

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI CÙNG CỐ BẰNG DURVALUMAB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III TẠI BỆNH VIỆN K

Đoàn Thị Tuyết¹, Nguyễn Thị Thái Hòa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển của điều trị củng cố Durvalumab sau hóa xạ đồng thời (HXĐT) trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thực hiện trên 46 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIA không phẫu thuật, IIIB, IIIC chưa tiến triển sau điều trị HXĐT, sau đó được củng cố bằng Durvalumab tới 12 tháng. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nghiên cứu là $58,4 \pm 7,1$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ = 1,8/1. Thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 15,5 tháng. Viêm phổi kẽ là tác dụng không mong muốn hay gặp nhất. **Kết luận:** Nghiên cứu ghi nhận trên nhóm bệnh nhân đầu tiên điều trị củng cố Durvalumab sau HXĐT tại bệnh viện K cho kết quả khả quan về thời gian sống bệnh không tiến triển, các tác dụng không mong muốn được kiểm soát tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi, hóa xạ trị, Durvalumab

SUMMARY

INITIAL RESULT OF THE CONSOLIDATION THERAPY WITH DURVALUMAB AFTER CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY IN STAGE III NON – SMALL CELL LUNG CANCER IN PATIENTS AT K HOSPITAL

Aims: To evaluate the progression-free survival (PFS) and adverse events of consolidation therapy with Durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). **Patients and Methods:** This study included 46 patients with stage IIIA without surgery, IIIB, IIIC NSCLC who had not progressed after concurrent chemoradiotherapy, subsequently received consolidation therapy with Durvalumab for up to 12 months. **Results:** The mean age of the patients was 58.4 ± 7.1 years, male-to-female ratio of 1.8:1. The progression-free survival was 15.5 months. The most common adverse event was interstitial pneumonitis. **Conclusion:** This study on the first cohort of patients receiving Durvalumab consolidation therapy after chemoradiotherapy at K Hospital showed promising results in terms of progression-free survival, with manageable adverse effects.

Keywords: Lung cancer, chemoradiotherapy, Durvalumab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là thể bệnh phổ biến của ung thư phổi, có tỷ lệ tử vong cao. Tại Việt Nam, UTPKTBN thường phát hiện ở giai đoạn muộn. Bệnh UTPKTBN giai đoạn III gặp khoảng 22% tại thời điểm chẩn đoán ban đầu và tỷ lệ sống thêm 5 năm dao động từ 5 đến 20%, kết quả này phụ thuộc vào phương pháp điều trị. Phẫu thuật có vai trò hạn chế vì đa số các trường hợp không thể cắt bỏ triệt để. Di căn xa là thất bại thường gặp nhất đối với các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần. Đây chính là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu phối hợp hóa chất và xạ trị.

Đối với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được có thể trạng tốt, nhiều nghiên cứu đã chứng minh hóa xạ trị đồng thời (HXĐT) vượt trội so với xạ trị đơn thuần. Ngoài ra, HXĐT cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ so với hóa xạ trị tuần tự (HXTTT) dù có gia tăng độc tính viêm thực quản độ 3-4. Vì vậy, phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III có thể trạng tốt là HXĐT.

Hiện tại chưa có phác đồ hóa chất tối ưu kết hợp đồng thời với xạ trị cho UTPKTBN giai đoạn III không mổ được. Hai phác đồ hóa chất phổ biến hiện nay là etoposide-cisplatin (EP) và paclitaxel-carboplatin (PC) hàng tuần. Trong giai đoạn nhiều bệnh dịch đường hô hấp phức tạp như hiện nay, các phác đồ hoá trị nên ưu tiên việc thực hiện đơn giản, ngăn ngừa, sử dụng đường uống. Đã có một số nghiên cứu về việc HXĐT với phác đồ Vinorelbine đường uống kết hợp với Cisplatin, tuy nhiên kết quả điều trị vẫn còn nhiều hạn chế.

Năm 2017, nghiên cứu Pacific đã chứng tỏ hiệu quả của điều trị miễn dịch Durvalumab theo sau phác đồ HXĐT trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III. Kết quả thời gian sống không bệnh tiến triển là 16,8 tháng ở nhóm Durvalumab và 5,6 tháng ở nhóm giả dược. Thời gian trung bình dẫn đến tử vong hoặc di căn xa là 28,3 tháng ở nhóm Durvalumab và 16,2 tháng ở nhóm giả dược (tỷ lệ nguy cơ phân tầng, 0,53; KTC 95%, 0,41 đến 0,68).

Với những kết quả khả quan như vậy, điều trị củng cố Durvalumab sau HXĐT đã mở ra cơ hội mới cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III.

¹Bệnh viện K, cơ sở Tân Triều

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Tuyết

Email: tuyetbv@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 19.5.2025

Ngày duyệt bài: 20.6.2025

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển của điều trị củng cố Durvalumab sau hóa xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi giai đoạn III, chưa tiến triển sau điều trị HXDT theo phác đồ bộ đôi có chứa platinum, sau đó được củng cố bằng Durvalumab tới 12 tháng.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật, giai đoạn IIIB, IIIC theo phân loại AJCC/UICC 8.
- Chưa được điều trị đặc hiệu (phẫu thuật, xạ trị, hóa chất) ngoại trừ sinh thiết chẩn đoán.
- Không có xâm lấn cột sống gây chèn ép tủy sống, không có hội chứng trung thất cần phải can thiệp bằng xạ trị gấp.

- Tuổi từ trên 18 đến dưới 75 tuổi.

- Thể trạng chung tốt: PS từ 0-1 theo phân loại ECOG.

- Không có các bất thường về giải phẫu lồng ngực ảnh hưởng tới xạ trị.

- Bệnh nhân phải nhận tổng liều xạ trong phác đồ HXDT là 60Gy $\pm$ 10% (từ 54 – 66Gy).

- Bệnh nhân chưa tiến triển sau khi kết thúc HXDT.

- Kỳ vọng sống ít nhất 12 tuần.

- Xét nghiệm công thức máu và sinh hóa máu trong giới hạn cho phép điều trị.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Tiền sử bị ung thư khác.

- Tiền sử hoặc đang có bệnh tự miễn hoạt động trong vòng 2 năm trước đây.

- Bằng chứng bệnh toàn thân nghiêm trọng hoặc không kiểm soát được: bao gồm bệnh lý xuất huyết, nhiễm trùng đang hoạt động như viêm gan B, viêm gan C, HIV, suy tim sung huyết có triệu chứng, tăng huyết áp không kiểm soát, đau thắt ngực không ổn định.

- Bệnh nhân đã từng điều trị với bất kỳ thuốc anti-PD-1 hoặc anti-PD-L1 trước đây.

- Bệnh nhân từ chối hợp tác, không theo dõi được

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Xử lý số liệu. Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Dùng test chi bình phương để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ và ước tính nguy cơ OR.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p của kiểm định < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

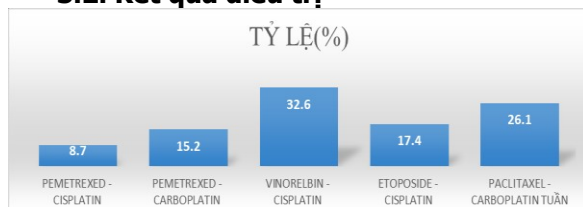
3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi		Tuổi trung bình: 58,37	
Giới	Nam	30	65,2
	Nữ	16	34,8
Toàn trạng	0-1	46	100
	2	0	0
Hút thuốc	Có	23	50
	không	23	50
Bệnh mạn tính	Có	9	19,6
	không	37	80,4
Giai đoạn bệnh	IIIA	10	22
	IIIB	25	54
	IIIC	11	24
Giải phẫu bệnh	Carcinoma tuyến	37	80,4
	Carcinoma vảy	8	17,4
	Khác	1	2,2
Đột biến gen	Không	34	73,9
	Có	12	26,1
Loại đột biến	EGFR	9	19,6
	Khác	3	6,5

Nhận xét: Tuổi trung bình của nghiên cứu là 58,37; bệnh nhân cao tuổi nhất 74 tuổi, ít tuổi nhất là 31 tuổi. 09 bệnh nhân có bệnh kèm theo, trong đó 04 bệnh nhân có bệnh tim mạch, 01 bệnh nhân tiền sử COPD, 02 bệnh nhân viêm gan mạn, 02 bệnh nhân đái tháo đường. Giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ nhiều nhất (54%). Carcinoma tuyến là giải phẫu bệnh thường gặp nhất. 12 bệnh nhân mang đột biến gen trong đó có 09 bệnh nhân mang đột biến EGFR.

3.2. Kết quả điều trị



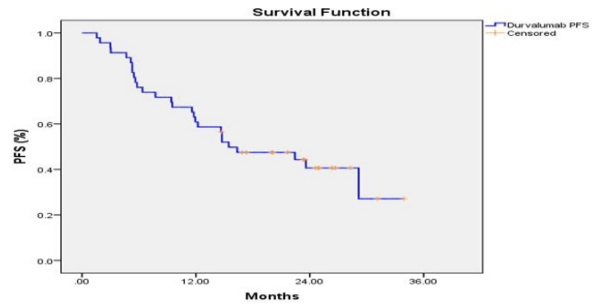
Biểu đồ 1. Tỷ lệ các phác đồ hóa chất trong hóa xạ đồng thời

Nhận xét: Phác đồ Vinorelbin – Cisplatin chiếm tỷ lệ cao nhất 32,6%, phác đồ Paclitaxel – carboplatin chiếm 26,1%, phác đồ Pemetrexed – platinum chiếm 23,9%.

Bảng 2. Đáp ứng hóa xạ đồng thời

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	4,3
Đáp ứng một phần	42	91,3
Bệnh giữ nguyên	2	4,3
Tổng	46	100

Nhận xét: 46 bệnh nhân được tuyển vào nghiên cứu đều đạt đáp ứng sau hóa xạ đồng thời, trong đó có 2 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đa số các bệnh nhân đạt đáp ứng một phần.

**Means and Medians for Survival Time**

Mean ^a				Median		
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound
19.541	1.865	15.885	23.197	15.461	4.102	7.420

Biểu đồ 3. Thời gian sống bệnh không tiến triển

Nhận xét: Thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 15,5 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Trong ung thư phổi, nhóm tuổi thường gặp nhất là trên 40 tuổi và tập trung chủ yếu từ 50 – 70 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là 58,37 tuổi, tuổi thấp nhất là 31 và cao nhất là 74 tuổi. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của tác giả Tony S. Mok và cs tuổi trung bình là 57 tuổi⁶, tác giả Lê Thu Hà tuổi trung bình 58,8 tuổi⁷. Trong đó nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 50 - 70 tuổi chiếm 77,4%, tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Văn Tình nhóm tuổi này chiếm 67,8%⁸. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam/nữ là 65,2%/34,8%, tương đồng các nghiên cứu trong nước tác giả Nguyễn Văn Tình tỷ lệ nam/nữ là 67,3%/32,7%⁸ hay tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền là 59,7%/40,3%⁹. Hút thuốc là yếu tố nguy cơ ngoại sinh hàng đầu gây ung thư phổi, những người nghiện thuốc lá có nguy cơ mắc ung thư phổi cao gấp 20 – 40 lần so với người bình thường. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ hút thuốc là 50%, tương đồng tỷ lệ hút thuốc của tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền 46,8%⁹, thấp hơn các nghiên cứu ung thư phổi tế bào nhỏ, tỷ lệ hút thuốc lên 87%.

Giai đoạn III được coi như giai đoạn tiến triển tại vùng, vì vậy hầu hết u có kích thước lớn, di căn nhiều hạch vùng, giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ nhiều nhất 54%, giai đoạn IIIC chiếm 24%, giai đoạn IIIA ít nhất chiếm 22%. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với thực tế điều trị giai đoạn III hiện nay: giai đoạn IIIB được chỉ định điều trị HXĐT nhiều nhất, một số bệnh nhân giai đoạn IIIC có thể đã điều trị toàn thân, một số bệnh nhân giai đoạn IIIA lựa chọn hóa chất tiền phẫu,

phẫu thuật. Carcinoma tuyến là thể giải phẫu bệnh hay gặp, chiếm 80,4% trong nghiên cứu này. Có 26,1% bệnh nhân phát hiện mang đột biến gen, trong đó 19,6% là đột biến EGFR. Giải thích kết quả này có một số bệnh nhân không xét nghiệm đột biến gen trước điều trị, và một số bệnh nhân khi phát hiện có đột biến gen đã từ chối điều trị miễn dịch Durvalumab củng cố sau hóa xạ đồng thời nên kết quả tỷ lệ đột biến gen trong nghiên cứu này thấp.

Hóa trị bộ đôi có chứa platinum là lựa chọn tiêu chuẩn trong phác đồ HXĐT. Lựa chọn phác đồ hóa trị phụ thuộc thể trạng người bệnh, điều kiện cung ứng thuốc, chi phí điều trị, sự ưa thích của người thầy thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi có đầy đủ các phác đồ hóa chất phổ biến hiện nay: phác đồ Paclitaxel – carboplatin hàng tuần được sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ 32,3%, sau đó là phác đồ Vinorelbin – Cisplatin chiếm 25,8%. Phác đồ Etoposide – Cisplatin dường như không còn chiếm ưu thế như trước đây, với tỷ lệ trong nghiên cứu này chỉ chiếm 19,4%, có thể do thời gian truyền dài ngày, gây nhiều khó khăn cho cả bệnh nhân và thầy thuốc.

Sau HXĐT đa số bệnh nhân đạt đáp ứng một phần chiếm 91,3%. Có 2 bệnh nhân bệnh giữ nguyên nhưng có lợi ích lâm sàng nên vẫn tiếp tục nhận điều trị củng cố Durvalumab.

Thời gian sống không bệnh tiến triển của nghiên cứu đạt 15,5 tháng. Kết quả khá tương đồng với nghiên cứu Pacific có thời gian sống không bệnh tiến triển là 16,8 tháng. Điều này cho thấy thực hành lâm sàng tại bệnh viện K bám sát các nghiên cứu. Các bác sĩ đã tư vấn và tiến hành điều trị miễn dịch củng cố sớm sau khi hóa xạ đồng thời, tuân thủ tốt liều thuốc và thời gian truyền, đánh giá và xử lý tác dụng phụ kịp thời.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu bước đầu về điều trị phác đồ củng cố Durvalumab sau hóa xạ đồng thời trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III cho thấy: Durvalumab sau hóa xạ đồng thời là phác đồ mang lại kết quả khả quan về thời gian sống bệnh không tiến triển và các tác dụng không mong muốn được kiểm soát tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn. Điều trị nội

khoa ung thư, 81-93.

2. David M Mannino, et al. Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer - UpToDate. 13/03/2019.
3. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, btr. AJCC cancer staging manual, Springer, New York. 2017
4. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1990;323(14): 940-945. doi:10.1056/NEJM199010043231403.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV BẰNG GEFITINIB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TỈNH THANH HÓA

Hoàng Thị Hà^{1,3}, Phạm Cẩm Phương^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV có đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng gefitinib. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm BN nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 63 BN UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR, điều trị bước 1 bằng gefitinib tại Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hóa từ tháng 1/2021 đến tháng 5/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 64,4. Tỷ lệ nam/nữ là 1,17/1. Tỷ lệ đột biến exon 19 và exon 21 lần lượt là 57,1% và 34,9%. 85,7% BN đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,7%. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): 35 ± 4,2 tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển PFS: 14 ± 1,9 tháng. **Kết luận:** Điều trị bước 1 BN UTPKTBN giai đoạn IV bằng gefitinib đem lại kết quả khả quan. **Từ khóa:** ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR, gefitinib.

SUMMARY

THE RESULTS OF GEFITINIB AS THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING EGFR MUTATIONS

Objectives: To describe some clinical and paraclinical features of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations. Evaluation the treatment results of gefitinib as the first-line treatment. **Subjects and methods:** A retrospective descriptive study on 63 advanced NSCLC patients harboring EGFR mutations who received

gefitinib as the first-line treatment at Thanh Hoa Oncology Hospital from January 2021 to May 2024. **Results:** The average age was 64.4. The male/female ratio was 1.17/1. The mutation rates of exon 19 and exon 21 were 57.1% and 34.9%, respectively. 85.7% of patients responded partially. The disease control rate was 93.7%. Overall survival (OS): 35 ± 4.2 months, progression free survival (PFS): 14 ± 1.9 months. **Conclusions:** Gefitinib as the first-line treatment achieved high outcomes. **Keywords:** non-small cell lung cancer, EGFR mutations, gefitinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại ung thư phổ biến trên toàn cầu, với tỷ lệ tử vong cao và ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe cộng đồng. Theo GLOBOCAN 2022, UTP là thường gặp ở cả hai giới với khoảng 2,5 triệu người mắc và 1,8 triệu người tử vong. Việt Nam cũng không nằm ngoài xu thế chung của thế giới. Năm 2022 có khoảng 24,5 ngàn trường hợp mắc mới (13,5%) và 22,5 ngàn người tử vong¹.

Theo phân loại mô bệnh học, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm phần lớn các trường hợp (85%) và thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, khiến việc điều trị trở nên khó khăn. Các phương pháp truyền thống như hóa trị và xạ trị có thể giúp kiểm soát sự phát triển bệnh nhưng hiệu quả lâu dài và tính cá thể hóa của các phác đồ này còn nhiều hạn chế. Bên cạnh đó, tác dụng ngoại ý có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của BN^{2,3}.

Với sự tiến bộ không ngừng của sinh học phân tử, các nhà nghiên cứu đã tìm ra một trong những đột biến gen quan trọng liên quan đến UTPKTBN, đó là gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Đột biến EGFR thúc đẩy sự phát triển và tăng trưởng tế bào ung thư thông

¹Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa

²Bệnh viện Bạch Mai

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Cẩm Phương

Email: phamcamphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 20.5.2025

Ngày duyệt bài: 20.6.2025