

outcomes of frozen-thawed euploid blastocyst transfer: a retrospective cohort study. *Fertility and Sterility*, 116(6), 1502–1512.

7. **Zilberberg E., Smith R., Nayot D. và cộng sự.** (2020). Endometrial compaction before frozen euploid embryo transfer improves ongoing pregnancy rates. *Fertility and Sterility*, 113(5), 990–995.

8. **Ye J., Zhang J., Gao H. và cộng sự.** (2020). Effect of Endometrial Thickness Change in Response to Progesterone Administration on Pregnancy Outcomes in Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 4465 Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 546232.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN DI CĂN ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT KẾT HỢP THUỐC ỨC CHẾ ĐIỂM KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH

Phạm Tuấn Anh¹, Nguyễn Tiến Quang¹, Nguyễn Hữu Thắng²

TÓM TẮT

Trong kỷ nguyên của thuốc miễn dịch, phác đồ hóa chất kết hợp Pembrolizumab đã trở thành điều trị tiêu chuẩn mới trong ung thư cổ tử cung (UTCTC) giai đoạn tái phát, di căn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 62 tuổi, chẩn đoán UTCTC giai đoạn FIGO IVB được điều trị bằng phác đồ này và đạt được kết quả ấn tượng.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, Liệu pháp miễn dịch, Pembrolizumab.

SUMMARY

CASE REPORT: PATIENT WITH METASTATIC CERVICAL CANCER TREATED WITH CHEMOTHERAPY COMBINED WITH AN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR

In the era of immunotherapy, the combination of chemotherapy and Pembrolizumab has become the new standard treatment in recurrent and metastatic cervical cancer. We report a case of a 62-year-old female patient diagnosed with FIGO IVB cervical cancer who was treated with this regimen and achieved impressive results.

Keywords: Cervical cancer, Immunotherapy, Pembrolizumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTCTC là bệnh ung thư phổ biến thứ tư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của UTCTC giữa các nước phát triển và đang phát triển chênh lệch rõ rệt. Hơn 85% trường hợp mắc mới và 80% trường hợp tử vong do UTCTC xảy ra ở các nước có thu nhập thấp và trung bình¹. Theo GLOBOCAN, tại Việt Nam, năm 2020 có 4132 bệnh nhân được chẩn đoán mới và

2223 bệnh nhân tử vong². Điều trị đa mô thức có thể đem lại cơ hội chữa khỏi bệnh UTCTC giai đoạn tại chỗ tại vùng. Trong giai đoạn di căn xa, phác đồ hóa chất nền tảng Cisplatin kết hợp với thuốc kháng sinh mạch Bevacizumab được coi là lựa chọn hàng đầu trong nhiều năm qua, tuy nhiên kết quả sống thêm còn hạn chế. Tháng 11 năm 2021, nghiên cứu KEYNOTE-826 báo cáo kết quả phân tích tại thời điểm 22 tháng, đem đến cơ hội kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTCTC giai đoạn di căn với việc kết thêm hợp thuốc ỨC CHẾ ĐIỂM KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH vào phác đồ tiêu chuẩn³. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân UTCTC giai đoạn FIGO IVB được điều trị bằng hóa chất bộ đôi kết hợp Pembrolizumab và Bevacizumab.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 62 tuổi, có tiền sử hen phế quản, hiện tại ổn định, tăng huyết áp kiểm soát tốt bằng thuốc Amlodipin/Valsartan (huyết áp hàng ngày là 120-130/70-80 mmHg). Bệnh nhân đã mãn kinh 13 năm, tiền sử thai sản PARA 3003 (ba con sinh thường). Bệnh nhân đến khám và nhập khoa Điều Trị A Bệnh viện K với triệu chứng ra máu âm đạo số lượng ít. Đánh giá thể trạng chung của bệnh nhân tốt. Thăm âm đạo thấy cổ tử cung tăng kích thước, có khối cứng chắc, di động kém, lan đến thành trên âm đạo, ấn đau, kèm nhầy máu ra theo găng. Khám hạch ngoại vi sờ thấy hạch bẹn phải kích thước khoảng 1x1,5cm, cứng chắc, còn di động được. Bệnh nhân được soi cổ tử cung, phát hiện tổn thương sùi loét chảy máu, bắt màu Lugol không đều tại cổ tử cung. Sinh thiết tổn thương làm giải phẫu bệnh thu được kết quả: Carcinoma vảy không sừng hóa, xâm nhập, độ II. Bệnh nhân được chụp phim MRI tiểu khung và chụp PET-CT chẩn đoán giai đoạn bệnh. MRI ghi nhận cổ tử cung to, có khối thâm nhiễm kích thước

¹Bệnh viện K

²Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.8.2023

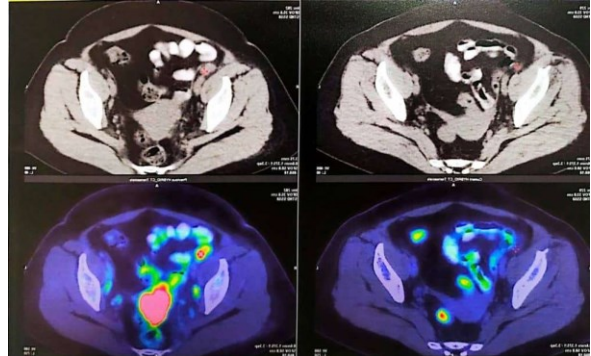
Ngày phản biện khoa học: 20.9.2023

Ngày duyệt bài: 4.10.2023

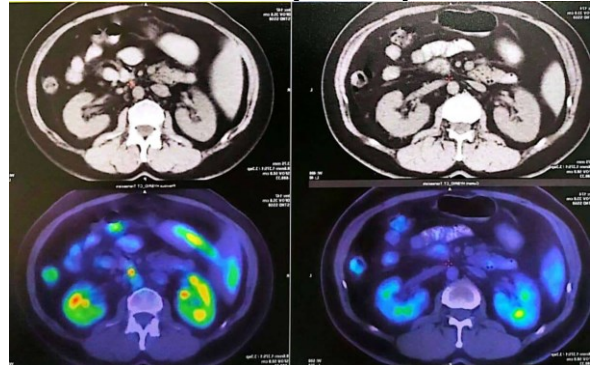
45x56mm, tăng tín hiệu nhẹ trên xung T2W, có hạn chế khuếch tán, ngấm thuốc không đều, xâm lấn dây chằng rộng lân cận, xâm lấn thành âm đạo 1/3 trên; vài hạch chậu ngoài và hạch bẹn bên phải, đường kính lớn nhất 15mm, tăng tín hiệu trên xung DWI, ngấm thuốc sau tiêm. PET-CT ghi nhận khối tử trọng mô mềm tại cổ tử cung, kích thước 41x44mm nghi ngờ xâm lấn thành trước trực tràng, SUVmax 22,7, nhiều hạch chậu trong hai bên và vài hạch chậu ngoài bên phải, lớn nhất 10x23mm, SUVmax 8,1, vài hạch bẹn phải, lớn nhất 14x9mm, SUVmax 7,5; ngoài ra còn có các tổn thương không phát hiện được trên MRI là nhiều hạch cạnh động-tĩnh mạch chủ bụng, kích thước khoảng 10mm, SUVmax 7,4. Dựa trên thăm khám lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng trên, bệnh nhân được chẩn đoán: Ung thư cổ tử cung giai đoạn FIGO IVB (di căn hạch bẹn). Sau khi thảo luận với bệnh nhân về kế hoạch điều trị, chúng tôi chỉ định xét nghiệm PDL-1.

Theo thang điểm RECIST 1.1, bệnh đạt đáp ứng một phần, tổn thương giảm 62,5%. Bệnh nhân được điều trị tiếp tục theo phác đồ ban đầu. Sau sáu chu kỳ, bệnh đạt được đáp ứng hoàn toàn. Kết quả PET-CT báo cáo chỉ còn hình ảnh tăng nhẹ chuyển hóa FDG tại cổ tử cung và không phát hiện hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ hay hạch bẹn bất thường. Bệnh nhân được tiếp tục duy trì Pembrolizumab, hiện tại đến chu kỳ thứ 8.

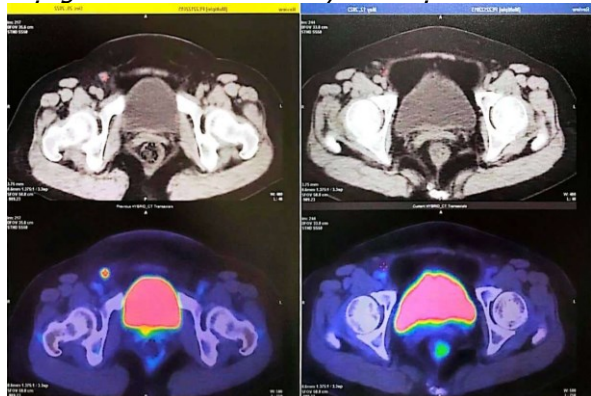
Hình 1: Kết quả xét nghiệm PD-L1



Hình 2: Hình ảnh u cổ tử cung và hạch chậu trước và sau 6 chu kỳ điều trị trên PET-CT



Hình 3: Hình ảnh hạch cạnh động mạch chủ bụng trước và sau 6 chu kỳ điều trị trên PET-CT



Hình 4: Hình ảnh hạch bẹn phải trước và sau 6 chu kỳ điều trị trên PET-CT

SỐ QUÂN Y: 220309329
 SỐ PHẪU: 15122616
 SỐ QUÂN Y: 02158

PHIẾU TRẢ LỜI KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM PD-L1

Cấp Cứu Thường

Họ và tên bệnh nhân: _____ Tuổi: 62 Giới tính: Nữ
 Địa chỉ: _____ Thành phố Hà Nội
 Số đo BHYT: _____ Ngày bắt đầu: 31/12/2025
 Khoa: Khoa Điều Trị A (DTA) Phòng: Phòng 4 Giảng
 Chức danh: U ác tính cổ tử cung.
 Bệnh lâm sàng: _____
 Tên từ lâm sàng, cận lâm sàng: _____

Yêu cầu

Xét nghiệm PDL1 (%): _____
 Vị trí bệnh phẩm: Cổ tử cung
 Phương pháp xét nghiệm: HMMD
 Kết quả mô bệnh học: Carcinoma vảy
 Đồng kháng thể: 22C3

Kết quả báo 10 PD-L1: TPS: 2%
 Kết luận: Dương tính (TPS 2%).

09:00, Ngày 03 tháng 01 năm 2024
 GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM
 Ths. KVNVT Lê Văn Kiệt

Với kết quả điểm số dương tính kết hợp CPS là 2%, bệnh nhân phù hợp với phác đồ Paclitaxel-Cisplatin kết hợp Pembrolizumab và Bevacizumab. Bệnh nhân dung nạp điều trị tốt, chỉ có biểu hiện mệt mỏi mức độ nhẹ trong 3-5 ngày sau truyền hóa chất, không báo cáo bất kỳ tác dụng ngoại ý nào khác. Sau ba chu kỳ, bệnh nhân được đánh giá đáp ứng điều trị bằng thăm khám lâm sàng và chụp phim MRI tiểu khung. Về lâm sàng, bệnh nhân không còn ra máu âm đạo, hạch bẹn phải không còn sờ thấy. Kết quả MRI ghi nhận u thành trước cổ tử cung, kích thước 10x15x21cm, ngấm thuốc kém sau tiêm; hạch nhỏ dọc bó mạch chậu hai bên, lớn nhất 5x9mm.

III. BÀN LUẬN

Hiện tại, với tỉ lệ mắc và tử vong cao, UTCTC tạo gánh nặng bệnh tật lớn tại Việt Nam. Điều trị UTCTC, đặc biệt là giai đoạn di căn xa còn nhiều thách thức với kết quả hạn chế. Trong giai đoạn này, mục tiêu điều trị là giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh, cũng như kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Cisplatin liều 50mg/m² chu kỳ ba tuần từng được coi là điều trị tiêu chuẩn trong suốt hai thập kỷ, với hiệu quả khiếm tốn (tỉ lệ đáp ứng (ORR) chỉ khoảng 20%, thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ngắn (tương ứng chỉ đạt 2,8–3,2 và 6,2–8,0 tháng). Sau đó, các phác đồ bộ đôi đã chứng minh vai trò trong cải thiện tỉ lệ đáp ứng và sống thêm.^{4, 5} Năm 2009, nghiên cứu pha III GOG-204 so sánh bốn phác đồ bộ đôi chứa Cisplatin, kết luận phác đồ Paclitaxel-Cisplatin mang lại tỉ lệ đáp ứng (29%), PFS (5,8 tháng) và OS (12,8 tháng) cao nhất.⁶ Năm năm sau đó, sự kết hợp thêm thuốc kháng sinh mạch Bevacizumab được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận, dựa trên kết quả của nghiên cứu GOG-240 chứng minh Bevacizumab cải thiện có ý nghĩa OS (16,8 so với 13,3 tháng; HR=0,765; 95% CI; 0,62–0,95; P=0,0068). Như vậy, so với thời kỳ Cisplatin đơn trị, thời gian sống thêm toàn bộ đã tăng lên đáng kể.

Trong hơn một thập kỷ vừa qua, các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch được nghiên cứu không ngừng. Trong số đó, Pembrolizumab đã trở thành điều trị tiêu chuẩn mới trong các bệnh lý ung thư khác nhau (trên những quần thể bệnh nhân phù hợp), ví dụ như ung thư phế quản, đại trực tràng... Cơ chế tác động của Pembrolizumab đã được công nhận rộng rãi: Hệ thống miễn dịch gửi các tế bào T đi khắp cơ thể để phát hiện và tấn công các tác nhân nhiễm trùng và bệnh tật-kể cả tế bào ung thư. Tuy nhiên, các tế bào ung thư có thể dùng các thụ thể PD-L1 để gắn vào các thụ thể PD-1 tế bào T và vô hiệu hóa các tế bào này. Pembrolizumab chặn thụ thể PD-1, làm bất hoạt cơ chế lẩn tránh này của tế bào ung thư. Nói cách khác, Pembrolizumab hỗ trợ hệ thống miễn dịch thực hiện nhiệm vụ của nó: tiêu diệt tế bào ung thư.⁷ Vậy thuốc miễn dịch này có vai trò gì trong ung thư cổ tử cung giai đoạn di căn? Câu hỏi đó đã được trả lời bằng kết quả rất ấn tượng của nghiên cứu pha III KEYNOTE-826.³ Nghiên cứu tuyển chọn các bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn, giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến, vảy, hoặc tuyến-vảy, thể trạng

tốt (điểm toàn trạng theo ECOG là 0 hoặc 1). Tất cả các bệnh nhân đều được xét nghiệm PD-L1 và được tính điểm CPS (tính bằng tổng số tế bào u, bạch cầu lympho và đại thực bào bọc lộ PD-L1/số tế bào u bọc lộ PD-L1). Các bệnh nhân được điều trị hóa chất phác đồ Paclitaxel-Cisplatin, có hoặc không có Pembrolizumab. Một số bệnh nhân kết hợp thêm Bevacizumab tùy theo thực hành lâm sàng tại từng cơ sở y tế. Hóa trị tối đa đến 6 chu kỳ, Pembrolizumab tiếp tục duy trì sau khi kết hợp với hóa trị tối đa đến 35 chu kỳ. Tháng 11 năm 2021, kết quả bước đầu sau thời gian theo dõi 22 tháng của nghiên cứu KEYNOTE-826 được đăng trên tạp chí The New England Journal of Medicine. Trong 548 bệnh nhân có điểm CPS ≥1, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 10,4 tháng ở nhóm Pembrolizumab và 8,2 tháng ở nhóm giả dược (HR=0,62; 95% CI, 0,50-0,77; P<0,001). Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 24 tháng là 53,0% ở nhóm pembrolizumab và 41,7% ở nhóm giả dược (HR=0,64; 95% CI; 0,50-0,81; P<0,001). Các biến cố bất lợi độ 3-5 phổ biến nhất là thiếu máu (30,3% ở nhóm Pembrolizumab và 26,9% ở nhóm giả dược) và hạ bạch cầu trung tính (lần lượt là 12,4% và 9,7%). Với kết quả ấn tượng đó, ngày 13 tháng 10 năm 2021, FDA đã chấp thuận phác đồ hóa chất kết hợp Pembrolizumab, có hoặc không có Bevacizumab trong điều trị UTCTC giai đoạn tái phát, di căn có bọc lộ PD-L1 (CPS≥1).⁸

Đây là trường hợp UTCTC đầu tiên của chúng tôi có đủ điều kiện tiếp cận phác đồ này. Bệnh nhân được điều trị hóa chất bộ đôi Paclitaxel-Cisplatin kết hợp Pembrolizumab với liều tuân thủ theo nghiên cứu KEYNOTE-826 (lần lượt là 175 mg/m², 50 mg/m² và 200mg). Tình trạng tăng huyết áp của bệnh nhân được kiểm soát tốt bằng thuốc Amlodipin/Valsartan, huyết áp hàng ngày ở mức 120-130/70-80mmHg. Nhận thấy nguy cơ biến cố tim mạch là không cao, cùng với quyết tâm điều trị của bệnh nhân, chúng tôi quyết định thêm Bevacizumab với liều 15mg/kg (tương tự với thiết kế của nghiên cứu KEYNOTE-826) để bệnh đạt được đáp ứng tốt nhất. Chúng tôi cũng sử dụng những phương tiện chẩn đoán hình ảnh tối ưu (bao gồm MRI và PET-CT) để đánh giá giai đoạn bệnh cũng như đáp ứng điều trị. Sau sáu chu kỳ với phác đồ bốn thuốc và bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn, chúng tôi thảo luận cùng bệnh nhân và thống nhất chỉ duy trì Pembrolizumab để hạn chế nguy cơ biến chứng tim mạch về lâu dài. Ca bệnh đầu tiên với kết quả điều trị khả quan và thống nhất với

ngiên cứu giúp chúng tôi bước đầu có góc nhìn thực tế về hiệu quả của thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch trong UTCTC giai đoạn di căn. Đặc biệt, dù chỉ số CPS chỉ là 2%, bệnh nhân này của chúng tôi vẫn đạt được đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Vào đầu tháng 6 vừa qua, tại hội nghị ASCO 2023, nghiên cứu KEYNOTE-826 đã cập nhật kết quả sống thêm toàn bộ sau thời gian theo dõi trung vị 39,1 tháng. Trong nhóm bệnh nhân có điểm CPS ≥ 1 , trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 28,6 tháng ở nhóm Pembrolizumab và 16,5 tháng ở nhóm giả dược (HR=0,60; 95% CI, 0,49-0,74). Kết quả này càng củng cố vững chắc hiệu quả của thuốc miễn dịch này trong điều trị bước đầu UTCTC giai đoạn tái phát, di căn.⁹

IV. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng của chúng tôi bàn về một trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn FIGO IVB được điều trị bằng phác đồ hóa chất bộ đôi Paclitaxel-Cisplatin kết hợp thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab và thuốc kháng sinh mạch Bevacizumab đạt được đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Ca bệnh này cho thấy việc cập nhật ứng dụng các tiến bộ mới trong y học phù hợp với hoàn cảnh, điều kiện Việt Nam sẽ giúp tối ưu hoá lợi ích điều trị cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **LaVigne AW, Triedman SA, Randall TC, Trimble EL, Viswanathan AN.** Cervical cancer

in low and middle income countries: Addressing barriers to radiotherapy delivery. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;22:16-20.

2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
3. **Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al.** Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1856-1867.
4. **Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, et al.** Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(21):4626-4633.
5. **Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al.** Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(15):3113-3119.
6. **Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al.** Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4649-4655.
7. <https://www.keytruda.com/how-does-keytruda-work/>
8. **Research C for DE and FDA approves pembrolizumab combination for the first-line treatment of cervical cancer.** FDA. Published online January 31, 2022.
9. **Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al.** Final Overall Survival of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10103):1654-1663.

THỜI GIAN SỐNG CÒN TOÀN BỘ CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT GIAI ĐOẠN DI CĂN ĐIỀU TRỊ TUẦN TỰ VỚI LIỆU PHÁP ADT VÀ ADT KẾT HỢP ABIRATERONE ACETATE

Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Đình Lợi²

TÓM TẮT

Tổng quan: Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn (mPCa) được điều trị tuần tự ADT và ADT kết hợp Abiraterone acetate (AAP). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:**

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên bệnh nhân mPCa điều trị tuần tự ADT và ADT kết hợp AAP tại bệnh viện K từ tháng 1/2014 đến 5/2023. Ước tính thời gian thời gian sống còn toàn bộ theo phương pháp Kaplan – Meier. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ sử dụng phương pháp hồi quy Cox với độ tin cậy 95% ($p = 0,05$). **Kết quả:** Kết quả nghiên cứu trên 65 bệnh nhân cho thấy, tuổi trung vị là 67 tuổi (khoảng tứ phân vị [IQR]: 62–74). Tỷ lệ bệnh nhân de novo là 75,4%, Gleason ≥ 8 là 78,5%, và ECOG PS ≥ 2 là 24,6%. Tỷ lệ bệnh nhân có gánh nặng khối u cao là (high burden) là 46,2%. PSA trung vị là 150,6 ng/ml (IQR:41,6-292,2). Thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 44,5 tháng (95%CI: 37,5-51,5) và tỷ lệ bệnh nhân còn sống sau 5 năm là 20%. Tuổi (≥ 70), thể trạng (PS ≥ 2), điểm Gleason (≥ 8), chẩn đoán ban đầu (de

¹Bệnh viện K

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.8.2023

Ngày phản biện khoa học: 19.9.2023

Ngày duyệt bài: 5.10.2023