

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BƯỚC 2 BẰNG THUỐC ỨC CHẾ ĐIỂM KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH - PEMBROLIZUMAB

Nguyễn Thị Dừng¹, Bùi Vinh Quang¹, Nguyễn Văn Hiếu²

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả bước đầu điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan bước 2 bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch- Pembrolizumab. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, thực hiện trên 35 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát được điều trị bước 2 với Pembrolizumab tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện K Trung Ương từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2022. **Kết quả:** trong tổng số 35 bệnh nhân tham gia nghiên cứu không có trường hợp nào bệnh đáp ứng hoàn toàn, 17.1% bệnh đáp ứng một phần, 42.9% trường hợp bệnh giữ nguyên, 40% trường hợp bệnh tiến triển, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 60%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 3.1 tháng. **Kết luận:** Điều trị Pembrolizumab bước 2 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát có hiệu quả khá cao, mang lại lợi ích sống thêm cho người bệnh.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát, Pembrolizumab, bước 2, bệnh viện Ung bướu Hà Nội, bệnh viện K Trung ương.

SUMMARY

INITIAL OUTCOME OF USING PEMBROLIZUMAB- A PD-1 RECEPTOR BLOKING ANTIBODY AS THE SECOND-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Purpose: To evaluate the second-line treatment outcome of pembrolizumab on patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Subjects and research methods:** The study was designed as an uncontrolled clinically interventional study on primary HCC patients taken pembrolizumab in second-line treatment at Hanoi Oncology Hospital (HOH) and Vietnam National Cancer Hospital from January 1, 2020 to June 30, 2022. **Results:** In a total of 35 patients participating in the study, 17.1% of them had partial response, 42.9% had stable disease, 40% had progressive cancer and the disease control rate was 60%. Progression-free survival was 3.1 months. **Conclusion:** Using Pembrolizumab in second-line treatment for primary HCC patients is shown to be

quite effective, providing survival benefits for patients.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), Pembrolizumab, second-line, response, Hanoi Oncology Hospital, Vietnam National Cancer Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là bệnh lý ác tính với tỷ lệ tử vong cao và số người mắc hàng năm ngày càng tăng, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Theo thống kê của Globocan 2020 mỗi năm trên thế giới ghi nhận khoảng 905.677 ca mắc mới, đứng hàng thứ 6 về tỷ lệ mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn cầu. Tại Việt Nam ung thư biểu mô tế bào gan đứng vị trí thứ nhất cả về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong, với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 39/100.000 dân ở nam và 9,5/100.000 dân ở nữ.¹

Nguyên tắc điều trị UTBMTBG phải kết hợp giữa điều trị bệnh lý khối u với điều trị bệnh lý gan nền. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn khi u còn ở giai đoạn sớm và chức năng gan còn tốt. Các phương pháp can thiệp tại chỗ như đốt sóng cao tần (RFA), nút mạch khối u gan (TACE) đã được chứng minh mang lại lợi ích trong sống thêm cho người bệnh ở giai đoạn sớm hay giai đoạn trung gian^{2, 3, 4}. Tuy nhiên ở giai đoạn bệnh tiến triển hay tái phát, bệnh có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn và hóa trị đã được chứng minh không mang lại lợi ích cho người bệnh.

Với sự ra đời của các thuốc điều trị nhắm trúng đích như Sorafenib, hay gần đây là Lenvatinib đã mang lại kết quả khả quan trong điều trị bước 1 cho những bệnh nhân UTBMTBG ở giai đoạn này, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như thời gian sống thêm^{5, 6, 7}. Tuy nhiên, khi đã thất bại với điều trị bước 1, sự lựa chọn trong điều trị bước 2 phụ thuộc vào thể trạng chung, chức năng gan, khả năng dung nạp thuốc, độc tính của phác đồ cũng như ước lượng thời gian sống thêm của người bệnh. Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong điều trị UTBMTBG dựa trên miễn dịch đã mở ra những triển vọng đáng kể không chỉ trong điều trị bước 1 mà cả trong điều trị bước 2. Pembrolizumab (Keytruda) là một thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 trên bề mặt tế bào lympho T thông qua cơ chế ngăn cản sự kết hợp giữa PD-1

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Dừng

Email: dungnt@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 23.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.10.2022

Ngày duyệt bài: 21.10.2022

và thụ thể PD-L1, PD-L2 trên bề mặt tế bào khối u. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc đã được chứng qua một số nghiên cứu và thuốc đã được phê duyệt trong điều trị bước 2 UTBMTBG trên thế giới^{8, 9}. Tại Việt Nam, Pembrolizumab đã được Bộ y tế chấp thuận trong điều trị nhiều bệnh lý khối u trong đó có chỉ định trong điều trị bước 2 UTBMTBG và hiện thuốc đã được sử dụng rộng rãi ở nhiều trung tâm y tế trong cả nước, tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của thuốc trong điều trị UTBMTBG. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả bước đầu điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan bước 2 bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch- Pembrolizumab.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 35 bệnh nhân UTBMTBGNP đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và Bệnh viện K Trung Ương từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định UTGNP dựa vào các tiêu chuẩn theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam¹⁰.

- Đã thất bại với thuốc điều trị bước 1 là Sorafenib hoặc Lenvatinib và chưa được sử dụng liệu pháp miễn dịch trước đó

- Thể trạng chung còn tốt: chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG.

- Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B.

- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng như viêm gan vi rút cấp, suy thận, suy gan không hồi phục...

- Có ít nhất 1 tổn thương có thể đo lường được trên CLVT hoặc CHT.

- Chức năng cơ quan, tuỷ xương trong giới hạn cho phép:

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các khối u gan do di căn từ nơi khác đến.

- Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn hoặc đang có tình trạng suy giảm miễn dịch.

- Bệnh nhân có dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc nghiên cứu.

- Rối loạn tâm thần.

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

Phác đồ điều trị:

- Thuốc được sử dụng trong nghiên cứu là Pembrolizumab (Keytruda), dung dịch tiêm truyền hàm lượng 100mg/4ml của nhà sản xuất

Merck Sharp & Dohme (Canada).

- Liều lượng: 200mg/ lần, chu kỳ nhắc lại sau mỗi 03 tuần.

- Thời gian dùng thuốc: được chỉ định đến khi bệnh tiến triển, không còn lợi ích lâm sàng hoặc xuất hiện độc tính không kiểm soát được.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: Chọn toàn bộ bệnh nhân nhập viện và đủ tiêu chuẩn điều trị bước 2 với Pembrolizumab trong thời gian từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu dựa trên các ghi nhận trên hồ sơ bệnh án và thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị.

Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

- Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1

Để đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển (PFS - Progression free survival), chúng tôi xác định các mốc thời gian sau:

+ Ngày bắt đầu điều trị: là ngày người bệnh bắt đầu dùng thuốc Keytruda.

+ Ngày bệnh tiến triển: là ngày xác nhận bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

+ Công thức tính: PFS (tháng) = (Ngày bệnh tiến triển- ngày bắt đầu điều trị)/ 30,45.

Phân tích và xử lý số liệu: số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. Thống kê mô tả được sử dụng để tính toán các chỉ số nghiên cứu.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (N=35)	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi		
< 40	1	2,9
40 – 65	26	74,3
> 65	8	22,8
Tuổi trung bình	58,4 (31- 75)	
Giới tính		
Nam	34	97,1
Nữ	1	2,9
Chỉ số toàn trạng ECOG		
0	12	34,3
1	21	60,0
2	2	5,7
Đặc điểm chẩn đoán ban đầu		
Giai đoạn C theo BCLC	23	65,7

Tái phát di căn	12	34,3
Child-Pugh trước điều trị bước 2		
A 5 điểm	19	54,3
A 6 điểm	10	28,5
B 7 điểm	3	8,6
B 8 điểm	3	8,6
Đặc điểm viêm gan vi rút		
Viêm gan B (VGB)	29	82,9
Viêm gan C (VGC)	0	0
VGB và VGC	1	2,9
Không	5	14,3
Vị trí u gan		
Gan phải	14	40,0
Gan trái	5	14,3
Gan phải + gan trái	16	45,7
AFP trước điều trị		
< 200 ng/ml	7	20,0
≥ 200 ng/ml	28	80,0
Giá trị AFP trung vị	1479 (2,5-484000)	
Phương pháp điều trị tại chỗ trước điều trị bước 1		
Phẫu thuật	4	11,4
Nút mạch hóa chất (TACE)	21	60,0
Đốt sóng cao tần (RFA)	3	8,6
Thuốc điều trị bước 1		
Lenvatinib	9	25,7
Sorafenib	26	74,3

Nghiên cứu tiến hành trên 35 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan đủ tiêu chuẩn, trong đó đa số là nam giới 97,1%, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là: 58,4.

Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân: 29/35 (82,9%) bệnh nhân có nhiễm viêm gan vi rút B và 01 bệnh nhân mắc cả viêm gan vi rút B và C; 65,7% bệnh nhân bắt đầu điều trị bước 1 được chẩn đoán ở giai đoạn BCLC- C. 60% bệnh nhân được nút mạch hoá chất trước khi điều trị bước 1 và thuốc thường gặp trong điều trị bước 1 ở các bệnh nhân trong nghiên cứu là Sorafenib với tỷ lệ 74,3%.

Đặc điểm u trước điều trị bước 2: vị trí u thường gặp: lan toả 2 thùy (45,7%) và chỉ có ở gan phải (40%). Hơn một nửa trường hợp bệnh nhân có di căn ngoài gan (18/35 bệnh nhân).

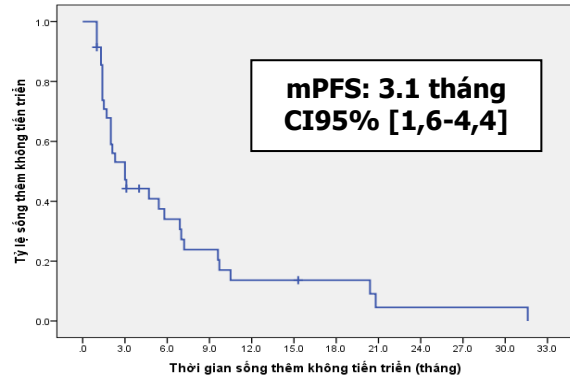
Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG ở mức 1 với 60% tổng số bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bước 2 bằng Pembrolizumab. Chức năng gan ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu khi bắt đầu điều trị bước 2 đa số ở mức Child-Pugh A (5 điểm: 54,3%; 6 điểm: 28,6%). Chỉ số AFP của các bệnh nhân đa số ở mức cao từ 200 ng/ml trở lên với 28/35 bệnh nhân chiếm 80%.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2. Đặc điểm đáp ứng sau điều trị

Đặc điểm	Số BN (N=35)	Tỷ lệ %
Số đợt điều trị trung vị	3 (2-26)	
Đáp ứng điều trị		
Hoàn toàn	0	0
Một phần	6	17.1
Giữ nguyên	15	42.9
Tiến triển	14	40.0
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (n=35)	21	60.0

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được điều trị bước 2 bằng thuốc miễn dịch Pembrolizumab có số đợt điều trị từ 2-26 chu kỳ với giá trị trung vị là 3 chu kỳ. Trong quá trình theo dõi đánh giá, không ghi nhận trường hợp bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 17.1 % bệnh nhân có đáp ứng 1 phần, 42.9% bệnh nhân giữ nguyên. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt: 60%



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, 4/35 trường hợp bệnh chưa tiến triển và đang tiếp tục điều trị. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển: 3,1 tháng CI 95% [1,6-4,4], trung bình thời gian sống thêm không tiến triển: 5,7 tháng, bệnh nhân có thời gian sống thêm không tiến triển sau điều trị bước 2 bằng Pembrolizumab cao nhất trong nghiên cứu là 31,6 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Về tỷ lệ đáp ứng, không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 6 trường hợp bệnh đáp ứng 1 phần (17.1%), 15 trường hợp bệnh giữ nguyên (42.9%), 14 trường hợp bệnh tiến triển (40%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 60%. Tỷ lệ đáp ứng là một tiêu chí quan trọng trong điều trị ung thư nói chung và ung thư gan nói riêng, đặc biệt khi điều trị bước 2 vì khi bệnh nhân đã thất bại với điều trị bước 1, thể trạng người bệnh đã yếu hơn, các triệu chứng lâm sàng thường nặng nề hơn. Khi bệnh nhân đáp ứng với điều trị thì

chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng ít nhiều được cải thiện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu Keynote 224 trên 104 bệnh nhân với tỉ lệ đáp ứng đáp ứng hoàn toàn là 4%, đáp ứng 1 phần tại thời điểm tháng 6/2019 là 14% và bệnh giữ nguyên là 43%. Hay gần đây hơn là nghiên cứu Keynote 240 trên 413 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào, kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nghiên cứu này là 2.2%, đáp ứng 1 phần là 16.2% và bệnh ổn định là 43.9%. Như vậy về tỉ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi (60%) đều tương đồng với nghiên cứu Keynote 224 (61%) hay nghiên cứu keynote 240 (62.2%). Tuy nhiên điều khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với 2 nghiên cứu này là không có trường hợp bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn, lý giải cho sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn khá nhỏ (35 bệnh nhân).

Về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi mPFS đạt 3.1 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lâu nhất là 31.6 tháng. Đối với bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh nhân ung thư gan nói riêng, thời gian sống thêm không bệnh là một yếu tố quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị và chất lượng sống của người bệnh. Thời gian đến khi bệnh tiến triển cũng khá khác nhau trong các nghiên cứu Keynote. Trong nghiên cứu Keynote 224, mPFS đạt 4.9 tháng, trong khi ở nghiên cứu Keynote 240 mPFS là 3.3 tháng trong đó mPFS ở nhóm đối tượng bệnh nhân châu Á đạt 2.8 tháng. Gần đây hơn là nghiên cứu Keynote 394 trên 453 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan ở châu Á, mPFS đạt 2.6 tháng¹¹. Như vậy tính đến thời điểm này, kết quả mPFS trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Keynote 240 và nghiên cứu Keynote 394 trên đối tượng bệnh nhân châu Á.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Pembrolizumab là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có lợi ích lâm sàng khá cao (60%) đồng thời kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS = 3.1 tháng) khi điều trị bước 2 cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. Kết quả này củng cố các nghiên cứu và nhận định của các nghiên cứu trước đó về hiệu quả của Pembrolizumab cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tiến xa sau khi đã thất bại với các phương pháp điều trị

bước 1 trước đó.

Tại Việt Nam, điều trị bước 2 cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan chưa có nhiều lựa chọn, và Pembrolizumab cho thấy có hiệu quả trên nhóm đối tượng bệnh nhân này, vì vậy thuốc nên tiếp tục được sử dụng trong thực hành lâm sàng cho người bệnh.

Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn nhỏ, đồng thời trong nghiên cứu này chúng tôi cũng chưa đánh giá kết quả của thuốc với sống thêm toàn bộ của người bệnh cũng như những tác dụng không mong muốn mà người bệnh gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc. Vì vậy chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu này và hy vọng trong tương lai cũng có thêm những nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân Việt Nam lớn hơn để đánh giá được đầy đủ kết quả điều trị của thuốc cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh khi sử dụng thuốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **SUNG, Hyuna, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71.3: 209-249.
2. **LLOVET, Josep M.; FUSTER, Josep; BRUIX, Jordi.** Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*, 1999, 30.6: 1434-1440.
3. **LIN, Zhong-Zhe, et al.** Radiofrequency ablation is superior to ethanol injection in early-stage hepatocellular carcinoma irrespective of tumor size. *PLoS One*, 2013, 8.11: e80276.
4. **CHOW, P. K., et al.** Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1913-1921.
5. **CHENG, Ann-Lii, et al.** Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*, 2009, 10.1: 25-34.
6. **LLOVET, Josep M., et al.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 2008, 359.4: 378-390.
7. **KUDO, Masatoshi, et al.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2018, 391.10126: 1163-1173.
8. **ZHU, Andrew X., et al.** KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. 2018.
9. **FINN, Richard S., et al.** Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. 2020.