

mổ, thời gian nằm viện chung trung bình là $9,85 \pm 3,89$ ngày. Ngắn nhất là 4 ngày, dài nhất là 22 ngày. Thời gian có thể cho ăn lại sau mổ trung bình là $3,22 \pm 1,23$ ngày. Thời gian phải dùng giảm đau tĩnh mạch sau mổ trung bình $3,28 \pm 2,53$ ngày.

Trong nghiên cứu của này, tính tới thời điểm 7/2022, trong số 49 BN UTTT thấp được PTNS tại BV Việt Đức từ 2018-2020, có 12 BN đã tử vong, 1 bệnh nhân mất liên lạc trong quá trình theo dõi. Thời gian sống thêm sau mổ của nhóm nghiên cứu trung bình là $23,92 \pm 11,22$ tháng. Tỷ lệ sống tích lũy ở thời điểm 12 tháng là 83,3%, thời điểm sống tích lũy 24 tháng là 75,4%, thời điểm sống tích lũy 36 tháng là 70,4%. Nghiên cứu khác trong nước của Mai Đình Diệu (2014) tỷ lệ sống thêm 5 năm là 84,2%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm của Leroy là 75%, của Staudache là 81%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp có thể giải thích do BN thường đến giai đoạn muộn, tuổi cao, chăm sóc dinh dưỡng sau mổ không bằng các nước phát triển.

V. KẾT LUẬN

PTNS ung thư trực tràng thấp là phẫu thuật an toàn, giúp hồi phục tốt sau mổ, đảm bảo về mặt ung thư học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):560-567.
2. Nguyễn Cường Thịnh. Nghiên cứu kết quả

3. phẫu thuật nội soi điều trị triệt căn bệnh ung thư trực tràng tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108. 2011;6:355-361.
3. **Nghiên cứu khả năng bảo tồn cơ thắt hậu môn điều trị ung thư trực tràng bằng kỹ thuật mổ nội soi.** *Tạp chí Y học lâm sàng*. 2007;23:33-35.
4. **Mai Đình Diệu.** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y dược Huế. Published online 2014.
5. **Kim N-K KYW et al.** Factors associated with local recurrence after neoadjuvant chemoradiation with total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg*.2009;33(8): 1741-1749.
6. **Van der Pas MH HE et al.** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(3):210-218.
7. **Mathias L AOS.** Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer. *MRI of Rectal Cancer*. Springer; 2010:25-47. Phan Hải Thanh PNH. Kinh nghiệm điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật nội soi. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. Published online 2009:139-145.
8. **Jaiswal et al.** Laparoscopic versus Open Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Clinical Comparative Study in a Government Hospital. *World J Gastroenterol*. Vol 6.; 2013.
9. **Karanjia ND CA et al.** Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg*. 1994; 81(8):1224-6.
10. **Nguyễn Hoàng Bắc.** Cắt Toàn Bộ Mạc Treo Trực Tràng Bằng Phẫu Thuật Nội Soi Trong Điều Trị Ung Thư Trực Tràng Thấp, *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, Tập 319, 131-138.; 2006. Nguyễn Cường Thịnh NAT. Nghiên cứu kết quả phẫu thuật nội soi điều trị triệt căn bệnh ung thư trực tràng tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108. 2011;6:355-361.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PEMBROLIZUMAB BƯỚC SAU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thị Bích Phượng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ bước sau pembrolizumab đơn trị trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn từ tháng 06/2017 đến tháng 10/2022 tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiến cứu 22 bệnh nhân

(BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị phác đồ pembrolizumab bước sau tại Bệnh viện K từ 06/2017 đến 10/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng một phần 31,8%, bệnh giữ nguyên đạt 40,9%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 72,7%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình $5,25 \pm 2,22$ tháng (2,25-22 tháng). Không có yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Tỷ lệ bệnh nhân bị cường giáp chiếm 9,1%, suy giáp chiếm 9,1%. Các độc tính đều ở độ 1. **Kết luận:** Pembrolizumab đơn trị bước sau giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn với thời gian sống thêm không tiến triển trung bình $5,25 \pm 2,22$, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 72,7%.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.12.2022

Ngày phản biện khoa học: 16.01.2023

Ngày duyệt bài: 3.2.2023

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn muộn, Bệnh viện K, pembrolizumab đơn trị.

SUMMARY

ASSESSING TREATMENT RESULTS OF SECOND-LINE PEMBROLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF RECURRENT/METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objective: Assessing the treatment results and adverse events of second-line pembrolizumab for the treatment of recurrent/metastatic non-small cell lung cancer patients at National Cancer Hospital from 06/2017 to 10/2022. **Patients and method:** Retrospective and prospective analyses of 22 patients diagnosed of recurrent/ metastatic non-small cell lung carcinoma treated with second-line pembrolizumab at National Cancer Hospital from 06/2017 to 10/2022. **Results:** Partial response rate was 31.8%, stable disease rate was 40.9%. Disease-control rate was 72.7%. Mean progression-free survival (PFS) was 5.25±2.22 months (range, 2.25-22 months). There was no significant difference in PFS among patients with clinical and subclinical features. Rates of hyperthyroidism and hypothyroidism were similar, accounted for 9.1% of cases. All grades were grade 1. **Conclusion:** Second-line pembrolizumab improved the progression-free survival for the treatment of metastatic non-small lung cancer with a mean PFS of 5.25±2.22 months and disease-control rate was 72.7%.

Keywords: Non-small cell lung cancer, recurrent/metastatic stage, National Cancer Hospital, pembrolizumab monotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc mới chiếm 15,4 % tổng số ung thư nhưng tỷ lệ tử vong lên đến 19,4 % [1-2]. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, mô bệnh học của UTP được chia làm hai nhóm chính là UTP tế bào nhỏ (TBN) và UTP không tế bào nhỏ (KTBN), trong đó UTPKTBN chiếm khoảng 80%. Trong bệnh lý UTP hai loại này có phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau [3-6].

Trước đây, điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, hóa trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu. Tuy nhiên, thời gian sống thêm tương đối thấp và gặp nhiều tác dụng không mong muốn. Các thuốc điều trị đích phân tử nhỏ của tế bào cho hiệu quả cao tuy nhiên chỉ áp dụng chọn lọc trên những bệnh nhân có đột biến và đa phần ở nhóm biểu mô tuyến. Gần đây, những tiến bộ trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn dựa trên miễn dịch đã mở ra những triển vọng mới [7]. Pembrolizumab là một thuốc ức chế

điểm kiểm soát miễn dịch, hiệu quả và tính an toàn của thuốc đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu Keynote 010 so sánh hiệu quả pembrolizumab và docetaxel trong điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, kết quả cho thấy nhóm điều trị miễn dịch cải thiện sống thêm toàn bộ và tỷ lệ đáp ứng, thời gian kéo dài đáp ứng so với nhóm hoá chất. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu tại Việt Nam phân tích trên nhóm bệnh nhân này. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: "Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ pembrolizumab bước sau trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn từ tháng 06/2017 đến tháng 10/2022 tại Bệnh viện K".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, thất bại với ít nhất một phác đồ hóa trị bộ đôi có platinum, được điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch pembrolizumab đơn trị tại bệnh viện K từ tháng 06/2017 đến tháng 10/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định UTP típ mô bệnh học không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2017) hoặc giai đoạn tái phát di căn.
- BN đã thất bại điều trị với ít nhất một phác đồ bộ đôi có platinum trước khi được điều trị với pembrolizumab.
- Có chỉ số TPS hoặc CPS > 1%
- Tuổi ≥ 18
- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1.
- Được điều trị bằng pembrolizumab ít nhất 3 chu kỳ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.
- Có hồ sơ bệnh án thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có đột biến gen EGFR hoặc đột biến gen ALK
- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.
- Bệnh nhân đã được điều trị với các liệu pháp miễn dịch trước.
- Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn.
- Bệnh nhân ghép tạng hoặc đang sử dụng các thuốc chống thải ghép.
- Bệnh nhân đang sử dụng corticoid đường toàn thân > 3ngày hoặc cần phải điều trị corticoid toàn thân hàng ngày (cho phép điều trị khi ngưng corticoid ít nhất 7 ngày trước khi điều trị pembrolizumab).

- Bệnh nhân tiền sử nhiễm HIV hoặc viêm gan B, C đang hoạt động

- Bệnh nhân có thai, cho con bú hoặc đang mắc các bệnh lý nhiễm trùng cần phải điều trị.

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

- Thời gian nghiên cứu: từ 06/2017 đến 10/2022

* Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p(1-p)}{(p\varepsilon)^2}$$

Trong đó: n = số bệnh nhân cần cho nghiên cứu. Mức tin cậy 95% (1,96)

p = 0,18: tỷ lệ đáp ứng của nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ pembrolizumab đơn trị, theo nghiên cứu KEYNOTE 010 đã công bố trên y văn thế giới.

ε là giá trị tương đối được chọn trong khoảng 0,1 - 0,4, trong nghiên cứu này chọn $\varepsilon = 0,2$.

Cỡ mẫu tối thiểu: n=22

2.3. Các bước tiến hành

* Nội dung nghiên cứu/Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

- Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng:

+ Điểm chỉ số toàn trạng ECOG.

+ Các biểu hiện lâm sàng: cải thiện triệu chứng, không cải thiện, tăng lên

- Đánh giá đáp ứng khối u trên chẩn đoán hình ảnh: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị thuốc pembrolizumab đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan (đối với bệnh nhân tử vong hoặc mất thông tin mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong hoặc mất thông tin). Phương pháp đánh giá theo phương pháp Kaplan – Meier.

- Phân tích một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

* Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản,

đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Khai thác tiền sử và bệnh sử

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: Nội soi phế quản, chụp CLVT ngực bụng, MRI não, ...

Bước 2: Điều trị hóa chất phác đồ pembrolizumab đơn trị

Giải thích cho BN về chẩn đoán bệnh, tiên lượng, phương pháp điều trị, nguy cơ, những tác dụng phụ không mong muốn, cách theo dõi phát hiện và phòng ngừa độc tính của thuốc.

Liều lượng: 2 mg/kg cân nặng hoặc liều flat dose 200mg, pha truyền tĩnh mạch, chu kỳ điều trị mỗi 3 tuần. Điều trị cho bệnh nhân bằng KEYTRUDA cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tính của thuốc không thể chấp nhận được.

Chu kỳ 21 ngày

- Các phương pháp điều trị phối hợp: xạ não trong di căn não, xạ triệu chứng (chống chèn ép, ho máu, giảm đau,...).

Bệnh nhân sau kết thúc mỗi 3 chu kỳ, hoặc khi có dấu hiệu bất thường được đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Ghi nhận một số tác dụng không mong muốn liên quan miễn dịch theo NCI 5.0.

2.4. Xử lý số liệu. Các thuật toán thống kê được sử dụng như sau:

+ Ước lượng thời gian sống thêm theo Kaplan Meier

+ Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

+ Kết quả được thể hiện trên các bảng hoặc đồ thị thích hợp, dạng tỷ lệ phần trăm (%) hoặc dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($X \pm SD$).

+ Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

2.5. Vấn đề y đức

- Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về quy trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra.

- Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 06/2017 đến 10/2022, chúng tôi tiến hành đánh giá trên 22 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị bằng phác đồ pembrolizumab đơn trị tại Bệnh viện K.

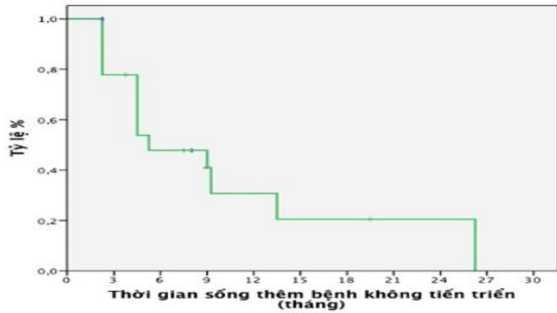
3.1. Đáp ứng điều trị với pembrolizumab

Bảng 3.1: Tỷ lệ đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	30
Đáp ứng một phần	7	31,8
Bệnh giữ nguyên	9	40,9
Bệnh tiến triển	6	27,3
Tổng	22	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng một phần 31,8%, bệnh giữ nguyên đạt 40,9% và 27,3% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 72,7%.

3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5,25±2,22 tháng, thấp nhất là 2,25 tháng, nhiều nhất là 22 tháng và chưa tiến triển tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tỷ lệ PFS thời điểm 6 tháng là 47,9%.

3.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến PFS

Bảng 3.2. Phân tích liên quan PFS và một số yếu tố liên quan

Yếu tố phân tích		Thời gian PFS trung vị (tháng)	Giá trị p
Giới tính	Nam	5,8 ± 3,2	0,53
	Nữ	6,2 ± 2,3	
Chỉ số toàn trạng	ECOG 0	7,1 ± 2,4	0,33
	ECOG 1	5,2 ± 2,1	
Mô bệnh học	Không vảy	7,6 ± 2,5	0,145
	Vảy	5,1 ± 3,31	
Đáp ứng	Có	7,2 ± 1,6	0,131
	Không	5,4 ± 1,3	

Bộc lộ PD-L1	PD-L1 ≥ 50%	8,5 ± 1,8	0,088
	PD-L1 1-49%	5,1 ± 2,4	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian trung bình PFS và các yếu tố giới tính, ECOG, mô bệnh học và tình trạng đáp ứng, tình trạng bộc lộ PD-L1.

3.4. Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

Bảng 3.3: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3 trở lên	
	n	%	n	%	n	%
Suy giáp	2	9,1	0	0	0	0
Cường giáp	2	9,1	0	0	0	0
Viêm ruột	1	4,5	0	0	0	0
Viêm phổi kẽ	0	0	0	0	0	0
Phản ứng trên da	1	4,5	0	0	0	0
Phản ứng tiêm truyền	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân bị cường giáp chiếm 9,1%, suy giáp chiếm 9,1%. Các độc tính đều ở độ 1.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi thường được phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu, tiến triển nhanh với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ ngắn, đặc biệt trong các trường hợp di căn xa nhiều cơ quan. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng một phần 31,8%, bệnh giữ nguyên đạt 40,9% và 27,3% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 72,7%. Kết quả tương tự với Keynote 010. Nhiều nghiên cứu về liệu pháp miễn dịch đã được tiến hành với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển được xem là tiêu chí đánh giá hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh. Trong nghiên cứu Keynote 010, thời gian trung vị PFS của nhóm dùng liều 2mg/kg là 3,9 tháng và nhóm dùng liều 10mg/kg là 4,0 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5,25±2,22 tháng, thấp nhất là 2,25 tháng, nhiều nhất là 22 tháng và chưa tiến triển tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tỷ lệ PFS thời điểm 6 tháng là 47,9%.

Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và giới tính. Khi phân tích mối liên quan giữa giới tính và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p = 0,53. Tuy nhiên, do số lượng bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp chênh lệch nhiều so với nam giới nên cần phân tích trên đối tượng

nghiên cứu nhiều hơn và thời gian theo dõi dài hơn. Một phân tích cộng gộp phân tích nhiều kết quả của các nghiên cứu trên thế giới về liệu pháp miễn dịch cũng chỉ ra rằng: hiệu quả của các thuốc này đạt được lớn hơn ở giới nam. Một số giả thuyết được đưa ra để giải thích cho sự khác biệt như sau. Thứ nhất, bệnh nhân nữ có tỷ lệ mắc các bệnh tự miễn cao hơn, có thể được phát hiện hoặc chưa được phát hiện ở thời điểm bệnh nhân được điều trị bằng thuốc miễn dịch, do đó tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch, là một trong các nguy cơ dẫn đến việc bắt buộc dừng điều trị. Thứ hai, tỷ lệ hút thuốc ở nữ giới thường thấp hơn nam giới nhiều lần. Hút thuốc lá là một trong các yếu tố làm tăng gánh nặng đột biến của khối u (Tumour Mutational Burden - TMB), dẫn đến nam giới thường có gánh nặng đột biến khối u cao hơn, từ đó dẫn đến tăng đáp ứng với liệu pháp miễn dịch. Ngoài ra, nữ giới có tỷ lệ mang đột biến gen EGFR cao hơn và thường không được hưởng lợi ích từ việc điều trị với các thuốc miễn dịch [1], [8].

Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thể trạng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, khác biệt về thời gian sống thêm giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của các nghiên cứu nước ngoài ghi nhận, nhóm bệnh nhân có thể trạng tốt (ECOG 0) có khả năng đạt được hiệu quả tốt hơn khi điều trị thuốc pembrolizumab, giảm được tỷ lệ bệnh tiến triển hoặc tử vong và kéo dài thời gian sống thêm so với nhóm ECOG 1.

Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thể giải phẫu bệnh. So sánh sự khác nhau về thời gian PFS giữa 2 nhóm bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy và không vảy được điều trị pembrolizumab, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả tương tự đối với nghiên cứu điều trị bước 2 Keynote 010 [5].

Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và mức độ bộc lộ PD-L1. Nghiên cứu Keynote 010 trên các bệnh nhân điều trị pembrolizumab bước 2, kết quả cho thấy thuốc giúp cải thiện thời gian PFS chỉ ở nhóm có bộc lộ PD-L1 trên 50%, và không có sự khác biệt khi so sánh với hoá trị bước 2 docetaxel ở nhóm PD-L1 1-49% [5].

Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và đáp ứng điều trị. Sau khi phân tích đáp ứng của nhóm bệnh nhân

nghiên cứu với thuốc pembrolizumab, chúng tôi thấy rằng: nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị cao hơn so với nhóm không đáp ứng với điều trị (bao gồm bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển). Tuy có sự chênh lệch rõ ràng nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,088$.

Phác đồ pembrolizumab có dung nạp tương đối tốt, và có các tác dụng không mong muốn khác so với các phác đồ hoá trị thông thường. Tỷ lệ bệnh nhân bị cường giáp chiếm 9,1%, suy giáp gặp 9,1%. Các độc tính đều ở độ 1. Không gặp các trường hợp độc tính trên hệ tạo huyết.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 22 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn được điều trị bằng pembrolizumab bước sau đơn trị, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Tỷ lệ đáp ứng 31,8% và tỷ lệ kiểm soát bệnh 72,7%.
- Trung bình thời gian PFS là $5,25 \pm 2,22$ tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Berland L, Heeke S, Humbert O, et al.** Current views on tumor mutational burden in patients with non-small cell lung cancer treated by immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 1):S71-S80.
2. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. **Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al.** Non-small cell lung cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(6):645-653; quiz 653.
4. **Forde PM, Ettinger DS.** Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13(6):745-758.
5. **Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al.** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387(10027): 1540-1550.
6. **Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al.** Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet.* 2014; 384(9948): 1109-1117.
7. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 Suppl):e341S-e368S.
8. **Wang C, Qiao W, Jiang Y, et al.** Effect of sex on the efficacy of patients receiving immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2019;8(8):4023-4031.