

ĐÁNH GIÁ THỜI GIAN SỐNG THÊM TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ PEMBROLIZUMAB KẾT HỢP HÓA TRỊ TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thanh Dương¹, Cấn Xuân Hạnh¹,
Nguyễn Thành Lâm², Đặng Thùy Linh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV điều trị bằng phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu có theo dõi dọc trên 63 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị với phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị tại bệnh viện Phổi Trung ương. Thời gian thực hiện từ tháng 6/2019 đến 6/2023. **Kết quả:** Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị có trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $10,91 \pm 2,22$ tháng (95%CI: 6,52 - 15,30). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm có bộc lộ PD-L1 cao hơn nhóm không bộc lộ PD-L1, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04 < 0,05$. **Kết luận:** Phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị giúp cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, Pembrolizumab, bệnh viện Phổi Trung ương

SUMMARY

EVALUATE SURVIVAL TIME OF STAGE IV NON- SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS TREATED BY PEMBROLIZUMAB COMBINED WITH CHEMOTHERAPY AT NATIONAL LUNG HOSPITAL

Objective: Evaluation of survival time in patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with Pembrolizumab regimen combined with chemotherapy. **Methods:** Cross-sectional descriptive study combined with retrospective with longitudinal follow-up on 63 patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with Pembrolizumab regimen combined with chemotherapy at the National Lung Hospital. Implementation period is from June 2019 to June 2023. **Results:** Patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with the Pembrolizumab regimen combined with chemotherapy had a median progression-free survival of 10.91 ± 2.22 months (95%CI: 6.52-15.30). The progression-free survival time between the group with PD-L1 expression was higher than the group without PD-L1 expression, this

difference was statistically significant with $p = 0.04 < 0.05$. **Conclusion:** Pembrolizumab regimen combined with chemotherapy improves survival time in patients with stage IV non-small cell lung cancer.

Keywords: Stage IV non-small cell lung cancer, Pembrolizumab, Time survival

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là nhóm phổ biến nhất ở các trường hợp ung thư phổi (chiếm 80-85%) [1]. Bệnh thường diễn biến âm thầm, các triệu chứng lâm sàng không điển hình nên thường được phát hiện khi đã ở giai đoạn muộn (giai đoạn IV). Hiệu quả điều trị hạn chế với mục tiêu chủ yếu là tăng thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (STBKTT).

Liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư đã có những thành công đáng kể bằng việc ra đời các thuốc kháng PD1 hoặc PDL 1 như pembrolizumab (Keytruda), atezolizumab (Tcentriq), durvalumab (Imfizin).... Pembrolizumab là một kháng thể IgG4, nhằm vào thụ thể protein chết theo chương trình 1 (PD-1) của tế bào lympho từ đó tác động vào con đường PD-1 / PD-L1 ngăn chặn cơ chế tự bảo vệ tế bào ung thư và do đó, cho phép hệ thống miễn dịch tiêu diệt chúng. Kết quả các nghiên cứu cho thấy việc phối hợp thêm pembrolizumab vào phác đồ hóa trị bộ đôi đã mang lại lợi ích về sống còn (OS và PFS) cũng như tỉ lệ đáp ứng điều trị (ORR) cho tất cả các người bệnh [2],[3].

Từ 2019 thuốc miễn dịch pembrolizumab đã được sử dụng kết hợp với hóa trị tại bệnh viện Phổi trung ương trong UTPKTBN, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả giúp tăng thời gian sống thêm của phác đồ này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về "Đánh giá thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ Pembrolizumab kết hợp với hóa trị tại bệnh viện Phổi Trung ương".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: tháng 6/2019 – 6/2023 tại Bv Phổi Trung ương.

2.2. Đối tượng: 63 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV đã được điều trị theo phác đồ

¹Bệnh viện Phổi Trung Ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Dương

Email: nguyenthanduong2112@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.2.2024

Ngày duyệt bài: 7.3.2024

thuốc miễn dịch Pembrolizumab kết hợp với hóa trị.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được xác nhận mô học theo tiêu chuẩn WHO 2021.
- Tuổi ≥ 18
- Tình trạng toàn thân của bệnh nhân theo thang điểm ECOG mức 0, 1
- Người bệnh không có đột biến gen EGFR, ALK, ROS1.
- Mô bệnh học có đánh giá độ bộc lộ PDL1 < 50% (phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể PDL1 22C3 PharmDx).
- Có đầy đủ xét nghiệm máu, sinh hóa máu (chức năng gan, thận) trước và sau mỗi đợt điều trị.
- Người bệnh được điều trị ít nhất 2 chu kỳ thuốc miễn dịch Pembrolizumab kết hợp hóa trị bộ đôi cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu
- Người bệnh có hồ sơ bệnh án ghi chép đầy đủ và được theo dõi sau điều trị tại bệnh viện Phổi trung ương..

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp không thỏa mãn bất kỳ tiêu chuẩn chọn lựa đối tượng nghiên cứu đã nêu ở trên.
- Các người bệnh có bệnh ung thư khác kèm theo hoặc không xác định được chắc chắn là u nguyên phát tại phổi.
- Không có kết quả mô bệnh học đầy đủ, rõ ràng.
- Hồ sơ không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu theo mẫu

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu có theo dõi dọc

2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ các bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

- Cỡ mẫu: 63 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu:

Thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án điều trị dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

Quy trình tiến hành nghiên cứu được thực hiện theo 3 bước như sau:

Bước 1: Đánh giá bệnh nhân vào nghiên cứu theo tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ

Bước 2: Với các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ, bệnh nhân được chỉ định điều trị phác đồ thuốc miễn dịch Pembrolizumab kết hợp với hóa trị.

Bước 3: Đánh giá thời gian sống thêm: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), và thời gian sống thêm toàn bộ (OS).

- Xác định các mốc thời gian: Ngày bắt đầu điều trị với pembrolizumab, ngày xuất hiện tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan, ngày có thông tin cuối cùng/bệnh nhân tử vong, ngày kết thúc nghiên cứu.

- Phương pháp đánh giá:

o Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier (phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển).

o Cách tính: là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị 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).

o Công thức:

STKTT (tháng) = (ngày bệnh tiến triển / ngày có thông tin cuối - ngày bắt đầu điều trị pembrolizumab) / 30,42.

2.6. Nhập và xử lý số liệu: Số liệu được mã hóa và xử lý trên phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0.

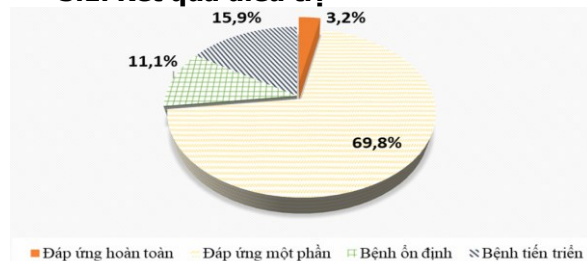
Thống kê mô tả: Biến số định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị min, max. Biến số định tính được biểu diễn dưới dạng tần số, tỷ lệ %.

Thống kê suy luận: Kiểm định so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan bằng kiểm định Log-rank.

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Mọi thông tin đối tượng cung cấp đều được đảm bảo bí mật, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

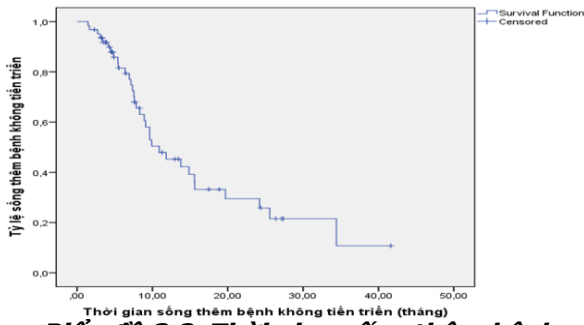
3.1. Kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng điều trị (n = 63)

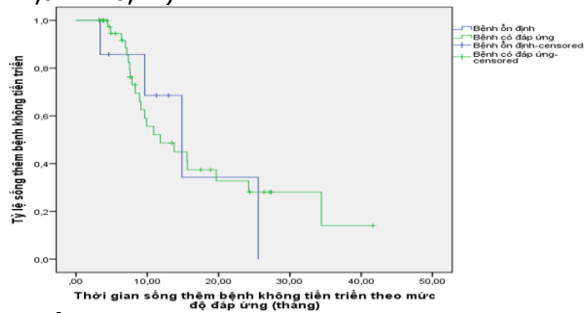
Nhận xét: Trong nghiên cứu này, có 2 BN đáp ứng hoàn toàn (3,2%), đáp ứng 1 phần có 44 trường hợp, chiếm 69,8%, số trường hợp bệnh ổn định là 7 chiếm 11,1% số bệnh nhân có bệnh tiến triển chiếm 10 trường hợp= 15,9%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,1%

3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (n=63)

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 10,9 tháng (95%CI: 5,6 - 15,3). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 16,35 ± 2,15 tháng (95%CI: 11,92 - 20,27).



Biểu đồ 3.3. Liên quan thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với mức độ đáp ứng (n=63)

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có đáp ứng với pembrolizumab có trung vị PFS là 11,83 ± 3,30 tháng (95%CI 5,36 - 18,31), tương tự so với nhóm bệnh ổn định, trung vị PFS là 14,85 ± 3,95 tháng (95%CI 7,09 - 22,62). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p = 0,96 > 0,05

Bảng 3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh theo giới tính và thể trạng (n = 63)

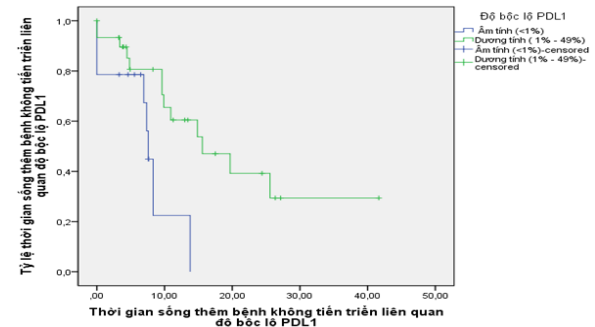
Đặc điểm		Trung vị thời gian bệnh không tiến triển (tháng)	p
Giới tính	Nam (n=49)	10,91 ± 1,43	0,463
	Nữ (n=14)	8,32 ± 4,02	
Thể trạng	ECOG 0	11,83 ± 3,87	0,347
	ECOG 1	9,63 ± 0,50	

Nhận xét: Giới tính: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nữ giới 8,32 ± 4,02 tháng (95%CI 0,45 - 16,19) thấp hơn trung vị sống thêm bệnh không tiến triển ở nam giới 10,91 ± 1,43 tháng (95%CI 8,11 - 13,71). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê p = 0,463.

- Thể trạng: Nhóm bệnh nhân có toàn trạng tốt (ECOG 0) có trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,83 ± 3,87 tháng (95%CI 4,24 - 19,42), nhóm ECOG 1 có trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,63 ± 0,50 tháng (95%CI 8,64 - 10,62). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05

Bảng 3.2. Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bệnh theo kết quả mô bệnh học, di căn não và đặc điểm bậc lộ PD-L1 (n=63)

Đặc điểm		Trung vị thời gian bệnh không tiến triển (tháng)	p
Kết quả mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến (n=52)	9,89 ± 3,05	0,974
	Ung thư biểu mô vảy (n=11)	11,83 ± 2,48	
Di căn não	Có di căn (n=6)	9,63 ± 1,25	0,454
	Không di căn (n=57)	24,22 ± 9,20	
Đặc điểm bậc lộ PD-L1	TPS 1-49% (n=30)	15,58 ± 4,84	0,004
	TPS <1% (n=15)	7,59 ± 0,48	



Biểu đồ 3.4. Liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với kết quả mô bệnh học, tình trạng di căn não và bậc lộ PF-L1 (n=63)

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm UTBM tế bào tuyến thấp hơn nhóm UTBM tế bào vảy là 9,89 ± 3,05 tháng (95%CI 3,91 - 15,88) so với 11,83 ± 2,48 tháng (95%CI 6,98 - 16,69), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0,974.

- Tình trạng di căn não: trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có di căn não là 24,2 ± 9,2 tháng (95%CI 6,19 - 42,27) so với 9,6 ± 1,2 tháng (95%CI 7,44 - 11,82) của nhóm không có di căn não. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa PFS của 2 nhóm bệnh nhân với p = 0,454.

- Đặc điểm bộc lộ PD-L1: Nhóm PDL1 (1% - 49%) có trung vị sống thêm bệnh không tiến triển $15,58 \pm 4,84$ tháng (95%CI 6,09 - 25,07) cao hơn trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm không bộc lộ PDL1 là $7,59 \pm 0,48$ tháng (95%CI 6,66 - 8,53). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê $p = 0,004 < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, trung vị thời gian STBKTT là 10,9 tháng (95%CI: 6,5 - 15,3 tháng), thời gian STBKTT trung bình là $16,09 \pm 2,13$ tháng (95%CI: 11,92 - 20,27). Thời gian STBKTT ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu KEYNOTE 407 là 6,4 tháng [3] và KEYNOTE 189 là 8,8 tháng [2]. Ngoài yếu tố số lượng bệnh nhân ít khiến số liệu rời rạc, khoảng tin cậy 95%, thời gian đánh giá định kì không chính xác như trong các thử nghiệm lâm sàng có thể ảnh hưởng đến kết quả cuối cùng. Bên cạnh nhóm điều trị kết hợp hóa chất và thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, thời gian STBKTT trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn kết quả trong nghiên cứu phác đồ pembrolizumab đơn trị của tác giả Trịnh Lê Huy là $9,6 \pm 0,84$ tháng [4]. Nghiên cứu phác đồ paclitaxel - carboplatin sử dụng trong UTPKTBN giai đoạn IV của tác giả Hàn Thị Thanh Bình cũng chỉ cho trung vị thời gian STBKTT là 5,95 tháng [5]. Phác đồ pemetrexed - cisplatin trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Việt Hà cho trung vị thời gian STBKTT là 6,09 tháng [6]. Như vậy phác đồ kết hợp pembrolizumab cùng hóa chất bộ đôi cho thời gian STBKTT cao hơn so với những phác đồ khác.

Chi phí điều trị phác đồ kết hợp pembrolizumab kết hợp với hóa trị, đặc biệt là với pemetrexed ở Việt Nam tương đối cao, do đó việc dự đoán đáp ứng điều trị với phác đồ là cần thiết để quyết định duy trì điều trị hay không. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho trung vị thời gian STBKTT ở nhóm có đáp ứng một phần trong những chu kì kết hợp đầu tiên là $11,83 \pm 3,30$ tháng (95%CI: 5,35 - 18,31) so với nhóm chỉ duy trì bệnh ổn định là $14,85 \pm 3,95$ tháng (95%CI: 7,09 - 22,61), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,960$. Các bệnh nhân sau khi điều trị 4 đến 6 chu kì kết hợp đầu tiên nếu đạt kiểm soát bệnh được điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp được thuốc. Việc lựa chọn phác đồ điều trị duy trì phụ thuộc vào nhiều yếu tố như toàn trạng của bệnh nhân, dung nạp với phác đồ đang điều trị, lựa chọn của bệnh nhân và đặc biệt là loại

phác đồ đang điều trị. Với phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa chất, điều trị duy trì với pembrolizumab kèm pemetrexed (trường hợp ung thư biểu mô không tế bào vảy) tiếp tục đến 35 chu kỳ là lựa chọn được khuyến cáo. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng rõ ràng việc điều trị duy trì pembrolizumab đến 35 chu kỳ hay tiếp tục điều trị trên 35 chu kỳ đến khi bệnh tiến triển đem lại lợi ích cao hơn. Bên cạnh đó, do giá thành của pembrolizumab khá cao và giả thuyết "trí nhớ miễn dịch" cho rằng tác dụng của pembrolizumab vẫn tồn tại khi đã ngừng điều trị.

Các bệnh nhân di căn não nhìn chung có tiên lượng xấu hơn những bệnh nhân khác do khả năng xâm nhập qua hàng rào máu não của đa số các thuốc điều trị toàn thân khá kém, tiến triển nội sọ có thể khiến bệnh nhân tử vong nhanh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù nhóm bệnh nhân không có di căn não có trung vị thời gian STBKTT là $9,63 \pm 1,12$ tháng (95%CI: 7,44 - 11,82) thấp hơn so với nhóm có di căn não $24,23 \pm 9,20$ tháng (95%CI: 6,18 - 42,26) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,454$. Giải thích điều này vì số lượng bệnh nhân có di căn não trong nghiên cứu của chúng tôi ít, có 6 bệnh nhân. Các bệnh nhân này đều được điều trị xạ não hoặc tình trạng tổn thương não ổn định trước khi vào nghiên cứu. Trong đó 4 bệnh nhân được xạ toàn não, 1 bệnh nhân xạ gamma knife còn 1 bệnh nhân tổn thương não nhỏ, chưa có dấu hiệu trên lâm sàng nên chưa can thiệp điều trị gì, chỉ theo dõi. Trong nghiên cứu KEYNOTE 189, tác giả nhận thấy trung vị thời gian STBKTT ở nhóm bệnh nhân có di căn não thấp hơn so với nhóm không di căn não [2]. Trung vị thời gian STBKTT ở nhóm di căn não điều trị kết hợp là 19,2 tháng so với nhóm đối chứng là 7,5 tháng; 95%CI: 0,24 - 0,67. Trung vị STBKTT ở nhóm không có di căn não là 22,4 tháng ở nhóm điều trị kết hợp so với 12,1 tháng ở nhóm đối chứng 95%CI: 0,46 - 0,75 ở nghiên cứu KEYNOTE 407 [3]. Mặc dù vậy, việc điều trị kết hợp miễn dịch với hóa chất vẫn đem đến lợi ích sống dù có di căn não hay không. Việc có hay không đáp ứng nội sọ với phác đồ kết hợp thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và hóa chất cần nhiều nghiên cứu hơn.

Giữa hai nhóm có hay không bộc lộ PD-L1, nhóm có bộc lộ PD-L1 có trung vị thời gian STBKTT là $15,58 \pm 4,83$ tháng (95%CI: 6,09 - 25,06), cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm không bộc lộ tình trạng bộc lộ PD-L1 là $7,59 \pm 0,47$ tháng (95%CI: 6,66 - 8,52) với $p = 0,004$. Đối với phân nhóm này, chúng tôi chỉ xét những

bệnh nhân có kết quả xét nghiệm PDL1 đầy đủ, do đó kết quả có 30 bệnh nhân có kết quả PDL1 dương tính (từ 1% đến 49%), còn lại 15 bệnh nhân có kết quả PDL1 âm tính (< 1%). Trong nghiên cứu KEYNOTE 407, phác đồ kết hợp cho lợi ích về mặt sống thêm so với phác đồ hóa chất đơn thuần ở tất cả các mức độ bộc lộ PD-L1, trung vị thời gian STBKTT giảm dần ở 3 nhóm TPS \geq 50%, TPS 1 - 49% và TPS < 1% lần lượt là 8,0 tháng, 7,2 tháng và 6,3 tháng [3]. Xu hướng này cũng tương tự ở KEYNOTE 189 [2]. Tuy nhiên lợi ích trên thời gian STBKTT chưa rõ ràng ở nhóm TPS < 1%, kết quả trung vị thời gian STBKTT là 6,1 tháng so với 5,1 tháng với 95%CI: 0,53 - 1,05. Cập nhật kết quả nghiên cứu KEYNOTE năm 2020 đã chứng minh vai trò của phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa chất so với phác đồ hóa chất đơn thuần ở nhóm TPS < 1% với trung vị thời gian STBKTT là 6,2 tháng so với 5,1 tháng; 95%CI: 0,47 - 0,89.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,974$ ở dưới nhóm mô bệnh học mặc dù trung vị thời gian STBKTT ở nhóm UTBM tế bào vảy có nhỉnh hơn nhóm UTBM tế bào tuyến, $11,83 \pm 2,47$ tháng (95%CI: 6,97 - 16,69) so với $9,89 \pm 3,05$ tháng (95%CI: 3,91 - 15,87). Kết quả trung vị thời gian STBKTT ở thể mô bệnh học ung thư biểu mô không tế bào vảy trong nghiên cứu KEYNOTE 189 [2] cao hơn thể UTBM tế bào vảy trong nghiên cứu KEYNOTE 407 (8,8 tháng so với 6,4 tháng) [3]. Nhóm ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm khoảng 20 - 30% ung thư phổi và thường có thời gian sống thêm tương đối ngắn hơn so với ung thư biểu mô không tế bào vảy. Kết quả sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ (10 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy), thời gian theo dõi chưa đủ dài nên ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Có thể nhận thấy trên lâm sàng tiên lượng ung thư biểu mô tế bào vảy kém hơn ung thư biểu mô tuyến.

Qua 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: trung vị thời gian STBKTT ở giới nam là $10,91 \pm 1,42$ tháng (95%CI: 8,11 - 13,71), nhiều hơn so với nữ giới, trung vị thời gian STBKTT là $8,32 \pm 4,02$ tháng (95%CI: 0,45 - 16,18). Sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,463 > 0,05$. 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.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị giúp cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm có bộc lộ PD-L1 cao hơn nhóm không bộc lộ PD-L1, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04 < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thandra K.C, Barsouk A, Saginala K et al** (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, 25(1), 45-52.
2. **Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G et al** (2020). Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 38(14), 1505-1517.
3. **Robinson AG, Vicente D., Tafreshi A et al** (2021). First-line pembrolizumab plus chemotherapy for patients with advanced squamous NSCLC: 3-year follow-up from KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*, 16(14):S748-S749.
4. **Trinh Le Huy, Tran Dinh Anh** (2022). Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients treated at Hanoi Medical University Hospital. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 154(6), 146-152.
5. **Hàn Thị Thanh Bình** (2014). So Sánh Đáp Ứng và Độc Tính Hoá Chất Phác Đồ Paclitaxel-Cisplatin và Etoposide-Cisplatin Trên Bệnh Nhân Ung Thư Phổi Không Tế Bào Nhỏ Giai Đoạn Tiến Triển Tại Chỗ và Di Căn Xa, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
6. **Nguyễn Việt Hà, Nguyễn Tuyết Mai** (2021). Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Pemetrexed-Cisplatin. *Tạp chí Y học Việt nam*, Tập 501, Tháng 4 - Số 1, tr. 264 - 268.