



Tác giả chính:
Bác sĩ Nguyễn Hải Nam

Đơn vị công tác: Khoa Phẫu thuật Gan
Mật Tụy và Ghép tạng, Trường Y, Đại
Học Kyoto, Kyoto, Nhật Bản

Email: nguyenhainam@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Bác sĩ Nguyễn Hải Nam tốt nghiệp Bác sĩ đa khoa trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh năm 2012 và tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú chuyên ngành Ngoại khoa cũng tại trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh năm 2016. Sau một năm công tác làm giảng viên tại Bộ môn Ngoại trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh và phẫu thuật viên tại Khoa Ngoại Gan Mật Tụy Bệnh viện Chợ Rẫy, Nguyễn Hải Nam sang Nhật bản học nghiên cứu sinh tiến sĩ y khoa tại Khoa Ngoại Gan Mật Tụy và Ghép tạng, Đại Học Kyoto, Kyoto, Nhật Bản và nhận học bổng Kiyomizudera Scholarship Foundation. Hướng nghiên cứu chính của Bác sĩ Nguyễn Hải Nam là điều trị ung thư gan đa mô thức, phẫu thuật cắt gan và ghép gan, miễn dịch ghép tạng. Hiện Nguyễn Hải Nam cũng là Chủ tịch Hội Thanh niên Sinh viên Việt Nam tại Kyoto Nhật bản (VYSA Kyoto).

<https://doi.org/10.15625/vap.2021.0032>

Tổng Quan Về Thuốc Ức Chế Điểm Kiểm Soát Miễn Dịch Chỉ Định Cho Các Trường Hợp Ung Thư Gan Tái Phát Sau Ghép Gan

Nguyễn Hải Nam¹, Phạm Nguyên Quý^{2,3}

¹ Khoa Phẫu thuật Gan Mật Tụy và Ghép tạng, Trường Y, Đại Học Kyoto, Kyoto, Nhật Bản

² Khoa Ung Thư Nội khoa, Trường Y, Đại Học Kyoto, Kyoto, Nhật Bản

³ Khoa Ung thư Nội khoa, Bệnh viện Trung ương Kyoto Miniren, Kyoto, Nhật Bản

TÓM TẮT:

Sự ra đời của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã giúp cho các bệnh nhân ung thư gan tái phát sau ghép gan có thêm lựa chọn điều trị sau thất bại với sorafenib. Tuy nhiên gần đây ghi nhận một vài báo cáo liên quan đến suy gan cấp sau điều trị với các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như nivolumab, pembrolizumab và ipilimumab dẫn đến tình trạng thải ghép. Cơ chế tác động của thuốc đối với sự dung nạp miễn dịch ở bệnh nhân ghép gan vẫn chưa được làm rõ. Các bác sĩ cần thận trọng trong việc chỉ định thuốc cho các bệnh nhân, cũng như cần theo dõi chặt chẽ chức năng của gan ghép sau dùng thuốc để hạn chế sự thải ghép. Định vị các dấu ấn sinh học để lựa chọn thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch phù hợp cho từng cá thể bệnh nhân cần được quan tâm và phát triển.

Từ khóa: thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, ung thư gan, ghép gan, thải ghép, PD-1, PD-L1, CTLA-4

1. Báo cáo ghi nhận về ba trường hợp suy gan tối cấp sau sử dụng thuốc nivolumab.

Năm 2018 Bác sĩ Gassmann báo cáo một trường hợp suy gan tối cấp sau sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nivolumab[1]. Bệnh nhân nữ 53 tuổi được chỉ định ghép gan trên nền nhiễm viêm gan siêu vi C tiến triển thành xơ gan và xuất hiện khối u nguyên phát tế bào gan (hepatocellular carcinoma). Sau ghép bệnh nhân được sử dụng thuốc ức chế miễn dịch gồm prednisone với liều giảm dần trong ba tháng, mycophenolate mofetil 1 gram/ngày và everolimus 1mg/ngày. Kết quả sinh thiết gan trong vòng năm tháng đầu sau ghép không cho thấy hiện tượng thải ghép (rejection) với bốn lần âm tính liên tiếp. Tình trạng viêm gan siêu vi C được kiểm soát tốt với sofosbuvir 400mg và ledipasvir 90mg trong 12 tuần. Hai năm sau ghép gan, bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tế bào gan nguyên phát tái phát với di căn tại phổi và hạch sau phúc mạc. Sorafenib được chỉ định điều trị trong hai tháng, trước khi ngưng thuốc do bệnh nhân không dung nạp được với tác dụng phụ gây nôn ói cũng như khối u tiếp tục phát triển không đáp ứng điều trị với sorafenib. Sau khi giải thích về khả năng thải ghép cũng như các tác dụng phụ của thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, bệnh nhân được chỉ định sử dụng 200mg nivolumab (liều 3mg/kg cân nặng). Một tuần sau dùng thuốc, các xét nghiệm men gan của bệnh nhân như AST, ALT bắt đầu tăng cao. Kết quả sinh thiết gan hai tuần sau dùng nivolumab cho thấy có hiện tượng thải ghép cấp tế bào (acute cellular rejection) với điểm số RAI (Rejection Activity Index) là 7 dù bệnh nhân đang được duy trì

everolimus và mycophenolate mofetil. Liều cao methylprednisolone 500mg/ngày truyền tĩnh mạch được chỉ định nhưng các xét nghiệm chức năng gan của bệnh nhân vẫn diễn tiến xấu. Tổng trạng của bệnh nhân suy sụp dần trong vòng ba ngày sau với nôn ói, suy kiệt, đau lan toả vùng bụng trên, kèm các dấu hiệu của tình trạng suy gan tối cấp như tiêu phân bạc màu, nước tiểu sậm màu, kết mạc mắt vàng. Kết quả xét nghiệm cho thấy có sự tăng vọt men gan (AST là 9347 U/L, ALT là 6730 U/L), rối loạn chức năng đông máu (INR: 2.1; yếu tố V 28%) và suy thận cấp (Creatinine 190umol/L). Bệnh nhân được xét nghiệm âm tính với cytomegalo virus, viêm gan siêu vi B, C và E. Siêu âm Doppler mạch máu xác nhận tình trạng bình thường dòng chảy các mạch máu nuôi gan. Hai ngày sau bệnh nhân mất ý thức rơi vào hôn mê với điểm số Glasgow bằng 3. Sau đó bệnh nhân được đặt nội khí quản và được chuyển sang phòng chăm sóc tích cực. Hình ảnh chụp cắt lớp điện toán cho thấy có hiện tượng hoại tử tế bào gan và xuất huyết nội sọ với các dấu hiệu của tình trạng tăng áp lực nội sọ. Bệnh nhân tử vong trong cùng ngày. Thời gian từ liều nivolumab đầu tiên đến khi tử vong là 25 ngày.

Bên cạnh báo cáo về người lớn, hai trường hợp khác ở trẻ em cũng được bác sĩ Friend và cộng sự tại bệnh viện nhi đồng Mattel thuộc đại học UCLA Hoa Kỳ ghi nhận với tình trạng thái ghép tối cấp không đáp ứng với điều trị sau dùng thuốc nivolumab[2]. Đây là hai bệnh nhân sau ghép gan do ung thư nguyên phát tế bào gan dạng tằm sợi (hepatocellular carcinoma, fibromellar type) được chẩn đoán tái phát và di căn. Sau thất bại điều trị với các phác đồ tiêu chuẩn bằng sorafenib, bệnh nhân được chỉ định sử dụng nivolumab như một loại thuốc dùng ngoài hướng dẫn (off-label use) sau khi đã giải thích về các nguy cơ của thuốc và được sự đồng ý của bệnh nhân. Sau liều nivolumab đầu tiên, bệnh nhân rơi vào tình trạng thái ghép cấp, suy gan không phục hồi và tử vong sau 3-4 tuần. Kết quả sinh thiết gan phù hợp với chẩn đoán thái ghép cấp và cũng ghi nhận đồng thời có biểu hiện vượt trội thụ thể của protein chết tế bào theo chương trình 1 (programmed cell death ligand 1) ở mô gan của người bệnh. Các báo cáo ca lâm sàng trên cảnh báo về biến chứng thái ghép nghiêm trọng không hồi phục và không đáp ứng với điều trị steroids sau sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nivolumab ở các bệnh nhân sau ghép gan.

2. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch là gì và cơ chế tác dụng của chúng.

Điểm kiểm soát miễn dịch là các phân tử có khả năng tăng cường hay làm suy yếu các tín hiệu của hệ miễn dịch trong cơ thể. Đây được xem là các nhân tố quan trọng kiểm soát các vấn đề về bệnh lý nhiễm trùng, ung thư và bệnh tự miễn. Trong hệ thống miễn dịch của cơ thể, điểm kiểm soát miễn dịch được chia làm hai nhóm gồm các phân tử kích thích (stimulatory molecule) như tế bào T tiếp nhận (T-cell receptor),

phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex) và các phân tử ức chế như protein chết tế bào theo chương trình 1 (programmed cell death protein 1, gọi tắt là PD-1) và thụ thể của nó (programmed cell death ligand 1, gọi tắt là PD-L1). PD-1 có hai thụ thể là PD-L1 (B7-H1 hoặc CD274) và PD-L2 (B7-DC hoặc CD273) được giáo sư Tasuku Honjo của đại học Kyoto Nhật bản phát hiện ra vào năm 1992 và được trao giải Nobel Y học năm 2018[3]. Gen PD-1 là một thành viên trong gia đình CD28, nằm trên nhiễm sắc thể số 2 đoạn q37 và có độ dài là 2106 nucleotide và phiên mã cho một protein gồm 288 amino acids. PD-L1 là một protein bề mặt thuộc gia đình B7, có đoạn gen PD-L1 nằm ở đoạn 9p24 có chiều dài là 870 b, phiên mã cho protein xuyên màng type 1 gồm 290 amino acids[4]. Mặc dù sự tương tác giữa cặp đôi PD-1/PD-L2 cho thấy ái lực cao hơn gấp 2-6 lần so với PD-1/PD-L1[5], PD-L1 vẫn được xem là thụ thể chính của PD-1. Chúng có thể chuyển đổi các tín hiệu của các tế bào miễn dịch khác nhau, làm thay đổi hoạt động cũng như điều hoà sự tiết các cytokine nhằm đáp ứng các yêu cầu của vi môi trường (microenvironment). Biểu hiện của PD-1 có thể được tăng cường khi hoạt hoá và kích thích các tế bào T tiếp nhận thông qua các cytokine như interleukin (IL)-2, IL-7, IL-15 và IL-21[6]; trong khi thụ thể PD-L1 được hoạt hoá bởi các cytokine như IFN- γ , IL-4, IL-10, VEGF và là con đường dẫn truyền của các gen sinh ung như IFN- γ /JAK2/IFN, PI3K và MEK/ERK/STAT1[7,8]. Ở phương diện ung thư học, nhiều nghiên cứu đã xác nhận các thụ thể PD-L1 được biểu hiện ở bề mặt các tế bào ung thư, tế bào T, đại thực bào, tế bào nội mô và các tế bào trình diện kháng nguyên trong vi môi trường khối u. Sự tương tác giữa protein PD-1 và thụ thể PD-L1 sẽ giúp các tế bào ung thư thoát khỏi sự giám sát của hệ miễn dịch và tạo điều kiện cho khối u phát triển (hình 1) thông qua các cơ chế như dung nạp tế bào T, chết tế bào T theo chương trình (apoptosis), ức chế hoạt động của tế bào T, tăng cường hoạt động của các tế bào T điều hoà (Treg cells) và làm mất cân bằng PD-1[8,9].

Bên cạnh đó protein 4 liên kết với tế bào T gây độc tế bào (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, gọi tắt là CTLA-4) được tiến sĩ James Allison phát hiện năm 1995 và cũng được trao giải Nobel năm 2018[10]. CTLA-4 được xem như điểm kiểm soát miễn dịch đầu tiên, ngăn chặn sự phát triển của tế bào T tại các hạch lympho ở giai đoạn đầu hoạt hoá các tế bào T; trong khi PD-1 hạn chế sự kích hoạt tế bào T ở giai đoạn muộn của đáp ứng miễn dịch, thường ở vị trí các cơ quan ngoại biên[11]. Khi gắn kết với thụ thể B7-1 hay B7-2, CTLA-4 sẽ ức chế hoạt động của tế bào T (hình 2), đồng thời ức chế sự sản sinh IL-2 và tác động đến sự biệt hoá các tế bào T CD4 chưa trưởng thành. Các kháng thể ức chế sự gắn kết của CTLA-4 và thụ thể B7-1/B7-2, cũng như các phương pháp nhằm loại bỏ gen quy định protein CTLA-4 sẽ tăng cường sự hình thành tế bào Th17 và sự biệt hoá của tế bào Th2. Ngoài

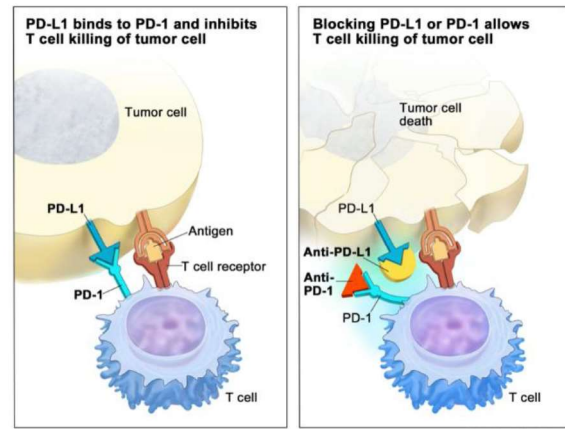
ra, CTLA-4 cũng tác động không những đối với tế bào T mà còn cả với tế bào B thông qua điều hoà hoạt động của tế bào T hỗ trợ vùng tâm nang (T follicular helper cells) và T điều hoà vùng tâm nang (T follicular regulatory cells).

Phát hiện về các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 như nivolumab (thuốc ức chế PD-1) hay ipilimumab (thuốc ức chế CTLA-4) nhằm vào sự tương tác giữa PD-1/PD-L1 (hình 1) hay CTLA-4 và thụ thể B7-1/B7-2 (hình 2) nhằm đảo ngược quá trình ức chế miễn dịch, giúp hồi phục hoạt động của tế bào T từ đó tiêu diệt sự phát triển của các tế bào ung thư. Đây là hướng đi đầy hứa hẹn hiện đang được phát triển bởi rất nhiều nhà khoa học và lâm sàng nhằm kiểm soát các bệnh lý ung thư ở người, được ứng dụng trong điều trị rất nhiều bệnh lý ác tính như melanoma[12], ung thư phổi không tế bào nhỏ[13], Hodgkin lymphoma và non-Hodgkin lymphoma[14], ung thư thận[15], ung thư dạ dày[16].... Đây là các kháng thể người đơn dòng IgG4 có khả năng ức chế thụ thể PD-1 và CTLA-4 ở tế bào T hoạt hoá, tế bào B, tế bào diệt tự nhiên T và tế bào tua (dendritic cells).

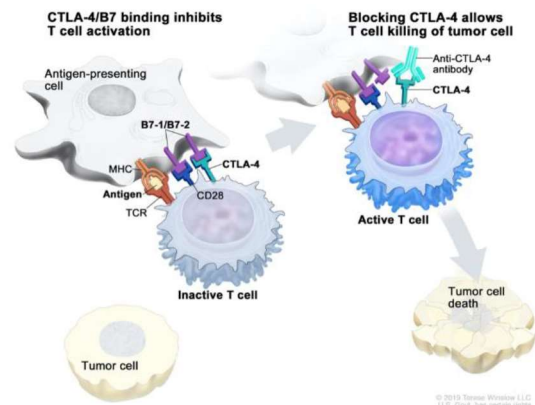
3. Sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch sau ghép gan

Thành tựu đạt được trong những năm gần đây đã góp phần cải thiện tiên lượng sống còn của các bệnh nhân ung thư tế bào gan nguyên phát được chỉ định ghép gan. Nhờ vào sự phát triển vượt bậc của ngành ghép tạng cũng như sự ra đời của các thuốc ức chế miễn dịch thế hệ mới, tỉ lệ sống còn chung (overall survival) sau ghép 5 năm lên đến 73-81%, trong khi tỉ lệ sống còn không bệnh (disease free survival) sau ghép 5 năm là 70-91%[17,18]. Mặc dù vậy, tỉ lệ bệnh nhân ung thư gan tái phát sau ghép gan vẫn còn lên đến 54% theo báo cáo của một phân tích gộp[19] với tỉ lệ tái phát trung bình lên đến 75% trong 2 năm đầu và 10% sau 4 năm[20]. Sorafenib (tên thương mại là Nexavar), thuốc đường uống với cơ chế tác động lên nhiều loại kinase khác nhau (multikinase inhibitor) của thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (vascular endothelial growth factor receptor), thụ thể của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor) và Raf, là thuốc duy nhất được chứng minh cải thiện tỉ lệ sống của bệnh nhân ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiến xa qua thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, đa quốc gia, pha 3[21]. Mặc dù vậy, tỉ lệ đáp ứng chung của sorafenib ở bệnh nhân ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiến xa theo báo cáo chỉ có 1.3-17.5% và tỉ lệ tái phát lên đến 42.9% sau dùng thuốc[22,23]. Do đó, sự ra đời của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã đem lại một hy vọng mới cho các bệnh nhân không đáp ứng điều trị với sorafenib. Lần lượt nivolumab (thuốc ức chế PD-1) năm 2017, rồi pembrolizumab (thuốc ức chế PD-1) năm 2018 và gần đây nhất là kết hợp giữa ipilimumab (thuốc ức chế CTLA-4)/nivolumab hay atezolimumab

(thuốc ức chế PD-L1) năm 2020 đã được cơ quan quản lý dược phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chứng nhận trong điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát sau thất bại với sorafenib[24].



Hình 1. Điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 ở tế bào T và thụ thể PD-L1 ở tế bào ung thư. Sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 ngăn tế bào T tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư. Sự ngăn chặn tương tác PD-1/PD-L1 bởi các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 hay ức chế PD-L1 hồi phục hoạt động của tế bào T, từ đó tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư [44].



Hình 2. Điểm kiểm soát miễn dịch CTLA-4 ở tế bào T và thụ thể B7-1/B7-2 ở tế bào trình diện kháng nguyên. Sự tương tác giữa CTLA-4 và B7-1/B7-2 ngăn tế bào T tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch CTLA-4 cắt đứt sự liên kết giữa CTLA-4 và B7-1/B7-2, từ đó hoạt hoá tế bào T tìm và tiêu diệt các tế bào ung thư [44].

4. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã kích hoạt hệ thống miễn dịch của cơ thể dẫn đến việc thải ghép?

Thụ thể PD-L1 ở tạng ghép đã được ghi nhận trong các báo cáo là yếu tố chính góp phần tạo nên sự dung nạp miễn dịch sau ghép gan[25,26]. Sự tăng cường biểu hiện của PD-L1 sẽ giúp gan ghép tránh được các sự tấn công từ các tế bào T, từ đó tránh được quá trình thải ghép. Bên cạnh đó, sự tương tác giữa CTLA-4 và

thụ thể B7-1/B7-2 tại các tế bào tua sẽ hoạt hoá sự nhân lên của các tế bào T điều hoà, góp phần vào quá trình dung nạp miễn dịch của tạng ghép[27]. Mô hình động vật cho thấy sự ngăn chặn tương tác giữa CTLA-4 và thụ thể B7-1/B7-2 ở giai đoạn sớm sau ghép gan sẽ dẫn đến việc thải ghép, trong khi nếu xảy ra ở giai đoạn muộn thì hầu như không ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn của tạng ghép[28]. Từ cơ chế đã trình bày về vai trò của PD-1/PD-L1 và CTLA-4 trong việc thiết lập và duy trì quá trình dung nạp miễn dịch sau ghép gan, phải chăng việc sử dụng các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, nhằm tác động vào sự liên kết giữa PD-1 và thụ thể PD-L1, cũng như của CTLA-4 và thụ thể B7-1/B7-2, đã kích hoạt phản ứng miễn dịch của cơ thể dẫn đến việc hoạt hoá các tế bào T và tấn công làm thải loại tạng ghép. Theo báo cáo ca lâm sàng, bên cạnh các trường hợp thành công sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch an toàn sau ghép gan[29–31], y văn ghi nhận một trường hợp thải ghép sau dùng ipilimumab (thuốc ức chế CTLA-4)[32], bốn trường hợp thải ghép với nivolumab (thuốc ức chế PD-1)[1,2,33] và một trường hợp với pembrolizumab (thuốc ức chế PD-1)³⁹. Ngoài các bệnh nhân ghép gan, tình trạng thải ghép cũng được ghi nhận ở các bệnh nhân ghép thận sau sau điều trị với ipilimumab rồi nivolumab[34,35] và sau sử dụng nivolumab ở bệnh nhân ghép tim[36]. Dường như các thuốc ức chế sự tương tác của PD-1/PD-L1 hoặc CTLA-4/ B7-1 và CTLA-4/B7-2 có liên quan đến sự kích hoạt các tế bào T CD8 đáp ứng (CD8+ effector T cell), cũng như ức chế các tế bào T điều hoà. Quá trình này kích hoạt sự hoạt hoá của các tế bào T đặc hiệu từ người cho, quá trình độc tế bào và sự phân cực của Th1 từ đó dẫn đến tình trạng thải ghép. Ngoài ra, tỉ lệ thải ghép dường như thường gặp hơn ở các trường hợp sau sử dụng nivolumab (thuốc ức chế PD-1) hơn là các thuốc ức chế CTLA-4. Tác giả DeLeon ở trung tâm Mayo Clinic nhận thấy ở mô gan sinh thiết của các bệnh nhân thải ghép sau sử dụng thuốc ức chế PD-1 có biểu hiện tín hiệu PD-L1 rất cao, trong khi các bệnh nhân đáp ứng với thuốc thì tín hiệu PD-L1 trong mô gan hầu như không phát hiện được[33]. Mặc dù số liệu lâm sàng ở các báo cáo ca đơn lẻ cũng như báo cáo của tác giả DeLeon với cỡ mẫu rất nhỏ gồm bảy bệnh nhân không cho phép chúng ta rút ra kết luận nhân quả, phát hiện này gợi ý cho các nhà lâm sàng nên làm sinh thiết gan thường quy và nhuộm hoá mô miễn dịch với kháng thể anti-PD-L1 trước khi bắt đầu chỉ định điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, nhằm chỉ định chọn lựa thuốc ức chế PD-1/PD-L1 hay thuốc ức chế CTLA-4. Ngoài ra, thời điểm từ khi ghép gan đến khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cũng là một vấn đề đáng lưu ý. Tác giả DeLeon nhận thấy tình trạng thải ghép xảy ra ở các bệnh nhân có khung thời gian trên ngắn (trung bình 1.1 năm) so với bệnh nhân có khung thời gian dài (trung bình 7.8 năm). Nguy cơ thải ghép giảm dần tương ứng với thời gian từ lúc ghép với lúc dùng thuốc tăng dần có thể được lý giải do tác động của các thuốc ức chế miễn dịch đã giúp điều hoà

và hoàn thiện hệ miễn dịch của bệnh nhân sau ghép. Bên cạnh đó, các nhà lâm sàng cần phân biệt biến chứng suy gan cấp và tác dụng phụ gây viêm gan do thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune related hepatitis). Mặc dù viêm gan cấp do nivolumab đã được báo cáo và thường gặp trong điều trị, nhưng tình trạng này thường không có triệu chứng lâm sàng và chỉ được phát hiện bởi các xét nghiệm thường quy[37]. Viêm gan do thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch được cải thiện sau khi ngưng thuốc, hiếm khi dẫn đến suy gan, cũng như xuất hiện muộn với thời gian 5-14 tuần sau dùng thuốc[38,39]. Ngoài ra, bằng chứng trên giải phẫu bệnh của các trường hợp viêm gan do nivolumab đặc trưng bởi sự ưu thế thâm nhiễm các lympho bào gây nên sự viêm cấp các thùy gan kèm các vùng hoại tử đơn lẻ hay hợp thành đám[40,41]. Ngược lại trong kết quả sinh thiết của bệnh nhân suy gan sau dùng nivolumab, có sự thâm nhiễm phối hợp của nhiều loại tế bào viêm (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan, bạch cầu lympho và bạch cầu đơn nhân) tạo thành phản ứng bề mặt, đi kèm với tổn thương đường mật và tình trạng viêm nội mô phù hợp với chẩn đoán thải ghép cấp[1]. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý là bệnh cảnh lâm sàng trong ba báo cáo trên là các trường hợp rất không điển hình của thải ghép cấp tế bào vì biến chứng này thường xảy ra muộn một năm sau ghép và trong đa phần các trường hợp đều đáp ứng rất tốt với steroids (tỉ lệ lên đến 80% các ca bệnh)[42]. Thải ghép cấp tế bào rất ít khi diễn tiến nhanh chóng đến suy gan tối cấp (fulminant liver failure), hay mất gan ghép (graft loss) và tử vong[43]; trong khi ba bệnh nhân trên đều tử vong sau biến chứng trong vòng 3-4 tuần kể từ lúc sử dụng nivolumab.

5. Kết luận

Mặc dù sự ra đời của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã giúp cho các bệnh nhân ung thư gan tái phát sau ghép gan có thêm lựa chọn điều trị, việc tối ưu hoá cũng như lựa chọn các thuốc phù hợp cho từng cá thể bệnh nhân vẫn còn là một thách thức trong điều trị. Chỉ định thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch sau ghép tạng cần đi kèm với việc theo dõi chặt chẽ chức năng gan ghép để hạn chế sự thải ghép. Việc định vị các dấu ấn sinh học để lựa chọn các thuốc phù hợp cho từng bệnh nhân là một hướng nghiên cứu cần quan tâm và phát triển. Mong rằng trong tương lai gần với sự phát triển không ngừng của y học, tỉ lệ sống còn của các bệnh nhân ung thư gan tái phát sau ghép gan sẽ được cải thiện tốt hơn.

Tài liệu tham khảo

- [1] Gassmann D, Weiler S, Mertens JC, Reiner CS, Vrugt B, Nägeli M, et al. Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment-A Case Report With Systematic Literature Research. *Transplant Direct* 2018;4:e376–e376. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000814>.

- [2] Friend BD, Venick RS, McDiarmid SV, Zhou X, Naini B, Wang H, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64. <https://doi.org/10.1002/psc.26682>.
- [3] Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-L1 ligands: from discovery to clinical application. *International Immunology* 2007;19:813–24. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>.
- [4] Shi L, Chen S, Yang L, Li Y. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2013;6:74–74. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-74>.
- [5] Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, Iwai H, Otsuki N, Jin H, et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;307:672–7. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01257-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01257-9).
- [6] Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, Sereti I, Roby GA, O’Shea MA, et al. The Common γ -Chain Cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 Induce the Expression of Programmed Death-1 and Its Ligands. *J Immunol* 2008;181:6738. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.6738>.
- [7] Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, et al. Induction of PD-L1 Expression by the EML4–ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:4014. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0016>.
- [8] Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget*; Vol 8, No 57 2017.
- [9] Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* 2017;8:561–561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>.
- [10] Hurst JH. Cancer immunotherapy innovator James Allison receives the 2015 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *J Clin Invest* 2015;125:3732–6. <https://doi.org/10.1172/JCI84236>.
- [11] Gu D, Ao X, Yang Y, Chen Z, Xu X. Soluble immune checkpoints in cancer: production, function and biological significance. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2018;6:132. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0449-0>.
- [12] Tsai KK, Zarzoso I, Daud AI. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3111–6. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.983409>.
- [13] Sui H, Ma N, Wang Y, Li H, Liu X, Su Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. *J Immunol Res* 2018;2018:6984948–6984948. <https://doi.org/10.1155/2018/6984948>.
- [14] Hu B, Jacobs R, Ghosh N. Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2018;13:543–54. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0484-4>.
- [15] Ross K, Jones RJ. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:2627–42. <https://doi.org/10.1042/CS20160894>.
- [16] Kono K, Nakajima S, Mimura K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2020;23:565–78. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01090-4>.
- [17] Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschok N, Benzing C, Jara M, et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018;22:840–8. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3690-4>.
- [18] Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *American Journal of Transplantation* 2007;7:2587–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01965.x>.
- [19] Li D-B, Si X-Y, Wang S-J, Zhou Y-M. Long-term outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma after hepatectomy or liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2019;18:12–8. <https://doi.org/10.1016/j.hbpsd.2018.10.001>.
- [20] Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttill RW, Agopian VG. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence

- Characteristics. *Ann Surg* 2017;266:118–25. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001894>.
- [21] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- [22] Park JG. Long-term outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma who achieved complete remission after sorafenib therapy. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:287–94. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.3.287>.
- [23] Yokoo H, Kamiyama T, Kakisaka T, Orimo T, Wakayama K, Shimada S, et al. [Efficacy of Sorafenib for Extrahepatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Liver Resection]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015;42:1497–9.
- [24] Weinmann A, Galle PR. Role of immunotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: current standards and future directions. *Curr Oncol* 2020;27:S152–64. <https://doi.org/10.3747/co.27.7315>.
- [25] Ono Y, Perez-Gutierrez A, Nakao T, Dai H, Camirand G, Yoshida O, et al. Graft-infiltrating PD-L1(hi) cross-dressed dendritic cells regulate antidonor T cell responses in mouse liver transplant tolerance. *Hepatology* 2018;67:1499–515. <https://doi.org/10.1002/hep.29529>.
- [26] Tanaka K, Albin MJ, Yuan X, Yamaura K, Habicht A, Murayama T, et al. PDL1 is required for peripheral transplantation tolerance and protection from chronic allograft rejection. *J Immunol* 2007;179:5204–10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.8.5204>.
- [27] Zhang T, Fresnay S, Welty E, Sangrampurkar N, Rybak E, Zhou H, et al. Selective CD28 blockade attenuates acute and chronic rejection of murine cardiac allografts in a CTLA-4-dependent manner. *Am J Transplant* 2011;11:1599–609. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03624.x>.
- [28] Li W, Zheng XX, Kuhr CS, Perkins JD. CTLA4 Engagement is Required for Induction of Murine Liver Transplant Spontaneous Tolerance†. *American Journal of Transplantation* 2005;5:978–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00823.x>.
- [29] Varkaris A, Lewis DW, Nugent FW. Preserved Liver Transplant After PD-1 Pathway Inhibitor for Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1895–6. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.387>.
- [30] Biondani P, De Martin E, Samuel D. Safety of an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor in a liver transplant recipient. *Annals of Oncology* 2018;29:286–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx548>.
- [31] Rammohan A, Reddy MS, Farouk M, Vargese J, Rela M. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor liver transplantation: The silver bullet? *Hepatology* 2018;67:1166–8. <https://doi.org/10.1002/hep.29575>.
- [32] Dueland S, Guren TK, Boberg KM, Reims HM, Grzyb K, Aamdal S, et al. Acute liver graft rejection after ipilimumab therapy. *Annals of Oncology* 2017;28:2619–20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx281>.
- [33] DeLeon TT, Salomao MA, Aqel BA, Sonbol MB, Yokoda RT, Ali AH, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience. *J Gastrointest Oncol* 2018;9:1054–62. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.07.05>.
- [34] Spain L, Higgins R, Gopalakrishnan K, Turajlic S, Gore M, Larkin J. Acute renal allograft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Annals of Oncology* 2016;27:1135–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw130>.
- [35] Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients and the Potential Risk of Rejection. *American Journal of Transplantation* 2016;16:1332–3. <https://doi.org/10.1111/ajt.13711>.
- [36] Owonikoko TK, Kumar M, Yang S, Kamphorst AO, Pillai RN, Akondy R, et al. Cardiac allograft rejection as a complication of PD-1 checkpoint blockade for cancer immunotherapy: a case report. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66:45–50. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1918-2>.
- [37] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treatment Reviews* 2016;44:51–60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>.
- [38] Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, Haratani K, Hayashi H, Takeda M, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Investigational New Drugs* 2017;35:529–36. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0453-0>.
- [39] De Martin E, Michot J-M, Papouin B,

- Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hepatology* 2018;68:1181–90.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033>.
- [40] Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Modern Pathology* 2018;31:965–73.
<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0013-y>.
- [41] Zhang D, Hart J, Ding X, Zhang X, Feely M, Yassan L, et al. Histologic patterns of liver injury induced by anti-PD-1 therapy. *Gastroenterology Report* 2020;8:50–5.
<https://doi.org/10.1093/gastro/goz044>.
- [42] Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *J Int Med Res* 2018;46:3979–90.
<https://doi.org/10.1177/0300060518785543>.
- [43] Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7:358–66.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.10.003>.
- [44] Immune checkpoint inhibitor, available at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/immune-checkpoint-inhibitor> n.d.