

Nghiên cứu

DOI: 10.59715/pntjimp.4.1.20

Bước đầu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Pembrolizumab ở bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa không thể phẫu thuật, tái phát, di căn - thực tế tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh

Lê Thị Hồng Vân¹, Phan Thị Hồng Đức^{1,2}

¹Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

²Bộ môn Ung Bướu, Khoa Y, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa, không thể cắt bỏ hoặc di căn, thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab phối hợp hoá trị trong điều trị bước 1 giúp kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS) so với hóa trị. Trong điều trị bước 2, Pembrolizumab đơn trị kéo dài OS so với hóa trị ở nhóm bệnh nhân có PD-L1 CPS ≥ 10 . Tại Việt Nam, Bộ Y Tế đã phê duyệt Pembrolizumab trong điều trị ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa vào tháng 2 năm 2023.

Mục tiêu nghiên cứu: Bước đầu đánh giá tỉ lệ đáp ứng, sống còn không bệnh tiến triển và tính an toàn của Pembrolizumab phối hợp hoá trị trong điều trị bước 1 và Pembrolizumab đơn trị trong điều trị bước 2 ung thư thực quản tiến xa không thể cắt bỏ hoặc tái phát, di căn.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu 32 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản tiến xa tại chỗ tại vùng, không thể phẫu thuật hoặc tái phát, di căn được điều trị Pembrolizumab kết hợp hóa trị trong điều trị bước 1 và Pembrolizumab đơn trị trong điều trị bước 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (01/03/2023 - 30/06/2024).

Kết quả: Trung vị thời gian theo dõi 10 tháng. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 34,3%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 68,6%. Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển 7 tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng, 12 tháng lần lượt là 50,2%, 26,3%. Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn toàn bộ. Độc tính độ 3 ghi nhận đối với thiếu máu (31,2%), giảm tiểu cầu (9,3%), viêm phổi (9,3%) và dò - thủng thực quản (6,2%).

Kết luận: Kết quả ban đầu cho thấy điều trị dựa trên Pembrolizumab ở bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa, di căn có hiệu quả cao và độc tính thấp.

Từ khóa: Ung thư thực quản, Pembrolizumab, tỉ lệ đáp ứng, sống còn không bệnh tiến triển.

Abstract

Initial evaluation of the efficacy and safety of Pembrolizumab for treatment of inoperable advanced, recurrent or metastatic esophageal cancer at Ho Chi Minh City oncology Hospital

Background: For patients with advanced, unresectable or metastatic esophageal cancer, the immune checkpoint inhibitors Pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment could provide a significant benefit in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared to chemotherapy. In the second-line treatment, Pembrolizumab monotherapy prolongs OS compared to chemotherapy in patients with

Ngày nhận bài:

12/11/2024

Ngày phân biện:

25/11/2024

Ngày đăng bài:

20/01/2025

Tác giả liên hệ:

Lê Thị Hồng Vân

Email: lanhongvan@gmail.com

ĐT: 0914011347

PD-L1 CPS \geq 10. In Vietnam, the Ministry of Health approved Pembrolizumab in the treatment of recurrent, metastatic or advanced esophageal cancer in February 2023.

Purpose: Initial evaluation of overall response rate, progression-free survival and safety of Pembrolizumab combined with chemotherapy in first-line treatment and Pembrolizumab monotherapy in second-line treatment of inoperable locally advanced, recurrent, metastatic esophageal cancer.

Methods: Retrospective study of 32 patients diagnosed with locally advanced esophageal cancer, unresectable or recurrent, metastatic or treated with Pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment and Pembrolizumab alone in the second-line treatment at Ho Chi Minh City Oncology Hospital (March 1, 2023 - June 30, 2024).

Results: Median follow-up time was 10 months. Overall response rate was 34,3%, disease control rate was 68.6%. Median progression-free survival was 7 months. Progression-free survival rates at 6 months and 12 months were 50,2% and 26,3%, respectively. Median overall survival was not reached. Grade 3 toxicity was noted for anemia (31,2%), thrombocytopenia (9,3%), pneumonia (9,3%), and esophageal fistula/perforation (6,2%).

Conclusions: Initial results show that Pembrolizumab-based treatment in patients with advanced, metastatic esophageal cancer is high efficacy and low toxicity.

Keywords: Esophageal cancer; Pembrolizumab; overall response rates; progression-free survival; Treatment-related adverse events.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là loại ung thư đứng hàng thứ 11 và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ bảy trên toàn thế giới theo GLOBOCAN 2022, với ước tính có 511.000 ca mới và 445.000 ca tử vong vào năm 2022 [1]. Năm 2019, 70% số ca mắc mới, tử vong ung thư thực quản là ở các nước châu Á [2]. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022: ung thư thực quản xếp hàng thứ 12 về tỷ lệ mắc mới và thứ 7 về tỷ lệ tử vong do ung thư với 3.686 ca mắc mới và 3.470 ca tử vong [1]. Trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản tiến triển không thể cắt bỏ hoặc di căn, thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab phối hợp hóa trị trong điều trị bước 1 giúp kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) so với hóa trị (6.3 tháng so với 5.8 tháng, HR 0.65 [95% CI 0.55 - 0.76]; $p < 0.0001$) và thời gian sống còn toàn bộ (OS) so với hóa trị (12.4 tháng so với 9.8 tháng, HR 0.73 [95% CI 0.62 - 0.86]; $p < 0.0001$) theo nghiên cứu KEYNOTE-590 [3]. Trong điều trị bước 2, Pembrolizumab đơn trị kéo dài OS so với hóa trị ở nhóm bệnh nhân có PD-L1 CPS \geq 10 (9.3 tháng so với 6.7 tháng, HR 0.69 [95% CI 0.52 - 0.93]; $p = 0.0074$) theo nghiên cứu KEYNOTE-181 [4]. Tại Việt Nam, Bộ Y Tế đã

phê duyệt Pembrolizumab trong điều trị ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa vào tháng 2 năm 2023. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị và tính an toàn của Pembrolizumab kết hợp hóa trị trong điều trị bước 1 và Pembrolizumab đơn trị trong điều trị bước 2 trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa tại chỗ tại vùng không phẫu thuật được hoặc tái phát di căn hoặc được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống còn không bệnh tiến triển, tính an toàn của Pembrolizumab kết hợp hóa trị trong điều trị bước 1 và Pembrolizumab đơn trị trong điều trị bước 2 ung thư thực quản tiến xa tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc tái phát di căn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng được điều trị Pembrolizumab kết hợp hóa trị trong điều trị bước 1 và Pembrolizumab đơn trị trong điều trị bước 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (01/03/2023 - 30/06/2024).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Ung thư biểu mô thực quản hoặc ung thư biểu mô chỗ nối dạ dày - thực quản Siewert loại 1 (khối u có điểm trung tâm từ 1 - 5 cm trên chỗ nối dạ dày - thực quản) giai đoạn tái phát, di căn hoặc tiến xa tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc hóa - xạ trị triệt căn theo AJCC 8 (2017) .

Được điều trị Pembrolizumab kết hợp hóa trị dựa trên platinum và fluoropyrimidine trong điều trị bước 1 (ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào gai) hoặc Pembrolizumab đơn trị trong điều trị bước 2 (ung thư biểu mô tế bào gai, PD-L1 CPS ≥ 10) tại BVUB TP. HCM từ 01/03/2023 - 30/06/2024.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc các bệnh nặng phối hợp đe dọa tính mạng như: Bệnh lý tim mạch đang tiến triển, suy hô hấp, nhiễm trùng cấp tính...

Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

2.3. Xử lý số liệu

Dùng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý số liệu.

Khảo sát sống còn bằng phương pháp Kaplan - Meier.

2.4. Vấn đề y đức

Đề tài này thực hiện dựa trên hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình điều trị, không làm tổn hại đến bệnh nhân nên không vi phạm y đức.

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của hội đồng đạo đức.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	n (N = 32)	Tỉ lệ %
Tuổi	Trung bình: 60 (43-76)	
≥ 65 tuổi	12	37,5
Cân nặng	Trung bình 52 kg (42-68)	
BMI		
< 18,5	6	18,7
≥ 18,5	26	81,3

Đặc điểm	n (N = 32)	Tỉ lệ %
Giới		
Nam	32	100
Nữ	0	0
ECOG		
0	12	37,5
1	20	62,5
Vị trí bướu		
1/3 trên	6	18,8
1/3 giữa	14	43,8
1/3 dưới	12	37,4
Giai đoạn khi bắt đầu điều trị Pembrolizumab		
IV (de novo)	14	43,8
Tái phát	5	15,6
Tiến xa tại chỗ, không thể phẫu thuật	13	40,6
Giai đoạn của nhóm tiến xa tại chỗ, không thể phẫu thuật (M0) (N = 13)		
cT3	6	46,2
cT4	7	53,8
cN1	3	23,1
cN2	2	15,4
cN3	8	61,5
Vị trí tái phát, di căn (N = 19)		
Gan, phổi, ổ bụng	9	47,5
Hạch không phải hạch vùng	8	42,1
xương	1	5,2
Tái phát tại chỗ	1	5,2
Giải phẫu bệnh		
Ung thư biểu mô tế bào gai	32	100

Đặc điểm	n (N = 32)	Tỉ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến	0	0
Bước điều trị		
Bước 1	28	87,5
Bước 2	4	12,5
PD-L1 - CPS		
≥ 10	7 (4 trường hợp điều trị bước 2)	21,8
< 10	3	9,3
Không thực hiện	22	68,9
Phác đồ hóa trị kết hợp Pembrolizumab trong bước 1 (N = 28)		
PF	21	65,6
CapeOx	2	6,3
FOLFOX	5	15,6

Từ 1/3/2023 đến 30/6/2024 chúng tôi thu nhận được 32 trường hợp (87,5% điều trị bước 1, 12,5% điều trị bước 2). Trong đó 100% trường hợp là ung thư biểu mô tế bào gai, đa số bước ở vị trí 1/3 giữa (43,8%). Có 59,5% ở giai đoạn tái phát, di căn khi điều trị Pembrolizumab, di căn tạng (gan, phổi, ổ bụng) chiếm đa số với 47,5%. Ở điều trị bước 1, phần lớn các trường hợp (65,6%) được kết hợp với phác đồ hóa trị PF.

3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

Trung vị thời gian theo dõi: 10 tháng (ngắn nhất: 3 tháng, dài nhất: 16 tháng).

3.3. Tính an toàn

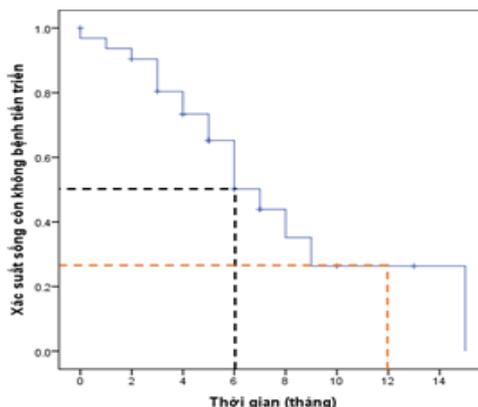
Bảng 3: Tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính liên quan hệ tạo huyết				
Giảm bạch cầu hạt	5 (15,6%)	10 (31,2%)	-	-
Thiếu máu	3 (9,3%)	5 (15,6%)	10 (31,2%)	-
Giảm tiểu cầu	4 (12,5%)	2 (6,2%)	3 (9,3%)	-

Bảng 2: Đánh giá đáp ứng điều trị

Đặc điểm điều trị và đánh giá đáp ứng	n (N = 32)	Tỉ lệ %	
Số chu kì điều trị	< 3 tháng	2	6,3
	≥ 3 - <6 tháng	17	53,1
	≥ 6 - 12 tháng	13	40,6
Đánh giá đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	11	34,3
	Bệnh ổn định	11	34,3
	Bệnh tiến triển	10	31,4

Nghiên cứu này ghi nhận 53,1% trường hợp được điều trị Pembrolizumab 3 - 6 tháng. Kết quả tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 34,3%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 68,6%.



Biểu đồ 1: Sống còn không bệnh tiến triển

Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 7 tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng, 12 tháng lần lượt là 50,2% và 26,3%.

Cho đến thời điểm phân tích số liệu (14/11/2024), trung vị thời gian theo dõi là 10 tháng, chỉ có 4/32 trường hợp (12,5%) trong nghiên cứu tử vong, chưa đạt được trung vị thời gian sống còn toàn bộ.

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính ngoài hệ tạo huyết				
Nôn ói	13 (40,6%)	13 (40,6%)	-	-
Phát ban	-	-	-	-
Tiêu chảy	2 (6,2%)	6 (18,7%)	-	-
Chán ăn	15 (46,8%)	6 (18,7%)	-	-
Viêm niêm mạc	7 (21,8%)	2 (6,2%)	-	-
Rụng tóc	10 (31,2%)	5 (15,6%)	-	-
Độc tính thần kinh ngoại biên	5 (15,6%)	8 (25%)	-	-
Nấc cụt	2 (6,2%)	-	-	-
Viêm phổi	-	1 (3,1%)	3 (9,3%)	-
Dò - Thủng thực quản	-	-	2 (6,2%)	-
Giảm độ lọc cầu thận	3 (9,3%)	-		
AST	10 (31,2%)	-		
ALT	3 (9,3%)	3 (9,3%)		

Kết quả của chúng tôi cho thấy các độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ độ 1 và 2. Độc tính độ 3 ghi nhận đối với thiếu máu (31,2%), giảm tiểu cầu (9,3%), viêm phổi (9,3%) và dò - thủng thực quản (6,2%).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi có 32 trường hợp (87,5% điều trị bước 1, 12,5% điều trị bước 2). Nghiên cứu có 100% trường hợp là nam giới, theo y văn ghi nhận khoảng 70% các trường hợp mới được chẩn đoán xảy ra ở nam giới và tỷ lệ mắc bệnh ung thư thực quản khác nhau gấp 2 đến 3 lần giữa hai giới trên toàn cầu [5]. Kết quả có 100% trường hợp là ung thư biểu mô tế bào gai, điều này phù hợp với nghiên cứu KEYNOTE-590 (73%) [3] cũng như nghiên cứu của tác giả M Arnold cho thấy ung thư biểu mô tế bào gai là loại ung thư thực quản phổ biến nhất trên thế giới [6]. Có 40,6% trường hợp ở giai đoạn tiến xa tại chỗ, không thể phẫu thuật và 59,5% ở giai đoạn tái phát, di căn khi điều trị Pembrolizumab trong nghiên cứu này, trong khi ở nghiên cứu KEYNOTE-590 tỉ lệ tái phát, di căn là 92%. Như vậy, trong thực tế lâm sàng, bệnh nhân ung thư thực quản đã được tiếp cận

với Pembrolizumab từ sớm, khi chưa tái phát, di căn. Đối với điều trị bước 1, phần lớn các trường hợp (65,6%) được kết hợp với phác đồ hóa trị PF, chúng tôi kết hợp phác đồ hóa trị chủ yếu theo nghiên cứu gốc KEYNOTE-590, mặc dù theo PDA duyệt chỉ định Pembrolizumab có thể kết hợp với hóa trị dựa trên platinum và fluoropyrimidine [7].

4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 34,3%, kết quả này thấp hơn nghiên cứu KEYNOTE-590 (45%). Nguyên nhân có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 trường hợp (12,5%) được điều trị bước 2 còn trong KEYNOTE-590 thì 100% bệnh nhân được điều trị bước 1. Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 7 tháng, dài hơn KEYNOTE-590 (6,3 tháng) có thể do nghiên cứu này 40,6% trường hợp ở giai đoạn tiến xa tại chỗ, không thể phẫu thuật và 59,5% ở giai đoạn tái phát, di căn, còn KEYNOTE-590 tỉ lệ tái phát, di căn là 92%.

Nghiên cứu đời thực 77 bệnh nhân tại Trung Quốc của X Wang báo cáo trung vị sống còn không bệnh tiến triển là 7,3 tháng [8]. Theo nghiên cứu của tác giả F Yan, khi điều trị 47 trường hợp dùng Pembrolizumab kết hợp với albumin-bound paclitaxel và nedaplatin cho tỉ lệ đáp ứng 68,1%, trung vị sống còn không bệnh tiến triển là 12,6 tháng [9]. Do thời gian theo dõi còn ngắn (trung vị 10 tháng) nên chúng tôi chưa ghi nhận được trung vị sống còn toàn bộ, KEYNOTE-590 có trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 13,9 tháng ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gai điều trị bước 1 với trung vị theo dõi 22 tháng .

4.3. Tính an toàn

Kết quả của chúng tôi cho thấy các độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ độ 1 và 2. Độc tính độ 3 ghi nhận đối với thiếu máu (31,2%), giảm tiểu cầu (9,3%), viêm phổi (9,3%) và dò - thủng thực quản (6,2%). Kết quả này gần tương tự nghiên cứu của tác giả P Zhang, báo cáo độc tính độ 3 trở lên được quan sát thấy ở 9/57 bệnh nhân (15,8%) [10]. Trong nghiên cứu KEYNOTE-590, các tác dụng phụ liên quan đến điều trị ở mức độ 3 trở lên xảy ra ở 266 (72%) bệnh nhân trong nhóm 373 bệnh nhân điều trị Pembrolizumab cộng với hóa trị liệu. Lý giải sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn. Cần số lượng bệnh nhân nhiều hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá rõ hơn về độc tính liên quan đến điều trị.

Hạn chế của đề tài

Nghiên cứu này có một số hạn chế: (1) Đây là một nghiên cứu lâm sàng một nhóm, một trung tâm, với số lượng bệnh nhân ít và không bao gồm nhóm đối chứng; (2) Thời gian theo dõi cần dài hơn, vì chưa đánh giá được kết quả sống còn toàn bộ.

Ngoài ra, 100% trường hợp là ung thư biểu mô tế bào gai, không có trường hợp nào ung thư biểu mô tuyến, như vậy sẽ không đánh giá được hiệu quả cũng như tính an toàn của Pembrolizumab trên phân nhóm ung thư biểu mô tuyến.

5. KẾT LUẬN

Kết quả thực tế bước đầu của chúng tôi cho thấy điều trị dựa trên Pembrolizumab có hiệu quả cao ở những bệnh nhân ung thư thực quản tiến xa tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc tái phát, di căn. Độc tính liên quan đến các phác đồ này có thể kiểm soát được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, 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):229-63.
2. Mazidimoradi A, Amiri S, Khani Y, Allahqoli L, Salehiniya HJTC. Burden of esophageal cancer between 2010 and 2019 in Asian countries by geographical region and sociodemographic index: A comparison with global data. *Thorac Cancer.* 2023;14(24):2361-407.
3. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-71.
4. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138-48.
5. Liu C, Ma Y, Qin Q, Wang P, Luo Y, Xu P. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer.* 2023; 14 (1): 3–11. Epub 2022/12/10. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14745>.
6. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram IJG. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut.* 2020;69(9):1564-71.

7. FDA. Fact sheet: Approved Drugs. [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-esophageal-or-gesj-carcinoma>. Accessed 9 November 2024.
8. Wang X, Cai L, Wu M, Li G, Zhu Y, Lin X, et al. Real-world experience with anti-programmed cell death protein 1 immunotherapy in patients with esophageal cancer: a retrospective single-center study. *Front Oncol.* 2022;12:880053.
9. Yan F, Chen L, Ying M, Li J, Fu QJ. Efficacy and safety of pembrolizumab combined with albumin-bound paclitaxel and nedaplatin for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2024;16(5):305-17.
10. Zhang P, Hou X, Cai B, Yu W, Chen J, Huang X, et al. Efficacy and safety of combined treatment with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in the real world. *Ann Transl Med.* 2022;10(12).