

# TRƯỜNG HỢP UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ ĐÁP ỨNG TỐT VỚI ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH KẾT HỢP HÓA CHẤT BỘ ĐÔI

TS. NGUYỄN TIẾN QUANG - Bệnh viện K  
Thẩm định khoa học: (1) GS.TS. LÊ TRUNG HẢI  
(2) PGS.TS. NGUYỄN VĂN BA

**TÓM TẮT:** Sự phát triển và ứng dụng liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư đã và đang chứng minh hiệu quả trong việc cải thiện sống thêm cho bệnh nhân, đặc biệt với những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Hiệu quả điều trị hóa chất kết hợp với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 57 tuổi, chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, được điều trị phối hợp liệu pháp miễn dịch và hóa chất bộ đôi đạt đáp ứng và dung nạp tốt.

**Từ khóa:** Liệu pháp miễn dịch, hóa chất bộ đôi, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

**ABSTRACT:** The development and application of immunotherapy for cancer treatment has been proven, especially for patient with stage IV non-small cell lung cancer; chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors increase overall survival based on results of many trials. We report a 57-year-old female patient case, diagnosed stage IV non-small cell lung cancer, lacking a driver mutation, has a well response and tolerance after treated with pembrolizumab and platinum-doublet chemotherapy.

**Keywords:** Immunotherapy, platinum-doublet chemotherapy, non-small cell lung cancer.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Tiến Quang, Email: ntienquangbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Theo số liệu của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế năm 2018, ung thư phổi là một trong những ung thư có tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong cao hàng đầu trên thế giới [1]. Về mặt giải phẫu bệnh, ung thư phổi được chia thành hai nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (chiếm khoảng 15%) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (chiếm 85%) [2]. Có nhiều phương thức điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, như phẫu thuật, tia xạ, hóa chất, điều trị đích và gần đây được đề cập đến là vai trò của điều trị miễn dịch. Trước đây, với nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển, di căn không có đột biến gen, điều trị hóa chất là lựa chọn đầu tay. Đến nay, nhiều hướng dẫn thực hành đã thay đổi với sự ra đời của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ, chẩn đoán ban đầu là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, được điều trị bằng hóa chất phối hợp với miễn dịch và có đáp ứng tốt.

## 2. BÁO CÁO CA BỆNH.

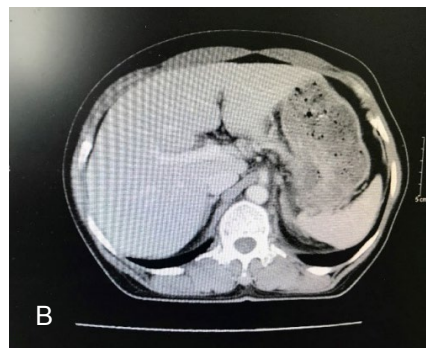
Bệnh nhân nữ 57 tuổi, tiền sử khỏe mạnh.

Tháng 11/2019, bệnh nhân không ho, không khó thở, không gầy sút cân, song tự sờ thấy hạch thượng đòn hai bên.

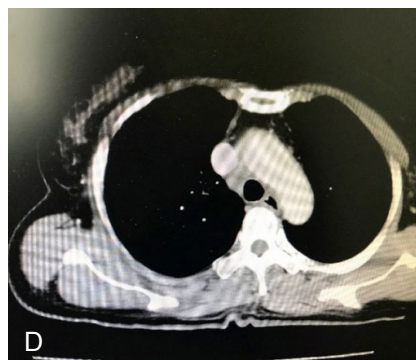
Bệnh nhân vào Bệnh viện K ngay sau đó, được khám lâm sàng, phát hiện hạch thượng đòn hai bên (kích thước lớn nhất 4 cm), ngoài ra không phát hiện bất thường tại các cơ quan khác. Bệnh nhân được sinh thiết mô hạch thượng đòn; kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch là hình ảnh di căn ung thư biểu mô tuyến từ phổi. Sinh học phân tử: EGFR (-), ALK (-), ROS1 (-), PDL-1 30%. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của bệnh nhân, phát hiện khối u tại phổi trái (kích thước 20 mm), di căn hạch thượng đòn, hạch trung thất và di căn tuyến thượng thận. Không phát hiện tổn thương nào khác trên xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não và nội soi tiêu hóa. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.

Bệnh nhân được điều trị hóa chất, phác đồ: Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) + Carboplatin (AUC 5) phối hợp với Pembrolizumab (Keytruda, 200 mg/lần) mỗi 3 tuần. Sau 3 chu kỳ điều trị, bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, có nổi ban da độ I. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính, tổn thương u, hạch trung thất và tổn thương thượng thận đáp ứng tốt (giảm 70% kích thước), chỉ điểm u trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị đến 6 chu kỳ, kết thúc vào tháng 3/2020.

Sau 6 chu kỳ điều trị, tổn thương u nguyên phát, hạch trung thất và tổn thương di căn hạch trung thất thoái triển 90%.



Hình ảnh di căn tuyến thượng thận trái (A) và thoái triển gần hoàn toàn sau 3 chu kỳ điều trị (B).



Hình ảnh di căn hạch trung thất (C) và thoái triển trên 70% sau 3 chu kỳ điều trị (D).

### 3. BÀN LUẬN.

Tế bào ung thư có nhiều cách để “trốn tránh” hệ thống miễn dịch của cơ thể. Nhờ đó, chúng sống sót, nhân lên, xâm lấn và di căn đến nhiều nơi. Một trong số đó chính là các tế bào ung thư bộc lộ trên mình những thụ thể PD-L1, trong khi trên bề mặt các tế bào T (thuộc hệ thống miễn dịch tế bào) bộc lộ kháng thể PD-1. PD-L1 khi gắn kết với PD-1 gây ức chế hoạt động của tế bào T, giúp tế bào ung thư thoát khỏi sự tấn công từ hệ thống miễn dịch. Với việc tìm ra cơ chế này, hàng loạt các kháng thể đơn dòng đã lần lượt ra đời nhằm ngăn cản sự gắn kết giữa PD-1 và PD-L1. Từ đó, giải phóng tế bào T khỏi sự ức chế của tế bào u và có thể trở lại hoạt động miễn dịch bình thường. Thay vì tấn công trực tiếp vào tế bào u như hóa chất hay thuốc điều trị đích, điều trị miễn dịch gián tiếp tiêu diệt tế bào u thông qua chính hệ thống miễn dịch của cơ thể [3]. Hiện nay, đã có nhiều thuốc miễn dịch chứng minh được hiệu quả và được đưa vào sử dụng trong lâm sàng, với nhóm ức chế PD-1 (như Pembrolizumab, Nivolumab), nhóm ức chế PDL-1 (như Atezolizumab, Durvalumab và Avelumab).

Liệu pháp điều trị đích đã thay đổi lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân có đột biến gen (EGFR, ALK...) giai đoạn tiến xa của ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng không đem lại hiệu quả trên những bệnh nhân không có đột biến gen (chiếm phần lớn trong tổng số bệnh nhân ung thư phổi không tế bào

nhỏ). Tuy nhiên, liệu pháp miễn dịch vẫn giúp thay đổi điều trị cho nhóm bệnh nhân này, cải thiện cả về thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống.

Thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE-021 đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Pembrolizumab kết hợp với Pemetrexed-carboplatin so với nhóm chỉ dùng Pemetrexed-carboplatin trong điều trị bước đầu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, không vảy với 123 bệnh nhân cho mỗi nhóm. Tính đến 1/12/2017 (thời gian theo dõi trung bình 23,9 tháng), thấy tỉ lệ đáp ứng chung (Overall response rate - ORR) là 56,7% với nhóm điều trị hóa chất + Pembrolizumab so với 30,2% của nhóm chỉ điều trị hóa chất; thời gian sống thêm không tiến triển (Progression Free Survival - PFS) được cải thiện rõ ràng ở nhóm có Pembrolizumab (HR = 0,53, 95%CI: 0,33-0,86, p = 0,0049). HR cho sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS) là 0,56 (95% CI: 0,32-0,95, p = 0,0151); tỉ lệ bệnh nhân gặp biến cố liên quan đến điều trị độ 3-5 là 41% ở nhóm có thuốc miễn dịch so với 27% ở nhóm chỉ điều trị hóa chất [4]

Một nghiên cứu khác (mù đôi, pha 3), phân ngẫu nhiên 616 bệnh nhân theo tỉ lệ 2:1 ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy, không có đột biến gen EGFR, ALK điều trị bước một, phác đồ Pemetrexed + Platinum (Cisplatin/Carboplatin) có hoặc không phối hợp với Pembrolizumab 200 mg mỗi 3 tuần cho tổng 4 chu kỳ, sau đó duy trì bằng Pemetrexed có hoặc không có Pembrolizumab

cho đến 2 năm, theo dõi trung bình sau điều trị 10,5 tháng, thấy OS tại thời điểm 1 năm là 69,2% ở nhóm có Pembrolizumab so với 49,4% ở nhóm placebo (HR: 0,49, 95%CI: 0,38-0,64,  $p < 0,001$ ). Sự cải thiện OS không tính đến tỉ lệ bộc lộ PD-L1 (có hiệu quả trên cả 3 nhóm có điểm số tỉ lệ khối u (Tumor Proportion Score - TPS)  $< 1\%$ , 1-49% và  $\geq 50\%$ ). PFS trung bình là 8,8 tháng ở nhóm Pembrolizumab + Pemetrexed-carboplatin so với 4,9 tháng ở nhóm còn lại (HR = 0,52, 95%CI: 0,43-0,64,  $p < 0,001$ ) [5]. Cả hai thử nghiệm lâm sàng đều cho thấy, kết hợp Pembrolizumab với hóa chất bộ đôi Pemetrexed-platinum trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy, không đột biến gen, chưa từng điều trị gì trước đó, giúp cải thiện cả về ORR, PFS và OS.

Từ kết quả của hai nghiên cứu trên đối với nhóm bệnh nhân loại mô bệnh học không vảy, thử nghiệm KEYNOTE-407 được thực hiện so sánh giữa nhóm điều trị hóa chất (Carboplatin + Paclitaxel/Nab-paclitaxel) có hoặc không kết hợp với Pembrolizumab trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, biểu mô vảy, không có đột biến gen, điều trị bước một, nghiên cứu được tiến hành trên 559 bệnh nhân. Kết quả cho thấy OS trung bình là 15,9 tháng ở nhóm có Pembrolizumab so với 11,3 tháng ở nhóm còn lại (HR: 0,64, 95%CI: 0,49-0,85,  $p < 0,001$ ). Lợi ích về OS cũng không tính đến phần trăm bộc lộ của PD-L1. PFS trung bình cũng được cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm có kết hợp miễn dịch. Tỉ lệ biến cố tử độ 3 trở lên tương đương ở hai nhóm (thứ tự là 69,8% và 68,2%) [6].

Từ những nghiên cứu này và một số nghiên cứu khác, Hiệp hội ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) và Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) đưa ra khuyến cáo: đối với nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không có đột biến gen EGFR hoặc ALK, nếu bệnh nhân thuộc nhóm có phần trăm bộc lộ PD-L1 cao (TPS  $\geq 50\%$ ), cả nhóm biểu mô vảy và không vảy, nên bắt đầu điều trị với Pembrolizumab đơn trị. Với những bệnh nhân có TPS  $< 50\%$ , không bộc lộ hoặc không làm xét nghiệm PD-L1, nhóm không vảy, nên khởi trị với Pembrolizumab/Carboplatin/Pemetrexed; nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy, điều trị bước một với Pembrolizumab/Carboplatin/(Paclitaxel hoặc Nab-paclitaxel) hoặc hóa chất [7], [8].

Với trường hợp bệnh nhân của chúng tôi (ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, không có đột biến gen EGFR và ALK, nhóm không vảy, với PD-L1 bộc lộ 30%), không có chống chỉ định với thuốc miễn dịch, chúng tôi đã tiến hành khởi trị ngay với phác đồ Pembrolizumab/Pemetrexed/

Carboplatin, kết quả đem lại đáp ứng tốt về giảm kích thước tổn thương và không xảy ra biến cố bất lợi nào cho bệnh nhân, tương tự như kết quả thu được từ những nghiên cứu được nêu.

#### 4. KẾT LUẬN.

Trước đây, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, không có đột biến gen, điều trị hóa chất là lựa chọn đầu tiên và duy nhất. Đến nay, với sự hiểu biết về cơ chế bệnh lí, các thuốc miễn dịch đưa vào sử dụng đã và đang cho bệnh nhân những lựa chọn điều trị mới, giúp cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân cũng như không làm gia tăng các biến cố bất lợi. Điều trị miễn dịch phối hợp với hóa chất là phác đồ ưu tiên cho bệnh nhân không thuộc nhóm bộc lộ PD-L1 cao, cho cả nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy và không vảy, đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
2. Travis W.D, Brambilla E, Nicholson A.G et al. (2015), "The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification", *J Thorac Oncol*, 10(9), 1243-1260.
3. Joshua A, Ardolino L (2019), *Immune checkpoint inhibitors in malignancy*.
4. Langer C, Gadgeel S, Borghaei H et al. (2019), "OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and Outcomes for Carboplatin and Pemetrexed With or Without Pembrolizumab for Nonsquamous NSCLC", *J Thorac Oncol*, 14(10), S216.
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. (2018), "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer", *N Engl J Med*, 378(22), 2078-2092.
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. (2018), "Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer", *N Engl J Med*, 379(21), 2040-2051.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Non small cell lung cancer version 3.2020.
8. Hanna N.H, Schneider B.J, Temin S et al. (2020), "Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update", *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, JCO1903022. □