

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỚM TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC SAU UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG ATEZOLIZUMAB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

LÊ THỊ LỆ QUYÊN
Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị thuốc Atezolizumab trong điều trị bước sau ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn từ tháng 04/2019 đến tháng 10/2021.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. Từ tháng 04/2019 đến tháng 10/2021, tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội có 16 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, không có đột biến EGFR, ALK, được điều trị Atezolizumab đơn chất bước sau. Nghiên cứu đánh giá đáp ứng điều trị trên nhóm bệnh nhân.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh đáp ứng là 25%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 68,8%, 31,2% bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $6,0 \pm 3,2$ tháng. Không có tác dụng phụ ngoại ý trầm trọng nào được ghi nhận.

Kết luận: Kết quả bước đầu điều trị Atezolizumab đơn chất trong UTPKTBN giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng cao.

Từ khoá: UTPKTBN giai đoạn muộn, điều trị Atezolizumab đơn chất.

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED - STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: the aims of our study were to investigate the initial efficacy of atezolizumab monotherapy in advance - staged non - small cell lung cancer patients.

Patients and methods: Clinical trial, retrospective study. From April 2019 to July 2021, we enrolled 16 advance - staged non-small cell lung cancer patients with no sensitizing mutation of epidermal growth factor receptor gene or translocation of the anaplastic lymphoma kinase gene at Hanoi Oncology

Hospital. All patients received atezolizumab monotherapy. Progression free survival time were determined.

Results: Response rate was 25%. Disease control rate was 68,8%, 31,2% had disease progression. Median progression free survival was $6,0 \pm 3,2$ months.

Conclusions: The initial result of atezolizumab monotherapy using in advance - staged non - small cell lung cancer show high response rate and improve progression free survival.

Keywords: Advanced - stage non-small cell lung cancer, atezolizumab.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Tại Việt Nam, ghi nhận năm 2018 tỷ lệ bệnh nhân mắc mới UTP lớn thứ hai chỉ sau ung thư gan với hơn 23 nghìn ca, chiếm 14,4% trong tất cả các loại ung thư [1].

Trước đây, điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu, giúp kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên, thời gian sống thêm vẫn không quá 12 tháng và gặp nhiều tác dụng phụ cũng như tình trạng kháng thuốc [2]. Các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào cho hiệu quả cao tuy nhiên chỉ áp dụng chọn lọc trên những bệnh nhân có đột biến và hầu hết ở nhóm ung thư biểu mô tuyến [3].

Atezolizumab là một kháng thể đơn dòng, hoạt động dựa trên cơ chế gắn kết với PD-L1 và ngăn chặn sự tương tác của nó với thụ thể PD-1 và B7.1. Điều này ngăn cản sự ức chế miễn dịch qua trung gian PD-L1/PD-1, bao gồm kích hoạt phản ứng miễn dịch chống khối u mà không gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, từ đó khôi phục đáp ứng miễn dịch chống khối u của lympho T. Atezolizumab còn được chứng minh là có hiệu quả khi điều trị đơn trị bước sau UTPKTBN cả không tế bào vảy và tế bào vảy qua nghiên cứu pha III khác là nghiên cứu OAK. Tính an toàn của Atezolizumab cũng vượt trội

Chịu trách nhiệm: Lê Thị Lệ Quyên

Email: quyen.hoh@gmail.com

Ngày nhận: 15/10/2021

Ngày phản biện: 11/11/2021

Ngày duyệt bài: 15/11/2021

hơn so với hóa trị, tỷ lệ gặp độc tính nặng hoặc nghiêm trọng độ 3, độ 4 ở nhóm được điều trị Atezolizumab là 15% (90/609) so với 43% ở nhóm còn lại (247/578) [4]. Tuy nhiên cho đến nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào báo cáo về kết quả điều trị cũng như những tác dụng mong muốn có thể gặp của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả sớm trong điều trị bước sau ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn bằng Atezolizumab tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội”, nhằm mục tiêu đánh giá đáp ứng điều trị thuốc Atezolizumab trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn từ tháng 04/2019 đến tháng 10/2021.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

16 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn muộn được điều trị đơn trị pembrolizumab tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 04/2019 đến tháng 10/2021.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn muộn: giai đoạn IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2017) hoặc giai đoạn tái phát di căn.

- Đã thất bại với ít nhất một phác đồ hóa trị trước đó có platin.

- Tuổi ≥ 18

- Được điều trị bằng Atezolizumab ít nhất 3 chu kỳ.

- Có hồ sơ bệnh án thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có đột biến EGFR, ALK

- Bệnh nhân đã được điều trị với các liệu pháp miễn dịch trước đó.

- Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn hoặc đang có tình trạng suy giảm miễn dịch.

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim độ IV, suy thận, suy gan không hồi phục,....

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

- Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: Điều trị

- Thuốc dùng trong nghiên cứu là Atezolizumab (Tecentriq), dung dịch tiêm truyền hàm lượng 1200mg/20ml của nhà sản xuất Roche.

- Liều lượng: Liều 1200 mg

- Thời gian điều trị: Đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc.

Đánh giá kết quả điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Xử lý số liệu: Nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu; sử dụng phần mềm SPSS 28.0 và các test thống kê y học.

KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu 16 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn điều trị pembrolizumab đơn chất tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 04/2019 đến tháng 10/2021, chúng tôi thu được các kết quả sau:

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Tuổi	Tuổi trung bình: 62,47 \pm 7,69 tuổi		
Giới	Nam 100%		
PS	PS = 0	3	18,8
	PS = 1	9	56,2
	PS = 2	4	25
Mô bệnh học	UTBM vảy	1	6,3
	UTBM tuyến	15	93,7
Số lượng cơ quan di căn	1	3	18,8
	2	9	56,3
	3	3	18,8
	4	1	6,3
PD-L1	<1%	1	6,3
	1-9%	2	12,5
	10-49%	2	12,5
	$\geq 50\%$	5	31,3
	Không xác định	6	37,5
Bước điều trị	Bước 2	8	50
	Bước 3	3	18,8
	Bước 4	3	18,8
	Bước 5	1	6,3
	Bước 6	1	6,3

Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu là 16 bệnh nhân nam. Tuổi trung bình 62,47 \pm 7,69 tuổi. Người nhiều tuổi nhất là 73 tuổi, người ít tuổi nhất là 52 tuổi. Chỉ số toàn trạng PS = 1 chiếm tỉ lệ cao nhất là 56,2%. Hầu hết giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến 93,7%. Điều trị Atezolizumab sau bước 2 chiếm 50%.

2. Số chu kỳ Atezolizumab đã thực hiện

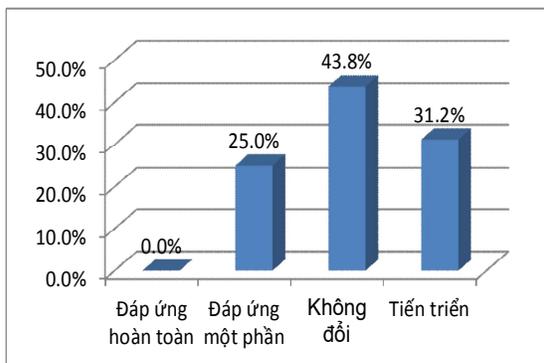
Bảng 2. Số chu kỳ Atezolizumab

Số chu kỳ	n	%
3	7	43,8
4-10	4	25
11-20	3	18,7
>20	2	12,5

Nhận xét: Số chu kỳ Atezolizumab thực hiện ít nhất là 3 chu kỳ, số chu kỳ Atezolizumab nhiều nhất là 25 chu kỳ.

3. Đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng điều trị



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng điều trị với Atezolizumab

Nhận xét: Không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần đạt 25%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 68,8%, 31,2% bệnh nhân tiến triển.

Đánh giá một số triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

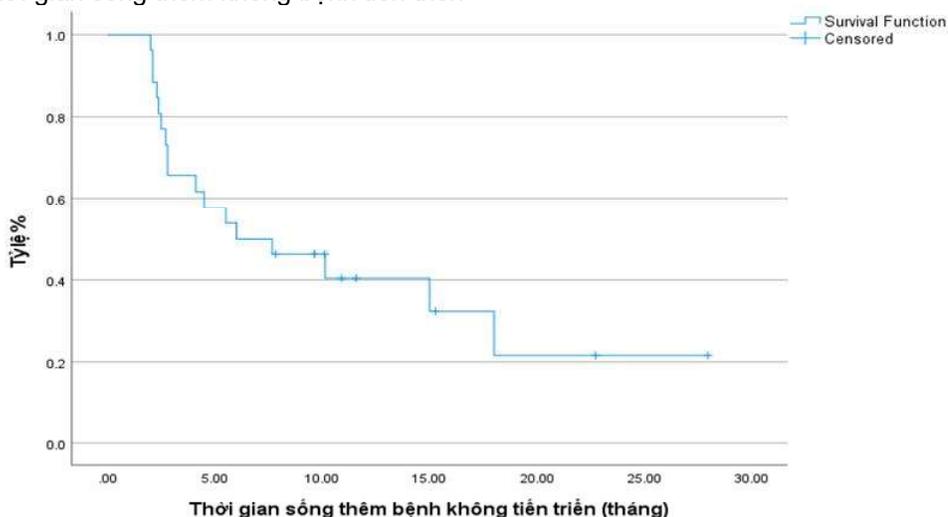
Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Cải thiện triệu chứng cơ năng	Trước điều trị		Sau điều trị	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN cải thiện triệu chứng	Tỷ lệ %
Ho	15	93,8	10	62,5
Khó thở	11	68,8	7	43,8
Đau ngực	12	75	6	37,5

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu chứng ho là lớn nhất 62,5%, tỷ lệ cải thiện triệu chứng khó thở là 43,8%, triệu chứng đau ngực là 37,5%.

4. Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Trung vị PFS trong NC là 6,0 ± 3,2 tháng, thấp nhất 2,1 tháng và cao nhất có BN đã điều trị đến tháng 28 chưa tiến triển.

5. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn

ADR	Atezolizumab (Tecentriq) (N=16)			Xử trí
Phân nhóm theo hệ cơ quan	Bất kỳ độ nào (%)	Độ 3 - 4 (%)	Độ 5 (%)	
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết				
Giảm tiểu cầu	1 (6,25%)	0	0	Hồi phục

Rối loạn nội tiết				
Suy giáp	0	0	0	
Cường giáp	0	0	0	
Suy thượng thận	0	0	0	
Rối loạn tiêu hóa				
Tiêu chảy	1 (6,25%)	0	0	Hồi phục
Viêm đại tràng	0	0	0	
Buồn nôn/ Nôn	1 (6,25%)	0	0	Hồi phục

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc				
HC giả cúm	0	0	0	
Phản ứng liên quan đến tiêm truyền	1 (6,25%)	0	0	Sưng nhẹ vùng tiêm. Hồi phục.
Rối loạn gan mật				
Tăng AST	1 (6,25%)	0	0	Hồi phục
Tăng ALT	0	0	0	
Viêm gan	0	0	0	

Tác dụng không mong muốn ít gặp với 1 BN tiêu chảy, 1 BN buồn nôn/ Nôn, 1 BN tăng AST, 1 BN giảm tiểu cầu, 1 BN sưng tấy vị trí truyền. Tất cả các tác dụng không mong muốn đều ở độ 1 hoặc 2, không có bất kỳ biến cố trầm trọng nào khác.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $62,47 \pm 7,69$ tuổi, thấp nhất là 52 tuổi, cao nhất là 73 tuổi. Trong nhóm nghiên cứu 100% là bệnh nhân nam. Sự khác biệt này liên quan đến yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi chủ yếu xuất hiện ở nam giới như hút thuốc lá, uống rượu. Ngoài ra còn do nghiên cứu của chúng tôi loại trừ các bệnh nhân có đột biến EGFR hoặc ALK, những đột biến này lại hay xảy ra ở nhóm bệnh nhân nữ giới hơn. Số bệnh nhân được điều trị miễn dịch là ít vì chủ yếu liên quan đến điều trị kinh tế

Đa số các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có thể trạng trung bình, PS bằng 1 chiếm 56,2% vì hầu hết bệnh nhân điều trị ở bước sau, sau khi thất bại với hóa chất trước đó. Vì điều trị Atezolizumab ở bước sau không cần yêu cầu làm xét nghiệm PD-L1 nên tỉ lệ không làm xét nghiệm PD-L1 chỉ chiếm 31,3%.

2. Số chu kỳ Atezolizumab đã thực hiện

Nghiên cứu lựa chọn bệnh nhân thực hiện ít nhất 3 chu kỳ Atezolizumab. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 7 bệnh nhân trong đó có 2 bệnh nhân dừng vì điều kiện kinh tế, 5 bệnh nhân dừng sau 3 chu kỳ vì bệnh tiến triển. Số chu kỳ Atezolizumab nhiều nhất là 25 chu kỳ.

3. Đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị Atezolizumab có đáp ứng một phần đạt 25%. Bệnh tiến triển chiếm 31,2%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 68,8%

Đánh giá một số triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Atezolizumab giúp cải thiện triệu chứng đáng kể trong đó tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu

chứng ho là lớn nhất 62,5%, tỷ lệ cải thiện triệu chứng khó thở là 43,8%, triệu chứng đau ngực là 37,5%.

4. Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $6,0 \pm 3,2$ tháng, thấp nhất là 2,1 tháng, nhiều nhất là 28 tháng. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu OAK, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 2,8 tháng. Sự chênh lệch về kết quả có thể do số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít do thuốc mới và giá thành cao, lượng BN tiếp cận còn hạn chế. Các kết quả này đều khẳng định được vai trò của Atezolizumab trong điều trị bước sau UTPKTBN giai đoạn muộn trên đối tượng bệnh nhân không có đột biến, không có chỉ định điều trị thuốc đích.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 16 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn được điều trị Atezolizumab bước sau tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Điều trị thuốc ức chế điểm miễn dịch - Atezolizumab đơn trị bước sau đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có tỉ lệ đáp ứng là 25%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 68,8%. Thời gian sống thêm không bệnh thấp nhất là 2,4 tháng, nhiều nhất là 28 tháng.

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. Socinski M.A., Evans T., Gettinger S., et al. (2013). 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, 143(5 Suppl), e341S-e368S.
3. Julien Mazieres, Achim Rittmeyer., et al. (2020). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer(OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Journal of Thoracic Oncology, 13(6), 140 - 150.
4. Takada K., Toyokawa G., Shoji F., et al. (2018). The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. Clinical Lung Cancer, 19(2), 120 - 129.