

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV BẰNG PEMBROLIZUMAB PHỐI HỢP BỘ ĐÔI PLATINUM

Nguyễn Khánh Toàn✉, Tạ Văn Tờ

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng có theo dõi dọc nhằm đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn của điều trị bước một pembrolizumab phối hợp hóa trị bộ đôi platinum trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại 4 bệnh viện ở Việt Nam từ tháng 6/2018 đến tháng 8/2022. Kết quả cho thấy trong 46 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 21 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ pembrolizumab phối hợp pemetrexed và carboplatin. Thời gian sống trung bình bệnh không tiến triển đạt được 11,0 tháng (95%CI: 7,3 - 14,6 tháng). Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm sau 1 năm, 2 năm lần lượt là 80,5% và 45,0%. Các tác dụng không mong muốn thường gặp là thiếu máu và tăng men gan, nhưng chủ yếu gặp ở mức độ nhẹ và vừa.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, điều trị miễn dịch.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới trong những thập kỷ gần đây. Theo GLOBOCAN năm 2020, trên toàn thế giới có khoảng 2.206.771 ca mắc mới, chiếm tổng số 11,4% bệnh nhân ung thư, đứng hàng thứ hai sau ung thư vú. Việt Nam phát hiện 26.262 ca mắc mới, chiếm tỷ lệ 14,4%, và 23.797 trường hợp bệnh nhân ung thư phổi tử vong. Đây thật sự là gánh nặng cho ngành y tế và cho cả xã hội.¹

Ung thư phổi gồm 2 nhóm bệnh lý chính: ung thư phổi không tế bào nhỏ (85%) và ung thư phổi tế bào nhỏ (10 - 15%). Hai loại ung thư này khác nhau cơ bản về điều trị và tiên lượng bệnh.^{2,3}

Theo ghi nhận, 15 - 20% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có khả năng phẫu thuật được, còn lại phần lớn phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn điều trị thuốc điều trị đích, điều

trị miễn dịch là những lựa chọn tối ưu. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ tỷ lệ đột biến *EGFR* chiếm khoảng 10% ở người da trắng và 50% ở người châu Á, chủ yếu exon 19 (45%) và exon 21 (40%). Đột biến *ALK* gặp khoảng 5%, và hiếm tìm thấy ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào vảy.^{4,5}

Liệu pháp miễn dịch gắn liền với hệ thống miễn dịch tự thân. Phương pháp này sẽ gây ức chế một hay nhiều yếu tố gây kìm hãm hệ thống miễn dịch tự nhiên của cơ thể chống lại tế bào ung thư.⁶

Nghiên cứu KEYNOTE- 189 trên những bệnh nhân có có mức độ biểu hiện PDL1 ở các mức độ khác nhau (< 1%, ≥ 1%, 1 - 49%, ≥ 50%), cho thấy thời gian sống bệnh không tiến triển là 8,8 tháng ở nhóm Pembrolizumab phối hợp hóa chất so sánh 4,9 tháng ở nhóm giả dược phối hợp hóa chất.⁷

Nghiên cứu 3 KEYNOTE- 047 trên bệnh nhân ung thư phổi loại tế bào vảy giai đoạn IV, cho kết luận phối hợp Pembrolizumab với hóa chất trong điều trị bước một giúp kéo dài thời gian sống thêm so với hóa trị đơn thuần.⁸

Tác giả liên hệ: Nguyễn Khánh Toàn
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: dr.khanhtoan15.10@gmail.com
Ngày nhận: 25/10/2022
Ngày được chấp nhận: 22/11/2022

Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị miễn dịch phối hợp hóa trị trong ung thư phổi không tế bào nhỏ ở nước ta. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng phác đồ Pembrolizumab phối hợp bộ đôi platinum tại một số bệnh viện ở Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn và không thuộc nhóm tiêu chí loại trừ.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Ung thư phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh.

- Tuổi \geq 18 tuổi.

- Giai đoạn IV.

- Chỉ số toàn trạng ECOG, PS = 0 - 1.

- Không có đột biến EGFR, ALK.

- Có kết quả xét nghiệm PD-L1.

- Chưa điều trị hệ thống (hóa trị, thuốc điều trị đích) trước đó.

- Điều trị bước 1 phác đồ pembrolizumab phối hợp hóa trị bộ đôi platinum.

- Kỳ vọng thời gian sống thêm ít nhất 3 tháng.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

- Bệnh nhân mắc bệnh miễn dịch đang phải sử dụng corticoid.

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng không mong muốn trầm trọng), hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm: Bệnh viện K, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Phổi trung ương, và Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Thời gian: từ tháng 6/2018 - đến tháng 8/2022.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Cỡ mẫu

Được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ trong quần thể như sau:

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p \times (1 - p)}{(\epsilon p)^2}$$

Trong đó

n: cỡ mẫu.

Z: hệ số tin cậy, giá trị $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, tương ứng với $\alpha = 0,05$.

p: tỷ lệ đáp ứng của điều trị bước 1 Pembrolizumab trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, theo nghiên cứu của Leena Gandhi (2018).⁷

p = 0,48.

q = 0,52.

ϵ : giá trị tương đối, chọn $\epsilon = 0,3$.

Tính ra n = 46 bệnh nhân.

Thu thập số liệu

Theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, giới.

- Chỉ số toàn trạng: theo ECOG.

- Tình trạng hút thuốc.

- Thở giải phẫu bệnh: ung thư biểu mô tuyến, tế bào vảy, tế bào lớn.

- Kết quả xét nghiệm đột biến gen EGFR, ALK.

- Mức độ biểu hiện PD-L1: < 1%; 1 - 49%; \geq 50%.

- Cơ quan di căn: não, xương, gan, phổi đối bên, màng phổi.

- Các phương pháp điều trị trước.

- Đánh giá đáp ứng với điều trị hoá chất: dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tháng):

- Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng):

- Đánh giá tác dụng phụ: phân độ độc tính dựa theo tiêu chuẩn của WHO.

Quy trình nghiên cứu

Ghi nhận đánh giá về lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

Tiến hành điều trị

Phác đồ hóa chất nghiên cứu:

- Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch chu kỳ 21 ngày, tối đa 35 chu kỳ.

- Pemetrexed 500 mg/m², truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày, tối đa 35 chu kỳ.

- Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày x 4 - 6 chu kỳ.

Hay

- Pembrolizumab 200mg truyền tĩnh mạch

chu kỳ 21 ngày, tối đa 35 chu kỳ.

- Paclitaxel 200 mg/m², truyền tĩnh mạch.

- Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch.

- Chu kỳ 21 ngày x 4 - 6 chu kỳ.

Thời gian kiểm tra đánh giá hiệu quả điều trị

Thời gian đánh giá bằng chẩn đoán hình ảnh tại thời điểm sau 6 và 12 tuần với phác đồ 4 chu kỳ, hay 9 tuần và 18 tuần với phác đồ điều trị 6 chu kỳ miễn dịch phối hợp bộ đôi platinum. Thời gian đánh giá tiếp theo cứ sau 9 tuần khi điều trị duy trì.

3. Xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

- Để mô tả các biến về thời gian, đường biểu diễn Kaplan-Meier và các bảng về thời gian sống thêm.

4. Đạo đức nghiên cứu

- Việc tiến hành nghiên cứu được đồng ý phê duyệt của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số #HMUIRB485#/BB-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 26/4/2021.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

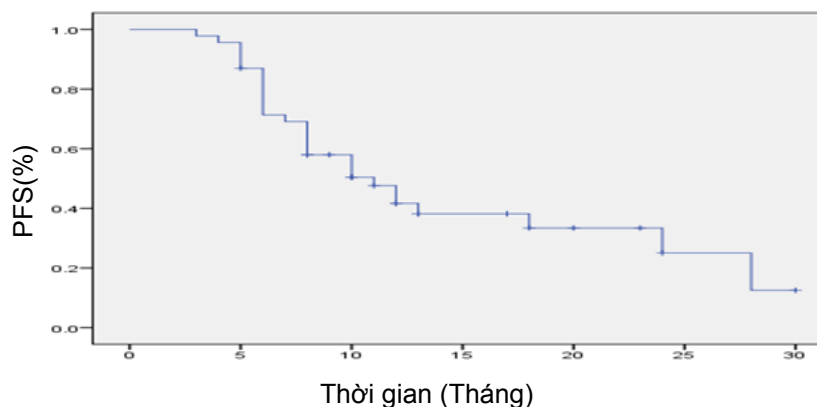
Đặc điểm bệnh nhân	n = 46	Tỷ lệ %
Tuổi		
Tuổi trung bình	59 (34 - 74)	
< 60 tuổi	23	50
Nam giới	34	73,9
Chỉ số toàn trạng (ECOG)		
PS = 0	9	19,6
PS = 1	37	80,4

Đặc điểm bệnh nhân	n = 46	Tỷ lệ %
Tình trạng hút thuốc		
Đang hoặc đã hút	26	56,5
Không hút	20	43,5
Giải phẫu bệnh		
UTBM tuyến	33	71,7
UT tế bào vảy	9	19,5
UTPKTBN không định loại	3	8,8
Di căn não	10	21,7
Mức độ biểu hiện PDL1		
< 1%	13	28,2
1 - 49%	24	52,2
≥ 50%	9	19,6
Điều trị trước		
Phẫu thuật sinh thiết	1	2,2
Xạ triệu chứng	4	8,8
Xạ gamma kfine não	4	8,8
Đặt stent khí quản	1	2,2

Tổng số 46 bệnh nhân tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi ngắn nhất là 6 tháng, dài nhất là 32 tháng. Tuổi trung bình bệnh nhân là 59 (34 - 74) tuổi. Tỷ lệ nam/ nữ = 2,8/1. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS = 1,

chiếm 80,4%. Về mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến chiếm ưu thế 71,7%, ung thư tế bào vảy chiếm 19,5% và ung thư phổi không tế bào nhỏ không định loại chiếm 8,8%.

2. Đánh giá kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tháng)

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 11,0 tháng.

Bảng 2. Tỷ lệ ước tính bệnh nhân sống thêm

Sống thêm	Tỷ lệ %
12 tháng	83,0 %
18 tháng	65,9 %
24 tháng	44,9 %

3. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học**Bảng 4. Tác dụng không mong muốn (TDKMM) trên hệ tạo huyết**

TDKMM trên hệ	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tạo huyết								
BC(G/L)	13	28,2	3	6,5	1	2,2	0	0
BCTT	16	34,7	6	13,0	2	4,4	2	4,4
HC (T/L)	38	82,6	5	10,9	2	4,4	0	0
Hb (g/l)	38	82,6	7	15,2	1	2,2	0	0
TC (G/L)	10	21,7	3	6,5	1	2,2	0	0

4. Độc tính gan thận**Bảng 5. Tác dụng không mong muốn trên chức năng gan thận**

TDKMM trên chức năng gan thận	Phân độ							
	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
GOT	16	34,8	3	6,5	1	2,2	0	0
GPT	23	50,0	2	4,4	2	4,4	0	0
Bilirubin TP	0	0	0	0	0	0	0	0
Creatinin	5	10,9	0	0	0	0	0	0
Ure	4	8,8	0	0	0	0	0	0

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 59 (34 - 74), thấp hơn nhiều so với nghiên cứu KEYNOTE 407, có độ tuổi trung bình 65 (29 - 87).⁸ Lý giải cho điều này có thể do thể trạng của người cao tuổi Châu Âu tốt hơn người Việt Nam, vì vậy các đồng nghiệp nước ngoài mạnh dạn áp dụng điều trị phối hợp. Các

nghiên cứu khác cũng cho kết quả khá tương đồng về nam giới chiếm ưu thế, chủ yếu bệnh nhân có chỉ số toàn trạng theo ECOG, PS = 1, và phần lớn bệnh nhân có tiền sử đang và đã hút thuốc lá. Có tới 71,7% bệnh nhân có kết quả mô học là ung thư biểu mô tuyến, và 19,5% là ung thư biểu mô tế bào vảy. Kết quả này khác

biệt so với nhóm đối tượng trong nghiên cứu KEYNOTE 407, có 97,8% bệnh nhân có mô bệnh học ung thư biểu mô tế bào vảy. Có sự khác biệt này là do nghiên cứu KEYNOTE 407 chỉ sử dụng phác đồ pembrolizumab phối hợp paclitaxel hay nab-paclitaxel và carboplatin, còn trong phác đồ của chúng tôi sử dụng hai phác đồ bộ đôi platin phối hợp với thuốc miễn dịch.⁸ Tỷ lệ mức độ biểu hiện PD-L1 từ 1% - 49% trong nghiên cứu chúng tôi, chiếm tỷ lệ cao nhất 52,2%, so sánh với nghiên cứu KEYNOTE 189 chỉ chiếm 31,2%.⁷

Có 21 bệnh nhân, chiếm 45,7% được điều trị bằng phác đồ pembrolizumab kết hợp với pemetrexed và carboplatin. Số chu kỳ điều trị trung bình là 11,6 chu kỳ. Thời gian sống bệnh không tiến triển đạt 11,0 tháng (95% đạt được thời gian sống bệnh không tiến triển từ 7,3 tháng đến 14,6 tháng). Theo nghiên cứu KEYNOTE 189, theo dõi tới thời điểm 410 bệnh nhân tiến triển hoặc tử vong, thời gian sống bệnh không tiến triển đạt được là 8,8 tháng (trong đó 95% bệnh nhân đạt được thời gian sống từ 7,6 tháng đến 9,2 tháng).⁷ Kết quả này cao hơn so với các kết quả nghiên cứu KEYNOTE 189 và KEYNOTE 407, có sự khác biệt này có thể do những nguyên nhân sau: Một là, tuổi trung bình bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi là 59, bệnh nhân cao tuổi nhất là 74 thấp hơn hẳn so với các nghiên cứu khác, như nghiên cứu KEYNOTE 407 (tuổi trung bình là 65 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 87 tuổi), nghiên cứu KEYNOTE 189 (tuổi trung bình 65 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 84 tuổi). Hai là, trong nghiên cứu này có 73,9 % bệnh nhân được điều trị miễn dịch phối hợp với hóa chất lên tới 6 chu kỳ, trong khi các nghiên cứu khác thì tối đa 4 chu kỳ. Khoảng cách thời gian đánh giá đáp ứng trong nghiên cứu chúng tôi dài hơn (12 tuần đối với phác đồ kết hợp với hóa trị 6 chu kỳ, hay điều trị duy

trì; 9 tuần chỉ đối với phác đồ có kết hợp hóa trị 4 chu kỳ), trong khi các nghiên cứu khác sẽ đánh giá đáp ứng tại thời điểm 6 tuần (42+/- 7 ngày), và 12 tuần (84+/-7 ngày và sau đó là 9 tuần (63+/-7 ngày) trong 48 tuần đầu, sau đó là 12 tuần (84+/-7 ngày) những tuần tiếp theo.^{7,8} Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu chúng tôi lại thấp hơn so với nghiên cứu của Hidehito Horinouchi (2021) trên đối tượng bệnh nhân người Nhật Bản có thời gian sống trung bình bệnh không tiến triển đạt được 16,6 (8,8 - 21,1) tháng.⁹ Lý giải cho điều này có thể trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân di căn não cao 21,7% so với nghiên cứu của Hidehito Horinouchi.

Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm sau 1 năm đạt được 83,0% gần tương đương so với nghiên cứu của Hidehito Horinouchi và cộng sự (2021) ước tính kết quả sống sau 1 năm đạt được 92,0% ở nhóm sử dụng pembrolizumab phối hợp pemetrexed và platinum.⁹ Trong số 7 bệnh nhân tử vong trong năm đầu tiên, có 2 bệnh nhân bệnh tiến triển và tử vong sau chu kỳ 3, chu kỳ 4 của điều trị miễn dịch phối hợp hóa trị. Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm sau 2 năm là 44,9%. Cao hơn so với nghiên cứu của Ying Cheng (2021) trên 65 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ người Trung Quốc được điều trị pembrolizumab phối hợp với hóa trị cho tỷ lệ bệnh nhân sống sau 2 năm chỉ đạt 24,2%.¹⁰ Các bệnh nhân tiến triển hoặc dung nạp thuốc kém được chuyển sang điều trị hóa trị bằng các phác đồ docetaxel, bevacizumab phối hợp docetaxel và carboplatin, pemetrexed... hay có 7 bệnh nhân chuyển điều trị triệu chứng chăm sóc giảm nhẹ.

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết chủ yếu là thiếu máu, phần lớn ở mức độ nhẹ. Trong đó có 6 bệnh nhân có chỉ định truyền máu, 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 2,1% thiếu máu mức độ 3. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu

của Ying Cheng (2021) có 4,6% bệnh nhân bị thiếu máu độ 3 - 5. Có 4,3 % bệnh nhân bị hạ bạch cầu trung tính độ 3, độ 4.¹⁰ Khoảng một nửa bệnh nhân gặp vấn đề tăng men gan trong quá trình điều trị, trong đó có 1 bệnh nhân viêm gan độ 2 do miễn dịch, đã được điều trị bằng corticoid nhưng không đáp ứng, nên ngưng điều trị miễn dịch vĩnh viễn, được điều trị duy trì bằng pemetrexed. Có 1 bệnh nhân bị viêm phổi kẽ độ 1, 1 bệnh nhân viêm phổi kẽ độ 2 điều trị bằng prednisolone, sau đó cả hai bệnh nhân này tiếp tục điều trị miễn dịch.

V. KẾT LUẬN

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, không có đột biến *EGFR* và *ALK* bằng phác đồ thuốc miễn dịch pembrolizumab phối hợp bộ đôi platinum làm kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển, tăng tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân, trong khi các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2020. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>.
2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Quyết định 4825/QĐ-BYT ngày 06/8/2018 của Bộ y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ”.
3. Tạ Văn Tờ, Nguyễn Sơn Lam. Chẩn đoán bệnh học ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học 2022.

4. Non small cell lung cancer, Version 4.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. RiyazShah, Jason F.Lester. Tyrosine Kinase Inhibitors for the treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clash of the Generations. *Clinical Lung Cancer* Volume 21, Issue 3, May 2020, Pages e216-e228.
6. Martin Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, *The New England Journal of Medicine*, Med 2016; 375:1823-1833.
7. Leena Gandhi, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, *The New England Journal of Medicine*, Med 2018; 378:2078-2092.
8. Luis Paz-Ares, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *The New England Journal of Medicine*, Med 2018; 379: 2040-2051.
9. Hidehito Horinouchi, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Clinical Trial, Cancer Sci*, 2021 Aug; 112(8): 3255-3265.
10. Ying Cheng, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clin Res Rep* 2021 Sep 25; 2(10): 100225.

Summary

EVALUATION OF FIRST-LINE PEMBROLIZUMAB PLUS DOUBLE PLATINUM IN STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER

This is a retrospective, descriptive study with longitudinal follow-up aimed to evaluate the efficacy and adverse effects of pembrolizumab plus platinum-doublet chemotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer. Medical records of patients from 4 hospitals in Vietnam between June 2018 and August 2022 were reviewed. Of 46 patients included in the study, 21 patients (45.7%) were treated with pemetrexed and carboplatin combination pembrolizumab regimen. The median progression-free survival time was 11.0 months (95%CI: 7.3 - 14.6 months). The survival rates of patients after 1 year and 2 years were 80.5% and 45.0%, respectively. The most common adverse effects were anemia and elevated liver enzymes but these were mostly of mild and moderate severity.

Keywords: Stage IV non small cell lung cancer, immunotherapy, PD-L1, pembrolizumab.