

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỬ DỤNG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRÊN UNG THƯ THỰC QUẢN TÁI PHÁT DI CĂN - THỰC TẾ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Hồ Hoàng Ngân Tâm¹, Phan Thị Hồng Đức¹, Lê Hoàng Đình Nguyên¹

TÓM TẮT.

Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab phối hợp hoá trị kéo dài thời gian sống sót và tỷ lệ sống không bệnh tiến triển ở nhóm bệnh nhân ung thư thực quản, tiến triển không thể cắt bỏ hoặc di căn.

Mục tiêu:

Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phác đồ Pembrolizumab phối hợp hoá trị trên nhóm bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng không thể phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Báo cáo hồi cứu được thực hiện từ tháng 03/2023 đến tháng 03/2024 tại Bệnh Viện Ung Bướu TPHCM. Nghiên cứu chúng tôi thu nhận những bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng không thể phẫu thuật và có kết quả mô học là Carcinôm tế bào gai hoặc tuyến, có sử dụng thuốc Pembrolizumab.

Kết quả:

Độ tuổi trung bình của 15 bệnh nhân là 64; ECOG 0-1, 73,3% bệnh nhân có thể trạng khá, BMI \geq 18.5.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,3%, trên 50% bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá trị có Pembrolizumab chưa tiến triển tại thời điểm 5 tháng, ngoài ra trung vị sống còn không bệnh tiến triển của nghiên cứu vẫn chưa đạt được.

Kết luận:

Pembrolizumab kết hợp hoá trị liệu cho thấy hiệu quả đáng ghi nhận, độc tính thấp, chấp nhận được mang lại lợi ích lâu dài cho nhóm bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng không thể phẫu thuật.

Từ khóa: ung thư thực quản, liệu pháp miễn dịch, tỷ lệ kiểm soát bệnh, độc tính

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE RESULTS OF USING IMMUNOTHERAPY ON LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ESOPHAGEAL CANCER AT ONCOLOGY HOSPITAL OF HO CHI MINH CITY

Background:

The immune checkpoint inhibitor drug Pembrolizumab combined with chemotherapy prolongs survival and progression-free survival in unresectable progression or metastatic esophageal cancer patients.

Objection:

Study the effectiveness and safety of Pembrolizumab combined with chemotherapy on a group of patients with locally advanced or metastatic esophageal cancer.

Methods and objects:

¹Khoa Nội tuyến vú, tiêu hoá, gan, niệu, Bệnh viện Ung Bướu TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Hoàng Ngân Tâm
SĐT: 0792239035

Email: tamho2316b@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/7/2024

Ngày phản biện: 29/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 1/8/2024

Retrospective report was conducted from March 2023 to March 2024 at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Our study enrolled patients diagnosed with metastatic or locally advanced recurrent esophageal cancer and with histological results of squamous or adenocarcinoma, using Pembrolizumab. .

Results:

The average age of 15 patients was 64; ECOG 0-1, 73.3% of patients are in good physical condition, BMI \geq 18.5. The disease control rate was 73.3%, over 50% of patients using chemotherapy plus Pembrolizumab had not progressed at the time 5 months, in addition, the study's median progression-free survival had not yet been reached.

Conclusions:

Pembrolizumab combined with chemotherapy shows remarkable effectiveness, low toxicity, and acceptable long-term benefits for patients with locally advanced or metastatic esophageal cancer in inoperable areas.

Keywords: esophageal cancer, immunotherapy, disease control rate, adverse effects

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản, bao gồm ung thư biểu mô tế bào gai thực quản và ung thư biểu mô tuyến thực quản, có tính xâm lấn cao, tiên lượng xấu và tỷ lệ sống sót sau 5 năm thấp, là một trong những loại ung thư gây tử vong cao nhất trên thế giới. Ung thư biểu mô tế bào gai thực quản, phổ biến hơn ở khu vực Đông Nam Á và Châu Phi, có đặc điểm bệnh tiến triển nhanh và xảy ra ở 1/3 giữa hoặc trên của thực quản. Ung thư biểu mô tuyến thực quản, phổ biến hơn ở các khu vực Châu Âu và Bắc Mỹ, thường xảy ra ở phần dưới của thực quản và bắt nguồn từ lớp lót tuyến gần dạ dày. Thông thường, hóa trị liệu toàn

thân là phương pháp điều trị chính trong những trường hợp bệnh di căn hoặc tiến triển tại chỗ tại vùng quá chỉ định điều trị tại chỗ, mang lại thời gian sống còn trung bình chỉ khoảng 12 tháng. Gần đây, với sự ra đời của nhóm thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được nghiên cứu rộng rãi và đã được phê duyệt trong chỉ định điều trị đơn trị và/ hoặc phối hợp với hoá trị liệu. Một số thử nghiệm pha III đã chứng minh lợi ích về đáp ứng và khả năng sống sót so với hoá trị liệu cùng với hồ sơ an toàn tác dụng phụ có thể quản lý được. Nghiên cứu KEYNOTE-590 (NCT03189719) giai đoạn 3 cho thấy Pembrolizumab đầu tiên kết hợp với hóa trị liệu kéo dài đáng kể tỷ lệ sống sót tổng thể và tỷ lệ sống không tiến triển so với giả dược kết hợp với hóa trị liệu ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tiến triển không thể cắt bỏ hoặc di căn hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy của thực quản hoặc Siewert tiến triển/di căn Ung thư biểu mô tuyến loại I ở chỗ nối thực quản dạ dày.

Pembrolizumab là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được Bộ Y tế Việt Nam cấp phép lưu hành vào năm 2017 trên nhiều chỉ định và nhiều nhóm bệnh ung thư, giai đoạn hỗ trợ, tân hỗ trợ cũng như giai đoạn tiến triển di căn. Tháng 3 năm 2023, Bộ y tế chính thức phê duyệt Pembrolizumab trong điều trị Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa. Chúng tôi nhận thấy sự cấp thiết nhằm đánh giá hiệu quả điều trị cũng như độc tính, các tác dụng phụ ngoại ý trên nhóm bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng được điều trị toàn thân có sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

Mục tiêu nghiên cứu:

Mô tả đặc điểm dịch tễ, các độc tính, đáp ứng, thất bại (bệnh tiến triển) của nhóm bệnh nhân điều trị toàn thân có Pembrolizumab trong Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (01/03/2023 – 31/03/2024).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cách chọn bệnh

Bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (01/03/2023 – 31/03/2024) có chỉ định

Pembrolizumab và/ hoặc hoá trị liệu phối hợp ECOG 0-1.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu cắt ngang theo dõi dọc

Cỡ mẫu

Từ 01/03/2023 – 31/03/2024 chúng tôi thu nhận được 15 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn và tiến hành ghi nhận dữ liệu của bệnh nhân bao gồm tuổi, giới tính, ECOG, cân nặng, BMI, TNM, vị trí di căn, thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển, các biến chứng của điều trị.

Các số liệu thu thập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Giới tính	Nam 100%	
Tuổi	Trung bình 63 Nhỏ nhất 42, lớn nhất 87	
ECOG	0	60%
	1	40%
Cân nặng	Trung bình 51kg Thấp nhất 42, cao nhất 67	
BMI	<18.5	4 (26,7%)
	≥ 18.5	11 (73,3%)
Giai đoạn bệnh		
Bướu	cT2	1 (6,7%)
	cT3	10 (66,7%)
	cT4	4 (26,6%)
Hạch	cN1	6 (40%)
	cN2	7 (46,7%)
	cN3	2 (13,3%)
Di căn xa	M0	4 (26,7%)
	M1	11 (73,3%)
Vị trí di căn	Hạch cổ - trên đòn	14 (93,3%)
	Phổi – màng phổi	5 (33,3%)
	Gan	9 (60%)

Tình trạng bệnh	Tái phát	4 (26,6%)
	Di căn de novo	11 (73,3%)
Giải phẫu bệnh	100% Carcinôm tế bào gai	
PD-L1 - CPS	>10	3 (20%)
	<10	2 (13,3%)
	Không thực hiện	10 (66,7%)
Hoá xạ đồng thời trước đó	4 (26,7%)	
Mở dạ dày	9 (60%)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 15 bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh. Các bệnh nhân từ 42 tuổi trở lên, có độ tuổi trung bình là 63 tuổi, lớn nhất là 87 tuổi. Kết quả này tương tự với nhóm bệnh nhân của nghiên cứu Keynote-590 (2021) có độ tuổi trung bình là 64 tuổi. Tỷ lệ giới tính 100% là nam giới, khác biệt so với nghiên cứu Keynote-590 (2021) 82%.

Chúng tôi thu nhận nhóm bệnh nhân có ECOG = 0-1 để đưa vào nghiên cứu, tương tự như nhóm bệnh nhân Keynote-590, cân nặng trung bình 51 kg. Nghiên cứu của chúng tôi có đến 73,3% bệnh nhân có BMI ≥ 18.5 , tình trạng dinh dưỡng khá, dung nạp hoá trị tốt.

Đánh giá tình trạng bướu theo TNM, 14 bệnh nhân (93,3%) có tình trạng bướu T3-4 lúc chẩn đoán, 73,3% bệnh nhân ở nhóm di

căn ngay từ đầu. Tất cả 15 bệnh nhân đều được đánh giá vị trí di căn xa, trong đó có 6 bệnh nhân di căn hai vị trí, 2 bệnh nhân di căn 3 vị trí, thường gặp nhất là di căn hạch cổ - trên đòn chiếm tỷ lệ 93,3%, tiếp theo là di căn gan với tỷ lệ 60%, phổi - màng phổi 33,3%. Loại mô học trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi 100% là Carcinôm tế bào gai. Chúng tôi cũng tiến hành đánh giá tình trạng PD-L1, ghi nhận 3 trường hợp có CPS >10 (20%), 2 trường hợp có CPS <10 (13,3%), và 10 trường hợp (66,7%) không được đánh giá tình trạng PD-L1.

Có 4 trường hợp (26,7%) bệnh nhân được hoá xạ đồng thời trước đó ở giai đoạn tại chỗ, các bệnh nhân này tái phát di căn và đưa vào nghiên cứu của chúng tôi. Mở dạ dày nuôi ăn cũng là một đặc điểm quan trọng của nhóm nghiên cứu chúng tôi ghi nhận, 9 trường hợp (60%).

Đánh giá đáp ứng và một số độc tính

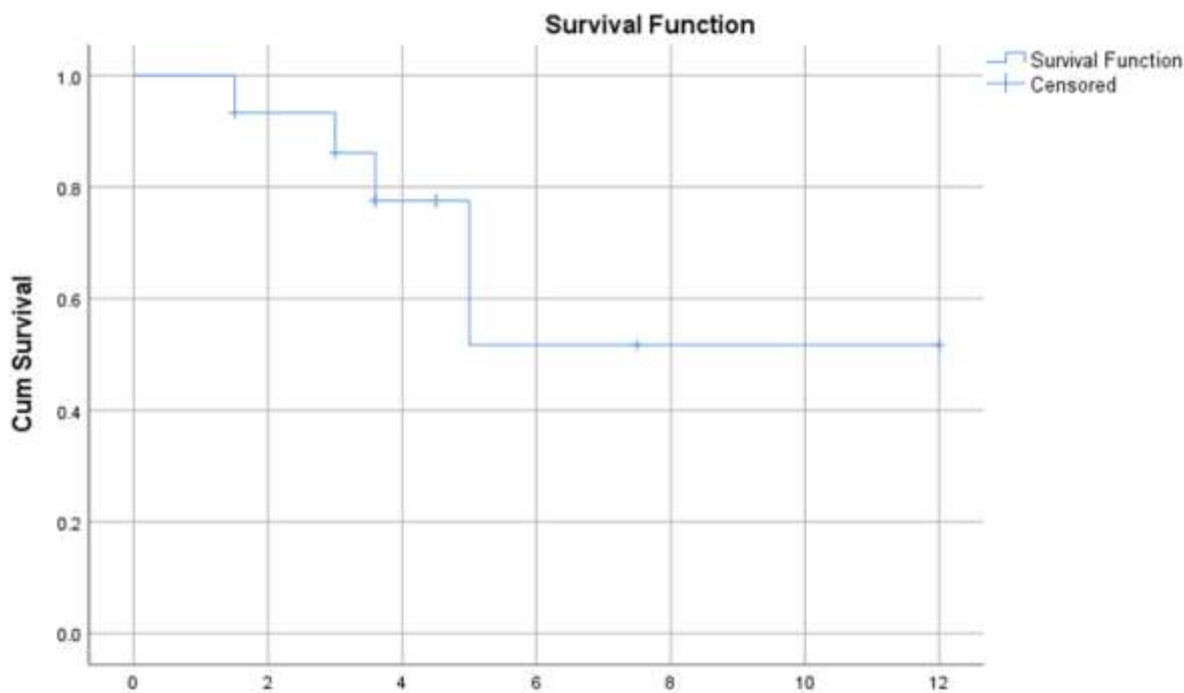
Bảng 2. Đặc điểm điều trị và đáp ứng

Đặc điểm điều trị và đánh giá đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	
Số chu kì điều trị	< 3 tháng	02	13,3%
	$\geq 3 - < 6$ tháng	06	40%
	$\geq 6 - 12$ tháng	07	46,7%
Đánh giá đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	05	33,3%
	Bệnh ổn định	06	40%
	Bệnh tiến triển	04	26,7%

Thời gian theo dõi là 12 tháng (01/03/2023 – 31/03/2024), phác đồ được lựa chọn là 5FU – Cisplatin phối hợp Pembrolizumab, với số chu kỳ hoá trị ít nhất

là 2 chu kỳ, dài nhất là 18 chu kỳ, trung bình mỗi bệnh nhân được điều trị 5 tháng.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 73,3%; tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng 33,3%, kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu Keynote-590 là 45%.



Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (tháng)

Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Nghiên cứu cho thấy trên 50% bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá trị có Pembrolizumab chưa tiến triển tại thời điểm 5 tháng, ngoài ra trung vị sống còn không bệnh tiến triển của nghiên cứu vẫn chưa đạt được.

Bảng 3. Độc tính và tác dụng ngoại ý không mong muốn

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính				
Giảm bạch cầu hạt	2 (13,3%)	5 (33,3%)	-	-
Thiếu máu	4 (26,6%)	-	7 (46,6%)	-
Giảm tiểu cầu	2 (13,3%)	-	1 (6,7%)	-
Giảm độ lọc cầu thận eGFR	3 (20%)	-	-	-
AST	4 (26,6%)	-	-	-
ALT	3 (20%)	1 (6,7%)	-	-
Tác dụng phụ không mong muốn				
Nôn ói	8 (53,3%)	2 (13,3%)	-	-
Phát ban	-	-	-	-

Tiêu chảy	2 (13,3%)	4 (26,6%)	-	-
Chán ăn	9 (60%)	-	-	-
Viêm niêm mạc	7 (46,6%)	-	-	-
Rụng tóc	11 (73,3%)	-	-	-
Độc tính thần kinh ngoại biên	2 (13,3%)	5 (33,3%)	-	-
Nấc cục	1 (6,7%)	-	-	-
Viêm phổi	-	1 (6,7%)	3 (20%)	-
Dò - Thủng thực quản	-	-	2 (13,3%)	-

Kết quả của chúng tôi cho thấy độc tính chỉ gặp ở mức độ nhẹ grad 1 và 2, trong đó thường gặp là thiếu máu 26,6%, giảm bạch cầu hạt 46,6%, giảm tiểu cầu 13,3%. Tác dụng phụ không mong muốn được ghi nhận trên 100% bệnh nhân nhóm nghiên cứu, hay gặp trên da và niêm mạc nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ, không có bệnh nhân mức độ nặng và nặng. Tuy nhiên đáng quan ngại có đến 4 bệnh nhân (26,7%) gặp biến chứng viêm phổi, 3 bệnh nhân mức độ nặng cần phải can thiệp y khoa, trong 3 bệnh nhân này có 2 bệnh nhân dò và thủng thực quản gây nên viêm phổi nặng.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu trên 15 bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh được điều trị bằng hoá trị phối hợp Pembrolizumab, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tuổi mắc Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng trong nghiên cứu của chúng tôi cao, tuổi trung vị là 64 (42 – 87); ECOG trong khoảng 0-1, 73,3% bệnh nhân có thể trạng khá, BMI \geq 18.5.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,3%, trên 50% bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá trị có Pembrolizumab chưa tiến triển tại thời điểm 5 tháng, ngoài ra trung vị sống còn không bệnh tiến triển của nghiên cứu vẫn chưa đạt được. Điều này cũng phù hợp với dữ liệu từ

nghiên cứu KN-590 cho trung vị sống còn không bệnh tiến triển là 6.3 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm dân số tương đồng về chỉ số ECOG và độ tuổi trung bình với nghiên cứu KN-590, tuy nhiên, đây là nghiên cứu đời thực, bệnh nhân được lựa chọn thường sẽ không phù hợp hoàn toàn với tiêu chuẩn nhận bệnh của KN-590. Do đó, việc đạt được tỉ lệ PFS tại thời điểm 5 tháng là trên 50% cho thấy Pembrolizumab có vẻ có hiệu quả đồng nhất ở các nhóm dân số bất kể các đặc điểm về dịch tễ học.

- Độc tính và tác dụng phụ không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ, tuy nhiên cần chú ý đến tác dụng phụ viêm phổi và dò – thủng thực quản trên nhóm bệnh nhân này.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch nói chung và Pembrolizumab nói riêng là một điều trị phù hợp cho ung thư thực quản giai đoạn tiến xa di căn. Ngoài ra, cần lưu ý đến các yếu tố dinh dưỡng, bệnh lý đi kèm của bệnh nhân cũng như quản lý độc tính để tăng hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global cancer statistics 2020:** GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249

2. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Guidelines in Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>
3. **Shirata K, Van Cutsem E. et al.** Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 1571-1580.
4. **Shah MA, Kojima T, et al.** Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 546-550
5. **Kojima T, Shah MA et al.** Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 4138-4148
6. **Shitara K, Özgüroğlu M et al.** Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392: 123-133
7. **Jong-Mu Sun MD, Lin Shen MD et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2021. Volume 398 Number 10302 p725-816, e11.
8. **Bang YJ, Kang YK et al.** Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019; 22: 828-837
9. **Fuchs CS, Doi T et al.** Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4e180013
10. **Mansoor W, Kulkarni AS et al.** Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2021; 39 (abstr).: 168