

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV BẰNG PEMBROLIZUMAB KẾT HỢP HÓA TRỊ

Phạm Minh Lanh<sup>1</sup>, Trương Công Minh<sup>2</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV bằng phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa trị có platinum. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị bước một với pembrolizumab kết hợp hóa chất tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ tháng 1/2020 đến tháng 07/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng chung là 61%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 83%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị (mPFS) là 11,9 tháng (95%CI 9,9 – 17,5 tháng). Các độc tính thường gặp là hạ bạch cầu (41,5%), thiếu máu (70,7%), hạ tiểu cầu (14,6%), tăng men gan (31,7%), tăng creatinin (9,8%), viêm phổi kẽ (4,9%). **Kết luận:** Phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa trị có platinum mang lại tỷ lệ đáp ứng khả quan và độc tính chấp nhận được trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV.

**Từ khóa:** UTPKTBN, điều trị miễn dịch, pembrolizumab kết hợp hóa trị.

## SUMMARY

### THE EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER

**Objectives:** To evaluate the efficacy of pembrolizumab plus platinum-doublet chemotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer. **Patients and methods:** Retrospective, descriptive study on 41 patients with stage IV non-small cell lung cancer who had received first line treatment with pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy from 1/2020 to 07/2022 at Bach Mai Hospital and Vietnam National Cancer Hospital. **Results:** The overall response rate was 61%, the disease control rate was 83%. The median progression-free survival was 11,9 months. The most common adverse events were anemia (70,7%), neutropenia (41,5%), thrombocytopenia (14,6%), aminotransferase increased (31,7%), pneumonitis (4,9%), creatinin evaluated (9,8%). **Conclusion:** The pembrolizumab plus platinum-doublet chemotherapy improves the result of treatment while toxicities were acceptable for major patients.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

<sup>3</sup>Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Minh Lanh

Email: lanhpm11@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.9.2022

Ngày duyệt bài: 22.9.2022

**Keywords:** Non small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab plus chemotherapy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, tỷ lệ mới mắc của ung thư phổi là 26,2 nghìn trường hợp mới mắc và trên 23,7 nghìn trường hợp tử vong, đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan.<sup>1</sup> Ung thư phổi được chia thành hai nhóm chính, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ. Đa số các bệnh nhân Việt Nam được chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn. Điều trị UTPKTBN giai đoạn này chủ yếu là hóa trị bộ đôi có platinum, điều trị đích, điều trị miễn dịch và chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng nhằm kéo dài thời gian sống và tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch là một trong những phương pháp điều trị đã và đang được tập trung nghiên cứu và ứng dụng trong thời gian gần đây. Trong đó, pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng gắn với thụ thể PD-1 trên bề mặt tế bào lympho, phá vỡ tương tác giữa PD-1 với các phối tử PD-L1, PD-L2, giúp tế bào T nhận diện và tiêu diệt tế bào u.<sup>2</sup> Năm 2015, pembrolizumab đã được chứng minh tính hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân UTPKTBN có bộc lộ PD-L1 trên 50%.<sup>3</sup> Sau đó, phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa trị bộ đôi có platinum tiếp tục được nghiên cứu và cho thấy hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE-189 và KEYNOTE-407 bất kể mức độ bộc lộ PD-L1.<sup>4,5</sup> Tuy nhiên vẫn chưa có nhiều nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị cũng như độc tính của phác đồ này tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng pembrolizumab kết hợp hóa trị" với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị bước một pembrolizumab kết hợp hóa trị ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV.

2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn ở nhóm bệnh nhân trên.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 41 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bước 1 bằng pembrolizumab kết hợp hóa trị có platinum tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ tháng 1/2020 đến tháng 7/2022.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- Chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn IV (theo AJCC 2017).

- Tuổi  $\geq 18$

- ECOG 0-1

- Được điều trị bằng pembrolizumab kết hợp hóa trị ít nhất 2 chu kỳ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

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

- Xét nghiệm huyết học, chức năng gan thận, tim mạch trong giới hạn bình thường.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** BN có bệnh mạn tính không kiểm soát được. BN có ung thư thứ 2 ngoài ung thư phổi. BN đã sử dụng các liệu pháp miễn dịch trước đó.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu toàn bộ, thu được 41 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ

**Các bước tiến hành:** Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

+ Tuổi, giới.

+ Triệu chứng

+ Mô bệnh học, sinh học phân tử, hóa mô miễn dịch mức độ bộc lộ PD-L1

+ Vị trí di căn

Điều trị bằng phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa chất cho BN đủ tiêu chuẩn:

Pembrolizumab 200mg phổi hợp

- Pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>/Carboplatin AUC 5 ngày thứ 1 hoặc

- Paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5/Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> ngày thứ 1

Trong 4 - 6 chu kỳ (chu kỳ 21 ngày)

Sau đó, điều trị duy trì với pembrolizumab 200mg hoặc pembrolizumab 200mg + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> đến 35 chu kỳ hoặc pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> hoặc Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>

Đánh giá kết quả điều trị:

+ Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Đánh giá dựa trên cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ não, PET/CT.

+ Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển (PFS): là thời gian từ lúc bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong (khi chưa có tiến triển). Tính đến ngày kết thúc nghiên cứu là ngày 01/07/2022, những trường hợp chưa có biến cố trên xảy ra sẽ bị kiểm duyệt.

+ Tác dụng không mong muốn theo CTCAE 5.0: Độc tính trên hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết, độc tính miễn dịch.

**Xử lý số liệu.** Thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thông kê:

- Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min.

- Kiểm định so sánh:

+ Đối với biến định tính sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

+ Thời gian sống đến khi bệnh tiến triển được tính theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan Meier, phân tích đơn biến với kiểm định log-rank và phân tích đa biến với mô hình hồi quy Cox. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quy ước với  $p < 0.05$ .

**2.3. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng tại trường Đại học Y Hà Nội.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

**Nhận xét:** Trong tổng số 41 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung vị của các đối tượng nghiên cứu là 60,1. 73,2% bệnh nhân có độ tuổi trẻ hơn 65 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 3:1. Bệnh nhân đi khám chủ yếu vì triệu chứng hô hấp: ho (34,1%), đau ngực (19,5%) và triệu chứng do xâm lấn, di căn xa. Các bệnh nhân có thể trạng tốt, chỉ số PS 0-1 chiếm 95,2%. 33 trong 41 bệnh nhân nghiên cứu thuộc thể mô bệnh học UTBM không tế bào vảy. 14,6% bệnh nhân không bộc lộ PD-L1, 39% bệnh nhân bộc lộ PD-L1 từ 1-49%, 24,4% bệnh nhân bộc lộ PD-L1 trên 50%, còn lại 22% bệnh nhân không được đánh giá mức độ bộc lộ PD-L1. Các vị trí di căn hay gặp lần lượt là phổi đối bên, tuyến thượng thận, xương, màng phổi, não.

**Bảng 1: Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.**

Đặc điểm		Số lượng(n) (tỷ lệ (%))
Tuổi	Trung vị (khoảng tuổi)	60,1 (41-73)
	< 65 tuổi	73,2%
Giới tính	Nam	31 (75,6%)
	Nữ	10 (24,4%)
Hút thuốc	Không	15 (36,6%)
	Đã hoặc đang hút thuốc	26 (63,5%)
Bệnh đồng mắc	Viêm gan	2 (4,9%)
	Bệnh lý tim mạch	13 (31,7%)
	Bệnh lý hô hấp	4 (9,8%)
	Bệnh chuyển hóa	3 (7,3%)
PS	0	13 (31,7%)
	1	26 (63,4%)
	2	2 (4,8%)
Lí do vào viện	Ho	14 (34,1%)
	Đau ngực	8 (19,5%)

	Khó thở	3 (7,3%)
	Khám sức khỏe	3 (7,3%)
	Triệu chứng do xâm lấn, di căn xa	13 (31,7%)
Mô bệnh học	Vảy	8 (19,5%)
	Không vảy	33 (81,5%)
PD-L1 (TPS)	Âm tính	6 (14,6%)
	1-49%	16 (39%)
	≥ 50%	10 (24,4%)
Vị trí di căn (*)	Không đánh giá	9 (22%)
	Hạch	7 (17,1%)
	Phổi đối bên	18 (43,9%)
	Màng phổi	13 (31,7%)
	Não	13 (31,7%)
	Xương	16 (39%)
	Tuyến thượng thận	17 (41,5%)
Gan	7 (17,1%)	

(\*): Một bệnh nhân có thể có nhiều vị trí di căn

**Đặc điểm điều trị:**

**Nhận xét:** Thời gian theo dõi trung vị là 6,1 tháng (từ 0,9 đến 26,1 tháng). Trong 41 bệnh nhân được điều trị, 28 bệnh nhân (68,3%) được điều trị với phác đồ pembrolizumab kết hợp pemetrexed và platinum, 13 bệnh nhân (31,7%) điều trị phác đồ pembrolizumab kết hợp paclitaxel và platinum. Trong số 30 bệnh nhân được điều trị duy trì, có 9 bệnh nhân được duy trì với pembrolizumab, 15 bệnh nhân được duy trì với pembrolizumab kết hợp pemetrexed, 2 bệnh nhân duy trì với pemetrexed và 4 bệnh nhân duy trì với docetaxel. Ngoài ra, có 2 bệnh nhân được xạ trị giảm nhẹ triệu chứng, 16 bệnh nhân được điều trị với biphosphonat. Trong số các bệnh nhân di căn não, 2 bệnh nhân được xạ toàn não, 9 bệnh nhân được điều trị với gamma knife.

**Bảng 2: Đặc điểm điều trị đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n) (tỷ lệ %)
Phác đồ điều trị kết hợp	
Pemetrexed – Cisplatin/Carboplatin	28 (68,3%)
Paclitaxel – Cisplatin/Carboplatin	13 (31,7%)
Phác đồ điều trị duy trì	
Pembrolizumab	9 (22%)
Pemetrexed – Pembrolizumab	15 (36,6%)
Pemetrexed	2 (4,9%)
Docetaxel	4 (9,8%)
Điều trị khác (*)	
Xạ trị giảm nhẹ	2 (4,9%)
Biphosphonat	16 (39%)
Xạ toàn não	2 (4,9%)
Gamma knife	9 (22%)

(\*): Một bệnh nhân có thể kết hợp nhiều

phương pháp điều trị

**3.2. Đánh giá đáp ứng.** Tỷ lệ đáp ứng điều trị:

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 61% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, 22% trường hợp bệnh giữa nguyên và 17% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 83%.

**Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng**

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng một phần	25	61%
Bệnh giữ nguyên	9	22%
Bệnh tiến triển	7	17%
<b>Tổng</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

Tỷ lệ kiểm soát bệnh và một số yếu tố liên quan:

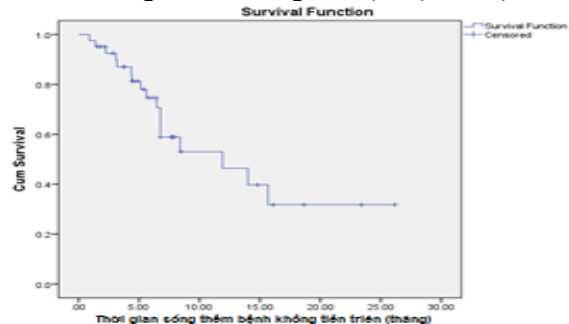
**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểm soát bệnh ở nhóm UTBM tế bào vảy là 50% so với nhóm UTBM không tế bào vảy là 90,9% với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,018. Trong 32 bệnh nhân được đánh giá chỉ số TPS, những bệnh nhân PD-L1 dương tính (TPS ≥ 1%) có tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,6% so với nhóm PD-L1 âm tính là 66,7% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,31.

**Bảng 4: Tỷ lệ kiểm soát bệnh và một số yếu tố liên quan.**

Đặc điểm	Kiểm soát bệnh	Bệnh tiến triển	p
Mô bệnh học			
Tế bào vảy	4 (50%)	4 (50%)	0,018
Không tế bào vảy	30 (90,9%)	3 (9,1%)	
<b>Tổng</b>	<b>34</b>	<b>7</b>	
PD-L1			
Dương tính	22 (84,6%)	4(15,4%)	0,31
Âm tính	4 (66,7%)	2(33,3%)	
<b>Tổng</b>	<b>26</b>	<b>6</b>	

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 11,9 tháng (95%CI 9,9 – 17,5 tháng). Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng là 74,6%, và 44,6%.



**Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.**

**Bảng 5: Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại các thời điểm**

Sống thêm theo Kaplan- Meier	6 tháng	1 năm
Số trường hợp xảy ra biến cố tích lũy	9	15
Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy (%)	74,6%	46,4%

Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và một số yếu tố:

**Bảng 6: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và một số yếu tố liên quan.**

Đặc điểm	mPFS (tháng)	p
<b>Nhóm tuổi</b>		
< 65	15,6	0,4
≥ 65	8,4	
<b>PD-L1</b>		
Âm tính	4,3	0,26
Dương tính	8,4	
<b>Mô bệnh học</b>		
UTBM tế bào vảy	5,1	0,19
UTBM không tế bào vảy	14,0	

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị ở nhóm < 65 tuổi là 15,6 tháng, nhóm tuổi ≥ 65 là 8,4 tháng với  $p = 0,4$ . Với nhóm PD-L1 âm tính, mPFS là 4,3 tháng, nhóm dương tính là 8,4 tháng,  $p = 0,26$ . Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm UTBM tế bào vảy là 5,1 tháng, ở nhóm UTBM không tế bào vảy là 14 tháng, sự khác biệt ở hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,19$ .

### 3.3. Độc tính

**Bảng 6: Độc tính của phác đồ**

Độc tính	Bất kỳ	Độ 3,4
<b>Huyết học</b>		
Hạ bạch cầu	17 (41,5%)	4 (9,6%)
Thiếu máu	29 (70,7%)	2 (4,9%)
Giảm tiểu cầu	6 (14,6%)	0
<b>Ngoài hệ huyết học</b>		
Tăng men gan	13 (31,7%)	0
Tăng creatinin	4 (9,8%)	0
Tăng glucose máu	1 (2,4%)	0
Viêm phổi kẽ	2 (4,9%)	1 (2,4%)

**Nhận xét:** Độc tính của các phác đồ chủ yếu là độc tính độ 1,2. Các độc tính thường gặp là hạ bạch cầu (41,5%), thiếu máu (70,7%), hạ tiểu cầu (14,6%), tăng men gan (31,7%). Ngoài ra có 2 bệnh nhân xuất hiện viêm phổi kẽ, 1 bệnh nhân tăng glucose mới xuất hiện và 4 bệnh nhân tăng creatinin.

## IV. BÀN LUẬN

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho

thấy tỷ lệ đáp ứng một phần đạt 61%, 22% bệnh nhân bệnh giữ nguyên và 17% bệnh nhân bệnh tiến triển sau 2-6 chu kỳ điều trị kết hợp đầu tiên. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 83%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh ở nhóm UTBM không tế bào vảy đạt 90,9% cao hơn so với nhóm UTBM tế bào vảy là 50%. Trong thử nghiệm KEYNOTE-189, tỷ lệ này là 81,5 ở nhóm không tế bào vảy và ở KEYNOTE-407 là 83,8 ở nhóm tế bào vảy.<sup>4,5</sup>

Tuy không thể kết luận nhóm PD-L1 dương tính cũng có tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn nhóm PD-L1 âm tính (84,6% so với 66,7%) do  $p = 0,31$  nhưng theo kết quả của các nghiên cứu KEYNOTE-407 hay KEYNOTE-189, tỷ lệ đáp ứng cũng như kiểm soát bệnh ở nhóm có chỉ số TPS ≥ 50% cao hơn nhóm có chỉ số TPS từ 1 đến 49% và 2 nhóm này cũng cao hơn nhóm TPS < 1%.<sup>4,5</sup> Có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 6 bệnh nhân có chỉ số TPS < 1% nên chưa đủ để đưa ra kết quả có ý nghĩa thống kê.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 11,9 tháng cao hơn so với kết quả ở cả hai nghiên cứu KEYNOTE-189 và KEYNOTE-407 (6,4 tháng và 8,8 tháng). Sự khác biệt này có thể là do độ tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ hơn (tuổi trung vị là 60 tuổi với 73,2% bệnh nhân trẻ hơn 65 tuổi) so với hai nghiên cứu KEYNOTE lấy tuổi trung vị là 65. Đồng thời, trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân thuộc tip UTBM không tế bào vảy chiếm tỷ lệ cao hơn (81,5%). Nhóm UTBM không tế bào vảy có thời gian sống thêm trung vị là 14 tháng so với nhóm UTBM tế bào vảy là 5,1 tháng. Tuy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê do số lượng bệnh nhân UTBM tế bào vảy thấp nhưng cũng phản ánh được thực tế các nghiên cứu cho thấy nhóm UTBM tế bào vảy có tiên lượng xấu hơn.<sup>6</sup> Ngoài ra, có thể trong nghiên cứu của chúng tôi thời điểm đánh giá có thể muộn hơn khoảng 3 đến 4 chu kỳ, khả năng phát hiện sớm bệnh tiến triển thấp hơn trong nghiên cứu KEYNOTE, BN được đánh giá lại sau 2 chu kỳ trong những chu kỳ kết hợp đầu tiên.

Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở thời điểm 12 tháng là 44,6%, cao hơn so với nghiên cứu KEYNOTE-189 là 34,1%. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, chúng tôi mới chỉ ghi nhận được 17 trường hợp có bệnh tiến triển hoặc tử vong. Ngoài ra, thời gian theo dõi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 6,1 tháng (khoảng tứ phân vị 3,5 đến 10,1 tháng) thấp hơn so với nghiên cứu KEYNOTE-189 với thời gian theo dõi trung vị là 10,5 tháng.<sup>5</sup>

Độc tính của phác đồ chủ yếu là độc tính trên huyết học và tăng men gan, tăng creatinin độ 1,2. Trong 41 bệnh nhân chỉ 2 bệnh nhân biểu hiện viêm phổi kẽ (1 bệnh nhân độ 1, 1 bệnh nhân độ 4), 2 bệnh nhân tăng glucose mới xuất hiện độ 2 không có chỉ định điều trị đái tháo đường. Các tác dụng phụ miễn dịch như suy giáp, cường giáp, suy tuyến thượng thận không ghi nhận được có thể do nhiều bệnh nhân không được theo dõi nồng độ hormon cũng như phần lớn các độc tính này ở các nghiên cứu cũng phần lớn xảy ra ở độ 1 – 2, triệu chứng kín đáo và tỷ lệ xuất hiện thấp.<sup>4,5</sup>

## V. KẾT LUẬN

Sự kết hợp giữa pembrolizumab và hóa chất có platinum cho tỷ lệ đáp ứng là 61%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 83% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV với mPFS lên đến 11,9 tháng. Độc tính của phác đồ chủ yếu trên hệ huyết học, gan, thận với dưới 10% trường hợp xảy ra độc tính độ 3,4.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. **Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F.** Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21(1):15-25. doi:10.1038/cdd.2013.67
3. **Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.** Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824
4. **Pembrolizumab plus** Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM. Accessed August 13, 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810865>
5. **Pembrolizumab plus** Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM. Accessed August 13, 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1801005>
6. **Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, et al.** Current and Emergent Therapy Options for Advanced Squamous Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2018; 13(2):165-183. doi:10.1016/j.jtho.2017.11.111

# XÂY DỰNG QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI DIOSMIN VÀ QUERCETIN TRONG VI NHŨ TƯƠNG DQM BẰNG PHƯƠNG PHÁP HPLC-UV

Vũ Lê Hà<sup>1</sup>, Võ Thanh Hóa<sup>2</sup>, Nguyễn Đức Hạnh<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Diosmin và quercetin là hai hoạt chất có tác dụng chống oxy hóa, chống viêm và tăng cường thành mạch, đã được nghiên cứu bào chế dưới dạng hệ vi nhũ tương (DQM) dùng ngoài. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng phương pháp định lượng đồng thời diosmin và quercetin trong DQM bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Các phương pháp chuẩn bị mẫu đã được sàng lọc và lựa chọn. Phương pháp định lượng được thẩm định theo hướng dẫn của ICH về tính đặc hiệu, tính tương thích hệ thống, độ tuyến tính, độ chính xác và độ đúng. Hỗn hợp dung môi gồm methanol (80%) và dimethyl sulfoxid (20%) được chọn để chiết đồng thời diosmin và quercetin trong DQM. Điều kiện HPLC được chọn để xác định đồng thời diosmin và quercetin gồm cột

Synchronis C18 (250 × 4,6 mm; 5 μm), bước sóng phát hiện 268 nm, nhiệt độ cột 30 ° C, tốc độ dòng 0,8 ml / phút và thể tích tiêm là 20 μl. Pha động là hỗn hợp của acetonitril và 0,2% axit fomic pha trong nước. Tỷ lệ acetonitril tương ứng là 31%, 35% và 55% ở 0-2 phút, 3-4 phút và 5-15 phút. Giữa điện tích đỉnh và nồng độ diosmin ( $r^2 = 0,9991$ ) hoặc nồng độ quercetin ( $r^2 = 0,9988$ ) có mối tương quan tuyến tính. Giá trị % RSD của độ chính xác trung gian của diosmin và quercetin lần lượt là 1,60% và 0,60%. Độ đúng đạt yêu cầu với tỷ lệ phục hồi của diosmin và quercetin lần lượt là 98,47-103,40% và 99,66 - 101,53%. Phương pháp HPLC-UV định lượng đồng thời diosmin và quercetin trong vi nhũ tương DQM đã được xây dựng và thẩm định thành công và có thể được ứng dụng để kiểm soát chất lượng của DQM và các sản phẩm liên quan.

**Từ khóa:** HPLC, diosmin, quercetin, vi nhũ tương.

## SUMMARY

### DEVELOPMENT OF AN HPLC-UV METHOD FOR SIMULTANEOUS DETERMINATION OF DIOSMIN AND QUERCETIN IN DQM MICROEMULSION

Diosmin and quercetin, two active ingredients possess the antioxidant, anti-inflammatory, and

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Đại học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Hạnh

Email: duchanh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 28.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 19.9.2022

Ngày duyệt bài: 28.9.2022