

Điều trị toàn thân ung thư bằng quang

Nguyễn Hoàng Quý

Nội dung

1. Ca lâm sàng
2. Nhìn lại bức tranh điều trị ung thư biểu mô đường tiết niệu: các thách thức đối mặt
3. Chứng cứ trong thực hành hiện tại 9/2025
4. Kết luận

Nội dung

1. Ca lâm sàng

2. Nhìn lại bức tranh điều trị ung thư biểu mô đường tiết niệu: các thách thức đối mặt
3. Chứng cứ trong thực hành hiện tại 10/2024
4. Kết luận

Ca lâm sàng

- BN nam SN 1950

08/2023: BN tiểu ra máu, không điều trị

05/2024: bí tiểu, nhập BV Nguyễn Tri Phương

Điều trị: Nội soi cắt đốt bướu bàng quang 25/04/2024,

GPB (BV NTP) Carcinom niệu mạc dạng nhú, độ ác cao, xâm nhập

Điều trị:

Bơm hóa chất bàng quang bằng Doxorubicin 10mg x 4 lần

7/2024: Phát hiện tổn thương phổi BVUB:

Điều trị tiếp theo ?

Ca lâm sàng

- Gemcitabine x 4 chu kỳ
- CT-scan ngực:



kế và nốt rải rác hai phổi $kt \leq 10\text{mm}$
trên hai bên $kt \leq 15\text{mm}$ bắt cản quang viền
màng tim
trái, hõm ức trái và hạch cổ sáu bên trái bắt cản quang $kt \leq 15\text{mm}$

- Tổn thương phổi hai bên theo dõi di căn
- Hạch trên đòn, hõm ức, cổ sau bên trái và hạch trung thất di căn

Ngày 27 tháng 10 năm 2024

Bác sĩ chuyên khoa

PACS	Có KQ	Tên dịch vụ	Kết luận
☒	☒	Chụp cắt lớp vi tính bụng-tiểu khu...	CARCINÔM NIẾU MẠC GRAD CAO

Nội dung: SIÊU ÂM HẠCH VÙNG CỔ

PACS	Có KQ	Tên dịch vụ	Kết luận
☒	☒	Xét nghiệm tế bào học áp nhuộm...	
N ĐÔNG MÁU			
☒	☒	Thời gian prothrombin (PT: Prothr...	
☒	☒	Thời gian thromboplastin một ph...	
N HUYẾT HỌC			
☒	☒	Tổng phân tích tế bào máu ngoại...	
☒	☒	Tổng phân tích tế bào máu ngoại...	

STT	Dịch vụ	Kết quả	Kết luận	Đơn vị	Giới hạn	Bất
Định lượng Creatinin (máu)						
1	Creatinin	108			72 - 127	
2	eGFR (CKD-EPI)	58			>90	

eGFR = 45 ml/ph

☒	☒	HCV Ab miễn dịch tự động
☒	☒	HBc total miễn dịch tự động
N SINH HÓA MÁU		
☒	☒	Định lượng Creatinin (máu)

Ca lâm sàng

Đánh giá: bệnh tiến triển tại chỗ + phổi Điều trị tiếp theo ?

- Tuyến thượng thận hai bên bình thường
- Hạch sau chân hoành, cạnh động mạch chủ bụng hai bên đến chỗ chia đôi $kt \leq 27 \times 17 \text{ mm}$
- Hạch chậu chung, chậu ngoài, chậu trong hai bên $kt \leq 19 \times 14 \text{ mm}$
- Không thấy hạch bên hai bên phổi đại ác tính
- Sang thương dày mô không đều thành trước bàng quang hai bên $kt \# 65$ quanh
- Vùng chậu còn lại bình thường

KẾT LUẬN:

- Theo dõi k bàng quang thâm nhiễm mỡ xung quanh
- Hạch bụng chậu di căn
- Nốt nhỏ gan hai thùy chưa rõ bản chất, khả năng nang

ĐỀ NGHỊ:



Nội dung

1. Ca lâm sàng
- 2. Nhìn lại bức tranh điều trị ung thư biểu mô đường tiết niệu: các thách thức đối mặt**
3. Chứng cứ trong thực hành hiện tại 9/2025
4. Kết luận

THÁCH THỨC TOÀN CẦU CỦA UTBMĐTN

TÌNH HÌNH UTBMĐTN Ở VIỆT NAM

Đại cương về Ung thư biểu mô đường niệu

- Hầu hết các ung thư bàng quang, niệu đạo và bể thận bắt nguồn từ tế bào biểu mô đường niệu

Ung thư bàng quang

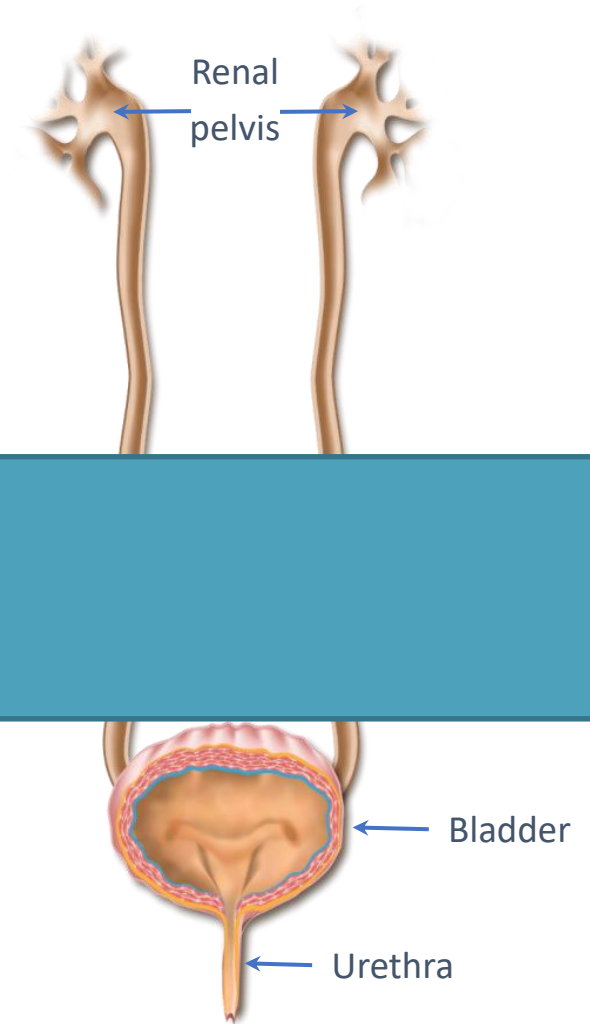


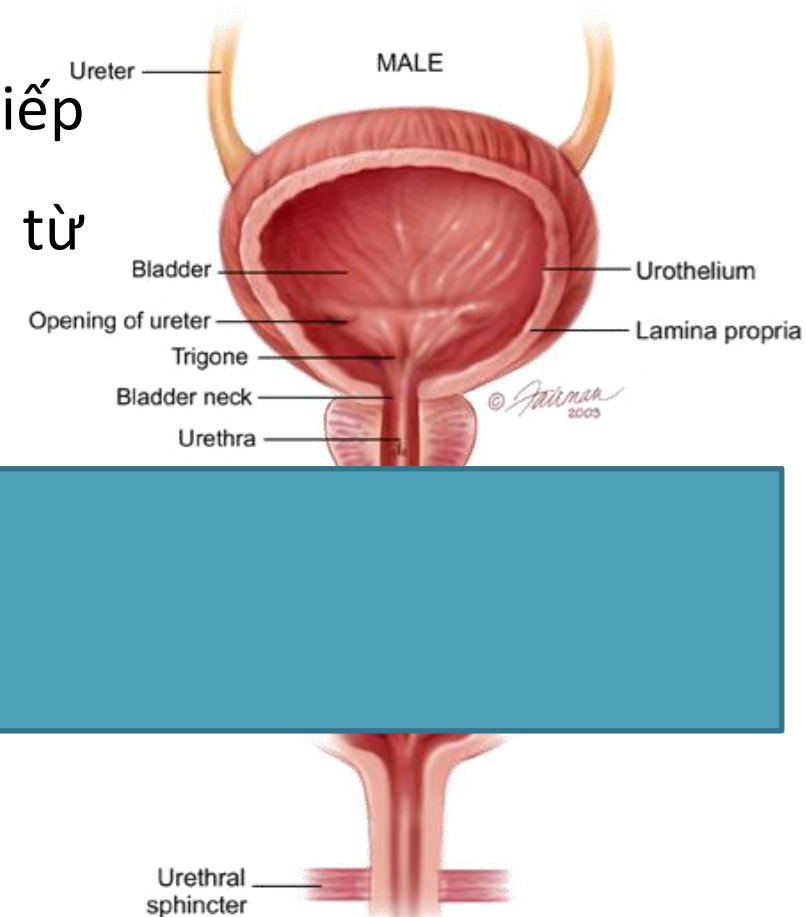
Image adapted from: <https://www.saintlukeshhealthsystem.org/health-library/anatomy-pediatric-urinary-tract>. Accessed February 23, 2018.

1. National Institutes of Health. Bladder cancer treatment. <http://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq>. Accessed February 23, 2018. 2. Hurwitz M. 2016. <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/urothelial-and-kidney-cancers>. Accessed February 23, 2018.

Ung thư Bàng quang

> 90% Ung thư bàng quang: ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp (còn gọi là ung thư biểu mô đường tiết niệu) bắt nguồn từ biểu mô chuyển tiếp, nằm trên đường tiết niệu

• ~5% ung thư biểu mô tế bào vảy

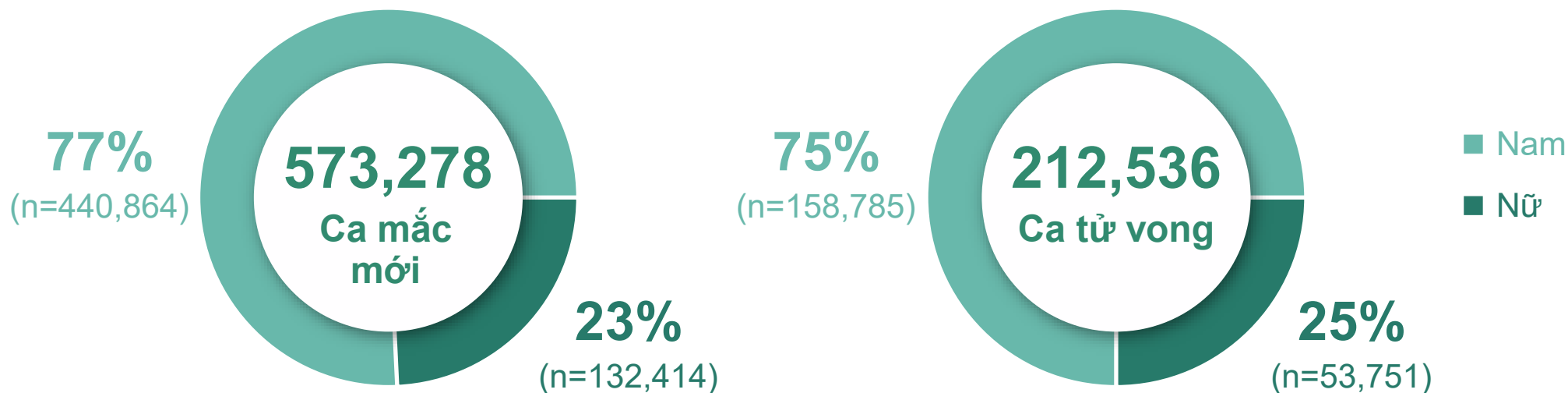


Ung thư bàng quang

Ung thư bàng quang

Khoảng 90% ung thư bàng quang là ung thư biểu mô tế bào niệu (ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp)¹

Tình hình Việt Nam ?



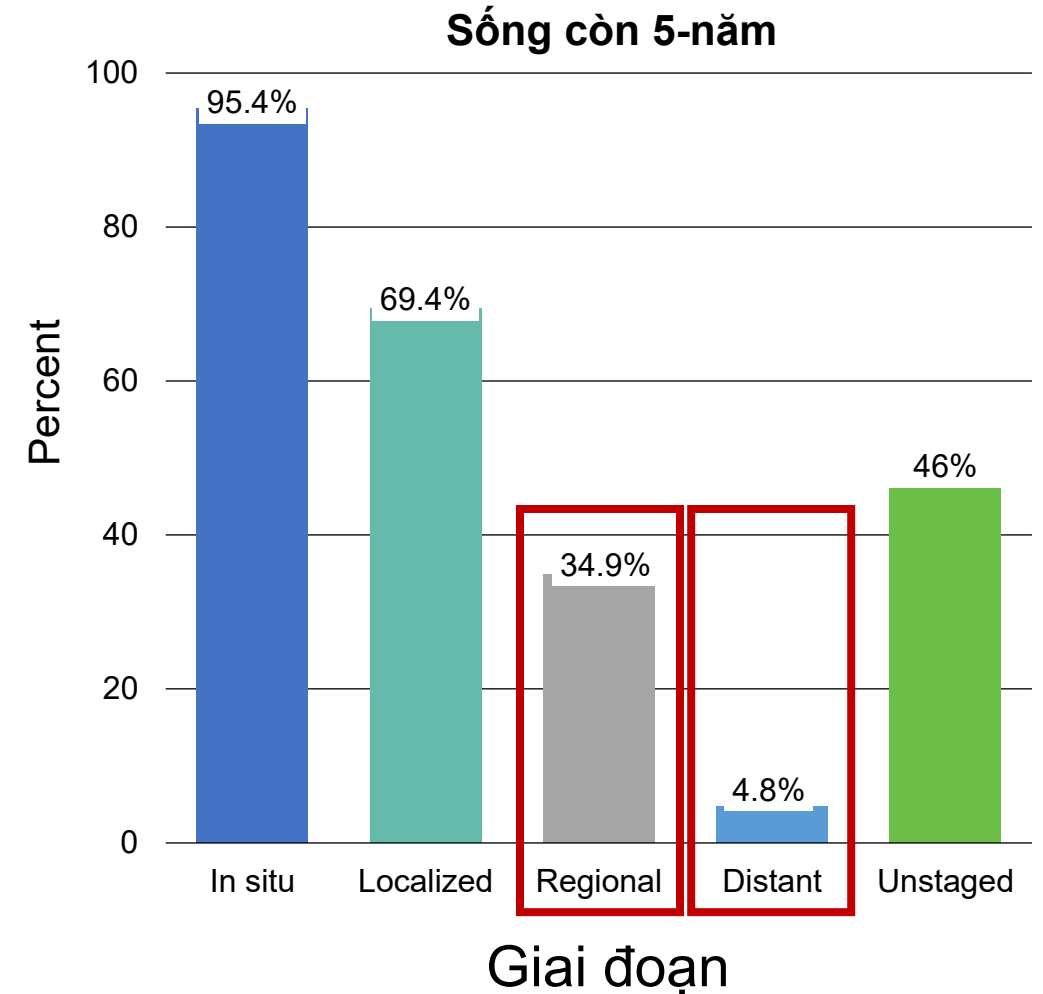
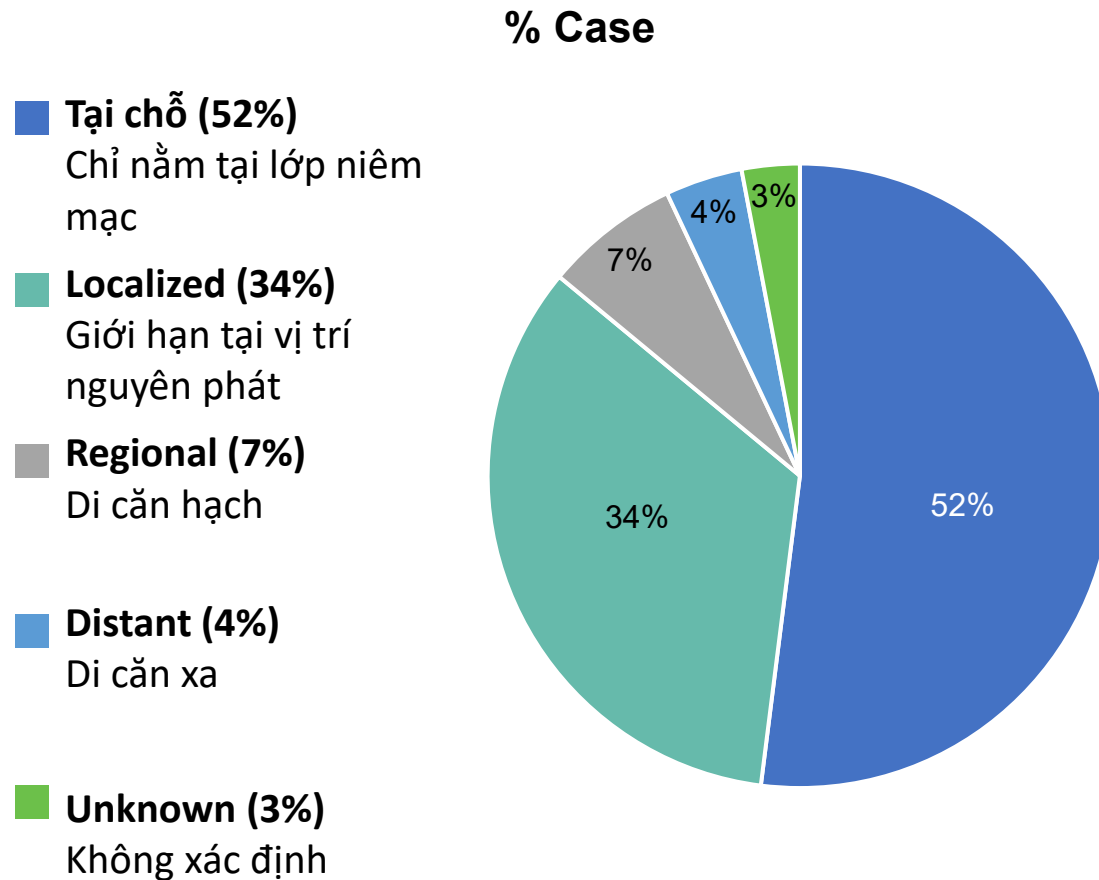
^a Excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)³

1. Verma S et al. Radiographics. 2012;32(2):371-387. 2. Bladder. the Global Cancer Observatory. December 2020. Accessed October 13, 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> 3. Estimate number of new cases in 2020. world, both sexes, all ages (excel NMSC). Global Cancer Observatory. Accessed January 12, 2023. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&population=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmhc=0&include_nmhc_other=1

Tại Việt Nam Ung thư bàng quang: Xếp thứ 20 trong các ung thư thường gặp

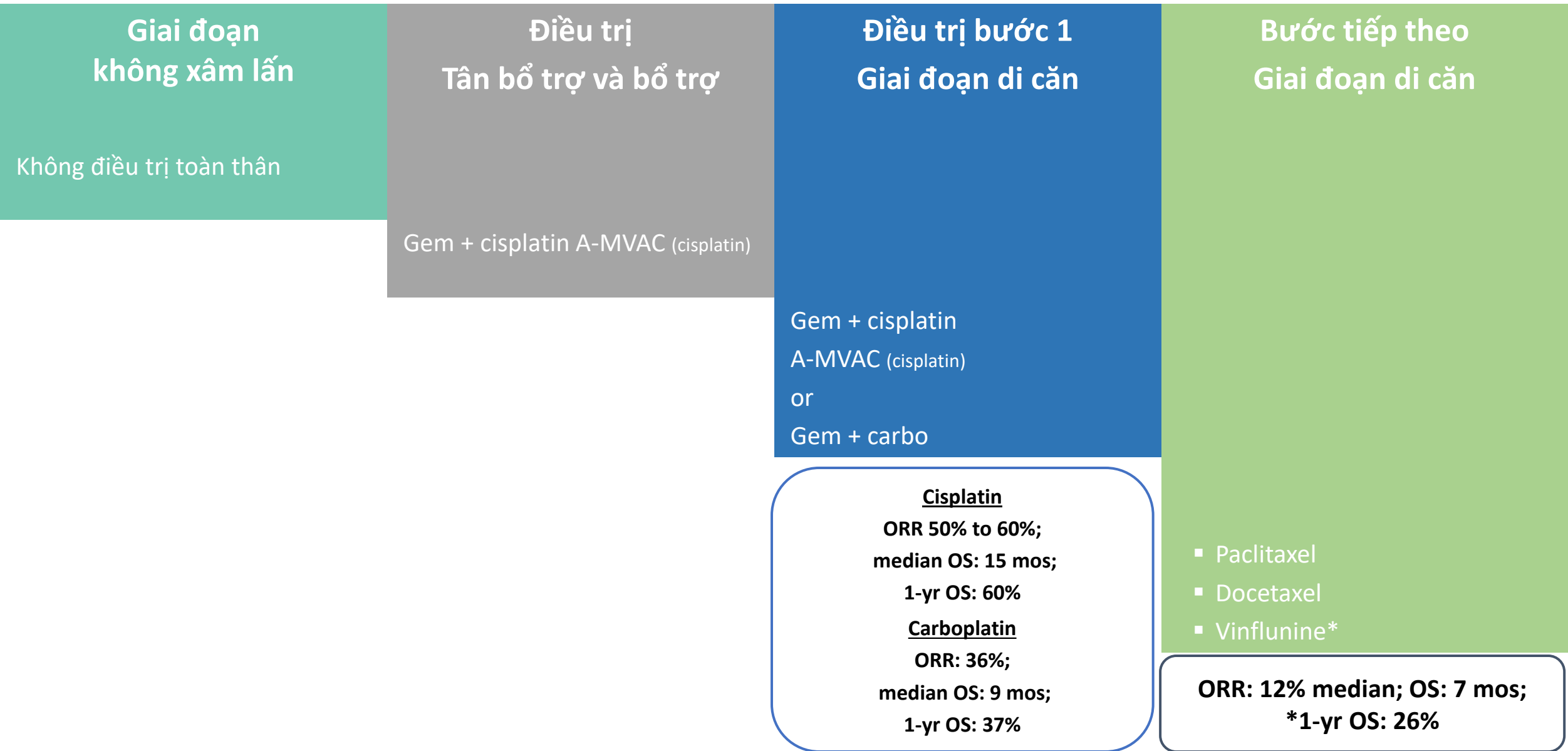
Mới mắc, Tử vong và Hiện mắc theo vị trí ung thư										
Ung thư	Mới mắc				Tử vong				Hiện mắc trong 5 năm	
	Số lượng	Thứ hạng	(%)	Nguy cơ tích lũy	Số lượng	Thứ hạng	(%)	Nguy cơ tích lũy	Số lượng	Tỷ lệ (trên 100 000)
Vú	24 563	1	13,6	4,1	10 008	4	8,3	1,6	72 617	17,7
Gan	24 502	2	13,6	2,4	23 333	1	19,4	2,3	33 191	8,1
Phổi	24 426	3	13,5	2,5	22 597	2	18,8	2,3	34 477	8,4
Đại trực tràng	16 835	4	9,3	1,7	8 454	5	7,0	0,80	46 140	11,3
Dạ dày	16 277	5	9,0	1,6	13 264	3	11,0	1,3	25 458	6,2
Tuyến giáp	6 122	6	3,4	0,51	858	21	0,71	0,08	19 813	4,8
Tuyến tiền liệt	5 875	7	3,3	1,3	2 800	9	2,3	0,32	12 411	3,0
Bệnh bạch cầu	5 789	8	3,2	0,49	4 330	6	3,6	0,38	17 099	4,2
Vòm họng	5 613	9	3,1	0,52	3 453	8	2,9	0,34	16 007	3,9
Tử cung	4 953	10	2,7	0,93	1 374	13	1,1	0,25	16 639	4,1
Cổ tử cung	4 612	11	2,6	0,80	2 571	10	2,1	0,46	13 157	3,2
Thực quản	3 686	12	2,0	0,37	3 470	7	2,9	0,35	5 752	1,4
U lympho không Hodgkin	3 516	13	1,9	0,34	2 211	12	1,8	0,21	10 591	2,6
Não và hệ thần kinh	2 829	14	1,6	0,25	2 431	11	2,0	0,22	9 849	2,4
Môi, khoang miệng	2 449	15	1,4	0,24	1 279	14	1,1	0,12	6 742	1,6
Hạ họng	2 374	16	1,3	0,23	1 236	15	1,0	0,11	4 618	1,1
Thận	2 246	17	1,2	0,21	1 112	18	0,93	0,10	6 580	1,6
Thanh quản	2 186	18	1,2	0,21	1 233	16	1,0	0,11	6 403	1,6
Bàng quang	1 972	19	1,1	0,19	1 004	19	0,84	0,09	5 785	1,4
Buồng trứng	1 534	20	0,85	0,27	1 003	20	0,84	0,19	4 293	1,0

Tỷ lệ sống 5 năm theo giai đoạn tại thời điểm chẩn đoán



ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN
UNG THƯ BIỂU MÔ ĐƯỜNG TIẾT NIỆU

Điều trị toàn thân Ung thư biểu mô đường niệu trước 2016



Nội dung

1. Ca lâm sàng
2. Nhìn lại bức tranh điều trị ung thư biểu mô đường tiết niệu: các thách thức đối mặt
- 3. Chứng cứ trong thực hành hiện tại 9/2025**
4. Kết luận

Cập nhật Guidelines NCCN Version 04.2024



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024 Bladder Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

First-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)	
Cisplatin eligible	Preferred regimens • Pembrolizumab and enfortumab vedotin-ejfv¹⁵ (category 1) Other recommended regimens • Gemcitabine and cisplatin⁴ (category 1) followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,13} • Nivolumab, gemcitabine, and cisplatin (category 1) followed by nivolumab maintenance therapy¹⁴ (category 1) Useful under certain circumstances • DDMVAC with growth factor support (category 1)^{2,8} followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,13}
Cisplatin ineligible	Preferred regimens • Pembrolizumab and enfortumab vedotin-ejfv^{15,17} (category 1) Other recommended regimens • Gemcitabine and carboplatin¹⁶ followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,13} Useful under certain circumstances • Gemcitabine¹⁸ • Gemcitabine and paclitaxel¹⁹ • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine²¹ (for patients with good kidney function and good performance status) • Pembrolizumab²² (for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy) • Atezolizumab²⁰ (only for patients whose tumors express PD-L1^b or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) (category 2B)

Cập nhật Guidelines NCCN Version 04.2024



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024 Bladder Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

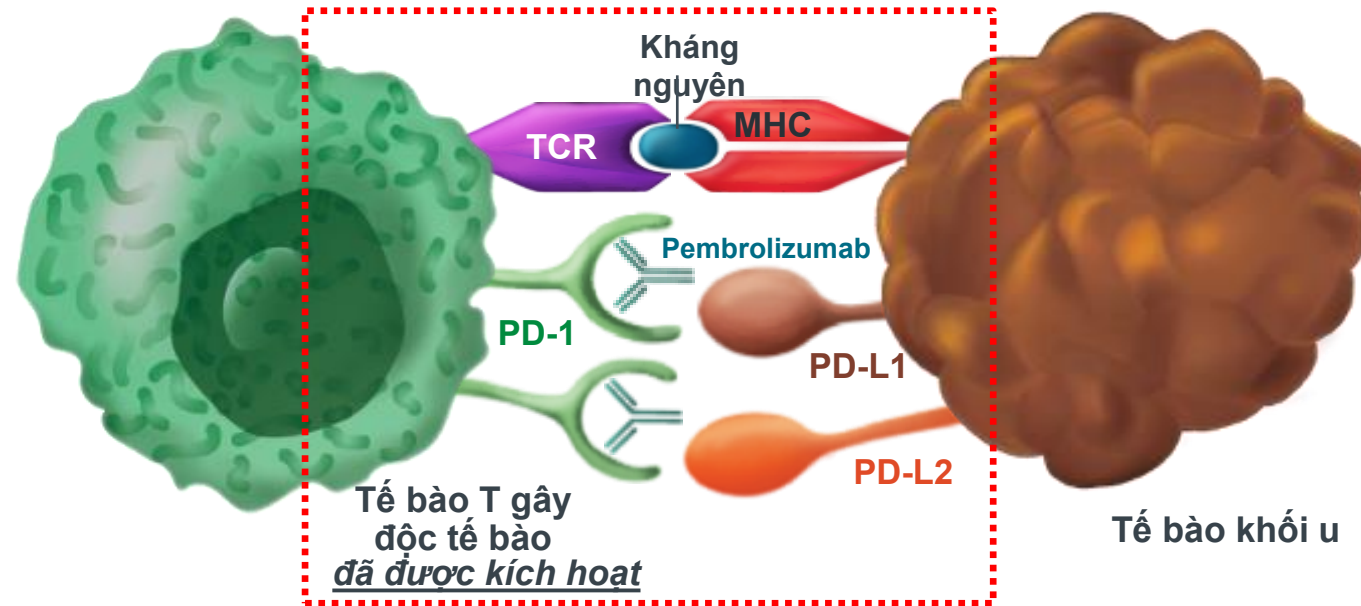
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) (post-platinum or other chemotherapy) ^c Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimen • Pembrolizumab (category 1 post-platinum) ²⁴	Other recommended regimens • Paclitaxel ³⁰ or docetaxel ³¹ • Gemcitabine ¹⁸ • Pembrolizumab and enfortumab vedotin-ejfv (category 2B) ¹⁷
Alternative preferred regimens • Immune checkpoint inhibitor ▶ Nivolumab ²⁵ ▶ Avelumab ^{26,27} • Erdafitinib ^{d,28} • Enfortumab vedotin-ejfv ^{e,29}	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ²² • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁹ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ²

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) (post-checkpoint inhibitor) Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens for cisplatin ineligible, chemotherapy naïve • Enfortumab vedotin-ejfv ²⁹ • Gemcitabine and carboplatin • Erdafitinib ^{d,28}	Other recommended regimens • Paclitaxel or docetaxel ³¹ • Gemcitabine ¹⁸
Preferred regimens for cisplatin eligible, chemotherapy naïve • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ² • Erdafitinib ^{d,28}	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ²² • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁹

HIỆU QUẢ PEMBROLIZUMAB TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ ĐƯỜNG TIẾT NIỆU

Pembrolizumab kích hoạt đáp ứng miễn dịch chống khối u



- Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng được nhân hóa có tác dụng ngăn chặn sự tương tác giữa PD-1 và các phối tử của nó, PD-L1 và PD-L2¹
- Pembrolizumab giải phóng sự ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian PD-1, bao gồm đáp ứng miễn dịch chống khối u¹
- Mặc dù có tác dụng lên tế bào khối u nhưng điều này cũng có thể ảnh hưởng đến các tế bào khỏe mạnh bình thường²

Chỉ định Pembrolizumab trong điều trị UTBMĐTN tiến triển

KN052
1L

Pembrolizumab đơn trị

Người lớn không đủ điều kiện để dùng hóa trị liệu có chứa cisplatin

BN có PD-L1 CPS $\geq$ 10

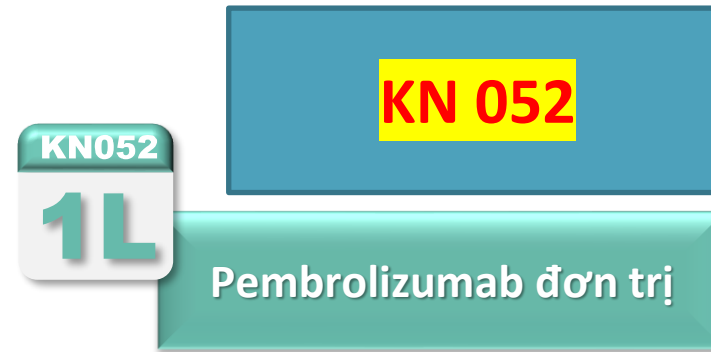
BN không đủ điều kiện để dùng bất kỳ hóa trị liệu có chứa platin bất kể tình trạng PD-L1.

KN045
2L

Pembrolizumab đơn trị

Người lớn đã điều trị trước bằng hóa trị liệu có chứa platin

Chỉ định Pembrolizumab trong điều trị UTBMĐTN tiến triển



Người lớn không đủ điều kiện để dùng hóa trị liệu có chứa cisplatin

BN có PD-L1 CPS $\geq$ 10

BN không đủ điều kiện để dùng bất kỳ hóa trị liệu có chứa platin bất kể tình trạng PD-L1.



KN 045

Người lớn đã điều trị trước bằng hóa trị liệu có chứa platin

**KEYNOTE-052: Nghiên cứu pha 2 Pembrolizumab điều trị
1L UTBMĐTN tiến triển tại chỗ hoặc di căn ở người lớn
không đủ điều kiện điều trị với hóa trị liệu có cisplatin**

Định nghĩa “cis - ineligible” trong các thử nghiệm lâm sàng

Tiêu chuẩn phân loại bệnh nhân mắc ung thư biểu mô đường niệu di căn trong sàng lọc đối tượng trong các nghiên cứu được cho là không phù hợp với phác đồ hóa trị dựa trên Platinum*

- WHO or ECOG PS ≥ 2 or Karnofsky PS 60% to 70%
- creatinine clearance < 60 mL/min
- CTCAE v4 grade ≥ 2 mất sức nghe khi đo bằng thính lực kế
- CTCAE v4 grade ≥ 2 Độc tính thần kinh ngoại vi
- NYHA: Suy tim độ 3

* ≥ 1 Có từ một dấu hiệu trở lên xếp vào nhóm Platinum Ineligible.

KEYNOTE-052: Điều trị bước 1 Pembrolizumab trên BN Ung thư biểu mô đường niệu không dung nạp Cisplatin.

Tiêu chuẩn tuyển bệnh

- UT biểu mô đường niệu tiến xa
- Chưa điều trị hóa trị trước đó
- ECOG PS 0-2
- Không dung nạp cisplatin:
 - CrCl <60 mL/min
 - ECOG PS 2
 - Grade ≥2 biến chứng tk ngoại vi hoặc mất khả năng nghe
 - NYHA: Suy tim độ III

**Pembrolizumab
200 mg Q3W
N=370**

**Mẫu sinh thiết được lấy trước
khi điều trị**

Tiếp tục điều trị đến

- 24 tháng
- Xác định bệnh tiến triển
- Không dung nạp độc tính
- BN tự xin rút khỏi NC

- **Tiêu chí nghiên cứu chính:** ORR và DOR
- **Tiêu chí đánh giá khác:** PFS, OS, safety; xác định điểm cắt PD-L1
- **Đánh giá khác:** Mối tương quan giữa các biomarker và đáp ứng
- **Thời điểm phân tích:** March 9, 2017
 - Trung vị thời gian theo dõi: 9.5 tháng (range, 0.1–23 months)

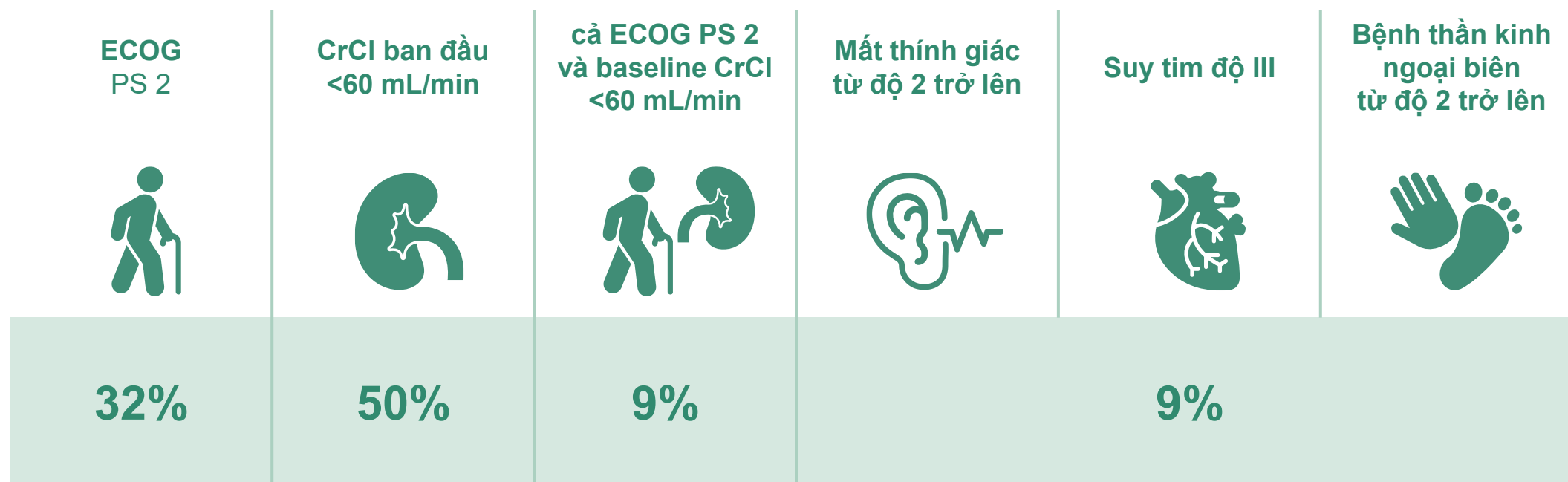
• CrCl = creatinine clearance; DOR = duration of response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NYHA = New York Heart Association; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed death ligand 1; PFS = progression-free survival; Q3W = every 3 weeks.

• 1. O'Donnell PH, et al. Presented at ASCO 2017; Abstract 4502.

KEYNOTE-052: Nghiên cứu pha 2

- KEYNOTE-052 nghiên cứu pha 2 nhãn mở, đa trung tâm về hiệu quả pembrolizumab ở bệnh nhân ung thư biểu mô đường tiết niệu không đủ điều kiện để dùng hóa trị liệu có chứa cisplatin

Những lý do không đủ điều kiện để dùng hóa trị liệu có chứa cisplatin trong số 370 bệnh nhân



1L = first line; CrCl = creatinine clearance; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; KN = KEYNOTE;

1. KEYTRUDA Thông tin sản phẩm – Bộ Y Tế. No: 14944/QLD-ĐK, 29/08/2019

2. Balar AV et al. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483–1492.

KEYNOTE-052: Đặc điểm bệnh nhân

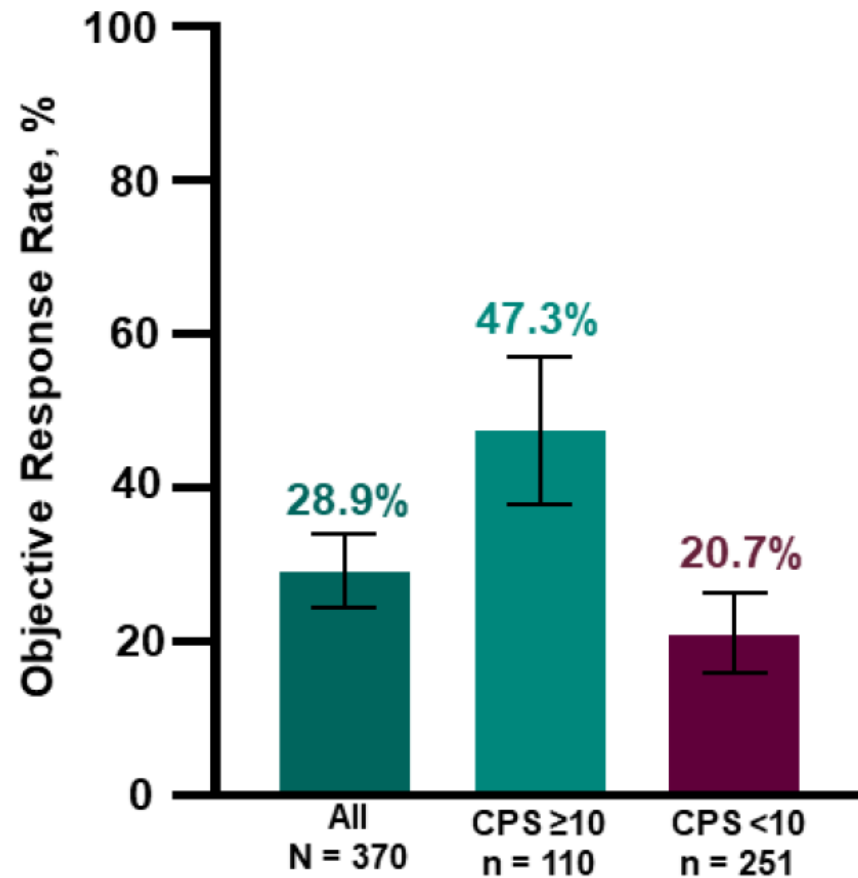
Đặc điểm	N=370 n (%)
Tuổi trung bình	74 (34-94)
<65 tuổi	68 (18)
≥65 tuổi	302 (82)
Nam giới	286 (77)
<u>ECOG PS</u>	
0	80 (22)
1	133 (36)
2	156 (42)
<u>Vị trí u nguyên phát</u>	
Đường tiết niệu trên (niệu quản/khung chậu thận)	69 (19)
Đường tiết niệu dưới (bàng quang/niệu đạo)	300 (81)
<u>Vị trí di căn, n (%)</u>	315 (85)
Chỉ có hạch bạch huyết	51 (14)
Di căn tạng	315 (85)

Điều trị	N=370 n (%)
Điều trị hoá trị bổ trợ/tân bổ trợ có chứa platinum trước đó	36 (10)
<u>Lý do không đủ điều kiện dùng hoá trị có chứa cisplatin</u>	
ECOG PS 2	120 (32)
Rối loạn chức năng thận	182 (49)
ECOG PS 2 và rối loạn chức năng thận	35 (10)
Lý do khác	33 (9)



KEYNOTE-052: Cập nhật 5 năm: Tỷ lệ đáp ứng

- Tỷ lệ đáp ứng khách quan chung là **28.9%**, tỷ lệ này **gấp đôi** ở bệnh nhân có **CPS ≥ 10 : 47.3%**



Best Response n (%)	All Patients N = 370	CPS ≥ 10 n = 110	CPS < 10 n = 251
CR	35 (9.5)	23 (20.9)	10 (4.0)
PR	72 (19.5)	29 (26.4)	42 (16.7)
SD	67 (18.1)	22 (20.0)	44 (17.5)
PD	155 (41.9)	30 (27.3)	121 (48.2)
NA ^a	32 (8.6)	6 (5.5)	25 (10.0)
NE ^b	9 (2.4)	0 (0)	9 (3.6)

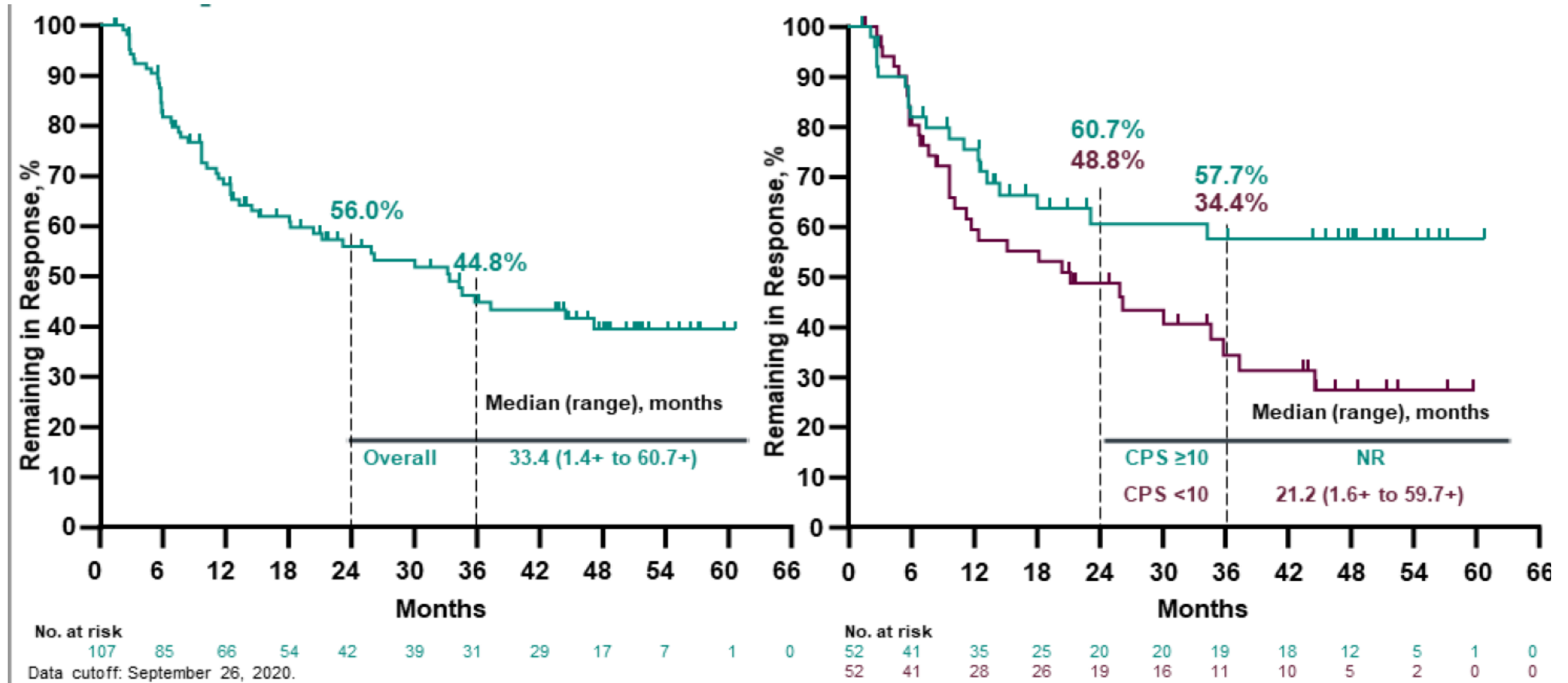
^aNo available postbaseline imaging data. ^bHad postbaseline imaging, and best objective response was determined to be NE by RECIST v1.1. Data cutoff: September 26, 2020.

Data cutoff: Sep 26, 2020

CI = confidence interval; ORR = overall response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.1. O'Donnell PH, et al. Presented at ASCO 2017; Abstract 4502.

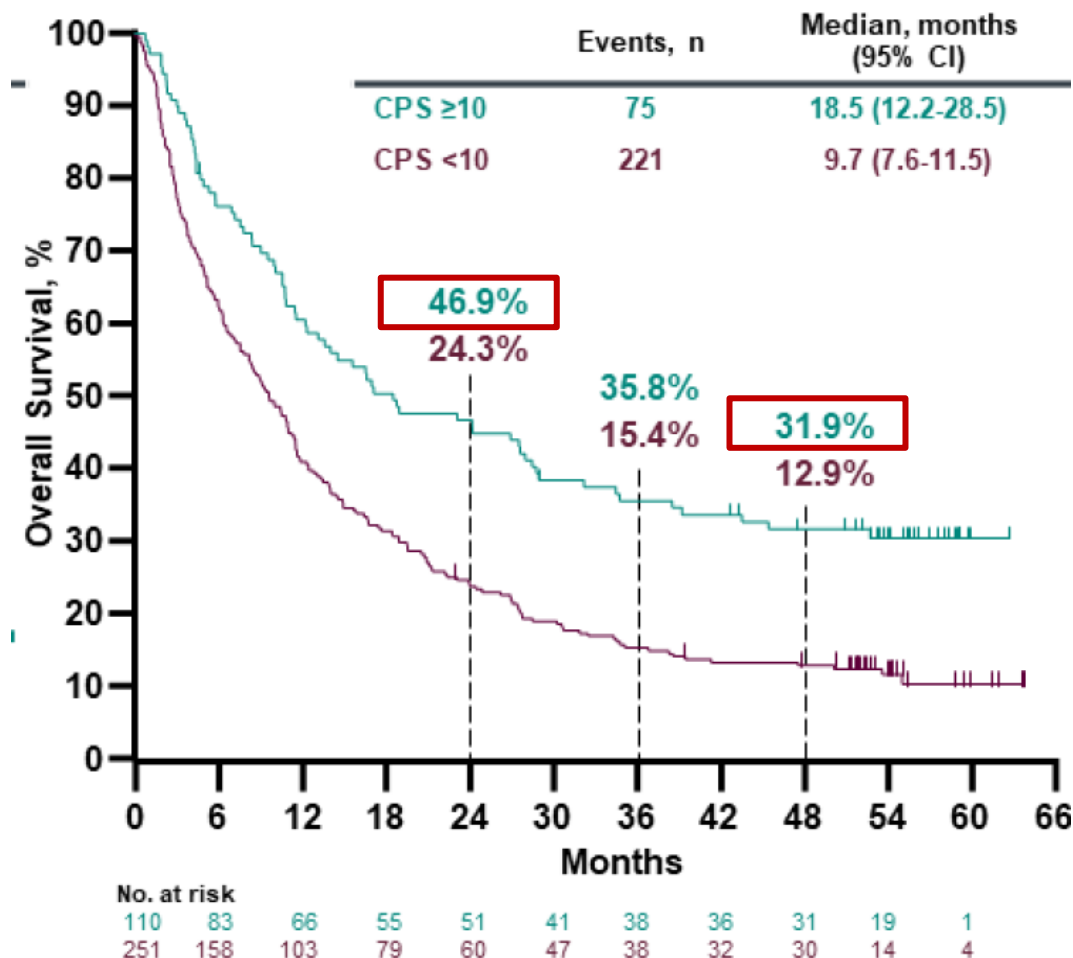
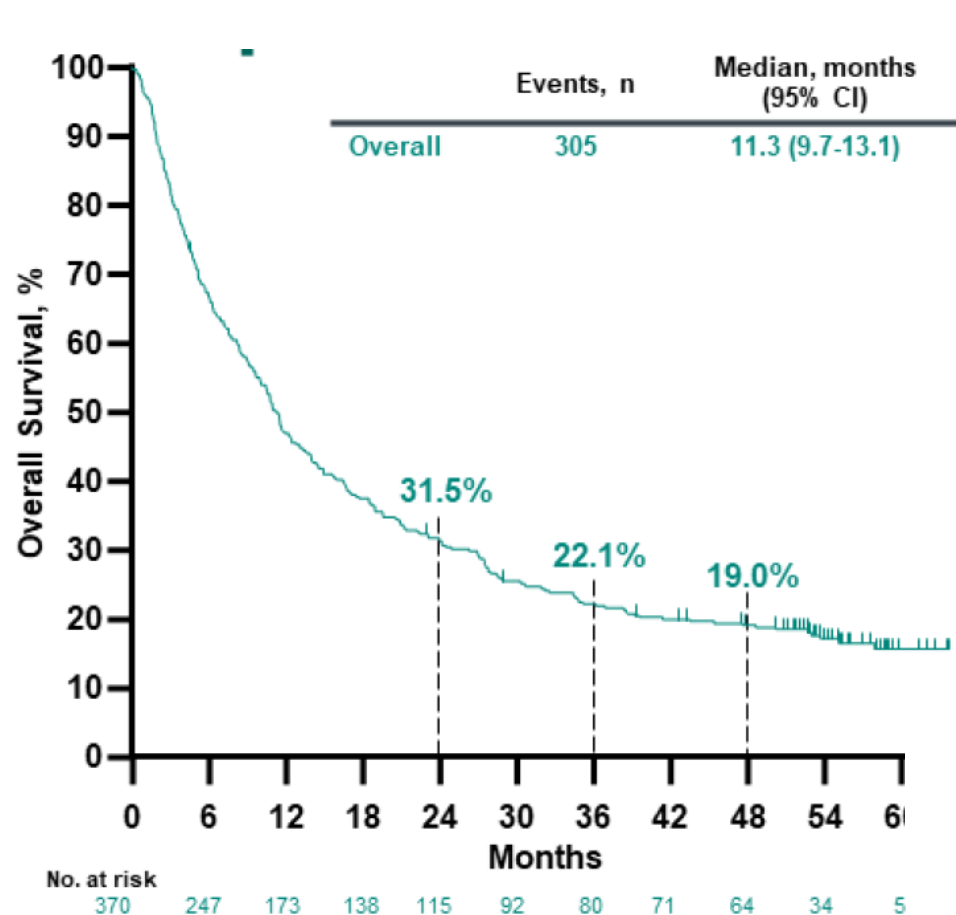
Thời gian đáp ứng

- Trung vị thời gian đáp ứng 33.4 tháng
- Ở nhóm bệnh nhân có **CPS ≥ 10** là **NR** sau 5 năm



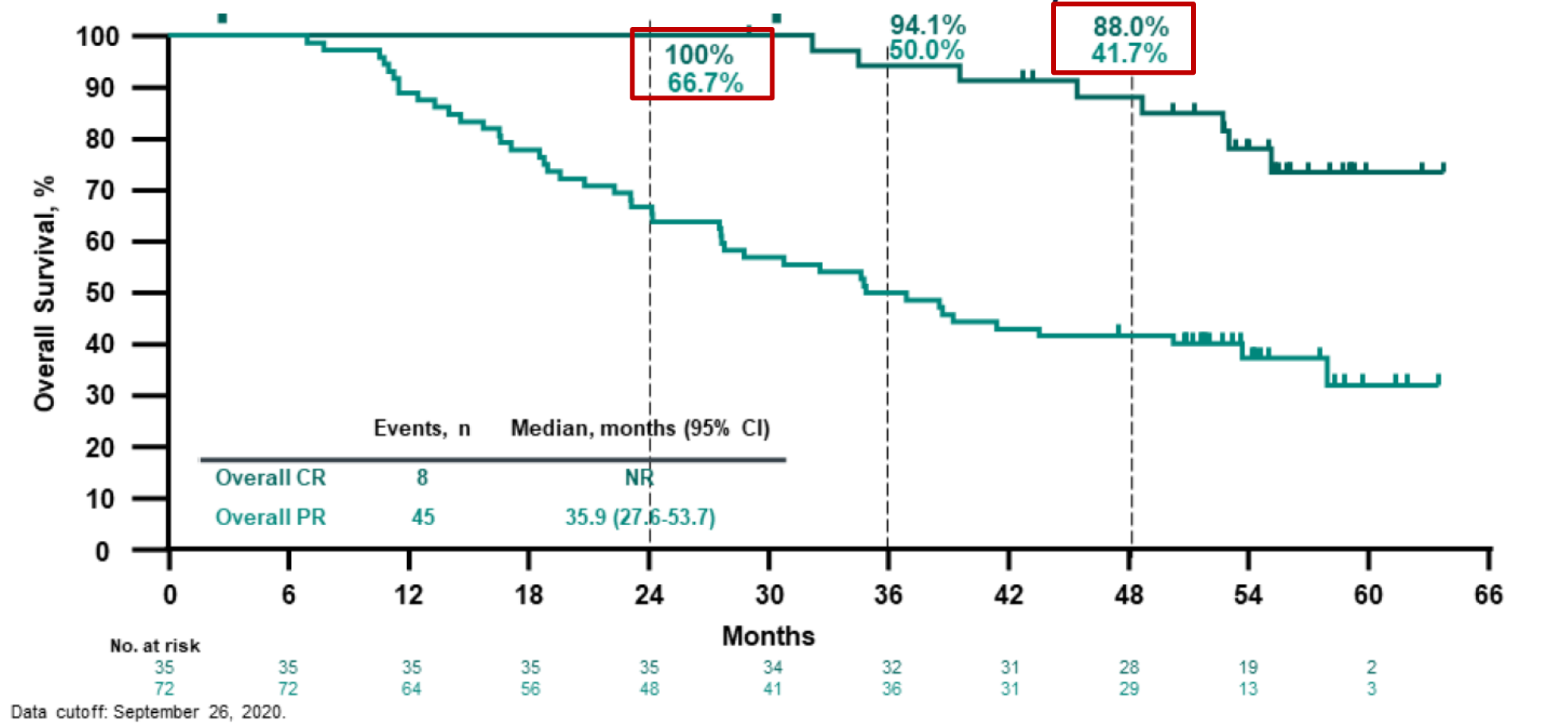
KEYNOTE-052: Cập nhật 5 năm OS

- Trung vị OS là 11.3 tháng, tỉ lệ OS sau 4 năm là 19%
- Ở nhóm bệnh nhân có CPS cao ($\text{CPS} \geq 10$), tỉ lệ OS 2 năm gần 50%



KEYNOTE-052: Cập nhật 5 năm OS theo đáp ứng khách quan

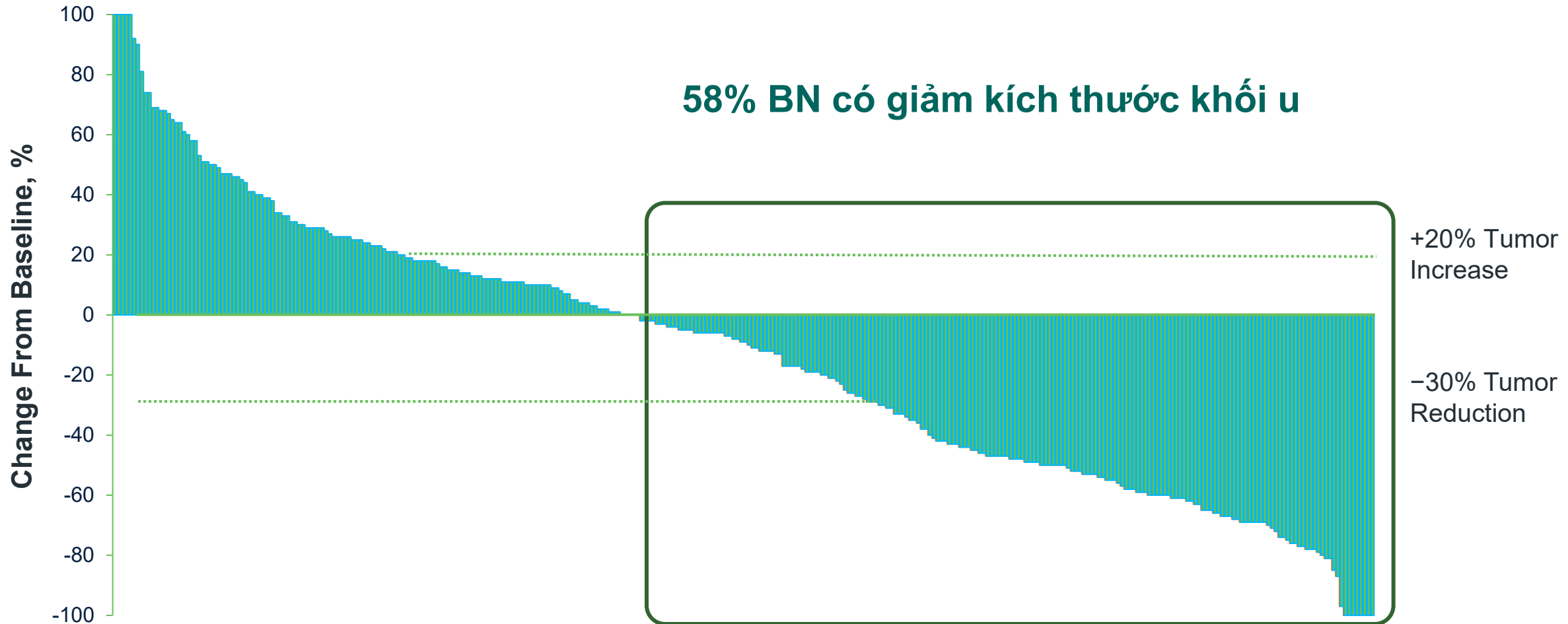
- Toàn bộ nhóm bệnh nhân có **CR** và **2/3** bệnh nhân có **PR** đạt OS trong **2 năm đầu**
- Có **88%** bệnh nhân **CR** và hơn **40%** bệnh nhân **PR** duy trì **OS** sau **4 năm**



Data cutoff: Sep 26, 2020

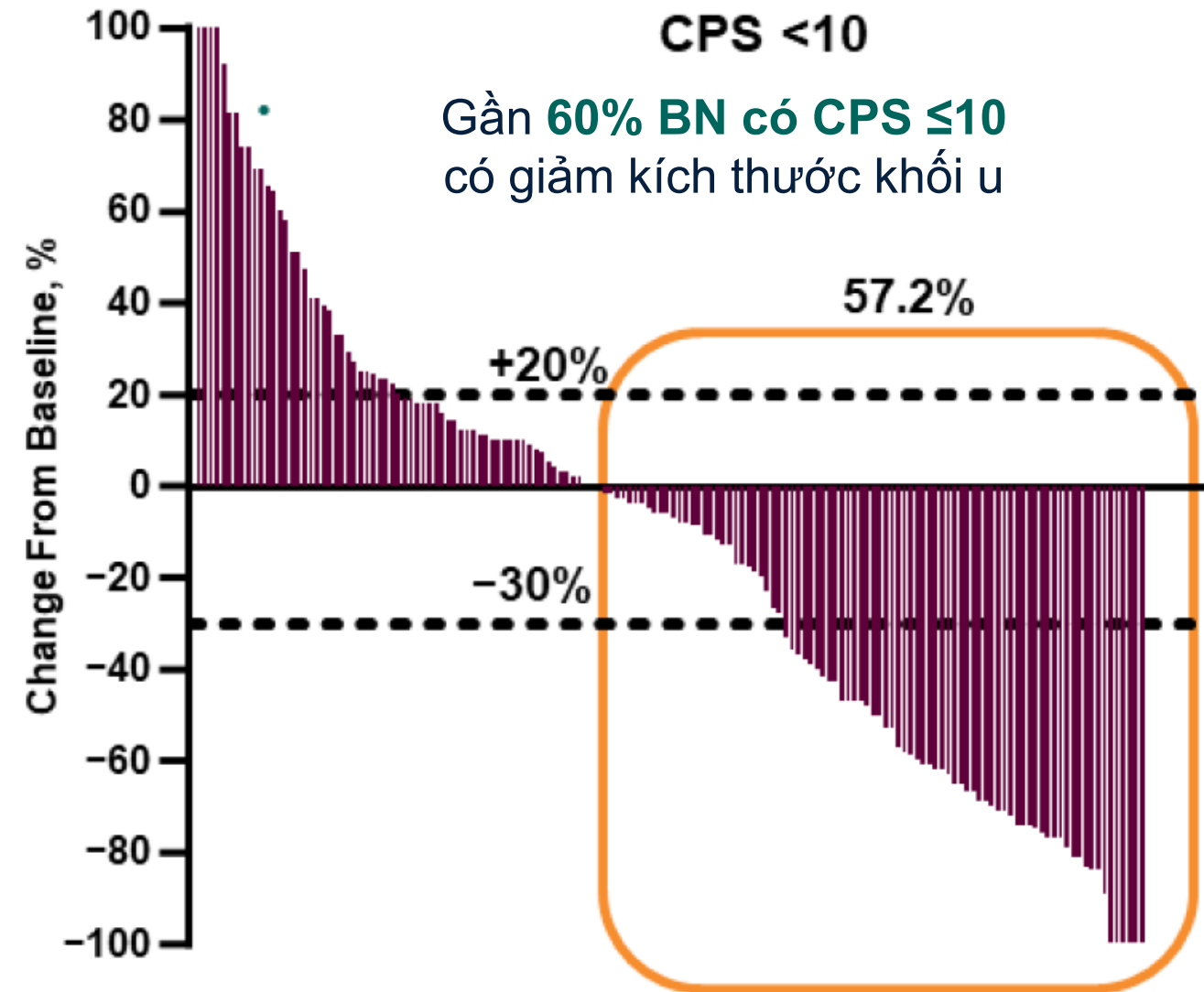
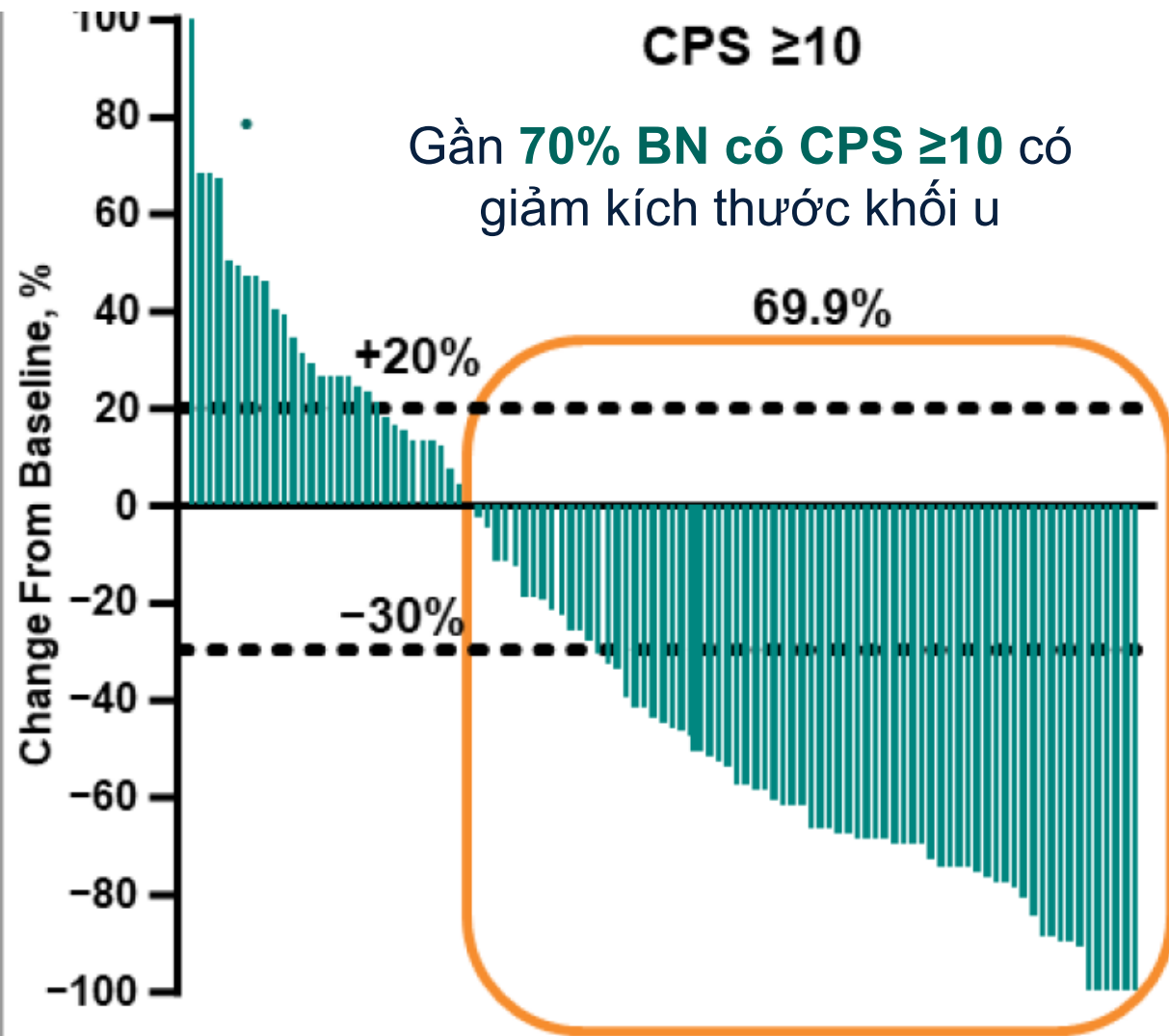
CI = confidence interval; ORR = overall response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.1. O'Donnell PH, et al. Presented at ASCO 2017; Abstract 4502.

Kích thước khối u thay đổi so với ban đầu



Data cutoff: Sep 26, 2020. Assessed per RECIST v1.1 by central imaging vendor review. Includes patients who received ≥ 1 dose of pembrolizumab, had a baseline scan with measurable disease per RECIST v1.1, and a postbaseline assessment (n=332).
RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.1. O'Donnell PH, et al. Presented at ASCO 2017; Abstract 4502.

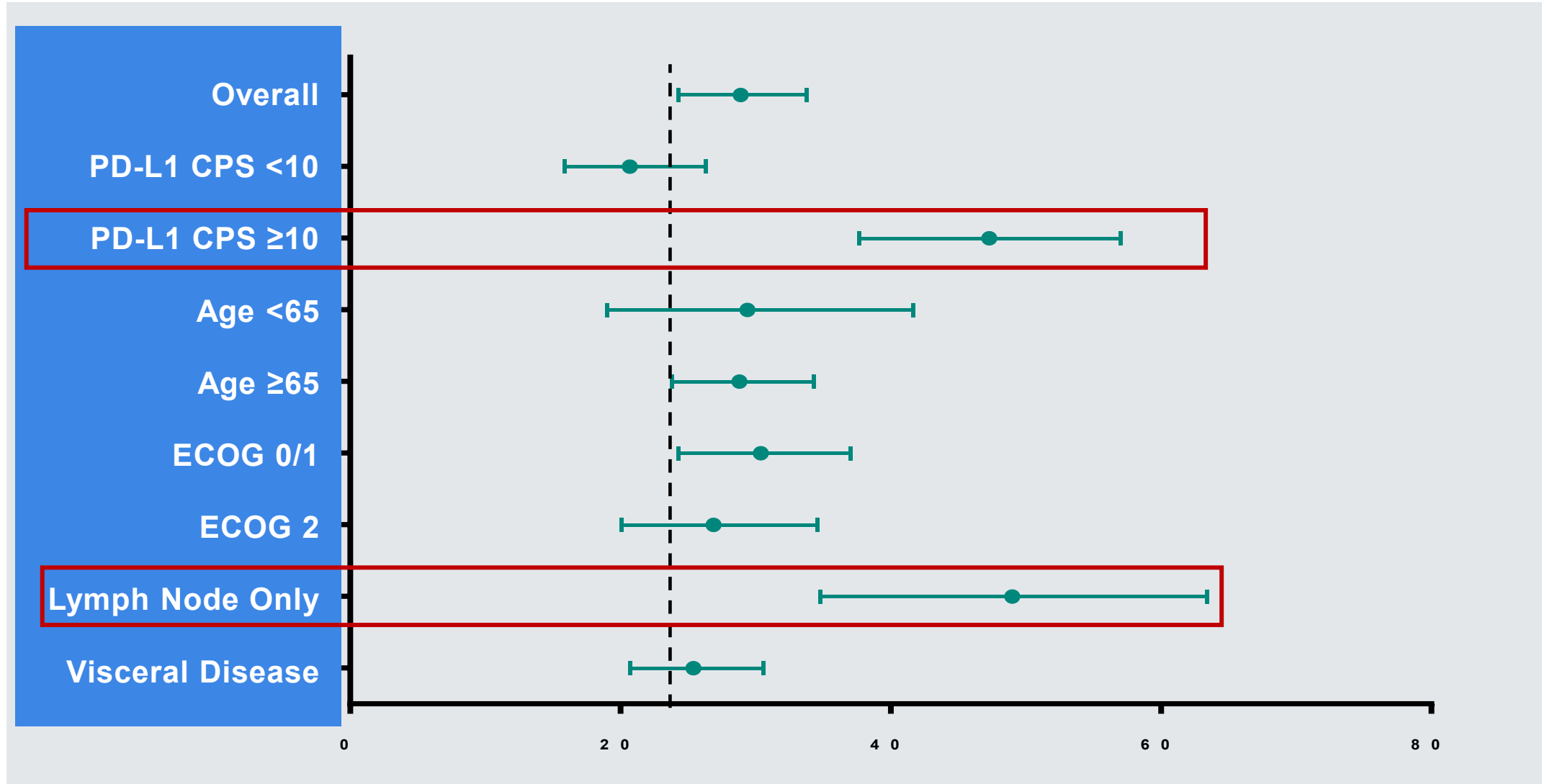
Kích thước khối u thay đổi so với ban đầu theo CPS



^aPatients with measurable disease at baseline and ≥ 1 postbaseline measurement (n = 103 [CPS ≥ 10], n = 152 [CPS < 10]). Data cutoff: September 26, 2020.

Data cutoff: Sep 26, 2020..1. O'Donnell PH, et al. Presented at ASCO 2017; Abstract 4502.

Phân tích dưới nhóm về tỷ lệ đáp ứng khách quan



Biến cố bất lợi

- Biến cố bất lợi đồng nhất với các báo cáo trước đó
- Biến cố bất lợi thường gặp nhất là mệt mỏi (18.1%)

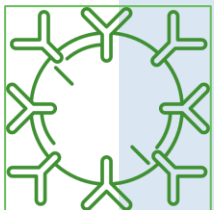
n (%)	Pembrolizumab N = 370	TRAEs With ≥5% Incidence	Pembrolizumab N = 370	
			Any Grade	Grade 3-5
Any-grade AE	361 (97.6)	Pruritis	68 (18.4)	3 (0.8)
Any-grade TRAE ^a	249 (67.3)	Fatigue	67 (18.1)	9 (2.4)
Grade 3-5 TRAE	78 (21.1)	Rash	45 (12.2)	2 (0.5)
Serious TRAE	43 (11.6)	Decreased appetite	40 (10.8)	2 (0.5)
Death due to TRAE ^b	1 (0.3)	Hypothyroidism	37 (10.0)	0 (0)
Discontinued ^c because of a TRAE	35 (9.5)	Diarrhea	34 (9.2)	4 (1.1)
Discontinued because of a serious TRAE	16 (4.3)	Nausea	32 (8.6)	1 (0.3)

^aDetermined by investigator to be related to pembrolizumab. ^b1 death from treatment-related myositis. ^cStudy medication withdrawn. Data cutoff: September 26, 2020.

Data cutoff: Sep 26, 2020. Assessed per RECIST v1.1 by central imaging vendor review. Includes patients who received ≥1 dose of pembrolizumab, had a baseline scan with measurable disease per RECIST v1.1, and a postbaseline assessment (n=332).

RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.1. O'Donnell PH, et al. Presented at ASCO 2017; Abstract 4502.

KEYNOTE-052: Kết luận



Một liệu pháp mới mang lại hiệu quả

- Điều trị bước 1 với Pembrolizumab chứng minh có ý nghĩa lâm sàng về hiệu quả kháng u ở những bệnh nhân ung thư đường niệu tiến triển không đủ điều kiện điều trị hoá trị có chứa cisplatin, đặc biệt hiệu quả trên nhóm bệnh nhân có biểu hiện **PD-L1 CPS cao**



OS kéo dài trên nhóm BN có đáp ứng

- **Toàn bộ** nhóm bệnh nhân có **CR** và **2/3** bệnh nhân có **PR** đạt OS trong **2 năm đầu**
- Có **88%** bệnh nhân **CR** và hơn **40%** bệnh nhân **PR** duy trì **OS sau 4 năm**



Đáp ứng mạnh mẽ và bền bỉ

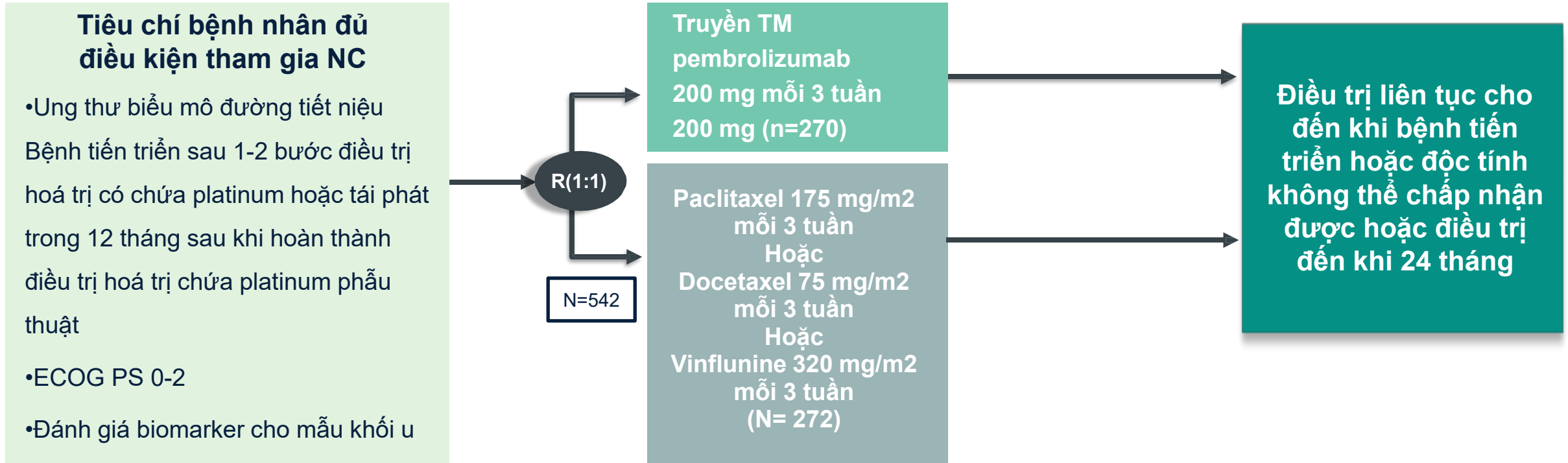
- Tỷ lệ đáp ứng khách quan chung là **28.9%**, tỷ lệ này **gấp đôi** ở bệnh nhân có **CPS ≥10: 47.3%**
- Trung vị thời gian đáp ứng 33.4 tháng
- Ở nhóm bệnh nhân có **CPS ≥10** là **NR** sau 5 năm

ORR = overall response rate

KEYNOTE-045: Nghiên cứu pha 3 của Pembrolizumab cho điều trị bước 2 ở bệnh nhân UTBMDTN tiến triển hoặc di căn đã thất bại với điều trị trước đó bằng platinum

KEYNOTE-045: Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở



- **Tiêu chí nghiên cứu chính: OS và PFS**
- **Tiêu chí đánh giá khác: ORR và DOR, tính an toàn**

CPS =Combined proportion score.

1. Bellmunt, Joaquim, et al. "Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma." *New England Journal of Medicine* 376.11 (2017): 1015-1026.

Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân Intention-to-treat (ITT) Population ^a	Pembrolizumab 200 mg mỗi 3 tuần n (%), (N=270)	Chemotherapy ^b n (%), (N=272)
Tuổi trung bình	67 (29–88)	65 (26–84)
≥65 tuổi	165 (61.1)	147 (54.0)
Nam giới	200 (74.1)	202 (74.3)
ECOG PS ≥1	145 (53.7)	162 (59.6)
Di căn tạng, số BN/tổng BN (%)	240/269 (89.2)	233/271 (86.0)
Di căn gan, số BN/tổng BN (%)	91/270 (33.7)	95/271 (35.1)
U nguyên phát ở đường tiết niệu dưới (bladder or urethra)	232/270 (85.9)	234/271 (86.3)
U nguyên phát ở đường tiết niệu trên (renal pelvis or ureter)	38 (14.1)	37 (13.6)
Đã điều trị trước đây		
Tân bổ trợ hoặc bổ trợ	31 (11.5)	53 (19.5)
Bước 1	183 (67.8)	157 (57.7)
Bước 2	55 (20.4)	60 (22.1)
Hoàn tất hoặc ngưng điều trị trước đây <3 tháng số BN/tổng BN (%)	103/269 (38.3)	104/271 (38.4)
Điều trị cisplatin trước đó	198 (73.3)	213 (78.3)
Điều trị carboplatin trước đó	70 (25.9)	56 (20.6)
Điều trị trước đó với oxaliplatin hoặc nedaplatin	1 (0.4)	2 (0.7)

^aThe ITT population included all the patients who underwent randomization.²

^bChemotherapy: paclitaxel, docetaxel, or vinflunine.

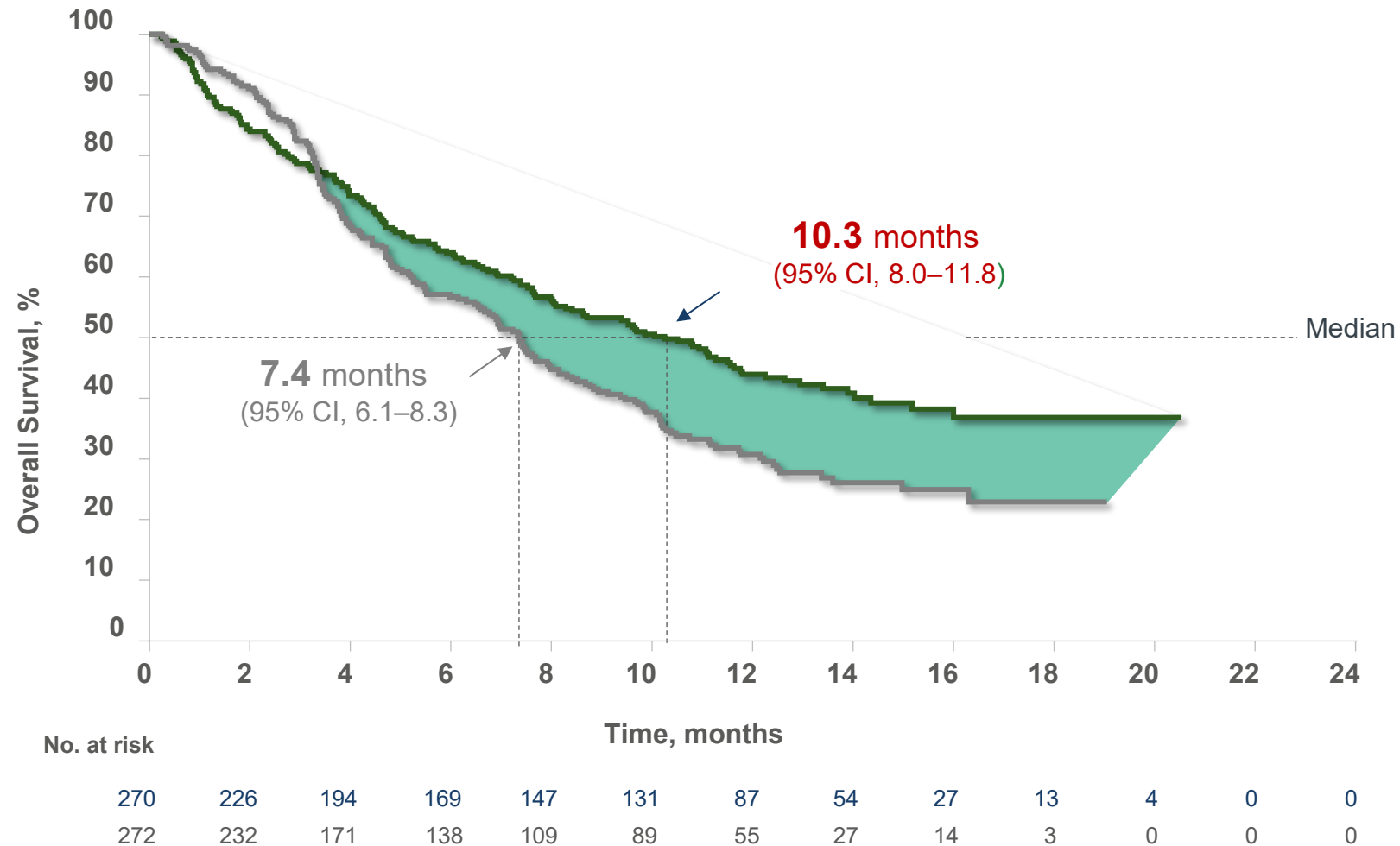
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status;

1. Bellmunt J et al. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026.

2. Bellmunt J et al. Supplementary Appendix to: *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683

KEYNOTE-045: OS ở toàn bộ bệnh nhân

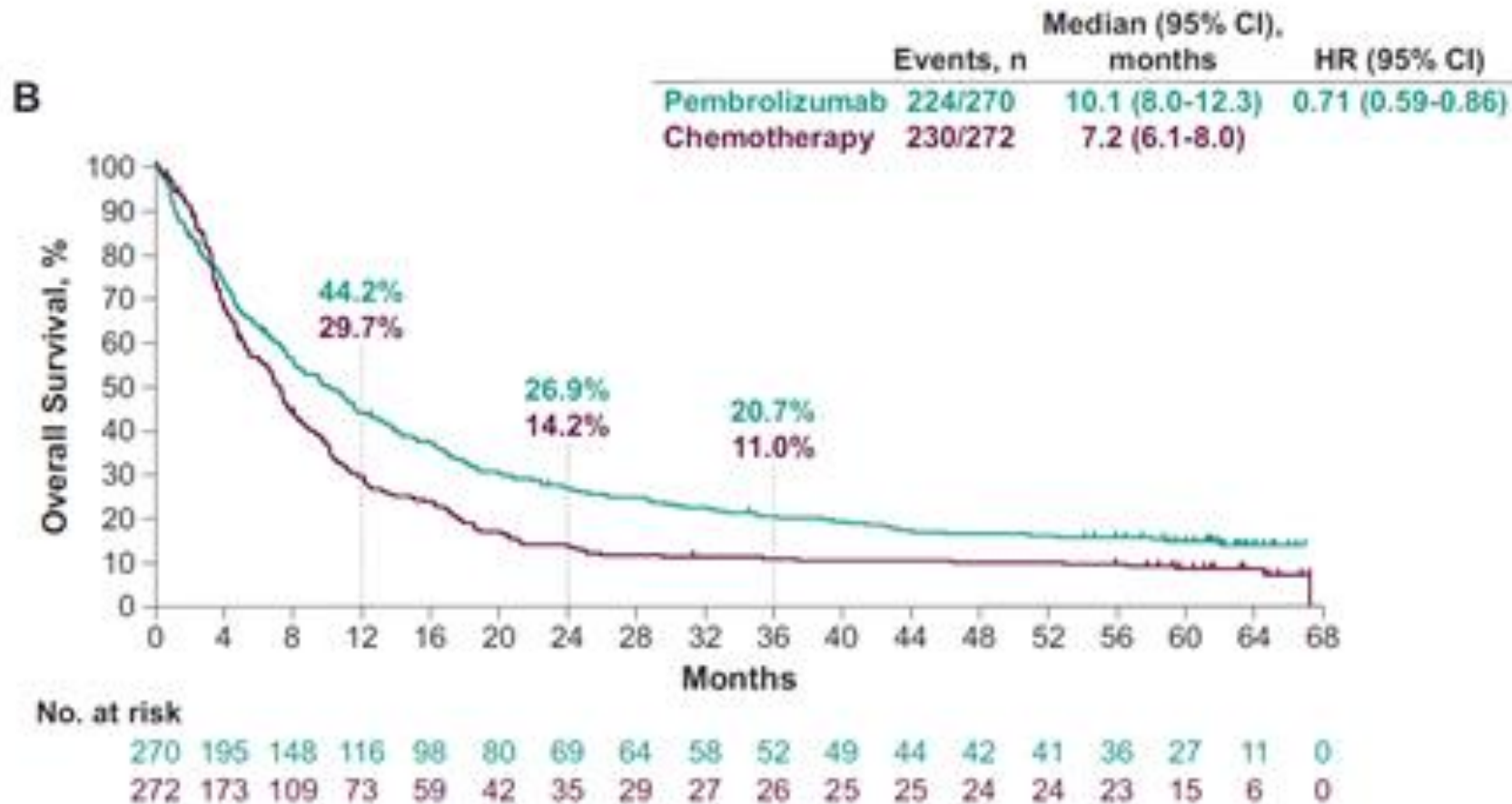
- OS cao hơn ở nhóm Pembrolizumab so với nhóm hoá trị¹



Nghiên cứu
ngưng sớm:
Đã đạt tiêu
chí chính OS¹

KEYNOTE-045 Cập nhật 5 năm: OS ở toàn bộ bệnh nhân

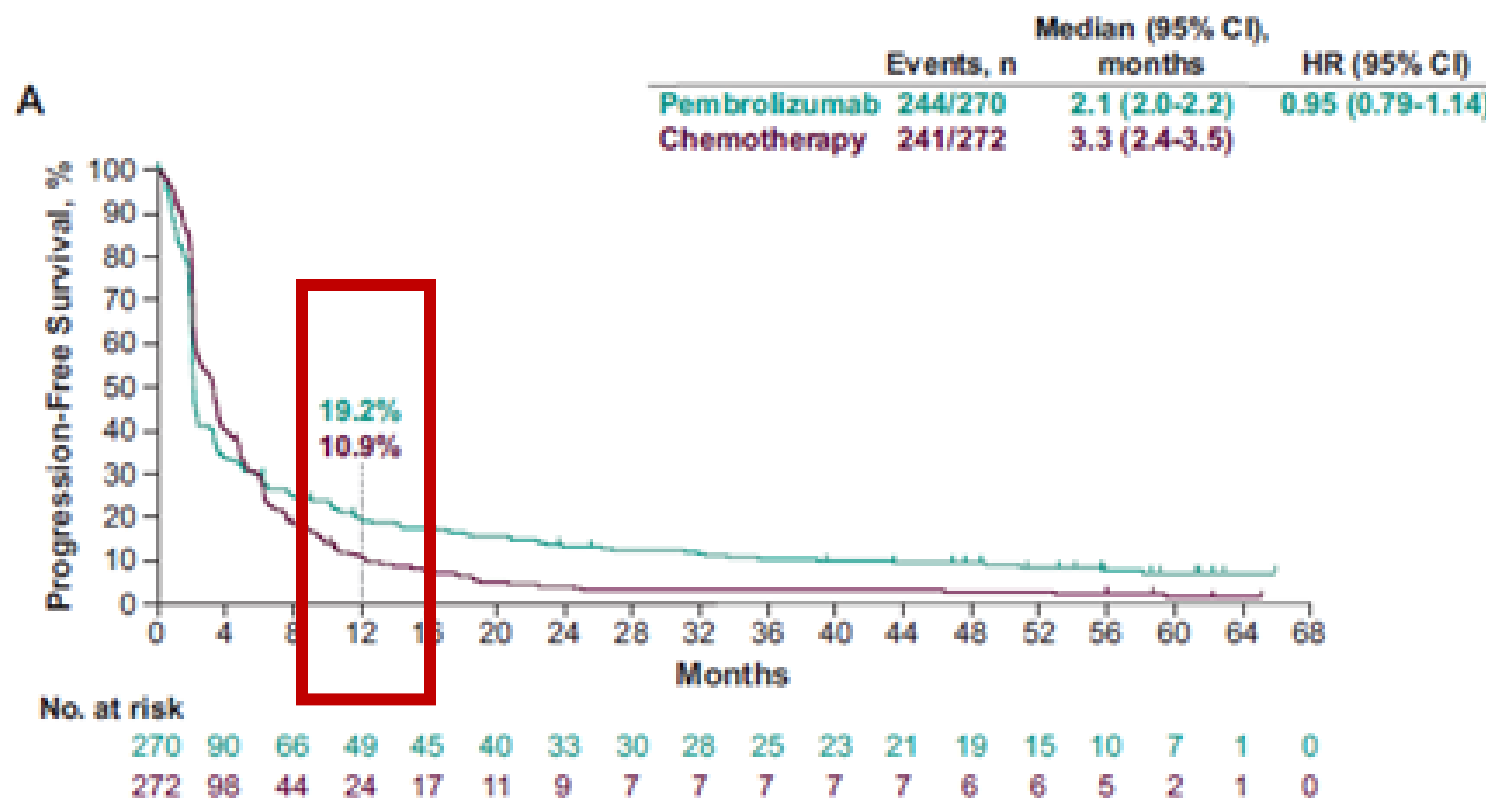
- Trung vị OS ở nhóm sử dụng Pembrolizumab là 10.1 tháng vs 7.2 tháng ở nhóm sử dụng Hóa trị
- Tỷ lệ %OS **Pembrolizumab** ở thời điểm 3 năm **gần gấp đôi Hóa trị** (20.7% vs 11.0%)



Giảm gần 30%
nguy cơ tử
vong so với
Hóa trị sau 5
năm

KEYNOTE-045 Cập nhật 5 năm: PFS ở toàn bộ bệnh nhân

Tỉ lệ %PFS **Pembrolizumab** ở thời điểm 12 tháng **gần gấp đôi Hóa trị** (19.2% vs 10.9%)

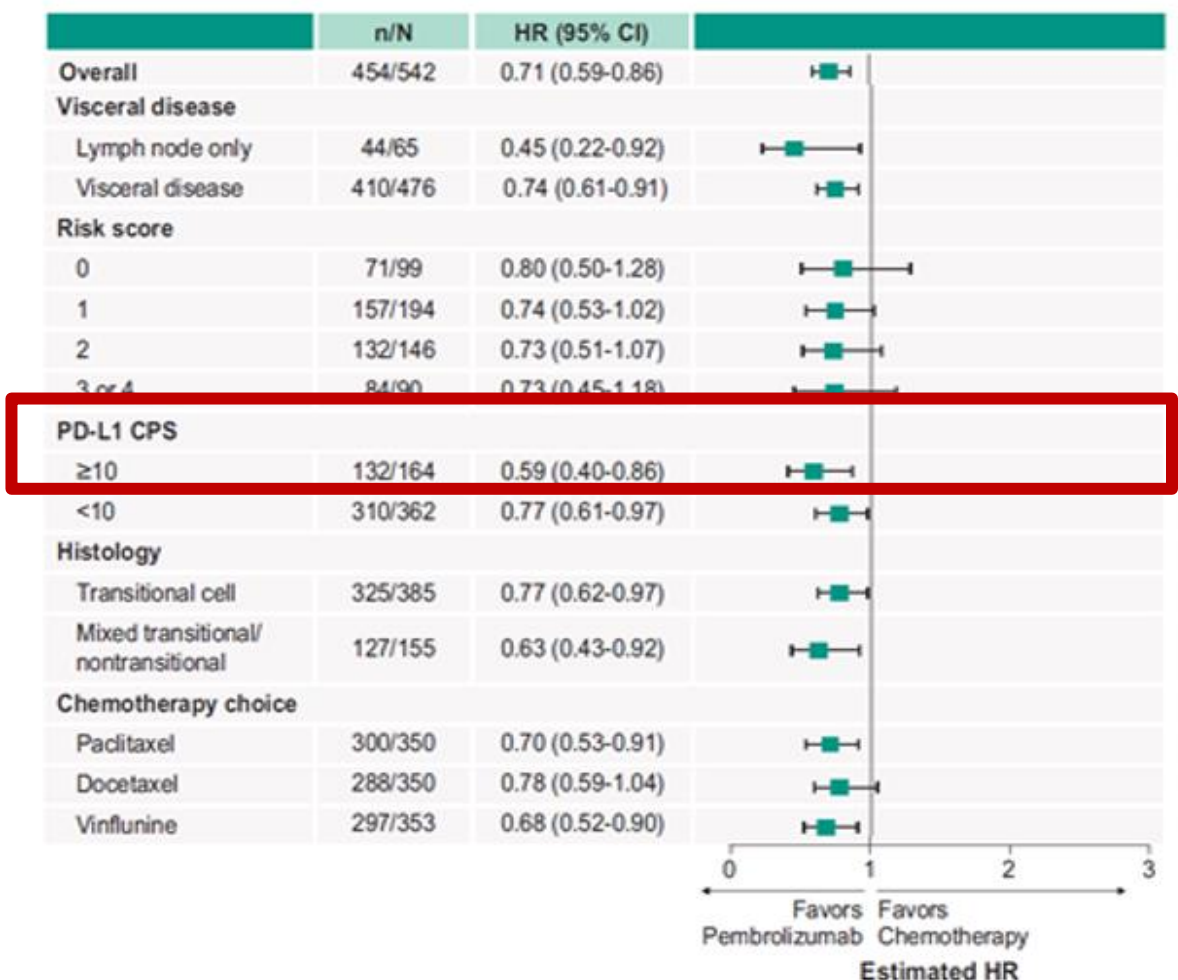
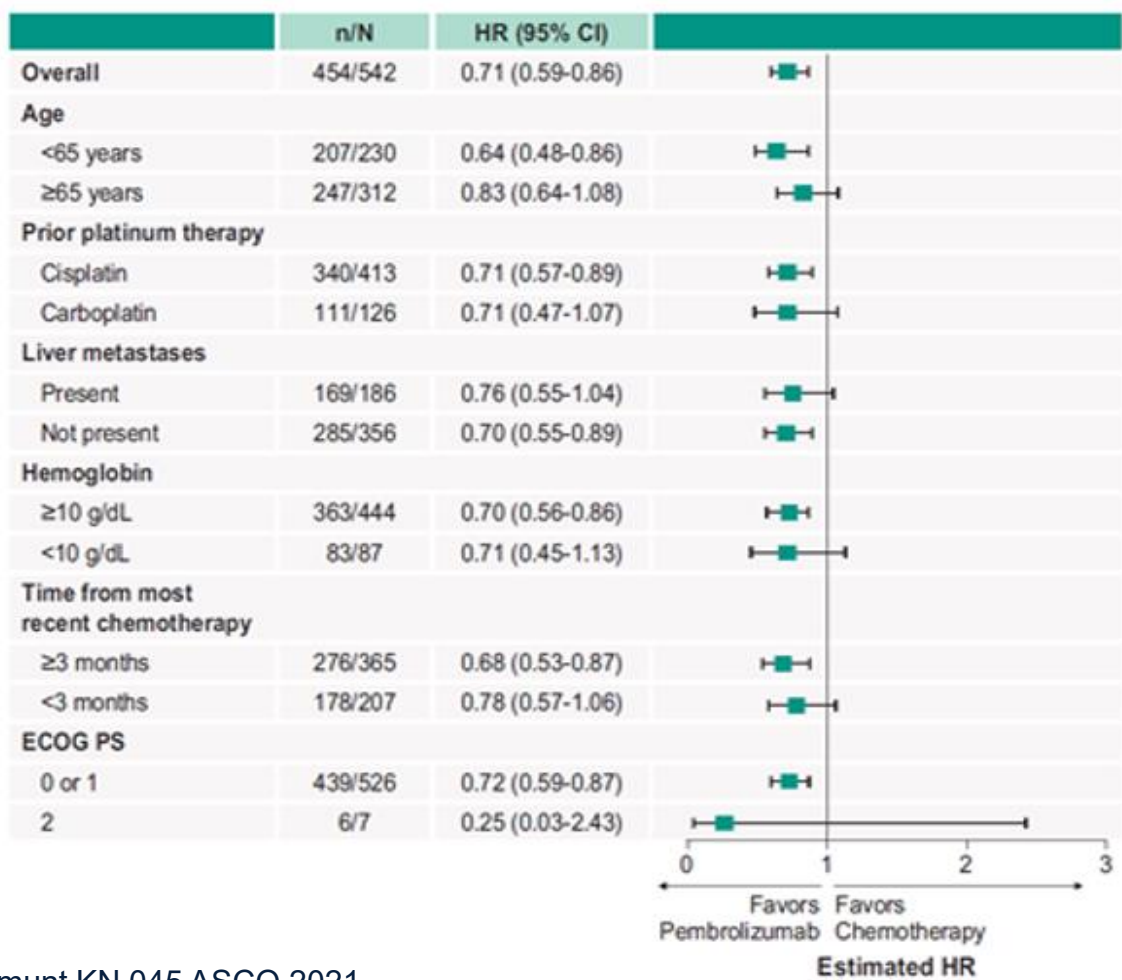


1. Bellmunt J et al. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026.

2. Bellmunt J et al. Supplementary Appendix to: *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683.

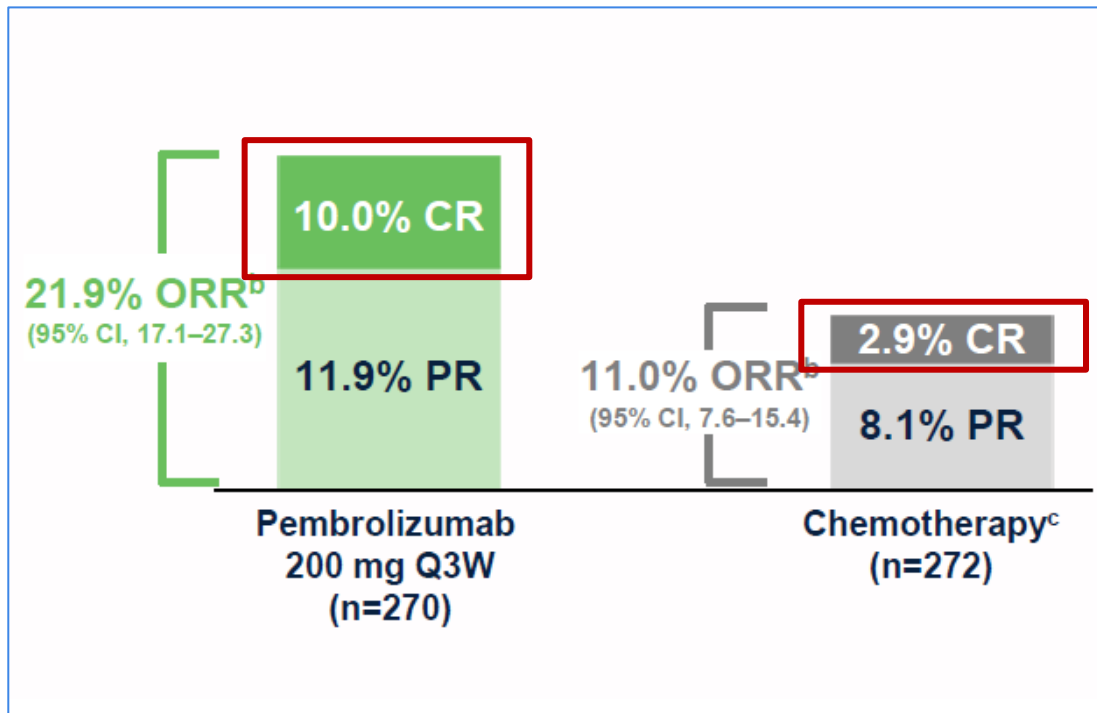
KEYNOTE-045 Cập nhật 5 năm: Phân tích OS phân nhóm

- Pembrolizumab mang lại lợi ích hơn so với Hóa trị ở tất cả phân nhóm bệnh nhân Ung thư biểu mô đường tiết niệu trong KN-045, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân có CPS cao



KEYNOTE-045 Cập nhật 5 năm: Đáp ứng khách quan

Tỉ lệ đáp ứng khách quan ở nhóm Pembrolizumab là **21.9%** vs **11.0%** ở nhóm Hóa trị, với **CR gần 3 lần** nhóm hóa trị



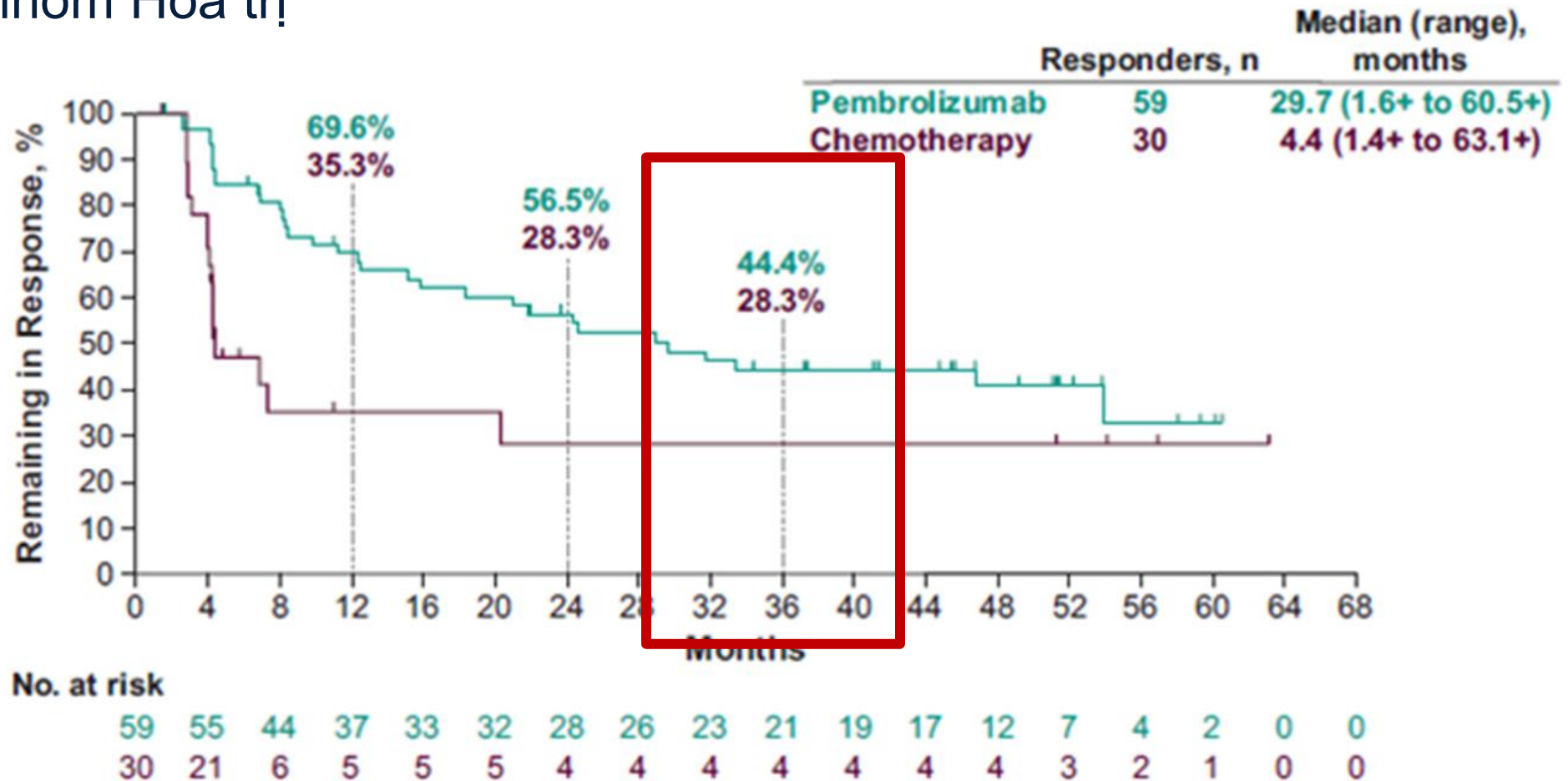
	Pembrolizumab ITT n = 270	Chemotherapy ITT n = 272
ORR, % (95% CI)	21.9 (17.1-27.3)	11.0 (7.6-15.4)
Best response, n (%)		
CR	27 (10.0)	8 (2.9)
PR	32 (11.9)	22 (8.1)
SD	47 (17.4)	92 (33.8)
PD	129 (47.8)	90 (33.1)
NA ^a	31 (11.5)	51 (18.8)
NE ^b	4 (1.5)	9 (3.3)

1. Bellmunt J et al. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026.

2. Bellmunt J et al. Supplementary Appendix to: *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683.

KEYNOTE-045 Cập nhật 5 năm: Thời gian đáp ứng

- Trung vị thời gian đáp ứng ở nhóm Pembrolizumab là 29.7 tháng, gấp **gần 7 lần** so với nhóm Hóa trị



1. Bellmunt J et al. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026.

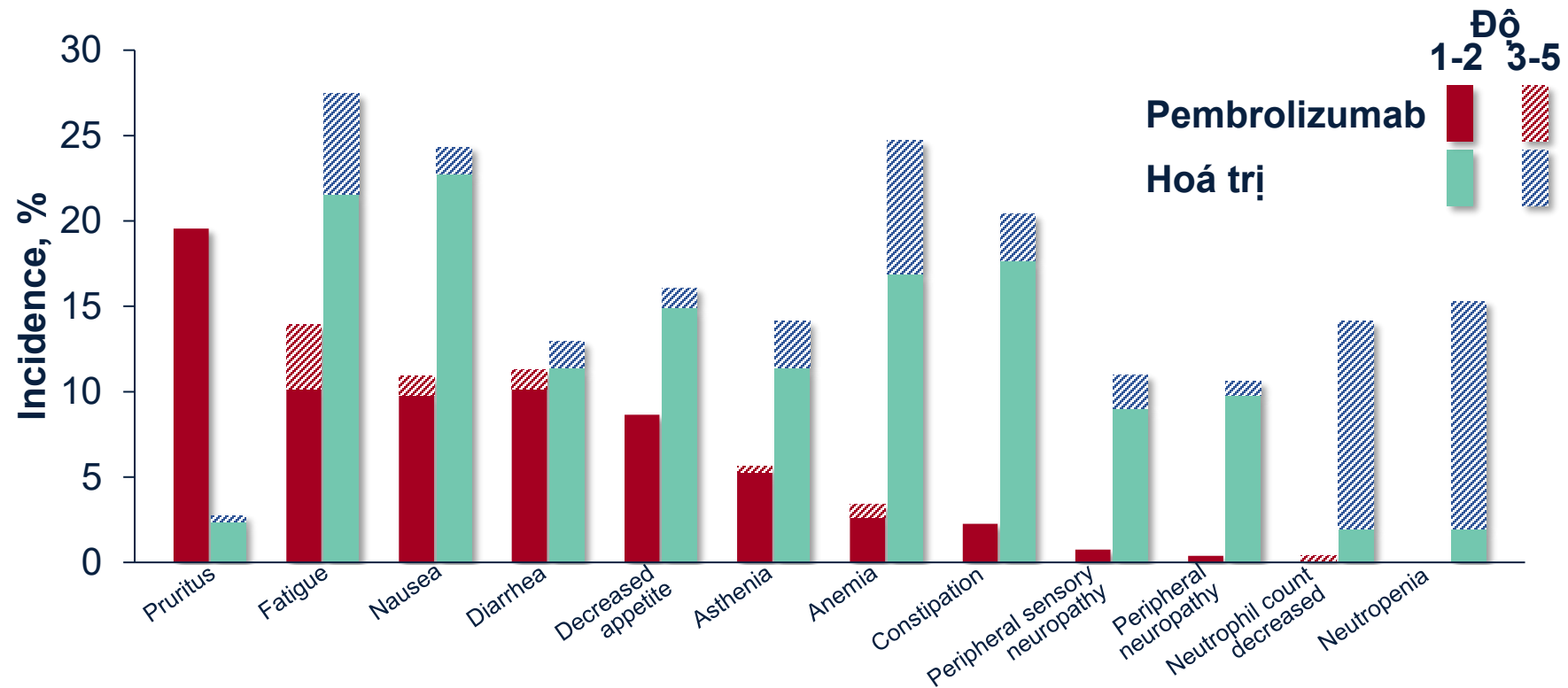
2. Bellmunt J et al. Supplementary Appendix to: *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683.

KEYNOTE-045: Phản ứng bất lợi

	Pembrolizumab N = 266	Chemotherapy N = 255
Exposure, median (range)	3.5 mo (0.03-20.0)	1.5 mo (0.03-14.2)
Treatment-related AEs, n (%)	162 (60.9)	230 (90.2)
Grade 3-5	40 (15.0)	126 (49.4)
Serious	27 (10.2)	57 (22.4)
Discontinuation	15 (5.6)	28 (11.0)
Grade 5	4 (1.5)	4 (1.6)

- Những biến cố liên quan điều trị độ 3, 4, hoặc 5 ít gặp hơn ở nhóm điều trị Pembrolizumab so với nhóm điều trị hoá trị (15.0% so với 49.4% bệnh nhân), cũng như ngưng điều trị liên quan đến thuốc (5.6% so với 11.0%)

KEYNOTE-045: Biến cố bất lợi liên quan điều trị tỉ lệ > 10%



KEYNOTE-045 Cập nhật 5 năm: Biến cố bất lợi

- Biến cố bất lợi đồng nhất với các báo cáo trước đó
- Tỷ lệ biến cố bất lợi ở mọi độ và ở độ 3-5 ở nhóm Pembrolizumab < Hóa trị

Treatment-related adverse events, (%)	Pembrolizumab n=266		Chemotherapy ^a n=255	
	Any Grade	Grade 3–5 ^{b,c}	Any Grade	Grade 3–5 ^b
Any	62.0	16.5	90.6	50.2
Pruritus	19.5		3.1	
Fatigue	13.9		27.8	
Nausea	11.3		24.3	
Decreased appetite	9.4		16.9	
Diarrhea	9.0		12.9	
Asthenia	6.4		14.1	
Anemia	3.0	0.8	25.1	9.4
Constipation	2.6		20.4	
Peripheral sensory neuropathy	0.8		11.0	
Neutrophil count decreased	0.4	0.4	14.5	12.2
Peripheral neuropathy	0.4		10.6	
Neutropenia	0	0	15.7	13.7
Alopecia	0		37.6	

KEYNOTE-045: Kết luận



OS kéo dài

- Nghiên cứu pha 3 **đầu tiên** điều trị kháng PD-1 chứng minh OS kéo dài ở nhóm Pembrolizumab so với Hóa trị
- Giảm **gần 30% nguy cơ tử vong** so với Hóa trị sau 5 năm (HR = 0.71, 0.59 - 0.86)
- Tỷ lệ sống còn nhóm Pembrolizumab ở thời điểm 3 năm gần **gấp đôi** Hóa trị (20.7% vs 11.0%)



%PFS gấp đôi

- Tỷ lệ %PFS Pembrolizumab ở thời điểm 12 tháng **gần gấp đôi** Hóa trị (19.2% vs 10.9%)



Đáp ứng mạnh mẽ và bền bỉ

- Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở nhóm Pembrolizumab là 21.9% vs 11.0% ở nhóm Hóa trị, với CR gần 3 lần nhóm hóa trị (10% vs 2.9%)
- Trung vị thời gian đáp ứng ở nhóm Pembrolizumab là 29.7 tháng, gấp **gần 7 lần** so với nhóm Hóa trị

ORR = overall response rate

Ca lâm sàng

- BN nam SN 1950

08/2023: BN tiểu ra máu, không điều trị

05/2024: bí tiểu, nhập BV Nguyễn Tri Phương,

Điều trị: Nội soi cắt đốt bướu bàng quang 25/04/2024,

GPB (BV NTP) Carcinôm niệu mạc dạng nhú, độ ác cao, xâm nhập

Điều trị:

Bơm hóa chất bàng quang bằng Doxorubicin 10mg x 4 lần

7/2024: Phát hiện tổn thương phổi BVUB:

Điều trị tiếp theo ?

Điều trị tiếp theo

Ca lâm sàng

- Gemcitabine x 3 chu kỳ
- CT Scan bụng (10/2024) Theo dõi k bàng quang thâm nhiễm mỡ xung quanh. Hạch bụng chậu di căn. Nốt nhỏ gan hai thùy chưa rõ bản chất, khả năng nang. Tổn thương phổi hai bên theo dõi di căn. Hạch trên đòn, hố ức, cổ sau bên trái và hạch trung thất di căn .
- Đánh giá : PD (phổi, bàng quang)
- Thể trạng không phù hợp điều trị với Platinum
- > Pembrolizumab ?
- > Paclitaxel ?

Ca lâm sàng

- Gemcitabine x 3 chu kỳ
- CT Scan bụng (10/2024) Theo dõi k bàng quang thâm nhiễm mỡ xung quanh. Hạch bụng chậu di căn. Nốt nhỏ gan hai thùy chưa rõ bản chất, khả năng nang. Tổn thương phổi hai bên theo dõi di căn. Hạch trên đòn, hố ức, cổ sau bên trái và hạch trung thất di căn .
- Đánh giá : PD (phổi, bàng quang)
- Thể trạng không phù hợp điều trị với Platinum

-> Pembrolizumab

Cảm ơn



VN-RCC-00003