

THE EFFICIENCY OF CHEMOTHERPY PLUS PEMBROLIZUMAB REGIMEN IN PATIENTS WITH STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER, REAL-WORLD DATA OF THONG NHAT HOSPITAL

Tran Manh Hoang*, Do Kim Que, Nguyen Thi Hong, Pham Huu Tuyen

Thong Nhat Hospital - 1 Ly Thuong Kiet, Ward 14, Tan Binh Dist, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 05/08/2024

Revised: 19/08/2024; Accepted: 09/10/2024

ABSTRACT

Background: The primary treatment of non-mutant, unresectable advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) is mainly based on dual Platinum-based chemotherapy, adding immune checkpoint inhibitor to chemotherapy resulting in a higher response rate and survival compared with chemotherapy alone.

Objectives: Evaluation of efficacy and safety of chemotherapy in combination with Pembrolizumab regimen in patients with stage IV NSCLC without diver mutations.

Study subjects: All patients with stage IV NSCLC treated with Pembrolizumab at the Oncology Department of Thong Nhat Hospital from 1/2019 met the selection criteria.

Methods: Retrospective descriptive case series in 1/2019 and cut-off data on 1/6/2023.

Results: We enrolled 33 patients treated with chemotherapy combination pembrolizumab regimen. In this study, the response rate was 45.5%, the complete response was 8%; median time to treatment failure (TTF) 9 months; median overall survival 21 months; one case of grade 3 interstitial pneumonia, two cases of hepatitis, one case of diabetes, anemia and thrombocytopenia well controlled.

Conclusion: Treatment of stage IV NSCLC with chemotherapy combination Pembrolizumab regimen is effective and safe.

Keywords: Chemotherapy combination Pembrolizumab regimen, effective and safety, stage IV NSCLC.

*Corresponding author

Email: manhhoang.tran@gmail.com **Phone:** (+84) 909306320 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1591**

HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ PHỐI HỢP PEMBROLIZUMAB Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV DỮ LIỆU ĐỜI THỰC TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Trần Mạnh Hoàng*, Đỗ Kim Quê, Nguyễn Thị Hồng, Phạm Hữu Tuyền

Bệnh viện Thống Nhất - Số 1 Lý Thường Kiệt, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 05/08/2024

Chỉnh sửa ngày: 19/08/2024; Ngày duyệt đăng: 09/10/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV không đột biến chủ đạo chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi với Platinum, thêm tác nhân chốt chặn điểm kiểm soát miễn dịch tăng tỉ lệ đáp ứng cao hơn và sống còn bệnh không tiến triển dài hơn có ý nghĩa so với hóa trị đơn độc.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV không đột biến chủ đạo.

Đối tượng nghiên cứu: Toàn bộ bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV điều trị với Pembrolizumab tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất từ 1/2019 thỏa điều kiện chọn bệnh.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả hàng loạt ca từ tháng 1/2019, thời điểm phân tích dữ liệu ngày 1/6/2023.

Kết quả: Chúng tôi hồi cứu 33 ca sử dụng phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab. Trong nghiên cứu này tỉ lệ đáp ứng là 45,5%, đáp ứng hoàn toàn 8%; trung vị sống còn khi thất bại điều trị (mTTF) 9 tháng; trung vị sống còn toàn bộ 21 tháng; một trường hợp viêm phổi mô kẽ độ 3, hai trường hợp viêm gan, một trường hợp đái tháo đường, thiếu máu và giảm tiểu cầu kiểm soát tốt.

Kết luận: Điều trị UTPKTBN giai đoạn IV phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: Hóa trị phối hợp Pembrolizumab, hiệu quả và an toàn, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu ECOG 1594 so sánh 4 phác đồ hóa trị phối hợp Platinum với thuốc mới không có phác đồ nào tối ưu, trung vị sống còn bệnh không tiến triển (mPFS) 3,1 - 3,7 tháng; trung vị sống còn toàn bộ (mOS) 7,4 - 8,1 tháng; tỉ lệ đáp ứng khoảng 20% [1]. Sự phát triển trong lãnh vực sinh học phân tử giúp hiểu rõ hơn về đường dẫn truyền trong tế bào bướu thúc đẩy sự tăng trưởng bướu và di căn. Các khám phá này nhanh chóng dẫn đến sự phát triển các thuốc nhắm trúng đích như EGFR TKIs, ALK TKIs,... và các kháng thể đơn dòng.

Điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab...) đã được nghiên cứu trên nhiều loại ung thư khác nhau đặc biệt khi có biểu hiện PD-L1, MSI-H hay dMMR [2,3]. Những bệnh nhân (BN) có mức độ biểu hiện PD-L1

(Programmed death ligand 1) $\geq 1\%$, Pembrolizumab có thể thay thế hóa trị độc tế bào ở bước một; thêm Pembrolizumab vào hóa trị đáp ứng (ORR) cao hơn và sống còn bệnh không tiến triển dài hơn có ý nghĩa so với hóa trị đơn độc [4].

Tại Việt Nam điều trị với ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được chấp thuận vài năm gần đây, tuy nhiên số lượng BN chưa nhiều và cũng có ít tổng kết; chúng tôi làm đề tài này đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ phối hợp hóa trị với tác nhân ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab ở BN UTPKTBN giai đoạn IV.*

*Tác giả liên hệ

Email: manhhoang.tran@gmail.com Điện thoại: (+84) 909306320 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1591>

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hồi cứu tất cả BN UTPKTBN giai đoạn IV điều trị hóa trị phối hợp Pembrolizumab tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2023.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** BN UTPKTBN giai đoạn IV không có đột biến gen EGFR-ALK-ROS1 điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hóa chất phối hợp Pembrolizumab.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Pembrolimab đơn trị, ung thư thứ 2, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn tất cả BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn. Tính đến thời điểm phân tích dữ liệu ngày 1/6/2023, chúng tôi thu được 46 BN UTPKTBN giai đoạn IV có điều trị với Pembrolizumab; loại 3 BN đơn trị, 8 BN chỉ điều trị 2 chu kỳ (ck), 1 BN vừa xong ck 2, 1 BN 2 ung thư, chúng tôi hồi cứu 33 BN.

2.3. Phương pháp điều trị

Phác đồ hóa trị biểu mô tuyến Pemetrexed 500mg/m² da + Cisplatin 75mg/m² da hoặc Carboplatin AUC=5 + Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) 4 - 6ck mỗi 3 tuần, duy trì Pemetrexed 500mg/m² + Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) ck mỗi 3 tuần tới khi đủ 35 ck hoặc độc tính không dung nạp. Phác đồ tế bào gai Paclitaxel 180mg/m²

da + Carboplatin AUC=5 + Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) 4 - 6ck mỗi 3 tuần, duy trì Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) ck mỗi 3 tuần tới khi đủ 35 ck hoặc độc tính không dung nạp hoặc BN từ chối.

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, đánh giá độc tính trước mỗi ck tiếp theo theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0; thời gian thất bại điều trị(TTF) từ khi bắt đầu điều trị đến khi thất bại vì bất cứ lí do gì, thời gian sống còn toàn bộ (OS) từ khi bắt đầu điều trị đến khi tử vong vì bất kì lí do gì (OS). Xét nghiệm PD-L1 với kháng thể 22C3 hoặc Sp263. Sử dụng phần mềm Excel và SPSS 20.0 thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình 69 tuổi (42 - 86), tỉ lệ nam : Nữ = 26/7 nam chiếm ưu thế 78,8%; 13/33 BN có hút thuốc hoặc mới bỏ thuốc gần đây chiếm 34,9%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng hay gặp ho và đau nhức, di căn xương và tràn dịch màng phổi hay gặp, 3 BN di căn não, 2 BN di căn gan, 1 BN tràn dịch màng tim; đa số BN di căn từ 2 cơ quan trở lên. Chỉ số hoạt động cơ thể % (PS) 0 : 1 : 2 = 15 : 58 : 27.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Tuyến: Giai (%)	Điều trị bước 1	Di căn chủ yếu	Di căn não, gan	% PS 0 : 1 : 2
81,8 : 18,2	75,8%	Xương, TDMP	15,2%	15 : 58 : 27

Có 6/33 bệnh nhân có PD-L1 ≥50%; 15/33 bệnh nhân 50%>PD-L1≥1%, 12/33 bệnh nhân PD-L1<1%.

Bảng 2. Phân tầng PD-L1, bước 2 BN đều có PD-L1>1%

% PD - L1	PD - L1 ≥ 50(cao)	50 > PD - L1 ≥ 1 (yếu)	PD - L1 < 1 (âm)
BN (%)	6 (18,2)	15 (45,5)	12 (36,3)

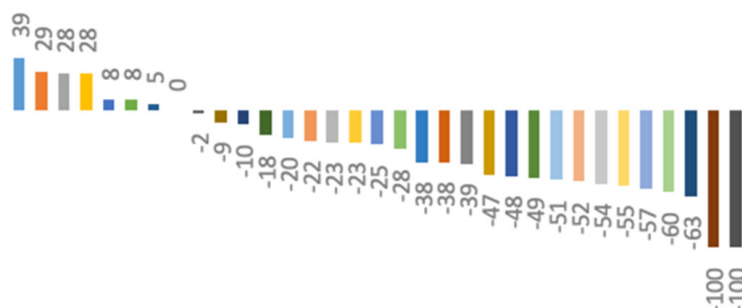
Trung bình BN điều trị Pembrolizumab 8,4ck, trung vị 6ck; BN hóa trị ít nhất 3ck, 1 BN hoàn thành 35ck; 10/33 (30%) BN dừng điều trị do chi phí, tại thời điểm nghiên cứu 17/33 (51,2%) BN đã thất bại điều trị; 28/33 BN dùng liều 200mg.

3.3. Đánh giá đáp ứng

3.3.1. Đáp ứng chủ quan

25/33 (75,8%) có giảm các triệu chứng như đau nhức xương, đau lưng, ho và hụt hơi.

3.3.2. Tỷ lệ đáp ứng

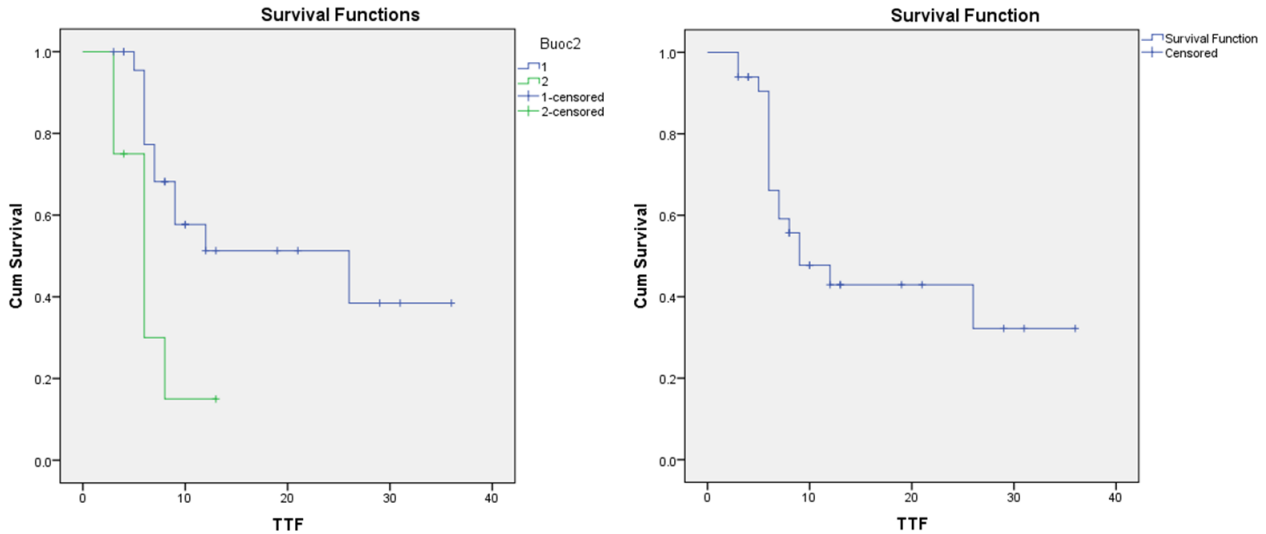


Biểu đồ 1. Mức độ đáp ứng

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) 45,5% (15/33); 6% (2/33) đáp ứng hoàn toàn; 42,2% (14/33) bệnh ổn định; 12,1% (4/33) bệnh tiến triển; %ORR bước 1 : 2 = 60 : 0; %ORR biểu mô tuyến: Giai = 48 : 33,33; %ORR PD-L1(cao : Yếu : âm) = 34 : 54 : 42.

3.3.3. Trung vị sống còn tới khi thất bại điều trị(mTTF)

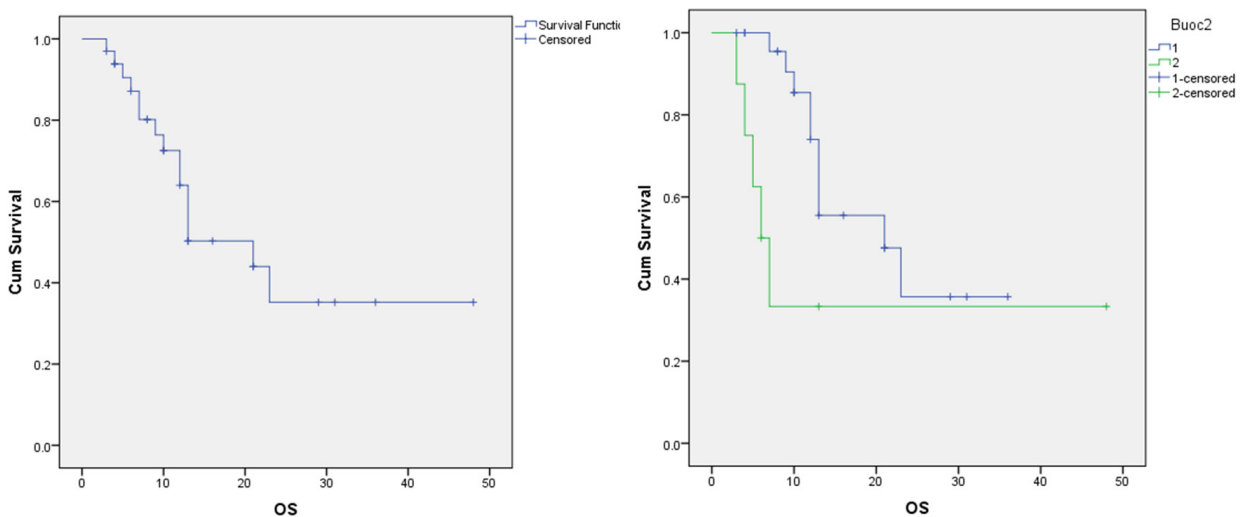
Trong nghiên cứu này có 17/33 BN tiến triển tại thời điểm phân tích, mTTF 9 tháng; mTTF bước 1: Bước sau = 26 : 6 tháng, phép kiểm Chi-square Log-Rank p = 0,012; mTTF biểu mô tuyến: Tế bào gai = 12 : 6 tháng p = 0,052; mTTF theo mức độ PD-L1 (cao : Yếu : âm) = 8 : 12 : NR tháng (NR: Chưa tính được).



Biểu đồ 2. Sống còn tới khi thất bại điều trị

3.3.4. Trung vị sống còn toàn bộ (mOS)

Trong NC này mOS 21 tháng, mOS bước 1:bước sau = 21: 6 tháng kiểm định Chi-Square Log-Rank p = 0,045; mOS biểu mô tuyến : Giai = 23 : 12 tháng p = 0,071; mOS theo mức độ PD-L1 (cao : Yếu : âm) = 12 : 23 : 13 tháng p = 0,593.



Biểu đồ 3. Sống còn toàn bộ

3.4. Độc tính

3.4.1. Viêm phổi mô kẽ

Một BN (3%) có triệu chứng viêm phổi mô kẽ, BN đáp ứng tốt với corticoids uống và oxy sau 2 ngày, cai oxy và corticoid sau 1 tháng, sau đó BN không điều trị đặc hiệu ung thư và tử vong sau 4 tháng tiếp theo.

3.4.2. Tăng men gan

Trong nghiên cứu này có 2 ca tăng men gan không có triệu chứng (6%), men gan về bình thường khi ngưng điều trị; 1 ca tăng men gan độ 4 liên quan điều trị, men gan tăng gấp 20 lần bilirubin không tăng, 1 ca tăng men gan gấp 5 lần bình thường.

3.4.3. Huyết học

- Thiếu máu giới hạn ở độ 1 và 2 chiếm 64,6%.
- Giảm bạch cầu không ghi nhận.
- Giảm tiểu cầu 1/33 BN ở độ 2 chiếm 3%.

3.4.4. Tăng đường huyết

1 ca (3%) ổn định điều trị với Metformin.

3.4.5. Ngừa

1 ca (3%) mức độ vừa phải đáp ứng tốt với Corticoid.

3.4.6. Các tác dụng ngoại ý khác

Phản ứng tiêm truyền, buồn nôn, nôn, suy giáp, nhược giáp...không ghi nhận.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tác giả Trần Đình Thanh tỉ lệ nam : Nữ = 1,4 : 1; một số nghiên cứu khác tại Việt Nam chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nam : Nữ thay đổi từ 3 : 1 – 4 : 1; khác biệt này do lựa chọn mẫu, vùng địa lý và thời điểm thực hiện nghiên cứu. Tuổi trung bình trong NC này 69 tuổi, tương tự các NC ung thư phổi khác thường gặp từ 50 - 70 tuổi.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Gadgeel và các tác giả khác đều cho rằng tình trạng đáp ứng tỉ lệ thuận với tình trạng PD-L1, tỉ lệ đáp ứng bước 1 cao hơn bước 25. Di căn não, gan, tuyến thượng thận, xương, hai phổi, TDMP thường gặp; di căn gan và não tiên lượng xấu hơn các vị trí di căn khác, cho đến nay dữ kiện về thuốc qua hàng rào máu não chỉ giới hạn ở EGFR TKIs thế hệ thứ 3; phân nhóm di căn não trong nghiên cứu Keynote 189 (Gandhi) cho thấy cũng được hưởng lợi khi phối hợp hóa trị với Pembrolizumab.

Theo Vũ Văn Vũ BN có PS tốt hơn thì có thời gian sống còn dài hơn (Log-rank 6,88 với p = 0,03). Nguyễn Tiến Sơn NC 40 BN UTPKTBN giai đoạn IV di căn xương 47,5% di căn phổi 37,5% di căn não 22,5%[6]. Trong NC này tỉ lệ di căn gan não tương tự các nghiên cứu khác.

4.3. Hiệu quả lâm sàng

Nghiên cứu này ORR 45,5%; ORR biểu mô tuyến 48% ORR tế bào gai 33,33%. Tác giả Gadgeel ORR 47,6% nhóm phối hợp, tác giả L. Paz-Ares ORR 57,9% ở nhóm phối hợp. Có sự tương đồng ở các nghiên cứu này.

Nguyễn Tiến Sơn (2023) hồi cứu 40 BN UTPKTBN giai đoạn IV, 28/40 BN (70%) hóa trị phối hợp Pembrolizumab bước 1 (5/28 BN (17,9%) PD-L1 \geq 50%) tỉ lệ ORR 60,7% (CR 10,7%) mTTF 8,6 tháng mOS chưa ghi nhận, độc tính đa số độ 1 - 2 viêm gan 15%, 3/28 BN (10,7%) viêm phổi mô kẽ độ hai, 1 BN cường giáp ổn định với thuốc kháng giáp, 1 BN suy giáp không cần điều trị, 1 BN tái hoạt lao ngoài hạch và phổi[6].

Hidehito và cộng sự (2021) ghi nhận 40 BN Nhật Bản điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV biểu mô tuyến (hóa trị + Pembrolizumab n = 25, hóa trị + giả dược n = 15) hiệu quả và an toàn tương đương dân số chung. Nhóm phối hợp hóa trị với Pembrolizumab mOS chưa ghi nhận (NR), mPFS 16,5 tháng, tỉ lệ ORR 14/25 BN (56%) (CR 1/25BN 4%)[3].

Y Cheng và cộng sự (2021) ghi nhận 125 BN Trung Hoa điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV tế bào gai (hóa trị + Pembrolizumab n = 65, hóa trị + giả dược n = 60), trung vị thời gian theo dõi 28,1 tháng (25,1 - 40,9). Nhóm hóa trị phối hợp Pembrolizumab mOS 30,1 tháng, mPFS 8,3 tháng, tỉ lệ ORR 78,5%; độc tính quản lý được, không độc tính độ 5[7].

Maki Kobayashi và cộng sự (ESMO 2021) hồi cứu 300 BN có biểu hiện PD-L1 cao \geq 50%, chia 2 nhánh đơn trị Pembrolizumab (n = 166) so với hóa trị phối hợp Pembrolizumab (n = 134). Nhóm hóa trị phối hợp Pembrolizumab ghi nhận tỉ lệ ORR 67,9% (CR 3%) mPFS 13,1 tháng phác đồ phối hợp tăng có ý nghĩa rõ trên BN có PD-L1 rất cao, BN PS = 2 có PFS ngắn hơn khi điều trị phối hợp, tại thời điểm phân tích chưa ghi nhận mOS, độc tính tương đương nhau[8].

Sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu này do nhóm BN trong các NC có mô học, tuổi, PS, mức độ PD-L1... khác nhau, ngoài ra còn do địa lý, địa điểm NC... thực hiện NC khác nhau.

4.4. Độc tính

Hóa trị gây độc tính đối với mọi bệnh nhân, đã được mô tả rõ ràng ở nhiều nghiên cứu, ảnh hưởng lên những cơ quan nhất định và tiên đoán được về mức độ và thời gian xảy ra. Ngược lại, với những hồ sơ đang có ghi nhận độc tính của thuốc điều hòa miễn dịch xảy ra trên số lượng ít bệnh nhân, có thể ảnh hưởng lên mọi cơ quan và nhất là không thể tiên đoán được, các hồ sơ ghi nhận còn thay đổi chưa nhất quán.

Trong nghiên cứu này phác đồ phối hợp an toàn.

- Các độc đã được báo cáo và kiểm soát tốt.
- Không gặp độc tính mới và độc tính độ 5.

5. KẾT LUẬN

Qua hồi cứu 33 trường hợp tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất chúng tôi thấy điều trị UTPKTBN giai đoạn IV với phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab có kết quả nhất quán với các nghiên cứu khác, độc tính kiểm soát được, không phát hiện độc tính mới. Tuy số lượng mẫu trong nghiên cứu này còn hạn chế và là nghiên cứu hồi cứu bao gồm nhiều bước nhưng đây là tiền đề cho nghiên cứu tiếp theo với số lượng lớn hơn.

6. KIẾN NGHỊ

Điều trị hóa trị UTPKTBN giai đoạn IV phối hợp Pembrolizumab:

- Nên phối hợp ngay từ ban đầu khi tổng trạng BN còn khá tốt cho đáp ứng tốt nhất, đặc biệt BN diễn tiến nhanh.

- PS = 2 trở lên, PD-L1 \geq 50% cân nhắc hạn chế phối hợp.

Xét nghiệm PD-L1 nên thực hiện thường quy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 1 2002;20[21]:4285-91. doi:10.1200/jco.2002.02.068

- [2] Gridelli C. Does chemotherapy have a role as palliative therapy for unfit or elderly patients with non-small-cell lung cancer? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. Nov 2002;38 Suppl 2:S45-50. doi:10.1016/s0169-5002(02)00357-4
- [3] Hiderito H, Nogami N, Saka H, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer science*. Aug 2021;112[8]:3255-3265. doi:10.1111/cas.14980
- [4] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. Nov 22 2018;379[21]:2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
- [5] Gadgeel M. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. in *ASCO 2019*. 2019;abstract#9013
- [6] Sơn NT. Đánh giá hiệu quả và an toàn của các phác đồ có pembrolizumab trong điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn. *Luận văn chuyên khoa 2. ĐHY dược TPHCM*; 2023.
- [7] Cheng Y, Zhang L, Hu J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO clinical and research reports*. Oct 2021;2[10]:100225. doi:10.1016/j.jtocr.2021.100225
- [8] Kobayashi M. Real World Data of First-Line Treatment With Pembrolizumab for Highly PD-L1-Expressing NSCLC. 2021: