trình hỗ trợ 3:2 cho Ate
Treme + Durvalumab	201,670,245 chu kỳ 1 → 41,870,745 cho các chu kỳ tiếp theo	Chương trình hỗ trợ

Khuyến cáo điều trị với uHCC



GIAI ĐOẠN TRUNG GIAN

Điều trị HCC: Chia giai đoạn theo BCLC-2022

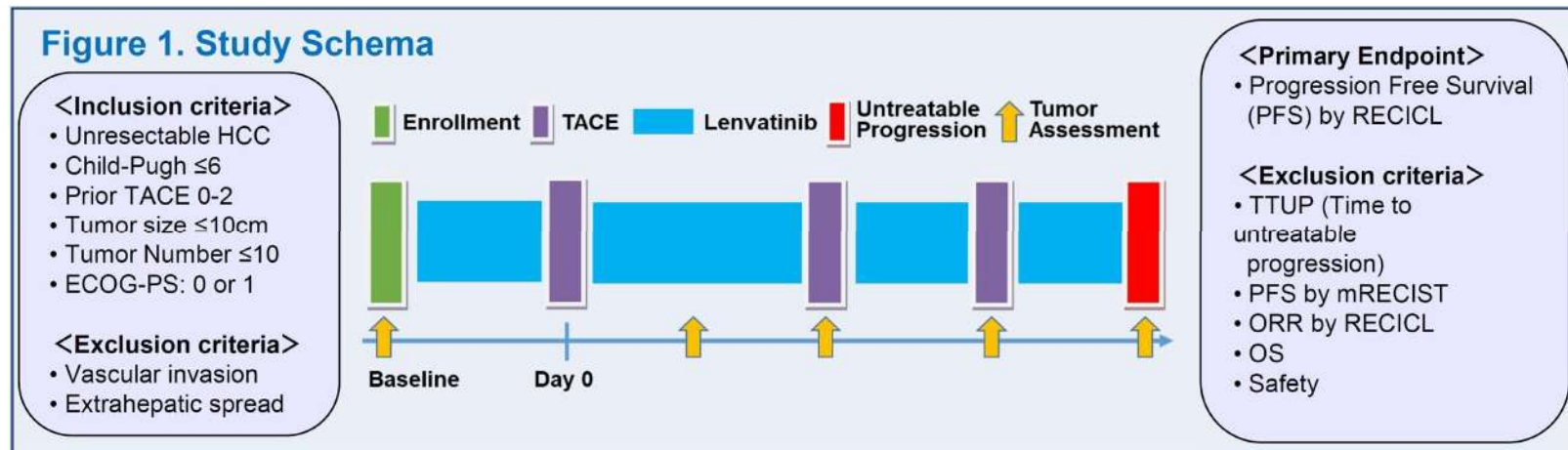


AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PS, performance status; TACE, transarterial chemoembolisation

Các nghiên cứu của sorafenib + TACE

SPACE ^[1]	TACE2 ^[2]	TACTICS ^[3]
- Thử nghiệm pha II, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, đánh giá sorafenib hoặc giả dược phối hợp với DEB-TACE ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian <i>Kết hợp của sorafenib với DEB-TACE không cải thiện TPP có ý nghĩa lâm sàng so với DEB-TACE đơn trị</i>	- Thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, đánh giá sorafenib + TACE so với giả dược + TACE ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật được <i>Sorafenib + DEB-TACE không cải thiện PFS so với chỉ dùng TACE ở bệnh nhân Châu Âu mắc ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian</i>	- Thử nghiệm pha II ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm, đánh giá TACE + sorafenib so với TACE đơn trị ở bệnh nhân HCC <i>Sorafenib + TACE cải thiện đáng kể PFS so với TACE đơn trị ở những bệnh nhân mắc HCC không thể phẫu thuật được</i> <i>Sorafenib + TACE không cải thiện OS so với TACE đơn trị⁴</i>

TACTICS-L: Nghiên cứu pha II Lenvatinib + TACE



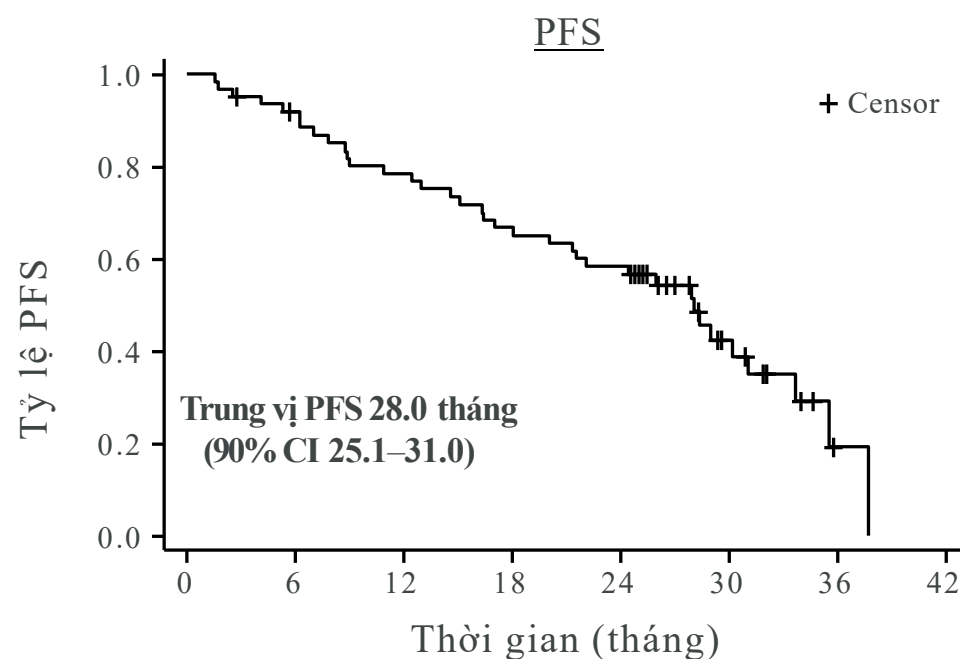
- **Protocol treatment:**

The combination of TACE and lenvatinib (12 mg once daily for patients weighing ≥ 60 kg and 8 mg once daily for subjects weighing < 60 kg) was applied and continued until the event specified in the Progression Free Survival (PFS) definition occurred.

- Lenvatinib was administrated for **14–21 days prior to first TACE, paused for 2 days before and after TACE, and continued until events occurred.**
- TACE should be repeated on demand once the specified TACE criteria was met.
- Tumor assessment should be done 4 weeks after first TACE and then every 8 weeks.

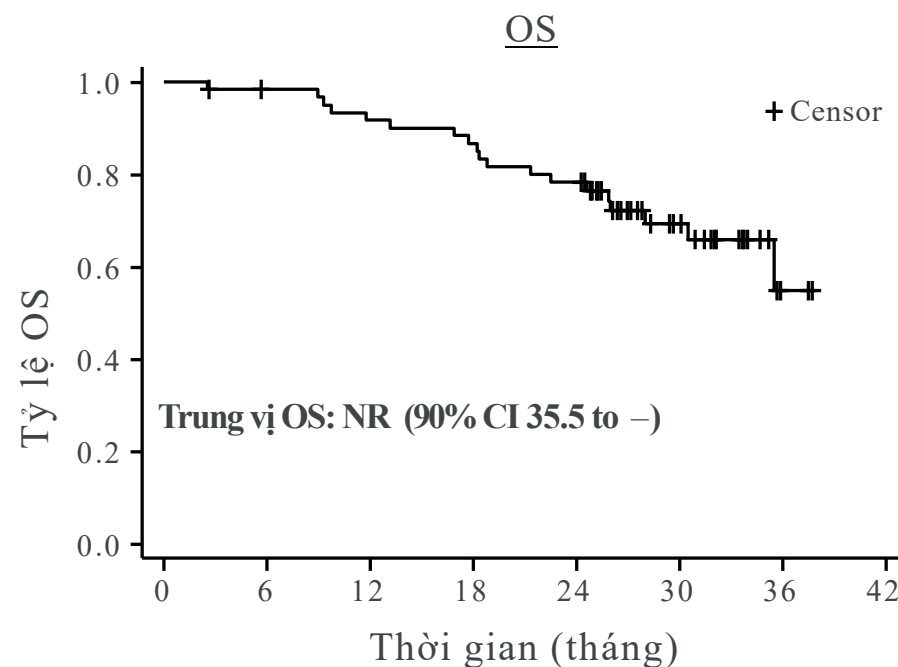
TACTICS-L: PFS (RECICL) và OS

- ✓ Trung vị thời gian theo dõi là 26.4 tháng (tối thiểu: 24 tháng).
- ✓ Trung vị PFS (RECICL) là **28.0 tháng** (90% CI 25.1-31.0 tháng).
- ✓ Trung vị OS chưa đạt được (90% CI 35.5-NR).



At risk 62 55 47 40 35 12 1 0

Inaba Y, et al. ESMO ASIA Congress 2022, Poster # 95P



At risk 62 59 55 52 47 21 3 0

RECICL-Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver

TACTICS-L: đáp ứng khối u

	Lenvatinib + TACE (N=62)			
	Investigator-assessed by RECICL		Investigator-assessed by mRECIST ^a	
4 tuần sau TACE đầu tiên				
ORR ^a , n, %				
ORR (90% CI)	49	79.0% (68.7, 87.1)	47	75.8% (65.2, 84.5)
BOR, n, %				
CR	33	53.2%	32	51.6%
PR	16	25.8%	15	24.2%
SD	4	6.5%	7	11.3%
PD	2	3.2%	1	1.6%
NE ^a	7	11.3%	7	11.3%
Best response ²				
ORR ^b , n, %				
ORR (90% CI)	55	88.7% (79.8, 94.6)	-	-
BOR ^b , n, %				
CR	42	67.7%	-	-
PR	13	21.0%	-	-
SD	1	1.6%	-	-
PD	2	3.2%	-	-
NE ^b	4	6.5%	-	-

a. Not evaluable: n=7 b. Not evaluable: n=4

1. Saeki I et al. Oral abstract presented at the 11th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert (APPLE) Meeting, August 13–15, 2021, Virtual Format; abstract #OP-06.

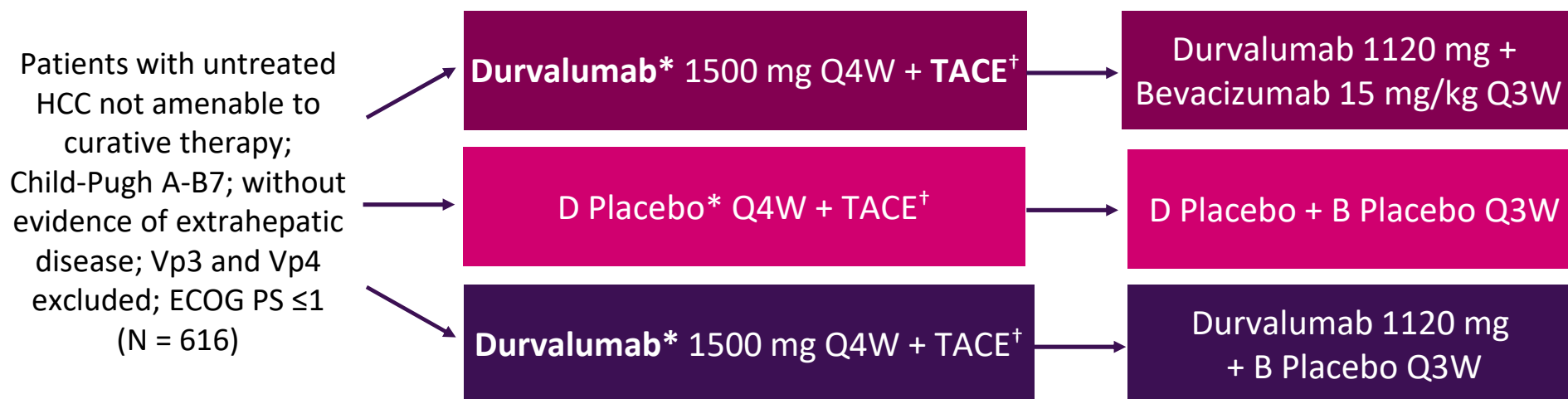
2. Ueshima K et al. Poster presented at the ASCO GI Cancers Symposium; January 20–22, 2022, San Francisco, CA, USA and Virtual Format; abstract #417.

42 3. Inaba Y et al poster presented at the ESMO-Asia ; December 2-4, 2022, Songapore and Virtual Format; abstract #95P

EMERALD-1: TACE và Durvalumab ± Bevacizumab UTBMTBG không thể phẫu thuật

- Global, double-blind, placebo-controlled phase III trial

Stratified by TACE modality (DEB-TACE vs cTACE), geographic region (Japan vs Asia [excluding Japan] vs other), portal vein invasion (Vp1 or Vp2+/-Vp1 vs none)



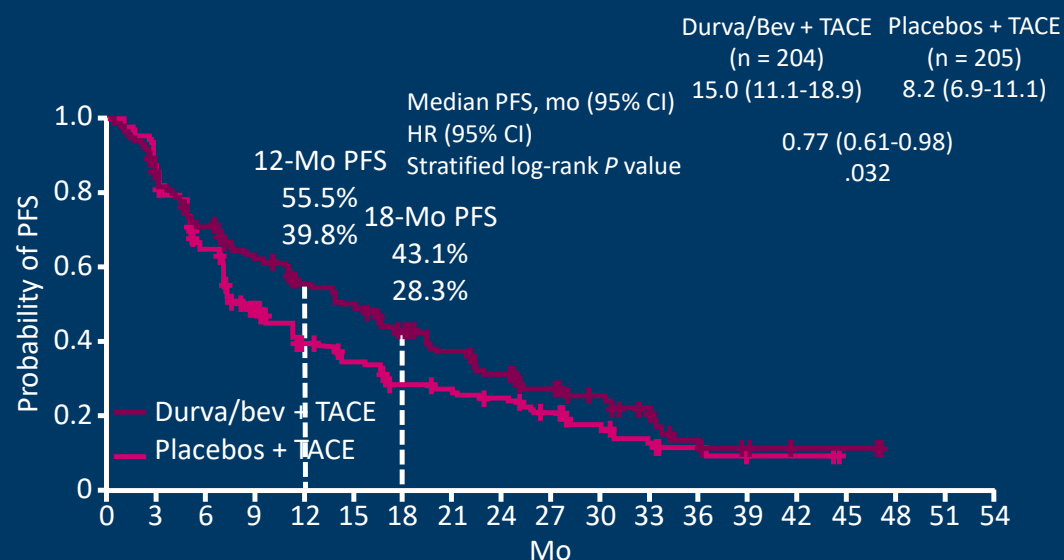
*Durvalumab/placebo started ≥7 days after TACE. †TACE = cTACE or DEB-TACE. Up to 4 TACE procedures within 16 wk following Day 1 of first TACE.

- Primary endpoints:** PFS for arm B vs arm C per BICR
- Secondary endpoints:** PFS for arm A vs arm C, OS, ORR, TTP, QoL, safety

Lencioni. ASCO GI 2023. Abstr LBA432. Sangro. Lancet. 2025;405:216.

EMERALD-1: PFS

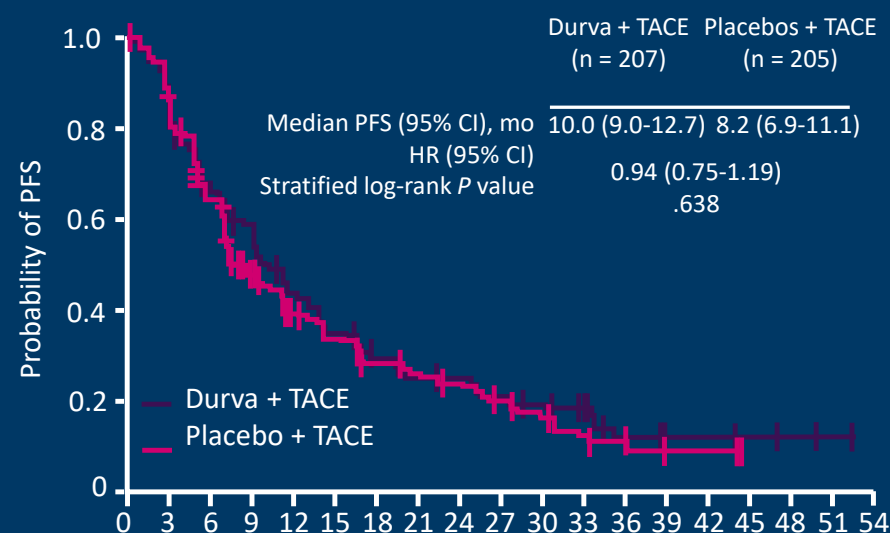
With Durvalumab/Bevacizumab + TACE vs Placebos + TACE



Median follow-up, mo (range):

- Durva/bev + TACE: 22.2 (16.7-27.3); placebos + TACE: 26.3 (16.7-30.4)
- Median TTP was improved by 12 mo with D+B + TACE vs placebos + TACE

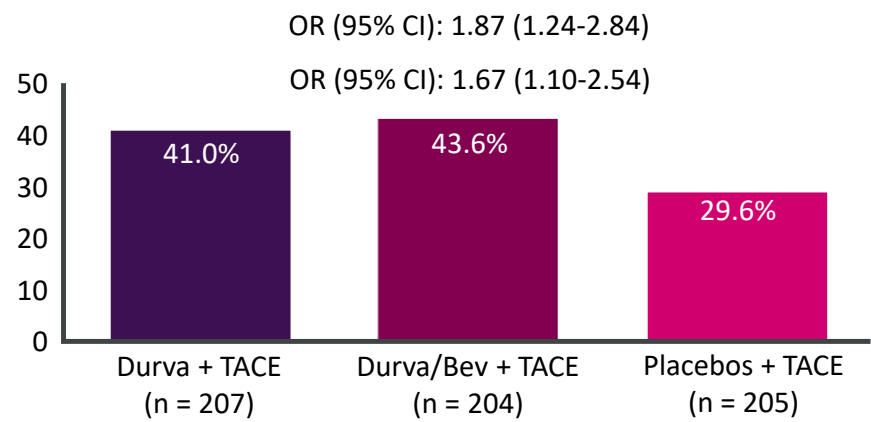
PFS With Durvalumab + TACE vs Placebos + TACE



Median follow-up, mo (range):

- Durva + TACE: 27.7 (17.7-30.3); placebos + TACE: 26.3 (16.7-30.4)

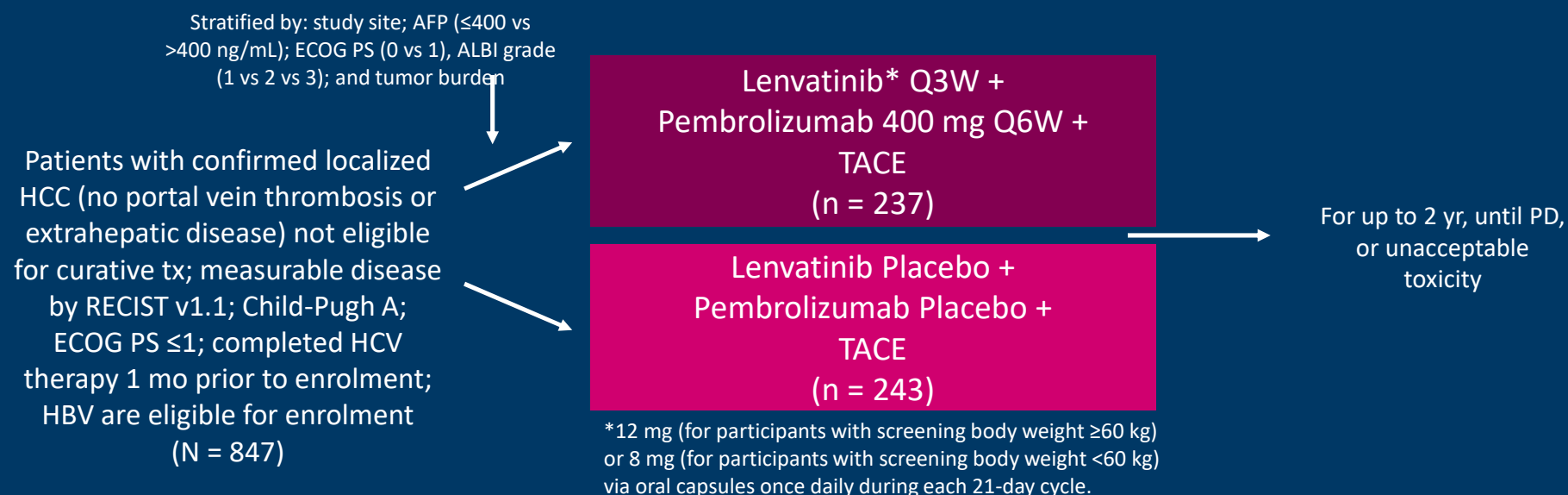
EMERALD-1: Đáp ứng



Participants with measurable disease at baseline	205	202	203
Confirmed response, n (%)	84 (41.0)	88 (43.6)	60 (29.6)
Complete response, n (%)	3 (1.5)	6 (3.0)	5 (2.5)
Partial response, n (%)	81 (39.5)	82 (40.6)	55 (27.1)
Stable disease ≥20 wk, n (%)	42 (20.5)	45 (22.3)	63 (31.0)
Median duration of response, (LQ-UQ) mo	14.0 (6.9-30.7)	22.1 (11.2-30.3)	16.4 (6.3-26.3)

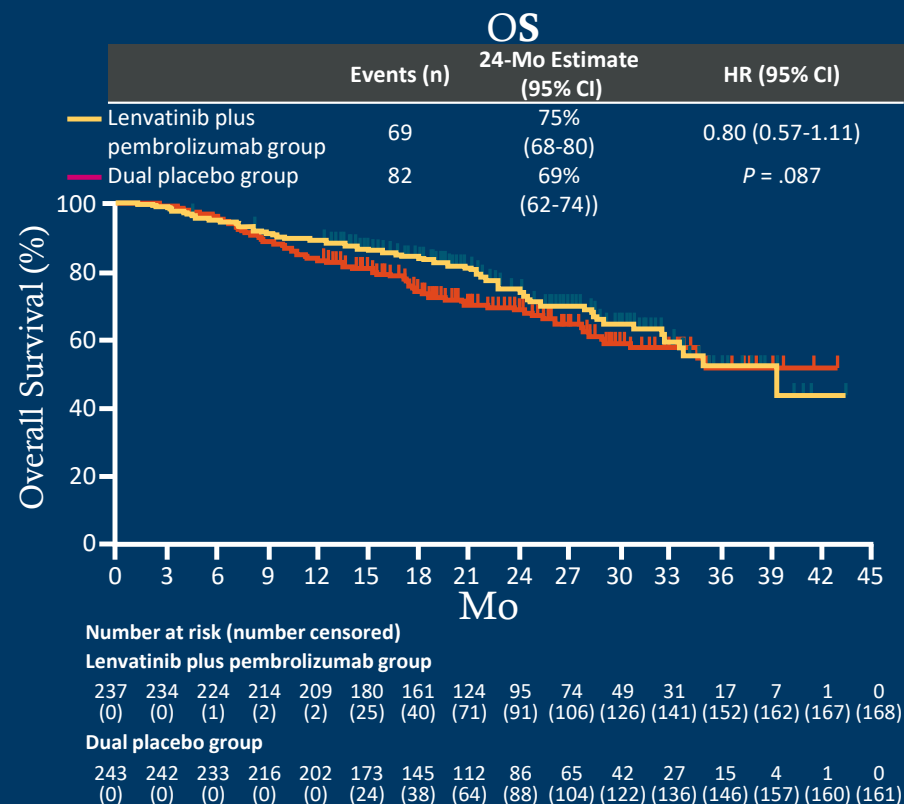
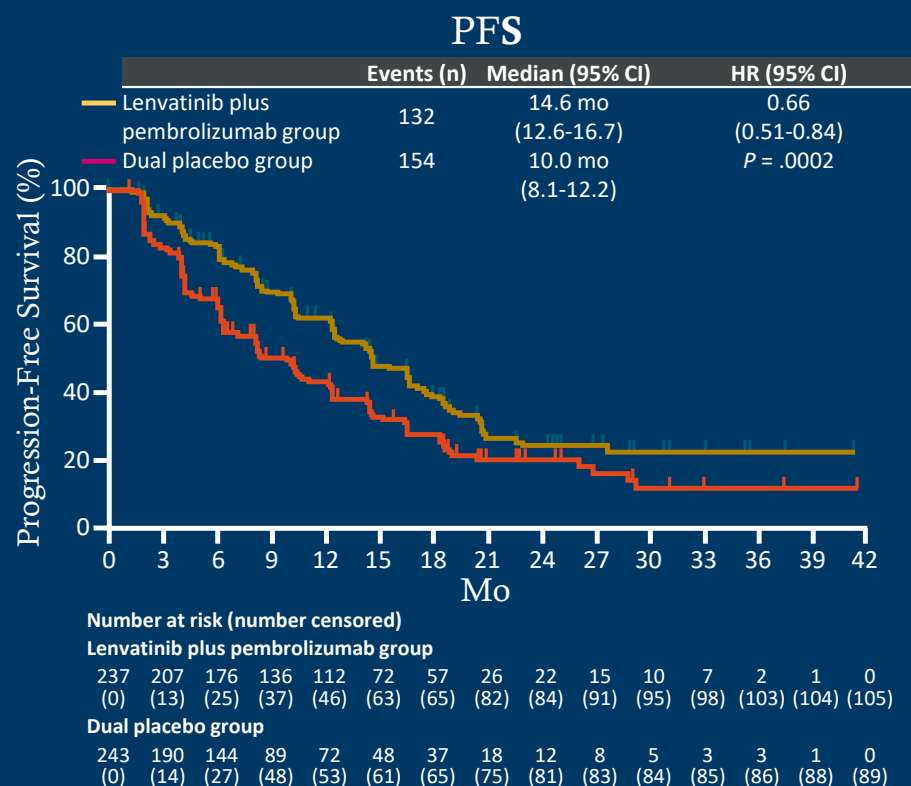
Lenvatinib + Pembrolizumab + TACE (LEAP-012)

- Multicenter, randomized, double-blinded, active-controlled phase III study



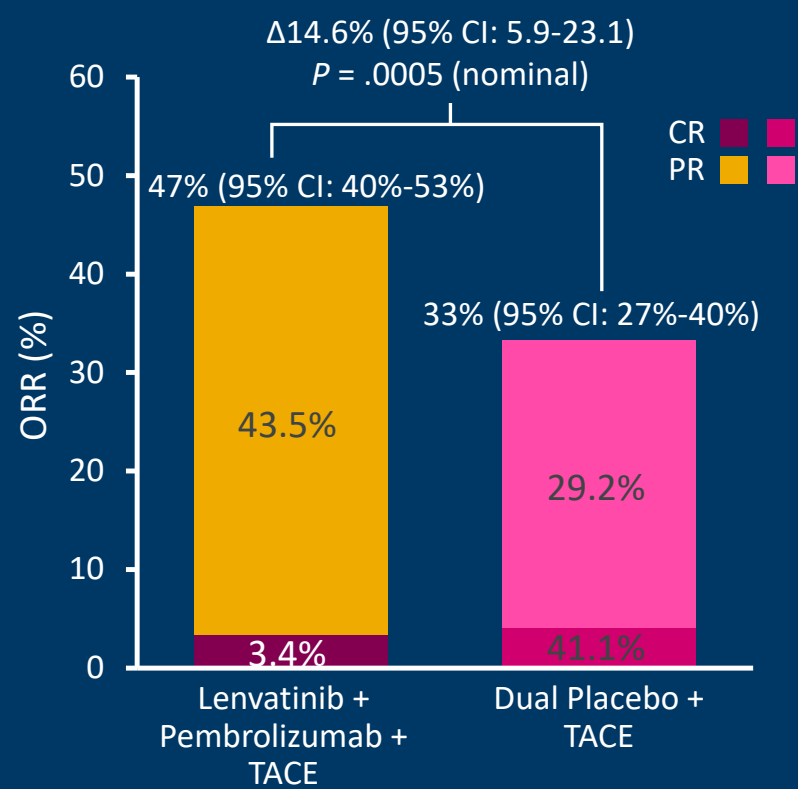
- **Primary endpoint:** PFS per RECIST v1.1 (at ~4 yr); OS (~8 yr)
- **Secondary endpoint:** PFS (per mRECIST), ORR, DCR, DoR

LEAP-012: PFS và OS



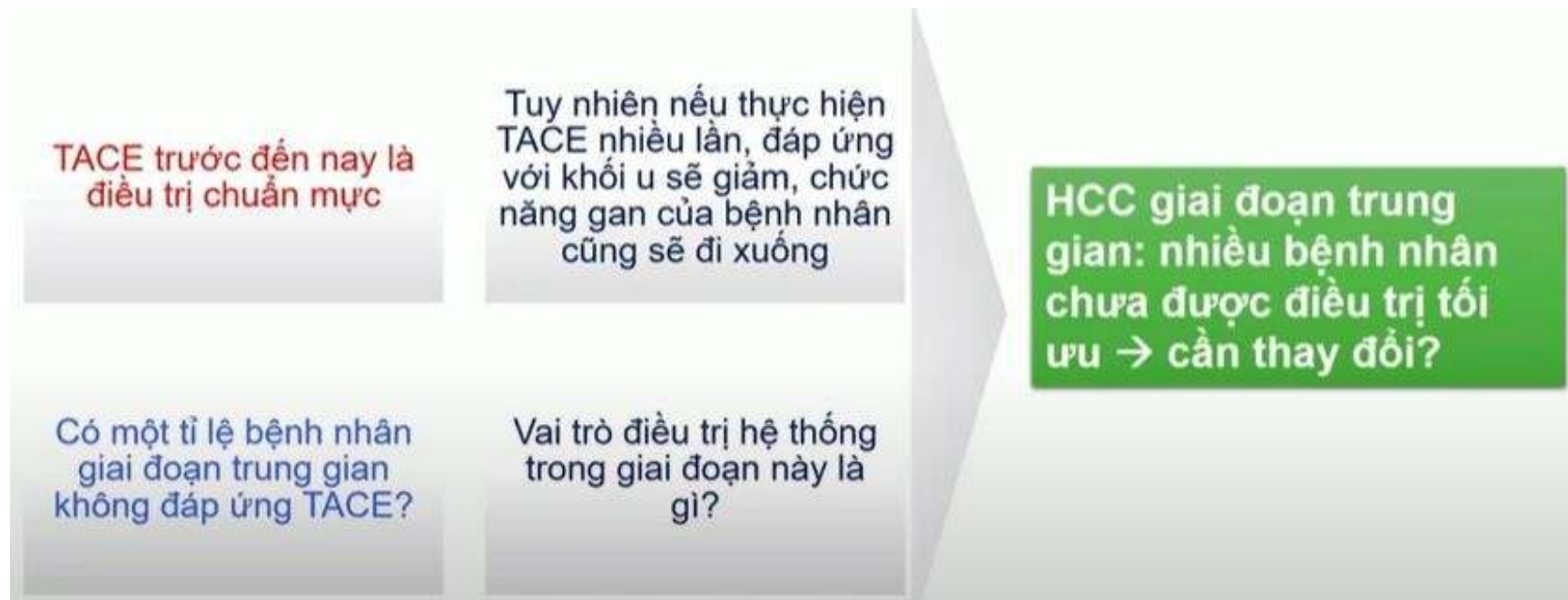
- Median TTP in the experimental vs placebo arm was 16.6 vs 10.3 mo (HR: 0.59; 95% CI: 0.46-0.77; $P < .0001$)

LEAP-012: ĐÁP ỨNG

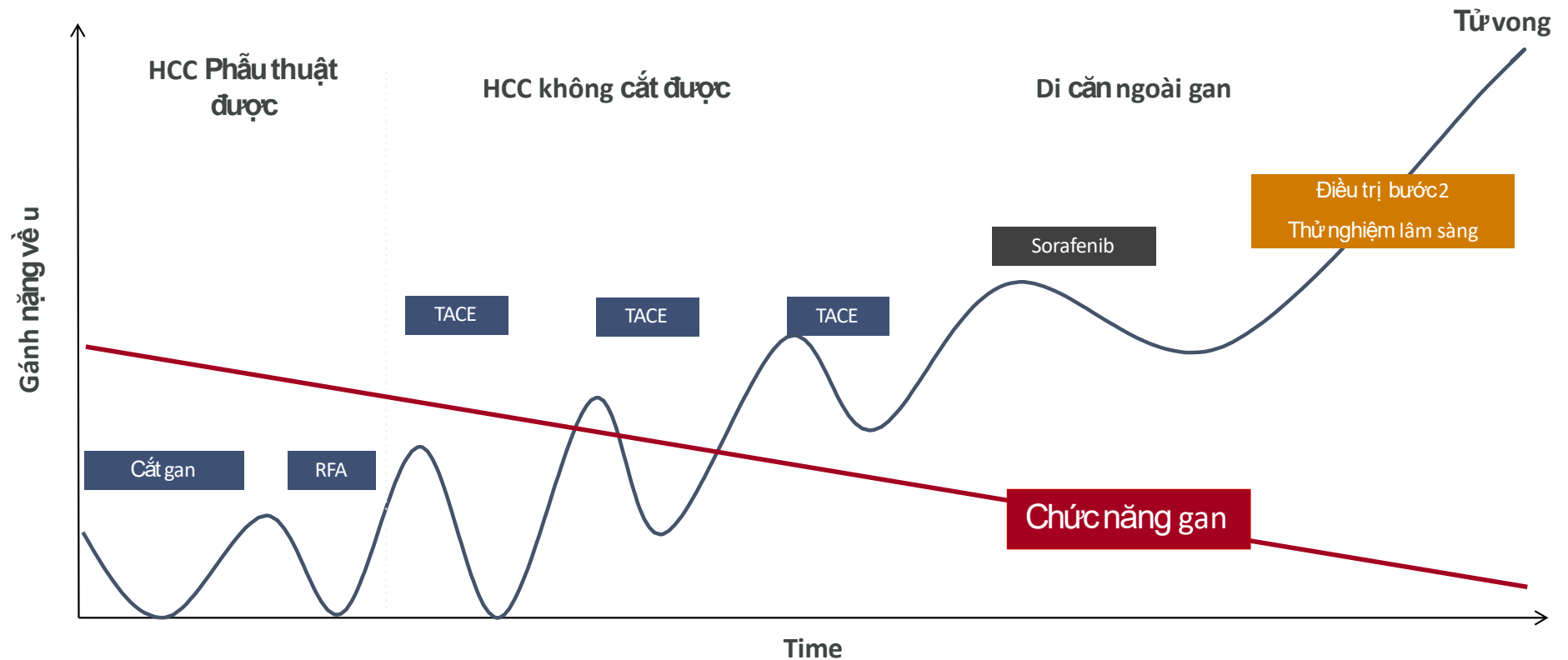


Parameter	Lenvatinib + Pembrolizumab + TACE (n = 237)	Dual Placebo + TACE (n = 243)
ORR per mRECIST by BICR, % (95% CI)	71 (65-77)	50 (43-56)
Median TTP per mRECIST by BICR, mo (95% CI)	16.6 (14.4-18.9)	12.2 (8.2-12.3)
Median DoR per mRECIST by BICR, mo (95% CI)	14.6 (12.3-18.2)	12.5 (10.3-14.7)
Median DoR, mo (range)	12.6 (10.9-16.5)	10.7 (8.3-18.4)
DCR, % (95% CI)	89.5 (84.8-93.1)	81.5 (76.0-86.2)
Median duration of therapy, m (IQR)	12.4 (5.5-18.1)	8.4 (4.5-15.2)

THÁCH THỨC TRONG ĐIỀU TRỊ HCC GIAI ĐOẠN TRUNG GIAN



Chức năng gan quyết định lợi ích của các liệu pháp điều trị phía sau



Điều trị đúng thời điểm, lựa chọn liệu pháp tối ưu từ sớm sẽ giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân

TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

SOURCE: Llovet JM, et al. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711. Verslype C, et al. *Ann Oncol* 2012;23(Supp 7):vii41–8.

Định nghĩa thất bại/kháng trị TACE: Hướng dẫn Nhật Bản

1. Tổn thương trong gan

- i. **Đáp ứng không đầy đủ từ 2 lần liên tiếp trở lên tại khối u được điều trị (tổn thương còn >50%)** kể cả sau khi đổi thuốc hóa chất và/hoặc tái phân tích động mạch nuôi dưỡng được thấy khi đánh giá đáp ứng trên CT/MRI ở thời điểm 1–3 tháng sau khi thực hiện đầy đủ TACE chọn lọc
- ii. **Có 2 Tiến triển liên tiếp trở lên trong gan (số lượng u tăng lên** so với số lượng u trước khi thực hiện TACE lần trước) kể cả sau khi đổi thuốc hóa chất và/hoặc tái phân tích động mạch nuôi dưỡng được thấy khi đánh giá đáp ứng trên CT/MRI ở thời điểm 1–3 tháng sau khi thực hiện đầy đủ TACE chọn lọc

- 1. Tăng liên tục các dấu ấn ung thư ngay sau TACE mặc dù có thể có giảm nhẹ thoáng qua
- 2. Xuất hiện xâm lấn mạch máu
- 3. Xuất hiện di căn ngoài gan

KHÔNG PHÙ HỢP VỚI TACE

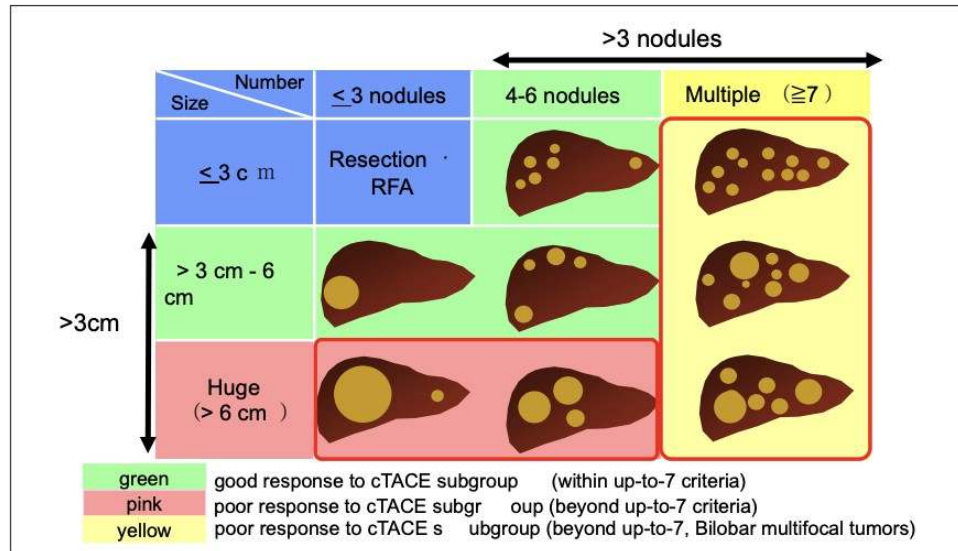


Fig. 2. Heterogeneity of intermediate-stage HCC and grade of response to TACE in each subgroup. cTACE.

Table 1. ALBI grade versus Child-Pugh grade/score

	ALBI grade/score	Child-Pugh grade/score
Assessment	Objective	Subjective (ascites and encephalopathy)
Confounding factor	None	Albumin and ascites
Factors, n	2 (Alb, Bil)	5
Frequency of data deficit	Low	High
Continuous variable	Yes	No
Easy to calculate	No (log scale)	Yes

ALBI, albumin-bilirubin.

- **Gần như không có khả năng đáp ứng với TACE:** ung thư đa ổ hợp nhất, lớn hoặc thể thâm nhiễm, loại nốt đơn với tăng trưởng ngoài nốt, loại kém biệt hoá, nhiều nốt lan toả trong gan hoặc các loại Sarcoma thay đổi sau TACE
- **Có khả năng kháng TACE:** nằm ngoài tiêu chí up-to-7
- **Có khả năng trở thành chil-pugh B hoặc C sau TACE:** nằm ngoài tiêu chí upto 7 (đặc biệt u gan đa ổ nhiều thùy, mALBI độ 2B)

OPTIMIS: Bắt đầu sớm sorafenib tại thời điểm không phù hợp với TACE sẽ kéo dài OS cho bệnh nhân bị HCC

- Sự mất cân bằng đáng kể đã được quan sát trong các đặc điểm của bệnh nhân tại thời điểm Không phù hợp với TACE giữa 2 nhóm; do đó, đã tiến hành khớp điểm số phù hợp với tỷ lệ 1:2 trên số bệnh nhân để phân tích OS **OS ở bệnh nhân có hoặc không bắt đầu điều trị sorafenib sớm kể từ thời điểm không phù hợp với TACE**

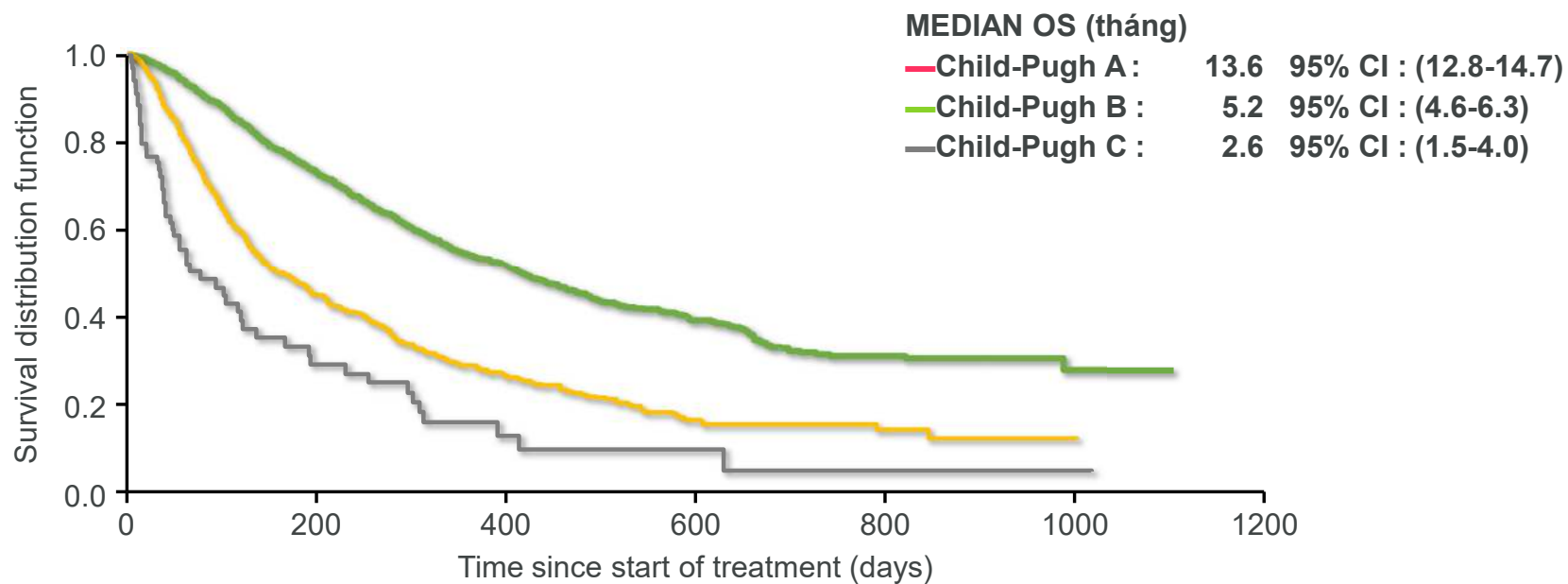
	Trước khi kết hợp			Sau khi kết hợp [†]		
	n	Số lượng biến cố, n (%)	OS trung vị, tháng (95% CI)	n	Số lượng biến cố, n (%)	OS trung vị, tháng (95% CI)
Nhóm 1: Bệnh nhân khởi đầu sớm sorafenib sau khi không phù hợp với TACE	47	21 (45)	16,2 (10,4, *)	31	15 (48)	16,2 (10,5, *)
Nhóm 2: Không bắt đầu sớm sorafenib sau khi không phù hợp với TACE	460	206 (45)	19,8 (15,6, 23,4)	62	31 (50)	12,1 (10,2, 22,4)

Trong quần thể phù hợp, đã quan sát thấy xu hướng đạt được OS dài hơn ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị sorafenib sớm so với bệnh nhân không bắt đầu sorafenib sớm, tại thời điểm không phù hợp với TACE

- *Presents censored observation or inestimable due to censored data; [†]Propensity score matching of 1:2 for patient numbers was used to balance cohorts. CI, confidence interval; OS, overall survival; TACE, transarterial chemoembolization.
- Peck-Radosavljevic M, et al. Poster 4018 at ASCO 2018; *J Clin Oncol* 36(suppl:abstr4018).

Chức năng gan tốt giúp tối ưu hiệu quả điều trị

Nghiên cứu GIDEON : quan sát trên 3000 bệnh nhân UTBMTBG
OS ở bn Child-Pugh A : 13.6 tháng



Lưu ý bảo tồn chức năng gan ở liệu pháp điều trị trước đó (tại chỗ tại vùng) để đạt lợi ích tối ưu về thời gian sống thêm cho bệnh nhân với liệu pháp toàn thân

Điều trị khởi đầu với Lenvatinib trên những bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn trung gian ngoài Tiêu chí 7 điểm và chức năng gan Child–Pugh A Nghiên cứu chứng minh ý tưởng

Masatoshi Kudo¹, Kazuomi Ueshima¹, Stephan Chan², Tomohiro Minami¹,
Hirokazu Chishina¹, Tomoko Aoki¹, Masahiro Takita¹, Satoru Hagiwara¹, Yasunori Minami¹,
Hiroshi Ida¹, Mamoru Takenaka¹, Toshiharu Sakurai¹, Tomohiro Watanabe¹,
Masahiro Morita³, Chikara Ogawa³, Yoshiyuki Wada⁴, Masafumi Ikeda⁵, Hiroshi Ishii^{6,7},
Namiki Izumi⁸ and Naoshi Nishida¹

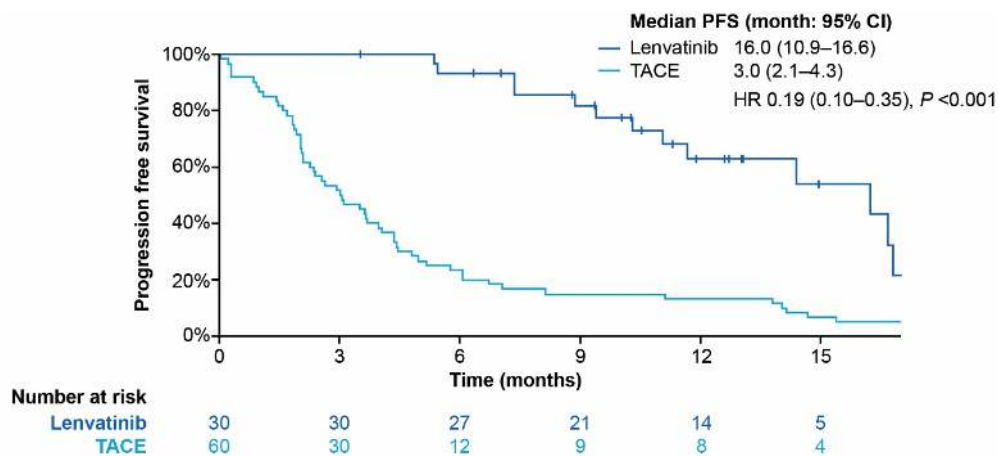
¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-Sayama 589-8511, Japan; ²State Key Laboratory of Translation Oncology, Sir YK Pao Centre for Cancer, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 111-1111, China; ³Department of Gastroenterology, Takamatsu Red Cross Hospital, Takamatsu 760-0017, Japan; ⁴Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka 810-8563, Japan; ⁵Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa-shi 277-8577, Japan; ⁶Department of Gastroenterology, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Ariake 135-8550, Japan; ⁷Clinical Research Center, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717, Japan; ⁸Department of Gastroenterology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino 180-8610, Japan

Lenvatinib cho PFS và OS dài hơn TACE

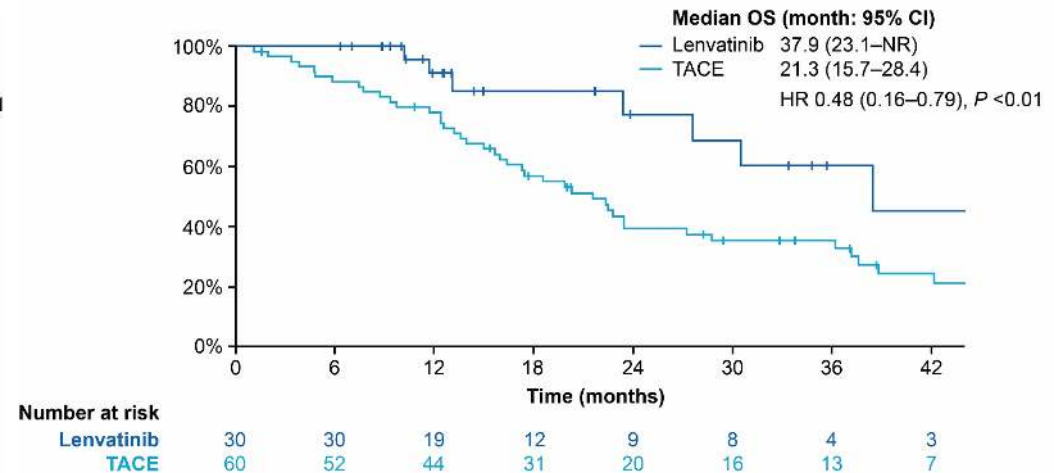
Thử nghiệm Lenvatinib trước TACE – Hiệu quả

- Trung vị **PFS** ở nhóm bệnh nhân dùng Lenvatinib là **16.0 tháng** và trung vị **OS** là **37.9 tháng**, so với nhóm dùng TACE lần lượt là 3.0 tháng và 21.3 tháng

PFS
(đánh giá theo mRECIST)



OS



CI, confidence interval; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TACE, transarterial chemoembolization.

Lenvatinib chứng minh có ORR cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với TACE

Thử nghiệm Lenvatinib trước TACE – Hiệu quả

- Bệnh nhân được dùng Lenvatinib cho thấy đáp ứng vượt trội so với nhóm dùng TACE

Các dạng đáp ứng	Lenvatinib n=30 (%)	TACE n=60 (%)	Giá trị <i>P</i> Tỷ số Odds (95% CI)
ORR	22 (73.3%)	20 (33.3%)	<i>P</i> < 0.001 5.39 (1.90-6.67)
CBR (CR+PR+SD≥24 tuần)	29 (96.7%)	22 (36.7%)	<i>P</i> < 0.001 48.1 (7.01-2073.85)
DCR	30 (100%)	32 (53.3%)	
CR	2	4	
PR	20	16	
SD	8	12	
SD kéo dài (SD≥24 tuần)	7	2	
PD	0	26	
NE	0	2	

CBR, clinical benefit rate; CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; TACE, trans arterial chemoembolization.

IMbrave150: phân nhóm BCLC B

	Atezolizumab + bevacizumab (n = 49)	Sorafenib (n = 24)
Age		
Median (range), years	66 (37–87)	71 (34–83)
≥65 years, n (%)	27 (55)	18 (75)
Male, n (%)	43 (88)	19 (79)
Race, n (%)		
Asian	26 (53)	16 (67)
White	19 (39)	6 (25)
Unknown	4 (8)	2 (8)
Geographic region, n (%) ^a		
Asia, excluding Japan	11 (22)	5 (21)
Rest of the world, including Japan ^b	38 (78)	19 (79)
Weight, median (range), kg	70.4 (37.3–112.9)	68.0 (53.7–115.0)
ECOG PS 0, n (%) ^a	49 (100)	24 (100)
HCC etiology, n (%) ^c		
Hepatitis B virus	14 (29)	6 (25)
Hepatitis C virus	13 (27)	7 (29)
Nonviral	22 (45)	11 (46)
CP class, n (%)		
A5	34 (71)	18 (75)
A6	14 (29)	6 (25)
Baseline SLD in target lesions, median (range), mm ^d	61.0 (12.6–222.0)	45.5 (11.5–162.0)
AJCC stage		
IB	1 (2)	0
II	25 (51)	13 (54)
IIIA	21 (43)	11 (46)
IIIB	1 (2)	0
IVA	1 (2)	0
AFP ≥400 ng/mL, n (%) ^a	8 (16)	3 (13)
Varices, n (%)		
Present	15 (31)	10 (42)
Treated	3 (20)	6 (60)
Prior LRT for HCC, n (%)	25 (51)	15 (63)
Type of prior LRT, n (%)		
TACE	21 (43)	13 (54)
Radiofrequency ablation	12 (24)	4 (17)
Percutaneous ethanol injection	5 (10)	0
Transarterial embolization	2 (4)	1 (4)
Other	2 (4)	3 (13)

IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study

Masatoshi Kudo^a Richard S. Finn^b Peter R. Galle^c Andrew X. Zhu^{d,e}
 Michel Ducreux^f Ann-Lii Cheng^g Masafumi Ikeda^h Kaoru Tsuchiyaⁱ
 Ken-ichi Aoki^j Jing Jia^k Riccardo Lencioni^l

patients with BCLC stage B; atezolizumab + bevacizumab is recommended as the treatment of choice in patients unsuitable for TACE [14]. The Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert consensus statements and Japan Society of Hepatology guidelines also recommend upfront systemic therapy followed by locoregional therapy (LRT)

in patients with BCLC stage B who are unsuitable for TACE [14, 15]. Here, we report exploratory efficacy and safety results in a subset of patients from IMbrave150 with BCLC stage B disease at baseline to understand the treatment efficacy of atezolizumab + bevacizumab in this population.

Kudo M et al, IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. Liver Cancer 2022.

IMbrave150: OS trên phân nhóm BCLC B

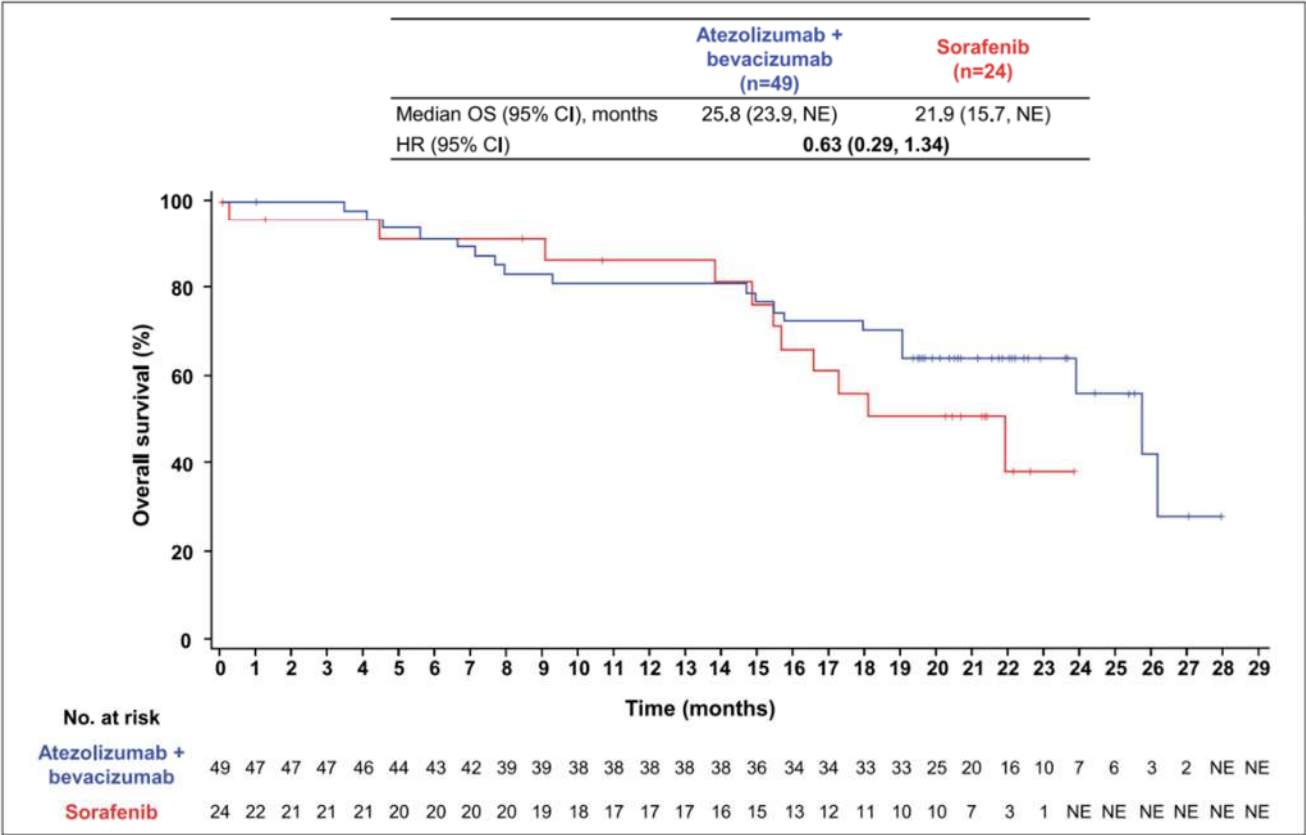
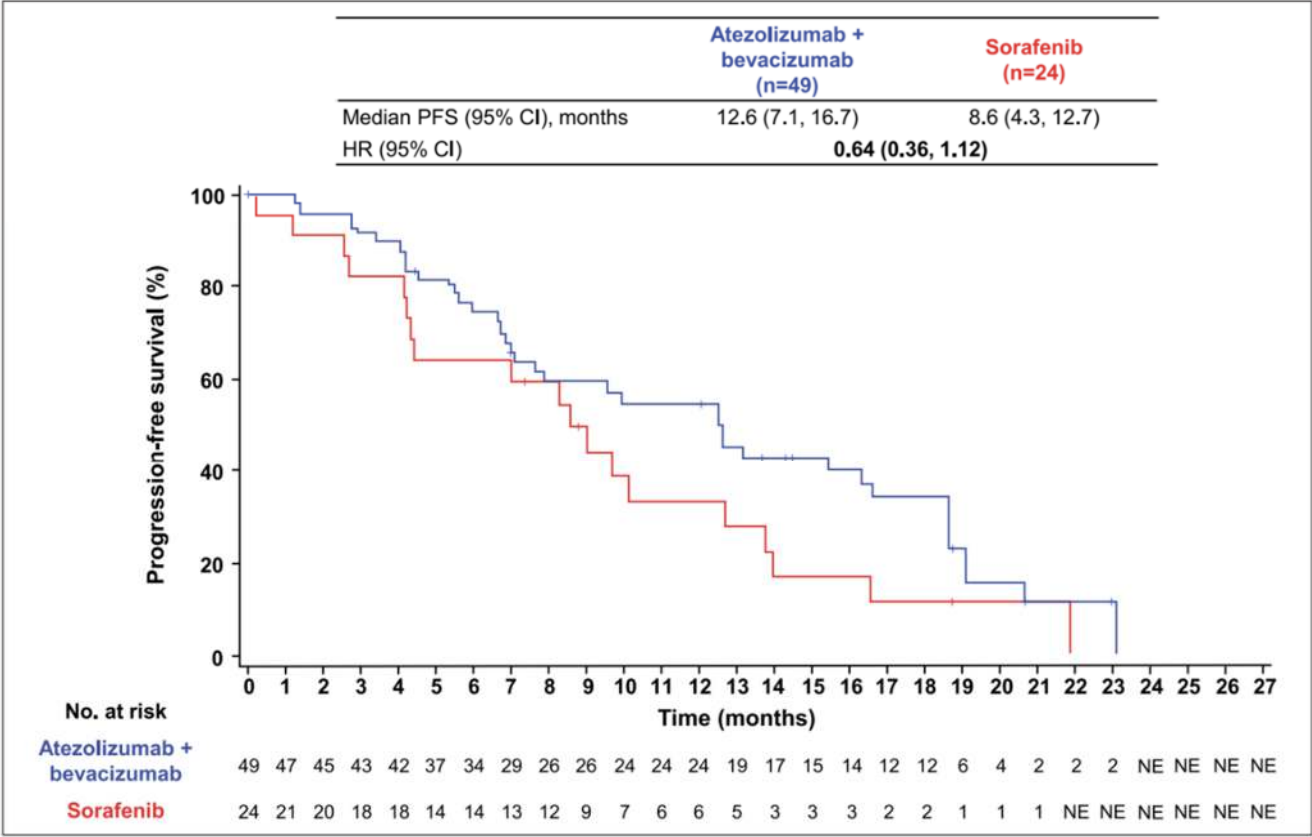


Fig. 1. Analysis of OS. Kaplan-Meier estimates of OS in the atezolizumab + bevacizumab and sorafenib arms in patients with BCLC stage B disease in the ITT population.

Kudo M et al, IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. Liver Cancer 2022.

IMbrave150: PFS trên phân nhóm BCLC B



Kudo M et al, IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. Liver Cancer 2022.

Fig. 2. Analysis of PFS. Kaplan-Meier estimates of PFS per IRF-assessed RECIST 1.1 in the atezolizumab + bevacizumab and sorafenib arms in patients with BCLC stage B disease in the ITT population.

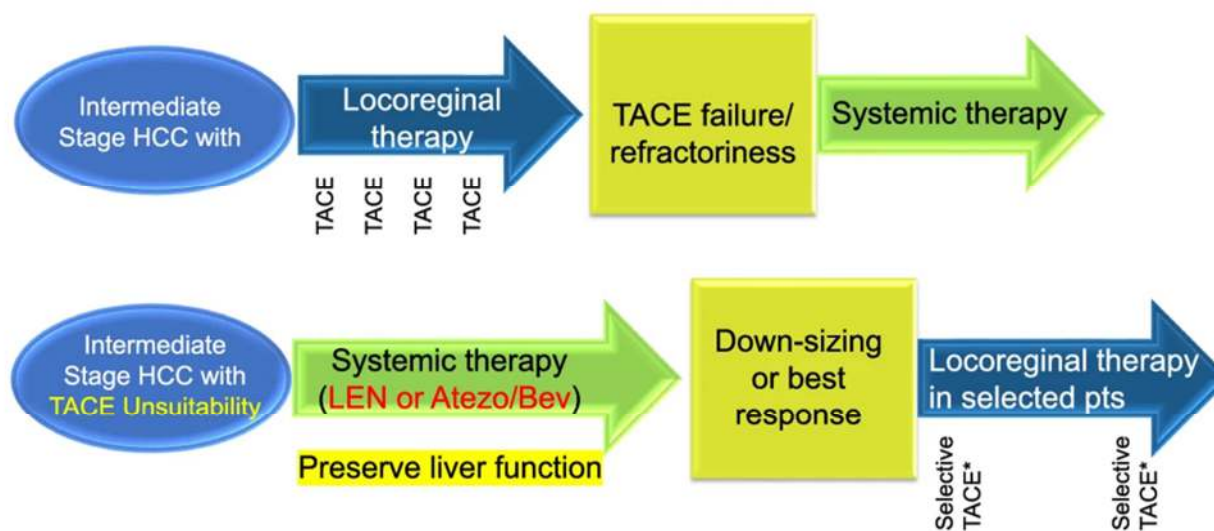
Đánh giá đáp ứng theo RECIST hay HCC mRECIST

Table 2. Clinical response per IRF-assessed RECIST 1.1 or HCC mRECIST in patients with BCLC stage B disease

	RECIST 1.1		HCC mRECIST	
	Atezolizumab + bevacizumab (n = 46)	Sorafenib (n = 23)	Atezolizumab + bevacizumab (n = 46)	Sorafenib (n = 23)
Confirmed ORR, n (%)	20 (43)	6 (26)	23 (50)	7 (30)
(95% CI), % ^a	(28.9, 58.9)	(10.2, 48.4)	(34.9, 65.1)	(13.2, 52.3)
CR, n (%)	5 (11)	0	8 (17)	1 (4)
PR, n (%)	15 (33)	6 (26)	15 (33)	6 (26)
SD, n (%)	20 (43)	11 (48)	16 (35)	11 (48)
DCR, n (%)	40 (87)	17 (74)	39 (85)	18 (78)
PD, n (%)	2 (4)	3 (13)	2 (4)	2 (9)
Not evaluable, n (%)	1 (2)	0	2 (4)	0
Missing, n (%)	3 (7)	3 (13)	3 (7)	3 (13)
Median DOR (95% CI), ^b months	14.2 (10.9, 16.6)	12.4 (4.7, NE)	14.2 (11.8, 17.6)	12.4 (6.1, NE)
Median time to first PR or CR (range), ^c months	4.1 (1.3–12.3)	4.2 (1.2–5.7)	2.8 (1.2–12.3)	3.0 (1.2–4.2)
Median time to first CR (range), ^c months	6.9 (2.9–11.1)	NA	5.0 (2.9–9.7)	5.6 (5.6–5.6)

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; DCR, disease control rate; HCC, hepatocellular carcinoma; IRF, independent review facility; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; NA, not applicable; NE, not estimable; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD, stable disease. ^a Only patients with measurable disease at baseline were included in the analysis of ORR. ^b Only confirmed responders were included in the analysis of DOR. ^c Time to first PR or CR is defined as time from the date of randomization to the date of first PR/CR response.

Chiến lược tiếp cận mới điều trị HCC giai đoạn trung gian không phù hợp với TACE

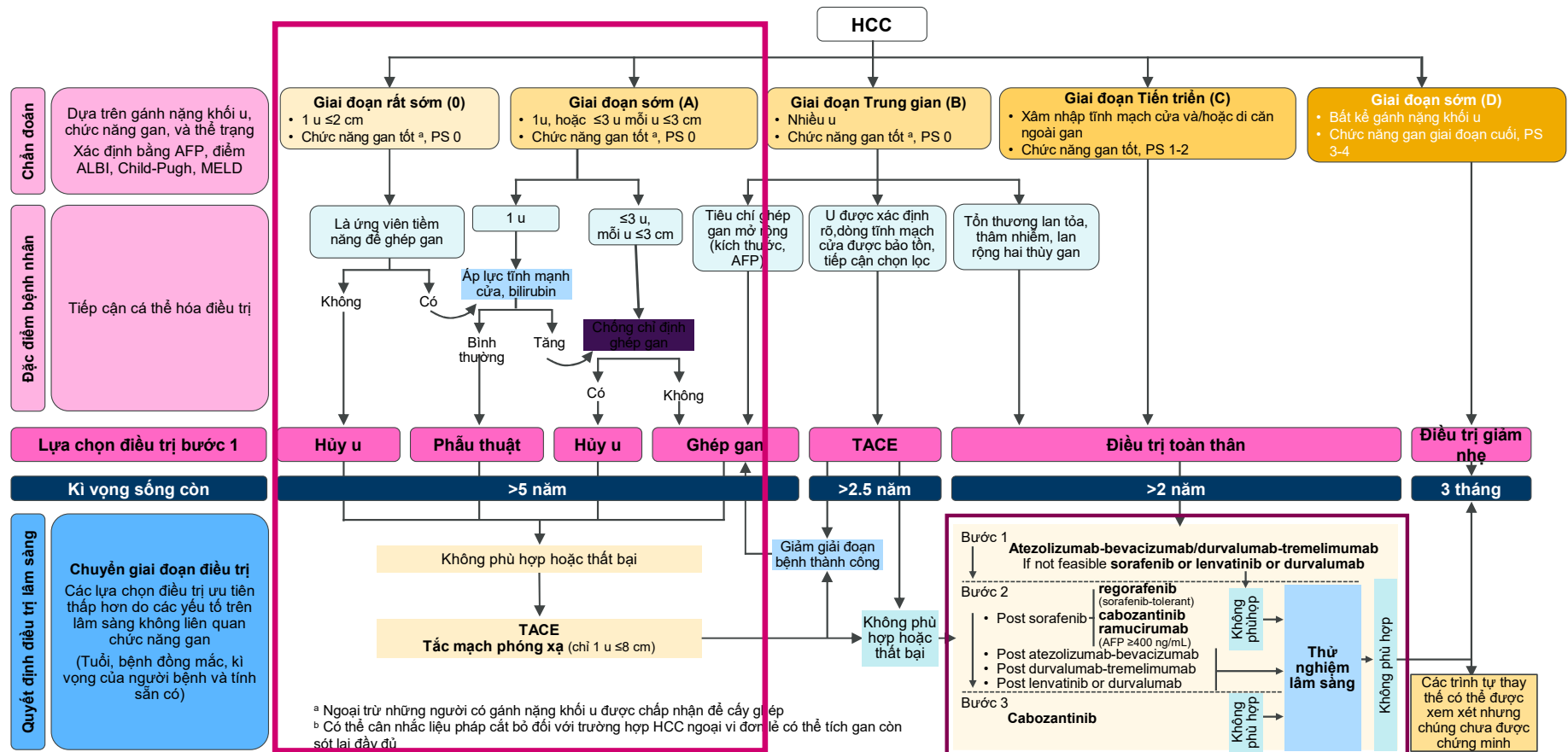


- LEN-TACE Sequential Therapy
- ABC Conversion Therapy

*Resection or ablation can be applied if down sizing is obtained.

GIAI ĐOẠN SỚM NGUY CƠ CAO

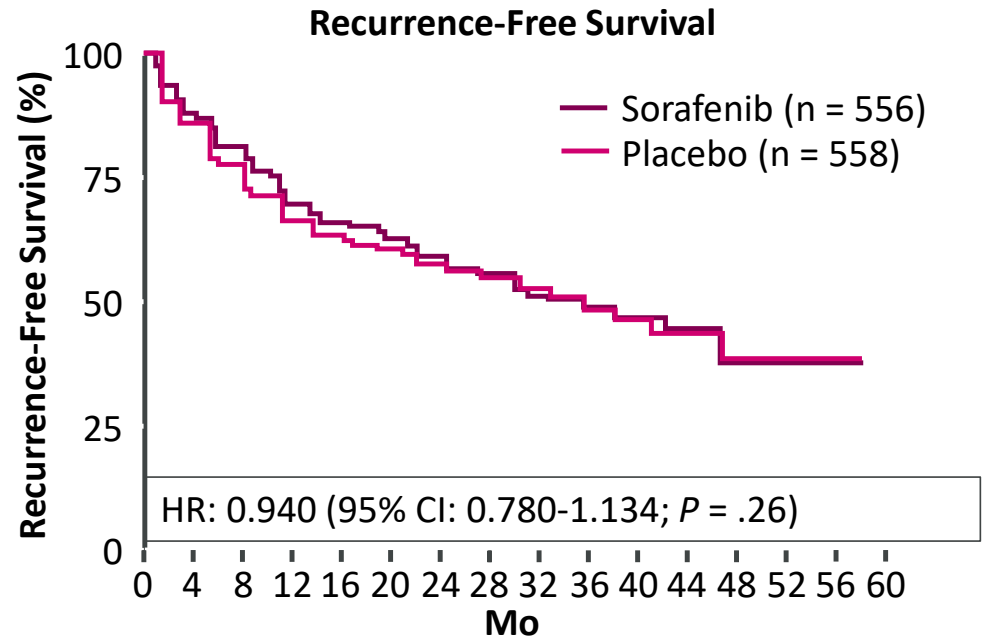
Điều trị HCC: Chia giai đoạn theo BCLC-2022



AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; PS, performance status; TACE, transarterial chemoembolisation

NGHIÊN CỨU STORM

- Nghiên cứu pha III so sánh sorafenib vs placebo trong điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân đã phẫu thuật cắt gan hoặc tiêu hủy gan với mục đích điều trị triệt căn
- Sorafenib đã không cho thấy dung nạp tốt và hiệu quả về OS, RFS, hoặc thời gian đến tái phát



CÁC NGHIÊN CỨU VỀ LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRONG GIAI ĐOẠN SỚM

Trial	Treatment Arms	Primary Endpoint(s)	Current Status*
KEYNOTE-937	Pembrolizumab vs placebo	RFS, OS	Negative
EMERALD-2	Durvalumab + bevacizumab vs durvalumab vs placebo	RFS	Ongoing
CheckMate 9DX	Nivolumab vs placebo	RFS	Ongoing
IMbrave050	Atezolizumab + bevacizumab vs active surveillance	RFS	Negative

Kết luận

- Hiện nay có nhiều tiến bộ trong điều trị toàn thân HCC. Cùng với sự ra đời các hoạt chất mới, cũng như phối hợp các cơ chế khác nhau giúp nâng cao hiệu quả điều trị kéo dài sống còn với:
 - ✓ **Liệu pháp miễn dịch** vẫn là **khuyến cáo đầu tay** trong điều trị bệnh nhân **UTBMTBG tiến xa** với hiệu quả và tính an toàn chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng pha III
 - ✓ **Sorafenib** và **Lenvatinib** là hai TKIs được sử dụng rộng rãi trong điều trị bước 1 UTBMTBG tiến xa khi điều trị miễn dịch không được chỉ định
- Xu hướng điều trị mới **TKIs/ miễn dịch + TACE** cho **HCC** đã cho kết quả hứa hẹn.
- Phối hợp đa chuyên khoa đã được chứng minh đem lại hiệu quả điều trị, cải thiện kết cục chung cho các bệnh nhân ung thư gan



BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HCM®

KHOA HOÁ TRỊ UNG THƯ

