



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển  
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: [jsde.nctu.edu.vn](http://jsde.nctu.edu.vn)



## LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ ĐẦU MẶT CỔ: MỘT SỐ CẬP NHẬT

Martin Nguyen<sup>1</sup>; Do Van Mai<sup>2</sup>; Pham Nhu Hai<sup>3</sup>; Phillip Tran<sup>4</sup>

<sup>1</sup>West Virginia School of Osteopathic Medicine, WV, USA. Email: [dtam2008@gmail.com](mailto:dtam2008@gmail.com)

<sup>2</sup>Nam Can Tho University. Email: [dvmmai@nctu.edu.vn](mailto:dvmmai@nctu.edu.vn)

<sup>3</sup>Ha Noi University of Medicine and Pharmacy

<sup>4</sup>Nam Can Tho University, Vietnam. Email: [PTranNYIT@gmail.com](mailto:PTranNYIT@gmail.com)

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

### ABSTRACT

*Head and neck cancers account for approximately 50,000 new cases in the US annually, leading to more than 10,000 deaths. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been proven to be a valuable treatment option for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). In 2016, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of nivolumab and pembrolizumab for patients with platinum-resistant recurrent HNSCC. Subsequently, PD-1 inhibition has been utilized as the first-line treatment for patients with metastatic and unresectable HNSCC. In 2019, the FDA approved the combination of pembrolizumab with platinum and fluorouracil for all patients with HNSCC, and pembrolizumab as a standalone therapy for HNSCC patients with tumors expressing a PD-L1 combined positive score of  $\geq 1$ . The objective of this article was to review crucial aspects of HNSCC, as well as potential biomarkers and emerging immunotherapies, as outlined in recent literature.*

### TÓM TẮT

*Có khoảng 50.000 case ung thư đầu mặt cổ mới mắc mỗi năm tại Hoa Kỳ, và có hơn 10.000 trường hợp tử vong hằng năm. Liệu pháp ức chế điểm điều hòa miễn dịch (ICIs) đã được chứng minh là một lựa chọn hữu hiệu đối với carcinoma tế bào vảy vùng đầu mặt cổ (HNSCC). Năm 2016, Cục quản lý Thuốc và Dược phẩm*

*Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận dùng nivolumab và pembrolizumab đối với những trường hợp HNSCC tái phát và kháng trị với platinum. Sau đó, liệu pháp kháng PD-1 đã được chứng nhận là lựa chọn đầu tay đối với những bệnh nhân có HNSCC di căn và không thể phẫu thuật. Năm 2019, FDA công nhận dùng phối hợp pembrolizumab và platinum và fluorouracil đối với tất cả bệnh nhân có HNSCC, và pembrolizumab đơn trị liệu đối với những khối u HNSCC có điểm số kết hợp PD-L1  $\geq 1$ . Mục tiêu của bài viết này nhằm review một số khía cạnh quan trọng của HNSCC, cũng như các biomarker có tiềm năng sử dụng, và các liệu pháp điều trị miễn dịch đáng lưu ý trong y văn gần đây.*

## 1. GIỚI THIỆU

Ung thư đầu mặt cổ chiếm 4% tổng số ung thư tại Hoa Kỳ, và ước tính có khoảng 560.000 người mắc loại ung thư này trên toàn thế giới năm 2020. Tại Hoa Kỳ, mỗi năm có khoảng 50.000 case mới mắc, và số tử vong khoảng 10.000 case/năm.<sup>1</sup> Ung thư tế bào vảy vùng đầu-cổ (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) chiếm 90% số case ung thư đầu mặt cổ. Các yếu tố nguy cơ bao gồm hút thuốc lá, rượu bia, nhiễm HPV (ung thư hầu họng), nhiễm EBV (ung thư hầu-mũi).<sup>2</sup>

IO (immuno-oncology) là một lĩnh vực nghiên cứu để giúp hệ miễn dịch chống lại ung thư. Áp dụng miễn dịch liệu pháp để chống lại tế bào ác tính đã mở ra một chương mới đối với ung thư học. Một trong những liệu pháp điều trị là ức chế các điểm điều hòa miễn dịch (immune checkpoint inhibitors – ICIs). ICIs đã làm một cuộc cách mạng trong điều trị nhiều loại ung thư, đặc biệt là liệu pháp ức chế CTLA-4 và PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein) đã được cấp phép bởi EMA (European Medicines Agency) và FDA (U.S. Food and Drug Administration) đối với nhiều loại ung thư.<sup>3</sup>

Đối với HNSCC, dùng kháng thể đơn dòng (mAbs: monoclonal antibodies) để chặn sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 đã được chứng minh đạt hiệu quả cao và được sử dụng trên lâm sàng trong những năm gần đây. Một số mAbs chống PD-1 đã được FDA công nhận bao gồm nivolumab và pembrolizumab. Hiện tại, FDA công nhận pembrolizumab kèm hóa trị liệu truyền thống đối với HNSCC tái phát/di căn (R/M HNSCC) bất chấp điểm số PD-L1, và EMA công nhận pembrolizumab ở những bệnh nhân có điểm số kết hợp CPS (combined positive score) PD-L1  $\geq 1$ .<sup>4</sup>

### Các yếu tố của khối u

#### PD-L1

Chức năng của hệ thống PD-1 (programmed death-1) giúp cung cấp feedback âm tính nhằm tránh làm tế bào T hoạt động quá mức, từ đó ngăn ngừa bệnh tự miễn và duy trì nội môi.<sup>5</sup> Một số khối u tận dụng cơ chế này để thoát khỏi sự truy đuổi của hệ miễn dịch. PD-1 là một receptor hiện diện trên tế bào T đã được kích hoạt (activated T cells), tương tác với ligand PD-L1 hiện diện trên tế bào ung thư, kết

quả là ức chế đáp ứng miễn dịch tế bào T và giúp khối u thoát khỏi sự truy đuổi của hệ miễn dịch.<sup>6</sup> Do vậy, khi chặn sự tương tác sự tương tác của PD-1 và PD-L1 bằng kháng thể đơn dòng (mAbs) chúng ta sẽ giúp tái kích hoạt hệ miễn dịch, và giúp tiêu diệt các tế bào ung thư đối với nhiều loại u đặc.<sup>7</sup>

Nghiên cứu KEYNOTE-048 so sánh hiệu quả của miễn dịch liệu pháp đối với HNSCC. Đây là một thử nghiệm lâm sàng với 882 bệnh nhân có R/M HNSCC, được chia làm 3 nhóm: (1) pembrolizumab (P); (2) (P) + hóa trị liệu (C); (3) cetuximab + hóa trị liệu (C). Kết quả cho thấy pembrolizumab giúp cải thiện tỷ lệ sống còn (OS: overall survival) có ý nghĩa so với nhóm cetuximab + (C) khi điểm số CPS  $\geq$  20 (trung vị 14.9 tháng so với 10.7 tháng; 95% CI, 0.45-0.83;  $p = 0.0007$ ) và khi CPS  $\geq$  1 (12.3 tháng vs. 10.3 tháng; 95% CI, 0.64-0.96;  $p = 0.0086$ ).<sup>4</sup> CPS giúp đánh giá tỷ lệ tế bào u có PD-L1 (+) và tế bào viêm có PD-L1 (+).<sup>8</sup> Các tác giả cũng ghi nhận nhóm 2 (P + C) cải thiện tỷ lệ sống còn so với nhóm 3 (13 tháng vs. 10.7 tháng; 95% CI, 0.63-0.93;  $p = 0.0034$ ). Tóm lại, nghiên cứu này cho thấy miễn dịch liệu pháp kèm hoặc không kèm hóa trị liệu là lựa chọn đầu tay (first-line) đối với HNSCC di căn.<sup>4</sup> Hiện FDA đã chấp thuận dùng pembrolizumab đơn độc làm first-line điều trị đối với những case CPS  $\geq$  1 và hóa trị liệu + miễn dịch trị liệu bất chấp điểm số CPS.<sup>5</sup>

Hiện tại, nồng độ PD-L1 và p16 khi nhiễm HPV trong các trường hợp ung thư hầu họng là các marker thường được dùng để lựa chọn bệnh nhân thích hợp trước khi dùng liệu pháp miễn dịch. Nồng độ PD-L1 hiện là biomarker duy

nhất giúp tiên đoán lợi ích của liệu pháp ICI đối với tỷ lệ sống còn (overall survival – OS).<sup>9</sup> Tuy nhiên, trong thử nghiệm KEYNOTE-012, các tác giả ghi nhận rằng những case có PD-L1 âm tính trên khối u vẫn có đáp ứng khi dùng kháng thể đơn dòng.<sup>10</sup> Ngoài ra, kết quả từ nghiên cứu KEYNOTE-055 (một thử nghiệm phase 2 khảo sát hiệu quả của (P) trong điều trị thay thế (second-line) đối với R/M HNSCC) cho thấy mặc dù hiệu quả cao hơn ở những đối tượng có PD-L1 (+), nhưng những trường hợp PD-L1 (-) vẫn có hiệu quả một phần (có ý nghĩa thống kê).<sup>11</sup> Do vậy, một số tác giả đề nghị không nên dùng nồng độ PD-L1 đơn độc để loại trừ bệnh nhân và không điều trị miễn dịch học, và từ đó cũng khuyến khích tìm kiếm thêm các markers khác để phối hợp tầm soát hiệu quả hơn.<sup>10</sup> Tóm lại, Hiệp hội Miễn dịch liệu pháp trong Ung thư (Society Immunotherapy for Cancer - SITC) khuyến cáo nồng độ PD-L1 thường giúp tiên đoán khả năng đáp ứng đối với liệu pháp kháng PD-1/PD-L1 trong R/M HNSCC, tuy nhiên một số bệnh nhân với PD-L1 (-) vẫn có thể có lợi khi sử dụng liệu pháp này.<sup>6</sup>

#### **Chỉ số TMB (tumor mutational burden – mức độ đột biến của khối u)**

Có thể hiểu TMB là tổng số tất cả đột biến hiện diện trên một mẫu khối u.<sup>12</sup> Nhiều nghiên cứu cho thấy TMB có khả năng là một biomarker (chất đánh dấu sinh học) hữu ích trong miễn dịch trị liệu. Khi TMB tăng thì khả năng đáp ứng với điều trị kháng PD-1 cũng tăng, và giúp kéo dài khoảng thời gian bệnh không diễn tiến nặng thêm (PFS: progression-free survival) trong nghiên cứu KEYNOTE-012.<sup>3</sup> Tuy nhiên, một số tác giả cho rằng rất khó

để đánh giá tác động cuối cùng của tập hợp tất cả đột biến trên khối u, do vậy giá trị tiên đoán của TMB hiện vẫn còn khá hạn chế.<sup>13</sup> Hiện tại, FDA đã công nhận sử dụng pembrolizumab đối với tất cả ung thư có TMB >10 Mut/Mb (đột biến/megabase).

### **Nồng độ biểu hiện của các gene IFN- $\gamma$ (dấu ấn IFN- $\gamma$ )**

Interferons type I (IFNs) đóng vai trò quan trọng để huy động tế bào T gây độc (cytotoxic T cells), từ đó kích hoạt phản ứng viêm tại chỗ trong khối u (TME: tumor microenvironment).<sup>14</sup> Trong nghiên cứu KEYNOTE-012, sáu gene thuộc họ IFN- $\gamma$  được khảo sát (ví dụ *STAT1*, *HLA-DRA*, *CXCL10*), và kết quả cho thấy khi nồng độ biểu hiện các gene IFN- $\gamma$  cao sẽ tăng khả năng đáp ứng điều trị (đánh giá qua điểm số đáp ứng tổng thể (best overall response – BOR)) và PFS, kèm theo giá trị tiên đoán âm tính cao (nghĩa là nếu IFN- $\gamma$  thấp thì khả năng đáp ứng điều trị kém), do vậy một số tác giả ủng hộ dùng IFN- $\gamma$  như một marker tiềm năng trong việc lọc bệnh trước khi điều trị miễn dịch liệu pháp.<sup>3</sup>

### **Các yếu tố từ bệnh nhân**

#### *Hệ khuẩn chí của bệnh nhân:*

Hệ khuẩn chí đường ruột (microbiome) và hệ miễn dịch có mối quan hệ hỗ tương, và hệ khuẩn chí có thể gây những tác động lớn trên hệ miễn dịch toàn thân và tại chỗ. Nhiều nghiên cứu sử dụng liệu pháp cấy phân (fecal microbiota transplant – FMT) để đánh giá tác động lên hệ miễn dịch của chuột. *Akkermansia muciniphila* và *Enterococcus hirae* giúp làm tăng khả năng đáp ứng khi điều trị ICI. Ngoài ra, hệ khuẩn chí đa dạng cũng làm tăng khả năng đáp ứng điều trị, trong khi

đó, nồng độ *Bacteroidales* gia tăng ở nhóm không đáp ứng.<sup>15</sup>

### **Tình trạng nhiễm HPV**

HNSCC được chia ra làm hai nhóm nguyên nhân chính: (1) nhiễm HPV; (2) do thuốc lá/rượu bia. 70% số case HNSCC vùng hầu họng có nhiễm HPV. Nhóm nhiễm HPV là một yếu tố tiên lượng tốt đối với sống còn trong những case HNSCC khi điều trị với hóa trị liệu hoặc xạ trị, với tỷ lệ sống còn sau 3 năm 83% so với 57%.<sup>16–18</sup> Tuy HPV không làm ảnh hưởng đến nồng độ PD-1 và PD-L1, những khối u có HPV (+) có tăng biểu hiện CTLA-4 và Treg, từ đó một số tác giả cho rằng khi nhiễm HPV có thể là một marker giúp tiên đoán tăng khả năng đáp ứng khi điều trị ICI.<sup>19</sup> Tuy nhiên, hiện nay ủy ban SITC không khuyến cáo sử dụng HPV đơn độc trong lựa chọn bệnh nhân trước khi dùng miễn dịch liệu pháp.<sup>6</sup>

### **Một số cập nhật của miễn dịch liệu pháp đối với ung thư đầu mặt cổ**

Điều trị miễn dịch đã thay đổi đáng kể cách xử trí HNSCC. Chúng tôi sẽ tóm lược một số cập nhật lâm sàng về chủ đề này.

### **Các loại thuốc ức chế PD-1**

Hiện FDA đã công nhận liệu pháp kháng PD-1 (nivolumab và pembrolizumab) trong điều trị R/M HNSCC khi khối u tiến triển sau khi điều trị với platinum. Nghiên cứu KEYNOTE-048 cũng chứng minh hiệu quả của pembrolizumab đơn độc khi bệnh nhân chưa được trị với platinum và u có PD-L1 (+) kèm CPS  $\geq 20$  và CPS  $\geq 1$ .<sup>6</sup> Đối với bệnh nhân không có biomarker đặc hiệu, ta có thể phối hợp pembrolizumab và hóa trị truyền thống (cisplatin hoặc carboplatin).<sup>4,10</sup>

### **Kết hợp nhiều liệu pháp miễn dịch**

Kết hợp miễn dịch trị liệu với các lựa chọn xử trí hiện có là một vấn đề quan trọng có tiềm năng cải thiện dự hậu của bệnh nhân. Nhiều loại thuốc miễn dịch đang được nghiên cứu để đánh giá khả năng đáp ứng (overall response rate – ORR), tỷ lệ sống còn (overall survival – OS), và PFS.

### **Kết hợp IO-hóa trị liệu**

Hiện pembrolizumab + platinum và fluorouracil (FU) đã được cấp phép sử dụng đối với tất cả bệnh nhân R/M HNSCC bất chấp điểm số CPS.<sup>6</sup>

### **Kết hợp IO-chất ức chế EGFR**

Monalizumab là mAb ức chế receptor NKG2A trên tế bào NK và tế bào T. Hiện có những thử nghiệm lâm sàng phase 2 đối với bệnh nhân R/M HNSCC kháng trị với platinum ghi nhận ORR của liệu pháp (monalizumab + cetuximab) là 27.5% với tác dụng phụ chấp nhận được, và đây có thể là một liệu pháp hứa hẹn trong tương lai gần.<sup>20</sup>

### **Kết hợp IO-IO (ICI + vaccine)**

Nhằm tránh tạo kháng thể chống lại tự-kháng-nguyên (self-antigens), vaccine là lựa chọn lý tưởng để tấn công những kháng nguyên đặc hiệu cho khối u (tumor-specific antigens – TSA), bao gồm protein của virus và kháng nguyên đột biến trên u. Massarelli và cs. (2019) đang tiến hành thử nghiệm lâm sàng phase 2 khảo sát hiệu quả của nivolumab và ISA101, một vaccine tổng hợp chống lại HPV16 trong điều trị bệnh nhân ung thư hầu họng kháng trị.<sup>21</sup> Kết quả hiện tại cho thấy ORR 33% (so với 16% khi điều trị với nivolumab đơn độc), PFS 2.7 tháng (95% CI 2.5-9.4 tháng), và OS 17.5 tháng (95% CI 17.5 tháng – không tính được).

Ủy ban SITC ghi nhận dùng liệu pháp ICI là một lựa chọn rất tốt trong đa số cases HNSCC, tuy nhiên hiện chưa có phác đồ kết hợp miễn dịch nào được công nhận,<sup>6</sup> do vậy chúng ta cần lựa chọn những bệnh nhân R/M HNSCC phù hợp để tiến hành thêm nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và tai biến của những phác đồ này.

### **Vai trò của biomarker trong đánh giá bệnh nhân HNSCC**

Hiện tại, khi điều trị R/M HNSCC tiến triển (sau platinum liệu pháp) với nivolumab hoặc pembrolizumab, ta không cần làm test kiểm tra biomarker. Tuy nhiên, sẽ có một nhóm bệnh nhân sẽ có u tiến triển dù điều trị kháng PD-1, do vậy ta cần xác định những case sẽ có lợi nhiều nhất trước khi dùng liệu pháp này.

Hiện nồng độ PD-L1 trên u và tế bào miễn dịch là biomarker phổ biến nhất trong lâm sàng. Ngoài ra nhiều nghiên cứu đang được thực hiện để khảo sát vai trò nhiều markers khác bao gồm chỉ số TMB, các dấu ấn miễn dịch học của khối u và môi trường quanh u.<sup>6</sup> Do vậy, chúng ta cần thêm nhiều marker để giúp cải thiện đáp ứng trên nhiều bệnh nhân hơn trong tương lai gần.<sup>6</sup>

### **Đánh giá điều trị và theo dõi tai biến của liệu pháp miễn dịch**

Tai biến của miễn dịch liệu pháp có thể khác biệt so với hóa trị, xạ trị, và phẫu thuật. Hiện khoảng thời gian theo dõi bệnh nhân trong và sau trị liệu đối với ICIs chưa thống nhất.<sup>6</sup> Đa số tác giả khuyến cáo nên đánh giá bệnh nhân mỗi tháng, nếu có tai biến có thể đến khám thường xuyên hơn. Ngoài ra, nên chỉ định hình ảnh học mỗi 3 tháng để đánh giá đáp ứng điều trị.<sup>6</sup>

Tai biến của liệu pháp miễn dịch gọi là tai biến liên quan đến miễn dịch (immune-related adverse events – irAEs). Nói chung, thuốc

kháng PD-1 ít gây độc hơn so với hóa trị truyền thống, với các tai biến có thể xuất hiện như viêm đại tràng, viêm phổi kẽ (pneumonitis), bệnh lý nội tiết, và viêm gan.<sup>22,23</sup> Nhiều tác giả khuyến cáo kiểm tra chức năng tuyến giáp định kỳ, hình ảnh học để đánh giá khối u có xâm lấn đường dẫn khí hay không, và AST/ALT. Khi bệnh nhân có biểu hiện suy giáp, ủy ban SITC khuyến cáo tiếp tục trị liệu kèm bổ sung levothyroxine, và đánh giá chức năng giáp mỗi hai tháng. Trong trường hợp u diển tiến nhanh dẫn đến suy cơ quan, ta nên ngừng điều trị để đánh giá xem nguyên nhân do u đặc chèn ép hay là do hiện tượng viêm từ miễn dịch liệu pháp.<sup>6</sup>

**Những đối tượng không nên điều trị với miễn dịch liệu pháp**

Hiện FDA chấp nhận nivolumab và pembrolizumab trong điều trị R/M HNSCC và không kèm tiêu chuẩn loại trừ. Đồng thuận hiện tại cho rằng tuổi tác, di căn phổi, hoặc bệnh lý kèm theo không phải là lý do để loại trừ bệnh nhân ra khỏi liệu pháp điều trị kháng PD-1.

Ngoài ra, bệnh nhân lớn tuổi có thể sẽ dung nạp miễn dịch liệu pháp tốt hơn là hóa trị truyền thống (gây độc tế bào).<sup>6</sup>

**2. TÓM TẮT**

Miễn dịch liệu pháp là một lĩnh vực phức tạp và hiện được phát triển rất nhanh chóng. ICIs đã thay đổi phác đồ điều trị của nhiều loại ung thư. Hiện tại, ta chỉ dùng PD-L1 là biomarker trong lâm sàng để hướng dẫn điều trị HNSCC. Một số markers có tiềm năng bao gồm chỉ số TMB, dấu ấn IFN- $\gamma$ , tình trạng nhiễm HPV, và hệ miễn dịch của bệnh nhân, và hiện đang có nhiều nghiên cứu để đánh giá mức độ hiệu quả cũng như khả năng áp dụng trên lâm sàng của những markers này. Ngoài ra, trong tương lai gần có thể chúng ta sẽ đánh giá được nhiều markers miễn dịch của từng bệnh nhân nhanh chóng, và lựa chọn loại thuốc miễn dịch phù hợp nhất cho từng bệnh nhân.<sup>12</sup> Một số vấn đề lâm sàng quan trọng đối với ICI sẽ được tóm tắt trong bảng

**Bảng 3. Một số khuyến cáo trong điều trị liệu pháp miễn dịch đối với ung thư đầu mặt cổ**

Câu hỏi lâm sàng	Khuyến cáo
Chúng ta dùng liệu pháp kháng PD-1 trong điều trị R/M HNSCC như thế nào?	Đầu tay (first line) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab đơn độc khi BN chưa có tiền căn điều trị ICI và điểm số CPS PD-L1 <math>\geq 1</math></li> <li>• Pembrolizumab + hóa trị (platinum + fluorouracil (FU)) để điều trị đối với mọi case chưa có tiền căn điều trị ICI</li> </ul> Second line: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab/nivolumab đơn độc dùng trong những case kháng trị với platinum, bao gồm những trường hợp bệnh nặng hơn trong vòng 6 tháng điều trị platinum</li> </ul>
Vai trò của biomarker đối với BN HNSCC?	PD-L1 dương tính khi điểm số TPS $\geq 1\%$ hoặc điểm số CPS $\geq 1$ Hiện đối với HNSCC, tốt nhất nên dùng điểm số kết hợp CPS

Câu hỏi lâm sàng	Khuyến cáo
Nhiễm HPV có ảnh hưởng gì đến miễn dịch liệu pháp trong điều trị HNSCC?	Nên ghi nhận tình trạng nhiễm HPV (nồng độ p16) trong điều trị, tuy nhiên không làm thay đổi đến liệu pháp miễn dịch trong điều trị HNSCC
Những đối tượng nào không nên điều trị với liệu pháp miễn dịch?	Không dựa vào tuổi, di căn phổi, bệnh kèm theo, bệnh tự miễn để loại trừ và không cho bệnh nhân sử dụng thuốc kháng PD-1

Nguồn: Cohen<sup>6</sup>

BN, bệnh nhân

Hiện tại, FDA chấp nhận dùng pembrolizumab kèm platinum và fluorouracil (FU) đối với tất cả bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ, và dùng pembrolizumab đơn độc đối với khối u có PD-L1 (+) và CPS ≥ 1. Nivolumab và pembrolizumab cũng được công nhận sử dụng đối với những case R/M HNSCC kháng trị với platinum. Tóm lại, hai loại thuốc miễn dịch đã được công nhận đối với HNSCC, tuy nhiên, ta cần chọn lựa đúng bệnh nhân để mang lại hiệu

quả cao nhất. Hiện chỉ có rất ít biomarker đáng tin cậy trong sàng lọc bệnh nhân cho miễn dịch liệu pháp, do vậy chúng ta cần thêm nhiều nghiên cứu để khảo sát giá trị tiên đoán (predictive) và tiên lượng (prognostic) của từng marker đối với từng nhóm bệnh nhân có những chỉ dấu miễn dịch tương tự nhau, từ đó giúp phát triển nhiều phác đồ điều trị mới trong tương lai đối với ung thư nói chung, và HNSCC nói riêng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. (2015). Cancer statistics 2015. CA. Cancer J. Clin. 65, 5–29.
- [2] Cohen, N., Fedewa, S. & Chen, A. Y. (2018). Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. Oral Maxillofac. Surg. Clin. N. Am. 30, 381–395.
- [3] Seiwert, T. Y. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 17, 956–965 (2016).
- [4] Burtneş, B. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet 394, 1915–1928 (2019).
- [5] Carlisle, J. W., Steuer, C. E., Owonikoko, T. K. & Saba, N. F. An update on the immune landscape in lung and head and neck cancers. CA. Cancer J. Clin. 70, 505–517 (2020).
- [6] Cohen, E. E. W. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). J. Immunother. Cancer 7, 184 (2019).
- [7] Topalian, S. L. et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1

- Antibody in Cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2443–2454 (2012).
- [8] Paintal, A. S. & Brockstein, B. E. PD-L1 CPS Scoring Accuracy in Small Biopsies and Aspirate Cell Blocks from Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 14, 657–665 (2020).
- [9] Onuma, A. E. et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Cancer: Current Understanding on Mechanisms of Resistance and Biomarkers of Response to Treatment. *Gene Expr.* 20, 53–65 (2020).
- [10] Mehra, R. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br. J. Cancer* 119, 153–159 (2018).
- [11] Bauml, J. et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J. Clin. Oncol.* 35, 1542–1549 (2017).
- [12] Addeo, A., Friedlaender, A., Banna, G. L. & Weiss, G. J. TMB or not TMB as a biomarker: That is the question. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 163, 103374 (2021).
- [13] Gavrielatou, N., Doumas, S., Economopoulou, P., Foukas, P. G. & Psyrri, A. Biomarkers for immunotherapy response in head and neck cancer. *Cancer Treat. Rev.* 84, 101977 (2020).
- [14] Woo, S.-R., Corrales, L. & Gajewski, T. F. Innate Immune Recognition of Cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 33, 445–474 (2015).
- [15] Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A. & Wargo, J. A. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 33, 570–580 (2018).
- [16] Posner, M. R. et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann. Oncol.* 22, 1071–1077 (2011).
- [17] Argiris, A. et al. Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Ann. Oncol.* 25, 1410–1416 (2014).
- [18] Ang, K. K. et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 24–35 (2010).
- [19] Mandal, R. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 1, (2016).
- [20] Fayette, J. et al. Results of a phase II study evaluating monalizumab in combination with cetuximab in previously treated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN). *Ann. Oncol.* 29, viii374 (2018).
- [21] Massarelli, E. et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 5, 67–73 (2019).
- [22] Abdel-Rahman, O. & Fouad, M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 10, 183–193 (2016).
- [23] Ferris, R. L. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 375, 1856–1867 (2016).



**PHỤ LỤC BẢNG THUẬT NGỮ VIẾT TẮT**

<b>Viết tắt</b>	<b>Thuật ngữ đầy đủ</b>	<b>Ghi chú</b>
BOR	Best overall response	Điểm số đáp ứng tổng thể
EBV	Epstein-Barr virus	
FMT	Fecal microbiota transplant	Liệu pháp cấy phân
HPV	Human papillomavirus	
ICIs	Immune checkpoint inhibitors	Liệu pháp ức chế các điểm (chốt) điều hòa miễn dịch
irAEs	Immune-related adverse events	Tai biến liên quan đến miễn dịch
NK cells	Natural killer cells	Tế bào giết tự nhiên
ORR	Overall response rate	Khả năng đáp ứng nói chung (tổng thể)
OS	Overall survival	
PFS	Progression-free survival	Khoảng thời gian trong lúc và sau điều trị (vd. ung thư) mà bệnh nhân vẫn còn bệnh nhưng không nặng thêm.
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer	Hội Miễn dịch trị liệu Ung thư
TMB	Tumor mutational burden	Tổng độ đột biến của khối u
TME	Tumor microenvironment	Vì môi trường quanh u
Treg	Regulatory T cells	Tế bào T điều hòa
FDA	U.S. Food and Drug Administration	Cục quản lý Thuốc và Dược phẩm Hoa Kỳ