

3. **Corrales GA, S SJ, Kallakury B.** Therapeutic Penetrating Keratoplasty Using Full-Thickness Gamma-Irradiated Sterile Cornea Tissue (VisionGraft®). OW-011 Rev A. 2015.
4. **Mathews PM, Fogla R, Samavoa E, VanCourt S, Akpek EK.** Long-term clinical outcomes of keratoplasty using gamma-irradiated corneal lenticules. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1): e000396. Published 2019 Nov 10.
5. **Du N., Du N. Z., Qi C. J., et al.** (1979), "Therapeutic keratoplasty in the management of purulent corneal ulceration: report of 100 cases", pp.
6. **Sanders N.** Penetrating keratoplasty in treatment of fungus keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1970;70(1): 24-30.
7. **Killingsworth DW, Stern GA, Driebe WT, Knapp A, Dragon DM.** Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1993;100(4):534-541.
8. **Cobo LM, Coster DJ, Rice NS, Jones BR.** Prognosis and management of corneal transplantation for herpetic keratitis. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(10):1755-1759.
9. **Polack FM, Kaufman HE.** Penetrating keratoplasty in herpetic keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1972;73(6):908-913.
10. **Panda A, Kumar TS.** Prognosis of keratoplasty in viral keratitis. *Ann Ophthalmol.* 1991;23(11): 410-413.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ PEMBROLIZUMAB KẾT HỢP HÓA TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

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

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV. **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:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 61,95, tỉ lệ giới tính nam/nữ là 3,5/1, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 84,1%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 3,2%, đáp ứng một phần là 68,9% và ổn định là 11,1%. Quá trình điều trị ghi nhận bệnh nhân có gặp tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết nhưng ở mức độ nhẹ (độ 1, 2). Bệnh nhân có thể hồi phục được và tiếp tục điều trị duy trì đến hết liệu trình trị. **Kết luận:** Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị có tỉ lệ kiểm soát bệnh cao, độ an toàn chấp nhận được. **Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, Pembrolizumab, bệnh viện Phổi Trung ương

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF PEMBROLIZUMAB COMBINED WITH CHEMOTHERAPY IN THE

¹Bệnh viện Phổi Trung Ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Cần Xuân Hạnh

Email: kaxuha@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024

TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT NATIONAL LUNG HOSPITAL

Objective: Evaluate treatment results and safety of Pembrolizumab combined with chemotherapy in the treatment of stage IV non-small cell lung cancer. **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 combined with chemotherapy at the National Lung Hospital. Implementation period is from June 2019 to June 2023. **Results:** The average age of the patients was 61.95 years old, the male/female gender ratio was 3.5/1. The disease control rate was 84.1%, of which the complete response rate was 3.2%, partial response rate was 68.9% and stability rate was 11.1%. During the treatment process, the patient experienced side effects on the hematopoietic system and outside the hematopoietic system, but at a mild level (grade 1, 2). Patients can recover and continue maintenance treatment until the end of the treatment course. **Conclusion:** Stage IV non-small cell lung cancer patients treated with Pembrolizumab combined with chemotherapy have high disease control rates and acceptable safety.

Keywords: Stage IV non-small cell lung cancer, Pembrolizumab, National Lung Hospital

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh lý ung thư có tỷ lệ tử vong cao hàng đầu. Theo GLOBOCAN (2020), thế giới có hơn 2,2 triệu ca mới mắc và 1,8 triệu ca tử vong do UTP được ghi nhận mỗi năm (chiếm 18% trong tổng

số ca tử vong do ung thư) [1]. Ở Việt Nam, hàng năm ghi nhận số ca mắc và tử vong cao do ung thư phổi tương ứng là 26.262 ca mắc và 23.797 ca tử vong [2].

UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 80-85% các trường hợp UTP [3], thường được phát hiện khi đã ở giai đoạn muộn (giai đoạn III-IV). Điều trị UTPKTBN là tổng hợp của các phương pháp bao gồm: phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp toàn thân (hóa trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch), chăm sóc triệu chứng. Việc điều trị này tùy thuộc vào các giai đoạn và thể trạng chung của người bệnh.

Nghiên cứu KEYNOTE-189 đánh giá hiệu quả phác đồ phối hợp pembrolizumab với hóa trị bộ đôi gồm một thuốc platinum và pemetrexed trong điều trị bước 1 UTPKTBN không phải tế bào vảy, giai đoạn di căn, bất kể mức độ PDL-1 [4]. Nghiên cứu KEYNOTE - 407 là một nghiên cứu pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, đánh giá hiệu quả của phác đồ phối hợp pembrolizumab với hóa trị bộ đôi gồm carboplatin và paclitaxel (hoặc nab-paclitaxel) trong điều trị bước 1 UTPKTBN tế bào vảy, giai đoạn di căn, bất kể mức độ PDL1 [5]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy việc phối hợp thêm pembrolizumab vào phác đồ hóa trị bộ đôi đã giúp tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị (ORR) cho tất cả các người bệnh.

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 của phác đồ này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về *"Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ Pembrolizumab kết hợp với hóa trị trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV 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 nghiên cứu:

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 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 \geq 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, bảng câu hỏi triệu chứng 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 hiệu quả điều trị và tác dụng phụ: Đánh giá vào thời điểm đáp ứng sau 2 và 4 chu kỳ điều trị:

- Đánh giá đáp ứng điều trị: dựa theo tiêu chuẩn RECIST

- Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng một phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên

- Đánh giá tác dụng phụ: phân độ độc tính theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) trên hệ huyết học, ngoài huyết học, miễn dịch, phân độ từ 0 - 4

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.

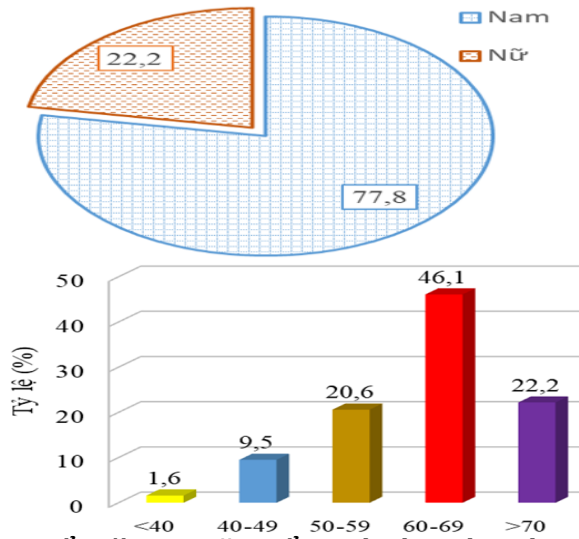
Thống kê mô tả: Biến số định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị min, max. Biến số định tính được biểu diễn dưới dạng tần số, tỷ lệ %.

Thống kê suy luận: T-test student để so sánh trung bình của biến số định lượng và test Khi bình phương hoặc Fisher exact test với biến định tính. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

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. Thông tin chung



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới tính và nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu (n = 63)

Nhận xét: Giới tính: 49 trường hợp bệnh nhân nam (77,8%) và số bệnh nhân nữ chỉ có 14 trường hợp (22,2%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1.

Nhóm tuổi: Độ tuổi mắc trung bình là 61,95 tuổi, với bệnh nhân cao tuổi nhất là 83 tuổi, thấp tuổi nhất là 36 tuổi. Tỷ lệ mắc UTPKTBN cao nhất ở nhóm 60-69 tuổi (46,1%) và thấp nhất ở nhóm < 40 tuổi (1,6%).

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n = 63)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Tiền sử hút thuốc	Không	17	27,0
	Có	46	73,0
Chỉ số toàn trạng (PS)	0	33	52,4
	1	30	47,6

Nhận xét: Tiền sử hút thuốc: Phần lớn các bệnh nhân có hút thuốc (73,0%), tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc thấp hơn (27,0%).

Chỉ số toàn trạng (PS): Tỷ lệ bệnh nhân có thể trạng tốt PS = 0 nhiều hơn các bệnh nhân thể trạng kém PS = 1 (tương ứng 52,4% so với 47,6%)

Bảng 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân nghiên cứu (n = 63)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản	Chít hẹp	15	23,8
	Sùi loét	6	9,5
	Thâm nhiễm	15	23,8
	Không tổn thương	27	42,9
Kết quả mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	52	82,5
	Ung thư biểu mô vảy	11	17,5
Đặc điểm bộc lộ PD-L1	TPS 1-49%	30	47,6
	TPS < 1%	15	23,8
	Không xác định	18	28,6
Phác đồ điều trị kết hợp	Pemetrexed-carboplatin - Pembrolizumab	13	20,6
	Paclitaxel - carboplatin - Pembrolizumab	50	79,4

Nhận xét: Hình ảnh nội soi: Trên nội soi phế quản chỉ phát hiện được 57,1% có tổn thương

Mô bệnh học: Typ ung thư biểu mô tuyến chiếm 82,5 %, ung thư biểu mô vảy là 17,5%

Bộc lộ PD-L1: Xét nghiệm PD-L1 bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, 30 bệnh nhân (47,6%) có TPS 1-49%, 15 bệnh nhân (23,8%) không bộc lộ PD-L1 (TPS < 1%).

Phác đồ điều trị: 13 bệnh nhân được điều trị với phác đồ pembrolizumab kết hợp với pemetrexed và platinum, 50 bệnh nhân điều trị với phác đồ pembrolizumab kết hợp paclitaxel và platinum.

3.2. Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ

Bảng 3.3: Kết quả điều trị cho bệnh nhân (n = 63)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	
Loại đáp ứng	Hoàn toàn (CR)	2	3,2
	Một phần (PR)	44	69,8
	Giữ nguyên (SD)	7	11,1
	Tiến triển (PD)	10	15,9
Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	53	84,1	

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%). Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 84,1%.

Bảng 3.4. Tác dụng không mong muốn của phác đồ trên hệ huyết học, gan, thận

(n = 63)

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết	Độ độc tính									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thiếu máu	46	73,0	11	17,5	5	7,9	1	1,6	0	0
Hạ bạch cầu	50	79,4	5	7,9	5	7,9	1	1,6	2	3,2
Hạ tiểu cầu	63	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Tăng AST/ALT	59	93,7	1	1,6	3	4,8	0	0	0	0

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị không ghi nhận độc tính trên hệ huyết học, gan, thận.

Thiếu máu: 27% bệnh nhân có ghi nhận tác dụng không mong muốn ở các mức độ là độ 1 (17,5%), độ 2 (7,9%), độ 3 (1,6%).

Hạ bạch cầu: 20,6% bệnh nhân có ghi nhận tác dụng không mong muốn ở các mức độ, trong đó độ 1 (7,9%), độ 2 (7,9%), độ 3 (1,6%), độ 4 (3,2%).

Tăng AST/ALT: 6,3% bệnh nhân ghi nhận, trong đó độ 1 (1,6%), độ 2 (4,8%)

Không ghi nhận trường hợp nào có giảm tiểu cầu.

Bảng 3.5. Tác dụng không mong muốn khác của phác đồ (n = 63)

Tác dụng không mong muốn	Độ độc tính									
	Không		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	61	96,8	2	3,2	0	0	0	0	0	0
Viêm phổi kẽ	62	98,4	1	1,6	0	0	0	0	0	0
Rụng tóc	16	25,4	8	12,7	39	61,9	0	0	0	0
Thần kinh ngoại biên	62	98,4	1	1,6	0	0	0	0	0	0
Nôn	53	84,1	10	15,9	0	0	0	0	0	0
Buồn nôn	49	77,8	12	19,0	2	3,2	0	0	0	0

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn phổ biến như rụng tóc (74,6%), buồn nôn (22,2%), nôn (15,9%), nhưng chỉ gặp ở mức độ nhẹ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 63 bệnh nhân UTPKTBN độ IV có độ tuổi trung bình là 61,95, trong đó thấp nhất là 36, lớn nhất là 83 tuổi và nhóm tuổi mắc sau 40 chiếm 98,4%. Tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn nữ giới (77,8% và 22,2%). Kết quả này cao hơn độ tuổi trung bình và tỷ lệ nam giới mắc bệnh trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà và cộng sự (2021) tương ứng là 57,5±10,99 và 73,2% [6]. Sự khác biệt có thể do cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn và đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân UTPKTBN đều ở giai đoạn IV, trong khi bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà và cộng sự bao gồm cả giai đoạn IIIB và IV.

Hút thuốc lá là một trong những yếu tố nguy

cơ có mối liên quan chặt chẽ với ung thư phổi. Tỷ lệ mắc ung thư phổi tăng ở nhóm đối tượng thường xuyên hút thuốc lá trong thời gian kéo dài, thậm chí cả ở nhóm đối tượng hút thuốc lá thụ động. Một nghiên cứu ở Vương quốc Anh cho thấy tỉ lệ mới mắc UTPQ ở những người hút thuốc lá là 16% và tỉ lệ này giảm xuống lần lượt còn 10%, 6%, 3% và 2% ở những người bỏ thuốc vào độ 60 tuổi, 50 tuổi, 40 tuổi và 30 tuổi [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá chiếm tỷ lệ cao (73%). Tỷ lệ này thấp hơn so với các nghiên cứu KEYNOTE (trên 80%) trong đó không ghi nhận có trường hợp nữ hút thuốc. Trong số người bệnh không hút thuốc lá, đặc biệt ở nữ giới qua điều tra chúng tôi ghi nhận hầu hết trong số họ có tình trạng hút thuốc lá thụ động. Một lý do ở Việt nam vì thói quen, phong tục nên phụ nữ ít khi hút thuốc lá, thuốc lào.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 63 bệnh nhân có thể mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến chiếm 82,5%, 11 bệnh nhân có thể mô bệnh học ung thư biểu mô tế bào vảy, chiếm 17,5%. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy (2022) [8] nhóm ung thư biểu mô tuyến cũng chiếm đa số ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn IIIC-IV. Trước những năm 1990, UTBM vảy là thể mô bệnh học hay gặp nhất, đặc biệt là ở nam giới. Hiện nay, tỷ lệ UTBM tuyến ngày càng tăng và vượt qua UTBM vảy trở thành thể mô bệnh học thường gặp nhất ở hầu hết các quốc gia, đặc biệt là ở nữ giới.

Trong nghiên cứu, có 18 bệnh nhân chiếm 28,6% không được xét nghiệm PD-L1 do bệnh phẩm không đủ. Trong 45 bệnh nhân được làm xét nghiệm PD-L1, có 30 bệnh nhân (47,6%) có TPS 1-49%, 15 bệnh nhân (23,8%) không bộc lộ PD-L1 (TPS < 1%). NCCN khuyến cáo cần xét nghiệm mức độ bộc lộ PD-L1 bằng phương pháp HMMD trước khi điều trị trên tất cả các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV dựa trên hiệu quả của phác đồ pembrolizumab. Trong các nghiên cứu KEYNOTE 407 và KEYNOTE 189, phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa chất vẫn cho đáp ứng cao hơn phác đồ hóa chất ở cả nhóm có hay không có bộc lộ PD-L1, do đó các hướng dẫn điều trị vẫn khuyến cáo điều trị pembrolizumab kết hợp hóa chất cho những trường hợp không xác định được mức độ bộc lộ PD-L1.

Đặc điểm phác đồ điều trị: Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị với hai phác đồ pembrolizumab kết hợp nhóm platinum với pemetrexed hoặc paclitaxel. Sau khi

điều trị kết hợp 4 - 6 chu kỳ đầu tiên, việc tiếp tục điều trị hóa trị bộ đôi không chứng minh được lợi ích về mặt sống thêm do đó sẽ chuyển sang điều trị duy trì. Với các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ được điều trị duy trì với pembrolizumab.

4.2. Về tỉ lệ đáp ứng. Nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) (3,2%), 44 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (PR) (chiếm 68,9%), 7 bệnh nhân duy trì bệnh ổn định (SD) (chiếm 11,1%), còn lại 10 bệnh nhân xác định bệnh tiến triển sau 2 - 6 chu kỳ kết hợp đầu tiên (chiếm 15,9%). Như vậy tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84,1%. Kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu KEYNOTE 407 với tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 83,8% trong đó 0,7% bệnh đáp ứng hoàn toàn, 54,3% bệnh nhân đáp ứng một phần và 28,8% bệnh ổn định [5]. Nghiên cứu KEYNOTE 189 cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 81,5% trong đó 0,5% đạt đáp ứng hoàn toàn, 42,2% đạt đáp ứng một phần và 38,8% bệnh nhân duy trì bệnh ổn định [4]. Có thể thấy việc đạt lui bệnh hoàn toàn ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV rất ít với tỉ lệ chưa đến 1% ở cả 2 nghiên cứu và 3,2% nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các bệnh nhân đạt đáp ứng một phần hoặc duy trì bệnh ổn định.

4.3. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết. Chất lượng cuộc sống là một yếu tố quan trọng trong quyết định điều trị UTPKTBN giai đoạn IV. Tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị là một trong những nhân tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cần cân nhắc khi lựa chọn phác đồ điều trị cho bệnh nhân. Phác đồ kết hợp 3 thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi, việc gia tăng độc tính cũng là vấn đề đáng lưu ý.

Độc tính trên hệ tạo huyết: Kết quả nghiên cứu ghi nhận có 27% bệnh nhân có xuất hiện thiếu máu với đa số trường hợp ở mức nhẹ độ 1 (17,5%), độ 2 (7,9%), có 1 bệnh nhân bị thiếu máu mức độ 3. Trong khi đó, tình trạng hạ bạch cầu ghi nhận xuất hiện ở 20,6% bệnh nhân với 3 bệnh nhân (4,8%) hạ bạch cầu mức độ 3 và 4. Không ghi nhận độc tính gây hạ tiểu cầu.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết: Tăng men gan xảy ra ở 4 bệnh nhân, trong đó có 3 bệnh nhân đều tăng men gan độ 2. Trường hợp độc tính tăng trên độ 2 cần ngừng thuốc có khả năng gây độc gan và kiểm tra các nguyên nhân có thể gây ra tăng men gan như viêm gan virus, sử dụng rượu, di căn gan tiến triển đồng thời điều trị với corticosteroid nếu nghi ngờ do thuốc ức chế

điểm kiểm soát miễn dịch.

Với tác dụng không mong muốn khác của phác đồ, các tác dụng phổ biến bao gồm rụng tóc (74,6%), buồn nôn (22,2%), nôn (15,9%). Các tác dụng không mong muốn này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình (2014) [9].

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị phác đồ Pembrolizumab kết hợp hóa trị có tỉ lệ kiểm soát bệnh là 84,1%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 3,2%, đáp ứng một phần là 68,9% và ổn định là 11,1%. Quá trình điều trị ghi nhận bệnh nhân có gặp một số tác dụng không mong muốn nhưng đa số ở mức độ nhẹ (độ 1, 2). Bệnh nhân có thể hồi phục được và tiếp tục điều trị duy trì đến hết liệu trình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Sung H, Ferlay J, Siegel R.L et al** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
- Nguyễn Văn Hiếu** (2015). *Ung Thư Học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- Thandra K.C, Barsouk A, Saginala K et al** (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, 25(1), 45-52.
- 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.
- 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.
- 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.
- Popat S, Liu S.V, Scheuer N et al** (2022). Association Between Smoking History and Overall Survival in Patients Receiving Pembrolizumab for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open*, 5(5), e2214046.
- Trịnh Lê Huy, Trần Đình Anh** (2022). Đánh giá hiệu quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR bằng Afatinib. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 155(7), tr. 75-83.
- 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.