

KẾT QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ KẾT HỢP PEMBROLIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN DI CĂN XA CÓ PD-L1 \geq 1%, EGFR(-), ALK(-) VÀ ROS1(-)

Phạm Thành Luân¹, Lê Hồng Minh¹, Phạm Việt Hoạt¹, Vũ Văn Bắc¹,
Nguyễn Tiến Dũng¹, Trần Khắc Chiến¹, Trần Thị Quỳnh Nga¹,
Lương Trần Quang Huy¹, Phạm Thị Như Ý¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab trong điều trị bước 1 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn xa có PD-L1 \geq 1%, EGFR(-), ALK(-) và ROS1(-): thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống không bệnh tiến triển, một số độc tính điều trị.

Đối tượng và phương pháp: BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn xa có PD-L1 \geq 1%, EGFR(-), ALK(-) và ROS1(-) được điều trị bước 1 bằng phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab từ năm 10/2019 đến 02/2023 tại Bệnh viện Quân y 175 với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ phù hợp. Nghiên cứu (NC) thuần tập, hồi cứu.

Kết quả: NC thu nhận được 52 BN với đặc điểm: tuổi trung bình 68,9 \pm 18,8; 84,6% là nam; 53,8% có PS=1 và 46,2% có PS=2; 78,8% có hút thuốc, giải phẫu bệnh loại carcinoma tế bào tuyến chiếm 78,8%, carcinoma tế bào gai chiếm 21,2%; có 48,1% BN bộc lộ PD-L1 mức thấp (1-49%) và 51,9% bộc lộ mức cao (\geq 50%); 40,4% có di căn não từ khi bắt đầu vào NC, có 03 phác đồ hóa trị được chọn gồm 02 phác đồ cho ung thư tế bào tuyến là cisplatin/pemetrexed chiếm 38,5%, carboplatin/pemetrexed chiếm 38,5% và phác đồ carboplatin/paclitaxel chiếm 23,1% cho các BN có giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gai; BN được hóa trị với số chu kì 4/5/6 với tỷ lệ lần lượt là

¹Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi: Phạm Thành Luân (dr.phamthanhluan@gmail.com)

Ngày nhận bài: 2/02/2024

Ngày phản biện: 14/3/2024

Ngày đăng: 30/3/2024

21,2%/42,3%/36,5%; tỷ lệ tuân thủ đúng phác đồ là 91,9%; độc tính độ 3 trở lên gồm thiếu máu 15,4%, giảm bạch cầu hạt 34,6%, giảm tiểu cầu 3,8%, bệnh phổi mô kẽ 3,8%. Kết cục: thời gian theo dõi trung bình 24,0 tháng, trung vị PFS = 15 tháng (khoảng tin cậy (KTC) 95%: từ 11 đến 28 tháng), trung vị OS = 23,0 tháng (KTC 95%: từ 18 đến 28 tháng), BN có mức độ biểu hiện PD-L1 cao ($\geq 50\%$) có OS và PFS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có mức độ biểu hiện PD-L1 thấp (1-49%) với Log-rank test có trị số p lần lượt là 0,003 và 0,0018.

Kết luận: Phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab trong điều trị bước 1 BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn xa có PD-L1 $\geq 1\%$, EGFR(-), ALK(-) và ROS1(-) có độc tính ở mức chấp nhận được, cải thiện sống còn trên cả OS và PFS so với hóa trị kinh điển, đặc biệt là ở các BN có mức độ biểu hiện PD-L1 cao.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, pembrolizumab.

RESULT OF PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN THE FIRST-LINE THERAPY FOR DISTANT METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER WITH PD-L1 $\geq 1\%$, EGFR(-), ALK(-) AND ROS1(-)

SUMMARY

Objectives: Evaluating the results of chemotherapy with pembrolizumab in the firstline treatment for patients with distant metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$, EGFR(-), ALK(-) and ROS1(-): overall survival, progression-free survival, treatment-related adverse events.

Subjects and methods: Patients with distant metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$, EGFR(-), ALK(-) and ROS1(-) received chemotherapy plus pembrolizumab as first-line treatment from October 2019 to Feb 2023 at Military Hospital 175 with appropriate inclusion and exclusion criteria. Cohort study, retrospective.

Results: The study enrolled 52 patients with the following characteristics: average age 68.9 \pm 18.8; 84.6% are male; 53.8% had PS=1 and 46.2% had PS=2; 78.8% are smoker; pathologic evaluation: adenocarcinoma accounted for 78.8%, squamous cell carcinoma accounted for 21.2%; 48.1% expressed PD-L1 at levels 1-49% and 51.9% showed levels $\geq 50\%$; 40.4% had brain metastases from the start of the study, there were 03 chemotherapy regimens selected including 02 regimens for adenocarcinoma: cisplatin/pemetrexed accounted for 38.5%, and carboplatin/pemetrexed regimen accounted for 38.5% and carboplatin/paclitaxel regimen accounted for 23.1% for patients with squamous cell pathology. Patients received

chemotherapy with 4/5/6 cycles with rates of 21.2%/42.3%/36.5% respectively; The rate of adherence to pembrolizumab according to the regimen was 91.9%; Grade 3 or worse adverse events include anemia 15.4%, neutropenia 34.6%, thrombocytopenia 3.8% and interstitial lung disease 3.8%. Outcomes: mean follow-up 24.0 months, median PFS = 15.0 months (95% CI: 11 to 28), median OS = 23.0 months (95% CI: 18 to 28), patients with high PD-L1 expression levels ($\geq 50\%$) had significantly higher OS and PFS than the group with low PD-L1 (1-49%) with Logranks test with p values respectively are 0.003 and 0.0018.

Conclusions: Pembrolizumab plus chemotherapy in first-line treatment for patients with distant metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$, EGFR(-), ALK(-) and ROS1(-) has acceptable toxicity, improves both OS and PFS, especially in patients with high PD-L1 expression levels.

Keywords: Non-small-cell lung cancer, pembrolizumab.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là loại ung thư phổ biến hàng đầu, theo số liệu GLOBOCAN năm 2020 trên thế giới mỗi năm có hơn 2,2 triệu người mắc mới và 1,7 triệu người tử vong, đứng hàng đầu trong tử vong do ung thư [4]. Hơn nữa, bệnh thường được phát hiện với tỷ lệ cao đã ở giai đoạn muộn. Trước đây, điều trị UTPKTBN giai đoạn di căn xa chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi có platinum và hầu như không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa các bộ đôi này [1]. Với những tiến bộ của sinh học phân tử trong bệnh lý ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng, việc khám phá ra các đột biến và các thuốc nhắm đích phân tử nhỏ giúp cho việc điều trị nhắm đích ung thư phổi đạt được những hiệu quả mang tính bước ngoặt [4]. Tuy nhiên không phải bệnh nhân (BN) nào cũng có những đột

biến gen phù hợp với các liệu pháp điều trị nhắm đích, do đó việc tìm hiểu nhằm khám phá ra những hướng điều trị phù hợp hơn cho từng nhóm BN luôn luôn được quan tâm và có nhiều khám phá mới. Một trong những khám phá đó là việc tìm ra chốt kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1. Tế bào bứu biểu hiện PD-L1 (Program (cell) death ligand 1/ phổi tử của protein chết theo chương trình 1) gắn kết vào thụ thể PD-1 (Program (cell) death 1/ protein chết tế bào theo chương trình 1) trên bề mặt tế bào lympho T, gây kìm hãm chức năng độc tế bào của lympho và giúp cho tế bào bứu lẩn tránh được hệ miễn dịch, khiến cho việc điều trị ung thư trở nên khó khăn. Thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (ICI) ra đời nhằm ngăn cản việc gắn kết của PD-L1 với PD-1 từ đó tái kích hoạt hoạt động kháng bứu của tế bào lympho T. Trong điều trị UTPKTBN giai đoạn di căn xa, không có các đột biến đích thường

gấp (EGFR, ALK, ROS1,...), nhiều thử nghiệm lâm sàng với các thuốc điều trị miễn dịch theo cơ chế trên (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab,...) đã chứng minh được hiệu quả điều trị và được khuyến cáo mạnh mẽ trong các hướng dẫn quốc tế [4]. Ngoài điều trị đơn trị, việc NC kết hợp đồng thời hóa trị với thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch đã đưa lại những hiểu biết mới về cơ chế của điều trị cũng như chứng minh được hiệu quả thực tế của phác đồ kết hợp này trên nhiều tiêu chí như: tăng tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ [5],[6],[7]..

Tại Việt Nam, phác đồ hóa trị kết hợp thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch pembrolizumab trong điều trị UTPKTBN đã được Bộ y tế chấp thuận từ năm 2019. Tuy đã có một số NC đánh giá độc tính và hiệu quả của phác đồ này nhưng hầu hết là các NC có cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn hoặc chỉ là một phân nhóm trong một NC điều trị miễn dịch với nhiều bước và nhiều cách phối hợp, vì vậy chúng tôi tiến hành NC với tên: “Đánh giá kết quả của phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab trong điều trị bước một bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn xa có PD-L1 \geq 1%, EGFR(-), ALK(-) và ROS1(-)” với các mục tiêu cụ thể như sau:

– Đánh giá hiệu quả của phác đồ: thông qua thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS).

– Đánh giá tính an toàn: thông qua đánh giá tỷ lệ, mức độ một số độc tính của phác đồ điều trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Đối tượng nghiên cứu

Các BN UTPKTBN được điều trị bằng phác hóa trị kết hợp pembrolizumab từ 10/2019 đến 2/2023 tại Viện Ung bướu và Y học hạt nhân – BV Quân y 175 với các tiêu chuẩn lựa chọn như sau:

- Tiêu chuẩn chọn vào: Có chỉ số PS (chỉ số toàn trạng) 0-1 hoặc 2; giai đoạn IV theo AJCC-8, có kết quả sinh thiết mô bệnh học thuộc nhóm không tế bào nhỏ, có xét nghiệm giải trình tự các gen EGRF, ALK, ROS1 và không có chỉ định điều trị thuốc nhắm đích, xét nghiệm PD-L1 dương tính với tỷ lệ \geq 1%, xét nghiệm chức năng gan thận, công thức máu đủ điều kiện hóa trị.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN điều trị bước 2, thời gian từ khi bắt đầu điều trị chưa đủ 3 chu kì, hồ sơ bệnh án không ghi nhận được các thông tin trong mục tiêu NC.

1.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

NC thuần tập, hồi cứu và tiến cứu. Quy trình điều trị của BN nghiên cứu: Hội chẩn đa chuyên khoa chỉ định điều trị hóa trị kết hợp pembrolizumab; hóa trị

+ pembrolizumab: pembrolizumab pha truyền tĩnh mạch ngày 1 trong 60 phút mỗi 21 ngày, hóa trị kết hợp theo từng phác đồ mỗi 21 ngày x 4-6 chu kì; kết thúc hóa trị duy trì pembrolizumab mỗi 21 ngày. Đánh giá độc tính vào ngày 0 trước điều trị, đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 3 chu kì.

Tiêu chuẩn đánh giá:

BN được chụp CLVT toàn thân (chụp toàn bộ vùng cổ - ngực – bụng chậu) và MRI não đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 3 chu kì theo tiêu chuẩn iRECIST phiên bản 1.1 (Modified response evaluation criteria in solid tumors in

cancer immunotherapy 4 trials). Các độc tính đánh giá theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (CTCAE - Common terminology criteria for adverse events) phiên bản 2.1.

1.3. Thu thập và xử lý số liệu

Xử lý số liệu: Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1, xử lý số liệu bằng R3.6.3; các phép kiểm Log-rank được coi là có ý nghĩa thống kê nếu $p \leq 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu: NC hồi cứu, thông tin bệnh nhân được bảo mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

NC đã thu nhận được 52 bệnh nhân với các đặc điểm sau:

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ, bệnh lý và điều trị của BN

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Tổng
Tuổi	TB: 68,9±18,8 Nhỏ nhất 43 Lớn nhất 88		100	100%
Giới tính	Nam/ Nữ	44/8	84,6/15,4	100%
Hút thuốc	Có/ Không	41/11	78,8/21,2	100%
PS	1/2	28/24	53,8/46,2	100%
Mô bệnh học	Carcinoma tuyến/gai	41/11	78,8/ 21,2	100%
Di căn não	Có/Không	14/38	40,4/59,6	100%
Tỷ lệ PD-L1	Cao (50%) Thấp (1-49%)	25 27	51,9 48,1	100%
Hóa chất	Cisplatin/pemetrexed Carboplatin/pemetrexed Carboplatin/paclitaxel	20 20 12	38,5 38,5 23,0	100%
Chu kì hóa trị	4/5/6	11/22/19	21,2/42,3/36,5	100%

* *Nhận xét:*

- BN chủ yếu là nam, có hút thuốc chiếm tỷ lệ cao (78,8%) và 100% nam giới có hút thuốc.

- Loại mô bệnh học tế bào tuyến chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với loại tế bào gai, không có các loại giải phẫu bệnh khác.

- Chỉ có 3 phác đồ hóa trị được chọn, trong đó 100% BN ung thư biểu mô tuyến được hóa trị phác đồ platinum + pemetrexed, 100% bệnh nhân ung thư biểu mô gai hóa trị bằng phác đồ carboplatin/paclitaxel.

- Tất cả BN đều hóa trị được tối thiểu 4 chu kì.

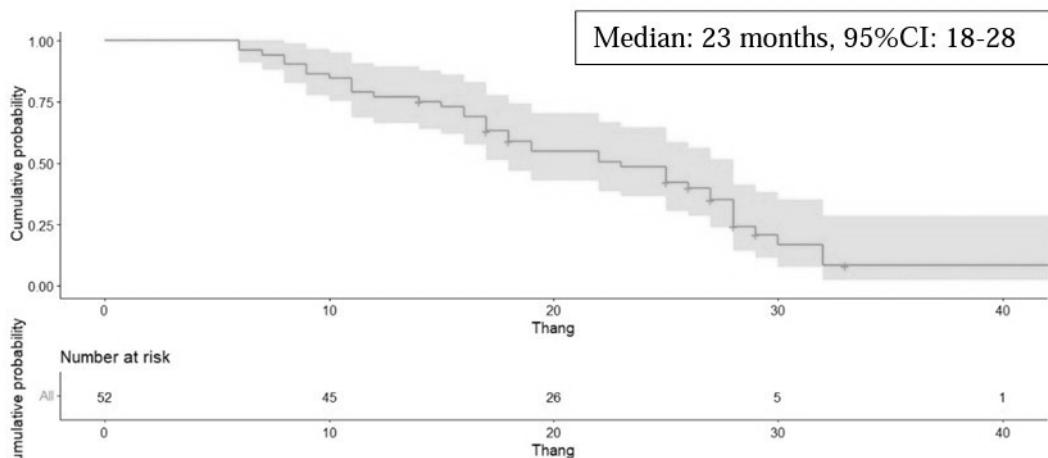
- BN có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao và thấp chiếm tỷ lệ khá tương đồng.

3.2. Kết quả điều trị

Thời gian theo dõi trung bình của BN trong NC là 24,1 tháng.

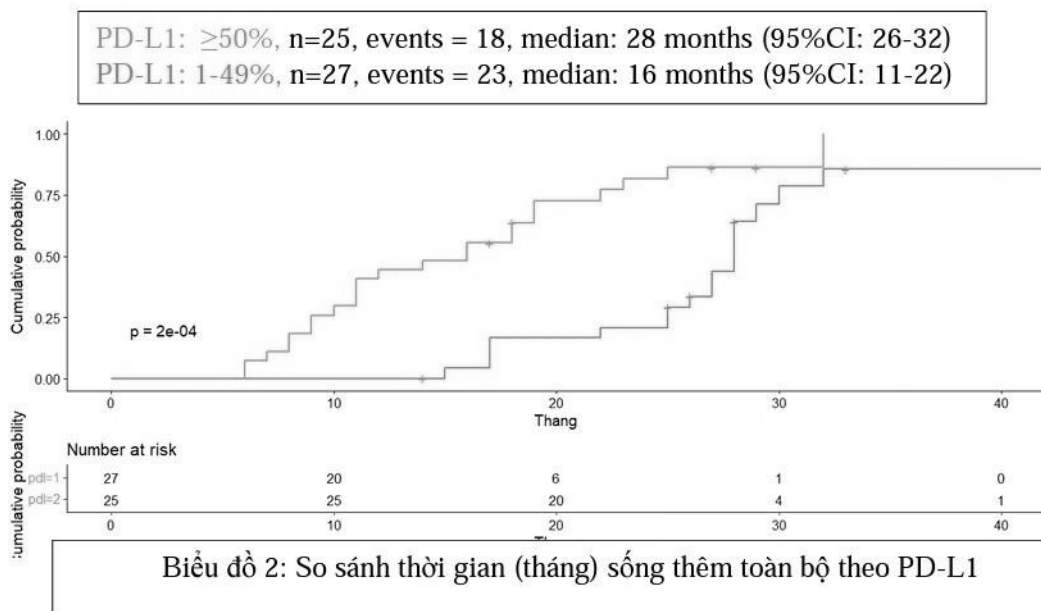
3.2.1. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và các yếu tố ảnh hưởng

* *Thời gian sống thêm toàn bộ của toàn bộ BN trong NC (tháng)*



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm toàn bộ chung (tháng)

* So sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ biểu hiện PD-L1



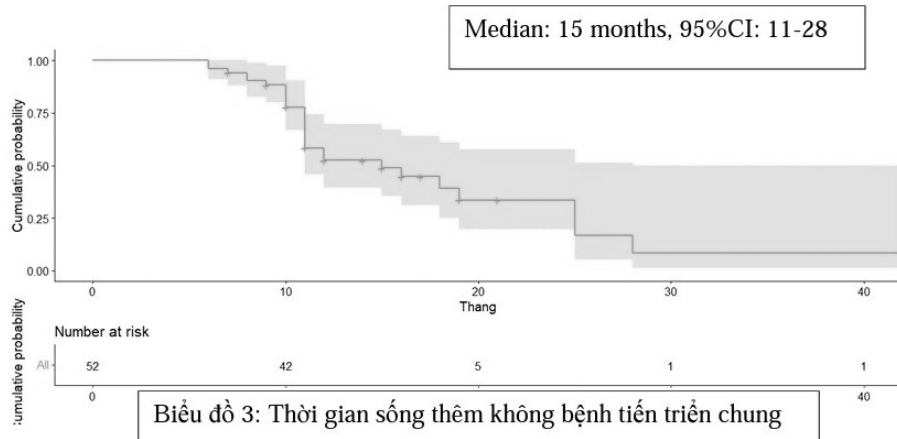
Nhận xét: BN có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao ($\geq 50\%$) giảm nguy cơ tử vong 70% so với BN có tỷ lệ bộc lộ thấp (HR: 0.30, KTC 95% từ 0,13 đến 0,67, $p=0,003$).

* So sánh thời gian sống thêm toàn bộ của BN theo một số đặc điểm khác

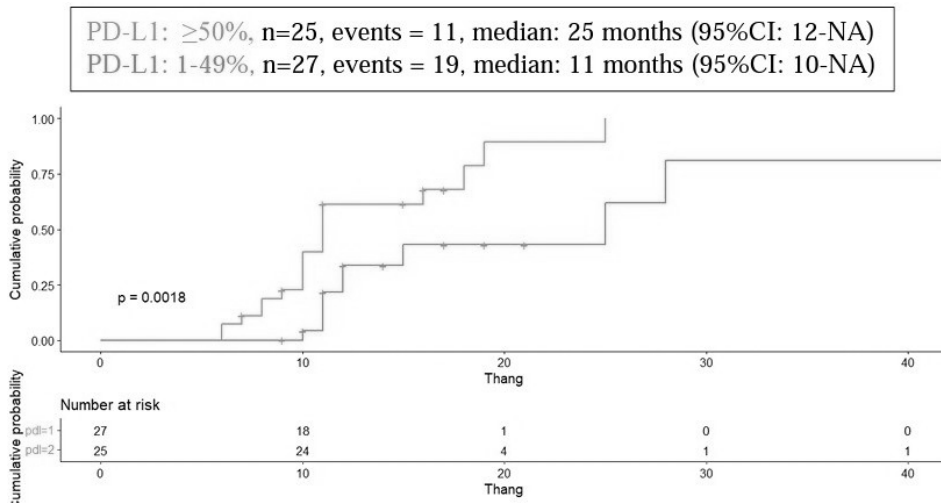
Khi sử dụng kiểm định Log-ranks test nhằm so sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo một số đặc điểm đều không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với trị số p cụ thể như sau: nam so với nữ ($p=0,83$); có hút thuốc so với không ($p=0,47$); có PS1 so với PS2 ($p=0,88$); ung thư biểu mô tế bào tuyến so với ung thư biểu mô tế bào gai ($p=0,61$); có di căn não từ đầu so với không ($p=1$); dùng 3 phác đồ hóa trị khác nhau ($p=0,83$); số chu kì hóa trị khác nhau ($p=0,7$).

3.2.2. THỜI GIAN SỐNG THÊM KHÔNG BỆNH TIẾN TRIỂN (PFS) VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

* Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của toàn bộ BN trong NC (tháng)



* So sánh thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo mức độ biểu hiện PD-L1



Biểu đồ 4: So sánh thời gian (tháng) sống thêm không bệnh tiến triển theo PD-L1

Nhận xét: BN có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao ($\geq 50\%$) giảm nguy cơ tiến triển bệnh 69% so với BN có tỷ lệ bộc lộ thấp (HR: 0.31, KTC 95% từ 0,16 đến 0,60, $p=0,0018$).

* So sánh thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo một số đặc điểm khác

Khi dùng kiểm định Log-ranks test nhằm so sánh thời gian sống thêm toàn bộ theo một số đặc điểm đều không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với trị số p cụ thể như sau: Nam so với nữ ($p=1$); có hút thuốc so với không ($p=0,5$); có PS1 so với PS2

($p=0,6$); ung thư biểu mô tế bào tuyến so với ung thư biểu mô tế bào gai ($p=0,5$), có di căn não từ đầu so với không ($p=0,8$); dùng 3 phác đồ hóa trị khác nhau ($p=0,9$); số chu kì hóa trị khác nhau ($p=0,3$).

3.2.3. Một số độc tính của điều trị

Bảng 2: Một số độc tính của điều trị

Tên độc tính		Mọi độ	Độ 3 trở lên (%)
Huyết học	Giảm BC hạt	35 (67,3)	18 (34,6)
	Thiếu máu	19 (36,5)	8 (15,4)
	Giảm tiểu cầu	8 (15,4)	2 (3,8)
Ngoài huyết học	Suy thận	7 (13,5)	0
	Tăng men gan	12 (23,0)	0
	Suy giáp	1 (1,9)	0
	Cường giáp	0	0
	Suy thượng thận	0	0
	Bệnh phổi mô kẽ	5 (9,6)	2 (3,8)

Nhận xét:

- Trong các độc tính do điều trị hay gặp nhất và độ nặng nhất là các độc tính về huyết học (bao gồm giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm tiểu cầu), 100% các độc tính này đều xảy ra trong quá trình kết hợp hóa trị và pembrolizumab, các trường hợp có độc tính độ 3 đều phải trì hoãn điều trị (bao gồm cả hóa trị và pembrolizumab).

- Các độc tính liên quan đến miễn dịch chỉ gặp 2 trường hợp bệnh phổi mô kẽ do miễn dịch và phải ngưng điều trị với pembrolizumab. Các trường hợp nhẹ (độ 1,2) được điều trị nội khoa và vẫn có thể duy trì pempbolizumab.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Tuổi trung bình BN trong NC của chúng tôi là $68,9 \pm 18,8$, BN cao tuổi nhất là 88, nhỏ nhất là 42 tuổi. Độ tuổi BN trong NC này cao hơn so với một số tác giả khác

như Nguyễn Đăng Thuận An là 59,5 tuổi [3], Lê Tuấn Anh là 60 tuổi [2], nhưng tương đương với NC KEYNOTE-189, một NC được coi như điển hình nhất về đánh giá hiệu quả phối hợp hóa trị và miễn dịch đối với BN UTPKTBN không tế bào gai là 65,0 tuổi [5].

Tỷ lệ BN nam trong NC này chiếm tỷ lệ cao (84,6%, tỷ lệ nam/nữ 5,5/1) so với nhiều NC khác, tỷ lệ nam/nữ của tác giả Nguyễn Đăng Thuận An là 2,6/1 [3], của Lê Tuấn Anh là 2,5/1 [2], nguyên nhân có thể do BV Quân y 175 tiếp nhận điều trị cho nhiều BN là quân nhân và đối tượng này chủ yếu là nam.

Về thể mô bệnh học, NC này thu

nhận cả 2 nhóm BN carcinoma tế bào tuyến (78,8%) và carcinoma tế bào gai (21,2%), khác với NC KEYNOTE-189 [5] chỉ thu nhận BN UTPKTBN dạng không phải tế bào gai, và NC KEYNOTE-407 [6] chỉ thu nhận BN carcinoma tế bào gai.

Mức độ bộc lộ PD-L1: Tỷ lệ BN bộc lộ PD-L1 mức $\geq 50\%$ (tính theo TPS) trong NC này cao hơn đáng kể so với các tác giả khác. Tuy nhiên chúng tôi không thu nhận các trường hợp có PD-L1 $< 1\%$ và không được xét nghiệm. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng quan trọng với hiệu quả của điều trị pembrolizumab qua nhiều NC.

Bảng 3: Mức độ bộc lộ PD-L1 theo một số NC (%)

NC/ PD-L1	$\geq 50\%$	1-49%	$< 1\%$	Không XN
Chúng tôi (n=52)	51,9	48,1	Không thu nhận	Không thu nhận
N.Đ.T An (n=47) [3]	25,5	53,2	10,6	12,8
Lê Tuấn Anh (n=118) [3]	21,2	45,8	33,0	
KEYNOTE-189 [5] (nhánh pembrolizumab n=410)	32,2	31,2	31,0	5,6
KEYNOTE-407 [6] (nhánh pembrolizumab=278)	26,3	37,0	34,1	2,6

4.2. Thời gian sống thêm và các yếu tố ảnh hưởng

Thời gian theo dõi trung bình của NC là 24,1 tháng. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)

tính bằng phương pháp Kaplan-Meier là 15,0 tháng (KTC 95%: từ 11,0 đến 28,0 tháng). Kết quả NC này cao hơn đáng kể so với một NC có thiết kế khá tương đồng là KEYNOTE-189 [5] (RCT phase 3, bước 1, BN UTPKTBN không tế bào

gai) ở thời điểm cập nhật 23,1 tháng theo dõi trung vị PFS là 9,0 tháng ở nhóm hóa trị + pembrolizumab (phác đồ giống với NC của chúng tôi) và 4,9 tháng ở nhóm chỉ hóa trị (HR=0,48 (KTC 95%: 0,40-0,58)). Tương tự cũng cao hơn so với NC KEYNOTE-407 [6] ở thời điểm cập nhật 5 năm theo dõi (thiết kế tương tự NV KEYNOTE-189 cho BN carcinoma tế bào gai) trung vị 8,0 tháng ở nhóm kết hợp và 5,1 tháng ở nhóm chỉ hóa trị (HR=0,62 (KTC 95%: 0,52-0,74)).

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) của NC là 23 tháng (KTC 95%: từ 18 đến 28 tháng). Kết quả có cao hơn không đáng kể so với NC KEYNOTE-189 và KEYNOTE-407 ở nhóm được dùng phác đồ kết hợp tương tự với NC của chúng tôi lần lượt là 22,0 tháng 17, 2 tháng. Ở nhóm chỉ hóa trị, trung vị này thấp hơn đáng kể là 10,7 tháng và 11,6 tháng (HR trong 2 NC lần lượt là 0,56 (KTC 95%: 0,45-0,70) và 0,71 (KTC 95%: 0,59-0,85)).

Các kết quả về OS và PFS này có thể do NC của chúng tôi chỉ chọn lựa các bệnh nhân được xếp vào nhóm PD-L1 dương tính (tỷ lệ bộc lộ $\geq 1\%$), trong khi cả 2 NC trên đều chọn cả các BN không được xét nghiệm PD-L1 và các bệnh nhân âm tính (tỷ lệ bộc lộ PD-L1 $< 1\%$). Trong khi đích điều trị của pembrolizumab chính là ngăn chặn phức hợp PD-1/PD-L1, thực tế kết quả các NC KEYNOTE 189 và 407 cũng chỉ ra nhóm BN có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 càng cao thì kết cục sống thêm càng

cao. Chính vì vậy, với các BN có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao khi không phù hợp với hóa trị (hoặc BN không đồng ý hóa trị) thì điều trị pembrolizumab đơn trị cũng là một lựa chọn có thể chấp nhận [7].

Khi đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm (OS và PFS), NC này chúng tôi ghi nhận được mức độ biểu hiện PD-L1 cao giảm được nguy cơ tiến triển bệnh 69% (HR=0,31, KTC 95%: 0,16-0,60, $p=0,0004$) và giảm 70% (HR=0,30, KTC 95%: 0,13-0,67, $p=0,003$) nguy cơ tử vong so với nhóm có biểu hiện PD-L1 thấp. Ngoài ra, không ghi nhận thấy sự ảnh hưởng của các yếu tố khác đến cả OS và PFS như loại giải phẫu bệnh, bệnh nhân có di căn não, phác đồ hóa chất và số chu kỳ, PS, giới tính. Trong khi đó, khi so sánh kết cục sống thêm của BN carcinoma tế bào gai theo NC KEYNOTE-407 có thấp hơn đáng kể so với nhóm không tế bào gai theo NC KEYNOTE-189. Có thể trong NC này tỷ lệ BN carcinoma tế bào gai chiếm tỷ lệ thấp (21,2%).

4.3. Độ tính của điều trị

Trong NC này, chúng tôi chỉ thu nhận được hạn chế một số tác dụng phụ của điều trị, không đầy đủ như các NC can thiệp KEYNOTE, tuy nhiên đã thu nhận đầy đủ các độc tính có ảnh hưởng đến việc ngưng điều trị hay tử vong. Tỷ lệ BN gặp các độc tính liên quan đến hóa trị chủ yếu là các độc tính huyết học và tỷ lệ gặp độc tính độ cao ở mức chấp nhận được và chỉ gián đoạn điều trị mà không có trường hợp

nào tử vong hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị. Với các độc tính liên quan miễn dịch, có 5 trường hợp bệnh phổi mô kẽ (một số tác giả gọi là viêm phổi miễn dịch) trong đó có 2 trường hợp độ 3 và 4, phải điều trị tích cực (bằng corticoid, kháng sinh, oxy liệu pháp) và đều không dẫn đến tử vong nhưng phải dừng điều trị vĩnh viễn. Ba trường hợp còn lại xảy ra tổn thương nặng nhất ở chu kỳ pembrolizumab thứ 5, 8 và đặc biệt là có ca ở chu kỳ thứ 32. Trong đó ca bệnh bị bệnh phổi mô kẽ ở chu kỳ 32 là một tình trạng khá đặc biệt, ca bệnh nam, 63 tuổi, carcinoma tuyến, PD-L1 60%, có di căn não, thượng thận, được điều trị pembrolizumab kết hợp carboplatin/pemetrexed, tổn thương phổi mô kẽ bắt đầu xuất hiện trên lâm sàng và hình ảnh CLVT lồng ngực từ chu kỳ thứ 31 nhận định ở độ 2, BN được ngưng pembrolizumab để điều trị bệnh phổi, lâm sàng và hình ảnh cải thiện nhanh về độ 0 sau 3 ngày điều trị corticoid và BN được dùng lại pembrolizumab, sau 10 ngày lại xuất hiện triệu chứng lâm sàng và tổn thương trên hình ảnh CLVT. Bệnh nhân được điều trị corticoid và kháng sinh hồi phục hoàn toàn, đánh giá đáp ứng bệnh hoàn toàn, do đó đã ngưng điều trị và hiện tại vẫn không tiến triển bệnh sau 48 tháng theo dõi.

5.KẾT LUẬN

Phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab có hiệu quả cao trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn di căn xa không có đột biến điều trị đích

(PFS trung vị 15,0 tháng, OS trung vị 23,0 tháng), kết quả tốt hơn ở nhóm có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao ($\geq 50\%$), độc tính ở trong phạm vi có thể chấp nhận được, tỷ lệ tuân thủ tốt, có thể áp dụng điều trị cho nhóm BN phù hợp, nên xét nghiệm PD-L1 trước điều trị để tiên lượng đáp ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ y tế, (2018), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Quyết định 4825/QĐ-BYT*, ngày 06/8/2018.

2. Lê Tuấn Anh, Vương Đình Thy Hào, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng, (2020), Mức độ biểu hiện PD-L1 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn, *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*. 5(1), tr.165-170.

3. Nguyễn Đặng Thuận An (2021), Hiệu quả và tính an toàn của các phác đồ có pembrolizumab trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, *Luận văn thạc sĩ y học ung bướu*, ĐH y dược TPHCM.

4. NCCN guideline (2023), Non small cell lung cancer, version 4.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (truy cập 11/2023).

5. Rodríguez-Abreu D, Powell S F, Hochmair M J, Gadgeel S M, et al, (2021), Pemetrexed Plus Platinum With or Without Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Metastatic Nonsquamous

NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis From KEYNOTE-189”, *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology, pp.

6. Paz-Ares, Luis et al, (2020). A Randomized , Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final

Analysis of KEYNOTE-407, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 15, Issue 10, 1657 – 1669.

7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A G, Hui R, et al, (2016), “Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer”, *New England Journal of Medicine*, 375 (19), pp. 1823-18