

KẾT QUẢ BAN ĐẦU ĐIỀU TRỊ BƯỚC HAI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN PHÁC ĐỒ DOCETAXEL - RAMUCIRUMAB

Hoàng Huy Hùng^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Thái Hòa², Nguyễn Thị Thu Hường^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội.

²Bệnh viện K

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 64 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV hoặc tái phát di căn được điều trị bước hai bằng phác đồ Docetaxel–Ramucirumab, nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn trong thực tiễn lâm sàng. Các biến số thu thập gồm: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, mô bệnh học, thể trạng, điều trị đích, phác đồ và đáp ứng bước một, thời gian giữa bước một và bước hai, liều docetaxel. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 29,7%; tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 73,4%; thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị (PFS) là 4,9 tháng (95%CI: 3,3 – 6,5). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy nhóm tuổi ≥ 65 có nguy cơ tiến triển bệnh thấp hơn độc lập so với nhóm < 65 tuổi ($aOR = 0,19$; $p = 0,047$), trong khi đáp ứng kém ở điều trị bước một làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh độc lập ($aOR = 4,48$; $p = 0,030$). Độc tính thường gặp là mệt mỏi (46,9%), hạ bạch cầu (21,9%) và tăng men gan (35,9%); tăng huyết áp và xuất huyết gặp tỷ lệ thấp và chủ yếu ở mức độ nhẹ. Phác đồ Docetaxel–Ramucirumab có hiệu quả điều trị tốt và độc tính kiểm soát được trong điều trị bước hai UTPKTBN giai đoạn IV hoặc tái phát di căn.

Từ khóa: UTPKTBN, Docetaxel, Ramucirumab, tỷ lệ kiểm soát bệnh, độc tính.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV có tiên lượng xấu, điều trị gặp nhiều khó khăn. Các phương pháp điều trị toàn thân gồm hóa trị, điều trị đích và liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI). Phác đồ điều trị bước một thường là hóa chất bộ đôi có platinum, có thể kết hợp với thuốc miễn dịch như pembrolizumab, atezolizumab hoặc thuốc kháng tăng sinh mạch (bevacizumab) hoặc cả hai. Với bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen dẫn đường, sau khi thất bại với các thuốc điều trị đích sẽ được áp dụng điều trị bước một bằng phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum.

Sau khi thất bại với phác đồ bước một, điều trị bước hai có thể là hóa chất đơn trị như docetaxel/ pemetrexed hoặc thuốc miễn dịch đơn trị. Hóa chất đơn trị bước hai thường có tỷ lệ đáp ứng thấp, thời gian sống thêm ngắn. Vì vậy, nhiều nghiên cứu đã sử dụng phác đồ kết hợp hóa trị với thuốc kháng tăng sinh mạch hoặc thuốc miễn dịch trong phác đồ bước hai giúp gia tăng hiệu quả điều trị.

Ramucirumab là kháng thể đơn dòng ức chế tăng sinh mạch đã được FDA chấp thuận trong điều trị UTPKTBN.^{1,2} REVEL là nghiên cứu nền tảng cho chỉ định điều trị bước hai phác đồ Docetaxel - Ramucirumab trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV. Kết quả nghiên cứu cho thấy phác đồ phối hợp đem lại lợi ích cả về tỷ lệ đáp ứng và sống thêm so với đơn trị docetaxel.³ Sau kỷ nguyên miễn dịch, nhiều nghiên cứu tiếp theo tiếp tục cho thấy hiệu quả

Tác giả liên hệ: Hoàng Huy Hùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoanghuyhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 03/05/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

của phác đồ trên với nhóm bệnh nhân có hay không điều trị thuốc miễn dịch trước đó.^{4 5}

Tại Việt Nam, Bộ Y tế đã phê duyệt điều trị phác đồ Docetaxel - Ramucirumab bước hai cho UTPKTBN từ tháng 6/2022. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về hiệu quả điều trị phác đồ Docetaxel – Ramucirumab trên bệnh nhân UTPKTBN tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài: “Kết quả điều trị bước hai ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn phác đồ Docetaxel-Ramucirumab” nhằm đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ trên thực tiễn lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện K và bệnh viện phổi TW trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV hoặc bệnh tái phát di căn đã tiến triển sau phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum, được điều trị bước hai phác đồ Docetaxel – Ramucirumab. Nghiên cứu thu nhận bệnh nhân từ tháng 5/2024 đến tháng 2/2026.

Tiêu chuẩn lựa chọn gồm: 1. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ; 2. Giai đoạn IV hoặc bệnh tái phát di căn; 3. Đã tiến triển với phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum; 4. Tuổi từ 18 trở lên. Tiêu chuẩn loại trừ gồm: 1. Bệnh nhân đã điều trị trước đó với docetaxel; 2. Tăng huyết áp kiểm soát kém; 3. Ung thư xâm lấn hoặc bao phủ mạch máu lớn; 4. Bệnh nhân có hai ung thư trở lên; 5. Ho ra máu trong vòng 2 tháng; 6. Nguy cơ xuất huyết, tiền sử xuất huyết tiêu hóa độ 3-4 trong vòng 3 tháng.

Đối với bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR/ALK, sau khi thất bại với liệu pháp điều trị đích, bệnh nhân được điều trị tiếp với phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum. Nhóm bệnh nhân này vẫn được tuyển chọn vào nghiên cứu nếu tiến triển với phác đồ hóa chất bộ đôi platinum và chuyển sang điều trị Docetaxel-

Ramucirumab.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Thông tin được thu thập từ hồ sơ bệnh án và theo dõi định kỳ, gồm: đặc điểm bệnh nhân trước điều trị (tuổi, giới, thể trạng, mô bệnh học, phác đồ và đáp ứng điều trị bước một, điều trị đích trước đó, điều trị duy trì); đặc điểm quá trình điều trị (liều docetaxel chu kỳ đầu, độc tính, lý do tạm ngưng/ngừng thuốc); và kết quả điều trị (tỷ lệ đáp ứng theo RECIST 1.1, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)). Điều trị duy trì áp dụng cho bệnh nhân đạt đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau hóa trị bộ đôi platinum. Phác đồ điều trị duy trì là hóa chất đơn trị, có thể kết hợp thuốc miễn dịch và/hoặc bevacizumab. Điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển.

Xử lý số liệu

Biến định tính được trình bày bằng tần số, tỷ lệ phần trăm; biến định lượng bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Mối liên quan giữa các yếu tố với đáp ứng điều trị được kiểm định bằng Chi-square hoặc Fisher's exact test khi tần số kỳ vọng < 5 . Các yếu tố có ý nghĩa ở phân tích đơn biến ($p < 0,05$) được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến để xác định yếu tố tiên lượng độc lập; đa cộng tuyến được kiểm tra bằng hệ số tương quan và VIF, số biến đưa vào mô hình được giới hạn theo nguyên tắc EPV phù hợp cỡ mẫu nghiên cứu. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier. Mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ được sử dụng. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ điều trị đã được phê duyệt của Bộ Y tế. Nghiên cứu tuân thủ theo tuyên bố Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức y sinh

của Trường Đại học Y Hà Nội (IRB-VN01001) ngày 31 tháng 12 năm 2024.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu thu nhận được 64 bệnh nhân

ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị bước hai với phác đồ Docetaxel-Ramucirumab. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	Kết quả: n = 64 (100%)
<i>Tuổi</i>	Trung bình	60,44 +/- 8,94
<i>Giới</i>	Nam	49 (76,6%)
	Nữ	15 (23,4%)
<i>Thể trạng</i>	PS = 0	19 (29,7%)
	PS = 1	43 (67,2%)
	PS = 2	2 (3,1%)
<i>Mô bệnh học</i>	UTBM tuyến	53 (82,7%)
	UTBM vảy	9 (14,1%)
	Loại khác	2 (3,2%)
<i>Điều trị đích</i>	Có	13 (20,3%)
	Không	51 (79,7%)
<i>Điều trị miễn dịch bước 1</i>	Có	29 (45,3%)
	Không	35 (54,7%)
<i>Đáp ứng với điều trị bước 1</i>	Đáp ứng/Ổn định	51 (79,7%)
	Tiến triển	13 (20,3%)
<i>Liều docetaxel</i>	75 mg/m ²	39 (60,9%)
	60 mg/m ²	25 (39,1%)
<i>Bevacizumab trong bước 1</i>	Có	14 (21,9%)
	Không	50 (78,1%)
<i>Sử dụng thuốc tăng bạch cầu (G-CSF) dự phòng</i>	Có	16 (25%)
	Không	48 (75%)

Độ tuổi trung bình là 60,44, nhóm bệnh nhân < 65 tuổi chiếm phần lớn (65,6%). Nam giới chiếm đa số. Về mô bệnh học, UTBM tuyến là loại phổ biến nhất (82,7%). Tại thời điểm bắt đầu phác đồ Docetaxel-Ramucirumab, đa số bệnh nhân có thể trạng là PS = 1 (67,2%). Có 20,3% bệnh nhân đã điều trị đích trước đó. Đặc

biệt, có 45,3% bệnh nhân được sử dụng liệu pháp miễn dịch trong phác đồ bước một. Có 21,9% bệnh nhân điều trị bevacizumab phác đồ bước 1. Có 16 bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng khi điều trị phác đồ Docetaxel - Ramucirumab, chiếm tỷ lệ 25%.

Bảng 2. Đáp ứng điều trị

	Số bệnh nhân	Phần trăm (%)	
Đáp ứng toàn bộ	0	0	
Đáp ứng một phần	19	29,7	Tỷ lệ đáp ứng khách quan: 29,7%
Bệnh ổn định	28	43,7	
Bệnh tiến triển	17	26,6	Tỷ lệ kiểm soát bệnh: 73,4%
Tổng	64	100	

Kết quả đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 được trình bày trong bảng 2.

Trong số 64 bệnh nhân nghiên cứu, không có trường hợp nào đạt được đáp ứng toàn bộ (CR), có 19 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần

(PR), chiếm 29,7%. Số bệnh nhân có bệnh ổn định (SD) là 28 trường hợp (43,7%). Có 17 bệnh nhân (26,6%) được ghi nhận bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lần lượt là 29,7% và 73,4%.

Bảng 3. Các yếu tố liên quan với đáp ứng điều trị

Yếu tố	Phân nhóm	Đáp ứng/Ổn định, n (%)	Tiến triển, n (%)	Giá trị p
Nhóm tuổi	< 65	27 (64,3%)	15 (35,7%)	0,022
	≥ 65	20 (90,9%)	2 (9,1%)	
Giới tính	Nam	36 (73,5%)	13 (26,5%)	0,992
	Nữ	11 (73,3%)	4 (26,7%)	
Loại mô bệnh học	UTBM tuyến	40 (75,5%)	13 (24,5%)	0,126
	UTBM vảy	7 (77,8%)	2 (22,2%)	
	Khác	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
Điều trị đích	Có	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,75
	Không	37 (72,5%)	14 (27,5%)	
Miễn dịch bước 1	Có	24 (82,8%)	5 (17,2%)	0,124
	Không	23 (65,7%)	12 (34,3%)	
Đáp ứng điều trị bước 1	Đáp ứng/Ổn định	41 (80,4%)	10 (19,6%)	0,013
	Tiến triển	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Điều trị duy trì	Có	30 (78,9%)	8 (21,1%)	0,228
	Không	17 (65,4%)	9 (34,6%)	
Thời gian giữa bước 1 và 2	< 6 tháng	12 (57,1%)	9 (42,9%)	0,039
	≥ 6 tháng	35 (81,4%)	8 (18,6%)	

Yếu tố	Phân nhóm	Đáp ứng/Ổn định, n (%)	Tiến triển, n (%)	Giá trị p
Thể trạng (PS)	PS 0	16 (84,2%)	3 (15,8%)	0,205
	PS 1-2	31 (68,9%)	14 (31,1%)	
Liều Docetaxel	75 mg/m ²	28 (71,8%)	11 (28,2%)	0,71
	60 mg/m ²	19 (76,0%)	6 (24,0%)	

Kết quả phân tích đơn biến về mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, tiền sử điều trị và đáp ứng điều trị với phác đồ Docetaxel-Ramucirumab được thể hiện trong bảng 3.

Khoảng thời gian từ khi bắt đầu bước 1 đến khi bắt đầu bước 2 với điểm cut-off là 6 tháng cho thấy mối liên quan có ý nghĩa, nhóm bệnh nhân có thời gian ≥ 6 tháng đạt tỷ lệ đáp ứng cao hơn rõ rệt so với nhóm < 6 tháng ($p = 0,039$).

Nhóm bệnh nhân có đáp ứng/ổn định với điều trị bước 1 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh tiến triển ($p = 0,013$).

Đáng chú ý, bệnh nhân cao tuổi (≥ 65) ghi nhận tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (< 65) ($p = 0,022$).

Các yếu tố khác: Giới tính, loại mô bệnh học, tiền sử điều trị đích, liệu pháp miễn dịch bước 1, thể trạng, liều docetaxel chưa cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

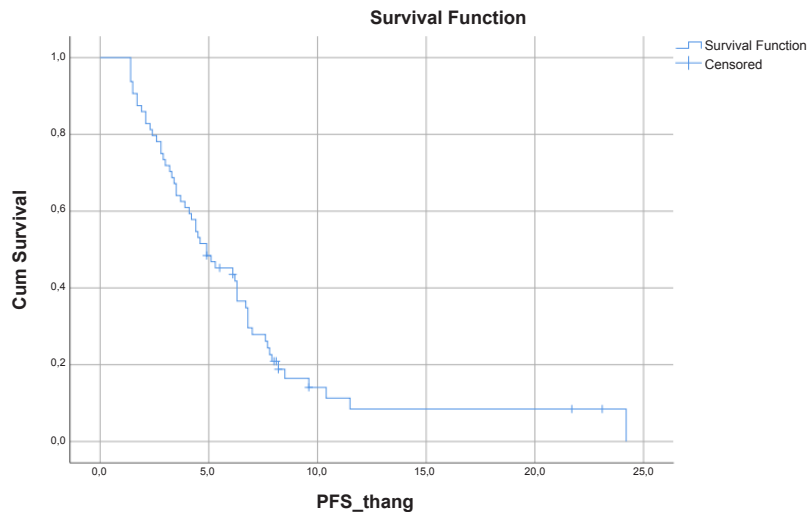
Bảng 4. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị

Yếu tố	aOR	95% CI	Giá trị p
Tuổi ≥ 65 (so với nhóm tuổi < 65)	0,19	0,04 – 0,98	0,047
Tiến triển bệnh sau điều trị bước 1 (so với kết quả Đáp ứng/Ổn định)	4,48	1,15 – 17,41	0,03

Mô hình đa biến gồm hai biến độc lập: nhóm tuổi và đáp ứng điều trị bước 1 (Bảng 4). Sau khi hiệu chỉnh lẫn nhau, cả hai yếu tố vẫn giữ ý nghĩa tiên lượng độc lập. Bệnh nhân ≥ 65 tuổi có khả năng tiến triển bệnh thấp hơn so với nhóm < 65 tuổi (aOR = 0,19; $p = 0,047$). Bệnh nhân tiến triển ở điều trị bước 1 có nguy cơ tiến triển bệnh khi điều trị Docetaxel-Ramucirumab cao gấp 4,48 lần so với nhóm đáp ứng/ổn định

ở bước 1 (aOR = 4,48; $p = 0,030$).

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) của nghiên cứu là 4,9 tháng (95% CI: 3,3–6,5). Trong 64 bệnh nhân, có 55 bệnh nhân (85,9%) ghi nhận biến cố tiến triển bệnh và 9 bệnh nhân (14,1%) vẫn đang tiếp tục điều trị tại thời điểm chốt số liệu nghiên cứu. Đường cong PFS được trình bày trong Biểu đồ 1.

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)****Bảng 5. Tác dụng phụ thường gặp**

Đặc điểm	Chung, n (%)	Độ 1, n (%)	Độ 2, n (%)	Độ 3, n (%)	Độ 4, n (%)
Mệt mỏi	30 (46,9)	18 (28,1)	9 (14,1)	3 (4,7)	0
Viêm miệng	11 (17,2)	8 (12,5)	2 (3,1)	1 (1,6)	0
Phù	17 (26,6)	8 (12,5)	8 (12,5)	1 (1,6)	0
Hạ bạch cầu	14 (21,9)	5 (7,8)	2 (3,1)	2 (3,1)	5 (7,8)
Sốt hạ bạch cầu	4 (6,3)	0	1 (1,6)	1 (1,6)	2 (3,1)
Thiếu máu	22 (34,4)	17 (26,6)	5 (7,8)	0	0
Hạ tiểu cầu	11 (17,2)	9 (14,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	0
Tăng men gan	23 (35,9)	22 (34,4)	1 (1,6)	0	0
Tăng creatinin	6 (9,4)	5 (7,8)	1 (1,6)	0	0
Tăng huyết áp	4 (6,3)	2 (3,1)	2 (3,1)	0	0
Xuất huyết	8 (12,5)	7 (10,9)	1 (1,6)	0	0

Kết quả độc tính của phác đồ được trình bày tại Bảng 5:

Độc tính huyết học: Hạ bạch cầu có tỷ lệ 21,9%, trong đó hạ bạch cầu mức độ nặng (độ 3-4) chiếm 10,9%. Tỷ lệ sốt hạ bạch cầu là 6,3%, trong đó có 2 bệnh nhân sốt hạ bạch cầu độ 4 (3,1%). Thiếu máu và hạ tiểu cầu chiếm tỷ lệ lần lượt là 34,4% và 17,2%, đa số là độ 1-2.

Độc tính đặc thù của Ramucirumab: Tăng huyết áp xuất hiện ở 6,3% bệnh nhân. Xuất huyết ghi nhận 8 trường hợp (12,5%), trong đó 4 trường hợp chảy máu cam, 4 trường hợp ho ra máu.

Các độc tính khác: Mệt mỏi là triệu chứng phổ biến nhất, chiếm 46,9%. Các độc tính khác bao gồm tăng men gan, phù, viêm niêm mạc miệng, tăng creatinin.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu tương đồng với các nghiên cứu lớn như REVEL hay J-REVEL về nhiều yếu tố.^{3,6} Điểm khác biệt đáng chú ý là tỷ lệ bệnh nhân đã được điều trị trước đó với liệu pháp miễn dịch là 45,3% và điều trị đích là 20,3%. Kết quả này phù hợp với thực tiễn điều trị hiện tại ở Việt Nam, với tỷ lệ cao xuất hiện đột biến gen EGFR và sự phát triển của thuốc miễn dịch trong điều trị ung thư phổi.

Trong nghiên cứu REVEL, nhóm bệnh nhân châu Á đã được chấp thuận giảm liều xuống mức 60 mg/m² vì độc tính huyết học.³ Nhiều nghiên cứu sau cho nhóm bệnh nhân châu Á được sử dụng liều 60 mg/m².⁴ Vì vậy, thực tiễn điều trị tại Việt Nam, chiến lược giảm liều ngay từ đầu hoặc điều chỉnh liều cá thể hóa, dùng thuốc dự phòng tăng bạch cầu được áp dụng giúp giảm nguy cơ độc tính huyết học. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 39,1% bệnh nhân được điều trị docetaxel 60 mg/m² từ chu kỳ đầu tiên, 25% bệnh nhân được dùng thuốc dự phòng tăng bạch cầu (G-CSF).³

Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 29,7% và 73,4%, cao hơn so với nghiên cứu REVEL. Nghiên cứu J-REVEL thực hiện trên quần thể Nhật Bản ghi nhận ORR là 28,8%, tương đồng với kết quả của chúng tôi.⁶

Với kỷ nguyên miễn dịch, hai nghiên cứu là SCORPION và REACTIVE ghi nhận hiệu quả của phác đồ docetaxel-ramucirumab trên nhóm bệnh nhân đã được điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI) trước đó, được củng cố thêm bởi một tổng quan hệ thống gần đây.^{4,7,8} Nghiên cứu REACTIVE có kết quả ORR 28,8% cho thấy sự nhất quán về hiệu quả của phác đồ khi bệnh nhân đã sử dụng ICI. Nghiên cứu SCORPION cho kết quả ấn tượng

nhất với ORR đạt tới 42%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể do SCORPION là thử nghiệm pha II với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân khắt khe hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả điều trị tại bước 1 có liên quan đến hiệu quả điều trị của phác đồ docetaxel-ramucirumab (DTX-RAM). Cụ thể, bệnh nhân có đáp ứng/ổn định ở bước 1 có tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn (80,4% so với 46,2%, $p = 0,013$). Kết quả này đồng thuận với kết quả nghiên cứu của Yoshimura (2019) ghi nhận rằng thời gian sống thêm không tiến triển của điều trị bước 1 (PFS1) là yếu tố dự báo độc lập cho hiệu quả của phác đồ DTX-RAM ở bước sau.⁹

Khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị bước 1 đến bước 2 cũng liên quan đến đáp ứng điều trị: nhóm có thời gian ≥ 6 tháng đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn nhóm < 6 tháng (81,4% so với 57,1%, $p = 0,039$). Mốc cut-off 6 tháng được xác định trước khi phân tích số liệu, dựa trên hai cơ sở từ y văn. Thứ nhất, khái niệm khoảng thời gian không platinum (platinum-free interval) với ngưỡng 6 tháng - mốc phân tầng tiên lượng được sử dụng rộng rãi trong thực hành ung thư phổi, phản ánh sự khác biệt sinh học khối u giữa nhóm kháng platinum sớm (< 6 tháng) và kháng/nhạy platinum muộn (≥ 6 tháng). Thứ hai, nghiên cứu của Loizidis và cộng sự (2025), cũng sử dụng mốc 6 tháng khi đánh giá hiệu quả DTX-RAM sau điều trị phác đồ hóa chất bộ đôi platinum kết hợp miễn dịch, ghi nhận nhóm điều trị miễn dịch với thời gian ≥ 6 tháng có OS và PFS tốt hơn có ý nghĩa.¹⁰

Nghiên cứu REACTIVE và SCORPION ghi nhận hiệu quả điều trị bước hai DTX-RAM tốt hơn khi bệnh nhân có điều trị miễn dịch trước đó.^{4,7} Điều này gợi ý về hiệu ứng hiệp đồng hoặc sự thay đổi môi trường vi mô khối u sau khi tiếp xúc với ICI, giúp tăng nhạy cảm khi sử dụng phác đồ phối hợp hóa chất và thuốc

kháng tăng sinh mạch như DTX-RAM. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm có sử dụng miễn dịch ở bước 1 có xu hướng tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn (82,8%) so với nhóm không dùng (65,7%), mặc dù sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,124$).

Không có sự khác biệt về khả năng kiểm soát bệnh giữa hai mức liều docetaxel trong nghiên cứu của chúng tôi ($p = 0,71$). Điều này gợi ý bác sĩ lâm sàng có thể sử dụng liều lượng docetaxel được hiệu chỉnh cá thể hóa (đặc biệt là người cao tuổi hoặc thể trạng kém) giúp giảm nguy cơ độc tính về huyết học nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị. Nghiên cứu J-REVEL áp dụng mức liều docetaxel $60\text{mg}/\text{m}^2$ vẫn cho thấy hiệu quả tốt khi so sánh với nghiên cứu nền tảng REVEL.⁶

Nghiên cứu của Onoi K. và cộng sự (2024) tập trung đánh giá hiệu quả của DTX-RAM với nhóm bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) tại Nhật Bản, với kết luận hiệu quả được duy trì tốt ở người cao tuổi (mPFS và tỷ lệ kiểm soát bệnh không thua kém ở nhóm < 75 tuổi).¹¹ Điểm cut-off về tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi là 65, phù hợp thực tiễn tại Việt Nam. Kết quả cũng cho thấy phác đồ DTX-RAM hiệu quả tốt trên nhóm bệnh nhân cao tuổi, tỷ lệ kiểm soát bệnh trên nhóm ≥ 65 tuổi cao hơn so với nhóm < 65 tuổi (90,9% so với 64,3%, $p = 0,022$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số sự kiện tiến triển bệnh trong nghiên cứu còn hạn chế (17/64 bệnh nhân), số biến độc lập đưa vào mô hình đa biến được giới hạn theo nguyên tắc EPV (events per variable, $\text{EPV} \approx 8,5$) nhằm tránh hiện tượng quá khớp và đảm bảo độ tin cậy của ước lượng OR. Do vậy, chúng tôi chỉ đưa hai yếu tố không cộng tuyến là tuổi và đáp ứng điều trị bước 1 vào mô hình (biến thời gian giữa bước 1 và 2 bị loại do tương quan chặt với đáp ứng điều trị bước 1, $r = -0,64$). Cả hai yếu tố đều giữ ý nghĩa tiên lượng độc lập sau khi hiệu chỉnh lẫn nhau: đáp ứng kém ở bước

1 làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh gấp 4,48 lần (95%CI: 1,15 - 17,41), trong khi tuổi ≥ 65 lại là yếu tố bảo vệ, giảm gần 80% nguy cơ bệnh tiến triển (aOR = 0,19; 95%CI: 0,04 - 0,98).

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,9 tháng, tương đồng với nghiên cứu REVEL (4,5 tháng).³ Kết quả này thấp hơn so với Loizidis và cộng sự (2025) trên nhóm bệnh nhân đã thất bại với phác đồ điều trị bước một có kết hợp hóa chất và miễn dịch (PFS: 5,8 tháng).¹⁰ Khác biệt này có thể do tỷ lệ điều trị miễn dịch bước một trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 45,3%, thấp hơn so với nghiên cứu của Loizidis. Với tỷ lệ biến cố cao (85,9%), ước tính PFS trung vị có độ tin cậy tốt dù cỡ mẫu còn hạn chế.

Về độc tính huyết học, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 là 10,9%, tỷ lệ sốt hạ bạch cầu là 6,3% (độ 3-4 chiếm 4,7%). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu nền tảng REVEL. Sự khác biệt này được giải thích qua hai yếu tố. Thứ nhất, tỷ lệ lớn bệnh nhân (gần 40%) được điều trị với liều Docetaxel hiệu chỉnh ($60\text{mg}/\text{m}^2$) thay vì liều chuẩn. Thứ hai, việc sử dụng G-CSF dự phòng trên 25% mẫu nghiên cứu đã đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát số lượng bạch cầu hạt, do đó giảm tỷ lệ sốt hạ bạch cầu xuống mức thấp hơn. Độc tính thiếu máu và hạ tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 34,4% và 17,2% nhưng chủ yếu là độ 1-2. Kết quả của một vài nghiên cứu khi đánh giá độc tính của phác đồ docetaxel đơn trị hoặc docetaxel kết hợp ramucirumab đều cho thấy trong điều trị thực tế, thiếu máu thường ở mức độ nhẹ và ít khi phải dẫn đến việc phải truyền máu.^{10,12}

Về độc tính đặc thù của ramucirumab, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ xuất huyết là 12,5%, chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1-2 chiếm 10,9%). Nghiên cứu phân tích gộp của Tian R và cộng sự (2016) ghi nhận tỷ lệ xuất

huyết là 17,2%.¹³ Tỷ lệ xuất huyết của chúng tôi thấp hơn có thể do tiêu chí lựa chọn loại trừ các trường hợp u lan rộng trung tâm hoặc ho ra máu trước đó. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tăng huyết áp là 6,3% và tất cả đều ở mức độ 1-2, thấp hơn so với tỷ lệ 16,3% được báo cáo trong phân tích gộp của Qì WX và cộng sự (2016).¹⁴ Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế hoặc do quản lý huyết áp nền tốt của bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả này củng cố rằng độc tính tăng huyết áp của ramucirumab là biến cố có thể kiểm soát được.¹⁵

Tỷ lệ tăng men gan là 35,9%, đa số chỉ ở mức độ 1, cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu khác. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm dịch tễ học tại Việt Nam, nơi tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử viêm gan virus cao hơn, khiến gan trở nên nhạy cảm hơn với độc tính của hóa chất.

Một mối là triệu chứng phổ biến trong nghiên cứu của chúng tôi (46,9%), tương tự như ghi nhận của nghiên cứu khác như REVEL và tác giả Yoshimura A. Viêm miệng cũng là độc tính thường gặp với tỷ lệ 17,2%, đa số mức độ nhẹ (độ 3-4 chỉ có 1,6%), thấp hơn so với các báo cáo về Docetaxel đơn trị liệu chuẩn. Kết quả này cho thấy sự phối hợp Ramucirumab không làm trầm trọng thêm đáng kể độc tính niêm mạc.⁹

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Docetaxel-Ramucirumab cho thấy hiệu quả điều trị khả quan ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV hoặc tái phát di căn, với tỷ lệ đáp ứng khách quan 29,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 73,4% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị 4,9 tháng, tương đồng với dữ liệu từ thử nghiệm REVEL. Phân tích đa biến cho thấy tuổi và đáp ứng điều trị bước một là hai yếu tố tiên lượng độc lập đối với đáp ứng điều trị: nguy cơ tiến triển bệnh thấp hơn

ở nhóm ≥ 65 tuổi (aOR = 0,19) và cao hơn gần 4,5 lần ở nhóm đáp ứng kém tại bước một (aOR = 4,48). Độc tính nhìn chung kiểm soát được: các tác dụng không mong muốn thường gặp là mệt mỏi (46,9%), hạ bạch cầu (21,9%) và tăng men gan (35,9%), đa số mức độ nhẹ-trung bình; độc tính đặc thù của ramucirumab như tăng huyết áp và xuất huyết gặp tỷ lệ thấp và chủ yếu độ 1-2. Những kết quả này củng cố vai trò của phác đồ Docetaxel-Ramucirumab như một lựa chọn điều trị bước hai hiệu quả và an toàn trong thực tiễn lâm sàng tại Việt Nam, kể cả ở nhóm bệnh nhân đã được điều trị miễn dịch trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Larkins E, Scepura B, Blumenthal GM, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The oncologist*. Nov 2015;20(11):1320-5. doi:10.1634/theoncologist.2015-0221
2. Cobo M, Gutiérrez V, Villatoro R, et al. Spotlight on ramucirumab in the treatment of nonsmall cell lung cancer: design, development, and clinical activity. *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2017;8:57-66. doi:10.2147/lctt.S118996
3. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. Aug 23 2014;384(9944):665-73. doi:10.1016/s0140-6736(14)60845-x
4. Matsuzawa R, Morise M, Ito K, et al. Efficacy and safety of second-line therapy of docetaxel plus ramucirumab after first-line platinum-based chemotherapy plus immune

checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (SCORPION): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. Dec 2023;66:102303. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102303

5. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF, Carmona A, Lopez-Mejia M. Ramucirumab in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert opinion on drug safety*. May 2017;16(5):637-644. doi:10.1080/14740338.2017.1313226

6. Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. Sep 2016;99:186-93. doi:10.1016/j.lungcan.2016.07.019

7. Nakamura A, Yamaguchi O, Mori K, et al. Multicentre real-world data of ramucirumab plus docetaxel after combined platinum-based chemotherapy with programmed death-1 blockade in advanced non-small cell lung cancer: NEJ051 (REACTIVE study). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. May 2023;184:62-72. doi:10.1016/j.ejca.2023.01.025

8. Garon EB, Visseren-Grul C, Rizzo MT, Puri T, Chenji S, Reck M. Clinical outcomes of ramucirumab plus docetaxel in the treatment of patients with non-small cell lung cancer after immunotherapy: a systematic literature review. *Frontiers in oncology*. 2023;13:1247879. doi:10.3389/fonc.2023.1247879

9. Yoshimura A, Yamada T, Okuma Y, et al. Retrospective analysis of docetaxel in combination with ramucirumab for previously treated non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Aug;8(4):450-460. doi: 10.21037/tlcr.2019.08.07

10. Loizidis S, Vogazianos P, Kordatou Z, et al. Docetaxel and Ramucirumab as Subsequent Treatment After First-Line Immunotherapy-Based Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Study and Literature Review. *Current oncology (Toronto, Ont)*. Nov 1 2025;32(11)doi:10.3390/currenol32110612

11. Onoi K, Yamada T, Morimoto K, et al. Efficacy and Safety of Docetaxel plus Ramucirumab for Patients with Pretreated Advanced or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer: Focus on Older Patients. *Targeted oncology*. May 2024;19(3):411-421. doi:10.1007/s11523-024-01045-0

12. Wailoo A, Sutton A, Morgan A. The risk of febrile neutropenia in patients with non-small-cell lung cancer treated with docetaxel: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*. Feb 10 2009;100(3):436-41. doi:10.1038/sj.bjc.6604863

13. Tian R, Yan H, Zhang F, et al. Incidence and relative risk of hemorrhagic events associated with ramucirumab in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. Oct 4 2016;7(40):66182-66191. doi:10.18632/oncotarget.11097

14. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Incidence and risk of hypertension associated with ramucirumab in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*. Apr-Jun 2016;12(2):775-81. doi:10.4103/0973-1482.148700

15. Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta analysis and summary of other VEGF targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. Jun 2016;102:89-100. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.04.003

Summary

INITIAL OUTCOMES OF SECOND-LINE DOCETAXEL-RAMUCIRUMAB REGIMEN FOR ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

This descriptive study, combining retrospective and prospective designs, was conducted on 64 patients with stage IV or recurrent metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who received second-line Docetaxel–Ramucirumab, aiming to evaluate treatment efficacy and adverse effects in real-world clinical practice. Collected variables included age, gender, smoking status, histopathology, performance status, targeted therapy, first-line regimen and response, time interval between first-line and second-line therapy, and docetaxel dosage. The objective response rate (ORR) was 29.7%, the disease control rate (DCR) was 73.4%, and the median progression-free survival (PFS) was 4.9 months (95% CI: 3.3 – 6.5). Multivariable logistic regression showed that age ≥ 65 years old was independently associated with a lower risk of disease progression compared with age < 65 years old (aOR = 0.19; $p = 0.047$), while poor first-line treatment response independently increased the risk of disease progression (aOR = 4.48; $p = 0.030$). Common toxicities included fatigue (46.9%), neutropenia (21.9%), and elevated liver enzymes (35.9%); hypertension and hemorrhage occurred at low frequencies and were predominantly mild in severity. The Docetaxel–Ramucirumab regimen demonstrates favorable efficacy and manageable toxicity as second-line treatment for stage IV or recurrent metastatic NSCLC.

Keywords: NSCLC, Docetaxel, Ramucirumab, Disease control rate, Toxicity.