

DOI: 10.59715/pntj.mp.1.1.6

Điều trị toàn thân mêlanôm da trong kỷ nguyên miễn dịch liệu pháp

Phan Thị Hồng Đức¹, Lê Hoàng Đình Nguyên¹, Nguyễn Hoàng Quý²

¹Bộ môn Ung Bướu Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM.

²Bộ môn Ung Bướu Đại học Y dược Tp.HCM, Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM.

Tóm tắt

Mêlanôm da tuy chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ trong ung thư da nhưng lại là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của nhóm bệnh này. Bệnh đặc trưng bởi gánh nặng đột biến khối bướu lớn, trong đó con đường MAPK là quan trọng nhất.

Điều trị toàn thân mêlanôm da hiện nay đã có nhiều bước tiến với sự xuất hiện của các nhóm thuốc mới. Thông qua việc tổng hợp lại dữ liệu từ các hướng dẫn hiện nay, chúng tôi trình bày tóm tắt các dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng hiện nay của điều trị toàn thân mêlanôm da trong kỷ nguyên miễn dịch liệu pháp.

Từ khóa: Mêlanôm da, ức chế BRAF/MEK; ức chế chốt kiểm miễn dịch; PD-L1.

Abstract

Systemic therapies for cutaneous melanoma in the era of immunotherapy

Cutaneous melanoma is the leading cause of death among all skin cancer despite its low prevalence. It is characterized by high tumor mutation burden, of which the MAPK pathway is the most important.

Systemic therapies have now made many strides with the advent of novel therapies. By reviewing data from available guidelines, this review summarizes the current therapeutic approach for cutaneous melanoma in the era of immunotherapy

Keywords: Cutaneous melanoma; BRAF/MEK inhibitor; immune checkpoint inhibitor; PD-L1.

Ngày nhận bài:

25/11/2021

Ngày phân biện:

09/12/2021

Ngày đăng bài:

20/01/2022

Tác giả liên hệ:

Lê Hoàng Đình Nguyên

Email:

dinhnguyen.dr@gmail.com

ĐT:

0765583602

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mêlanôm da tuy chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ trong ung thư da nhưng lại là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của nhóm bệnh này. Xuất độ mắc bệnh và xuất độ tử vong của bệnh lần lượt là 3.4 và 0.56 trên 100.00 dân / năm [1]. Tỉ lệ đột biến trên một megabase DNA của mêlanôm da gấp 15 lần ung thư đại trực tràng và gấp 4 lần ung thư phổi [2]. Những đột biến thường gặp nhất trong mêlanôm da là BRAF, CDKN2A, NRAS và TP53 [3]. Con đường tín hiệu MAPK là con đường quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh mêlanôm da, chiếm tới gần 70% trường hợp [4].

Trước năm 2011, các liệu pháp toàn thân điều trị hỗ trợ mêlanôm da có hiệu quả khá khiêm tốn. Temozolomide (TMZ) là hóa chất gây độc tế bào duy nhất được FDA chấp thuận trong điều trị mêlanôm da giai đoạn di căn, tuy nhiên TMZ hỗ trợ sau phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân giai đoạn I, II chỉ giúp cải thiện RFS (42% sv 30%) ở nhóm theo dõi và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Một số tác nhân khác như BCG, G-CSF, vaccine (gp100, Melacine, gangliosides) đều cho các kết quả không mấy khả quan và do đó hiện nay không còn được khuyến cáo trong điều trị toàn thân hỗ

trợ mêlanôm da. Năm 2011, FDA chấp thuận cho ipilimumab trong điều trị mêlanôm giai đoạn IV, ipilimumab cũng là loại thuốc miễn dịch đầu tiên được chấp thuận cho điều trị ung thư [5]. Kể từ thời điểm đó, nhóm thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch, nhắm trúng đích đã dần thay thế hóa trị tiêu chuẩn và trở thành điều trị tiêu chuẩn cho liệu pháp điều trị toàn thân. Tuy đã đạt được nhiều tiến bộ, hiện nay điều trị toàn thân mêlanôm da vẫn còn nhiều vấn đề cần giải quyết như hiệu quả của bộ ba BRAF/MEK/ICIs hay đâu là trình tự điều trị phù hợp để tối đa hiệu quả và giảm tác dụng phụ nhất cho bệnh nhân. Chúng tôi lựa chọn chủ đề này nhằm mang đến một bức tranh tổng quan nhất trong điều trị toàn thân mêlanôm da hiện nay và những vấn đề cần được nghiên cứu trong tương lai. Bài báo tổng quan này được xây dựng dựa trên dữ liệu từ các khuyến cáo của các hiệp hội ung thư trên thế giới kết hợp với những bài phân tích tổng hợp (Meta-analysis) và tổng quan tài liệu có hệ thống (Systematic review).

2. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ MÊLANÔM DA

2.1. Trước kỹ nguyên miễn dịch

TMZ là hóa chất gây độc tế bào duy nhất được FDA chấp thuận trong điều trị mêlanôm da giai đoạn di căn, tuy nhiên TMZ hỗ trợ sau phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân giai đoạn I, II chỉ giúp cải thiện RFS (42% sv 30%) sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [6].

IFN đã được chứng minh giúp cải thiện trung vị sống còn toàn bộ (OS) (5 năm so với 4.4 năm) và RFS (2.2 năm so với 1.6 năm) so với theo dõi trong một phân tích meta-analysis [7]. Ngoài ra, nghiên cứu NORDIC cũng cho thấy IFN giúp cải thiện RFS có ý nghĩa thống kê so với theo dõi trong điều trị hỗ trợ [8]. Tuy nhiên, kết quả từ 2 thử nghiệm E1697 và của Sunbelt và cộng sự lại không cho thấy lợi ích của IFN trong điều trị hỗ trợ [9, 10].

2.2. Liệu pháp miễn dịch

Nghiên cứu E18071 trên 951 bệnh nhân cho thấy ipilimumab cải thiện RFS và OS so với theo dõi trong điều trị hỗ trợ mêlanôm da giai đoạn III [11], Ngoài ra, thử nghiệm

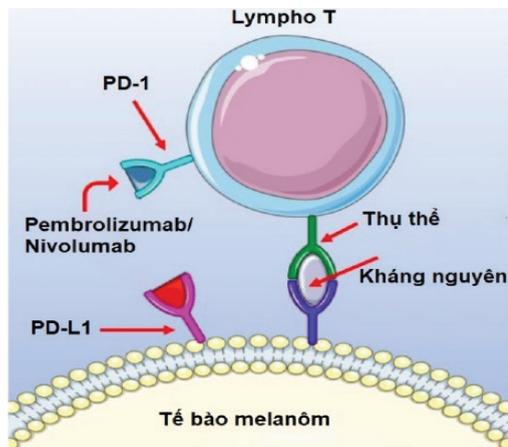
E1609 so sánh hiệu quả của ipilimumab liều 3mg/kg và 10mg/kg so với IFN liều cao cũng chứng minh hiệu quả của ipilimumab liều 3mg/kg so với IFN. Hiện nay với sự xuất hiện của các thuốc ICIs (ức chế chốt kiểm miễn dịch) mới, ipilimumab đã không còn là lựa chọn đầu tay trong điều trị hỗ trợ mêlanôm da giai đoạn III.

Checkmate 238 là nghiên cứu RCT, mù đôi, pha III so sánh hiệu quả của nivolumab với ipilimumab trên 906 bệnh nhân mêlanôm da giai đoạn IIIB/C hoặc IV đã được phẫu thuật đầy đủ. Tại thời điểm 4 năm, RFS (Sống còn không tái phát) ở nhóm nivolumab là 51.7% so với 41.2% của nhóm nivolumab (HR 0.71, 95% CI 0.6-0.86). Tỷ lệ độc tính độ 3 trở lên của nivolumab chỉ là 14% so với 46% của ipilimumab và chỉ 4% bệnh nhân sử dụng nivolumab phải ngưng điều trị do tác dụng phụ so với 30% của nhóm ipilimumab.

Một thuốc ức chế PD-1 khác là pembrolizumab cũng đã được FDA chấp thuận trong điều trị hỗ trợ mêlanôm da giai đoạn III. Kết quả từ nghiên cứu EORTC 1325/KN-054 trên 1019 bệnh nhân so sánh vai trò của pembrolizumab với theo dõi trong điều trị hỗ trợ. Kết quả, tỉ lệ RFS tại thời điểm 3 năm và DMFS tại thời điểm 3.5 năm của pembrolizumab so với theo dõi lần lượt là 64% so với 44% (HR 0.56, 95% CI 0.47-0.68) và 65% so với 49% (HR 0.6, 95% CI 0.49-0.73) [12]. Phân tích dưới nhóm cho thấy pembrolizumab có hiệu quả ở cả nhóm bệnh nhân có PD-L1 dương tính và nhóm có đột biến BRAF V600.

Hiện nay, chỉ có nivolumab đơn trị được chấp thuận trong điều trị hỗ trợ mêlanôm da giai đoạn IV đã được phẫu thuật đủ nhờ dữ liệu từ nghiên cứu Checkmate 238 [13]. Tuy nhiên, dữ liệu gần đây từ nghiên cứu IMMUNED cho thấy bộ đôi nivolumab + ipilimumab giúp cải thiện RFS trong điều trị hỗ trợ mêlanôm da giai đoạn IV so với nivolumab đơn trị hay theo dõi, qua đó có thể mở ra hướng tiếp cận mới trong điều trị hỗ trợ mêlanôm da giai đoạn IV.

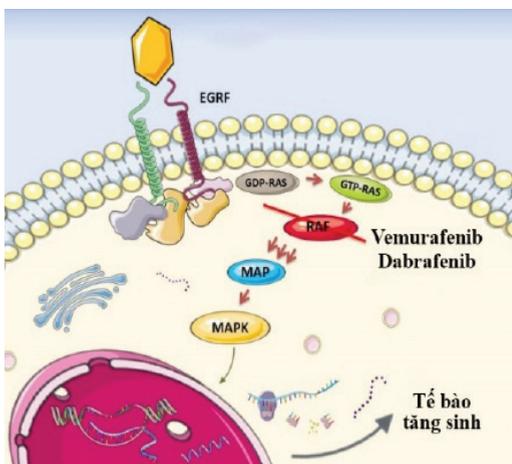
Hình 1. Cơ chế tác động nhóm thuốc kháng PD-1 [14]



Bảng 1. Hiệu quả của bộ đôi dabrafenib+trametinib so với giả dược trong nghiên cứu COMBI-AD [16]

	Dabrafenib + Trametinib	Giả dược	HR
RFS 5 năm	52	36	0.51 95% CI 0.42-0.61
DMFS 5 năm	65	54	0.55 95% CI 0.44-0.70
OS 3 năm	86	77	0.57 95% CI 0.42-0.79

Hình 2. Cơ chế tác động nhóm thuốc ức chế BRAF [14]



Như vậy, trong điều trị hỗ trợ melanôm da giai đoạn III, điều trị đầu tay nên là nivolumab hoặc pembrolizumab. Đối với nhóm bệnh nhân có đột biến BRAF dương tính, dabrafenib + trametinib cũng là một lựa chọn phù hợp. Trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân giai đoạn IV, hiện nay chỉ có nivolumab được khuyến cáo. Cuối cùng, cho đến nay hiện vẫn chưa có nghiên cứu đối đầu nào giữa nhóm thuốc nhắm trúng đích và

2.3. Liệu pháp nhắm trúng đích

Trong nghiên cứu BRIM-8, vemurafenib hỗ trợ 960mg 2 lần/ngày kéo dài trung vị DFS so với theo dõi (23.1 tháng so với 15.4 tháng, HR 0.8, 95% CI 0.54-1.18) ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIC, IIIA, IIIB. Tuy nhiên phân tích dưới nhóm cho thấy vemurafenib không cải thiện DFS ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIC [15]. Hơn nữa, việc sử dụng thuốc ức chế BRAF đơn trị có thời gian đáp ứng ngắn cũng như tỉ lệ kháng thuốc cao. Vì thế, xu hướng hiện nay là kết hợp các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau giúp cải thiện hiệu quả điều trị.

nhóm thuốc ICIs, do đó việc lựa chọn điều trị nên được cá thể hóa.

3. ĐIỀU TRỊ MÊLANÔM DA GIAI ĐOẠN TIỀN XA DI CĂN

Di căn xa tới da và mô mềm và hạch có tiên lượng tốt hơn cả. Nếu không điều trị hoặc điều trị bằng các tác nhân không hiệu quả, tiên lượng sống của nhóm bệnh nhân di căn tạng (M1c) là 6 - 9 tháng và 15 tháng với nhóm M1a [17, 18]. Những yếu tố tiên lượng xấu của giai đoạn IV là chỉ số hoạt động cơ thể thấp, tăng nồng độ LDH máu và số lượng tổn thương di căn nhiều [19].

3.1. Hóa chất gây độc tế bào

3.1.1. Dacarbazine (DTIC)

DTIC là hóa chất đầu tiên được FDA chấp thuận và được xem là điều trị tiêu chuẩn cho điều trị melanôm giai đoạn tiến xa. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có bất kỳ nghiên cứu pha III so sánh hiệu quả của DTIC hay bất kỳ phác đồ điều trị toàn thân nào so với giả dược ở bệnh nhân melanôm giai đoạn tiến xa.

DTIC đơn chất có tỉ lệ đáp ứng trung bình là 15.3% (5.3% - 28%), trong đó chỉ có 4.1% bệnh

nhân có đáp ứng toàn bộ, 11.2% đáp ứng một phần[20]. Mặc dù được xem là hóa chất hiệu quả nhất khi đơn trị, trung vị thời gian đáp ứng của DTIC chỉ là 4 - 6 tháng [20].

3.1.2. Temozolomide (TMZ)

Là một tiền chất dạng uống, sau khi vào cơ thể TMZ được giáng hóa thành MTIC ở pH sinh lý. TMZ có ưu điểm là dùng đường uống, sinh khả dụng 100% và có thể xuyên qua hàng rào máu não. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy kết hợp TMZ với xạ trị toàn bộ não không đem lại lợi ích sống còn [21, 22].

TMZ được so sánh với DTIC qua hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Middleton và cs thực hiện nghiên cứu trên 305 bệnh nhân, kết quả TMZ 200 mg/m² trong 5 ngày có lợi ích hơn về OS (Sống còn toàn bộ) và PFS (Sống còn không bệnh tiến triển) so với DTIC, tuy nhiên giá trị p không đạt được (trung vị OS và PFS ở hai nhóm lần lượt là 7.7 so với 6.4 tháng và 1.9 so với 1.5 tháng) [23]. Trong thử nghiệm EORTC 18032, mặc dù TMZ cho thấy tỉ lệ đáp ứng cao hơn (14.5% so với 9.8%), điều này không chuyển thành lợi ích về OS

(trung vị OS 9.1 so với 9.4 tháng, HR = 1) và PFS (trung vị PFS 2.3 tháng so với 2.2 tháng, HR = 0.92) [24].

3.1.3. Hóa trị kết hợp

Bộ đôi Carboplatin / Paclitaxel (PC) tuy không được so sánh trực tiếp với DTIC hay TMZ nhưng vẫn có những kết quả rất hứa hẹn. Nghiên cứu E2603 so sánh PC ± Sorafenib trên 823 bệnh nhân melanôm di căn chưa từng hóa trị. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, trung vị OS và tỉ lệ đáp ứng (RR) của PC là 11.3 tháng, 18% và PC + sorafenib là 11.1 tháng, 20% [25]. Nghiên cứu PRISM thực hiện ở nhóm bệnh nhân đã từng hóa trị, so sánh hai phác đồ trên cho kết quả trung vị PFS và RR của PC là 17.4 tuần, 11% và PC + sorafenib là 17.4 tuần, 12%. Kết quả của hai nghiên cứu trên cho thấy việc thêm sorafenib vào phác đồ PC không cho lợi ích và PC có hiệu quả trên bệnh nhân melanôm di căn [26].

Ngoài ra, một số phác đồ kết hợp khác như Darmouth (Cisplatin / Carmustin / DTIC / Tamoxifene - CDBT), Cisplatin / Vinblastine / DTIC cho kết quả không quá khả quan và hiện không còn được khuyến cáo sử dụng.

3.1. Liệu pháp miễn dịch

3.2.1. Thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch

Bảng 2. Hiệu quả của ipilimumab trong điều trị melanôm da giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn

Tên TNLS	Nhánh điều trị	Hiệu quả			Độc tính độ 3-4
		RR	Trung vị PFS	Trung vị OS	
NCT00094653[27]	Ipi+gp100 Ipi Gp100	6% p=0.04 11% p=0.001 2%	2.8 p<0.05 2.9 p<0.001 2.8	10 p<0.001 10.1 p<0.003 6.4	10-15% 3%
NCT00324155[28]	DTIC + Ipi DTIC + giả được	15% 10% P=0.09	KXĐ KXĐ HR = 0.76	11.2 9.0 p<0.001	38% 4%
NCT01515189[29]	Ipi 10mg/kg Ipi 3mg/kg	15% 12%	2.8 2.8 P=0.16	15.7 11.5 p=0.04	30% 14%

TNLS: Thử nghiệm lâm sàng
Ipi: ipilimumab

KXĐ: Không xác định
Gp100: Vắc xin gp100

Pembrolizumab cũng là một kháng thể đơn dòng nhưng khác với Ipilimumab, vốn tác động vào sự điều hòa giữa tế bào T và tế bào tua gai, pembrolizumab hoạt động bằng cách ức chế sự điều hòa giữa tế bào T và tế bào u.

Kết quả của từ hai nghiên cứu KEYNOTE-002, 006 cho thấy Pembrolizumab có hiệu quả cả ở điều trị bước 1 và bước 2 ở nhóm bệnh nhân melanôm giai đoạn tái phát, tiến xa không phẫu thuật được. Trung vị thời gian đáp ứng với pembrolizumab rất dài, lên tới 33.9 tháng ở nghiên cứu KEYNOTE-006 so với chỉ 6.8 tháng của hóa trị. [30 - 33]

Nghiên cứu Checkmate 066 thực hiện trên nhóm bệnh nhân melanôm da giai đoạn tiến xa, di căn không phẫu thuật được, chưa từng điều trị và không mang đột biến BRAF cho thấy nivolumab giúp làm giảm nguy cơ tử vong 58% (HR 0.42, 99.79% CI 0.25 - 0.73, $p < 0.001$) và nguy cơ tử vong hay bệnh tiến triển 57% (HR 0.43, 95% CI 0.34 - 0.56,

$p < 0.001$) so với DTIC. Hai nghiên cứu pha 3 đối đầu giữa ipilimumab với nivolumab/nivolumab + ipilimumab (Checkmate 067) hay pembrolizumab (KEYNOTE-006) đều cho thấy hiệu quả cải thiện OS ở nhóm thuốc ức chế PD-1 so với ipilimumab đơn chất [34, 35, 30]. Dựa trên kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng trên, nhóm thuốc ức chế PD-1 hiện nay được khuyến cáo sử dụng đầu tay cho nhóm bệnh nhân melanôm da giai đoạn tái phát, tiến xa không phẫu thuật được bất kể tình trạng đột biến BRAF.

3.2.2. Nhóm thuốc nhắm trúng đích

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy đơn trị với vemurafenib hay dabrafenib đều cải thiện RR, PFS và OS so với hóa trị. Ngoài ra, RR, trung vị PFS và trung vị OS là tương đương khi điều trị ở bước 1 và bước 2. So với pembrolizumab, nhóm thuốc ức chế BRAF có trung vị thời gian đáp ứng ngắn hơn, chỉ 5 - 10 tháng, do đó sẽ phù hợp hơn với những bệnh nhân có bệnh [36 - 41, 18]

Bảng 3. Hiệu quả của dabrafenib/ vemurafenib đơn trị trong điều trị melanôm da giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn

Tên TNLS	Nhánh điều trị	Hiệu quả			Độc tính độ 3-4
		RR	Trung vị PFS	Trung vị OS	
BRIM-3 [42, 43]	Vemurafenib DTIC	48% 5% $p < 0.001$	6.9 1.6 $p < 0.0001$	13.6 9.7 $p = 0.003$	74% 42%
NCT01307397 [18, 40]	Vemurafenib	36%	5.6	12.1	53%
BREAK-2 [39]	Dabrafenib	59%	6.3	13.1	27%
BREAK-3 [44, 38]	Dabrafenib DTIC	50% 5%	5.1 2.7 $p < 0.0001$	20 15.6 HR=0.77	53% 44%

Mặc dù thuốc ức chế BRAF có tỉ lệ đáp ứng cao, gần 50% số bệnh nhân sẽ tái phát trong vòng 6 tháng do kháng thuốc, chủ yếu do việc tái hoạt hóa con đường MAPK. Cơ chế tái hoạt hóa có thể do kích hoạt thụ thể tyrosin kinase, qua con đường RAS, RAF, bất hoạt NF1 hay qua protein MEK. Trametinib và cobimetinib

là những phân tử nhỏ kháng MEK1 và MEK2, từ đó điều hòa xuống BRAF thông qua con đường MAPK. Tuy đơn trị với nhóm thuốc ức chế MEK ở nhóm bệnh nhân giai đoạn tái phát tiến xa có hiệu quả hơn so với hóa trị, hiệu quả của nhóm thuốc này lại kém hơn so với các nhóm thuốc khác (ức chế BRAF, ức

chế chốt kiểm miễn dịch). Ngược lại, kết hợp ức chế BRAF với ức chế MEK (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + cobimetinib) ở nhóm bệnh nhân mang đột biến BRAF lại có kết quả rất khả quan khi bộ đôi này cải thiện RR, thời gian đáp ứng, PFS, OS so với đơn chất dabrafenib hay vemurafenib (COBRIM, COMBI-d, COMBI-v, COLOMBUS)

4. NHỮNG VẤN ĐỀ CẦN GIẢI QUYẾT

Bộ đôi BRAF/MEK mang lại đáp ứng nhanh, giúp kiểm soát bệnh tốt. Tuy nhiên, thời gian đáp ứng của phương pháp này lại khá ngắn, có thể do cơ chế các thuốc mắc phải [45]. Ngược lại, điều trị bằng ICIs mang lại hiệu quả chậm hơn, thậm chí có thể gặp tình trạng “giả tiến triển” do tình trạng thâm nhập tế bào lympho-T vào bướu nhưng lại mang đến đáp ứng bền vững hơn [46]. Ngoài ra, bộ đôi ức chế BRAF/MEK không chỉ tác động vào con đường MAPK mà còn là hệ thống miễn dịch kháng bướu [47]. Như vậy, một trong những vấn đề quan trọng trong điều trị melanôm da giai đoạn IV là liệu bộ 3 BRAF/MEK/ICIs có mang lại hiệu quả hơn hay không và nếu không thì đâu là trình tự điều trị hợp lý.

4.1. Phác đồ bộ ba BRAF/MEK/ICIs

Nghiên cứu pha 2 KN - 022 cho thấy bộ 3 pembrolizumab / dabrafenib / trametinib cải thiện trung vị PFS (16 tháng so với 10.3 tháng) và DOR (25.1 tháng so với 12.1 tháng) so với bộ đôi thuốc nhắm trúng đích [48]. Tương tự, nghiên cứu pha 3 Imspan150 so sánh giữa atezolizumab/vemurafenib/cobimetinib với giả dược kết hợp với bộ đôi BRAF/MEK cho thấy với trung vị theo dõi 18.9 tháng, kết hợp bộ 3 giúp cải thiện PFS so với nhóm chứng (16.1 tháng so với 12.3 tháng, HR 0.85 95%CI 0.67-1.07). Tỷ lệ đáp ứng ORR, CR, PR, SD là tương đương giữa 2 nhóm nhưng bộ 3 có thời gian đáp ứng dài hơn (21 tháng so với 12.6 tháng). Ngoài ra, tỷ lệ độc tính độ 3 trở lên của phác đồ bộ 3 là 79% so với 73% của nhóm chứng [49]. Tuy nhiên, nghiên cứu pha III còn lại, COMBI-I, lại cho thấy bộ 3 spartalizumab/dabrafenib/trametinib không đạt tiêu chí chính PFS (16.2 so với 12.2 tháng, HR 0.82 95% CI

0.66-1.03), ORR của 2 nhóm lần lượt là 69% và 64%, đi kèm với tỷ lệ tác dụng phụ độ 3 trở lên cao hơn 55% so với 33% [50]. Có thể thấy, phác đồ bộ 3 đem lại ORR cao hơn, kéo dài PFS hơn nhưng lại đi kèm với tác dụng phụ nhiều hơn. Do đó, cần tìm ra phác đồ phối hợp bộ 3 phù hợp để vừa giảm tỷ lệ tác dụng phụ vừa đảm bảo hiệu quả đạt được [51].

4.2. Lựa chọn thứ tự điều trị

Hiện nay, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng vẫn chưa đủ để đưa ra trình tự điều trị chung cho mọi bệnh nhân. Hướng dẫn của ESMO đưa ra quyết định điều trị dựa vào tổng trạng bệnh nhân, tình trạng di căn tạng, nồng độ LDH máu, gánh nặng bướu, bệnh lý đi kèm và mục tiêu điều trị. Một phân tích thăm dò về dữ liệu sống còn gần đây cho thấy bộ đôi BRAF/MEK hiệu quả hơn so với ICIs trong 12 tháng đầu, tuy nhiên tại thời điểm 3 năm, OS của 3 nhóm BRAF/MEK, thuốc kháng PD-1 đơn trị và bộ đôi kháng PD-1/ kháng CTLA-4 lần lượt là 41%, 50% và 58%. Hiện nay có một số thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra nhằm tìm ra đáp ứng cho câu hỏi trên như SECOMBIT, ImmunoCobiVem, EBIN (pha 2); DREAMseq (pha 3) [52].

5. KẾT LUẬN

Trong phạm vi bài báo này, chúng tôi chỉ trình bày một số nghiên cứu chính trong điều trị melanôm da tiến xa di căn bằng hóa trị truyền thống, chưa đi sâu vào phân tích các dữ liệu điều trị thực tế, đặc biệt là tại Việt Nam. Ngoài ra, do hạn chế về nguồn y văn trong nước, chúng tôi cũng chưa thể đưa ra những so sánh về hiệu quả giữa điều trị toàn thân bằng hóa trị truyền thống và liệu pháp miễn dịch.

Nhờ những đột phá trong cải thiện hiệu quả lâm sàng, nhóm thuốc nhắm trúng đích và ức chế miễn dịch hiện đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho điều trị toàn thân melanôm da tiến xa di căn. Tuy nhiên, kỷ nguyên miễn dịch liệu pháp chỉ mới bùng nổ trong khoảng 10 năm trở lại đây, do đó còn tồn đọng rất nhiều vấn đề cần được làm rõ như cách phối hợp các thuốc hay lựa chọn thứ tự điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer today. (2020) [cited 20/01/2021] Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Lawrence, M.S., P. Stojanov, P. Polak, G.V. Kryukov, K. Cibulskis, A. Sivachenko, et al., Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, 2013. 499(7457): p. 214-218.
3. Ji, A.L., C.K. Bichakjian, and S.M. Swetter, Molecular Profiling in Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. 14(4): p. 475-80.
4. Gray-Schopfer, V., C. Wellbrock, and R. Marais, Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*, 2007. 445(7130): p. 851-7.
5. Hargadon, K.M., C.E. Johnson, and C.J. Williams, Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*, 2018. 62: p. 29-39.
6. Veronesi, U., J. Adamus, C. Aubert, E. Bajetta, G. Beretta, G. Bonadonna, et al., A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med*, 1982. 307(15): p. 913-6.
7. Suci, S., A.M.M. Eggermont, P. Lorigan, J.M. Kirkwood, S.N. Markovic, C. Garbe, et al., Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110(1).
8. Hansson, J., S. Aamdal, L. Bastholt, Y. Brandberg, M. Hernberg, B. Nilsson, et al., Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 144-52.
9. Agarwala, S.S., S.J. Lee, W. Yip, U.N. Rao, A.A. Tarhini, G.I. Cohen, et al., Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon- α -2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol*, 2017. 35(8): p. 885-892.
10. McMasters, K.M., M.E. Egger, M.J. Edwards, M.I. Ross, D.S. Reintgen, R.D. Noyes, et al., Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol*, 2016. 34(10): p. 1079-86.
11. Eggermont, A.M., V. Chiarion-Sileni, J.J. Grob, R. Dummer, J.D. Wolchok, H. Schmidt, et al., Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(5): p. 522-30.
12. Eggermont, A.M.M., C.U. Blank, M. Mandalà, G.V. Long, V.G. Atkinson, S. Dalle, et al., Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325 - MG/KEYNOTE - 054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(5): p. 643-654.
13. Ascierto, P.A., M. Del Vecchio, M. Mandalà, H. Gogas, A.M. Arance, S. Dalle, et al., Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(11): p. 1465-1477.
14. Kwiatkowski, S., D. Przystupski, K. Kotowski, K. Kolasińska, J. Saczko, and J.J.W.S.N. Kulbacka, Current clinical management of malignant melanoma—diagnosis process and innovative therapies. 2018. 102: p. 30-46.
15. Maio, M., K. Lewis, L. Demidov, M. Mandalà, I. Bondarenko, P.A. Ascierto, et al., Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(4): p. 510-520.
16. Dummer, R., A. Hauschild, M. Santinami, V. Atkinson, M. Mandalà, J.M. Kirkwood, et al., Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. 2020. 383(12): p. 1139-1148.
 17. Balch, C.M., S.J. Soong, J.E. Gershenwald, J.F. Thompson, D.S. Reintgen, N. Cascinelli, et al., Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*, 2001. 19(16): p. 3622-34.
 18. Larkin, J., M. Del Vecchio, P.A. Ascierto, I. Krajsova, J. Schachter, B. Neyns, et al., Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(4): p. 436-44.
 19. Manola, J., M. Atkins, J. Ibrahim, and J. Kirkwood, Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol*, 2000. 18(22): p. 3782-93.
 20. Lui, P., R. Cashin, M. Machado, M. Hemels, P.K. Corey-Lisle, and T.R. Einarson, Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev*, 2007. 33(8): p. 665-80.
 21. Jacquillat, C., D. Khayat, P. Banzet, M. Weil, P. Fumoleau, M.F. Avril, et al., Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer*, 1990. 66(9): p. 1873-8.
 22. Margolin, K., B. Atkins, A. Thompson, S. Ernstoff, J. Weber, L. Flaherty, et al., Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002. 128(4): p. 214-8.
 23. Middleton, M.R., J.J. Grob, N. Aaronson, G. Fierlbeck, W. Tilgen, S. Seiter, et al., Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2000. 18(1): p. 158-66.
 24. Patel, P.M., S. Suci, L. Mortier, W.H. Kruit, C. Robert, D. Schadendorf, et al., Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*, 2011. 47(10): p. 1476-83.
 25. Flaherty, K.T., S.J. Lee, F. Zhao, L.M. Schuchter, L. Flaherty, R. Kefford, et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013. 31(3): p. 373-379.
 26. Hauschild, A., S.S. Agarwala, U. Trefzer, D. Hogg, C. Robert, P. Hersey, et al., Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(17): p. 2823-30.
 27. Hodi, F.S., S.J. O'Day, D.F. McDermott, R.W. Weber, J.A. Sosman, J.B. Haanen, et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 711-23.
 28. Robert, C., L. Thomas, I. Bondarenko, S. O'Day, J. Weber, C. Garbe, et al., Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011. 364(26): p. 2517-26.
 29. Ascierto, P.A., M. Del Vecchio, C. Robert, A. Mackiewicz, V. Chiarion-Sileni, A. Arance, et al., Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(5): p. 611-622.
 30. Schachter, J., A. Ribas, G.V. Long, A. Arance, J.J. Grob, L. Mortier, et al., Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).

- Lancet, 2017. 390(10105): p. 1853-1862.
31. Ribas, A., I. Puzanov, R. Dummer, D. Schadendorf, O. Hamid, C. Robert, et al., Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 908-18.
 32. Robert, C., J. Schachter, G.V. Long, A. Arance, J.J. Grob, L. Mortier, et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2521-32.
 33. Hamid, O., I. Puzanov, R. Dummer, J. Schachter, A. Daud, D. Schadendorf, et al., Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer*, 2017. 86: p. 37-45.
 34. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.-J. Grob, P. Rutkowski, C.D. Lao, et al., Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. 2019. 381(16): p. 1535-1546.
 35. Wolchok, J.D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.-J. Grob, P. Rutkowski, C.D. Lao, et al., CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. 2021. 39(15_suppl): p. 9506-9506.
 36. Chapman, P.B., A. Hauschild, C. Robert, J.B. Haanen, P. Ascierto, J. Larkin, et al., Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011. 364(26): p. 2507-16.
 37. McArthur, G.A., P.B. Chapman, C. Robert, J. Larkin, J.B. Haanen, R. Dummer, et al., Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(3): p. 323-32.
 38. Hauschild, A., J.J. Grob, L.V. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, et al., Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. 380(9839): p. 358-65.
 39. Ascierto, P.A., D. Minor, A. Ribas, C. Lebbe, A. O'Hagan, N. Arya, et al., Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2013. 31(26): p. 3205-11.
 40. Blank, C.U., J. Larkin, A.M. Arance, A. Hauschild, P. Queirolo, M. Del Vecchio, et al., Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAF(V600) mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 79: p. 176-184.
 41. Sosman, J.A., K.B. Kim, L. Schuchter, R. Gonzalez, A.C. Pavlick, J.S. Weber, et al., Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*, 2012. 366(8): p. 707-14.
 42. Chapman, P.B., A. Hauschild, C. Robert, J.B. Haanen, P. Ascierto, J. Larkin, et al., Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. 2011. 364(26): p. 2507-2516.
 43. Chapman, P.B., C. Robert, J. Larkin, J.B. Haanen, A. Ribas, D. Hogg, et al., Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*, 2017. 28(10): p. 2581-2587.
 44. Hauschild, A., J. Grob, L. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, et al., An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (D) vs. dacarbazine (DTIC) in patients (pts) with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma (MM). 2014. 25: p. iv378.
 45. Amaral, T., T. Sinnberg, F. Meier, C. Krepler, M. Levesque, H. Niessner, et al., The mitogen-activated protein kinase pathway in melanoma part I - Activation and primary resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer*, 2017. 73: p. 85-92.
 46. Kim, T., R.N. Amaria, C. Spencer, A. Reuben, Z.A. Cooper, and J.A. Wargo, Combining targeted therapy and immune

- checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer biology & medicine*, 2014. 11(4): p. 237-246.
47. Kuske, M., D. Westphal, R. Wehner, M. Schmitz, S. Beissert, C. Praetorius, et al., Immunomodulatory effects of BRAF and MEK inhibitors: Implications for Melanoma therapy. *Pharmacological Research*, 2018. 136: p. 151-159.
48. Ferrucci, P.F., A.M. Di Giacomo, M. Del Vecchio, V. Atkinson, H. Schmidt, J. Schachter, et al., KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020. 8(2).
49. Gutzmer, R., D. Stroyakovskiy, H. Gogas, C. Robert, K. Lewis, S. Protsenko, et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{v600} mutation - positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double - blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 2020. 395(10240): p. 1835-1844.
50. Nathan, P., R. Dummer, G. Long, P. Ascierto, H. Tawbi, C. Robert, et al., LBA43 Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. 2020. 31: p. S1172.
51. Rozeman, E., K. Sikorska, L. Grijpink-Ongering, B. Heeres, B. van de Wiel, A. Sari, et al., Phase II study comparing pembrolizumab (PEM) with intermittent/short-term dual MAPK pathway inhibition plus PEM in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). 2018. 29: p. viii736.
52. Michielin, O., M.B. Atkins, H.B. Koon, R. Dummer, and P.A. Ascierto, Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2020. 8(2): p. e000948.