

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT BẰNG PEMBROLIZUMAB KẾT HỢP PACLITAXEL - CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV

Lê Thị Yến^{1,2,3*}, Đinh Thị Lan Anh¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước một của phác đồ phổi hợp pembrolizumab với paclitaxel - carboplatin trên bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, mô tả trên 48 BN UTPKTBN giai đoạn IV điều trị bước một bằng pembrolizumab kết hợp paclitaxel - carboplatin từ tháng 01/2020 - 12/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là 63,5, nam giới chiếm đa số (77,1%) và 64,6% có tiền sử hút thuốc. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 95,8% và tỷ lệ đáp ứng khách quan (objective response rate - ORR) là 72,9%. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển (progression-free survival - PFS) đạt 8,5 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival - OS) đạt 20,2 tháng; với tỷ lệ sống thêm sau 3 năm là 42,6% BN. Đa số tác dụng không mong muốn ở mức độ 1 - 2, độc tính độ 3 ít gặp (2 - 4%), không ghi nhận độc tính độ 4. Các biến cố bất lợi liên quan đến miễn dịch hiếm gặp và ở mức độ nhẹ. **Kết luận:** Phác đồ phổi hợp pembrolizumab với paclitaxel - carboplatin cho thấy kết quả khả quan và mức độ an toàn chấp nhận được trong điều trị bước một trên BN UTPKTBN giai đoạn IV.

Từ khóa: Pembrolizumab phổi hợp hóa trị; Paclitaxel - carboplatin; Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV; Điều trị bước một.

TREATMENT OUTCOME OF FIRST-LINE PEMBROLIZUMAB PLUS PACLITAXEL-CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

Objectives: To analyze the efficacy of first-line pembrolizumab in combination with paclitaxel - carboplatin regimen for patients with stage IV non-small cell lung

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Yến (leyenbvk@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 21/01/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i2.1805>

cancer (NSCLC) treated at Vietnam National Cancer Hospital. **Methods:** A retrospective and prospective, descriptive study was conducted on 48 patients with stage IV NSCLC who received first-line pembrolizumab plus paclitaxel - carboplatin between January 2020 and December 2024. **Results:** The mean age of the study population was 63.5 years; the majority were male (77.1%), and 64.6% had a history of smoking. The disease control rate was 95.8%, while the objective response rate (ORR) reached 72.9%. Median progression-free survival (PFS) was 8.5 months, and median overall survival (OS) was 20.2 months, with a 3-year OS rate of 42.6%. Most adverse events were mild to moderate (grade 1 - 2); grade 3 toxicities were infrequent (2 - 4%), and no grade 4 toxicities were observed. Immune-related adverse events were rare and mild. **Conclusion:** The combination of pembrolizumab with paclitaxel - carboplatin demonstrated encouraging clinical efficacy and an acceptable safety profile as first-line therapy for patients with stage IV NSCLC.

Keywords: Pembrolizumab plus chemotherapy; Paclitaxel - carboplatin; Stage IV non-small cell lung cancer; First-line treatment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh lý ác tính trên phạm vi toàn cầu. Theo số liệu của GLOBOCAN (2022), thế giới ghi nhận khoảng 2,5 triệu ca mắc mới và gần 1,8 triệu trường hợp tử vong, tương ứng với 12,4% số ca mắc mới và 18,7% số ca tử vong do ung thư nói chung. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng thứ hai về mức độ phổ biến với ước tính 26.000 ca mắc mới và khoảng 24.000 ca tử vong [1]. Trong đó, UTPKTBN chiếm khoảng 85% tổng số trường hợp và phần lớn được phát hiện ở giai đoạn tiến xa/di căn.

Kết quả của việc kết hợp pembrolizumab với hóa trị bộ đôi platinum đã được khẳng định qua hai thử nghiệm lâm sàng pha III có ý nghĩa quan trọng là: Nghiên cứu KEYNOTE-189, tiến hành trên nhóm BN UTPKTBN mô học không vảy, cho thấy việc bổ sung pembrolizumab vào phác đồ pemetrexed -

platinum mang lại lợi ích rõ rệt, giúp kéo dài trung vị PFS từ 4,9 tháng ở nhóm chỉ dùng hóa trị lên 8,8 tháng ở nhóm điều trị kết hợp [2]; trong khi đó, nghiên cứu KEYNOTE-407 trên BN mô học vảy cũng chứng minh kết quả vượt trội khi phối hợp pembrolizumab với carboplatin và paclitaxel/nab-paclitaxel, với trung vị OS đạt 17,2 tháng so với 11,6 tháng ở nhóm chứng dùng giả dược kết hợp hóa trị [3]. Đáng chú ý, dữ liệu theo dõi sau 5 năm của KEYNOTE-407 tiếp tục ghi nhận lợi ích bền vững, khi tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở nhóm điều trị phối hợp cao gần gấp đôi so với nhóm chứng (18,4% so với 9,7%) [4]. Những bằng chứng này đã khẳng định vai trò của phác đồ hóa - miễn dịch là lựa chọn điều trị tiêu chuẩn đối với BN mắc UTPKTBN giai đoạn tiến xa trên toàn cầu.

Mặc dù các bằng chứng từ những thử nghiệm lâm sàng quốc tế đã khẳng định hiệu quả vượt trội của phác đồ này

nhưng dữ liệu của nó trong thực tế lâm sàng tại Việt Nam vẫn còn hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị bước một của phác đồ phối hợp pembrolizumab với paclitaxel - carboplatin trên BN UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện K.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 48 BN UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bước một bằng phác đồ pembrolizumab phối hợp paclitaxel - carboplatin từ tháng 01/2020 - 12/2024 tại Bệnh viện K.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN theo phân loại mô bệnh học của WHO năm 2015; giai đoạn bệnh được xác định là giai đoạn IV theo AJCC phiên bản 8 (2017); BN \geq 18 tuổi; chỉ số toàn trạng ECOG 0 - 1; xét nghiệm âm tính đột biến gene *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*; được điều trị bước một bằng phác đồ pembrolizumab phối hợp paclitaxel - carboplatin; có ít nhất một tổn thương được đo theo Tiêu chuẩn RECIST 1.1; hồ sơ bệnh án đầy đủ, đáp ứng yêu cầu thu thập số liệu và đồng thuận tham gia nghiên cứu; BN hồi cứu được bệnh viện cho phép sử dụng bệnh án nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Phụ nữ mang thai; mắc đồng thời các bệnh khác; có bệnh lý tự miễn hoặc tiền sử ghép tạng và đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm corticoid đường toàn thân sử dụng kéo dài; đã từng được điều trị

bằng liệu pháp miễn dịch trước đó; không tuân thủ liệu trình điều trị vì các nguyên nhân ngoài chuyên môn; từ chối tiếp tục tham gia hoặc không thể theo dõi trong thời gian nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, mô tả.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Chọn mẫu có chủ đích, bao gồm 48 BN.

* *Nội dung, chỉ số nghiên cứu:* Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN trước khi bắt đầu điều trị; các chỉ số đánh giá kết quả điều trị, bao gồm ORR, PFS và OS; tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị.

* *Các bước tiến hành:*

Bước 1: Xác định và lập danh sách các BN đáp ứng tiêu chuẩn.

Bước 2: Thu thập thông tin lâm sàng và cận lâm sàng từ hồ sơ bệnh án.

Bước 3: Đánh giá đáp ứng điều trị theo Tiêu chuẩn RECIST 1.1; xác định PFS và OS; ghi nhận và phân loại tác dụng không mong muốn theo CTCAE 5.0.

- *Phác đồ điều trị:* Giai đoạn tấn công: Pembrolizumab được sử dụng với liều 200mg, phối hợp paclitaxel liều 175 mg/m² diện tích da và carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1 của chu kỳ mỗi 21 ngày. Số chu kỳ tấn công là 4 - 6 chu kỳ. Sau giai đoạn tấn công, nếu bệnh không tiến triển, tiếp tục duy trì với pembrolizumab 200mg mỗi 21 ngày đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Nhóm BN tiến triển sẽ được chuyển điều trị bước 2 theo chỉ

định của bác sĩ lâm sàng hoặc chăm sóc triệu chứng đơn thuần nếu không còn chỉ định điều trị.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định về đạo đức trong nghiên cứu

y sinh học của Bệnh viện K. Số liệu nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và đã được Bệnh viện K cho phép sử dụng và công bố phục vụ mục đích khoa học. Mọi thông tin cá nhân của BN được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 48 BN với thời gian theo dõi trung vị là 30,5 tháng, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	
Nhóm tuổi	< 65	22	45,8
	≥ 65	26	54,2
Tuổi trung bình	63,5 ± 10,8 (Min: 33 - Max: 80)		
Giới tính	Nam	37	77,1
	Nữ	11	22,9
Tình trạng hút thuốc	Có	31	64,6
	Không	17	35,4
Chỉ số toàn trạng	PS 0	10	20,8
	PS 1	38	79,2
Di căn não	Có	10	20,8
	Không	38	79,2
Mô bệnh học	UTBM tuyến	12	25
	UTBM vảy	28	58,3
	Khác*	8	16,7
Tình trạng PD-L1	< 1%	11	22,9
	1 - 49%	17	35,4
	≥ 50%	4	8,3
	Không rõ	16	33,4
Tổng	48	100	

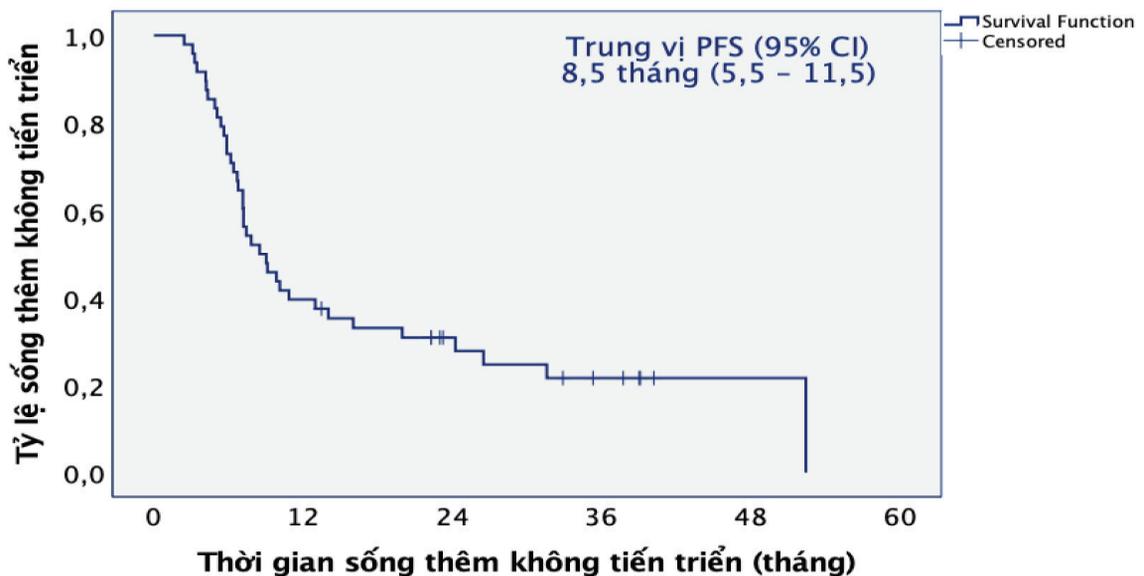
(*: Bao gồm 3 ca UTBM không tế bào nhỏ - NOS, 1 ca UTBM tuyến vảy, 2 ca UTBM dạng sarcoma, 1 ca UTBM đa hình và 1 ca UTBM dạng lympho - biểu mô)

Đa số BN ≥ 65 tuổi (54,2%), nam giới chiếm ưu thế (77,1%) và hơn 1/2 BN có tiền sử hút thuốc (64,6%). Phần lớn BN có tình trạng toàn trạng PS 1 (79,2%) và không có di căn não (79,2%). Về mô bệnh học, UTBM vảy chiếm tỷ lệ cao nhất (58,3%). Đa số BN (91,7%) có biểu lộ PD-L1 $< 50\%$ hoặc không rõ, trong khi chỉ 8,3% có biểu lộ PD-L1 $\geq 50\%$.

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan.

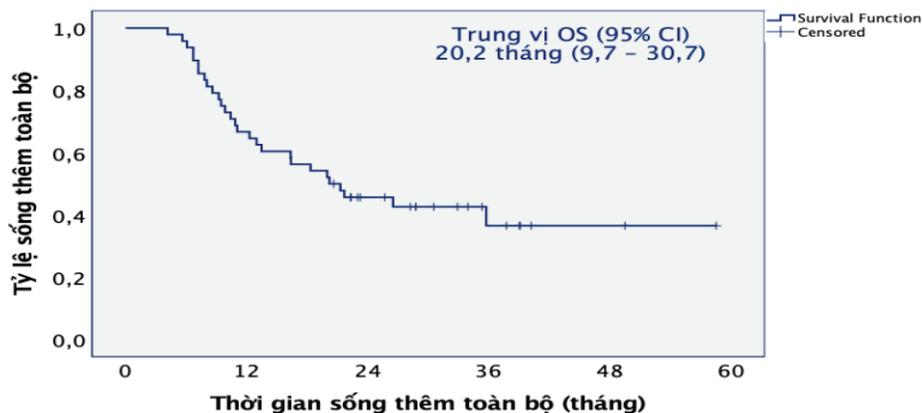
Đáp ứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0,0
Đáp ứng một phần	35	72,9
Bệnh ổn định	11	22,9
Bệnh tiến triển	2	4,2
Tổng	48	100

Không ghi nhận BN đáp ứng hoàn toàn, đa số là đáp ứng một phần (72,9%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 95,8%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển.

Trung vị PFS là 8,5 tháng.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ.

Trung vị OS là 20,2 tháng.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn.

Tác dụng không mong muốn	Tất cả các độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Huyết học					
Thiếu máu	22 (45,9)	15 (31,3)	6 (12,5)	1 (2,1)	0
Hạ bạch cầu	16 (33,3)	10 (20,8)	5 (10,4)	1 (2,1)	0
Hạ bạch cầu trung tính	14 (29,2)	6 (12,5)	6 (12,5)	2 (4,2)	0
Hạ tiểu cầu	10 (20,8)	6 (12,5)	4 (8,3)	0	0
Ngoài huyết học					
Mệt mỏi	18 (37,5)	13 (27,1)	4 (8,3)	1 (2,1)	0
Nôn, buồn nôn	12 (25)	9 (18,7)	3 (6,3)	0	0
Tăng men gan	6 (12,5)	4 (8,3)	2 (4,2)	0	0
Tăng creatinine	4 (8,3)	3 (6,3)	1 (2,1)	0	0
Độc tính TK ngoại vi*	14 (29,2)	9 (18,8)	5 (10,4)	0	0
Độc tính liên quan miễn dịch					
Viêm phổi kẽ	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	0
Viêm đại tràng	1 (2,1)	1 (2,1)	0	0	0

(* TK: Thần kinh)

Độc tính mức độ 3 ít gặp, không ghi nhận độc tính độ 4. Ngoài ra, gặp 1 BN viêm phổi kẽ và 1 BN viêm đại tràng liên quan đến miễn dịch.

BÀN LUẬN

Về đặc điểm BN, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 63,5. Nam giới chiếm 77,1% và 64,6% có tiền sử hút thuốc, phù hợp với đặc điểm dịch tễ UTPKTBN. Đa số BN có thể trạng tốt với ECOG PS 1 chiếm 79,2%, đây có thể là yếu tố thuận lợi cho đáp ứng và dung nạp với độc tính. Về mô bệnh học, UTBM vảy chiếm đa số (58,3%), do đó nghiên cứu KEYNOTE-407 là cơ sở đối chiếu phù hợp nhất cho kết quả của chúng tôi.

Trong nhóm BN được phân tích, không quan sát thấy trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 95,8% và tỷ lệ đáp ứng một phần ghi nhận ở 72,9%. Các kết quả này cao hơn so với nghiên cứu KEYNOTE-407 (62,2%) [3] và nghiên cứu của Nishihara-Kato và CS (2024) (63,1%) [7]. Đồng thời, nghiên cứu này cũng tương đồng với báo cáo của Thomas và CS (2024), với ORR đạt 80% ở phân nhóm UTBM vảy [8]. Tỷ lệ UTBM vảy chiếm 58,3% trong BN nghiên cứu gợi ý tính nhạy cảm của loại mô học này khi điều trị phối hợp taxane - platinum - pembrolizumab. So với các báo cáo trong nước, ORR của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Phạm Minh Lanh và CS (61%) [6] và Quách Thanh Dung và CS (25%) [9] tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng cao hơn ghi nhận của Phạm Minh Lanh và CS (83%) [6].

Về PFS, trung vị PFS đạt 8,5 tháng, tương đồng với nghiên cứu KEYNOTE-407 (8,0 tháng ở phân tích cuối cùng) [4]. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu trong nước như của tác giả Nguyễn Khánh Toàn và CS (2023) (11 tháng) [5], của tác giả Phạm Minh Lanh và CS (2022) (11,9 tháng) [6] và của tác giả Quách Thanh Dung và CS (2025) (10,4 tháng) [9]. Sự khác biệt có thể liên quan đến phác đồ hóa trị khác nhau phân bố mô bệnh học cũng khác nhau. Đồng thời, các nghiên cứu này ghi nhận trên nhóm BN trẻ hơn.

Về OS, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị OS đạt 20,2 tháng (95%CI: 9,7-30,7). Đây là một kết quả khả quan, đặc biệt khi so sánh với nghiên cứu KEYNOTE-407 - thử nghiệm pha III đã chứng minh vai trò của pembrolizumab kết hợp hóa trị paclitaxel - carboplatin trong UTPKTBN mô học vảy [3]. Trong phân tích cập nhật 5 năm của nghiên cứu KEYNOTE-407, trung vị OS ở nhóm điều trị kết hợp là 17,1 tháng, tỷ lệ sống thêm 3 năm là 29% và 5 năm là 18,4% [4]. Như vậy, kết quả của chúng tôi có phần cao hơn cả về trung vị OS lẫn tỷ lệ sống thêm dài hạn. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu KEYNOTE-407 chỉ tập trung vào UTPKTBN mô học vảy, trong khi tỷ lệ UTBM tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 58,3%. Như vậy, cần thực hiện thêm nghiên cứu với ở nhóm UTBM vảy để làm rõ hơn về sự khác biệt này.

Về mối liên quan với biểu lộ PD-L1, kết quả của chúng tôi đạt được trên nhóm BN có biểu lộ PD-L1 thấp là 91,7% BN có PD-L1 < 50% hoặc không rõ. Điều này phù hợp giả thuyết hiệp đồng giữa hóa trị và miễn dịch: Hóa chất không chỉ gây độc tế bào, mà còn điều biến vi môi trường u, tăng trình diện kháng nguyên và giảm các thành phần ức chế miễn dịch, từ đó hỗ trợ kết quả của pembrolizumab ngay cả khi PD-L1 không cao. Kết quả này nhất quán với nghiên cứu KEYNOTE-407 và các khuyến cáo quốc tế, phác đồ phối hợp hóa - miễn dịch có lợi ích ở UTBM vảy bất kể mức PD-L1 (đặc biệt nhóm TPS 0 - 49%) [3, 4].

Về hồ sơ an toàn, phác đồ được dung nạp tốt với tác dụng không mong muốn. Thường gặp nhất là thiếu máu, giảm bạch cầu, mệt mỏi và độc tính thần kinh ngoại vi, phần lớn các biến cố ở mức độ nhẹ đến trung bình (độ 1 - 2). Độc tính độ 3 ít gặp (khoảng 2 - 4%) và không ghi nhận độc tính độ 4. Độc tính liên quan miễn dịch ít gặp đều ở mức độ nhẹ (1 BN viêm phổi kẽ và 1 BN viêm đại tràng độ 1).

Nghiên cứu có một số hạn chế với thiết kế hồi cứu, đơn trung tâm, cỡ mẫu còn hạn chế với 48 BN và không có nhóm chứng; khoảng 1/3 BN thiếu dữ liệu PD-L1. Những yếu tố này có thể giới hạn tính đại diện của kết quả nghiên cứu. Cần thực hiện thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm, với thời gian theo dõi dài hơn để tối ưu hiệu quả điều trị của phác đồ trên từng cá thể.

KẾT LUẬN

Phác đồ phối hợp pembrolizumab với paclitaxel-carboplatin trong điều trị bước một BN UTPKTBN giai đoạn IV cho kết quả khả quan và mức độ an toàn chấp nhận được. Kết quả này góp phần củng cố vai trò của phác đồ hóa - miễn dịch, là lựa chọn điều trị chuẩn trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 Study. *JCO.* 2023;41(11):1992-1998. DOI: 10.1200/JCO.22.01989.
3. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379(21):2040-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865.
4. Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11):1999-2006. DOI: 10.1200/JCO.22.01990.

5. Nguyễn Khánh Toàn và Tạ Văn Tờ. Hiệu quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng pembrolizumab phối hợp bộ đôi platinum. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023; 162(1):121-128. DOI: 10.52852/tcncyh.v162i1.1341.

6. Phạm Minh Lanh, Trương Công Minh, Phạm Cẩm Phương. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng Pembrolizumab kết hợp hóa trị. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 519(1):248-252.

7. Nishihara-Kato F, Imai H, Tsuda T, et al. Prognostic potential of the prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer patients receiving pembrolizumab combination therapy with carboplatin and paclitaxel/nab-

paclitaxel. *Oncology*. 2024; 102(1):30-42. DOI: 10.1159/000533604.

8. Thomas QD, Chaabouni M, Al-Herk A, et al. Exploring the efficacy of pembrolizumab in combination with carboplatin and weekly paclitaxel for frail patients with advanced non-small-cell lung cancer: A key investigative study. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(5):992. DOI: 10.3390/cancers16050992.

9. Quách Thanh Dung, Trần Thành Tín, Nguyễn Đình Tùng và CS. Đánh giá hiệu quả phác đồ Pembrolizumab phối hợp hóa trị bộ đôi có platinum điều trị bước một BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Trung tâm Ung bướu Vinmec. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; 548(3):173-177.