

ĐỘT BIẾN TÁI SẮP XẾP ALK Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI DẠNG TUYẾN CÓ THÀNH PHẦN TẾ BÀO NHẪN: CASE LÂM SÀNG

Nguyễn Minh Dũng^{1*}, Nguyễn Tuấn Khôi¹, Nguyễn Tiến Sơn¹

TÓM TẮT:

Ung thư phổi dạng tuyến có thành phần tế bào nhẵn hay gọi tắt là ung thư phổi tế bào nhẵn (Signet ring cell - SRC) nguyên phát là một phân nhóm rất hiếm gặp của ung thư phổi dạng tuyến với tiên lượng xấu. Biểu hiện của thành phần tế bào nhẵn được xem là một đặc điểm mô bệnh học nổi bật của ung thư phổi không tế bào nhỏ có EML4-ALK dương tính [2]. Gần đây, sự thông qua của thuốc ức chế ALK thế hệ 1, 2, 3 với tỷ lệ đáp ứng cao, PFS và OS kéo dài hơn so với hóa trị đã mở ra kỷ nguyên mới cho điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến ALK dương tính. Từ đó, cải thiện tiên lượng cho những bệnh nhân ung thư phổi dạng tế bào nhẵn so với trước kia.

ALK-POSITIVE PULMONARY ADENOCARCINOMA WITH SIGNET RING CELL: CASE REPORT

ABSTRACT:

Primary signet ring cell carcinoma (SRC) of the lung, a rare subtype of lung adenocarcinoma with a poor prognosis. The presence of signet ring cells is considered a prominent histopathological feature of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EML4-ALK positivity. Recently, the advent of first, second, and third-generation ALK inhibitors with high response rates and extended progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared to chemotherapy has ushered in a new era in the treatment of ALK-positive NSCLC, thus improving prognosis for patients with signet ring cell lung cancer compared to the past.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa số những ca ung thư phổi tế bào nhẵn xuất phát từ đường tiêu hóa. Ca ung thư phổi tế bào

nhẵn nguyên phát được mô tả đầu tiên vào năm 1989 bởi Kish et al, một phân nhóm rất hiếm của ung thư phổi dạng tế bào tuyến, với tiên lượng xấu so với những phân nhóm khác. Những nghiên cứu trước đây ở Bắc Mỹ đã xác định một tỷ lệ cao EML4-ALK dương tính ở phân nhóm này. Do đó, biểu hiện thành phần tế bào nhẵn có thể là một đặc điểm mô bệnh học quan trọng của ung thư phổi không tế bào nhỏ có EML4-ALK dương tính. Năm 2007, sự phát hiện EML4-ALK, một gen kết hợp gây ra ung thư phổi, được xem là một tiến bộ trong hiểu biết về ung thư phổi không

¹Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Dũng

Email: nguyenminhdung0357@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

tế bào nhỏ. Crizotinib, được chấp thuận bởi FDA vào ngày 26/8/2011, được khuyến cáo cho bệnh nhân có tái sắp xếp EML4-ALK [2]. Sự phát triển của thuốc ức chế ALK với hiệu quả lâm sàng đã được thông qua đưa đến những hiểu biết về đặc điểm bệnh học lâm sàng và tỷ lệ sống còn ở những bệnh nhân với ung thư phổi tế bào nhỏ có EML4-ALK dương tính.

2. CASE LÂM SÀNG 1

Bệnh nhân nam T.V.T, sinh năm 1970 vào viện vì khó thở ngày 07/7/2024. Bệnh cũ Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, chẩn đoán ung thư phổi từ tháng 3/2024 nhưng không điều trị. Cách nhập viện 3 ngày, bệnh nhân khó thở tăng dần nên nhập viện. Tiền căn hút thuốc > 20 gói/năm. Khám lâm sàng lúc nhập viện: Bệnh nhân tỉnh, khó thở 2 thì, ho khan, phổi ran ngáy 2 bên, hạch thượng đòn phải 5 cm, cứng dính. CT scan (tháng 3/2024) ghi nhận nhiều hạch trung thất, rốn phổi hai bên dạng ác tính, kích thước lớn nhất 51×74×68 mm; hạch trên đòn phải dạng ác tính, kích thước lớn nhất 33×42 mm; đa nốt đậm độ mô nghi tổn thương thứ phát, kích thước ≤ 9 mm; đặc xương rải rác thân sống cột sống ngực. Bệnh nhân được sinh thiết hạch trên đòn phải. Giải phẫu bệnh ghi nhận nghi ngờ carcinom di căn hạch. Hóa mô miễn dịch CK7 (+), TTF1 (+), CK20 (-), CDX2 (-), DOG1 (-), PSA (-), phù hợp carcinom tuyến loại tế bào nhân di căn hạch, có thể từ phổi. Sau đó bệnh nhân bỏ trị và nhập viện lại vào tháng 7/2024. Lúc đó bệnh nhân được chụp CT scan ghi nhận nhiều nốt - khối hạch trên đòn hai bên nghi thứ phát, kích thước lớn nhất 43×61 mm; hạch trung thất - rốn phổi hai bên nghi thứ phát, kích thước lớn nhất 59×92 mm (chẩn đoán phân biệt: u phổi vùng rốn phổi chưa rõ bên, xâm lấn trung thất, di căn hạch trung thất - rốn phổi hai bên), khả năng có xâm lấn gây hẹp phế quản gốc bên trái và các nhánh phế quản phổi thùy - phân thùy phổi hai bên. Nhiều nốt rải rác phổi - màng phổi hai bên nghi thứ phát, kích thước lớn nhất 20 mm; di

căn xương nhiều nơi; so sánh phim tháng 3/2024 ghi nhận tổn thương tiến triển. MRI não ghi nhận nốt tổn thương thùy trán trái cạnh sừng trán não thất bên trái kích thước 5 mm, theo dõi di căn. Bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch (mẫu hạch thượng đòn tháng 3/2024) ghi nhận ALK (+), PD-L1 TPS < 1%. Sinh học phân tử EGFR (-). Bệnh nhân được điều trị Ceritinib 150 mg 03 viên/ngày từ tháng 7/2024. Trong quá trình theo dõi chưa ghi nhận tác dụng phụ. Bệnh nhân tái khám ghi nhận bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, không ho, không khó thở. Hướng điều trị tiếp tục dùng Ceritinib và đánh giá đáp ứng sau 3 tháng điều trị.

3. CASE LÂM SÀNG 2

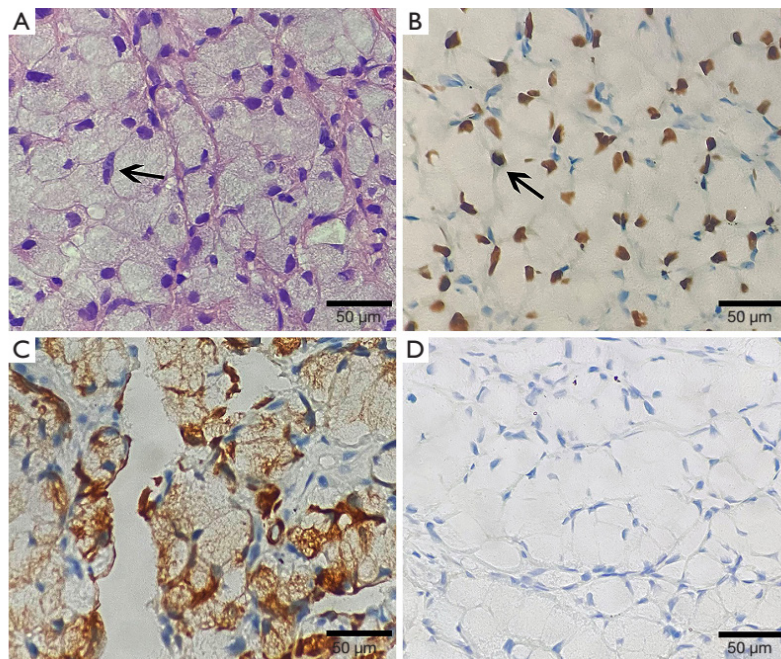
Bệnh nhân nữ H.T.V sinh năm 1981 vào viện vì đau ngực ngày 04/11/2022. Cách nhập viện 3 tháng, bệnh nhân đau ngực kèm ho đàm. Khám tại Bệnh viện Đà Nẵng phát hiện u phổi. Chuyển Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Không tiền căn hút thuốc. Khám lâm sàng lúc nhập viện ghi nhận bệnh nhân tỉnh, đau ngực âm ỉ, kèm ho đàm trong. CT scan (tháng 11/2022) ghi nhận theo dõi ung thư thùy trên phổi trái 27×19 mm di căn hạch trên đòn trái 10 mm, di căn hạch trung thất và hạch rốn phổi hai bên, kích thước lớn nhất 12×15 mm, di căn phổi hai bên ≤ 5 mm; tràn dịch màng phổi hai bên; hạch ổ bụng 10 mm không điển hình viêm. Xạ hình xương ghi nhận ung thư di căn xương đa ổ (khớp vai phải, đốt sống ngực 2, 11, đốt sống thắt lưng 2). Bệnh nhân được sinh thiết hạch thượng đòn trái, kết quả giải phẫu bệnh carcinom tuyến loại tế bào nhân grade 3 di căn hạch. Hóa mô miễn dịch CK7 (+), TTF1 (+), NAPSIN-A (+), CK20 (-), CDX2 (-), ALK (+), PD-L1 TPS 5%, phù hợp carcinom tuyến từ phổi di căn hạch. Bệnh nhân được điều trị Alectinib 150 mg 04 viên × 2 (uống)/ngày và BPPs từ tháng 12/2022. Trong quá trình điều trị bệnh nhân giảm đau ngực giảm ho, không ghi nhận tác dụng phụ. CT scan (tháng 3/2023) ghi nhận tràn dịch màng phổi phải lượng vừa + xẹp thùy giữa phổi phải, kích thước

38×14 mm, theo dõi còn sang thương ác tính; di căn xương nhiều nơi. CT scan (tháng 6/2023) ghi nhận nhu mô phổi hai bên không thấy bất thường; tràn dịch màng phổi phải lượng vừa; di căn xương nhiều nơi. CT scan (tháng 9/2023) ghi nhận nhu mô phổi hai bên không thấy bất thường; tràn dịch màng phổi phải lượng vừa; di căn xương nhiều nơi; các tổn thương ổn định so với phim tháng 6/2023. Khám lại vào tháng 5/2024, bệnh nhân tỉnh, không ho đàm, không đau ngực, không khó thở, không ghi nhận tác dụng phụ. Hướng điều trị tiếp tục Alectinib.

4. BÀN LUẬN

Ung thư phổi tế bào nhân là một phân nhóm hiếm của ung thư phổi dạng tuyến. Trong một nghiên cứu hồi cứu, tác giả Ou et al đã nhận thấy tỷ lệ ung thư phổi tế bào nhân trong nhóm ung thư phổi dạng tuyến vào khoảng 0,5% (trong 50351 bệnh nhân ung thư phổi dạng tuyến có 262 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân). Khi so sánh với những bệnh nhân ung thư phổi dạng tuyến, những bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân có xu hướng không hút thuốc lá, tuổi phát bệnh thấp hơn, di căn xa nhiều hơn, sống còn ngắn hơn và đa số những ca được chẩn đoán ở giai đoạn IV (49,2%). Năm 2018, tác giả Wu et al đã khảo sát lại thông số về bệnh học lâm sàng và tiên lượng của 738 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân từ dữ liệu SEER, và ông đã nhận thấy phần lớn những ca là biệt hóa kém với di căn xa lúc mới chẩn đoán và nhận can thiệp điều trị thấp hơn. Ngoài ra, sống còn 5 năm chỉ đạt 11% và sống còn trung bình đạt 6 tháng, chỉ ra một tiên lượng kém cho đa số bệnh nhân. Theo kết quả của tác giả Wu et al, sống còn của ung thư dạng tế bào nhân có sự khác nhau theo vị trí. So với ung thư dạ dày dạng tế bào nhân, ung thư phổi, tụy, thực quản, túi mật có tiên lượng xấu hơn, trong khi ung thư vú và đại trực tràng có tiên lượng tốt hơn, như thế vị trí u nguyên phát cũng là một yếu tố tiên lượng sống còn độc lập. Do đó, cần phân biệt ung thư phổi dạng tế bào nhân

nguyên phát và một ung thư dạng tế bào nhân di căn đến phổi trong giai đoạn sớm. Triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học của ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát không khác những loại ung thư phổi khác. Bởi vì, ung thư tế bào nhân có thể phát sinh từ nhiều cơ quan khác nhau như dạ dày, đại tràng, bàng quang, tuyến tiền liệt, vú,... Ung thư phổi dạng tế bào nhân nguyên phát thì tương đối hiếm, thường cần phải thăm khám toàn diện và loại trừ là tổn thương di căn từ vị trí khác. Chẩn đoán xác định dựa vào sinh thiết, giải phẫu bệnh và nhuộm hóa mô miễn dịch. Đặc điểm giải phẫu bệnh đặc trưng là tế bào nhân thường có dạng hình tròn hoặc hình bầu dục với ranh giới rõ ràng. Tế bào chất tích lũy dồi dào chất nhầy đẩy nhân về một phía của màng tế bào tạo nên dạng “bán nguyệt” làm cho nhân lệch về một bên tạo hình dạng giống như chiếc nhẫn. Tiêu chuẩn chẩn đoán thì chưa có, và thành phần tế bào nhân được dùng để xác định ung thư phổi dạng tế bào nhân nguyên phát thay đổi từ 5÷50% trong những báo cáo trước đây. Trong 39 ca nghiên cứu của tác giả Tsuta et al, thành phần tế bào nhân được quan sát thấy ở 36 ca carcinom tuyến, 2 ca carcinom vảy tuyến, 1 ca ung thư tế bào nhân thuần nhất. Đánh giá hình thái thì không đủ cho chẩn đoán bệnh. Như thế, cần thực hiện hóa mô miễn dịch. Những đặc điểm hóa mô miễn dịch chi tiết của bệnh, theo tác giả Merchant nhận thấy TTF-1 có biểu hiện hiện cao trong ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát, trong khi ung thư tế bào nhân ở những vùng khác không có biểu hiện này. CK7(+) và CK20 (-) cũng được tìm thấy ở 94,1% bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát. Do đó, xác định TTF-1, CK7 và CK20 được nhận thấy có sự hữu ích trong chẩn đoán phân biệt. Bởi vì phổi là cơ quan thường bị di căn, những vị trí nguyên phát khác cần được loại trừ. Một số kháng thể như là Villin, CDX2 (ống tiêu hóa), ER, PR, GCDP-15 (tuyến vú), PSA, PSAP (tuyến tiền liệt) có thể được dùng để hỗ trợ chẩn đoán [1]. Cả 2 ca lâm sàng trên đều có kết quả hóa mô miễn dịch phù hợp với ung thư tế bào nhân nguyên phát từ phổi.



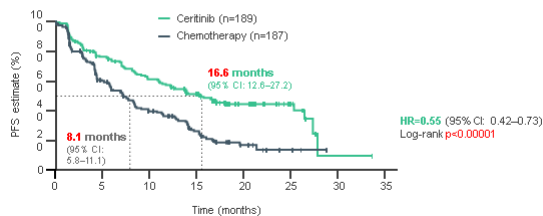
Hình 1: Ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát. (A) Hình ảnh tế bào nhân (mũi tên).
 (B) Hình ảnh nhuộm TTF-1 dương tính. (C) Hình ảnh nhuộm CK7 dương tính.
 (D) Hình ảnh nhuộm CK20 âm tính [1]

Xác định chuyển vị EML4-ALK trong ung thư phổi không tế bào nhỏ và sự chấp thuận thuốc ức chế ALK đã đưa đến những hiểu biết về đặc điểm bệnh học lâm sàng và tiên lượng ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến ALK. Tỷ lệ xuất hiện đột biến ALK trên dân số chung khoảng 3÷7%. EML4-ALK đã trở thành liệu pháp nhắm trúng đích mới cho ung thư phổi không tế bào nhỏ. Thuốc ức chế ALK đã mở ra cơ hội cá thể hóa điều trị và cung cấp những điều trị thay thế cho bệnh nhân không dung nạp với hóa trị và xạ trị. Trong 2 thập kỷ trước, những trường hợp ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát đã thất bại trong đáp ứng với hóa trị và xạ trị truyền

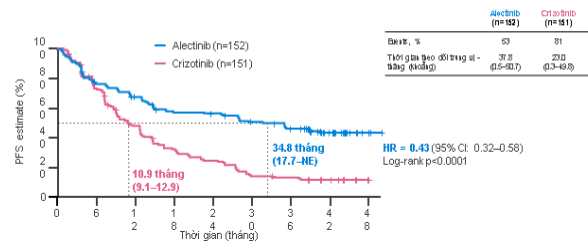
thống và do đó, được xem là tiên lượng xấu. Ý nghĩa của ung thư phổi tế bào nhân thì không rõ ràng cho đến khi những nghiên cứu được công bố về mối liên kết giữa ung thư phổi tế bào nhân và EML4-ALK [2]. Tuy nhiên, những nghiên cứu này với cỡ mẫu nhỏ và kết quả vẫn chưa đồng nhất. Đến năm 2012, tác giả Nishino và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu về đặc điểm mô học của ung thư phổi dạng tuyến có ALK (+) trên 226 bệnh nhân. Trong đó, tác giả có khảo sát về mối tương quan giữa thành phần tế bào nhân và đột biến tái sắp xếp ALK [3]. Kết quả được trình bày trong bảng sau:

	ALK + (N = 54)	ALK- (N = 172)	P-value
Tế bào nhân			
Không có	15 (28%)	145 (84%)	< 0.0001
> 0% và < 10%	20 (37%)	23 (13%)	< 0.0001
≥ 10%	19 (35%)	4 (2%)	< 0.0001

Trong những thử nghiệm ban đầu, crizotinib đã chứng minh tỷ lệ đáp ứng cao ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có ALK dương tính. Tuy nhiên qua nghiên cứu PROFILE 1007 với PFS trung bình 10.9 tháng thì chỉ sau vài tháng tình trạng kháng thuốc đã xuất hiện [4]. Sau đó, là sự ra đời của thuốc ức chế ALK thế hệ 2, 3 cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn, PFS và OS dài hơn có ý nghĩa so với crizotinib. Qua nghiên cứu ASCEND 4, sử dụng ceritinib cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có ALK dương tính đã cho nhiều kết quả khả quan với trung vị PFS 16.6 tháng so với nhóm hóa trị 8.1 tháng (HR 0.55, $p < 0.001$), DOR 23.9 tháng so với hóa trị 11.1 tháng và có nhiều ưu thế ở bệnh nhân di căn não [5]. Qua nghiên cứu ALEX, PFS của alectinib là 34.8 tháng so với crizotinib là 10.9 tháng (HR 0.43, $p < 0.001$) [6]. Nghiên cứu ấn tượng nhất là nghiên cứu CROWN, với PFS của lorlatinib ở thời điểm 60 tháng đạt 92% [7]. Điều này có nghĩa là những bệnh nhân với ung thư phổi tế bào nhân khả năng cao mang đột biến EML4-ALK sẽ có tiên lượng sống còn dài hơn khi điều trị với thuốc ALK, ấn tượng nhất là lorlatinib với PFS gần như tương đương với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm còn mô được. Từ đó, thay đổi viễn cảnh ung thư phổi dạng tế bào nhân có tiên lượng xấu như trước kia.



Hình 2: PFS của nghiên cứu ASCEND 4 [5]



Hình 3: PFS của nghiên cứu ALEX [6]

Qua 2 ca lâm sàng chúng tôi trình bày, cũng đã thấy được bệnh nhân hưởng lợi rất nhiều từ việc sử dụng thuốc ức chế ALK. Cụ thể ở ca lâm sàng thứ 2, bệnh nhân đã điều trị alectinib được 18 tháng và chưa ghi nhận bệnh tiến triển.

4. KẾT LUẬN

Ung thư phổi dạng tế bào nhân nguyên phát thì hiếm gặp, chẩn đoán xác định thường là chẩn đoán loại trừ với ung thư từ vị trí khác di căn đến và cần có sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch. Ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát có liên quan với tái sắp xếp EML4-ALK. Ngày nay, sự ra đời của các thuốc ức chế ALK với kết quả sống còn ấn tượng đã thay đổi tiên lượng của thể bệnh này so với trước kia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Mingguang Yang, Yanli Yang, Jing Chen, Giulia M. Stella, Sang-Won Um, Yasmeen K. Tandon, Heng Liu. A case report of primary signet ring cell carcinoma of the lung: imaging study and literature review. Trans Lung Cancer Res 2021;10(9):3840-3849.
- [2]. Yue-Qin Hao, Hua-Ping Tang, Hong-Yun Liu. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung treated with crizotinib: A case report. Oncology Letters 9: 2205-2207, 2015.

- [3]. Michiya Nishino, Veronica E Klepeis, Beow Y Yeap, Kristin Bergethon, Vicente Morales-Oyarvide, Dora Dias-Santagata, Yukako Yagi, Eugene J Mark, A John Iafrate, Mari Mino-Kenudson. Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Modern Pathology* (2012) 25, 1462-1472.
- [4]. Alice T. Shaw, Dong-Wan Kim, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Seto, Lucio Crinó, Myung-Ju Ahn, Tommaso De Pas, Pasi A. Jänne. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-2394.
- [5]. Jean-Charles Soria, Daniel S W Tan, Rita Chiari, Yi-Long Wu, Luis Paz-Ares, Juergen Wolf. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*.
- [6]. Solange Peters, D. Ross Camidge, Alice T. Shaw, Shirish Gadgeel, Jin S. Ahn, Dong-Wan Kim, Sai-Hong I. Ou. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:829-838.
- [7]. Benjamin J. Solomon, Geoffrey Liu, Enriqueta Felip, Tony S.K. Mok, Ross A. Soo, Julien Mazieres, Alice T. Shaw, Todd M. Bauer. Lorlatinib Versus Crizotinib in patients with advanced ALK-Positive Non-Small Cell lung cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *Journal of Clinical Oncology*.