

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ TRỰC TRÀNG DI CĂN GAN ĐA Ổ ĐÁP ỨNG GẦN HOÀN TOÀN VỚI CETUXIMAB KẾT HỢP VỚI HÓA TRỊ BỘ ĐÔI

Nguyễn Tiến Quang¹

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong các loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên thế giới. Với sự phát triển và ra đời các kháng thể đơn dòng kết hợp với hóa trị tiêu chuẩn đã mở ra cơ hội điều trị triệt căn cho UTĐTT giai đoạn di căn xa. Báo cáo một trường hợp bệnh nhân (BN) ung thư trực tràng (UTTT) giai đoạn IV di căn gan đa ổ có đáp ứng tốt với cetuximab kết hợp với hóa trị bộ đôi. Trong báo cáo này chúng tôi sẽ thảo luận về hiệu quả của cetuximab trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn (mCRC) có di căn gan.

* Từ khóa: Ung thư trực tràng; Ung thư đại trực tràng; Cetuximab; Hóa trị bộ đôi.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBACAN 2018, UTĐTT có tỷ lệ mắc và tử vong lần lượt đứng thứ ba và thứ hai trong tất cả các loại ung thư ở cả hai giới với hơn 1,8 triệu ca mắc (10,2%) và 880.792 ca tử vong (9,2%) [1]. Đa số BN mCRC không thể điều trị triệt căn, trừ một vài trường hợp với tổn thương di căn gan/phổi đơn độc có khả năng cắt bỏ. Vì vậy, điều trị mCRC chủ yếu là điều trị triệu chứng (palliative) với hóa chất toàn thân. Bên cạnh đó, điều trị kết hợp với kháng thể đơn dòng kháng VEGF (bevacizumab) hoặc kháng EGFR (cetuximab) là các liệu pháp sinh học được chứng minh có hiệu quả hơn so với hóa trị đơn thuần. Chúng tôi báo cáo một trường hợp được chẩn đoán ung thư trực tràng giai đoạn IV di căn gan đa ổ có đáp ứng tốt với cetuximab kết hợp hóa trị bộ

đôi. Sau 6 chu kỳ, bệnh đáp ứng gần hoàn toàn, mang đến khả năng điều trị triệt căn cho BN.

BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 50 tuổi có tiền sử khỏe mạnh đến khám vì xuất hiện đi ngoài phân máu trước khi vào viện 1 tuần.

Khám lâm sàng BN có thể trạng tốt, không có hội chứng thiếu máu, bụng mềm, không sờ thấy khối bất thường.

Thăm trực tràng cách rìa hậu môn 5 cm có khối u sùi chiếm 2/3 chu vi.

Bệnh nhân được nội soi đại trực tràng thấy hình ảnh cách rìa hậu môn 6 cm có khối u sùi cứng chiếm 2/3 chu vi.

Sinh thiết tổn thương với kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, xét nghiệm sinh học phân tử đột biến gen RAS (RAS wild type). Chụp cộng hưởng từ (MRI)

¹Khoa khám Bệnh theo yêu cầu, Bệnh viện K

Người phản hồi: Nguyễn Tiến Quang (ntienquangbvk@gmail.com)

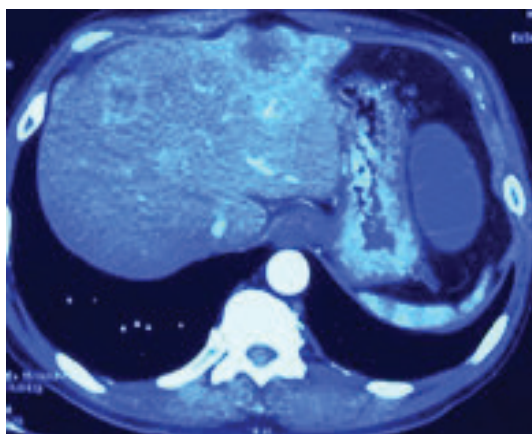
Ngày nhận bài: 25/3/2020

Ngày bài báo được đăng: 01/6/2020

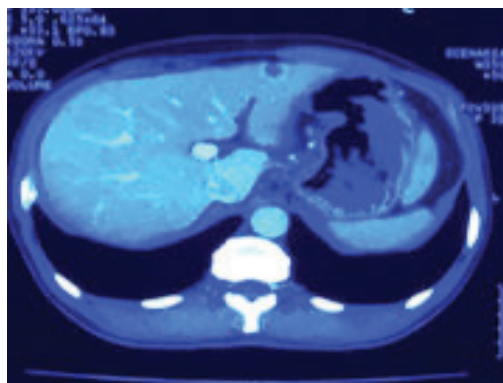
vùng tiểu khung có khối u trực tràng vùng thấp, thâm nhiễm tổ chức mỡ xung quanh với nhiều hạch lân cận đường kính khoảng 1 cm; chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngực bụng có hình ảnh di căn gan đa ổ cả 2 thùy gan, kích thước nốt lớn nhất 4 cm. PET-CT cho kết quả hình ảnh tăng chuyển hóa khối u nguyên phát tại trực tràng và di căn gan đa ổ 2 thùy.

Bệnh nhân được chẩn đoán: Ung thư trực tràng 1/3 dưới cT3N2M1 (di căn gan đa ổ), RAS wild type.

Bệnh nhân được điều trị phác đồ kết hợp FOLFOX và cetuximab. Đánh giá sau 6 chu kỳ: BN dung nạp thuốc tốt, thâm trực tràng khối u cách rìa hậu môn 2 cm di động được. MRI tiểu khung có khối u trực tràng thấp chưa thâm nhiễm lớp mỡ, hạch lân cận kích thước < 1 cm; CLVT ngực bụng cho thấy chỉ còn 1 nốt tổn thương gan kích thước 1 cm. Chẩn đoán giai đoạn bệnh sau hóa chất tân bổ trợ là ung thư trực tràng 1/3 dưới ycT2N1M1 với tổn thương gan đáp ứng gần hoàn toàn. BN được phẫu thuật triệt căn cắt đoạn trực tràng và kết hợp cắt tổn thương di căn gan.



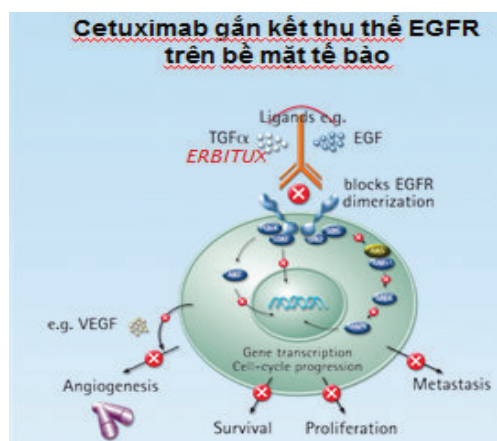
Hình 1: Tổn thương gan trước điều trị.



Hình 2: Tổn thương gan sau điều trị.

BÀN LUẬN

Cetuximab là kháng thể đơn dòng kháng EGFR đã được Cơ quan thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận là liệu pháp sinh học trong điều trị mCRC không có đột biến gen RAS (RAS wild type). Đa số BN mCRC có tăng bội họ thụ thể xuyên màng Tyrosine kinase EGFR/HER-1. Cetuximab gắn vào thụ thể EGFR ngoài màng tế bào, gây ức chế con đường tín hiệu bên trong tế bào, từ đó gây ra một loạt các đáp ứng như ức chế tế bào u sống sót và tăng trưởng; ngăn chặn di căn, thu nhỏ kích thước khối u; điều hòa giảm yếu tố tăng trưởng mạch máu nuôi u (VEGF) đồng thời, khởi phát cơ chế gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể [2].



Hình 3: Cơ chế tác dụng của cetuximab.

** Vai trò của cetuximab trong điều trị mCRC:*

Hiệu quả của cetuximab kết hợp với hóa trị trong điều trị mCRC đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng. Nổi bật là nghiên cứu CRYSTAL và nghiên cứu OPUS: Đánh giá hiệu quả của cetuximab kết hợp với FOLFIRI hoặc FOLFOX trong điều trị hóa chất bước 1 ở mCRC [3, 4]. Cả hai nghiên cứu cho thấy kết hợp cetuximab với hóa chất tiêu chuẩn (FOLFIRI hoặc FOLFOX) mang lại hiệu quả có ý nghĩa thống kê so với hóa chất đơn thuần. Phân tích cho thấy hiệu quả điều trị chỉ có ý nghĩa ở nhóm BN KRAS wild-type trong khi ở nhóm BN đột biến KRAS, cetuximab không làm tăng thêm lợi ích. Trong nghiên cứu OPUS, cetuximab kết hợp với FOLFOX4 được tiến hành ở 337 BN. Kết quả cho thấy thêm cetuximab tăng tỷ lệ đáp ứng điều trị ở 65% BN KRAS wild-type và cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển (7%). Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 22,8 tháng ở nhóm có cetuximab so với 18,5 tháng ở nhóm chứng. Nghiên cứu CRYSTAL gồm 1.198 BN (559 BN ở mỗi nhóm). Kết quả nghiên cứu cho thấy cải thiện thời gian OS từ 20 lên 23,5 tháng (HR (hazard ratio) = 0,796; 95%CI: 0,670, 0,947; p = 0,0093) ở nhóm hóa trị kết hợp cetuximab trên BN KRAS wild-type. Tương tự, nguy cơ tiến triển bệnh giảm 30% ở nhóm có cetuximab. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm cetuximab cao hơn gần 2 lần so với nhánh chứng: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm KRAS wild-type tăng từ 43 - 59%. Ở các BN chỉ có di căn gan, cetuximab kết hợp FOLFIRI cho tỷ lệ đáp ứng lên tới 77%.

** Vai trò của cetuximab trong điều trị mCRC:*

Di căn gan dần dần phát triển ở 50 - 75% BN UTĐTT giai đoạn tiến triển tại chỗ. Chỉ dưới 1/4 số BN mCRC gan đủ điều kiện cắt bỏ tổn thương di căn, đạt được điều trị triệt căn. Đa số còn lại là không thể chữa khỏi (75% BN). Tuy nhiên, có thể cải thiện thời gian sống thêm ở 15 - 40% BN mCRC có tổn thương gan không thể cắt bỏ ban đầu nhờ hóa chất tân bổ trợ giúp giảm giai đoạn bệnh, mang đến cơ hội đạt được phẫu thuật triệt căn. Kết hợp liệu pháp điều trị đích với hóa trị tiêu chuẩn cũng cho thấy tiếp tục cải thiện tỷ lệ RR (relative risk) và OS. Hiệu quả của cetuximab cho BN mCRC gan không thể cắt bỏ có KRAS wild-type đã được chứng minh ở nghiên cứu CELIM [6]. Nghiên cứu CELIM bao gồm 111 BN. Tiêu chuẩn xác định ung thư gan không thể cắt bỏ bao gồm: Có từ 5 tổn thương gan trở lên, xâm lấn động mạch gan, xâm lấn tĩnh mạch cửa hoặc không thể cắt bỏ về mặt kỹ thuật ngoại khoa. Nghiên cứu cho thấy, kết hợp cetuximab với FOLFIRI và FOLFOX6 đã giảm 79% kích thước và sự lan rộng của tổn thương di căn, cho phép cắt bỏ di căn ở 43% BN (diện cắt R0 triệt căn đạt được ở 34%). Trong nghiên cứu POCHER, kết hợp cetuximab với phác đồ FOLFIRINOX cũng cho thấy hiệu quả trong mCRC di căn gan. Nghiên cứu bao gồm 43 BN mCRC gan không thể cắt bỏ được. Sau điều trị hóa chất tân bổ trợ, tỷ lệ cắt bỏ với diện cắt R0 đạt được ở 60% BN, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 37 tháng, sống thêm 2 năm đạt 68% [7]. Lợi ích của cetuximab cũng được chứng minh trong nghiên cứu của Ye LC và CS trên 138 BN mCRC gan

không thể cắt bỏ, KRAS wild-type được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm hóa chất (FOLFIRI/mFOLFOX6) có hoặc không có cetuximab. Tỷ lệ diện cắt R0 đạt 26% (18/70) ở nhóm có cetuximab so với 7% (5/68) ở nhóm hóa chất đơn thuần [8]. Vì vậy, NCCN (Mạng lưới Ung thư toàn diện quốc gia tại Hoa Kỳ) khuyến cáo kết hợp cetuximab với hóa trị bộ đôi (FOLFOX hoặc FOLFIRI) là điều trị chuẩn cho mCRC gan có RAS wild-type, đặc biệt đại tràng trái.

KẾT LUẬN

Hiệu quả của kết hợp cetuximab với hóa trị đã được chứng minh là phác đồ điều trị tiêu chuẩn bước 1 trong mCRC xa có RAS wild-type. Ca bệnh lâm sàng của chúng tôi báo cáo là minh họa sinh động cho thấy hiệu quả của cetuximab trong mCRC gan đa ổ, mang lại cơ hội điều trị triệt căn cho BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394-424.
2. Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: Antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncol (Williston Park)* 2006; 20:5-13.

3. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-2019.

4. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1990; 2015(51):1243-1252

5. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE: Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):2038-2048.

6. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1):38-47.

7. Garufi C, Torsello A, Tumolo S. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 103(10): 1542-1547.

8. Ye LC, Liu TS, Ren L. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases.