

Tổng quan

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ SAU PHẪU THUẬT

Đỗ Kim Quế^{1,2,*}, Trần Mạnh Hoàng¹, Đỗ Cao Duy Anh²

1. Bệnh viện Thống Nhất, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

2. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: PGS. TS. Đỗ Kim Quế ✉ dokimque@gmail.com

TÓM TẮT: Ung thư phổi không tế bào nhỏ là ung thư thường gặp thứ hai nhưng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư. Đa số ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn muộn nên tiên lượng rất xấu. Những trường hợp được phát hiện ở giai đoạn sớm còn có khả năng phẫu thuật triệt căn thì tỉ lệ tái phát vẫn còn khá cao. Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật cắt thùy phổi tiêu chuẩn cải thiện kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Các tiến bộ gần đây trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi đã chứng minh lợi ích của điều trị bổ trợ với các thuốc trúng đích và liệu pháp miễn dịch cho những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và có đột biến nhạy thuốc và/hoặc có biểu lộ chốt chặn miễn dịch sau khi đã được phẫu thuật tiêu chuẩn.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị bổ trợ.

ADVANCES IN ADJUVANT THERAPY FOR RESECTED NON SMALL CELL LUNG CANCER

Do Kim Que, Tran Manh Hoang, Do Cao Duy Anh

ABSTRACT: Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is the second most common cancer in both sex but it is still the leading cause of cancer death. Most of NSCLC appear in the late stage so the prognosis is very poor. Although, the patient in early stage NSCLC who underwent standard lobectomy but the recurrent rate is still so high. Adjuvant therapy after standard surgical therapy gives the patient better overall survival (OS) and disease Free Survival (DFS). Recent advances in diagnosis and treatment for NSCLC show the benefit of adjuvant therapy with TKI or Immunotherapy for selected NSCLC patients.

Keywords: Non Small Cell Lung Cancer, Adjuvant therapy.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư phổi là một trong các loại ung thư thường gặp nhất ở Việt Nam cũng như trên thế giới, đây là ung thư có tiên lượng kém và là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các tử vong do ung thư. Các phương pháp điều trị ung thư phổ biến bao gồm phẫu thuật, hóa trị và xạ trị. Những tiến bộ gần đây đã dẫn đến sự xuất hiện của các phương pháp mới và hiệu quả hơn, như liệu pháp miễn dịch và liệu pháp trúng đích. Khoảng 15% bệnh nhân ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn sớm 1. Mục tiêu điều trị ung thư phổi giai đoạn khu trú còn phẫu thuật được là hết bệnh, không tái phát. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn khu trú. Việc xác định chính xác giai đoạn của ung thư phổi không tế bào nhỏ và xác định chính xác mức độ phẫu thuật triệt căn cũng như chẩn đoán giải phẫu bệnh học và các xét nghiệm phân tử về đột biến gen, biểu lộ miễn dịch là vô cùng cần thiết cho việc chọn lựa phương pháp điều trị đa mô thức tối ưu cho người bệnh.

Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Quốc tế (IASLC) 1 định nghĩa là R0 tất cả các bờ phẫu thuật không có tế bào ác tính và lấy hạch toàn bộ hoặc ít nhất phải lấy được ba hạch bạch huyết trong phổi, ba hạch rốn phổi và ba hạch từ vùng trung thất N2, tùy thuộc vào vị trí của khối u nguyên phát. IASLC chia bệnh nhân thành ba nhóm theo mức độ liên quan đến tổn thương trung thất, mỗi nhóm có tỷ lệ sống còn khác nhau. Nhóm 1: một hạch rốn phổi bị ảnh hưởng (N1, sống còn 5 năm là 48%), nhóm 2: nhiều hạch N1 hoặc một hạch N2 (sống còn 5 năm là 35%) và nhóm 3: nhiều hạch N2 (sống còn 5 năm là 20%).

Tuy nhiên việc cắt bỏ hoàn toàn u phổi và hạch chỉ đạt được trong khoảng 30% trường hợp. Những bệnh nhân sau phẫu thuật cắt toàn bộ u và nạo hạch vẫn có tỉ lệ tái phát, vì vậy cần phải có một phương thức điều trị khác kèm theo sau phẫu thuật cắt u và hạch hoàn toàn giúp hạn chế tối đa tỉ lệ tái phát, cải thiện sống còn. Các thử nghiệm lâm sàng điều trị bổ trợ với hóa chất và xạ trị và các thuốc điều trị trúng đích cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau khi phẫu thuật tiêu chuẩn đã cho thấy kết quả tốt hơn.

2. CÁC PHƯƠNG THỨC ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ

2.1. Hóa trị

Hóa trị bổ trợ trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) sau phẫu thuật cộng cho thấy hiệu quả sự gia tăng tỷ lệ sống còn chung toàn bộ (OS) là 5% so với chỉ phẫu thuật đơn thuần do đó nhiều trung tác giả xem hóa trị bổ trợ là tiêu chuẩn sau phẫu thuật điều trị UTPKTBN ở giai đoạn còn phẫu thuật được.

Năm 2005, Butts và cs 2 nghiên cứu trên 482 bệnh nhân giai đoạn IB-II từ năm 1994 đến 2001, so sánh hóa trị bổ trợ cisplatin-vinorelbine so với chỉ theo dõi ở bệnh nhân ung thư phổi đã được phẫu thuật. Sống còn toàn bộ tốt hơn ở nhóm hóa trị (94 tháng so với 73 tháng, HR: 0,69; p = 0,04). Sống thêm không bệnh (DFS) cũng tốt hơn ở nhóm hóa trị (chưa ghi nhận so với 46,7 tháng, HR: 0,60; p = 0,001), với độc tính chấp nhận được.

Nghiên cứu ANITA 3 cũng so sánh hiệu quả của cisplatin-vinorelbine bổ trợ so với theo dõi ở 840 bệnh nhân NSCLC S IB-IIIA từ 101 trung tâm. Trung vị sống còn 65,7 tháng ở nhóm hóa trị so với 43,7 tháng ở nhóm theo dõi. Sống còn 5 năm nhóm hóa trị cải thiện 8,6%, duy trì ở mức 7 năm (8,4%)

Booth và cộng sự có 4 nghiên cứu 1.032 bệnh nhân được điều trị hóa trị bổ trợ, trung vị thời gian bắt đầu điều trị bổ trợ là 8 tuần và 35% sau hơn 10 tuần sau phẫu thuật. Không tìm thấy mối liên hệ giữa thời gian bắt đầu điều trị bổ trợ và sống còn.

2.2. Xạ trị

Xạ trị bổ trợ được cho là làm giảm tái phát tại chỗ và tăng tỷ lệ sống còn, nhưng phân tích tổng hợp cho thấy việc sử dụng xạ trị bổ trợ làm giảm sống còn toàn bộ (từ 43% xuống 30%). Điều này có liên quan đến khả năng gây độc cho phổi và tim liên quan đến

các kỹ thuật được sử dụng trong những năm 70. Mặc dù độc tính đã giảm đáng kể nhờ những tiến bộ công nghệ mới, nhưng sự gia tăng sống còn với xạ trị bổ trợ vẫn chưa được xác nhận. Trong trường hợp cắt bỏ hoàn toàn khối ung thư phổi pN0 - 1, việc sử dụng xạ trị bổ trợ có liên quan đến tỷ lệ sống sót thấp hơn khi so sánh với theo dõi, do đó đây không phải là phương pháp được khuyến nghị cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân có hạch chằng N2 sau phẫu thuật có nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn, điều này có liên quan sống còn kém hơn. Lally và cs thực hiện nghiên cứu SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) công bố năm 2006 [5], với 7.465 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II–III, được điều trị xạ trị bổ trợ từ năm 1988 đến năm 2002 hoặc theo dõi; chứng tỏ sống còn 5 năm tương tự nhau, tuy nhiên họ nhận thấy tác động tiêu cực ở những bệnh nhân pN0 - 1, cũng như có lợi ích sống còn ở những bệnh nhân pN2 (tỷ lệ OS 5 năm 27% so với 20%, $P = 0,0036$)

Nghiên cứu của Wang và cs [6] cho thấy từ 1 đến 17% các ca cắt bỏ phổi không hoàn toàn sạch tế bào ung thư R1 hoặc R2, những bệnh nhân này có nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn và tỷ lệ sống thêm toàn bộ thấp hơn. Do đó, xạ trị bổ trợ được khuyến nghị để cải thiện khả năng kiểm soát tại chỗ và sống còn ở những bệnh nhân không thể cắt bỏ hoàn toàn. Năm 2015 Wang và cộng sự [6] đã nghiên cứu những bệnh nhân được cắt bỏ UTPKTBN không hoàn toàn từ năm 2003 đến năm 2011. Đây là những bệnh nhân ở giai đoạn II–III đã nhận được xạ trị bổ trợ và được liệt kê trong Cơ sở Dữ liệu Ung thư Quốc gia (NCDB: National Cancer Data Base). Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân xạ trị liều từ 50–74Gy; tổng cộng họ đã phân tích 3.395 bệnh nhân và chia họ thành nhóm có xạ trị bổ trợ và không. Tỷ lệ sống còn 5 năm là 32,4% so với 23,7% ($p = 0,001$) (HR 0,80; 95% CI: 0,70 – 0,92) nghiêng về nhóm bệnh nhân có xạ bổ trợ. Liều 50–70 Gy có liên quan đến lợi ích sống còn, trong khi liều >70Gy cho kết quả tương tự với bệnh nhân không xạ trị bổ trợ. Họ kết luận rằng, trong trường hợp phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn giai đoạn II–III N0 - 2, xạ trị liên quan sống còn cao hơn. Trong các trường hợp R2, xạ trị được đưa ra như một phương pháp điều trị triệt căn, không phải là phương pháp bổ trợ.

Nghiên cứu ANITA 3 tập trung vào vai trò của hóa trị bổ trợ cisplatin-vinorelbine so với quan sát ở 840 bệnh nhân được cắt bỏ hoàn toàn. Có 232 bệnh nhân đã nhận được xạ trị bổ trợ (45–60 Gy đến 2Gy/fr). Người ta quan sát thấy rằng bệnh nhân pN2 nhận hóa trị bổ trợ cộng với xạ trị bổ trợ có sống còn 5 năm tốt hơn so với những người chỉ nhận hóa trị bổ trợ (47,4% so với 34%). Một phân tích tổng hợp năm 2010 [13] đã chứng tỏ rằng cisplatin bổ trợ sau phẫu thuật làm giảm tái phát tại chỗ và tái phát di căn xa, quan sát thấy lợi ích OS sau 5 năm là 4%, (95% CI: 3–6), tăng từ 60% lên 64%. Việc so sánh giữa phẫu thuật cộng xạ trị so với phẫu thuật cộng xạ trị cộng hóa trị cũng đạt được lợi ích sống còn ở nhóm hóa trị (HR 0,88; 95% CI: 0,81 – 0,97, $p = 0,009$), với gia tăng tỷ lệ sống còn 5 năm lên 4% (từ 29% lên 33%).

Le Pechoux và cs [7] thực hiện thử nghiệm Lung ART một nghiên cứu giai đoạn III từ viện Gustave-Roussy, so sánh điều trị xạ trị bổ trợ kỹ thuật mới so với theo dõi ở bệnh nhân UTPKTBN cắt bỏ được. Mục tiêu chính là sống còn không bệnh (DFS), mục tiêu phụ là độc tính, kiểm soát tại chỗ tại vùng, sống còn toàn bộ. Tại ESMO 2020, Cecile Le Pechoux đã trình bày dữ liệu sơ bộ, bao gồm 252 bệnh nhân ở nhóm xạ trị bổ trợ so với 249 bệnh nhân ở nhóm chứng. Kết quả không cải thiện sống còn không bệnh sau 3 năm (43,8% so với 47,1%; HR 0,85; $p = 0,16$), cũng như không cải thiện sống còn toàn bộ (OS) (66,5% ở nhánh xạ trị so với 68,5% không xạ). Lợi ích được thấy ở việc tái phát tại chỗ (46,1% so với 25%), nhưng liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ tử vong (5,3% so với 14,6%) ở nhóm điều trị xạ trị, do độc tính trên tim phổi (16,2%).

2.3. Các liệu pháp điều trị bổ trợ toàn thân mới

Tiến bộ trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn không phẫu thuật được với các thuốc trúng đích phân tử nhỏ hay các liệu pháp miễn dịch đã đạt những thành tựu nhất định, hiệu quả vượt trội so với hóa trị chuẩn; vì vậy điều trị giai đoạn sớm UTPKTBN với các tác nhân này có hơn hóa trị bổ trợ hay không?

Nghiên cứu IMPOWER-010 [8] pha 3, ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở, được thực hiện tại 227 địa điểm ở 22 quốc gia và khu vực. Thu tuyển bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên

UTPKTBN được cắt bỏ u và hạch hoàn toàn giai đoạn IB (khối u ≥ 4 cm) đến IIIA theo hệ thống phân giai đoạn ung thư của UICC và AJCC (phiên bản 7). Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên (1:1) để nhận atezolizumab hỗ trợ (1200 mg mỗi 21 ngày; trong 16 chu kỳ hoặc 1 năm) hoặc chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (theo dõi và chụp CTscan thường xuyên để phát hiện bệnh tái phát) sau hóa trị liệu hỗ trợ bộ đôi với platinum (1 đến 4 chu kỳ). Tiêu chí chính, sống không bệnh được đánh giá bởi nhà nghiên cứu, phân nhóm định trước bệnh nhân giai đoạn II – IIA khối u biểu hiện PD-L1 1% trở lên (SP263), toàn bộ bệnh nhân nhóm II – IIA, và cuối cùng toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu. Từ ngày 7/10/2015 đến ngày 19/9/2018, 1280 bệnh nhân đã được tuyển chọn sau khi cắt bỏ hoàn toàn u phổi và hạch, 1269 bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ chuẩn, trong đó 1005 bệnh nhân đủ điều kiện được chọn ngẫu nhiên dùng atezolizumab (n=507) hoặc chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (n=498); 495 người trong mỗi nhóm được điều trị. Sau thời gian theo dõi trung bình 32,2 tháng (27,4 – 38,3) ở nhóm dân số giai đoạn II – IIIA, điều trị bằng atezolizumab cải thiện thời gian sống không bệnh so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất ở nhóm dân số bệnh nhân giai đoạn II – IIIA có khối u biểu hiện PD-L1 trên 1% (HR 0,66; 95% CI: 0,50 – 0,88; p=0,0039) và ở tất cả các bệnh nhân trong quần thể giai đoạn II–IIIA (HR 0,79; 95% CI: 0,64 – 0,96; p=0,020). Các biến cố bất lợi độ 3 và 4 liên quan đến Atezolizumab xảy ra ở 53 /495 (11%) bệnh nhân và các biến cố cấp 5 ở 4 bệnh nhân (1%). Kết luận của nghiên cứu: IMpower010 cho thấy lợi ích sống không bệnh với atezolizumab so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất sau hóa trị hỗ trợ ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II–IIIA đã được phẫu thuật hoàn toàn, với lợi ích rõ rệt ở phân nhóm có khối u biểu hiện PD-L1 trên 1% và không có độc tính mới nào được ghi nhận. Atezolizumab sau hóa trị hỗ trợ mang lại một lựa chọn điều trị đầy hứa hẹn cho những bệnh nhân bị UTPKTBN giai đoạn sớm đã được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn. Atezolizumab đã được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận cho chỉ định hỗ trợ UTPKTBN.

Nghiên cứu KEYNOTE-091 9 pha 3, ngẫu nhiên, mù 3 (bệnh nhân, người nghiên cứu, người phân tích dữ liệu), thu tuyển bệnh nhân từ 196 trung tâm ở 29 quốc gia. Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên UTPKTBN đã phẫu thuật cắt u và hạch hoàn toàn giai đoạn IB (bướu ≥ 4 cm), II hoặc IIIA theo AJCC (phiên bản 7) bất kể mô bệnh học và mức độ biểu hiện PD-L1, chỉ số hoạt động cơ thể 0-1; hóa trị hỗ trợ cân nhắc cho giai đoạn IB, khuyến cáo mạnh giai đoạn II và III, theo hướng dẫn tại trung tâm nghiên cứu. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 1:1 pembrolizumab 200mg hoặc giả dược, cả 2 nhóm được truyền mỗi 3 tuần tới 18 chu kỳ. Phân nhóm theo giai đoạn, có hóa trị trước hay không, biểu hiện PD-L1 (TPS) và chủng tộc. Mục tiêu chính sống không bệnh và sống không bệnh theo mức biểu hiện PD-L1 $\geq 50\%$ (TPS). Từ ngày 20/1/2016 đến ngày 6/5/2020, 1177 (60%) trong số 1955 người được sàng lọc được chỉ định ngẫu nhiên vào pembrolizumab (n=590, bao gồm n=168 với PD-L1 TPS $\geq 50\%$) hoặc giả dược (n= 587; bao gồm n=165 với PD-L1 TPS $\geq 50\%$). Thời gian theo dõi trung bình tính đến thời điểm ngừng dữ liệu (ngày 20 tháng 9 năm 2021, phân tích giữa kỳ lần 2) 35,6 tháng (27,1–45,5). Trong dân số chung, trung vị thời gian sống không bệnh là 53,6 tháng (95% CI: 39,2 – chưa ghi nhận) ở nhóm pembrolizumab so với 42,0 tháng (31,3 – chưa ghi nhận) ở nhóm dùng giả dược (HR 0,76; 95% CI: 0,63 – 0,91, p=0,0014). Trong dân số có biểu hiện PD-L1 TPS $\geq 50\%$, trung vị sống không bệnh chưa ghi nhận ở cả 2 nhóm pembrolizumab (95% CI: 44,3 – chưa ghi nhận) hoặc nhóm giả dược (95% CI: 35,8 – chưa ghi nhận); (HR 0,82; 95% CI: 0,57 – 1,18; p=0,14). Độc tính độ 3 trở lên xảy ra ở 198/580 (34%) bệnh nhân pembrolizumab và 150/581 (26%) bệnh nhân dùng giả dược. Các biến cố độ 3 hoặc nặng hơn xảy ra ở ít nhất 10 người tham gia trong cả hai nhóm điều trị là tăng huyết áp 35 (6%) và viêm phổi 12 (2%) với pembrolizumab và tăng huyết áp 32 (6%) so với giả dược. Độc tính độ 3 trở lên xảy ra ở ít nhất 10 người tham gia trong cả hai nhóm điều trị là tăng huyết áp 35 (6%) và viêm phổi 12 (2%) nhánh pembrolizumab so với tăng huyết áp 32 (6%) nhánh giả dược. Các độc tính nghiêm trọng xảy ra ở 142 (24%) người tham gia nhóm pembrolizumab và 90 (15%) ở nhóm giả dược; các độc tính nghiêm trọng xảy ra ở hơn 1% số người tham gia là viêm phổi 13 (2%), viêm phổi mô kẽ 12 (2%) và tiêu chảy 7 (1%) nhánh pembrolizumab và viêm phổi 9 (2%) nhánh giả dược. Các độc tính liên quan đến điều trị đã dẫn đến tử vong ở 4 (1%) người tham gia được điều trị bằng pembrolizumab (một cả sốc tim và viêm cơ tim, một do sốc nhiễm trùng và viêm cơ tim, một do viêm phổi và một do đột tử không rõ nguyên nhân) và không có bệnh nhân nào ở nhánh điều trị bằng giả dược. Kết luận của nghiên cứu: pembrolizumab cải thiện đáng kể sống không bệnh so với giả dược và không phát hiện độc tính mới ở bệnh nhân UTPKTBN giai

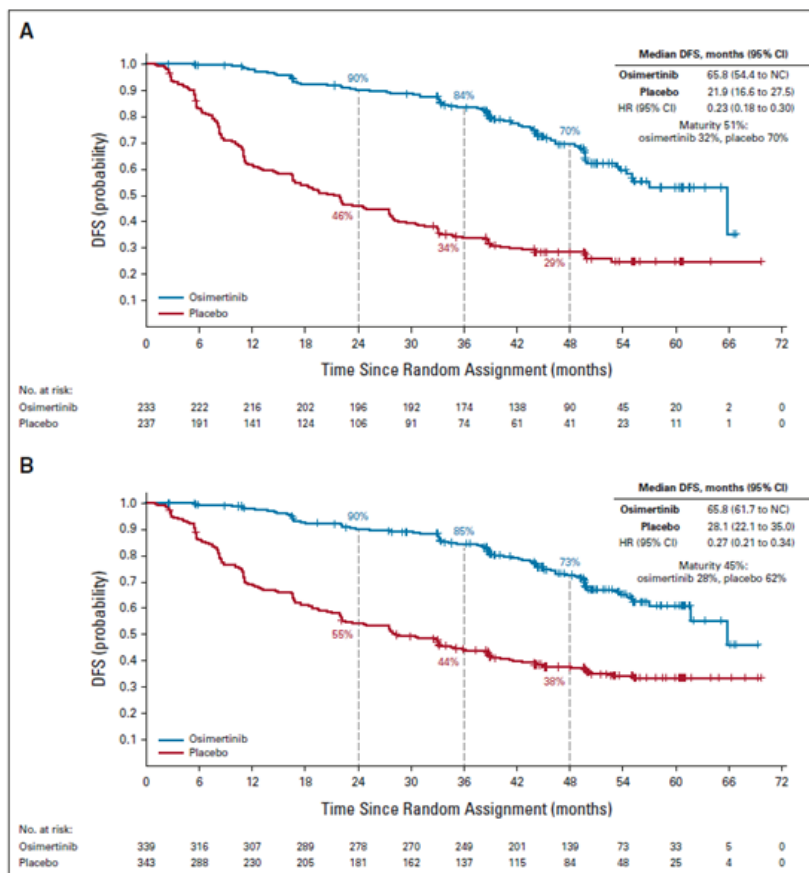
đoạn IB–IIIA được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn, không chọn lọc PD-L1. Pembrolizumab có khả năng là một lựa chọn điều trị mới UTPKTBN giai đoạn IB–IIIA sau khi phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và hóa trị bổ trợ bất kể tình trạng PD-L1. Pembrolizumab chưa được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận cho chỉ định bổ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm đã phẫu thuật cắt u và hạch hoàn toàn.

Nghiên cứu CTONG-1104 10 ngẫu nhiên pha 3 điều trị bổ trợ gefitinib so với hóa trị bổ trợ vinorelbine-cisplatin. Từ tháng 9/2011 đến tháng 4/2014, 222 bệnh nhân từ 27 trung tâm được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 gefitinib bổ trợ (n=111) hoặc vinorelbine-cisplatin (n=111). Nghiên cứu thu nhận những bệnh nhân UTPKTBN có đột biến kích hoạt EGFR (exon 19 deletion hoặc exon 21 L858R) giai đoạn II-IIIa (N1 N2) đã được cắt bỏ u nạo hạch hoàn toàn, nhận gefitinib trong 24 tháng hoặc vinorelbine-cisplatin mỗi 3 tuần trong bốn chu kỳ. Kết cục chính sống còn không bệnh; kết cục phụ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh ở thời điểm 3 năm 5 năm và tỉ lệ sống còn toàn bộ ở thời điểm 5 năm. Kết quả phân tích cuối kì, thời gian theo dõi trung bình 80,0 tháng. Trung vị sống còn toàn bộ lần lượt là 75,5 và 62,8 tháng với gefitinib và vinorelbine-cisplatin (HR 0,92; 95% CI: 0,62 – 1,36; p = 0,674); tỷ lệ sống còn sau 5 năm tương ứng là 53,2% và 51,2% (p = 0,784). Liệu pháp điều trị tiếp theo được thực hiện khi bệnh tiến triển 68,4% và 73,6% bệnh nhân dùng gefitinib và vinorelbine-cisplatin, tương ứng. Liệu pháp nhắm đích tiếp theo đóng góp nhiều nhất vào sống còn không bệnh (OS) (HR 0,23; 95% CI: 0,14 – 0,38) so với không điều trị tiếp theo. Tỷ lệ sống không bệnh 3 năm cập nhật lần lượt là 39,6% và 32,5% với gefitinib và vinorelbine-cisplatin (p = 0,316) và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm lần lượt là 22,6% và 23,2% (p = 0,928). Kết luận của nghiên cứu: liệu pháp bổ trợ gefitinib ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm đột biến EGFR giai đoạn đầu đã chứng minh sống còn toàn bộ được cải thiện so với hóa trị liệu tiêu chuẩn. Mặc dù lợi thế sống còn không bệnh này không chuyển thành sự khác biệt đáng kể về sống còn toàn bộ, sống còn với gefitinib bổ trợ là dài nhất so với dữ liệu trước đây. Gefitinib chưa được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận trong điều trị bổ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm có đột biến EFGR.

Nghiên cứu ALINA 11 ngẫu nhiên, pha 3, nhãn mở, toàn cầu, điều trị bổ trợ alectinib cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm đã phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn IB-IIIa có đột biến ALK so với hóa trị bổ trợ bộ đôi với platinum chuẩn. Những bệnh nhân UTPKTBN tiến xa có đột biến ALK electinib là điều trị ưu tiên hàng đầu. Nghiên cứu thu tuyển bệnh nhân đủ 18 tuổi trở lên, có chỉ số hoạt động cơ thể 0-1 UTPKTBN giai đoạn IB (>4 cm) - IIIA (theo UICC/AJCC phiên bản thứ 7) đã được phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn có đột biến ALK. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 nhận alectinib đường uống 600 mg hai lần mỗi ngày hoặc tối đa bốn chu kỳ hóa trị bổ trợ chuẩn mỗi chu kì 21. Phân tầng theo giai đoạn (IB so với II so với IIIA) và chủng tộc (Châu Á và không phải Châu Á). Alectinib được dùng tối đa 24 tháng hoặc cho đến khi bệnh tái phát, độc tính không thể chấp nhận được hoặc bệnh nhân rút lại sự đồng ý. Tiêu chí chính: sống không bệnh (DFS) do nghiên cứu viên đánh giá, các kết cục khác bao gồm: sống còn không bệnh di căn não, sống còn toàn bộ, độ an toàn. Thời điểm phân tích dữ liệu 26/6/2023 và báo cáo giữa kì ESMO 10/2023 tổng cộng 257 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên nhận alectinib (n=130) hoặc hóa trị chuẩn (n=127), các đặc điểm cơ bản cân bằng tốt giữa các nhánh; thời gian theo dõi trung bình là 27,8 tháng. Lợi ích sống còn không bệnh khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm sử dụng alectinib so với hóa trị bổ trợ chuẩn ở giai đoạn II-IIIa (HR 0,24; 95% CI: 0,13 – 0,45) và toàn bộ quần thể dân số (HR 0,24; 95%CI: 0,13 – 0,43). Lợi ích về sống không bệnh di căn não có ý nghĩa lâm sàng (HR 0,22; 95% CI: 0,08 – 0,58). Dữ kiện sống còn toàn bộ chưa đủ thời gian đánh giá. Không phát hiện độc tính nào mới. Kết luận của phân tích này: alectinib là thuốc ức chế ALK đầu tiên cải thiện đáng kể sống còn không bệnh so với hóa trị bổ trợ chuẩn và cung cấp chiến lược điều trị mới hiệu quả cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm đã phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn có đột biến ALK. Alectinib chưa được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận trong điều trị bổ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm có đột biến EFGR.

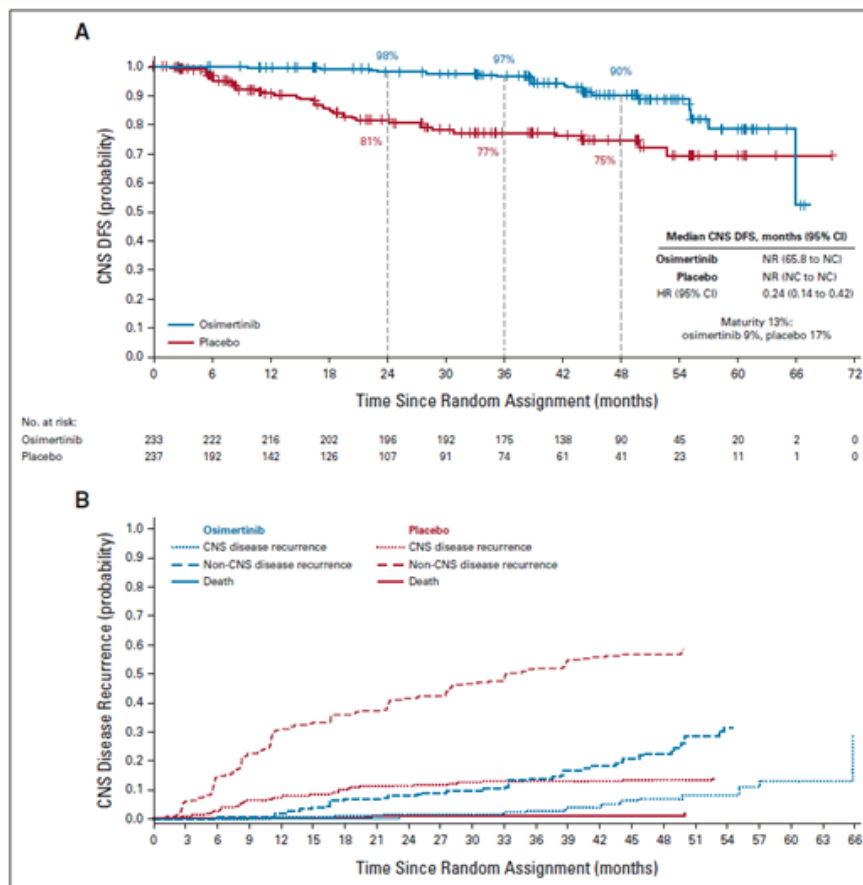
Nghiên cứu ADAURA 12 pha 3 ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi tuyển chọn 682 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB–IIIA (AJCC/UICC phiên bản 7) đã phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn có đột biến EGFR (exon 19 deletion/exon 21 L858R) có thể được hóa trị bổ trợ trước được phân ngẫu nhiên tỉ lệ 1:1 nhận osimertinib 80mg ngày 1 lần

(n=339) so với giả dược (n=343) trong 3 năm. Kết cục chính sống còn không bệnh đánh giá theo nghiên cứu viên giai đoạn II-IIA. Kết cục phụ sống còn không bệnh giai đoạn IB-IIIa, sống còn toàn bộ và an toàn. Các mô hình tái phát và sống còn không bệnh di căn não là kết cục thăm dò được định trước. Trong báo cáo cập nhật kết quả cuối cùng năm 2023; giai đoạn II-IIIa trung vị sống còn không bệnh 65,8 tháng (54,4 – NC) (osimertinib) so với 28,1 tháng (16,6 – 27,5) giả dược (HR 0,23; 95% CI: 0,18 – 0,30); tỷ lệ sống còn không bệnh sau 4 năm là 70% (osimertinib) và 29% (giả dược); tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm là 85% (osimertinib) và 73% (giả dược) (HR 0,49; 95% CI: 0,33 – 0,73; p=0,0004). Trong dân số toàn bộ, trung vị sống còn không bệnh 65,8 tháng (61,7 – NC) (osimertinib) so với 28,1 tháng (22,1 – 35,0) (giả dược) (HR 0,27; 95% CI: 0,21 – 0,34); tỷ lệ sống còn không bệnh sau 4 năm là 73% (osimertinib) và 38% (giả dược); tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm là 88% (osimertinib) và 78% (giả dược) (HR 0,49; 95% CI: 0,34 – 0,70; p<0,0001). Rất ít bệnh nhân được điều trị bằng osimertinib bị tái phát tại chỗ tại vùng và tái phát di căn xa so với giả dược. Nguy cơ sống còn không bệnh di căn não ở giai đoạn II-IIIa HR 0,24 (95% CI: 0,14 – 0,42). Dữ liệu an toàn lâu dài của osimertinib phù hợp với phân tích ban đầu. Kết luận của nghiên cứu: osimertinib chứng tỏ kéo dài lợi ích sống còn không bệnh vượt trội so với giả dược, giảm nguy cơ tái phát tại vùng và di căn xa, cải thiện sống còn không bệnh di căn não và hồ sơ an toàn nhất quán; hỗ trợ cho hiệu quả osimertinib hỗ trợ UTPKTBN có đột biến EGFR đã được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u và hạch hoàn toàn. Osimertinib đã được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm có đột biến EGFR.



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II-IIIa (A) và toàn bộ dân số (B)

Trong nghiên cứu ADAURA trung vị sống còn không bệnh di căn não chưa tính được NR (65,8 – NC) (osimertinib) so với giả dược NR (NC – NC) (HR 0,24; 95% CI: 0,14 – 0,42) ; cũng như tỷ lệ tái phát di căn não cũng ít hơn ở nhánh osimertinib; phải chăng osimertinib qua được hàng rào máu não tốt hơn các EGFR-TKI khác và các tác nhân hóa trị, chúng ta cùng lược xem các báo cáo thuốc ung thư qua hàng rào máu não.



Biểu đồ 2: Sống thêm không bệnh tái phát ở hệ thần kinh trung ương

Osimertinib đã cho thấy hoạt động trên hệ thần kinh trung ương trong các thử nghiệm pha III (FLAURA và AURA3) mang lại cải thiện việc điều trị di căn não so với các liệu pháp hiện tại. Trong thử nghiệm FLAURA, những bệnh nhân di căn não được điều trị bằng osimertinib cho thấy nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong giảm 52% so với EGFR-TKI khác có khả năng thẩm qua BBB kém. Hơn nữa, ít bệnh nhân ở nhóm dùng osimertinib gặp phải tình trạng bệnh tiến triển trên thần kinh trung ương so với bệnh nhân ở nhóm chứng (12% so với 30%) 29.

3. KẾT LUẬN

Tiến bộ trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm (IB ($\geq 4\text{cm}$) – IIIA) cải thiện sống còn cho bệnh nhân.

Liệu pháp hóa trị độc tế bào hỗ trợ phù hợp hầu hết bệnh nhân giai đoạn phẫu thuật cắt thùy phổi và nạo hạch tiêu chuẩn.

Xạ trị hỗ trợ thường phù hợp với bệnh nhân có di căn hạch N2 xác định qua giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật hoặc bờ phẫu thuật còn tế bào ung thư. (R1 hoặc R2).

Liệu pháp miễn dịch hỗ trợ atezolizumab phù hợp với bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 $\geq 1\%$.

Liệu pháp trúng đích hỗ trợ osimertinib phù hợp với bệnh nhân có đột biến EGFR nhạy thuốc, chứng tỏ hiệu quả vượt trội so với các liệu pháp khác, và đặc biệt ngăn ngừa tái phát di căn não.

Liệu pháp trúng đích hỗ trợ alectinib phù hợp với bệnh nhân có đột biến ALK.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2005;49(1):25-33
- [2] Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):29-34.
- [3] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):719-727.
- [4] Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, et al. Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Cancer*. 2013;119(6):1243-1250.
- [5] Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):2998-3006.
- [6] Wang EH, Corso CD, Rutter CE, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2727-2734.
- [7] Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):104-114.
- [8] Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10308):1344-1357.
- [9] O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1274-1286.
- [10] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(7):713-722.
- [11] Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2023;34:S1295-S1296.
- [12] Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(10):1830-1840.