

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN ĐIỀU TRỊ THUỐC ỨC CHẾ ĐIỂM MIỄN DỊCH PEMBROLIZUMAB TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Thu Hà¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thị Bích Phượng¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.67.12

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu nhằm đánh giá tính an toàn của thuốc ức chế điểm miễn dịch pembrolizumab trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn tại bệnh viện K.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. Từ tháng 10/2017 đến tháng 06/2020, tại bệnh viện K có 28 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV hoặc tái phát di căn được điều trị pembrolizumab đơn chất bước 1 hoặc bước 2; bệnh nhân được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính CTCAE phiên bản 5.0.

Kết quả: Độc tính xuất hiện ở 39,3% bệnh nhân, hầu hết ở mức độ nhẹ, không gây dừng điều trị. 10,7% có độc tính liên quan đến miễn dịch trong đó 7,1% bệnh nhân cường giáp và 3,6% bệnh nhân suy giáp. Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên hệ huyết học là 10,7% với 7,1% thiếu máu, 3,6% giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính. Độc tính ngoài hệ huyết học chiếm 21,4%, trong đó 10,7% tăng men gan, 3,6% tăng glucose máu và 3,6% tăng creatinine.

Kết luận: Điều trị pembrolizumab đơn chất trong UTPKTBN giai đoạn muộn có tỷ lệ dung nạp cao, ít tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch, trên hệ huyết học cũng như ngoài hệ huyết học.

Từ khóa: UTPKTBN giai đoạn muộn, điều trị pembrolizumab đơn chất, độc tính.

ABSTRACT

THE SAFETY OF PEMBROLIZUMAB IN ADVANCED - STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

Nguyen Thi Thu Ha¹, Do Hung Kien¹, Nguyen Thi Bich Phuong¹

Background: The aims of our study were to investigate the toxicity of Pembrolizumab monotherapy in advanced - stage non - small cell lung cancer patients.

Methods: Clinical trial, retrospective study. From October 2017 to June 2020, we enrolled 28 advanced

1. Khoa Nội 1, bệnh viện K, Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 16/12/2020; Ngày phản biện (Revised): 10/01/2021

- Ngày đăng bài (Accepted): 25/02/2021

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Thu Hà

- Email: thuhanguyen18100hmu@gmail.com; SĐT: 0855058638

Đánh giá tính an toàn điều trị tính ức chế điểm miễn dịch...

- stage non-small cell lung cancer patients at National Cancer hospital. All patients received pembrolizumab monotherapy as first line or later line after chemotherapy. Toxicity was determined.

Results: Toxicities appeared in 39,3% patients, most were tolerable. Immune - related adverse events (irAEs) were 10,7%, most common irAEs were hyperthyroidism (7,1%), followed by hypothyroidism (3,6%). 10,7% patients experienced AEs in hematologic system, included anemia (7,1%), neutropenia (3,6%). 21,4% patients experienced extra-hematological toxicities, 10,7% hypertransaminasemia, 3,6% hyperglycemia, 3,6% hypercreatininemia.

Conclusions: Pembrolizumab monotherapy using in advanced - stage non - small cell lung cancer is tolerable with small rate of irAEs and toxicities in other systems.

Keywords: Advanced - stage non-small cell lung cancer, pembrolizumab monotherapy, toxicity.

I. 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] with a focus on geographic variability across 20 world regions. There will be an estimated 18.1 million new cancer cases (17.0 million excluding nonmelanoma skin cancer.

Trước đây, điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu, tuy nhiên, thời gian sống thêm vẫn không quá 12 tháng và gặp nhiều tác dụng phụ cũng như tình trạng kháng thuốc [2] but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS. 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].

Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn dựa trên miễn dịch đã mở ra những triển vọng đáng kể. Pembrolizumab (Keytruda) là một thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 trên bề mặt tế bào lympho T thông qua cơ chế ngăn cản sự kết hợp giữa PD-1 và thụ thể PD-L1, PD-L2 trên bề mặt tế bào u. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu đã công bố trước đây [4] [5] open-label, phase 3 study was done in 213 medical centres in 32 countries. Eligible patients were adults (≥ 18 years. Vì vậy, chúng tôi tiến hành

nghiên cứu đề tài: “Đánh giá tính an toàn điều trị thuốc ức chế điểm miễn dịch pembrolizumab trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tại bệnh viện K”, nhằm mục tiêu:

Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc pembrolizumab trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn từ tháng 10/2017 đến tháng 06/2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

28 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn muộn được điều trị đơn trị pembrolizumab tại bệnh viện K từ tháng 10/2017 đến tháng 6/2020.

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân nghiên cứu phải có đủ các tiêu chuẩn sau:

- 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.

- Có bộc lộ PD-L1 $\geq 1\%$ (phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể PDL1 22C3 PharmDx)

- Tuổi ≥ 18

- Được điều trị bằng pembrolizumab đơn thuần ít nhất 2 chu kì tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

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

Bệnh viện Trung ương Huế

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có đột biến EGFR, ALK
- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.
- Bệnh nhân đã được điều trị với các liệu pháp miễn dịch trước đó.
- Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn.
- Bệnh nhân 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,....

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến 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 pembrolizumab

(Keytruda), dung dịch tiêm truyền hàm lượng 100mg/4ml của nhà sản xuất Merck Sharp & Dohme (Canada).

+ Liều lượng: 200 mg hoặc 2 mg/kg.

+ Sau mỗi chu kỳ, BN được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, sinh hoá để đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

+ Thời gian điều trị: đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính của thuốc không chấp nhận được.

Bước 3: Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0

- Các độc tính liên quan đến huyết học.

- Các độc tính ngoài hệ huyết học.

- Các độc tính liên quan đến miễn dịch.

2.3. Xử lý số liệu: nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và các test thống kê y học.

2.4. Vấn đề y đức: nghiên cứu tuân thủ các tiêu chuẩn về đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu 28 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn điều trị pembrolizumab đơn chất tại bệnh viện K từ tháng 10/2017 đến tháng 6/2020, chúng tôi thu được các kết quả sau:

3.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm	n	%
Tuổi	Tuổi trung bình: 62,39 7,95 tuổi		
Giới	Nam	24	85,7
	Nữ	4	14,3
PS	PS = 0	17	60,7
	PS = 1	9	32,1
	PS = 2	2	7,1
Mô bệnh học	UTBM vảy	8	28,6
	UTBM không vảy	20	71,4
PD-L1	≥ 50%	20	71,4
	1-49%	8	28,6
Bước điều trị	Bước 1	10	35,7
	Bước 2	18	64,3

Đánh giá tính an toàn điều trị tính ức chế điểm miễn dịch...

- Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS = 0 là 60,7%, 32,1% bệnh nhân có PS = 1 và chỉ có 7,1% bệnh nhân có PS = 2.

- Nhóm bệnh nhân có mức độ bộc lộ PD-L1 \geq 50% chiếm 71,4%, PD-L1 dưới 50% là 28,6%.

3.2 Tác dụng không mong muốn của thuốc pembrolizumab

➤ Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

Bảng 2: Các độc tính liên quan đến miễn dịch

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3 trở lên
Suy giáp	1 (3,6%)	0	0
Cường giáp	2 (7,1%)	0	0
Viêm ruột	0	0	0
Viêm phổi kẽ	0	0	0
Phản ứng trên da	0	0	0
Phản ứng tiêm truyền	0	0	0

Tỷ lệ bệnh nhân bị cường giáp chiếm 7,1%, suy giáp chiếm 3,6%. Các độc tính đều ở độ 1.

➤ Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Bảng 3: Các độc tính trên hệ huyết học

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3 trở lên
Giảm hồng cầu	2 (7,1%)	0	0
Giảm bạch cầu	0	0	1 (3,6%)
Giảm bạch cầu trung tính	0	0	1 (3,6%)
Giảm tiểu cầu	0	0	0

Có 2 bệnh nhân bị giảm hồng cầu độ 1, chiếm 7,1%, 1 bệnh nhân bị giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3, chiếm 3,6%. Không có bệnh nhân nào bị hạ tiểu cầu.

➤ Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Bảng 4: Các độc tính ngoài hệ huyết học

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3 trở lên
Tăng men gan	3 (10,7%)	0	0
Tăng creatinine	1 (3,6%)	0	0
Tăng glucose máu	1 (3,6%)	0	0

Có 3 bệnh nhân bị tăng men gan, chiếm 10,7%, 1 bệnh nhân tăng glucose máu, và 1 bệnh nhân tăng creatinine máu, đều chiếm 3,6%.

➤ Tần số xuất hiện độc tính

Bảng 5: Tần số xuất hiện độc tính

Độc tính	Độ bất kỳ		Độ 3,4,5	
	n	%	n	%
Độc tính bất kỳ	11	39,3	0	0
Liên quan đến miễn dịch	3	10,7	0	0
Độc tính trên hệ huyết học	3	10,7	1	3,6
Độc tính ngoài hệ huyết học	4	14,3	0	0

Bệnh viện Trung ương Huế

Độc tính xuất hiện ở 39,3% bệnh nhân, trong đó nhóm liên quan đến miễn dịch và huyết học đều chiếm 10,7%, 14,3% bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học. Hầu hết các bệnh nhân đều có độc tính ở mức độ 1, 2, chỉ có 1 bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học độ 3, chiếm 3,6%.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 62,39 7,95 tuổi, thấp nhất là 44 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Độ tuổi này tương tự độ tuổi trung bình trong các nghiên cứu đã công bố trước đây.

Tỷ lệ bệnh nhân nam giới trong nhóm nghiên cứu là đa số, chiếm 85,7%, tỷ lệ bệnh nhân nữ là 14,3%. 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 [6].

Đa số các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có thể trạng tốt, 67,7% bệnh nhân có PS bằng 0, 32,1% bệnh nhân có PS bằng 1. Chỉ có 2 bệnh nhân có PS bằng 2, chiếm 7,1%. Nghiên cứu loại các bệnh nhân thể trạng chung quá yếu, PS lớn hơn 2.

Tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm UTBM vầy là 28,6%, UTBM tuyến là 71,4%.

Nhóm bệnh nhân có mức độ bộc lộ PD-L1 trên 50% chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 71,4%, nhóm PD-L1 từ 1 đến 50% chiếm 21,5%. Điều này là hoàn toàn phù hợp với chỉ định điều trị của thuốc pembrolizumab đơn chất, ưu tiên lựa chọn với nhóm bệnh nhân có mức độ bộc lộ PD-L1 cao do khả năng đáp ứng cao hơn.

Nhóm bệnh nhân được điều trị bước 1 với pembrolizumab chiếm 35,7%, nhóm điều trị bước 2 chiếm tỷ lệ 64,3%.

4.2 Tác dụng không mong muốn của thuốc pembrolizumab

➤ Tần số xuất hiện độc tính

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn bất kỳ trong nghiên cứu này là 39,3%, trong đó 10,7% bệnh nhân gặp phải độc tính liên quan đến miễn dịch, 10,7% bệnh nhân có tác dụng phụ trên hệ huyết học và 21,4% bệnh nhân gặp tác dụng phụ ngoài hệ huyết học. Tuy nhiên, hầu hết độc tính trên các bệnh nhân này đều ở mức độ nhẹ, chỉ có một bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học độ 3, gây dừng điều trị sau đó.

➤ Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân điều trị pembrolizumab bị suy giáp là 3,6%, cường giáp là 7,1% và không có bệnh nhân nào mắc viêm ruột, viêm phổi kẽ, phản ứng trên da hay phản ứng trong quá trình tiêm truyền. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của RoyS Herbst và cộng sự, có 8% bệnh nhân suy giáp và 4% bệnh nhân mắc cường giáp. Nghiên cứu của RoyS Herbst cũng như Tony SKMok, Martin Reck có tỷ lệ bệnh nhân có độc tính viêm phổi, phản ứng trên da, phản ứng tiêm truyền cao hơn. Điều này được giải thích do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn nhiều lần, tỷ lệ các độc tính này lại ít gặp nên xác suất xuất hiện trong các nghiên cứu nhỏ là rất ít [4], [5], [7].

➤ Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Trong nghiên cứu này, có 2 bệnh nhân bị giảm huyết sắc tố, chiếm 7,1%, 1 bệnh nhân bị hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính, chiếm 3,6%, không có bệnh nhân nào bị hạ tiểu cầu. Điều này cho thấy tác dụng không mong muốn của pembrolizumab trên hệ huyết học là rất thấp, chỉ gặp ở 1 đến 2 bệnh nhân trong quá trình điều trị. Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của Martin Reck với 5,2% bệnh nhân thiếu máu, 0,6% bệnh nhân bị hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính hay nghiên cứu của Tony SK Mok và cộng sự với 6% bệnh nhân có thiếu máu, dưới 1% bệnh nhân có giảm bạch cầu và tiểu cầu. Điều này được giải thích do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên các bệnh nhân điều trị pembrolizumab cả bước 1 và bước 2 trong khi nghiên cứu của 2 tác giả còn lại chỉ thực hiện trên các bệnh nhân điều trị bước 1. Lúc này tuỷ xương của các bệnh nhân này đã chịu tác động của hoá chất trước đó nên dễ xảy ra các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học [5], [7].

Trong khi 2 bệnh nhân thiếu máu đều chỉ ở độ 1, bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính trong nghiên cứu của chúng tôi là ở độ 3 với biến chứng sốt hạ bạch cầu với ổ nhiễm khuẩn là viêm phổi. Bệnh nhân nam, 66 tuổi này được chẩn đoán

UTPKTBN tái phát hạch trung thất gây chèn ép thực quản, di căn xương cột sống đốt sống L5, kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến với mức độ bộc lộ PD-L1 40%. Trước khi điều trị pembrolizumab, bệnh nhân đã được đặt stent thực quản và xạ trị vào vị trí hạch trung thất, tiến triển sau 2 chu kỳ hóa chất phác đồ gemcitabine kết hợp vinorelbine. Sau khi được truyền thuốc pembrolizumab liều 2mg/kg đến chu kỳ thứ 3, bệnh nhân xuất hiện sốt cao 39,5 độ, ho đờm trắng đục. Xét nghiệm máu cho thấy bệnh nhân bị hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3, cấy lớp vi tính có hình ảnh viêm phổi dạng đông đặc phổi 2 bên. Bệnh nhân được điều trị thở máy, kháng sinh, kích bạch cầu. Tình trạng viêm phổi điều trị không cải thiện trên nền thể trạng già yếu, bệnh nhân tử vong sau đó do tình trạng suy hô hấp. Đây là biến chứng rất hiếm gặp khi sử dụng các thuốc điều trị miễn dịch, gặp ở 3,6% số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nghiên cứu của Roy S Herbst là dưới 1%, tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên là 0% [4].

➤ Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu bị tăng men gan là 10,7%, tăng đường máu và tăng creatinine máu đều chiếm 3,6%. Có thể thấy tỷ lệ bệnh nhân có các độc tính ngoài hệ huyết học thấp so với khi điều trị hoá chất đối với UTPKTBN giai đoạn IV. Trong nghiên cứu của Trương Văn Sáng trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV điều trị hoá chất với nền tảng platin, tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan là 10,2%, tăng creatinine là 1,7% [8].

VI. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 28 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn được điều trị pembrolizumab đơn chất tại bệnh viện K, chúng tôi rút ra kết luận: thuốc pembrolizumab có tính dung nạp tốt, tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch gặp ở 10,7% bệnh nhân, trong đó chủ yếu là cường giáp chiếm 7,1%, 3,6% bệnh nhân bị suy giáp. Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học và ngoài hệ huyết học đều ít gặp, chủ yếu là độ 1,2, chỉ có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3.

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. Forde P.M. and Ettinger D.S. (2013). Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(6), 745-758.
4. Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540-1550.
5. Mok T.S.K., Wu Y.-L., Kudaba I., et al. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 393(10183), 1819-1830.
6. B S., K S., R B., et al. (2009). A Review of Human carcinogens--Part E: Tobacco, Areca Nut, Alcohol, Coal Smoke, and Salted Fish. *The Lancet. Oncology*, <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891056/>>, accessed: 07/01/2020.
7. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375(19), 1823-1833.
8. Trương Văn Sáng (2019) Đánh giá kết quả điều trị phác đồ pemetrexed - carboplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV. Luận án tiến sĩ y học trường đại học Y Hà Nội, Hà Nội.