

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ PEMBROLIZUMAB ĐƠN TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VÂY VÙNG ĐẦU CỔ GIAI ĐOẠN MUỘN

Nguyễn Thị Bích Phượng^{1,2,✉}, Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Xuân Hậu²

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu quan sát, theo dõi dọc nhằm đánh giá kết quả bước đầu về đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch kháng PD-1 pembrolizumab đơn trị ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2024. Kết quả đáp ứng điều trị cho thấy tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn đạt 3,6%, đáp ứng một phần 25,0%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 28,6%; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 51,8%. Nhóm PD-L1 dương tính có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm PD-L1 âm tính. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng liên quan đến độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, điều trị trước đó, chỉ số toàn trạng, vị trí u nguyên phát. Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch của thuốc gặp ở 28,6% các trường hợp, hầu hết ở độ nhẹ I-II, độ III chỉ gặp ở 3,6% và có thể kiểm soát được.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ, giai đoạn muộn, pembrolizumab, miễn dịch ung thư.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô vảy vùng đầu-cổ bắt nguồn từ lớp tế bào gai niêm mạc lót trong khoang của vùng đầu cổ, thường phát triển thành ung thư biểu mô tế bào vảy.¹ Khi loại trừ ung thư da và ung thư tuyến giáp, có tới > 90% trường hợp ung thư vùng đầu cổ là ung thư biểu mô tế bào vảy, các trường hợp còn lại là ung thư biểu mô tuyến, sarcoma và u lympho.^{1,2} Theo báo cáo GLOBOCAN năm 2020, ung thư biểu vảy vùng đầu cổ đứng thứ bảy với ước tính khoảng 830.000 ca mắc mới được chẩn đoán mỗi năm trên toàn thế giới, chiếm 3,6% tổng số ca ung thư mắc mới.³ Chỉ sau 2 năm, GLOBOCAN 2022 ghi nhận ước tính có trên 935.000 ca mắc mới. Tại Việt Nam ghi nhận năm 2022, bệnh nhân mắc mới ung thư vảy vùng đầu cổ đứng thứ 5 ở cả nam và nữ; đứng thứ 5 ở nam giới

và thứ 8 ở nữ giới.⁴

Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn bao gồm những bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu ở giai đoạn IVC khi bệnh đã có tổn thương di căn xa hoặc các bệnh nhân có tái phát và/ hoặc di căn sau điều trị triệt căn 1. Tỷ lệ sống còn sau 5 năm đối với nhóm bệnh nhân này chỉ dưới 4%.² Điều trị với nhóm bệnh nhân này còn gặp nhiều khó khăn. Trước đây, điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn (giai đoạn IV hay tái phát, di căn) thì hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu, giúp kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.⁵ Tuy vậy, hiệu quả điều trị hóa chất còn rất hạn chế với thời gian sống thêm toàn bộ không quá 10 tháng. Hóa trị đối với ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ cho đáp ứng còn thấp, có nhiều tác dụng không mong muốn và gây kháng thuốc nguyên phát và thứ phát. Các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào cũng đã được áp dụng trong điều trị. Tuy nhiên, thời gian sống thêm của bệnh nhân được cải thiện không nhiều và

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Bích Phượng

Bệnh viện K

Email: dr.phuongnguyen0601@gmail.com

Ngày nhận: 28/04/2025

Ngày được chấp nhận: 22/05/2025

vấn cần kết hợp với hóa trị, vì vậy bệnh nhân vẫn đối mặt với tác dụng không mong muốn của hóa trị.⁶

Trong những năm gần đây, những tiến bộ và hiểu biết trong điều trị dựa trên miễn dịch đã mở ra những triển vọng cải thiện kết quả điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn. Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng được nhân hóa gắn với thụ thể programmed cell death-1 (PD-1) và ngăn chặn sự tương tác của nó với các ligand PD-L1 và PD-L2.⁷ Điều này ngăn cản sự ức chế miễn dịch qua trung gian PD-L1/PD-1, bao gồm kích hoạt phản ứng miễn dịch chống khối u mà không gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, từ đó khôi phục đáp ứng miễn dịch chống khối u của lympho T.⁸ Nhờ hiệu quả và tính an toàn đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng, từ tháng 10/2016, pembrolizumab đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ FDA phê duyệt trong chỉ định điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tiến xa và di căn sau thất bại với hóa chất bộ đôi platinum.⁹ Ở Việt Nam, pembrolizumab đã được Bộ Y tế cấp phép và bắt đầu sử dụng trong điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu-cổ giai đoạn muộn từ năm 2018 đến nay.¹⁰ Hiện tại, chưa có nghiên cứu hoặc báo cáo nào đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn của pembrolizumab trong điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu về đáp ứng điều trị pembrolizumab đơn trị trong ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn và nhận xét một số tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch của pembrolizumab trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

56 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ (bao gồm khoang miệng, họng miệng, hạ

họng, thanh quản, xoang vùng mặt) giai đoạn IVc, hoặc tiến triển, hoặc tái phát - di căn được điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch pembrolizumab đơn trị tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn IVc (theo tiêu chuẩn của AJCC 2017), tiến triển sau điều trị hoặc giai đoạn tái phát-di căn.

- Mô bệnh học: ung thư biểu mô vảy theo phân loại WHO phiên bản lần thứ 4 – 2017.

- Được xét nghiệm bộc lộ PD-L1 bằng nhuộm hóa mô miễn dịch.

- Tuổi ≥ 18 .

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG = 0; 1; 2; 3.

- Thất bại với ít nhất một phác đồ hoá trị trước đó.

- Được điều trị bằng pembrolizumab đơn trị ít nhất 2 chu kỳ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

- Có hồ sơ bệnh án thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến hoặc thể giải phẫu bệnh khác vùng đầu cổ, ung thư biểu mô vảy da, ung thư biểu mô tuyến giáp

- Di căn não hoặc di căn hệ thần kinh trung ương có triệu chứng hoặc không kiểm soát được bằng các phương pháp điều trị tại chỗ.

- Bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp...). Bệnh nhân ghép tạng hoặc đang sử dụng các thuốc chống đào thải miễn dịch khác.

- Bệnh nhân có tiền sử mắc HIV, HBV, HCV

hoặc các bệnh lý nhiễm trùng khác mà hiện tại không kiểm soát được hoặc đang điều trị giai đoạn cấp.

- Bệnh nhân có thai, cho con bú.
- Bệnh nhân mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim độ IV, suy thận, suy gan không hồi phục...
- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát, theo dõi dọc.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 01/2019 đến hết tháng 12/2024 tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng

Bước 2: Điều trị bằng pembrolizumab (Keytruda), liều lượng 200mg hoặc liều 2 mg/kg cân nặng, chu kì 21 ngày, điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc gặp tác dụng không mong muốn không chấp nhận được hoặc đến khi đủ 35 chu kì điều trị

Bước 3: Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009). Đánh giá một số tác dụng không mong muốn theo CTCAE v5.0.

Biến số và chỉ số nghiên cứu

Tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, uống rượu, chỉ số toàn trạng theo ECOG 0 – 4, mức độ bộc lộ PD-L1 ($< 1\%$; 1 - 19% và $\geq 20\%$), phác

đồ hóa chất điều trị trước (có platinum, không có platinum), số phác đồ hóa chất trước (1; > 1), đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 – 2009, mức độ % đáp ứng so với khối u ban đầu, tỷ lệ và mức độ tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

Xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: So sánh trung bình: T test ($p < 0,05$). So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng Test Chi square ($p < 0,05$), các trường hợp có tần số nhỏ hơn 5 sử dụng Test Fisher's Exact Test. Biến định lượng: Tính giá trị trung bình, độ lệch. Biến định tính: tính tỷ lệ %. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ nghiên cứu đã được phê duyệt trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư” của Bộ Y tế và hội đồng khoa học Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Nghiên cứu tuân thủ theo tuyên bố Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức y sinh của Trường Đại học Y Hà Nội (Số 1522/GCN-HMUIRB ngày 14 tháng 06 năm 2024). Bệnh nhân và gia đình được giải thích kĩ càng về mục đích cũng như quy trình nghiên cứu. Bệnh nhân được rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình: $59,2 \pm 9,3$; min - max: 38,0 - 78,0			
Giới	Nam	49	87,5
	Nữ	7	12,5

Đặc điểm		n	%
Hút thuốc	Có	24	42,9
	Không	32	57,1
Uống rượu	Có	23	41,1
	Không	33	58,9
ECOG	0	21	35,7
	1	29	53,6
	2	5	8,9
	3	1	1,8
Vị trí U nguyên phát	Khoang miệng	17	30,4
	Họng miệng	9	16,1
	Hạ họng	23	41,1
	Thanh quản	4	7,1
	Khác	3	5,4
PD-L1	< 1%	15	26,8
	1 - 19%	21	37,5
	≥ 20%	20	35,7
Phác đồ điều trị trước pembrolizumab	Có platinum	43	76,8
	Không có platinum	13	23,2
Số phác đồ hóa chất	1	41	73,2
	> 1	15	26,8
Điều trị đích với cetuximab	Có	11	19,6
	Không	45	80,4

Tuổi trung bình mắc bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu là $59,2 \pm 9,3$; thấp nhất 38, cao nhất 78. Nam giới chiếm tỷ lệ ưu thế với 87,5%. Tỷ lệ hút thuốc chiếm tới 42,9%; 41,1% có uống rượu. Nhóm có chỉ số toàn trạng tốt ECOG 0,1 chiếm phần lớn với 89,3%. Về vị trí u nguyên phát, ung thư hạ họng hay gặp nhất chiếm 41,1%, tiếp theo là khoang miệng 30,4%. Ung thư họng miệng, và ung thư thanh quản gặp ở lần lượt 16,1% và 7,1%. Ung thư xoang

vùng đầu-cổ chiếm 5,4%, trong đó có 2/56 ca ở vị trí xoang mặt và 1 ca tại vị trí xoang hốc mũi. Tỷ lệ bệnh nhân có PD-L1 dương tính chiếm 73,2%; tỷ lệ bệnh nhân có PD-L1 cao trên 20% chiếm 35,7%.

Đặc điểm về các phương pháp điều trị trước cho thấy, có đến 76,8% bệnh nhân được điều trị với phác đồ có nền tảng platinum trước đó. 73,2% bệnh nhân chỉ điều trị với 1 phác đồ hóa chất.

2. Kết quả đáp ứng

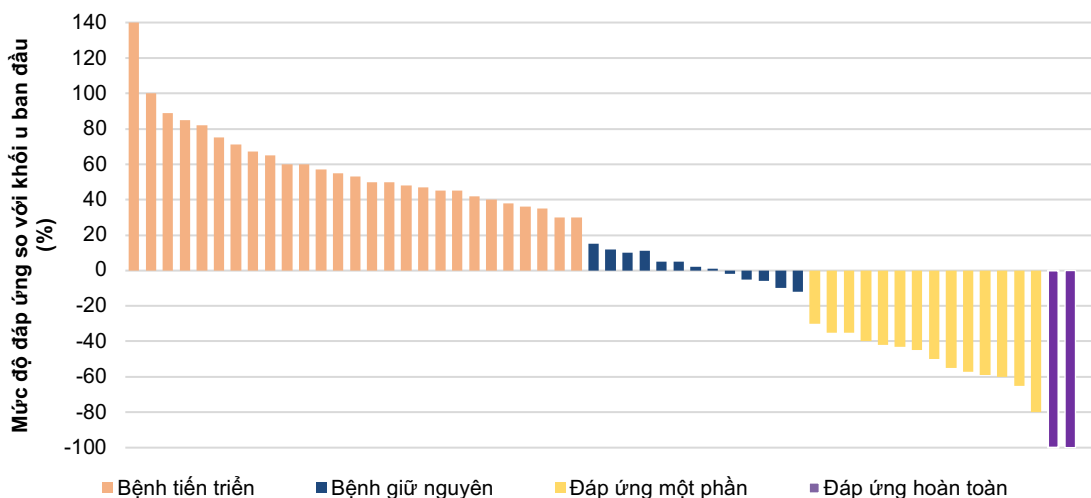
Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 56)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	3,6
Đáp ứng một phần	14	25,0
Bệnh giữ nguyên	13	23,2
Bệnh tiến triển	27	48,2
Tổng	56	100

Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn là 3,6% với 2/56 bệnh nhân. 14/56 bệnh nhân chiếm 25,0% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 28,6%.

48,2% bệnh nhân tiến triển, không đáp ứng với điều trị. 23,2% bệnh đạt ở mức giữ nguyên.

Mức độ đáp ứng



Biểu đồ 1. Mức độ đáp ứng

Về mức độ đáp ứng cho thấy, có 5/56 bệnh nhân đạt đáp ứng khối u trên 60% chiếm 8,9%. Đa phần bệnh nhân đạt đáp ứng giảm từ 30 - 60% chiếm 11/56 bệnh nhân đạt 19,6%.

Bảng 3. Liên quan đáp ứng và một số yếu tố

Yếu tố liên quan	Tình trạng đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Tuổi	≤ 65	11	26,8	30	73,2	41	100	0,633
	> 65	5	33,3	10	66,7	15	100	

Yếu tố liên quan	Tình trạng đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Giới	Nam	15	30,6	34	69,4	49	100	0,345
	Nữ	1	14,3	6	85,7	7	100	
Tình trạng hút thuốc	Không	8	25,0	24	75,0	32	100	0,495
	Có	8	33,3	16	66,7	24	100	
PD-L1	Âm tính < 1%	1	6,3	15	93,8	16	100	0,023
	Dương tính ≥ 1%	15	37,5	25	62,5	40	100	
Số phác đồ hóa trị	1	11	26,8	30	73,2	41	100	0,741
	> 1	5	33,3	10	66,7	15	100	
PS trước điều trị (ECOG)	ECOG < 2	14	28,0	36	72,0	50	100	0,558
	ECOG ≥ 2	2	33,3	4	66,7	6	100	
Vị trí u nguyên phát	Khoang miệng	4	23,5	13	76,5	17	100	0,982
	Họng miệng	3	33,3	6	66,7	9	100	
	Hạ họng	7	30,4	16	69,6	23	100	
	Thanh quản	1	25,0	3	75,0	4	100	
	Khác	1	33,3	2	66,7	3	100	

Phân tích mối tương quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố nhận thấy, nhóm bệnh nhân PD-L1 dương tính có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm có PD-L1 âm tính, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,023$ ($p < 0,05$).

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng liên quan đến độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, số phác đồ điều trị trước đó, chỉ số toàn trạng và vị trí u nguyên phát ($p > 0,05$).

3. Tính an toàn

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

TDKMM (n = 56)	Tất cả mức độ		Độ III-IV	
	n	%	n	%
Mệt mỏi	17	30,4	1	1,8
Chán ăn	8	14,3	0	0
Ban da	11	19,6	0	0
Phản ứng tiêm truyền	4	7,1	0	0
Suy/cường giáp	10	17,9	0	0
Viêm gan	2	3,6	0	0

TDKMM (n = 56)	Tất cả mức độ		Độ III-IV	
	n	%	n	%
Tiêu chảy	7	12,5	0	0
Viêm phổi	6	10,7	1	1,8
Đau cơ	7	2,5	0	0

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là mệt mỏi (30,4%); ban da (19,6%). Các tác dụng không mong muốn ít gặp hơn là suy/cường giáp 17,9%; chán ăn 14,3%, tiêu chảy 12,5% và viêm phổi 10,7%. Các tác dụng khác hiếm gặp là phản ứng tiêm truyền 7,1% và viêm gan 3,6%.

Các tác dụng không mong muốn phần lớn gặp ở độ nhẹ I-II, độ III chỉ gặp ở 3,6% trường hợp. Trong đó 1 ca mệt mỏi và 1 ca viêm phổi độ III. Tỷ lệ ngưng điều trị là 3,6% đều ở cả hai trường hợp này.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực trên 56 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn, đã thất bại với ít nhất một phác đồ hóa chất trước đó, được điều trị với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch pembrolizumab đơn trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy, một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu tương tự với một số kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước về bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. Các đặc điểm chung nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ chủ yếu gặp ở những bệnh nhân ở độ tuổi trung niên, hay gặp nhất ở độ tuổi từ 50 - 60. Các yếu tố nguy cơ gây mắc hay gặp liên quan đến thuốc lá, rượu là đặc điểm dịch tễ của bệnh cũng được ghi nhận trong nghiên cứu này với tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc chiếm tới 42,9%; 41,1% bệnh nhân uống rượu. Kết quả này tương tự với nhiều kết quả nghiên cứu trong nước và ngoài nước,

đặc biệt là với nhóm dân số châu Á như Hàn Quốc, Nhật Bản, Đài Loan, Thái Lan.¹¹⁻¹³ Về đặc điểm khối u nguyên phát, kết quả cho thấy, vị trí u hay gặp nhất là hạ họng với gần 50% các trường hợp, điều này là hoàn toàn khác biệt so với nhóm ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ nói chung. Dựa trên các số liệu toàn cầu và khu vực, vị trí thường gặp nhất của ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ là khoang miệng, đặc biệt là lưỡi, với số ca mắc cao nhất theo các báo cáo từ GLOBOCAN 2022.¹⁴ Điều này hoàn toàn phù hợp do nhóm bệnh nhân chúng tôi lựa chọn được chỉ gồm 56 bệnh nhân được điều trị với một phác đồ thuốc cụ thể, không thể phản ánh đầy đủ các đặc điểm lâm sàng cũng như đặc điểm dịch tễ của ung thư biểu mô vảy vùng đầu-cổ. Đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu này.

Kết quả đáp ứng:

Về mặt đáp ứng điều trị, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của khối u là một chỉ số quan trọng đánh giá mức độ khối u thu nhỏ hoặc biến mất sau điều trị, được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST v1.1 (2009), phản ánh hiệu quả tác động kháng u của phác đồ điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn là 3,6% với 2/56 bệnh nhân. 14/56 bệnh nhân chiếm 25,0% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 28,6%. 48,2% bệnh nhân tiến triển, không đáp ứng với điều trị. 23,2% bệnh đạt ở mức giữ nguyên. So sánh với nghiên cứu KEYNOTE 040, kết quả đáp ứng khối u trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn.¹⁵ Kết quả nghiên cứu KEYNOTE

040 có tỷ lệ đáp ứng là 14,9%. Kết quả này cũng cao hơn so với kết quả nghiên cứu pha 2 KEYNOTE-012 với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là hay nghiên cứu KEYNOTE 048 khi điều trị pembrolizumab ở bước một là 18%.¹⁶ Sự khác biệt trong kết quả này là do tính lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số PD-L1 $\geq 20\%$ hay $\geq 50\%$ là 35,7% và 21,4%. Các nghiên cứu đều nhận thấy, pembrolizumab có tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn ở các nhóm bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 cao. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng ở nhóm không có biểu hiện PD-L1, vẫn có một phần bệnh nhân có đáp ứng điều trị. Khi phân tích mối liên quan giữa PD-L1 và đáp ứng điều trị, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, nhóm có PD-L1 dương tính có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có PD-L1 âm tính. Khi phân tích với các yếu tố khác như tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, số phác đồ điều trị trước đó, chỉ số toàn trạng và vị trí u nguyên phát thì không cho thấy sự khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng. Chính vì vậy, cho tới nay PD-L1 vẫn là yếu tố biomarker quan trọng để dự báo với đáp ứng điều trị, mặc dù bản thân yếu tố PD-L1 còn ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố: đánh giá khách quan, chất lượng mẫu bệnh phẩm, hay giá trị với từng bộ KIT xét nghiệm là khác nhau.

Tính an toàn:

Về hồ sơ an toàn của phác đồ điều trị (Bảng 4), nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có tác dụng không mong muốn mới nào được ghi nhận của pembrolizumab. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là mệt mỏi với tỷ lệ 30,4%; ban da là 19,6%. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn so với kết quả của nghiên cứu pha III, trong đó tỷ lệ xuất hiện độc tính mức độ nặng (độ 3 trở lên theo CTCAE 5.0) cũng thấp hơn (3,6% so với 13,0%). Cụ thể, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tác dụng không mong muốn độ III

chỉ gặp ở 3,6% trường hợp, trong đó 1 ca mệt mỏi và 1 ca viêm phổi, không có bệnh nhân nào mắc viêm ruột, viêm gan, phản ứng trong quá trình tiêm truyền. Có thể do việc điều trị và can thiệp sớm với corticoid cũng làm tỷ lệ này thấp hơn so với các nghiên cứu pha III. Một điểm đáng chú ý là pembrolizumab có hồ sơ an toàn tốt hơn so với hóa trị, với tỷ lệ sự kiện bất lợi cấp độ 3-5 là 13,4% so với 36,3% ở nhóm điều trị với hóa chất trong nghiên cứu KEYNOTE 040.¹⁵ Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng duy trì điều trị và đạt được đáp ứng, đặc biệt ở những bệnh nhân có thể không chịu được độc tính của hóa chất. Các sự kiện bất lợi phổ biến với pembrolizumab bao gồm suy giáp, mệt mỏi, ban da, trong khi hóa trị thường gặp hơn các độc tính huyết học như giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu... Đây cũng là một lợi điểm quan trọng của pembrolizumab khi so sánh với hóa trị truyền thống với tính dung nạp tốt hơn, đồng thời với khả năng duy trì đáp ứng kéo dài hơn. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý tới việc điều chỉnh và can thiệp khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch của thuốc.

V. KẾT LUẬN

Dữ kiện ban đầu từ nghiên cứu cho thấy thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch kháng PD-1 pembrolizumab là một lựa chọn điều trị ưu tiên cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn, đem lại kết quả đáp ứng cao so với hóa trị truyền thống với hồ sơ an toàn tốt, quản lý được. Những kết quả này nhấn mạnh vai trò ngày càng tăng của liệu pháp miễn dịch trong quản lý điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn các nhân viên Khoa Nội 1 – Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội đã hỗ trợ chúng tôi trong thu thập số liệu

ngiên cứu này. Chúng tôi cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Quảng. *Ung thư đầu cổ*. vol 1. Nhà xuất bản Y học; 2020.
2. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang. "Ung thư đầu mặt cổ". *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư*. 2019:176-187.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. Jan 2022; 70(1): 7-30. doi:10.3322/caac.21590.
4. International Agency for Research on Cancer WHO. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Head and Neck Cancer. 8 January, 2020. 2018. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
5. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai. Điều trị nội khoa bệnh ung thư. vol 1. Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. Nhà xuất bản Y học; 2010:7.
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. Sep 11 2008; 359(11): 1116-27. doi:10.1056/NEJMoa0802656.
7. Medina PJ, Adams VR. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy*. Mar 2016; 36(3): 317-34. doi:10.1002/phar.1714.
8. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. Jul 2010; 236: 219-42. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
9. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™): Head and Neck cancer. Version 7.2022. 11/2022. www.nccn.org.
10. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư (Bộ Y tế - Cục quản lý khám chữa bệnh) (2020).
11. Kim H, Kwon M, Kim B, et al. Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: real-world data in Korea. *BMC Cancer*. Aug 5 2020; 20(1): 727. doi:10.1186/s12885-020-07214-4.
12. Sano D, Tokuhisa M, Takahashi H, et al. Real-world Therapeutic Outcomes of the Pembrolizumab Regimen as First-line Therapy for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Single-center Retrospective Cohort Study in Japan. *Anticancer Res*. Sep 2022; 42(9): 4477-4484. doi:10.21873/anticancer.15948.
13. Chen WC, Chu PY, Lee YT, et al. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an Asian population. *Medicine (Baltimore)*. Dec 2017; 96(52): e9519. doi:10.1097/md.00000000000009519.
14. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. May-Jun 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
15. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. Jan 12 2019; 393(10167): 156-167. doi:10.1016/s0140-6736(18)31999-8.
16. Harrington KJ, Burtneess B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. Feb 1 2023; 41(4): 790-802. doi:10.1200/jco.21.02508.

Summary

PRELIMINARY RESULTS OF PEMBROLIZUMAB MONOTHERAPY IN RECURRENT OR METASTATIC HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

This is a longitudinal and observational follow-up study to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in 56 patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma at K Hospital and Hanoi Oncology Hospital from January 2019 to December 2024. The results show that complete response rate was 3.6%, partial response was 25.0%, overall response rate was 28.6%, and controlled disease in 51.8%. Patients with PD-L1-positive had higher response rate. Age, gender, smoking, prior treatment, PS, or tumor location were not related to response of pembrolizumab. Side effects related to the immune system occurred in 28.6% of cases, mostly mild; 3.6% had grade III and were manageable.

Keywords: Squamous cell carcinoma, head and neck cancer, recurrent and metastatic, pembrolizumab.