

Vai trò của TILs trong ung thư vú bộ ba âm tính điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab

The role of TILs in triple-negative breast cancer treated neoadjuvant with pembrolizumab combination chemotherapy regimen

Lê Thị Yến^{1,2,3,*}
Trương Thị Thảo Hiền⁴,

¹Bệnh viện K.
²Đại học Y Hà Nội
³Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam
⁴Bệnh viện TW Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá vai trò của tỷ lệ lympho bào xâm nhập u (Tumor-infiltrating lymphocytes - TILs) trong dự đoán đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pathologic complete response - pCR) ở bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) điều trị tân bổ trợ bằng hóa chất kết hợp pembrolizumab. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang trên 49 bệnh nhân TNBC giai đoạn II - III được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ pembrolizumab phối hợp hóa chất TC-AC tại Bệnh viện K từ 12/2023 đến 5/2025. **Kết quả:** Tuổi trung vị của bệnh nhân là 48,9 (44 - 55), TILs trung vị 35% (20 - 50). Tỷ lệ pCR chung đạt 67,3%. Trong mô hình đa biến, TILs là yếu tố tiên đoán độc lập pCR (OR = 1,14; 95% CI 1,06 - 1,27; p=0,003). Ngưỡng TILs $\geq$ 30% cho độ nhạy 78,8%, đặc hiệu 81,3%, độ chính xác 79,6%; ngưỡng $\geq$ 50% cho độ nhạy 100%. **Kết luận:** TILs có mối liên quan chặt chẽ và độc lập với đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn ở bệnh nhân TNBC điều trị tân bổ trợ bằng pembrolizumab kết hợp hóa chất. Ngưỡng TILs $\geq$ 30% có thể được xem là điểm cắt phù hợp để dự đoán khả năng đáp ứng điều trị trong thực hành lâm sàng.

Từ khoá: Lympho bào xâm nhập u, ung thư vú bộ ba âm tính, pembrolizumab, hoá chất

Summary

Objective: To evaluate the predictive role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for pathologic complete response (pCR) in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) receiving neoadjuvant chemotherapy combined with pembrolizumab. **Subject and method:** A prospective cross-sectional study was conducted on 49 patients with stage II-III TNBC treated with pembrolizumab plus TC-AC regimen at K Hospital from December 2023 to May 2025. **Result:** The median age was 48.9 years (IQR 44 - 55), and the median TILs was 35% (IQR 20 - 50). The overall pCR rate was 67.3%. In multivariate analysis, TILs was an independent predictor of pCR (OR = 1.14; 95% CI 1.06-1.27; p=0.003). The 30% cut-off yielded sensitivity 78.8%, specificity 81.3%, and accuracy 79.6%, while the 50% cut-off achieved 100% sensitivity. **Conclusion:** Higher baseline TILs are significantly associated with increased likelihood of pCR in TNBC patients receiving neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy. A TILs threshold of $\geq$ 30% may serve as a practical predictor for treatment response in clinical practice.

Keywords: Triple-negative breast cancer; Pembrolizumab; Neoadjuvant chemotherapy; Tumor-infiltrating lymphocytes; Pathologic complete response.

Ngày nhận bài: 14/10/2025, ngày chấp nhận đăng: 28/10/2025

* Tác giả liên hệ: leyenbvkg@gmail.com - Bệnh viện K

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư vú và là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới, đứng thứ hai về số ca mắc mới và thứ ba về số ca tử vong toàn cầu¹. Trong đó, ung thư vú bộ ba âm tính (Triple Negative Breast Cancer - TNBC) là thể ung thư vú tiến triển nhanh và có tiên lượng xấu. Bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính thường đáp ứng tốt với hoá chất nhưng cũng thường tái phát sớm, có thể tiến triển ngay trong quá trình điều trị². Đối với bệnh nhân TNBC ở giai đoạn sớm, hoá chất tân bổ trợ được coi là phương pháp điều trị tiêu chuẩn với mục tiêu chính là bệnh nhân đạt được đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pathological Complete Response - pCR); việc đạt pCR được chứng minh có liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh (disease-free survival, DFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival, OS)³. Pembrolizumab - một thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, đã được chấp thuận cho chỉ định điều trị tân bổ trợ TNBC tại Việt Nam từ năm 2023 sau khi có những bằng chứng cho thấy hiệu quả cải thiện đáng kể tỷ lệ đạt pCR trong thử nghiệm lâm sàng⁴.

Tỷ lệ lympho bào xâm nhập u (Tumor-infiltrating lymphocytes - TILs) là một chỉ dấu sinh học liên quan đến tiên lượng điều trị TNBC giai đoạn sớm. Bệnh nhân TNBC có giá trị TILs cao thường có tỷ lệ đạt pCR cao hơn và thời gian sống thêm trung bình sau điều trị tân bổ trợ dài hơn, so với các bệnh nhân bậc thấp TILs^{5,6}. Kết quả từ một phân tích gộp từ 29 nghiên cứu cho thấy trên bệnh nhân TNBC điều trị tân bổ trợ, nhóm TILs cao hơn có lợi ích về cả DFS (HR 0,71; 95% CI 0,61 - 0,82) và OS (HR 0,76; 95% CI 0,63 - 0,90)⁷. Tại Việt Nam, Trần Trung Toàn và cộng sự khảo sát 214 bệnh nhân TNBC cho thấy TILs trung bình $20,0 \pm 25,7\%$, nhóm LPBC (> 50% TILs) chiếm 23,8%, tương đồng với các nghiên cứu quốc tế. Việc đánh giá vai trò của TILs trên các BN TNBC được điều trị bổ trợ trước đã được thực hiện bởi khá nhiều tác giả trên thế giới. Tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài "*Đánh giá vai trò của Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) trong ung thư vú tam âm điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ hóa chất kết hợp thuốc miễn dịch Pembrolizumab*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân nữ từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn bằng mô bệnh học.

Chẩn đoán TNBC: ER < 1%, PR < 1% (IHC), và HER2 âm tính (IHC 0/1+ hoặc IHC 2+ kèm FISH âm tính).

Ung thư vú một bên, chưa từng điều trị ung thư vú trước đó.

Giai đoạn lâm sàng từ T2 và/hoặc N+ (theo phân loại AJCC phiên bản 8).

Có kết quả TILs được đánh giá trên mẫu phẩm HE trước điều trị.

Có kết quả mô bệnh học, hóa mô miễn dịch sau phẫu thuật (nếu còn tổn thương).

Có tổn thương đích có thể đánh giá được đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Chỉ số toàn trạng ECOG 0-1.

Chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

Bệnh nhân không có chống chỉ định với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch

Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ về chẩn đoán và điều trị trước đó.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đã điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ khác, bệnh nhân giai đoạn IV, có thai hoặc cho con bú, không hoàn thành phác đồ nghiên cứu hoặc miễn cảm với thuốc.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Mẫu nghiên cứu: Toàn bộ 49 bệnh nhân TNBC giai đoạn sớm điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ Pembrolizumab và hóa chất TC-AC tại Bệnh viện K từ tháng 12 năm 2023 đến tháng 5 năm 2025.

Chỉ số nghiên cứu:

Tuổi.

Kích thước u, T, N: dựa trên kết quả chẩn đoán hình ảnh.

Phân loại giai đoạn: theo AJCC 8th

TILs: được đánh giá bởi hai bác sĩ giải phẫu bệnh độc lập theo tiêu chuẩn của Hội đồng nghiên cứu xâm nhập lympho mô u Thế giới.

pCR: được định nghĩa là không còn tế bào ung thư xâm lấn trong khối u nguyên phát và hạch nách (ypT0/is ypN0)⁸.

- Thu thập và xử lý dữ liệu:

Dữ liệu được thu thập và quản lý bằng phần mềm MS Microsoft 2016, xử lý bằng RStudio 2025.05.0.

Các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của bệnh nhân được mô tả bằng tỷ lệ phần trăm (đối với biến định tính), trung vị và khoảng tứ phân vị (đối với biến định lượng). Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để xác định mối tương quan giữa biến độc lập TILs và biến phụ thuộc pCR với mức ý nghĩa thống kê 0,05. Đường cong ROC (Receiver operating characteristic) và giá trị AUC (Area Under the Curve) được sử dụng để đánh giá khả năng dự báo của TILs cho đầu ra pCR. Với các ngưỡng cut-off 30% và 50%, độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của TILs được tính toán theo công thức:

$$\text{Độ nhạy} = \frac{\text{Tổng số dương tính thật}}{\text{Tổng số dương tính thật} + \text{Tổng số âm tính giả}}$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{\text{Tổng số âm tính thật}}{\text{Tổng số âm tính thật} + \text{Tổng số dương tính giả}}$$

$$\text{Độ chính xác} = \frac{\text{Tổng số dương tính thật} + \text{Tổng số âm tính thật}}{\text{Tổng số ca}}$$

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện K phê duyệt. Bệnh nhân được giải thích và ký phiếu chấp thuận tham gia. Mọi thông tin cá nhân được bảo mật tuyệt đối, tuân thủ các nguyên tắc đạo đức quốc tế.

III. KẾT QUẢ

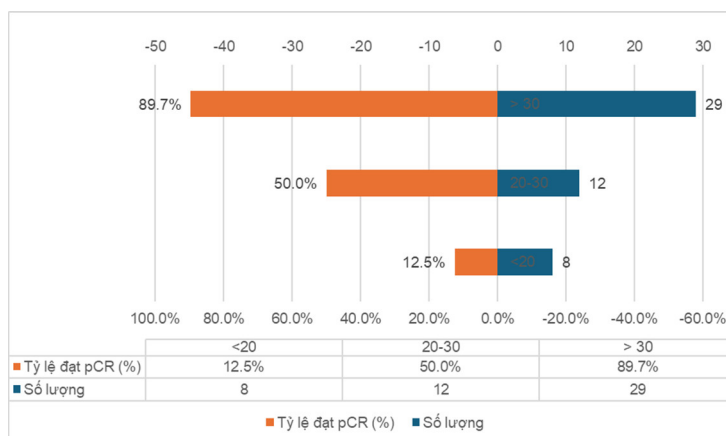
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

	Kết quả (n = 49)
Tuổi	
Trung bình (độ lệch chuẩn)	48,9 (10,2)
Trung vị (tứ phân vị)	49 (44-55)
Kích thước u (mm)	
Trung bình (độ lệch chuẩn)	3,68 (1,49)
Trung vị (tứ phân vị)	3,5 (2,5-4,5)
Giải phẫu bệnh – T	
T1	4 (8,2%)
T2	37 (75,5%)
T3	3 (6,1%)
T4	5 (10,2%)
Giải phẫu bệnh – N	
N0	11 (22,4%)
N1	24 (49,0%)
N2	12 (24,5%)
N3	2 (4,1%)
Giai đoạn	
1	1 (2,0%)
2	29 (59,2%)
3	19 (38,8%)
HER2	
0	33 (67,3%)
1+	6 (12,2%)
2+	10 (20,4%)
Ki67(%) – Trung vị (tứ phân vị)	70 (50-80)
TILs(%) - Trung vị (tứ phân vị)	35 (20-50)

Nhận xét: Tuổi trung vị của bệnh nhân là 48,9 tuổi. Kích thước u trung vị là 3.5 cm. Đa số các bệnh nhân đều ở giai đoạn II và III tương ứng 59,2% và 38,8%. Chỉ số Ki67 trung vị là 70% và TILs trung vị là 35%.

Bảng 2. Mối liên quan giữa pCR và TILs trong mô hình đa biến

Tuổi	Đơn biến		Đa biến	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Kích thước u (mm)	0,98 (0,92 - 1,04)	0,509	-	-
GPB - T T1&T2 T3&T4	1,00 (ref) 0,41 (0,08 - 2,00)	0,262	-	-
GPB - N N0 N1 N2&N3	1,00 (ref) 0,63 (0,11 - 2,83) 0,94 (0,15 - 5,52)	0,776	-	-
Giai đoạn 1&2 3	1,00 (ref) 1,08 (0,32 - 3,86)	0,898	-	-
HER2 0 1+ 2+	1,00 (ref) 0,27 (0,04 - 1,72) 0,18 (0,04 - 0,79)	0,049	1,00 (ref) 0,39 (0,03 - 5,05) 0,14 (0,01 - 1,14)	- 0,467 0,084
Ki67(%)	1,02 (0,99 - 1,06)	0,184	1,03 (0,99 - 1,08)	0,206
TILs(%)	1,13 (1,06 - 1,23)	0,001	1,14 (1,06 - 1,27)	0,003



Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có Tils ≥ 30 là 29 bệnh nhân và có 89,7% bệnh nhân đạt pCR. Nhóm BN có Tils 20- < 30 là 12 bệnh nhân và có 50% trong số này đạt pCR. Nhóm BN có Tils < 20 là 8 bệnh nhân và 12,5% bệnh nhân đạt pCR.

Bảng 3. Khả năng dự đoán pCR theo ngưỡng TILs

Ngưỡng Tils	N	pCR (%)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ chính xác
< 30%	20	7 (35,0%)	78,8%	81,3%	79,6%
$\geq 30\%$	29	26 (89,7%)			
< 50%	36	20 (55,6%)	100,0%	55,6%	67,3%
$\geq 50\%$	13	13 (100,0%)			
$\geq 50\%$	23	14 (60,9%)			

Nhận xét: Với mức cut off 30% độ nhạy là 78,8%, với điểm cut off TILs 50% tỷ lệ này tương ứng là 100%.

VI. BÀN LUẬN

Tuổi trung vị của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 48,9 tuổi, tương đồng với các nghiên cứu quốc tế về TNBC tân bổ trợ có pembrolizumab như KEYNOTE-522 (tuổi trung vị 49 tuổi) ⁴. Kích thước u trung vị là 3,5 cm, chủ yếu giai đoạn II–III, phản ánh đặc trưng của nhóm TNBC thường được chỉ định điều trị tân bổ trợ. Mức Ki-67 trung vị cao (70%) cũng phù hợp với kiểu hình tăng sinh mạnh thường thấy trong TNBC ⁵.

Giá trị trung vị của TILs là 35% (IQR 20–50), gần tương tự kết quả của Trần Trung Toàn và cộng sự ($20 \pm 25,7\%$) tại Việt Nam ⁸ và Denkert cộng sự (trung vị 35%) trong nghiên cứu quốc tế trên 3771 BN TNBC ⁶. Điều này cho thấy tính nhất quán về mức độ thâm nhiễm lympho trong TNBC giữa các quần thể khác nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TILs là yếu tố tiên đoán độc lập khả năng đạt đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pCR) ở bệnh nhân TNBC điều trị tân bổ trợ bằng pembrolizumab và hóa chất (OR = 1,14; 95% CI 1,06–1,27; $p = 0,003$). Mỗi 10% tăng của TILs làm tăng khoảng 1,3 lần khả năng đạt pCR.

Kết quả này tương đồng với báo cáo của Denkert và cộng sự ⁶, khi TILs cao liên quan chặt chẽ với pCR (OR $\approx 2,7$; $p < 0,001$). Phân tích gộp của Gao và cộng sự (29 nghiên cứu, 9.000 BN) cũng cho thấy TILs cao cải thiện rõ rệt pCR, DFS và OS trong TNBC (HR = 0,71 cho DFS; HR = 0,76 cho OS) ⁷.

Đặc biệt, trong nhóm TILs $\geq 30\%$, 89,7% bệnh nhân đạt pCR, trong khi chỉ 12,5% ở nhóm $< 20\%$. Điều này củng cố giả thuyết rằng vi môi trường miễn dịch giàu lympho tạo điều kiện thuận lợi cho pembrolizumab phát huy hiệu quả kháng u.

Khi đánh giá khả năng dự đoán pCR, AUC đạt 0,88, cho thấy TILs có giá trị tiên đoán mạnh. Ngưỡng TILs $\geq 30\%$ cho độ nhạy 78,8% và đặc hiệu 81,3%, trong khi ngưỡng $\geq 50\%$ cho độ nhạy 100% nhưng đặc hiệu giảm (55,6%).

Kết quả này tương đồng với đề xuất của International TILs Working Group, cho rằng TILs $\geq 30\%$ có ý nghĩa lâm sàng trong TNBC tân bổ trợ ⁹. Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận cut-off 50% phù hợp khi phối hợp với liệu pháp miễn dịch (ví dụ trong KEYNOTE-173, nhóm TILs $\geq 50\%$ đạt pCR tới 80%) ¹⁰.

Như vậy, trong thực hành, mức TILs $\geq 30\%$ có thể được xem là ngưỡng khả thi để nhận diện nhóm bệnh nhân có khả năng đáp ứng cao với hóa chất kết hợp pembrolizumab.

Kết quả pCR của nghiên cứu này (67,3%) gần tương đương với KEYNOTE-522 (64,8%) ⁴, chứng tỏ hiệu quả của phác đồ TC-AC-Pembrolizumab trong điều kiện thực hành tại Việt Nam. Mối liên quan tích cực giữa TILs và pCR cũng phù hợp với các dữ liệu từ KEYNOTE-173, NeoPACT và GeparNuevo, trong đó TILs cao dự báo khả năng đáp ứng với pembrolizumab hoặc durvalumab ^{10,11}.

Điều này củng cố vai trò của TILs như một biomarker tiên đoán đáp ứng miễn dịch không phụ thuộc PD-L1, đặc biệt hữu ích tại các quốc gia chưa triển khai đồng bộ xét nghiệm PD-L1 hoặc TMB.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế do cỡ mẫu còn nhỏ (49 BN) và thời gian theo dõi ngắn, chưa đánh giá được mối liên hệ giữa TILs với DFS/OS. Thiết kế đơn trung tâm có thể hạn chế khả năng khái quát hóa kết quả. Đánh giá TILs bằng phương pháp thủ công có thể mang sai số chủ quan giữa các nhà giải phẫu bệnh, dù nghiên cứu đã tiến hành đọc song song độc lập. Chưa có phân tích phân nhóm sâu theo biểu hiện PD-L1 hoặc đặc điểm phân tử (TMB, BRCA). Tuy nhiên, đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá trực tiếp vai trò của TILs trên bệnh nhân TNBC điều trị tân bổ trợ bằng pembrolizumab, góp phần bổ sung bằng chứng cho xu hướng cá thể hóa điều trị trong kỷ nguyên miễn dịch học ung thư.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ lympho bào xâm nhập u (TILs) có mối liên quan chặt chẽ và độc lập với khả năng đạt đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn ở bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính điều trị tân bổ trợ bằng hóa chất kết hợp pembrolizumab. Ngưỡng TILs $\geq 30\%$ cho thấy độ

nhạy và độ đặc hiệu cao nhất trong dự đoán pCR, có thể được xem là tiêu chí sàng lọc hữu ích trong lựa chọn bệnh nhân TNBC cho liệu pháp miễn dịch. Nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài và kết hợp các chỉ dấu miễn dịch khác (PD-L1, TMB, gene signatures) là cần thiết để khẳng định vai trò tiên đoán và tiên lượng của TILs trong TNBC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2023) *Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin 73(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21763
2. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L (2016) *Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease*. Nat Rev Clin Oncol 13(11): 674-690. doi:10.1038/nrclinonc.2016.66
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014) *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis*. Lancet 384(9938): 164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
4. Schmid P, Cortes J, Dent R et al (2022) *Event-Free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J Med 386(6): 556-567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
5. Denkert C, Loibl S, Noske A et al (2010) *Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. J Clin Oncol 28(1): 105-113. doi:10.1200/JCO.2009.23.7370
6. Loi S, Drubay D, Adams S et al (2019) *Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers*. J Clin Oncol 37(7): 559-569. doi:10.1200/JCO.18.01010
7. Gao ZH, Li CX, Liu M, Jiang J (2020) *Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: A meta-analysis*. BMC Cancer 20(1): 179. doi:10.1186/s12885-020-6678-2
8. Trần Trung Toàn, Nguyễn Văn Định, Lê Văn Quang và cộng sự (2022) *Đặc điểm TILs và mối liên quan với đáp ứng hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 3(4): 45-53.
9. Salgado R, Denkert C, Demaria S et al (2015) *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by the International TILs Working Group 2014*. Ann Oncol 26(2): 259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450
10. Nanda R, Liu MC, Yau C et al (2020) *Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: An analysis of the I-SPY2 trial*. JAMA Oncol. 6(5):676-684. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6657