

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PEMBROLIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ MÊLANÔM DA TIẾN XA DI CĂN

Lê Hoàng Đình Nguyên¹, Phan Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Hoàng Quý²

¹Bộ môn ung thư, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Tp. HCM

²Bộ môn ung thư, Đại học Y dược Tp. HCM, Tp. HCM

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mêlanôm da tuy chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ trong ung thư da nhưng lại là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nhóm bệnh này. Pembrolizumab đã được chấp thuận trong điều trị mêlanôm da tại Việt Nam từ 2017. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả lâm sàng thực tế của pembrolizumab trong điều trị mêlanôm da tiến xa di căn tại Bệnh viện Ung Bướu Tp. HCM

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca bệnh nhân ung thư mêlanôm da điều trị bằng pembrolizumab tại khoa Nội Tuyến vú - Tiêu hóa - Gan niệu Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2018 đến hết 30/4/2023. Bệnh nhân có giải phẫu bệnh là mêlanôm da, giai đoạn tiến xa, không phẫu thuật được theo AJCC 8th

Kết quả: Với trung vị thời gian theo dõi 15,63 tháng, tỉ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định lần lượt là 1 (5,6%), 4 (22,2%), 8 (44,4%). Ở nhóm đạt đáp ứng khách quan, trung vị thời gian đáp ứng là 9,83 tháng. Nhóm bệnh nhân sử dụng pembrolizumab trong điều trị đầu tay có trung vị sống còn toàn bộ là 15,93 tháng và tỉ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 1 và 2 năm là 67% và 32,6%. Trung vị sống còn không bệnh tiến triển ở nhóm này là 5,4 tháng, với tỉ lệ bệnh không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng là 38% và 30,4%. Phân tích đơn biến cho thấy nhóm bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh có tiên lượng sống còn toàn bộ tốt hơn nhóm đánh giá bệnh tiến triển. Hầu hết các biến cố bất lợi được ghi nhận ở độ I, bao gồm phản ứng da (13,64%), mệt mỏi (13,64%), tăng men gan (9,09%), tiêu lỏng (4,54%), giảm bạch cầu hạt (13,64%) và thiếu máu (9,09%).

Kết luận: Nghiên cứu này cho thấy pembrolizumab có hiệu quả hơn hoá chất gây độc tế bào trong điều trị đầu tay mêlanôm da tiến xa di căn. Pembrolizumab dễ dung nạp và có thể tạo được đáp ứng bền vững, giúp cải thiện tiên lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: Mêlanôm da, pembrolizumab, liệu pháp miễn dịch, dữ liệu đời thực.

ABSTRACT

PEMBROLIZUMAB UTILIZATION AND OUTCOMES FOR ADVANCED AND METASTATIC CUTANEOUS MELANOMA

Le Hoang Dinh Nguyen¹, Phan Thi Hong Duc¹, Nguyen Hoang Quy²

Background: Cutaneous melanoma is the leading cause of death among all skin cancer despite its low prevalence. Pembrolizumab has been approved in Viet Nam for treating advanced and metastatic cutaneous melanoma since 2017. We conduct this research to examine the real - world efficacy and safety profile of pembrolizumab for advanced and metastatic melanoma at Ho Chi Minh City Oncology Hospital

Methods: Retrospective descriptive study on recurrent, advanced and metastatic cutaneous melanoma patients who were treated by pembrolizumab at Breast, Gastroenterology, Hepatic and Urology Department in Ho Chi Minh City oncology hospital since 1/1/2018 to 30/4/2023.

Ngày nhận bài: 09/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 01/8/2023. Chấp thuận đăng: 07/8/2023

Tác giả liên hệ: Lê Hoàng Đình Nguyên. Email: dinhnguyen.dr@gmail.com. SĐT: 0765583602

Hiệu quả và tính an toàn của Pembrolizumab trong điều trị...

Results: Median follow - up was 15,63 months, among all patients, 1 (5,6%) achieved complete response, 4 (22,2%) partial response and 8 (44,4%) reached stable disease. Median OS was 15,93 months, Kaplan - Meier 1 - year and 2 - year survival rates were 67% and 32,6%, respectively; and median duration of response was 9,83 months. Median PFS was 5,4 months, Kaplan - Meier 6 - month and 12 - month progression free survival rates were 38% and 30,4%, respectively. Univariate analysis shows that patient who achieved disease control had better survival rate than patient who progressed. Most adverse events were grade 1, including skin - related (13,64%), fatigue (13,64%), transaminitis (9,09%), diarrhea (4,54%), neutropenia (13,64%) and anaemia (9,09%)

Conclusions: This study shows that pembrolizumab is more effective than cytotoxic chemotherapy in the first-line treatment of advanced and metastatic cutaneous melanoma. Pembrolizumab is well tolerated and can potentially achieve durable response, which improves the prognosis for patients.

Keywords: Cutaneous melanoma, pembrolizumab, immunotherapy, real - world data.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Melanôm da là ung thư có gánh nặng đột biến khối bướu lớn với tỉ lệ đột biến trên một megabase DNA gấp 15 lần ung thư đại trực tràng và gấp 4 lần ung thư phổi [1]. Chính vì thế, liệu pháp miễn dịch được mong chờ sẽ tạo ra những bước tiến đột phá trong điều trị nhóm bệnh này. Thật vậy, kể từ khi bước sang kỷ nguyên miễn dịch, lựa chọn điều trị cũng như tiên lượng của bệnh nhân melanôm da tiến xa di căn ngày càng được cải thiện. Mở đầu với ipilimumab, một thuốc ức chế CTLA - 4 được FDA chấp thuận trong điều trị melanôm giai đoạn IV vào năm 2011, và sau đó là pembrolizumab và nivolumab vào năm 2014. Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng kháng PD - 1, tác động vào sự điều hòa giữa tế bào T và tế bào tua gai. Bằng cách ngăn cản thụ thể PD - 1 gắn với PD - L1, PD - L2, pembrolizumab tái hoạt hóa lymphô T gây độc tế bào đặc hiệu theo khối u và tái hoạt hóa hệ miễn dịch kháng u [2]. Trong điều trị bướu đặc, kết quả từ hai nghiên cứu pha II KN158/164 đã chứng minh hiệu quả của pembrolizumab trong điều trị bước 2 trên các bệnh nhân bướu đặc có tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MSI - H/dMMR), từ đó mở ra hướng điều trị mới cho nhóm bệnh này [3, 4].

Tại Việt Nam, pembrolizumab được bộ y tế chấp thuận trong điều trị melanôm da tiến xa di căn từ tháng 10/2017. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của pembrolizumab trong điều trị melanôm da giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được tại khoa Nội Tuyến vú - Tiêu hóa - Gan mật Bệnh viện Ung Bướu Tp. HCM

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Dân số chọn mẫu là bệnh nhân ung thư melanôm da điều trị tại khoa Nội Tuyến vú - Tiêu hóa - Gan mật Bệnh viện Ung Bướu Tp. HCM từ 01/01/2018 đến hết 30/4/2023

Tiêu chuẩn nhận bệnh: Ung thư da nguyên phát có giải phẫu bệnh là melanôm. Giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn (IV) theo AJCC 8th. Giai đoạn tiến xa được định nghĩa là nhóm bệnh nhân giai đoạn III theo AJCC 8th hoặc nhóm tái phát (tại chỗ, tại vùng, tái phát di căn xa) sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không thu thập được đầy đủ hồ sơ bệnh án của quá trình điều trị. Bệnh nhân có ung thư khác

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca

Dữ liệu được ghi nhận bằng bảng thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án và phần mềm eHospital

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử bằng phần mềm SPSS 25.0.

Tính tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng và 12 tháng, sống còn toàn bộ 1 năm và 2 năm bằng phương pháp Kaplan - Meier và so sánh các giá trị này bằng kiểm định Log Rank. Ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

2.4. Vấn đề y đức

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, ghi nhận thông tin từ hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán hay điều trị nên không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Từ các trường hợp melanôm da điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Tp. HCM từ 01/01/2018 đến 30/4/2023, chúng tôi thu thập được 22 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ để đưa vào kết quả nghiên cứu. Đặc điểm dân số nghiên cứu được thể hiện ở bảng 1

Bảng 1: Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trung vị tuổi (n = 22)	Dân số chung	53 (24 - 73)
Giới (n = 22)	Nam	15 (68,2%)
	Nữ	7 (31,8%)
ECOG (n = 22)	0	20 (90,9%)
	1	2 (9,1%)
Phân nhóm bệnh nhân (n = 22)	IIIC không phẫu thuật được	1 (4,5%)
	Tái phát không phẫu thuật được	3 (13,6%)
	Di căn xa	18 (81,8%)
Phân loại di căn xa (n = 18)	M1a	3 (16,7%)
	M1b	5 (27,8%)
	M1c	7 (38,9%)
	M1d	3 (16,7%)
Giai đoạn IV từ đầu (n = 17)	Có	6 (33,3%)
	Không	12 (66,7%)
Nồng độ LDH tại thời điểm chẩn đoán (n = 22)	Bình thường	6 (27,3%)
	Tăng	3 (13,6%)
	Không làm	13 (59,1%)

Trong 22 trường hợp thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, 18 bệnh nhân (81,8%) sử dụng pembrolizumab ở bước 1, 3 bệnh nhân (13,6%) ở bước 2 và 1 bệnh nhân (4,5%) ở bước 3. Hiệu quả điều trị và kết cục sống còn được trình bày lần lượt ở bảng 2 và 3

Bảng 2: Đặc điểm và hiệu quả điều trị pembrolizumab

	Bước 1 (n = 18)	Bước 2 (n = 3)	Bước 3 (n = 1)
Số chu kỳ	7,67 ± 5,35 (1;22)	1,33 ± 0,57 (1;2)	1
CR	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)
PR	4(22,2%)	0 (0%)	0 (0%)
SD	8 (44,4%)	0 (0%)	0 (0%)
PD	3 (16,7%)	1 (33,3%)	0 (0%)

Hiệu quả và tính an toàn của Pembrolizumab trong điều trị...

	Bước 1 (n = 18)	Bước 2 (n = 3)	Bước 3 (n = 1)
Không đánh giá	2 (11,1%)	2 (66,7)	1 (100%)
ORR (CR + PR)	5 (27,8%)	0 (0%)	0 (0%)
CBR (CR + PR + SD)	13 (72,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Trung vị DOR (tháng)	9,83 ± 0,16 (4,47 - 1,16)		

Bảng 3: Kết cục sống còn ở nhóm điều trị pembrolizumab bước 1

Sống còn toàn bộ (OS)	
Trung vị (tháng)	15,93 ± 3,9
OS 1 năm (%)	67%
OS 2 năm (%)	32,6%
M1a (tháng)	
M1b (tháng)	7,43 ± 3,34
M1c (tháng)	19,63 ± 8,6
M1d (tháng)	12,43 ± 5,06
Sống còn không bệnh (PFS)	
Trung vị (tháng)	5,4 ± 0,88
PFS 6 tháng	38%
PFS 12 tháng	30,4%

Bảng 4: Ảnh hưởng của một số yếu tố đến sống còn toàn bộ

Đặc điểm	Phân tích đơn biến
LDH máu	0.394
Phân loại di căn xa	0.335
Giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán	0.123
CR+PR+SD so với PD	0.002
CR + PR so với SD + PD	0.106

Bảng 5: Các AEs được ghi nhận

Pembrolizumab (n = 22)		
AE độ 3, 4		0 (0)
Phản ứng da		3 (13,64)
Mệt mỏi	Độ 1 (%)	3 (13,64)
	Tổng cộng (%)	3 (13,64)
Tiêu lỏng	Độ 1 (%)	1 (4,54)
	Tổng cộng (%)	1 (4,54)
Giảm bạch cầu hạt	Độ 1 (%)	2 (9,09)
	Độ 2 (%)	1 (4,54)
	Tổng cộng (%)	6 (11,76)
Thiếu máu	Độ 1 (%)	2 (9,09)
	Tổng cộng (%)	2 (9,09)
Tăng men gan	Độ 1 (%)	1 (4,54)
	Độ 2 (%)	1 (4,54)
	Tổng cộng (%)	2 (9,09)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận bệnh nhân melanôm tiến xa di căn có điều trị bằng pembrolizumab từ 1/2018 và ghi nhận được 22 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, với trung vị thời gian theo dõi là 15,63 tháng. Trường hợp theo dõi dài nhất là 37 tháng, ngắn nhất là 0,6 tháng. Đa số bệnh nhân đều ghi nhận được tình trạng bệnh tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tuy nhiên có 4 trường hợp (18,18%) mất dấu trong quá trình theo dõi. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nam giới chiếm ưu thế, tương đồng với đặc điểm dân số từ 2 nghiên cứu KN - 002, 006 và từ các nghiên cứu đời thực ở Đức, Pháp, Mỹ. Trung vị tuổi là 53 tuổi, trẻ hơn

các nghiên cứu khác với trung vị tuổi thường trên 60. Ngoài ra, chỉ có 3 trường hợp (9,1%) được đánh giá ECOG = 1, trong khi tỉ lệ này ở các nghiên cứu khác là 20 - 40%. Tuy có 3 nhóm bệnh nhân được ghi nhận thông tin nhưng nhóm được chẩn đoán di căn xa chiếm ưu thế (81,8%), sự chênh lệch này gây khó khăn cho việc phân tích sống còn và hiệu quả điều trị ở nhóm IIIC/tái phát không phẫu thuật được. Trong 18 trường hợp được chẩn đoán di căn xa, di căn tạng không phải hệ thần kinh trung ương thường gặp nhất, chiếm 38,9% và chúng tôi có thu nhận 3 trường hợp di căn hệ thần kinh trung, nhóm dân số bị loại ở hai nghiên cứu KN - 002 và KN - 006. Cuối cùng, chúng tôi chỉ ghi nhận được thông tin về chỉ số LDH trước điều trị trong 40% các trường hợp, trong đó có 3 trường hợp (13,6%) có tăng LDH máu (> 248 U/L) trong khi ở các nghiên cứu khác, tỉ lệ này lần lượt là từ 2 - 20% và 23 - 50%.

Nghiên cứu này ghi nhận trung vị OS 15,93 tháng, thấp hơn nhiều so với dữ liệu từ KN - 001 (22 tháng), KN - 006 (32,7 tháng) hay từ các dữ liệu từ các nghiên cứu đời thực ở Mỹ (19,4 - 30 tháng), Đức (30,5 tháng), Pháp (32,6 tháng) [5 - 9]. Tương tự, tỉ lệ OS tại thời điểm 1 năm và 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn toàn bộ các nghiên cứu kể trên. Tuy nhiên có thể nhận thấy trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân được đánh giá bệnh ổn định (44,4%) và tỉ lệ đáp ứng chỉ là 27,8%. Gần đây, phân tích 7 năm từ nghiên cứu KN - 006 cho thấy nhóm bệnh nhân đạt đáp ứng khách quan (CR, PR) cho kết cục sống còn (OS, PFS) tốt hơn hẳn nhóm được đánh giá bệnh ổn định với tỉ lệ OS tại thời điểm 7 năm ở 3 nhóm này lần lượt là 89,3%, 64,8%, 30,7% [8]. Mặc dù vậy, tỉ lệ OS tại thời điểm 1 năm trong nghiên cứu này cũng cao hơn hẳn mức 25%, thời điểm trước khi kỷ nguyên miễn dịch xuất hiện [10]. Trong điều trị ung thư, việc quản lý các bệnh lý đi kèm như các bệnh mạn tính không lây, tình trạng nhiễm trùng cũng rất quan trọng trong việc duy trì chất lượng cuộc sống cũng như tăng hiệu quả điều trị. Việc kiểm soát không tốt các vấn đề đi kèm này cộng với việc cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn có thể là lý do ảnh hưởng tới tính chính xác của phân tích sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi. Ngược lại, trung vị PFS là 5,4 tháng và tỉ lệ PFS tại thời điểm 1 năm 30,4%, khá tương đồng với các nghiên cứu đời thực

khác và phù hợp với tỉ lệ bệnh nhân được đánh giá bệnh ổn định khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi. Điểm chung của các nghiên cứu đời thực so với thử nghiệm lâm sàng là đều cho kết cục sống còn xấu hơn, đặc biệt là PFS. Điều này khá dễ hiểu do dân số nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng được tuyển chọn kỹ càng cũng như quá trình đánh giá bệnh được chuẩn hóa. Ngược lại, thực tế lâm sàng chúng ta sẽ thu nhận những nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu hơn (di căn não chưa điều trị, ECOG > 1) hay quá trình điều trị dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân di căn não đạt đáp ứng hoàn toàn sau khi điều trị với pembrolizumab 14 chu kỳ, tuy nhiên đáp ứng này xuất hiện sau khi bệnh nhân đã ngưng điều trị 3 tháng và hiện vẫn chưa ghi nhận tình trạng tái phát. Điều này phù hợp với quan sát từ các thử nghiệm trước đi khi một bệnh nhân vẫn có thể đạt đáp ứng hoàn toàn ngay cả khi đã ngưng sử dụng pembrolizumab và hiệu quả của nhóm thuốc này là rất bền vững, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân điều trị pembrolizumab ít nhất 94 tuần. Ngoài ra, trong 5 trường hợp ghi nhận có đáp ứng, chúng tôi ghi nhận có 3 bệnh nhân xuất hiện bạch biến. Trong đó một bệnh nhân đã có bạch biến trước đó, hai bệnh nhân còn lại xuất hiện khi sử dụng pembrolizumab ở chu kỳ 2 và 3. Cho đến nay, gần như không có yếu tố nào giúp tiên đoán đáp ứng với pembrolizumab, tuy nhiên y văn từng ghi nhận phản ứng da khi sử dụng pembrolizumab là một dấu chỉ tiên đoán đáp ứng với thuốc [11]. Phân tích đơn biến trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận có sự khác biệt về hiệu quả sống còn giữa nhóm đạt kiểm soát bệnh (CR+PR+SD) so với nhóm bệnh tiến triển ($p = 0.002$). Ngược lại, dữ liệu từ nghiên cứu KN - 006 và các nghiên cứu đời thực gợi ý rằng đáp ứng khách quan với thuốc, nồng độ LDH trước mổ hay chỉ số hoạt động cơ thể ECOG [5, 8]. Cuối cùng, do thời gian theo dõi ngắn và số lượng mẫu nhỏ, ước tính trung vị thời gian đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 9,83 tháng, thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác. Mặc dù ghi nhận hiệu quả trên sống còn thấp hơn so với các dữ liệu đời thực khác, pembrolizumab vẫn cho hiệu quả tốt hơn so với việc sử dụng hóa chất gây độc tế bào ở bước 1. Nghiên cứu năm 2021 tại Bệnh viện Ung Bướu Tp. HCM cho thấy ở nhóm lựa chọn

Hiệu quả và tính an toàn của Pembrolizumab trong điều trị...

hóa chất gây độc tế bào cho điều trị đầu tay, trung vị OS và PFS ở nhóm này là 11,6 tháng và 4,07 tháng so với 15,93 và 5,4 tháng ở nhóm sử dụng pembrolizumab. Chính vì vậy, pembrolizumab vẫn nên là lựa chọn đầu tay trong điều kiện thực tế tại Việt Nam [12].

Pembrolizumab là một thuốc thuộc nhóm thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch, chính vì vậy ngoài các AEs thông thường, trong quá trình theo dõi chúng ta cần ghi nhận thêm các biến cố bất lợi liên quan đến miễn dịch (irAEs). Trong nghiên cứu này ghi nhận hai AE được cho là liên quan đến miễn dịch gồm phản ứng da (bạch biến) và tăng men gan. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được theo dõi chức năng gan, thận, tuyến giáp định kỳ tuy nhiên không ghi nhận bất cứ AEs nào. Ngoài ra, pembrolizumab khá dễ dung nạp khi tất cả AEs được ghi nhận đều ở độ I hoặc II và bệnh nhân đều có thể kiểm soát được.

V. KẾT LUẬN

Mặc dù sống còn toàn bộ thấp hơn so với các nghiên cứu khác, pembrolizumab vẫn cho thấy ưu thế khi điều trị đầu tay so với nhóm thuốc hóa chất gây độc tế bào về hiệu quả điều trị, dung nạp thuốc và khả năng tạo đáp ứng bền vững. Nghiên cứu này đã bổ sung những thông tin hữu ích về bước đầu tình hình điều trị melanôm da tiến xa di căn tại Việt Nam bằng pembrolizumab kể từ khi nhóm thuốc này được Bộ y tế cấp phép vào năm 2017. Tuy nhiên, vẫn cần thời gian theo dõi lâu dài với cỡ mẫu lớn hơn, cũng như thiết kế nghiên cứu phù hợp để có thể đánh giá rõ ràng lợi ích và tính an toàn của loại thuốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013; 499(7457): 214-218.
2. Li H, van der Merwe PA, Sivakumar S. Biomarkers of response to PD-1 pathway blockade. *Br J Cancer*. 2022; 126(12): 1663-1675.
3. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022; 33(9): 929-938.
4. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 11-19.
5. Liu FX, Ou W, Diede SJ, Whitman ED. Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(30): e16542.
6. Mohr P, Scherrer E, Assaf C, Bender M, Berking C, Chandwani S, et al. Real-World Therapy with Pembrolizumab: Outcomes and Surrogate Endpoints for Predicting Survival in Advanced Melanoma Patients in Germany. 2022; 14(7): 1804.
7. Casarotto E, Chandwani S, Mortier L, Dereure O, Dutriaux C, Dalac S, et al. Real-world effectiveness of pembrolizumab in advanced melanoma: analysis of a French national clinicobiological database. *Immunotherapy*. 2021; 13(11): 905-916.
8. Robert C, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Grob J-J, Schachter J, et al. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; JCO.22.01599.
9. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *Jama*. 2016; 315(15): 1600-9.
10. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014; 383(9919): 816-27.
11. Bottlaender L, Amini-Adle M, Maucourt-Boulch D, Robinson P, Thomas L, Dalle S. Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(9): 2096-2105.
12. Nguyen LHD, Điều trị toàn thân melanôm da giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn. 2021.