

KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN KRAS

Lê Thị Yến^{1,2,3}, Đinh Thị Lan Anh¹

¹Khoa Nội Quán Sứ, Bệnh viện K, Hà Nội, Việt Nam.

²Bộ Môn Ung Thư, Trường Đại Học Y Hà Nội, Việt Nam.

³Bộ Môn Ung Thư, Học viện Y Dược học Cổ truyền Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV mang đột biến KRAS điều trị tại Bệnh viện K.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 124 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS, điều trị từ 01/2020 - 12/2024. Dữ liệu lâm sàng, mô-bệnh học và điều trị được thu thập; thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT) và sống thêm toàn bộ (STTB) được ước tính bằng Kaplan - Meier; các yếu tố tiên lượng được phân tích hồi quy Cox.

Kết quả: 73,4% bệnh nhân sử dụng hoá chất bộ đôi nền tảng platinum; 8,9% hoá trị + miễn dịch; 3,2% miễn dịch đơn trị; 14,5% hóa chất đơn trị. Tỷ lệ đáp ứng một phần 41,9%; bệnh ổn định 33,1%; bệnh tiến triển 25%; kiểm soát bệnh 75%. Thời gian theo dõi trung vị 13,2 tháng; STKTT 6,8 tháng; STTB 15,3 tháng. Chỉ số toàn trạng kém (PS $\geq$ 2) và di căn thượng thận là yếu tố tiên lượng độc lập làm giảm cả STKTT và STTB; di căn màng phổi, gan, xương liên quan STKTT ngắn hơn, trong khi PD-L1 dương tính liên quan STTB dài hơn.

Kết luận: Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến KRAS có tiên lượng hạn chế. PS kém, di căn thượng thận và tình trạng PD-L1 nên được cân nhắc khi cá thể hoá chiến lược điều trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; KRAS; sống thêm không tiến triển; sống thêm toàn bộ; tiên lượng.

ABSTRACT

SURVIVAL OUTCOMES AND RELATED FACTORS AMONG STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING KRAS MUTATIONS

Le Thi Yen^{1,2,3}, Dinh Thi Lan Anh¹

Objective: To evaluate survival outcomes and prognostic factors in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring KRAS mutations treated at K Hospital.

Methods: A combined retrospective - prospective descriptive study enrolled 124 stage IV KRAS-mutant NSCLC patients treated between January 2020 and December 2024. Clinical characteristics, treatment patterns and responses were recorded. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan - Meier method; independent prognostic factors were identified through Cox regression.

Results: First-line regimens comprised platinum-based doublet chemotherapy (73.4%), chemo-immunotherapy (8.9%), single-agent immunotherapy (3.2%) and single-agent chemotherapy (14.5%). Partial response, stable disease and

Ngày nhận bài: 11/6/2025. Ngày chỉnh sửa: 31/7/2025. Chấp thuận đăng: 02/8/2025

Tác giả liên hệ: Lê Thị Yến. Email: leynbvk@gmail.com. ĐT: 0915057676

Kết quả sống thêm và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi...

progressive disease rates were 41.9%, 33.1% and 25%, respectively (disease-control rate 75%). After a median follow-up of 13.2 months, median PFS was 6.8 months and median OS 15.3 months. Poor performance status (PS $\geq$ 2) and adrenal metastasis independently predicted shorter PFS and OS; pleural, hepatic and skeletal metastases correlated with shorter PFS, whereas PD-L1 positivity correlated with longer OS.

Conclusions: Stage IV KRAS-mutant NSCLC carries limited survival. Performance status, adrenal metastasis and PD-L1 expression are key determinants for prognostication and individualized treatment planning.

Keywords: Non-small cell lung cancer; KRAS mutation; progression-free survival; overall survival; prognosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột biến KRAS là một trong những đột biến gen thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), chiếm khoảng 25 - 30% trong nhóm có đột biến gen [1]. Gần đây, sự ra đời của các thuốc ức chế KRAS-G12C như sotorasib đã được chấp thuận trong điều trị bước 2 bệnh nhân mang đột biến G12C. Việc lựa chọn điều trị tối ưu ở bước một vẫn còn là thách thức, đặc biệt tại các nước đang phát triển như Việt Nam - khi các thuốc nhắm trúng đích chưa được phê duyệt trong thực hành lâm sàng [2, 3]. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy phác đồ hóa chất trên nền platin cho tỷ lệ đáp ứng khoảng 30 - 40% và thời gian sống trung bình từ 8 - 12 tháng [4, 5]. Liệu pháp miễn dịch pembrolizumab đơn trị hoặc kết hợp hóa trị có thể cải thiện kết quả đáng kể, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 $\geq$ 50% [6]. Liệu pháp miễn dịch có thể có tiên lượng tốt hơn ở đột biến KRAS G12C so với các kiểu đột biến KRAS khác, khả năng liên quan đến mức độ bộc lộ PD-L1 [7].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 124 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen KRAS, được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi $\geq$ 18; Chỉ số toàn trạng (Performance status - PS): 0, 1, 2; Chẩn đoán xác định UTPKTBN theo phân loại của WHO năm 2015; Giai đoạn IV theo phân loại AJCC phiên bản 8 năm 2017; Ghi nhận đột biến gen KRAS bằng xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới NGS (next-generation sequencing); Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1; Có hồ sơ bệnh án đầy đủ và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc ung thư thứ hai; Mắc các bệnh lý cấp hoặc mãn tính trầm trọng khác ảnh hưởng đến điều trị; Phụ nữ có thai hoặc cho con bú

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

Mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, chọn được 124 bệnh nhân vào nghiên cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2024, tại Bệnh viện K.

2.3. Nội dung, chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, chỉ số toàn trạng theo ECOG, tình trạng hút thuốc lá, cơ quan di căn, loại đột biến KRAS, tình trạng PD-L1 (được ghi nhận ở những bệnh nhân có xét nghiệm PD-L1 bằng hóa mô miễn dịch, sử dụng kháng thể 22C3 trên hệ thống Dako hoặc SP263 trên hệ thống Ventana, tùy theo thuốc điều trị, phân loại theo chỉ số TPS: âm tính (TPS < 1%) và dương tính (TPS $\geq$ 1%).

Đặc điểm điều trị: tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT), sống thêm toàn bộ (STTB).

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Các thông tin được xử lý và mã hóa bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm. So sánh sống thêm giữa các nhóm được thực hiện bằng phép kiểm log-rank. Các yếu tố liên quan được phân tích bằng hồi quy Cox. Mức ý nghĩa thống kê được xác định với $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ

Đa số bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất bộ đôi nền tảng platinum, chiếm 73,4%. Tỷ lệ điều trị hóa chất bộ đôi platinum kết hợp miễn dịch là 8,9%, trong khi 3,2% điều trị miễn dịch đơn trị

Kết quả sống thêm và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi...

(Bảng 1). 41,9% đáp ứng một phần, 33,1% bệnh ổn định và 25% bệnh tiến triển. (Bảng 2).

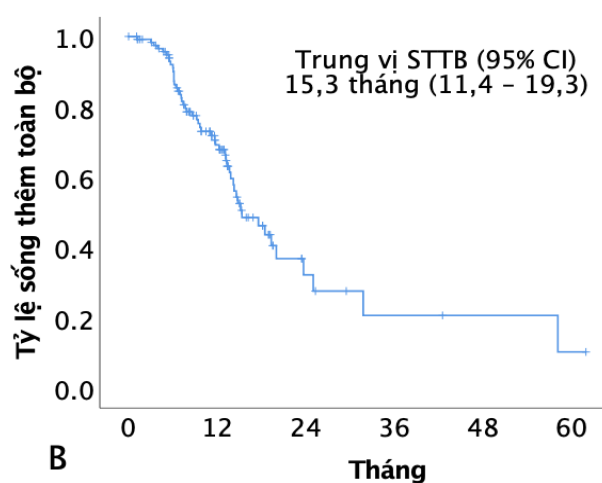
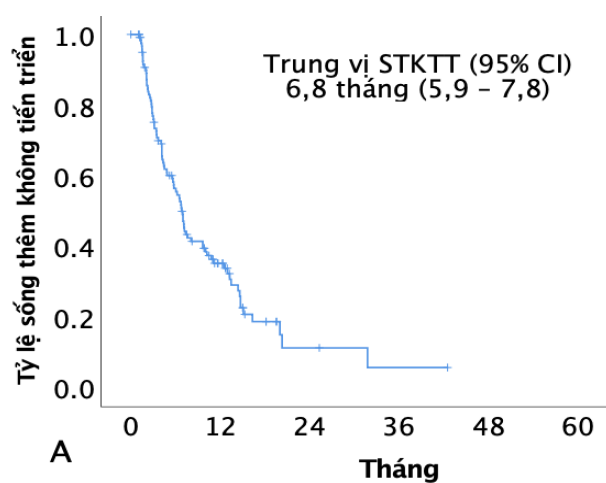
Bảng 1: Đặc điểm phác đồ điều trị

Phác đồ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Hoá chất bộ đôi platinum	91	73,4
Hoá chất bộ đôi platinum + miễn dịch	11	8,9
Miễn dịch đơn trị	4	3,2
Hóa chất đơn trị	18	14,5
Tổng	124	100

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng khách quan

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng một phần	52	41,9
Bệnh ổn định	41	33,1
Bệnh tiến triển	31	25
Tổng	124	100

Qua thời gian theo dõi trung vị là 13,2 tháng, thu được kết quả sống thêm như sau: Trung vị thời gian STKTT là 6,8 tháng và trung vị thời gian STTB là 15,3 tháng (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không tiến triển (A) và sống thêm toàn bộ (B)

Về sống thêm không tiến triển: Các yếu tố liên quan đến SKTT ngắn hơn có ý nghĩa thống kê gồm: hút thuốc lá ($p = 0,01$), chỉ số toàn trạng kém ($p = 0,007$), có ≥ 3 cơ quan di căn ($p = 0,002$), di căn màng phổi ($p = 0,044$), di căn gan ($p = 0,018$), di căn thượng thận ($p = 0,003$). Bệnh nhân có PD-L1 dương tính có liên quan đến trung vị SKTT cao hơn ($p = 0,003$). Về sống thêm toàn bộ: Các yếu tố liên quan đến STTB ngắn hơn có ý nghĩa thống kê gồm: chỉ số toàn trạng kém ($p < 0,001$), ≥ 3 cơ quan di căn ($p = 0,018$) và có di căn thượng thận ($p = 0,004$). Bệnh nhân có PD-L1 dương tính cũng liên quan đến STTB tốt hơn ($p = 0,021$). Nhóm có điều trị miễn dịch chưa đạt được trung vị SKTT và STTB.

Các yếu tố có giá trị $p < 0,25$ trong phân tích đơn biến được đưa vào mô hình hồi quy Cox đa biến nhằm xác định yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sống thêm. (Bảng 3).

Bảng 3: Liên quan sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ với một số yếu tố

Đặc điểm	Số BN n (%)	Trung vị SKTT (tháng)	p log-rank	Trung vị STTB (tháng)	p log-rank
Giới					
Nam	113 (91,1)	6,9	0,07	15,3	0,624
Nữ	11 (8,9)	3,7		13,1	

Kết quả sống thêm và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi...

Đặc điểm	Số BN n (%)	Trung vị STKTT (tháng)	p log-rank	Trung vị STTB (tháng)	p log-rank
Tuổi					
< 60 tuổi	36 (29)	6,5	0,77	17,6	0,831
≥ 60 tuổi	88 (71)	6,9		15,3	
Hút thuốc lá					
Có	102 (82,3)	6,9	0,01	15,2	0,912
Không	22 (17,7)	5,6		19,3	
Chỉ số toàn trạng					
PS tốt (0,1)	117 (94,4)	6,9	0,007	17,6	0,000
PS kém (≥ 2)	7 (5,6)	3,1		6,1	
Số cơ quan di căn					
1 - 2 cơ quan	101 (81,5)	7,2	0,002	19,3	0,018
≥ 3 cơ quan	23 (18,5)	3,4		13,1	
Di căn màng phổi					
Có	30 (24,2)	3,7	0,044	14,2	0,552
Không	94 (75,8)	7,1		15,3	
Di căn phổi đối bên					
Có	43 (34,7)	6,5	0,122	14,3	0,423
Không	81 (65,3)	7,2		18,5	
Di căn não					
Có	34 (27,4)	10	0,229	14,8	0,604
Không	90 (72,6)	6,7		15,3	
Di căn gan					
Có	10 (8,1)	4,2	0,018	13,7	0,093
Không	114 (91,9)	7,1		17,6	
Di căn xương					
Có	35 (28,2)	6,8	0,171	14,8	0,264
Không	89 (71,8)	6,9		17,6	
Di căn thượng thận					
Có	30 (24,2)	4,8	0,003	12,3	0,004
Không	94 (75,8)	7,4		20	

Kết quả sống thêm và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi...

Đặc điểm	Số BN n (%)	Trung vị STKTT (tháng)	p log-rank	Trung vị STTB (tháng)	p log-rank
Loại đột biến					
G12C	55 (44,4)	6,2	0,7	14,2	0,325
Ngoài G12C	69 (55,6)	7		18,5	
Tình trạng PD-L1					
Dương tính	16 (12,9)	20	0,001	-	0,006
Âm tính / Không rõ	108 (87,1)	6,5		14,6	
Phương pháp điều trị					
Có miễn dịch	15 (12,1)	-	0,005	-	0,119
Không miễn dịch	109 (87,9)	6,7		14,7	

Chỉ số toàn trạng kém PS ≥ 2 (HR = 0,35, p = 0,015), di căn màng phổi (HR = 2,38, p = 0,003), di căn gan (HR = 3,41, p = 0,006), di căn xương (HR = 1,79, p = 0,028), di căn thượng thận (HR = 1,67, p = 0,048) là các yếu tố tiên lượng độc lập. Một số yếu tố chưa đạt ý nghĩa thống kê, bao gồm: PD-L1 dương tính, có điều trị miễn dịch. Các yếu tố như giới, hút thuốc, di căn não / phổi đối bên không phải yếu tố độc lập (Bảng 4).

Bảng 4: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng sống thêm không tiến triển bằng mô hình Cox

Yếu tố	p	HR	95% CI
Giới (nam / nữ)	0,983	0,99	0,38 - 2,56
Hút thuốc lá (có / không)	0,223	0,62	0,29 - 1,36
PS (tốt / kém)	0,015	0,35	0,15 - 0,81
Di căn màng phổi (có / không)	0,003	2,38	1,34 - 4,23
Di căn phổi đối bên (có / không)	0,222	1,39	0,82 - 2,34
Di căn não (có / không)	0,531	1,21	0,67 - 2,17
Di căn gan (có / không)	0,006	3,41	1,42 - 8,21
Di căn xương (có / không)	0,028	1,79	1,07 - 3,0
Di căn thượng thận (có / không)	0,048	1,67	1,0 - 2,7
PD-L1 (dương tính, âm tính, không rõ)	0,068	0,33	0,1 - 1,08
Phương pháp điều trị (có / không miễn dịch)	0,083	0,34	0,1 - 1,15

Chỉ số toàn trạng PS (HR = 0,19, p = 0,000), di căn thượng thận (HR = 2,25, p = 0,01) và tỷ lệ bộc lộ PD-L1 (HR = 0,22, p = 0,044) là các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê (Bảng 5).

Bảng 5: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng sống thêm toàn bộ bằng mô hình Cox

Yếu tố	p	HR	95% CI
PS (tốt / kém)	0,000	0,19	0,08 - 0,47
Di căn gan (có / không)	0,19	2,01	0,71 - 5,74
Di căn thượng thận (có / không)	0,01	2,25	1,21 - 4,18
PD-L1 (dương tính, âm tính, không rõ)	0,044	0,22	0,05 - 0,96
Phương pháp điều trị (có / không miễn dịch)	0,503	0,63	0,17 - 2,41

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân được điều trị bước 1 bằng hoá chất bộ đôi platinum (73,4%), trong khi tỷ lệ điều trị miễn dịch còn thấp (12,1%). Mặc dù các thuốc nhắm trúng đích KRAS G12C như sotorasib và adagrasib đã được FDA phê duyệt cho bệnh nhân thất bại với ít nhất một liệu pháp toàn thân trước đó, hướng dẫn điều trị bước 1 hiện nay vẫn tập trung vào liệu pháp miễn dịch đơn trị hoặc phối hợp dựa trên tỷ lệ bộc lộ PD-L1. Tỷ lệ đáp ứng khách quan của các bệnh nhân nghiên cứu là 41,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 75%, trong khi 25% bệnh nhân tiến triển bệnh sau điều trị bước 1. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khánh Toàn trên 41 bệnh nhân tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An ghi nhận tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh lần lượt là 39% và 75,6% [8]. Tuy nhiên, các kết quả này cao hơn đáng kể so với báo cáo của tác giả Nguyễn Kim Thông tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng với tỷ lệ đáp ứng khách quan và kiểm soát bệnh lần lượt là 13,3% và 66,6% [9].

Thời gian theo dõi trung vị trong nghiên cứu là 13,2 tháng. Trung vị STKTT là 6,8 tháng và trung vị STTB là 15,3 tháng. Kết quả này phản ánh tiên lượng thực tế của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS tại Việt Nam chủ yếu được điều trị bằng hoá trị. So sánh với các nghiên cứu khác, tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng ghi nhận STKTT là 4,14 tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [9]. Di căn gan và thượng thận thường liên quan với tiên lượng xấu, có thể do đặc điểm sinh học của khối u di căn đến các vị trí này thường kém nhạy cảm với điều trị. Đáng chú ý, bộc lộ PD-L1 dương tính là một yếu tố tiên lượng thuận lợi cho STTB. Nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về sống thêm giữa loại đột biến KRAS G12C so với các loại khác.

Nghiên cứu còn một số hạn chế. Đây là nghiên cứu hồi cứu tại một trung tâm. Tỷ lệ bệnh nhân chưa thực hiện xét nghiệm PD-L1 còn cao (81,5%). Việc điều trị chưa đồng nhất do phụ thuộc vào điều kiện kinh tế ảnh hưởng đến việc đánh giá chung kết quả điều trị giữa các nhóm.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến KRAS có tiên lượng hạn chế, với thời gian sống thêm ảnh hưởng bởi một số yếu tố lâm sàng và phân tử như chỉ số toàn trạng (PS), di căn thượng thận và tình trạng PD-L1. Những yếu tố này có thể góp phần định hướng điều trị và tiên lượng trong thực hành lâm sàng.

Tuyên bố xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích tài chính hoặc cá nhân liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(11): 637-658.
2. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1207-1217.
3. Riely GJ, Ou SI, Rybkin I, Spira A, Papadopoulos K, Sabari J, et al. 99O_PR KRYSTAL-1: Activity and preliminary pharmacodynamic (PD) analysis of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRASG12C mutation. 2021; 16(4): S751-S752.
4. Chen H, Huang D, Lin G, Yang X, Zhuo M, Chi Y, et al. The prevalence and real-world therapeutic analysis of Chinese patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell lung cancer. 2022; 11(19): 3581-3592.

Kết quả sống thêm và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi...

5. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. 2008; 26(21): 3543-3551.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378(22): 2078-2092.
7. Elkrif A, Ricciuti B, Alessi JV, Fei T, Kalvin HL, Egger JV, et al. Outcomes of Combination Platinum-Doublet Chemotherapy and Anti-PD(L)-1 Blockade in KRASG12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2023; 28(11): 978-985.
8. Nguyễn Khánh Toàn, Ngô Văn Lâm, Phạm Thị Hường. Đánh giá kết quả điều trị hóa chất trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến KRAS tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024; 542 (số chuyên đề)(91-100).
9. Nguyễn Kim Thông, Nghiêm Trần Vượng, Lương Thị Mỹ Trang. Đột biến KRAS trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023; 525 (số chuyên đề): 209-217.