

BÁO CÁO CASE LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH UNG THƯ BIỂU MÔ VÂY VÙNG ĐẦU CỔ GIAI ĐOẠN DI CĂN

Đỗ Hùng Kiên^{1*}, Nguyễn Văn Tài¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.67.11

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ được xếp đứng thứ năm trong các loại ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới, với hơn nửa triệu ca mới mắc mỗi năm. Hơn một nửa số ca ung thư đầu cổ thuộc vùng Châu Á Thái Bình Dương, nơi mà ung thư vảy đầu cổ cũng là một trong những ung thư phổ biến phát hiện hằng năm. Bệnh nhân ung thư vảy vùng đầu cổ giai đoạn tái phát, di căn có tiên lượng xấu và điều trị vớt vát thường ít đem lại lợi ích cho bệnh nhân. Kháng thể đơn dòng kháng lại yếu tố phát triển biểu mô như cetuximab, kết hợp với hoá trị liệu phác đồ 5FU/platinum được chứng minh hiệu quả sống thêm qua các nghiên cứu và trở thành phác đồ điều trị chuẩn cho ung thư vảy vùng đầu cổ giai đoạn tái phát, di căn bước một. Ngoài ra, các phác đồ bước 2 có thể như phác đồ chứa taxan hoặc methotrexate. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của afatinib trên nhóm bệnh nhân này sau khi thất bại với hoá chất nền tảng platinum. Tuy nhiên, các phác đồ còn nhiều hạn chế về lợi ích lâm sàng, dung nạp phác đồ kém, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Do đó cấp thiết cần tìm ra các phương pháp điều trị nhằm đem lại hiệu quả điều trị cao và hạn chế các tác dụng không mong muốn.

Pembrolizumab, kháng thể đơn dòng nhắm vào phân tử protein PD-L1, đã được chấp thuận cho điều trị ung thư hắc tố và ung thư vảy đầu cổ từ tháng 8 năm 2016 và đã được chứng minh hiệu quả qua các nghiên cứu pha 3. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư Amydan di căn phổi, tiến triển tại chỗ, tại vùng và thất bại với nhiều phác đồ, kết quả đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch tại Bệnh viện K.

Từ khoá: Ung thư vảy đầu cổ tái phát di căn, pembrolizumab, miễn dịch

ABSTRACT

CASE REPORT OF IMMUNOTHERAPY FOR METASTATIC HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Do Hung Kien^{1*}, Nguyen Van Tai¹

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the fifth most common cancer worldwide, with more than half a million new cases every year. Over half of these originate from the Asia Pacific region, where HNSCC accounts for a much greater proportion of newly diagnosed cancers. Patients

1 Bệnh viện K, Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 16/12/2020; Ngày phản biện (Revised): 10/01/2021
- Ngày đăng bài (Accepted): 25/02/2021
- Người phản hồi (Corresponding author): Đỗ Hùng Kiên
- Email: kiencc@gmail.com; SĐT: 0903229187

with recurrent or metastatic (R/M) HNSCC have a poor prognosis, and there is no effective salvage therapy. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies, such as cetuximab, plus platinum-fluorouracil chemotherapy improve overall survival (OS), and these regimens are now standard first-line treatments for R/M HNSCC. Taxanes and methotrexate are usually used as second-line treatments. Recent studies have examined the effect of afatinib on patients with R/M HNSCC after failure of platinum-based therapy. However, these therapies provide limited benefit, and the associated toxicities may impair patient quality of life. A more effective and less toxic therapy is needed for these patients.

Pembrolizumab, a monoclonal antibody that targets the programmed cell death protein 1 (PD-1), was approved for the treatment of melanoma and R/M HNSCC in August 2016 and was confirmed in some clinical trials phase 3. We present a case of metastatic tonsil cancer who regressed with many chemotherapy regimens and showed a great efficacy in immunotherapy at National Cancer Hospital.

Keywords: R/M HNSCC, pembrolizumab, immunotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô vùng đầu cổ là một nhóm bệnh ung thư xuất phát từ những vị trí khác nhau ở đường hô hấp và tiêu hoá trên như khoang miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản, Ung thư vùng đầu cổ chiếm 10% trong tổng số các bệnh ung thư và hơn 90% có mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào vảy. Đối với ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ tái phát, di căn không thể phẫu thuật, trước đây thì hoá trị với nền tảng Cisplatin là sự lựa chọn hàng đầu với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 30-40% như các phác đồ cisplatin/5FU, cisplatin/taxan,... Thời gian sống thêm khoảng 6-8 tháng tùy từng loại phác đồ và từng nghiên cứu.

Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ có hơn 90% trường hợp bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) và hoá trị kết hợp với kháng thể đơn dòng như Cetuximab đã được chứng minh là cải thiện tỷ lệ đáp ứng, sống còn (PFS, OS) song vẫn còn nhiều tác dụng phụ độ 3-4 được ghi nhận. Hiện nay với sự phát triển của điều trị miễn dịch trong ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ tái phát, di căn đã nâng cao hiệu quả sống còn cũng như những phản ứng bất lợi.

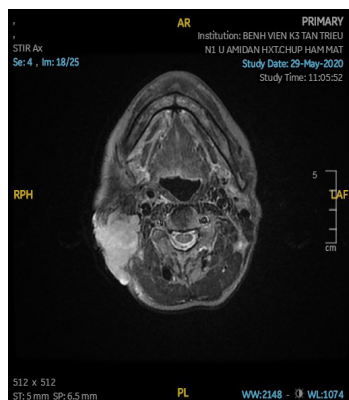
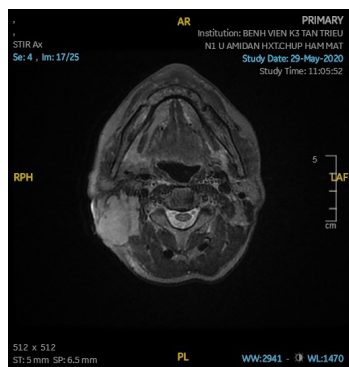
Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân ung thư Amydan di căn phổi, tái phát hạch cổ đã thất bại nhiều phác đồ nhưng bệnh tiến triển nhanh và triệu chứng lâm sàng rầm rộ.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

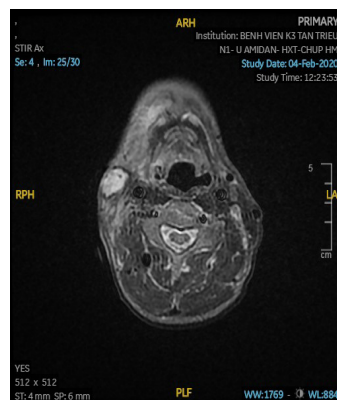
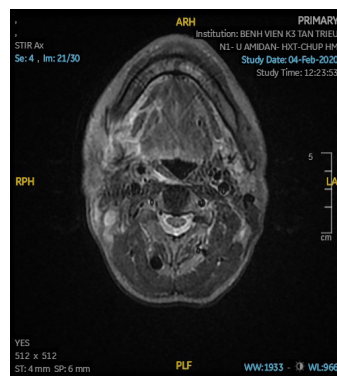
Bệnh nhân nam 65 tuổi, tiền sử tháng 4/2018 chẩn đoán ung thư amydan trái tiến triển tại chỗ, tại vùng và di căn phổi đã được điều trị nhiều phác đồ: Cimaher, Docetaxel-Cisplatin, Capecitabine, Extreme. Bệnh tiến triển rầm rộ ngay tuần thứ 2 của phác đồ Extreme, hạch cổ to đau nhiều.

Khám lâm sàng: Bệnh nhân thể trạng trung bình, chỉ số toàn trạng ECOG 1 điểm, hạch cổ 2 bên kích thước 2x3cm, chắc cứng, đau, u amydan (T) kích thước 3x3cm. Bệnh nhân kiểm soát đau bằng opioid (Durogensic 50mcg/h)

PET-CT: hạch cổ 2 bên, u amydan (T) kích thước như trên, nốt tổn thương thứ phát phổi. Giải phẫu bệnh: Carcinoma vảy sừng hoá, bộc lộ PD-L1: 65%. Bệnh nhân được chuyển điều trị phác đồ miễn dịch Pembrolizumab đơn trị, liều lượng 200mg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày. Dung nạp điều trị của bệnh nhân tốt, không gặp tác dụng không mong muốn độ 3-4. Sau 3 chu kỳ, bệnh nhân kiểm soát được đau và hạch cổ mềm, giảm kích thước so với trước điều trị, ngừng kiểm soát đau bằng thuốc opioid. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị Pembrolizumab đơn trị và đánh giá triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm huyết học, sinh hoá máu trong các lần điều trị, đánh giá đáp ứng mỗi 3 chu kỳ. Hiện tại, sau 9 chu kỳ, bệnh nhân không đau, hạch cổ giảm kích thước nhiều, hạch mềm kích thước 0,5cm, dung nạp thuốc tốt.



Trước điều trị (T9/2019)

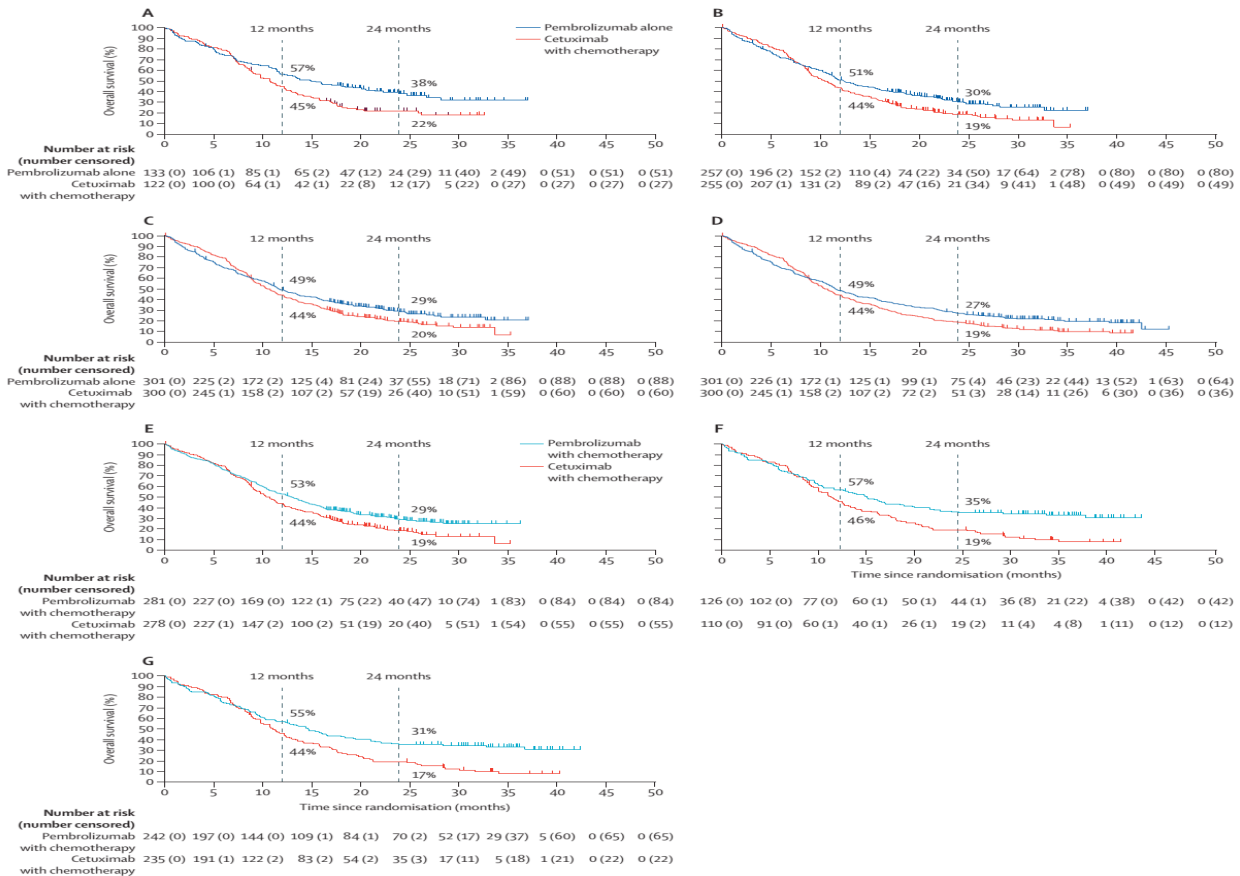


Đánh giá sau 3 chu kỳ

III. BÀN LUẬN

Nghiên cứu Keynote-040 so sánh pembrolizumab so với methotrexate, docetaxel hoặc cetuximab trên bệnh nhân ung thư vòm họng đầu cổ giai đoạn tái phát, di căn xa. Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở pha III trên 97 trung tâm tại 20 quốc gia với từ 2014-2016, phân chia 247 bệnh nhân được điều trị pembrolizumab và 248 bệnh nhân được điều trị các phác đồ hóa trị liệu [8]. Kết quả cho thấy, trên toàn bộ quần thể nghiên cứu, thời gian sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm pembrolizumab và nhóm hóa chất lần lượt là 8,4 so với 6,9 tháng (HR=0,8, 0,65-0,98; p=0,0161). Khi

phân tích nhóm bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 $\geq$ 1, thời gian sống thêm toàn bộ nhóm pembrolizumab so với nhóm hóa trị lần lượt 8,7 so với 7,1 tháng (HR=0,74, p=0,0049). Đối với nhóm bệnh nhân bộc lộ PD-L1 dưới 1%, thời gian sống thêm giữa hai nhóm lần lượt 6,3 so với 7,0 tháng. Khi phân tích nhóm bộc lộ PD-L1 trên 50% thời gian sống thêm giữa pembrolizumab và hóa trị liệu đạt 11,6 so với 6,6 tháng (HR=0,53, 95%CI: 0,35-0,81; p=0,0014). Tác dụng không mong muốn chủ yếu liên quan đến miễn dịch như suy giáp (13%), tỷ lệ gặp độc tính độ 3-4 hiếm gặp.



Biểu đồ sống thêm

Nghiên cứu Keynote-048 là nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, pha III được thực hiện tại 200 trung tâm y khoa trên 37 quốc gia [9]. Tiêu chí lựa chọn bệnh nhân ung thư biểu mô vảy khoang miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản giai đoạn tái phát, di căn không còn khả năng phẫu thuật, tất cả bệnh nhân được đánh giá bậc lộ PD-L1, nhiễm HPV p16 với ung thư họng miệng và chỉ số toàn trạng ECOG 0-1. Các bệnh nhân được phân nhóm theo chỉ số bậc lộ PD-L1 theo CPS (combined positive score) chia thành các nhóm CPS20, CPS1 và toàn bộ quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu, có 882 bệnh nhân được chia thành 3 nhóm theo tỷ lệ 1:1:1 với phác đồ điều trị lần lượt là: Pembrolizumab đơn thuần, Pembrolizumab kết hợp 5FU/Platinum, Cetuximab kết hợp 5FU/Platinum. Tiêu chí chính của nghiên cứu bao gồm thời gian sống thêm OS, PFS và các tiêu chí phụ bao gồm tính an toàn, dung nạp của phác đồ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

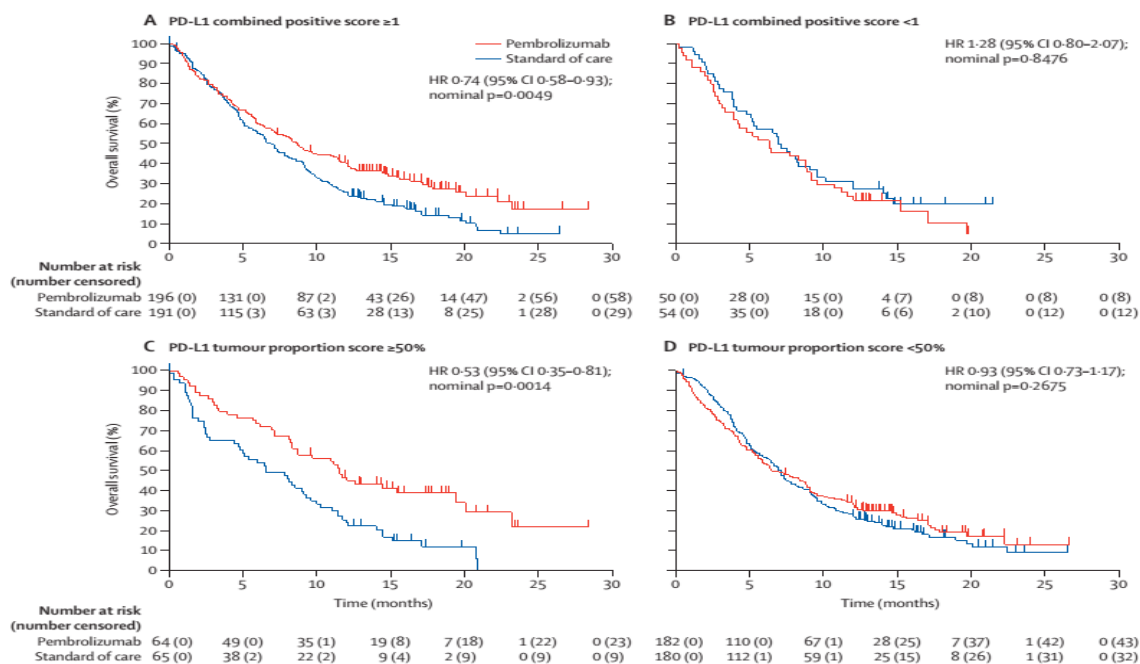
Sau thời gian theo dõi trung bình khoảng

13 tháng, so sánh kết quả giữa phác đồ chứa pembrolizumab và phác đồ có cetuximab cho thấy hiệu quả của liệu pháp miễn dịch trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. Lợi ích sống thêm toàn bộ khi phân tích trên nhóm bệnh nhân CPS20 (thời gian OS trung vị giữa 2 nhóm pembrolizumab và cetuximab lần lượt là 14,7 so với 11,0 tháng, thời gian OS 2 năm đạt 35% so với 19% với chỉ số HR=0,6; 95%CI: 0,45-0,82). Lợi ích sống thêm toàn bộ cũng xuất hiện trên nhóm bệnh nhân CPS1 (thời gian trung vị khoảng 13,6 so với 10,4 tháng, tỷ lệ OS 2 năm đạt lần lượt 31% và 17% với chỉ số HR=0,65; 95%CI: 0,35-0,80). Mặt khác, khi phân tích trên toàn bộ quần thể không tính đến chỉ số CPS, phác đồ có pembrolizumab cải thiện sống thêm toàn bộ so với phác đồ chứa cetuximab (thời gian trung vị của 2 nhóm 13,0 so với 10,7 tháng, tỷ lệ OS 2 năm đạt lần lượt là 29% và 19%, HR=0,77; 95%CI: 0,63-0,93). Tuy nhiên, khi so sánh tỷ lệ đáp ứng toàn bộ không có

Bệnh viện Trung ương Huế

sự khác biệt giữa 2 nhóm (43% so với 38% đối với bệnh nhân CPS20, 36% vs 36% đối với bệnh nhân CPS1), nhưng thời gian đáp ứng của bệnh nhân điều trị pembrolizumab kéo dài hơn so với phác đồ có chứa cetuximab (7,1 so với 4,2 tháng đối với nhóm CPS20 và 6,7 tháng so với 4,3 tháng đối

với nhóm CPS1). Độc tính độ 3-4 được ghi nhận là thấp hơn ở nhóm Pembrolizumab đơn thuần so với Pembrolizumab-5FU-Platinum và Cetuximab-5FU-Platinum. tác dụng không mong muốn phổ biến là mệt mỏi và thiếu máu. Khi điều trị với pembrolizumab, nguy cơ cao của suy tuyến giáp.



Biểu đồ sống thêm

Trường hợp bệnh nhân này, sau khi điều trị Pembrolizumab đơn thuần 3 chu kỳ, bệnh đáp ứng rõ: bệnh nhân giảm đau, hạch có giảm kích thước. Sau 9 chu kỳ, không còn triệu chứng đau, hạch cổ 2 bên giảm nhiều, hạch mềm, nhỏ. Hiện tại bệnh nhân ổn định. Đây là trường hợp lâm sàng cho thấy hiệu quả, vai trò của Pembrolizumab trong ung thư biểu mô vảy đầu cổ tái phát, di căn mặc dù bệnh tiến triển

nhẹ, rõ ràng và thất bại với nhiều phác đồ hoá chất trước đó.

IV. KẾT LUẬN

Điều trị miễn dịch bằng pembrolizumab đơn trị đem lại hiệu quả điều trị và dung nạp thuốc cho bệnh nhân ung thư amygdal biểu mô vảy, có bậc lộ PD-L1 cao, thất bại với nhiều phác đồ hoá chất trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol 2017;3:524-48.
2. Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: A critical literature review & meta-analysis. Cancer Epidemiol.
3. Chang PM, Hsieh YY, Chen MH, et al. Cetuximab-based therapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: experience from an area in which betel nut chewing is popular. J Chin Med Assoc 2010;73:292-9.

4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
5. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071–6.
6. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583–94.
7. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245–51.
8. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-167.
9. Rischub D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl): Abstract 6000.