

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TỰ THÂN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI

Nguyễn Thị Thuý Mậu^{1,2}, Trần Huy Thịnh¹, Hồ Mỹ Dung², Trịnh Lê Huy¹
Trần Văn Khánh¹, Nguyễn Đức Tuấn¹, Lê Ngọc Anh², Hoàng Huy Hùng¹
và Nguyễn Thanh Bình^{1,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

³Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 10 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được truyền khối tế bào miễn dịch tự thân (tế bào diệt tự nhiên (NK) hoặc tế bào gamma delta T ($\gamma\delta T$)), tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội nhằm đánh giá tính an toàn của liệu pháp trong quá trình điều trị, kết thúc điều trị, sau điều trị 3 tháng và 6 tháng. Các chỉ số đánh giá được phân loại theo hướng dẫn CTCAE 5.0 năm 2017. Kết quả cho thấy, 5 bệnh nhân truyền tế bào NK có các biến cố phổ biến gồm mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, tiêu chảy, táo bón đều chiếm 6,7%, thấp nhất là triệu chứng nôn (3,3%). Còn 5 bệnh nhân truyền tế bào $\gamma\delta T$ xảy ra các biến cố phổ biến là sốt (6,7%), còn lại là các biến cố chán ăn, đau cơ, đau khớp đều chiếm 3,3%, 1 bệnh nhân giảm nhẹ bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu sau điều trị 6 tháng. Tất cả các tác dụng phụ không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng đều nhẹ và thoáng qua, ở độ 1 theo CTCAE 5.0 và không cần điều trị gì. Do đó, nghiên cứu này đã bước đầu cho thấy tính an toàn của liệu pháp miễn dịch tự thân tế bào NK/ $\gamma\delta T$ trong điều trị ung thư phổi.

Từ khóa: Miễn dịch tự thân, tế bào diệt tự nhiên, tế bào gamma delta T, biến cố bất lợi.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập kỷ gần đây, liệu pháp miễn dịch đang có nhiều bước tiến đột phá trong điều trị ung thư, dưới dạng liệu pháp độc lập hoặc kết hợp với các phương pháp khác như hóa trị, xạ trị và phẫu thuật. Các liệu pháp miễn dịch hiện nay được nghiên cứu trong điều trị khối u như kháng thể đơn dòng, thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, các cytokin, vaccin điều trị ung thư và tế bào miễn dịch tự thân.¹ Trong các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, liệu pháp miễn dịch có những ưu điểm vượt trội so với liệu pháp điều trị ung thư truyền thống, có thể kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện tình trạng sức khỏe cũng như giảm thiểu tác dụng phụ cho người bệnh. Tuy nhiên,

việc ứng dụng liệu pháp miễn dịch còn phức tạp và hiệu quả chưa được chứng minh một cách trọn vẹn. Bên cạnh đó, liệu pháp miễn dịch có thể gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng do hệ thống miễn dịch hoạt động quá mức.² Liệu pháp miễn dịch tự thân, sử dụng chính các tế bào miễn dịch từ cơ thể bệnh nhân đã được chứng minh có tính an toàn cao và tránh được hiện tượng thải ghép miễn dịch. Liệu pháp này đã đem lại những kết quả tích cực trong các nghiên cứu điều trị ung thư khác nhau, trong đó có ung thư phổi.^{3,4} Liệu pháp này sử dụng các loại tế bào miễn dịch của cơ thể người bệnh như tế bào diệt tự nhiên (NK) hay tế bào T gây độc (Tc)... Các thử nghiệm lâm sàng pha I/II đã chứng minh được hiệu quả cũng như tính an toàn của các tế bào gamma delta T ($\gamma\delta T$) và tế bào diệt tự nhiên (NK) trong điều trị ung thư phổi. Đối với một phương pháp điều trị mới, thì tính an toàn sẽ là

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 25/09/2023

Ngày được chấp nhận: 16/10/2023

yếu tố được đặt lên hàng đầu khi sử dụng cho bệnh nhân. Một số nghiên cứu lâm sàng trên thế giới cho thấy các tế bào $\gamma\delta T$ và tế bào NK ít gây biến cố nghiêm trọng trên người bệnh mà chủ yếu là những tác dụng phụ nhẹ, thoáng qua.^{5,6} Tại Việt Nam, hầu như có rất ít nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả và an toàn của hai loại tế bào này trong điều trị ung thư. Chính vì vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo những biến cố bất lợi do tế bào $\gamma\delta T$ và tế bào NK được thử nghiệm trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, nhằm bổ sung thêm cho dữ liệu khoa học bằng chứng về tính an toàn của hai loại tế bào có tiềm năng cao điều trị ung thư trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

10 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III - IV đủ tiêu chuẩn được lựa chọn tham gia truyền khối tế bào miễn dịch tự thân (gồm 5 bệnh nhân truyền tế bào miễn dịch tự thân NK và 5 bệnh nhân truyền tế bào miễn dịch tự thân $\gamma\delta T$).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh, tiến cứu

Thời gian nghiên cứu

Từ 01/2021 đến 01/2023.

Địa điểm nghiên cứu

- Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.
- Đơn vị tế bào trị liệu, Trường Đại học Y Hà Nội.

Quy trình can thiệp

10 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tham gia điều trị thử nghiệm được lấy từ 10 - 20ml máu ngoại vi cho mỗi lần nuôi cấy tế bào. Các tế bào miễn dịch được tách bằng phương pháp ly tâm thay đổi tỷ trọng sử dụng Ficoll. Các tế bào miễn dịch trong thời gian đầu

được hoạt hoá trong điều kiện cơ bản có chứa 10% huyết thanh của bệnh nhân, nuôi cấy tế bào NK có bổ sung thêm cytokin IL-2, IL-12, IL-18 với nồng độ thích hợp, nuôi cấy tế bào $\gamma\delta T$ có bổ sung thêm zoledronate 5mM, cytokin IL-2 với nồng độ thích hợp. Sau giai đoạn nuôi cấy hoạt hoá, tế bào chuyển sang giai đoạn tăng sinh và được nuôi cấy trong môi trường bổ sung IL-2. Sau 14/21 ngày nuôi cấy, thu hoạch tế bào $\gamma\delta T/NK$, kiểm tra chất lượng và tính an toàn của khối tế bào, đóng gói và bảo quản sản phẩm, truyền trở lại cho bệnh nhân.

Một chu kỳ đầy đủ của liệu pháp bao gồm 6 lần truyền, 2 tuần/lần (truyền khối tế bào tự thân $\gamma\delta T$), 3 tuần/lần (truyền khối tế bào tự thân NK). Tổng số lần truyền của mỗi loại khối tế bào NK/ $\gamma\delta T$ là 30 lần.

Truyền khối tế bào miễn dịch tự thân $\gamma\delta T/NK$ theo quy trình: đánh giá bệnh nhân trước truyền, kiểm tra khối tế bào miễn dịch tự thân $\gamma\delta T/NK$, đặt đường truyền, theo dõi trước, trong và sau khi truyền, lưu bệnh nhân theo dõi sau truyền và xử lý các biến cố liên quan theo quy trình bệnh viện, đánh giá kết thúc điều trị, sau điều trị 3 tháng và 6 tháng.

2. Phương pháp

Đánh giá tính an toàn của liệu pháp bao gồm: đánh giá các biến cố liên quan đến truyền tĩnh mạch, biến cố bất lợi trên hệ tạo máu, gan, thận. Chỉ số đánh giá dựa theo "Tiêu chuẩn thuật ngữ thường gặp về các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) 5.0". Các chỉ số này được phân độ từ không có đến nặng tử vong 0, 1, 2, 3, 4, 5 theo CTCAE.

Các chỉ số của biến cố bao gồm:

- Các biến cố liên quan đến truyền tĩnh mạch: được đánh giá tại thời điểm trước, trong và sau khi truyền khối tế bào của mỗi bệnh nhân trong 6 lần truyền.

+ Biểu hiện ngoài da hoặc niêm mạc: ngứa,

đỏ da, sần, nổi mào đay, phù.

+ Đường tiêu hoá: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

+ Đường hô hấp: tăng xuất tiết, khó thở do phù nề thanh quản hoặc khó thở kiểu hen

- Biến cố chung trên lâm sàng: được đánh giá sau khi truyền như sốt, mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, đau cơ, đau khớp.

- Biến cố bất lợi trên hệ tạo máu, gan, thận: được đánh giá dựa trên kết quả xét nghiệm tại thời điểm kết thúc liệu pháp, sau 3 tháng và sau 6 tháng sử dụng liệu pháp. Các chỉ số này bao gồm: Hemoglobin, tổng số bạch cầu, bạch cầu hạt trung tính, tiểu cầu, AST, và Creatinin.

Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập vào phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm STATA 14.0 (StataCorp LLC). Thống kê mô tả được sử dụng để kiểm tra đặc điểm của dữ liệu bao gồm tần số, tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được thông qua Hội đồng đạo đức tại Trường Đại học Y Hà Nội, mã số 1818/HMUIRB, ngày 03/08/2018. Quá trình, phác đồ điều trị các biến cố được thực hiện theo quy định của Bộ y tế và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Chỉ số	Liệu pháp truyền tế bào NK	Liệu pháp truyền tế bào $\gamma\delta T$
Tuổi (trung vị, thấp nhất, cao nhất)	65 (41; 74)	53 (45; 60)
Giới tính	Nam (n;%)	3; 60%
	Nữ (n;%)	2; 40%
Giai đoạn bệnh	III (n;%)	2; 40%
	IV (n;%)	3; 60%
Cơ quan di căn	Màng bụng, thận, phổi đối bên	Màng bụng, thận, phổi đối bên
	Phẫu thuật (n;%)	1; 20%
Các phương pháp điều trị	Hoá trị (n;%)	3; 60%
	Xạ trị (n;%)	2; 40%
	Điều trị đích (n;%)	4; 60%

10 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tham gia truyền khối tế bào miễn dịch tự thân, trong đó 05 bệnh nhân được truyền tế bào miễn dịch NK và 05 bệnh nhân truyền khối tế bào miễn dịch $\gamma\delta T$. 05 bệnh nhân truyền tế bào NK

tự thân có độ tuổi trung vị là 65, dao động từ 41 đến 74 với 03 nam và 02 nữ, 02 bệnh nhân giai đoạn III và 03 bệnh nhân giai đoạn IV. Các bệnh nhân truyền tế bào NK tự thân hầu hết đều trải qua hoá trị và xạ trị với 04 bệnh nhân (80%),

03 bệnh nhân điều trị đích (60%) và 01 bệnh nhân đã phẫu thuật (20%). 05 bệnh nhân được truyền tế bào γ DT tự thân chủ yếu là giai đoạn IV (80%), 03 nam và 02 nữ có tuổi trung vị là 53, dao động từ 45 đến 60. Các bệnh nhân này

đã trải qua các phương pháp điều trị khác với 04 bệnh nhân điều trị đích, 03 bệnh nhân phẫu thuật và hoá trị và 02 bệnh nhân xạ trị.

2. Biến cố bất lợi chung trên lâm sàng

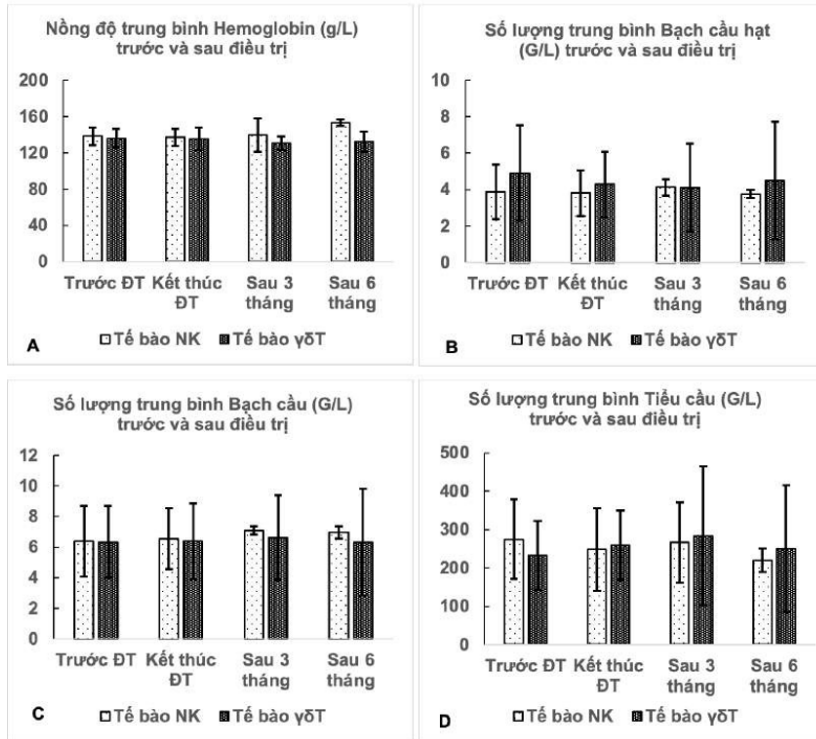
Bảng 2. Các biến cố bất lợi chung trên lâm sàng

Biến cố bất lợi	Truyền tế bào NK (30 lần) (Mức độ; n; %)			Truyền tế bào γ DT (30 lần) (Mức độ; n; %)		
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 0	Độ 1	Độ 2
Biểu hiện ngoài da:						
Ngứa, đỏ da, sẩn, mào đay	Độ 0	30	100	Độ 0	30	100
Sốt	Độ 0	30	100	Độ 0	28	93,3
	Độ 1	0	0	Độ 1	2	6,7
Mệt mỏi	Độ 0	28	93,3	Độ 0	30	100
	Độ 1	2	6,7	Độ 1	0	0
Chán ăn	Độ 0	28	93,3	Độ 0	29	96,7
	Độ 1	2	6,7	Độ 1	1	3,3
Mất ngủ	Độ 0	28	93,3	Độ 0	30	100
	Độ 1	2	6,7	Độ 1	0	0
Nôn/buồn nôn	Độ 0	29	96,7	Độ 0	30	100
	Độ 1	1	3,3	Độ 1	0	0
Tiêu chảy	Độ 0	28	93,3	Độ 0	30	100
	Độ 1	2	6,7	Độ 1	0	0
Táo bón	Độ 0	28	93,3	Độ 0	30	100
	Độ 1	2	6,7	Độ 1	0	0
Đau cơ	Độ 0	30	100	Độ 0	29	96,7
	Độ 1	0	0	Độ 1	1	3,3
Đau khớp	Độ 0	30	30	Độ 0	29	96,7
	Độ 1	0	0	Độ 1	1	3,3

Với các bệnh nhân truyền tế bào NK tự thân có các biến cố thường xảy ra trong 30 lần truyền bao gồm mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, tiêu chảy, táo bón đều chiếm 6,7%, thấp nhất là triệu chứng nôn (3,3%). Đối với các bệnh nhân

truyền tế bào γ DT tự thân xảy ra biến cố sốt > 38° (6,7%), còn lại là các biến cố chán ăn, đau cơ, đau khớp đều chiếm 3,3%. Tất cả các biến cố này đều nhẹ ở độ 1 theo CTCAE 5.0.

3. Biến cố trên hệ tạo máu



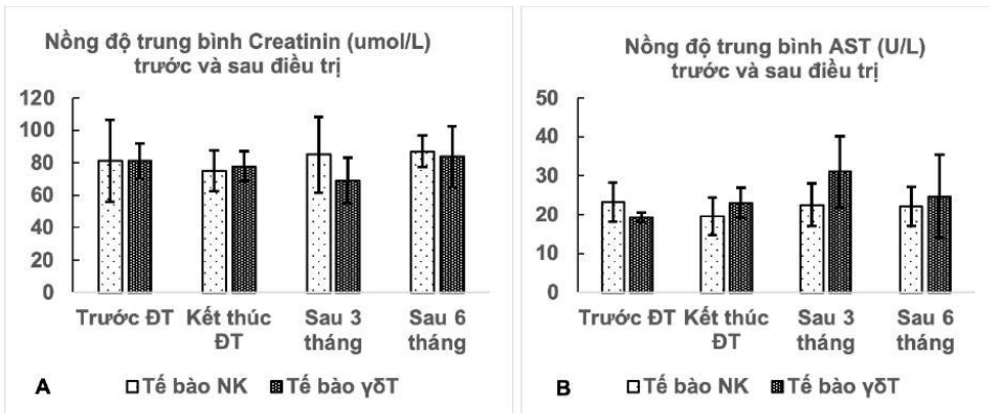
Biểu đồ 1. Biến cố bất lợi trên hệ tạo máu

A. Hemoglobin, B. Bạch cầu hạt, C. Bạch cầu, D. Tiểu cầu, ĐT – điều trị

Biểu đồ 1 cho thấy, hầu hết các bệnh nhân đều có nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu hạt, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu dao động trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, có 01 bệnh nhân truyền tế bào γ T tự thân có số

lượng bạch cầu hạt, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu dưới mức bình thường ở thời điểm kết thúc điều trị sau 6 tháng và ở độ 1 theo CTCAE 5.0.

4. Biến cố trên gan, thận



Biểu đồ 2. Biến cố bất lợi trên gan, thận

A. Creatinin, B. AST, ĐT – Điều trị

Biểu đồ 2 cho thấy nồng độ trung bình creatinin và AST của các bệnh nhân khi so sánh trước và sau điều trị dao động không đáng kể và nằm trong giới hạn bình thường. Các bệnh nhân đều ở phân độ 0 theo CTCAE 5.0.

IV. BÀN LUẬN

Liệu pháp miễn dịch tự thân hay còn gọi là liệu pháp miễn dịch tế bào (liệu pháp tế bào nuôi) là một hình thức điều trị sử dụng chính các tế bào miễn dịch của bệnh nhân để loại bỏ ung thư, bao gồm tế bào lympho (tế bào T, tế bào NK và NKT) và tế bào đuôi gai.¹ Hầu hết, các phương pháp điều trị ung thư truyền thống gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị cho thấy hiệu quả trong điều trị khối u nguyên phát, nhưng còn hạn chế trong trường hợp khối u di căn hay tái phát. Do đó, liệu pháp miễn dịch đóng vai trò là một trong những phương pháp thay thế hoặc bổ sung cho các liệu pháp khác. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy sử dụng các tế bào tự thân như γδT hay NK đem lại hiệu quả và ít tác dụng không mong muốn trong điều trị ung thư trong đó có ung thư phổi.^{5,7} Các tế bào này thuộc dạng tế bào lympho, đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát miễn dịch của cơ thể và có khả năng chống lại khối u bằng nhiều cơ chế khác nhau, trong đó có tăng cường giải phóng các cytokin.^{8,9} Chính vì vậy, về mặt lý thuyết liệu pháp miễn dịch tự thân có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến hoạt động miễn dịch quá mức như cơn bão cytokin gây viêm, nhiễm độc thần kinh...

Trong nghiên cứu này, 10 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ truyền khối tế bào miễn dịch tự thân (gồm 5 bệnh nhân truyền tế bào NK và 5 bệnh nhân truyền tế bào γδT với tổng số lần truyền mỗi loại là 30 lần. 10 bệnh nhân trong nghiên cứu này ở trong độ tuổi từ 41 - 74, với tỉ lệ nam/nữ là 1,5/1 và đều ở giai đoạn muộn của bệnh (giai đoạn III - IV). Các

bệnh nhân này đều đã trải qua các phương pháp điều trị khác trước đó như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích. Các biến cố bất lợi trên bệnh nhân được theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị, kết thúc điều trị, sau điều trị 3 và 6 tháng bao gồm các dấu hiệu lâm sàng như ngứa, đỏ da, sẩn mào đay, nôn, ỉa chảy, đau bụng, sốt, mệt mỏi, đau cơ khớp... và các dấu hiệu cận lâm sàng trên hệ tạo máu, gan, thận. Để đánh giá tính an toàn của liệu pháp tế bào NK và γδT trên các bệnh nhân này, nghiên cứu đã sử dụng Tiêu chuẩn thuật ngữ thường gặp về các biến cố bất lợi phiên bản 5.0. Đây là bộ tiêu chí để phân loại về tác dụng phụ của thuốc được sử dụng trong điều trị ung thư, gồm 5 mức độ từ nhẹ đến tử vong cho từng triệu chứng cụ thể.¹⁰

Trên 5 bệnh nhân được truyền tế bào NK, mỗi bệnh nhân trải qua 6 lần, tất cả bệnh nhân đều không gặp các biểu hiện ngoài da liên quan đến truyền tĩnh mạch như ngứa, đỏ da, mào đay, phù. Các biểu hiện khó chịu trên lâm sàng thường gặp ở 5 bệnh nhân là mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, tiêu chảy, táo bón. Tác dụng phụ khác ít gặp hơn trên bệnh nhân truyền tế bào NK là triệu chứng nôn. Tất cả các triệu chứng lâm sàng gặp ở 5 bệnh nhân truyền NK trong nghiên cứu đều ở mức độ nhẹ theo CTCAE 5.0 và tự khỏi, không cần điều trị. Trên xét nghiệm cận lâm sàng, hầu hết các bệnh nhân có xét nghiệm công thức máu (nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu), xét nghiệm chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường sau các lần truyền, sau 3 và 6 tháng truyền tế bào NK. Liệu pháp điều trị sử dụng tế bào NK tự thân trên các bệnh nhân ung thư phổi trong nghiên cứu này không gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng trên người bệnh. Tương tự, trong nghiên cứu của Jia L và cs năm 2022, khi kết hợp tế bào NK tự thân với kháng thể PD-1 (sintilimab), tế bào NK cũng không làm tăng thêm tác dụng phụ trên bệnh nhân ung thư

phổi không tế bào nhỏ.¹¹ Một nghiên cứu khác của Kim EJ và cs năm 2021 cho thấy sử dụng tế bào NK phối hợp với Pembrolizumab cho thấy xuất hiện các tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch như cường giáp, suy giáp, viêm phổi quan sát được trên bệnh nhân sau khoảng 2 tháng điều trị, tuy nhiên chưa thấy sự khác biệt đáng kể với nhóm dùng pembrolizumab đơn độc.¹² Trong 1 nghiên cứu khác tại Việt Nam năm 2017, trên 10 bệnh nhân ung thư gan, phổi và đại tràng được điều trị tế bào NK tự thân và tế bào T gây độc (Tc) cho thấy không có biến chứng nặng (nôn, sốt, dị ứng) xảy ra trước và sau khi truyền tế bào miễn dịch tự thân.³

Trên 5 bệnh nhân truyền tế bào $\gamma\delta T$ tự thân, các biểu hiện khó chịu thường gặp nhất là sốt. Các dấu hiệu khác ít gặp sau tổng số 30 lần truyền trên 5 bệnh nhân này bao gồm chán ăn, đau cơ, đau khớp. Và các triệu chứng này cũng chỉ ở mức độ nhẹ. Trên xét nghiệm, hầu hết bệnh nhân điều trị $\gamma\delta T$ có các kết quả công thức máu, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường sau truyền và sau 3, 6 tháng theo dõi. Chỉ có 1 bệnh nhân có hiện tượng giảm nhẹ các chỉ số bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu trong thời gian theo dõi 6 tháng sau điều trị. Nghiên cứu của Nakajima J và cs năm 2014 trên 10 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cho thấy các tác dụng phụ trong thời gian dùng thuốc được quan sát thấy trong 5 lần truyền tế bào $\gamma\delta T$ ở bốn bệnh nhân gồm hội chứng giống cúm (độ 1) ở 2 bệnh nhân, viêm phổi do vi khuẩn (độ 3) ở 1 bệnh nhân và viêm phổi do phóng xạ (độ 3) ở 1 bệnh nhân. Nhưng tất cả các tác dụng phụ này không liên quan trực tiếp đến việc sử dụng tế bào $\gamma\delta T$.⁶ Nghiên cứu của Ding X và cs năm 2015 trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ sử dụng các tế bào tự thân (CIT) gồm NK, $\gamma\delta T$ và tế bào diệt cảm ứng cytokin (CIK) cho thấy có 2 bệnh nhân mệt mỏi nhẹ sau khi truyền CIT, 1 bệnh nhân bị sốt thoáng qua 37,8°C sau một lần truyền nhưng

đã hồi phục sau 1 giờ và không có tác dụng phụ đáng kể khác.⁵ Như vậy, tương tự với các nghiên cứu khác, kết quả trong nghiên cứu này đã sơ bộ chứng minh tính an toàn của liệu pháp miễn dịch tự thân sử dụng tế bào NK hay $\gamma\delta T$ trên bệnh nhân ung thư phổi.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 10 bệnh nhân ung thư phổi sử dụng liệu pháp miễn dịch tự thân tế bào NK hoặc $\gamma\delta T$ bước đầu cho thấy tính an toàn cao. Các bệnh nhân chỉ gặp những biến cố bất lợi nhẹ, thoáng qua và không cần can thiệp. Một số biến cố bất lợi ít gặp bao gồm sốt, mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, tiêu chảy, táo bón, đau cơ khớp, giảm nhẹ bạch cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu.

LỜI CẢM ƠN

Nguyễn Thị Thuý Mậu được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2022.TS074. Tôi xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(21):5205. doi:10.3390/cancers14215205.
2. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomed Pharmacother*. 2020; 124: 109821. doi:10.1016/j.biopha.2020.109821.
3. Liem NT, Van Phong N, Kien NT, et al. Phase I Clinical Trial Using Autologous Ex Vivo Expanded NK Cells and Cytotoxic T Lymphocytes for Cancer Treatment in Vietnam. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13): 3166. doi:10.3390/ijms20133166.
4. Xiao Z, Wang CQ, Feng JH, et al. Effectiveness and safety of chemotherapy

with cytokine-induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Cytotherapy*. 2019; 21(2): 125-147. doi:10.1016/j.jcyt.2018.10.011.

5. Ding X, Cao H, Chen X, et al. Cellular immunotherapy as maintenance therapy prolongs the survival of the patients with small cell lung cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13(1): 158. doi:10.1186/s12967-015-0514-0.

6. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. A phase I study of adoptive immunotherapy for recurrent non-small-cell lung cancer patients with autologous gammadelta T cells. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37(5): 1191-1197. doi:10.1016/j.ejcts.2009.11.051.

7. Kakimi K, Matsushita H, Murakawa T, Nakajima J. $\gamma\delta$ T cell therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2014; 3(1): 23-33. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.11.01.

8. Wolf NK, Kissiov DU, Raulet DH. Roles

of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23(2): 90-105. doi:10.1038/s41577-022-00732-1.

9. Zou C, Zhao P, Xiao Z, Han X, Fu F, Fu L. $\gamma\delta$ T cells in cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2017; 8(5): 8900-8909. doi:10.18632/oncotarget.13051.

10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Published online 2017.

11. Jia L, Chen N, Chen X, et al. Sintilimab plus autologous NK cells as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer previous treated with platinum-containing chemotherapy. *Front Immunol*. 2022; 13:1074906. doi:10.3389/fimmu.2022.1074906.

12. Kim EJ, Cho YH, Kim DH, et al. A Phase I/IIa Randomized Trial Evaluating the Safety and Efficacy of SNK01 Plus Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2022; 54(4): 1005-1016. doi:10.4143/crt.2021.986.

Summary

INITIAL EVALUATION OF THE SAFETY OF AUTOLOGOUS IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

This descriptive study aimed to assess the safety of autologous immune cell infusions (natural killer (NK) cells or gamma delta T ($\gamma\delta$ T) cells) in 10 patients with non-small cell lung cancer at Hanoi Medical University Hospital. Safety was evaluated at the following timepoints: during treatment, at the end of treatment, and at 3- and 6-month after treatment. Adverse events were classified using the CTCAE 5.0 guidelines (2017). Among five patients who received NK cell infusion, common adverse events including fatigue (6.7%), loss of appetite (6.7%), insomnia (6.7%), diarrhea (6.7%), and constipation (6.7%); vomiting (3.3%) was the least common adverse event. For the five patients who received $\gamma\delta$ T cell infusion, fever was the most common adverse event (6.7%), followed by anorexia, muscle pain, and joint pain (3.3%). One patient had a mild reduction in leukocytes, granulocytes, and platelets 6 months after treatment. All clinical and paraclinical unwanted side effects were moderate and transient, categorized as grade 1 by CTCAE 5.0, and required no treatment. This investigation provides preliminary evidence supporting the safety of autologous NK/ $\gamma\delta$ T cell immunotherapy in lung cancer treatment.

Keywords: Autologous immune, natural killer cells, gamma delta T cells, adverse events.