

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ DA KHÔNG HẮC TỔ

Nguyễn Hồng Sơn^{1,*}, Lê Thị Thanh Hiền¹, Nguyễn Hữu Quang¹, Nguyễn Đình Quân¹

Ung thư da là tình trạng ung thư phát triển từ các tế bào tại da (phân biệt với các khối ung thư ác tính di căn ở da). Ung thư da có nhiều loại và được phân loại thành hai nhóm chính là ung thư da hắc tố và ung thư da không hắc tố. Trong đó, ở nhóm ung thư da không hắc tố, ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy là thường gặp nhất, tiếp đến là các loại ung thư da ít gặp khác như ung thư tế bào Merkel, ung thư tuyến mồ hôi, bệnh Paget ngoài vú.

1. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA UNG THƯ DA KHÔNG HẮC TỔ¹

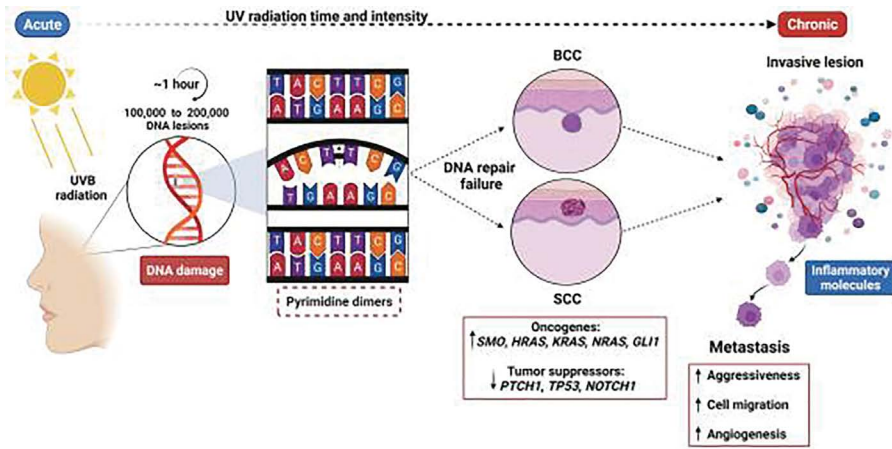
Ung thư da không hắc tố (UTDKHT) hình thành với cơ chế bệnh sinh là sự kết hợp giữa sự tác động của tia cực tím và gen (Hình 1). Trong đó, tia cực tím (từ ánh sáng mặt trời) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh trong > 90%

các trường hợp ung thư da nói chung và ung thư da không hắc tố nói riêng. Các yếu tố khác liên quan tới sự hình thành UTDKHT bao gồm chủng tộc (chủng tộc da trắng có nguy cơ cao hơn), tuổi cao, hóa chất (nhiễm độc Arsen), virus gây nhú ở người (Human papilloma virus - HPV) và các bệnh lý có tình trạng viêm da mạn tính khác (vẩy nến, lupus ban đỏ dạng đĩa, lichen phẳng). Từ những tác động từ bên ngoài phối hợp với đặc điểm bên trong cơ thể, xuất hiện các đột biến gen gây ung thư, tăng bội số các gen biệt hóa cho SMO, HRAS, KRAS, NRAS, GLI1 (gây ung thư) và giảm bội số các gen biệt hóa cho PTCH1, TP53, NOTCH1 (gen ức chế ung thư) và gây ra sự hình thành, phát triển các khối u. Ngoài ra, sự phát triển của các khối u còn liên quan tới các tế bào có thẩm quyền miễn dịch tiêu diệt các tế bào ung thư thông qua các điểm kiểm soát miễn dịch.

¹ Bệnh viện Da liễu Trung ương

*Tác giả liên hệ: Email: tomsonnguyen@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.43.154>



Hình 1. Cơ chế đột biến gen trong bệnh sinh hình thành ung thư da không hắc tố

2. LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ DA KHÔNG HẮC TỐ^{1,2}

Liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư da là một nhóm các phương pháp được sử dụng để tăng cường hoạt động của hệ thống miễn dịch trong việc loại bỏ khối u một cách “sinh lý”. Mỗi một phương pháp hay mỗi một thuốc được sử dụng có một cơ chế tác động theo các con đường khác nhau và phù hợp với từng loại ung thư da khác nhau.

Dựa vào cơ chế bệnh sinh của UTDKHT, hàng loạt các loại thuốc liên quan tới điểm kiểm soát miễn dịch và đột biến gen trong ung thư đã được ứng dụng trong điều trị và đem lại hiệu quả khả quan. Tuy nhiên, các thuốc thuộc nhóm này chỉ được lựa chọn trong điều trị UTDKHT khi các khối u ở giai đoạn xâm lấn, tái phát nhiều lần sau phẫu thuật hoặc tổn thương có di căn, không còn thích hợp cho việc điều trị bằng phẫu thuật hay xạ trị nữa. Thêm vào đó, theo cơ chế hoạt động của thuốc thì thuốc nhóm này chỉ thực sự phát huy hiệu quả khi mà đích của thuốc điều trị thực sự đóng vai trò chính trong việc hình thành các khối u trên từng cá thể. Ví dụ, thuốc thuộc nhóm ức chế các điểm kiểm soát miễn dịch trong ung thư

biểu mô tế bào vảy ở da thì bản thân khối u đó phải liên quan tới các điểm kiểm soát miễn dịch thì thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch mới có tác dụng; hay trong trường hợp sử dụng các thuốc ức chế các gen biệt hóa cho SMO thì bản thân cơ chế hình thành khối u trên cá thể bệnh nhân đó phải có sự liên quan mật thiết tới SMO thì thuốc mới phát huy hiệu quả. Do đó, liệu pháp miễn dịch trong điều trị UTDKHT sẽ chỉ thích hợp với những cá thể bệnh nhân có TMB (Tumor mutation burden - gánh nặng đột biến khối u) ở mức cao, nghĩa là vai trò của đột biến gen liên quan chặt chẽ tới cơ chế bệnh sinh của khối u.

Hiện nay, FDA Hoa Kỳ đã chấp thuận cho việc sử dụng 12 loại thuốc trong điều trị ung thư da theo cơ chế miễn dịch. Trong bài viết này chỉ đề cập đến một số thuốc thường được ứng dụng trong điều trị ung thư da không hắc tố.

2.1. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch theo con đường PD-1/PD-L1³

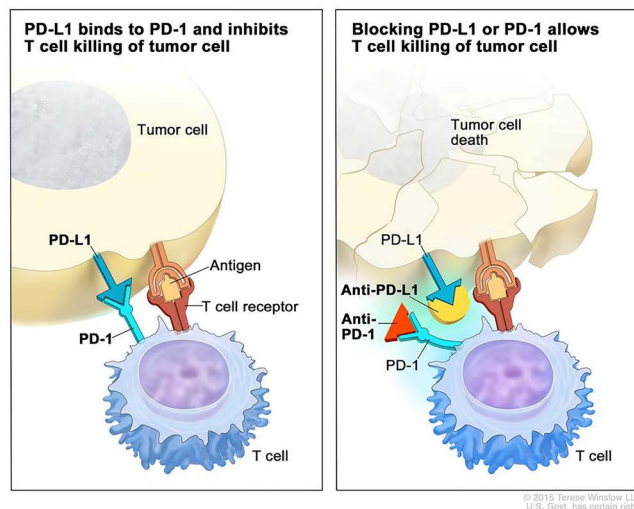
Cơ chế tác dụng

Trong cơ chế bệnh sinh của một số loại ung thư da (như ung thư tế bào hắc tố, ung thư biểu mô tế bào vảy ở da, ung thư tế bào Merkel) có một cơ chế giúp các tế bào ung thư né tránh sự kiểm

soát của các tế bào miễn dịch (tế bào lympho T) thông qua các điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint) theo con đường PD-1/PD-L1. Điểm kiểm soát miễn dịch là các thụ thể bề mặt có chức năng điều hòa các tín hiệu tế bào và kìm hãm hoạt động của các tế bào lympho T. Các tế bào ung thư thường tăng cường biểu hiện các điểm kiểm soát miễn dịch này như PD-L1 (programmed cell death receptor 1 ligand) thông qua receptor PD-1 trên

bề mặt tế bào T, do đó ức chế hoạt động của tế bào T.

Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch theo con đường PD-1 (thuốc kháng PD-1) và PD-L1 (thuốc kháng PD-L1) là những thuốc “nhắm trúng đích” có khả năng ngăn cản sự liên kết giữa PD-L1 và PD-1, từ đó làm vô hiệu hóa khả năng né tránh hệ miễn dịch của các tế bào ung thư đồng thời tăng cường hoạt động của các tế bào T trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư (Hình 2).



Hình 2. Cơ chế tác động của thuốc điều trị ung thư theo con đường ức chế điểm kiểm soát miễn dịch của tế bào ung thư

Ứng dụng thực tế

Các thuốc có thể được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị ung thư khác.

- Avelumab (Bavencio): Trong điều trị ung thư tế bào hắc tố và ung thư tế bào Merkel.
- Cemiplimab (Libtayo): Trong điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy ở da và ung thư biểu mô tế bào đáy.
- Pembrolizumab (Keytruda): Trong điều trị trị ung thư tế bào Merkel, ung thư biểu mô tế bào vảy ở da, ung thư tế bào hắc tố.
- Retifanlimab (Zynyx): Trong điều trị ung thư tế bào Merkel.

2.2. Thuốc tăng cường hoạt động hệ miễn dịch thông qua Toll-like receptor 7 (imiquimod)⁴

Cơ chế tác dụng

Imiquimod là một hợp chất tổng hợp thuộc họ imidazoquinoline và hoạt động như một chất điều biến miễn dịch, tăng cường hoạt động của cả hệ thống miễn dịch tự nhiên và mắc phải. Những đáp ứng của hệ miễn dịch có được là thông qua con đường liên quan tới các thụ thể Toll-liked receptor 7 (TLR7) và TLR8, những thụ thể này phân bố ở bề mặt của nhiều tế bào trình diện kháng nguyên như tế bào dendritic cells, đại thực bào, các tế bào Lagerhans và nhiều loại tế

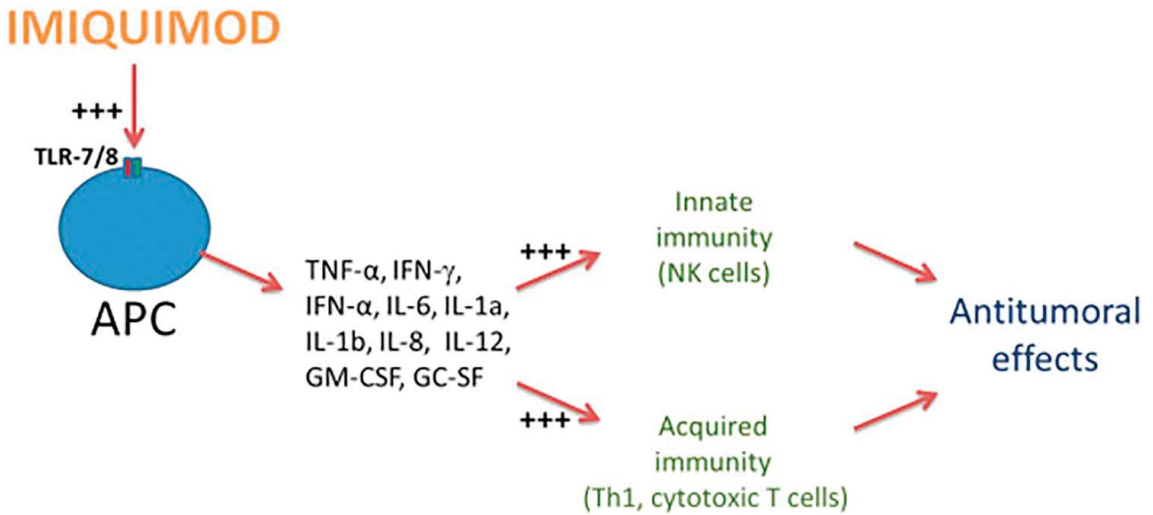


bào khác. Dưới sự tác động của imiquimod thông qua các thụ thể TLR, các tế bào trình diện kháng nguyên giải phóng ra hàng loạt các cytokines và chemokines, yếu tố hoại tử u (TNF), interferon (IFN), interleukins (ILs), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor và thu hút các tế bào diện tự nhiên (NK), từ đó tăng cường đáp ứng của hệ thống miễn dịch tự nhiên và mắc phải. Ngoài ra, imiquimod còn có khả năng ức chế sự tăng sinh mạch máu thông qua việc làm tăng nồng độ IL-10 và IL-12 (những chất có khả năng ức chế tăng sinh mạch), giảm sản xuất các yếu tố tiền mạch máu (như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi và IL-8), ức chế di chuyển mạch máu và tăng cường sự chết theo chương trình của các tế bào nội mạch. Đồng thời, imiquimod cũng được chứng minh rằng có

khả năng kích thích sự chết theo chương trình của các tế bào sùng (Hình 3).

Ứng dụng thực tế

Imiquimor cream 5% được FDA Hoa Kỳ chấp thuận trong việc điều trị ung thư biểu mô tế bào đáy thể nông và dày sùng ánh sáng. Thuốc được bôi tại tổn thương 3 - 5 lần/tuần và liên tiếp trong 4 - 16 tuần. Imiquimod cũng được chỉ định trong việc điều trị các bệnh lý ung thư da không hắc tố khác như bệnh Bowen (Bowen disease), sẩn dạng Bowen (Bowenoid papulosis), bệnh Paget ngoài vú, ung thư tế bào hắc tố tại chỗ và keratoacanthoma. Tuy nhiên, imiquimod chủ yếu vẫn được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật.



Hình 3. Cơ chế tác dụng của imiquimod trong việc loại bỏ tế bào ung thư

2.3. Thuốc điều trị ung thư theo con đường Hedgehog⁵

Cơ chế tác dụng

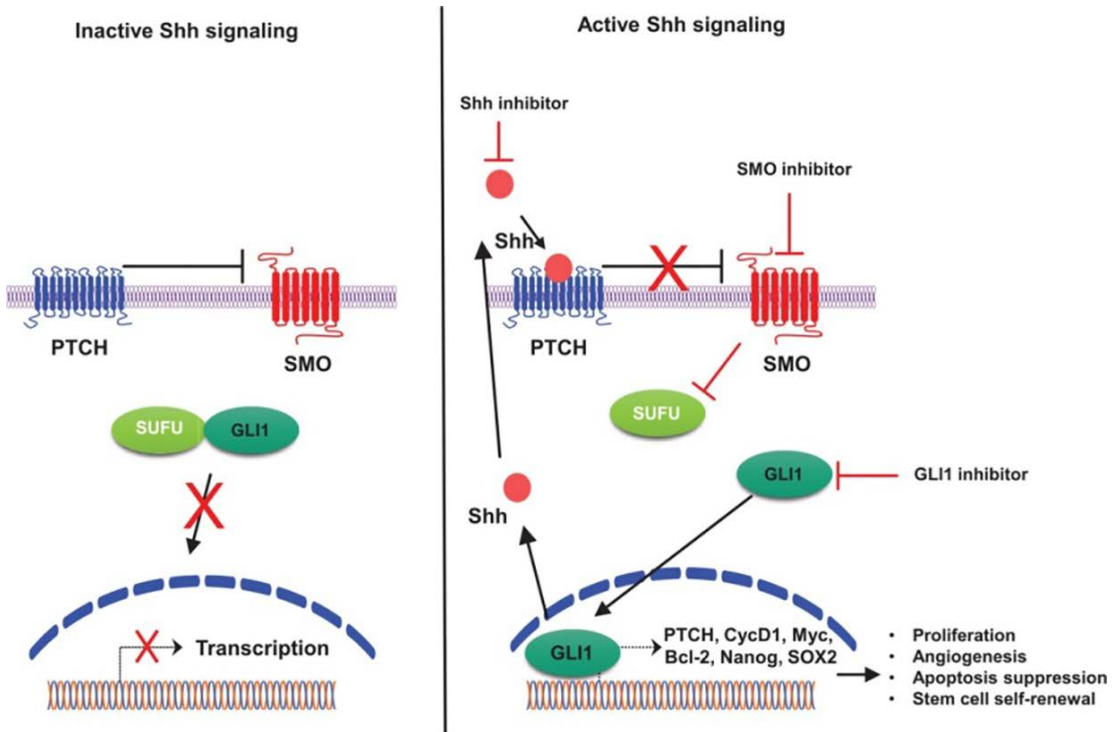
Ngoài các thuốc điều trị ung thư dựa trên cơ chế miễn dịch, trong điều trị ung thư biểu mô tế bào đáy, các thuốc ung thư theo cơ chế bệnh sinh phụ thuộc con đường Hedgehog cũng được chứng minh là có vai trò hiệu quả trong các trường

hợp ung thư biểu mô tế bào đáy mà phẫu thuật không được ưu tiên.

Về cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô tế bào đáy theo con đường Hedgehog: Da chứa các dòng tế bào gốc khác nhau để biệt hóa thành nang lông, tuyến bã nhờn, thần kinh cảm giác. Con đường Hedgehog đóng vai trò chính trong phát triển phôi thai bình thường, biệt hóa cơ quan.

Bình thường, con đường này không hoạt động ở người trưởng thành nhưng có thể được kích hoạt trong quá trình lành thương (Hình 4a). Gần đây, có nhiều bằng chứng ủng hộ Ung thư biểu mô tế bào đáy (Basal cell carcinoma - BCC) phát triển từ tế bào keratinocyte của biểu bì quanh nang lông hoặc nang lông. Sự hoạt động bất thường của con đường Hedgehog đóng vai trò chính trong 95% BCC. PTCH1 (protein patched homolog 1 - một

protein xuyên màng) là receptor của Hedgehog. Bình thường, khi không có mặt Shh (gen biệt hóa cho Sonic Hedgehog protein), PTCH1 sẽ ức chế SMO. Khi Hedgehog gắn với PTCH1, sẽ giải phóng sự ức chế SMO bởi PTCH1. Khi SMO thoát ức chế, SMO sẽ gửi tín hiệu thông qua một loạt protein trung gian như SUFU, GLI1,2,3. Những enzym này đóng vai trò trong quá trình phiên mã, kích hoạt tạo ra các tế bào ác tính, hình thành các tổn thương BCC (Hình 4b).

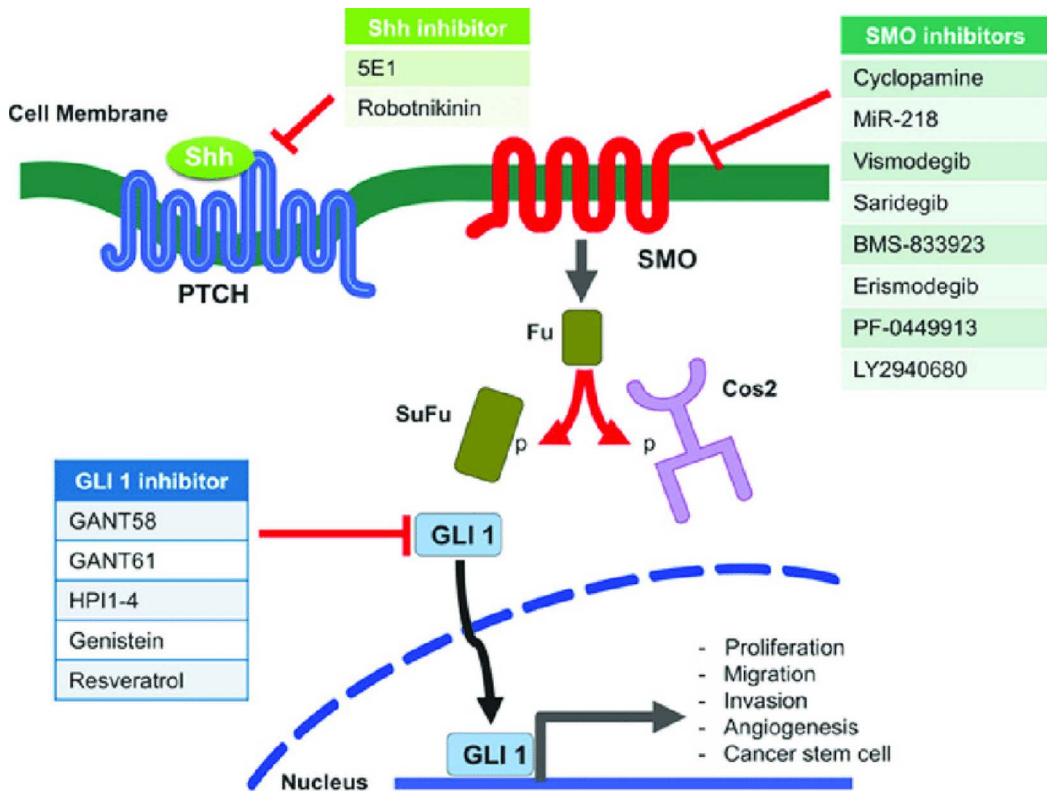


Hình 4a. Sự phiên mã của DNA bị ức chế do con đường Hedgehog bị bất hoạt. Hình 4b. Khi có mặt của yếu tố Shh (hình tròn màu đỏ) kích hoạt con đường Hedgehog dẫn tới sự tăng sinh của tế bào, ức chế quá trình chết theo chương trình và tăng sinh mạch máu

Theo đó các phương pháp điều trị ung thư theo con đường Hedgehog sẽ tác động ức chế vào các khâu khác nhau theo cơ chế bệnh sinh. Các nhóm thuốc dựa trên cơ chế này bao gồm nhóm ức chế Shh (Shh inhibitor), nhóm ức chế SMO (SMO inhibitor) và nhóm ức chế GLI1 (GLI1 inhibitor) (hình 5).

Ứng dụng thực tế

Vismodegib và sonidegib thuộc nhóm ức chế SMO đã được FDA phê duyệt trong điều trị BCC xâm lấn, BCC di căn xa, BCC tái phát sau phẫu thuật/xạ trị hoặc những trường hợp BCC không có khả năng phẫu thuật/xạ trị.



Hình 5. Các nhóm thuốc điều trị ung thư theo cơ chế ức chế con đường Hedgehog

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shalhout SZ, Emerick KS, Kaufman HL, Miller DM. Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(11):125. doi:10.1007/s11912-021-01120-z.

2. Zelin E, Maronese CA, Dri A, et al. Identifying Candidates for Immunotherapy among Patients with Non-Melanoma Skin Cancer: A Review of the Potential Predictors of Response. *J Clin Med.* 2022;11(12):3364. doi:10.3390/jcm11123364.

3. Ascierto PA, Schadendorf D. Update in the treatment of non-melanoma skin cancers: the use of PD-1 inhibitors in basal cell carcinoma and cutaneous squamous-cell carcinoma. *J*

Immunother Cancer. 2022;10(12):e005082. doi:10.1136/jitc-2022-005082.

4. Rubatto M, Sciamarrelli N, Borriello S, et al. Classic and new strategies for the treatment of advanced melanoma and non-melanoma skin cancer. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:959289. doi:10.3389/fmed.2022.959289.

5. Chmiel P, Kłosińska M, Forma A, Pelc Z, Gęca K, Skórzewska M. Novel Approaches in Non-Melanoma Skin Cancers-A Focus on Hedgehog Pathway in Basal Cell Carcinoma (BCC). *Cells.* 2022;11(20):3210. doi:10.3390/cells11203210.