

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ VỚI LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN DI CĂN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Châu Đỗ Trường Vi¹, Nguyễn Hà Gia Hưng¹,
Đào Nguyễn Hằng Nguyên¹, Nguyễn Thị Bích Liên¹, Lê Tuấn Anh¹

TÓM TẮT

Ung thư đại tràng vẫn là vấn đề thách thức lớn đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn cầu và cũng là nguyên nhân hàng thứ ba dẫn đến tử vong do ung thư trên thế giới. Điều trị ung thư đại trực tràng di căn có nhiều tiến bộ. Nhiều phương pháp điều trị như hóa trị, các thuốc nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch đã giúp kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Khoảng 5% các trường hợp ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh cao (MSI-H), do thiếu hụt khả năng sửa chữa sai sót DNA (dMMR). Thông thường, bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có MSI-H/dMMR đáp ứng kém hơn với hóa trị truyền thống và có tiên lượng xấu. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng khối u MSI-H/dMMR có thể đạt được phản ứng bền vững khi điều trị bằng liệu pháp miễn dịch. Qua đó chúng tôi đã điều trị thuốc miễn dịch Pembrolizumab cho một trường hợp bệnh nhân thất bại với hoá trị toàn thân ở bệnh viện Chợ Rẫy và đạt được đáp ứng ấn tượng.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, Liệu pháp miễn dịch, tình trạng mất ổn định vi vệ tinh, thiếu hụt khả năng sửa chữa sai sót DNA.

Chữ viết tắt: MSI-H (Microsatellite instability-high), dMMR (DNA mismatch repair)

SUMMARY

TREATMENT APPROACH WITH IMMUNOTHERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: A CASE REPORT

Colorectal cancer remains a significant challenge for the global healthcare system and is the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. The treatment of metastatic colorectal cancer has seen substantial advancements. Various treatment methods such as chemotherapy, targeted therapies, and immunotherapy have extended the survival time for patients. Approximately 5% of metastatic colorectal cancer cases exhibit high microsatellite instability (MSI-H) due to deficiencies in DNA mismatch repair (dMMR). Typically, patients with MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer respond poorly to conventional chemotherapy and have a poor prognosis. Studies have shown that MSI-H/dMMR tumors can achieve durable responses when treated with immunotherapy. We administered the immunotherapy drug Pembrolizumab to a patient who had failed systemic chemotherapy at Cho Ray

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Châu Đỗ Trường Vi

Email: chaudotruongvi@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.5.2024

Ngày phản biện khoa học: 18.6.2024

Ngày duyệt bài: 25.7.2024

Hospital, achieving an impressive response

Keywords: Colorectal cancer, Immunotherapy, Microsatellite instability-high, DNA mismatch repair deficiency. **Abbreviations:** MSI-H (Microsatellite instability-high), dMMR (DNA mismatch repair)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến gây gánh nặng lớn đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới với hơn 1.9 triệu ca mắc mới và hơn 900.000 ca tử vong toàn cầu. Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng xếp thứ tư về tỉ lệ mắc mới và xếp thứ năm về tỉ lệ tử vong, với tổng số ca mắc mới và số ca tử vong ước tính trong năm 2022 lần lượt là 16.835 và 8.454 [1].

Ung thư đại trực tràng phát triển thông qua 3 con đường mất ổn định về gen là: con đường mất ổn định nhiễm sắc thể, con đường mất ổn định vi vệ tinh (MSI) và con đường siêu đột biến, trong đó 15% xuất phát từ con đường MSI. Đây là hậu quả của sự thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai DNA (dMMR – Deficient Mismatch Repair), gây ra bởi sự bất hoạt các gen MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 [2]. Khoảng 5% các trường hợp ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh cao (MSI-H), và bệnh nhân thông thường sẽ đáp ứng kém hơn với hóa trị truyền thống. Tuy nhiên, khối u MSI-H/dMMR có thể đạt được phản ứng bền vững khi điều trị bằng liệu pháp miễn dịch [3].

Bệnh viện Chợ Rẫy trong nhiều năm qua đã và đang kết hợp các phương pháp điều trị khác nhau nhằm mang lại lợi ích sống còn tốt nhất, phù hợp với thể trạng của từng người bệnh. Chúng tôi xin minh họa một tình huống lâm sàng bệnh nhân ung thư đại trực tràng có MSI-H/dMMR thất bại với hoá trị toàn thân, sau đó được điều trị với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab và đáp ứng rất tốt.

II. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 67 tuổi, sinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh.

Tiền sử bản thân: đái tháo đường, tăng huyết áp đang điều trị.

Vào thời điểm tháng 10/2020, bệnh nhân bị đau bụng, rối loạn tiêu hoá 1 tháng, được chẩn

đoán U ác đại tràng lên T4aN1M0. Sau đó bệnh nhân được phẫu thuật cắt đại tràng phải, nạo hạch và được hoá trị hỗ trợ XELOX 8 chu kỳ.

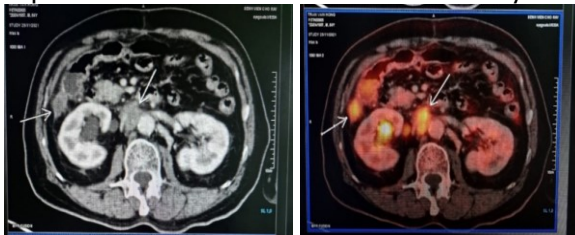
Đến tháng 05/2021, bệnh nhân đau quặn bụng, không nôn ói, tiêu tiểu bình thường, được nội soi đại tràng. Bệnh nhân nhập viện, chẩn đoán u ác đại tràng ngang (gần miệng nối hồi đại tràng) xâm lấn thành bụng tái phát di căn phúc mạc, sau đó được phẫu thuật cắt đại tràng ngang.

Giải phẫu bệnh sau mổ: Carcinôm tuyến, biệt hoá vừa, xâm lấn quá thanh mạc của đại tràng kèm xâm nhập thần kinh, mạch bạch huyết và di căn mô mỡ sợi mạc treo; hai rìa diện cắt không có tế bào ác tính.

Xét nghiệm sinh học phân tử: KRAS (+), NRAS/BRAF (-).

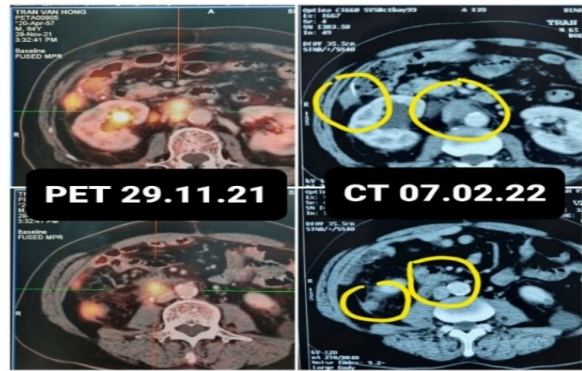
Đến tháng 06/2021, tại bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh nhân được điều trị phác đồ XELIRI và Bevacizumab 4 chu kỳ. Bệnh nhân đau bụng lâm râm kéo dài, đi tiêu lỏng sau ăn, tê tay tê chân, không thể tiếp tục công việc thường ngày và hoạt động thể dục thể thao ưa thích. Hội chẩn quyết định duy trì Capecitabine và Bevacizumab. Tác dụng phụ do thuốc hoá trị Irinotecan giảm dần, bệnh nhân bớt đau bụng và tê tay chân.

Tháng 11/2021, bệnh nhân đau bụng tăng dần, chỉ ăn cháo và uống sữa, sụt 2 kg trong vòng 1 tháng. Chụp PET-CT cho kết quả xuất hiện các hạch quanh tĩnh mạch chủ dưới và các nốt phúc mạc thành ở vùng bụng phải tăng hoạt động chuyển hoá khả năng tái phát. So sánh hình ảnh CT tháng 6/2021 trước khi hoá trị, thì thấy tổn thương tăng kích thước 30%. Chúng tôi sử dụng lại Irinotecan phối hợp cùng Capecitabine và Bevacizumab thêm 4 chu kỳ.



Kết quả chụp PET-CT vào tháng 11/2021 cho thấy kích thước tổn thương tăng thêm 30% so với kết quả chụp PET-CT vào tháng 06/2021

Tháng 02/2022, bệnh nhân được chụp lại CT, tổn thương phúc mạc và hạch ổ bụng giảm kích thước 25% so với phim cũ. Lúc này các chỉ số ung thư của bệnh nhân CEA= 4,6 ng/ml và CA19.9=110,2 IU/ml



Kết quả chụp CT vào tháng 02/2022 cho thấy tổn thương phúc mạc và hạch ổ bụng giảm kích thước 25% so với kết quả chụp PET-CT vào tháng 11/2021

Tháng 04/2022, bệnh nhân lại quay lại bệnh viện với tình trạng đau bụng dữ dội, đánh giá thang điểm đau VAS=8. Chụp phim MRI vùng bụng có cản tử thấy hạch lớn cạnh phải động mạch chủ bụng 3 cm tăng kích thước lại, chỉ số ung thư CEA=8,9 ng/ml và CA19.9=477,6 IU/ml. Bệnh nhân được sử dụng thuốc giảm đau tích cực.

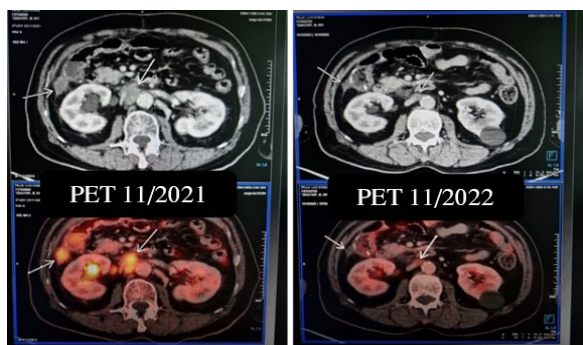
Xét nghiệm hoá mô miễn dịch trên mẫu mô u của bệnh nhân thì phát hiện có mất biểu hiện nhân của MLH1 và PMS2, tức là có tình trạng khiếm khuyết sửa chữa DNA, dMMR dương tính. Chúng tôi điều trị Pembrolizumab 200mg mỗi 3 tuần.

Tháng 7/2022, sau khi điều trị 4 chu kỳ Pembrolizumab trong 3 tháng, bệnh nhân không còn cảm thấy đau bụng, thang điểm đánh giá đau VAS=0, bệnh nhân có thể sinh hoạt làm việc và hoạt động thể dục thể thao ưa thích. CTscan tháng 7/2022 thấy tổn thương phúc mạc và hạch ổ bụng giảm kích thước, bệnh nhân đạt được đáp ứng 1 phần, chỉ số ung thư CEA=2,9 ng/ml và CA19.9=4,1 IU/ml trở về giới hạn bình thường



Kết quả chụp CTscan vào tháng 07/2022, sau điều trị với 4 chu kỳ Pembrolizumab cho thấy bệnh nhân đáp ứng một phần

Tháng 11/2022, bệnh nhân được đánh giá lại bằng PET-CT kết luận các nốt phúc mạc thành vùng bụng phải 0,5-1,6 cm không tăng hoạt động chuyển hoá, chỉ còn 1 hạch 1 cm không tăng hấp thụ FDG.



Kết quả chụp PET-CT 11/2022 sau điều trị với 10 chu kỳ Pembrolizumab so với PET-CT 11/2021

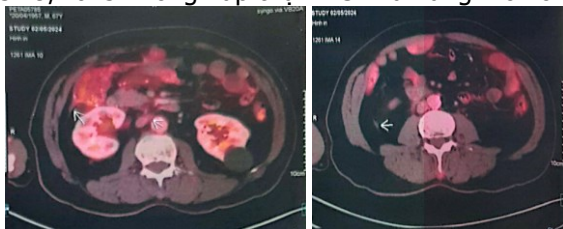
Duy trì Pembrolizumab 17 chu kỳ thì bệnh nhân xuất hiện triệu chứng tê tay chân tăng dần. Bệnh nhân khám chuyên khoa nội thần kinh đo điện cơ được chẩn đoán: Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên có tổn thương sợi trục hoặc hạch thần kinh cảm giác, phân độ 2 theo CTCAE.

Sau đó Bệnh nhân được đánh giá lại PET-CT vào tháng 9/2023 thì kết quả các nốt phúc mạc và hạch không hấp thụ FDG và kích thước không thay đổi so phim PET-CT 10/2022



Kết quả chụp PET-CT tháng 9/2023

Đến tháng 5/2024 bệnh nhân đã hoàn thành đủ 35 chu kỳ. PET-CT 5/2024 cho thấy tổn thương vài nốt phúc mạc nhỏ và hạch cạnh tĩnh mạch chủ dưới kích thước nhỏ hơn so phim PET-CT 9/2023 không hấp thụ FDG khả năng mô xơ.



Kết quả PET-CT vào tháng 05/2024, sau hoàn thành với 35 chu kỳ Pembrolizumab

III. BÀN LUẬN

Lựa chọn điều trị được chúng tôi quyết định dựa trên nhiều yếu tố bao gồm: hiệu quả, an toàn, kế hoạch điều trị sau thất bại bước 1, chi phí và kinh nghiệm. Hiện nay, một số lựa chọn

điều trị ung thư đại trực tràng di căn, có MSI-H/dMMR được chấp thuận tại Việt Nam bao gồm:

Thuốc hóa trị: Sự kết hợp của fluoropyrimidine với oxaliplatin hoặc irinotecan đã được chấp nhận rộng rãi như là hóa trị liệu gây độc tế bào tiêu chuẩn cho ung thư đại trực tràng. Các phác đồ hóa trị bao gồm axit folinic/5-FU/oxaliplatin (FOLFOX), capecitabine/oxaliplatin (XELOX), axit folinic/5-FU/irinotecan (FOLFIRI) và capecitabine/irinotecan (XELIRI).

Thuốc điều trị đích: Bevacizumab: Một phân tích tổng hợp của mười hai nghiên cứu có nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng phải có đột biến KRAS, khi điều trị phác đồ có bevacizumab so với các phác đồ có cetuximab cải thiện thời gian sống còn toàn bộ 26,1 tháng so với 15,9 tháng. Vì vậy khi bệnh nhân tiến triển bệnh chúng tôi đã phối hợp hoá trị và Bevacizumab.

Thuốc miễn dịch: Pembrolizumab: Bộ gen của các khối u bị thiếu hụt enzyme sửa chữa bắt cặp sai (dMMR) có tính bất ổn định vi vệ tinh cao (MSI-H) và chứa hàng trăm đến hàng ngàn đột biến soma mã hóa các gen tân sinh tiềm năng. Do đó, các khối u như vậy có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch, kích hoạt quá trình điều chỉnh các protein chốt kiểm soát miễn dịch. Pembrolizumab, một kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể PD-1, có hoạt tính chống lại các bệnh ung thư do MSI-H/dMMR gây ra.

Nghiên cứu KEYNOTE-164 là một nghiên cứu nhãn mở pha II, được thực hiện trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn ≥ 18 tuổi và có MSI-H được điều trị bằng ≥ 2 liệu pháp trước đó, bao gồm fluoropyrimidine, oxaliplatin và irinotecan có hoặc không có VEGF hoặc kháng EGFR (đoàn hệ A) hoặc ≥ 1 phác đồ điều trị trước đó (đoàn hệ B) ở 128 trung tâm trên thế giới.

Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 33% đối với đoàn hệ A và 33% đối với đoàn hệ B. Trung vị PFS là 2,3 tháng đối với đoàn hệ A và 4,1 tháng đối với đoàn hệ B. Trung vị OS là 31,4 tháng đối với đoàn hệ A và chưa có kết quả (not reach) đối với đoàn hệ B. Các tác dụng phụ độ 3-4 liên quan đến điều trị xảy ra ở 10 bệnh nhân (16%) trong đoàn hệ A và 8 (13%) trong đoàn hệ B.

Dữ liệu từ KEYNOTE-164 xác nhận lợi ích lâm sàng lâu dài của pembrolizumab với hồ sơ an toàn có thể quản lý được ở những bệnh nhân mắc CRC tiến triển hoặc di căn MSI-H/dMMR đã được điều trị trước đó.

Cần cứ lựa chọn điều trị thực tế. Sự phát hiện MSI-H/dMMR là rất quan trọng đối với điều

trị là ung thư đại trực tràng di căn. Thông thường, bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có MSI-H/dMMR đáp ứng kém hơn với hóa trị truyền thống và có tiên lượng xấu. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng khối u MSI-H/dMMR có thể đạt được phản ứng bền vững khi điều trị bằng liệu pháp miễn dịch [3]. Dữ liệu từ KEYNOTE-164 xác nhận lợi ích lâm sàng lâu dài của pembrolizumab ở những bệnh nhân bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiến triển hoặc di căn MSI-H/dMMR đã được điều trị trước đó. Đối với trường hợp bệnh nhân này, đã thất bại với hoá trị toàn thân và chịu nhiều tác dụng phụ của hoá trị, chúng tôi đã điều trị thuốc miễn dịch Pembrolizumab cho ở bệnh nhân và đạt được đáp ứng rất tốt.

Quay trở lại bàn luận về tác dụng phụ "bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên có tổn thương sợi trục hoặc hạch thần kinh cảm giác, phân độ 2". Về tác dụng phụ này chúng tôi nghĩ có thể do những nguyên nhân gây ra như sau: thứ nhất là biến chứng thần kinh ngoại biên do bệnh lý đái tháo đường kiểm soát không tốt, thứ hai do tác dụng phụ thần kinh ngoại biên do những lần hoá trị trước đây, và cuối cùng có thể là do tác dụng phụ liên quan đến thuốc miễn dịch gây viêm thần kinh ngoại biên. Sau khi cân nhắc những nguyên nhân trên, đường huyết bệnh nhân khá ổn định dao động từ 94-117 mg/dl, HbA1C=6.4 nên ít nghĩ đến nguy nhân biến chứng thần kinh do đái tháo đường. Về nguyên nhân thứ hai, tác dụng phụ do độc tính hoá trị lên thần kinh ngoại biên, bệnh nhân đã ngưng hoá trị từ tháng 4/2022 cách đây 1 năm, nên ít nghĩ do độc tính tích lũy do thuốc hoá trị. Nguyên nhân thứ ba do tác dụng thuốc miễn dịch không thể loại trừ, hoặc có thể là hệ quả của tổng hợp cả 3 nguyên nhân trên gây ra tình trạng trên. Theo hướng dẫn xử trí tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch, thì biến cố bệnh lý thần kinh ngoại biên độ 2 sẽ được trì hoãn thuốc miễn dịch theo dõi hoặc điều trị với corticoid [4]. Tuy nhiên sau khi cân nhắc các yếu tố với bệnh nhân, chúng tôi quyết định tiếp tục điều trị pembrolizumab và không sử dụng corticoid, chỉ dùng thuốc giảm đau thần kinh Gabapentin hỗ trợ triệu chứng. Sau đó bệnh nhân vẫn được hoàn thành đầy đủ 35 chu kỳ, với

kết quả đáp ứng rất tốt, và quay trở lại cuộc sống thường ngày.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư đại trực tràng là bệnh lý rất phổ biến ở Việt Nam, với tỉ lệ số ca mắc mới và số ca tử vong cao. Các dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị. Đối với bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn với MSI-H/dMMR, các lựa chọn điều trị khá hạn chế khi người bệnh có xu hướng đáp ứng kém với hóa trị truyền thống. Liệu pháp miễn dịch được nghiên cứu cho thấy đáp ứng bền vững với khối u MSI-H/dMMR, tuy nhiên việc lựa chọn điều trị cần được xem xét trên từng trường hợp bệnh nhân cụ thể, dựa trên nhiều yếu tố bao gồm tính an toàn, hiệu quả, chi phí và kinh nghiệm của bác sĩ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F.** 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, Accessed 17 Jun 2024.
2. **Chen ML, Chen JY, Hu J, et al.** Comparison of microsatellite status detection methods in colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(3):1431-1438.
3. **Ooki, A., Shinozaki, E., & Yamaguchi, K.** Immunotherapy in colorectal cancer: current and future strategies. *Journal of the Anus, Rectum and Colon,* 2021;5(1):11-24.
4. **Haanen, J. B. A. G., Obeid, M., Spain, L., Carbonnel, F., Wang, Y., Robert, C.,... & Larkin, J.** Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology,* 2022;33(12):1217-1238.
5. **André T, Bensmaine MA, Louvet C, et al.** Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol.* 1999;17(11):3560-3568.
6. **Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al.** Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.
7. **Yin J, Cohen R, Jin Z, et al.** Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113:1705.