

## BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PEMBROLIZUMAB KẾT HỢP VỚI HÓA TRỊ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN TÁI PHÁT - DI CĂN

Nguyễn Hà Gia Hưng<sup>1</sup>, Lê Tuấn Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Nhật<sup>1</sup>, Châu Đỗ Trường Vi<sup>1</sup>, Đào Nguyễn Hằng Nguyên<sup>1</sup>, Võ Kiến Thái<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Hóa - Xạ trị, Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy, Hồ Chí Minh, Việt Nam.

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Ung thư thực quản là một loại bệnh lý thường gặp tại Châu Á và Việt Nam. Bệnh tiên lượng xấu, đặc biệt là ở giai đoạn tái phát, di căn. Điều trị ung thư thực quản giai đoạn này trong một thời gian dài vẫn là hoá trị toàn thân dựa trên nhóm platinum và 5FU với hiệu quả còn nhiều hạn chế. Gần đây, sự ra đời của liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là pembrolizumab-kháng thể kháng PD1 đã cho thấy hiệu quả vượt trội trên nhiều loại ung thư, bao gồm ung thư thực quản. Tuy nhiên, hiệu quả của thuốc khi phối hợp với hoá trị tại Việt Nam vẫn chưa có nhiều dữ liệu. Do đó, nghiên cứu này nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị toàn thân kết hợp với Pembrolizumab trong điều trị ung thư thực quản tái phát - di căn.

**Đối tượng, phương pháp:** Hồi cứu mô tả loạt ca. Chọn ngẫu nhiên 21 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản giai đoạn tái phát/di căn bằng giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh và được điều trị toàn thân kết hợp Pembrolizumab tại Khoa Hóa Xạ Trị - Trung Tâm Ung Bướu - Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/01/2022 - 31/03/2025.

**Kết quả:** Độ tuổi trung bình là 62 tuổi. 33,3% bệnh nhân được chẩn đoán di căn xa tại thời điểm điều trị. 80% bệnh nhân điều trị bước 1. Trung vị thời gian sống còn bệnh không tiến triển 9,5 tháng. Sau 3 tháng, tỷ lệ bệnh ổn định là 47%; tỷ lệ đáp ứng là 33%. Độc tính huyết học thường gặp nhất là giảm bạch cầu hạt 41,2%. Mức độ độc tính chủ yếu là độ 1 và độ 2.

**Kết luận:** Phác đồ điều trị toàn thân kết hợp với Pembrolizumab mang lại hiệu quả như mong đợi so với các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu đời thực trên bệnh nhân Châu Á ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tái phát, di căn.

**Từ khóa:** Ung thư thực quản giai đoạn tái phát/di căn, liệu pháp miễn dịch, phác đồ Platinum - Fluoropyrimidine - Pembrolizumab, độc tính pembrolizumab.

### ABSTRACT

#### INITIAL ASSESSMENT THE EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB IN THE TREATMENT OF RECURRENT - METASTATIC ESOPHAGEAL CANCER

Nguyen Ha Gia Hung<sup>1</sup>, Le Tuan Anh<sup>1</sup>, Nguyen Quang Nhat<sup>1</sup>, Chau Do Truong Vi<sup>1</sup>, Dao Nguyen Hang Nguyen<sup>1</sup>, Vo Kien Thai<sup>1</sup>

**Background:** To evaluate the efficacy of Pembrolizumab in the treatment of recurrent - metastatic esophageal cancer at Cancer Center - Cho Ray hospital from 01/01/2023 to 31/03/2025.

**Methods:** A retrospective descriptive case series. A total of 21 patients diagnosed with recurrent/metastatic esophageal cancer through histopathology and imaging diagnosis were selected and received systematic treatment in combined with Pembrolizumab at Cancer Center - Chợ Rẫy Hospital from January 1, 2023, to March 31, 2025.

**Results:** The median age was 62 years. At the time of treatment, distant metastases were identified in 33.3% of patients. Pembrolizumab was administered as a first-line treatment in 80.9% of cases. The median progression-free

Ngày nhận bài: 16/6/2025. Ngày chỉnh sửa: 03/8/2025. Chấp thuận đăng: 13/8/2025

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hà Gia Hưng. Email: nhghung@gmail.com. ĐT: 0978404343

**Bước đầu đánh giá hiệu quả pembrolizumab kết hợp với hóa trị...**

survival was 9.5 months. At 3 months, the disease control rate was 47%, and the response rate was 33%. The most frequent hematologic toxicity was neutropenia, occurring in 41.2% of patients. The toxicity was mostly grade 1 and grade 2.

**Conclusion:** The systematic treatment in combine with Pembrolizumab demonstrated expected efficacy compared to clinical studies and real-world data in Asian patients with recurrent, metastatic esophageal cancer.

**Keywords:** Recurrent/Metastatic Esophageal Cancer, Immunotherapy, Platinum–Fluoropyrimidine plus Pembrolizumab Regimen, Pembrolizumab-related toxicities.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Tỷ lệ tử vong của ung thư thực quản là thứ sáu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên toàn cầu [1]. Bệnh nhân mắc ung thư thực quản thường được chẩn đoán ở giai đoạn di căn tiến xa hoặc tái phát. Giai đoạn này không có khả năng phẫu thuật triệt để và điều trị chủ yếu nhằm kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống. Hóa trị nền tảng dựa trên platinum và fluoropyrimidine, tuy nhiên, hiệu quả điều trị không cao. Sự ra đời của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như pembrolizumab - kháng thể đơn dòng kháng PD-1, đã mở ra những cách điều trị mới, đặc biệt là khi được sử dụng cùng với hóa trị. Nghiên cứu KEYNOTE-590 đã chứng minh rằng khi sử dụng pembrolizumab kết hợp hóa trị ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến xa, có sự cải thiện đáng kể về thời gian sống toàn bộ và tỷ lệ đáp ứng. Tuy nhiên, dữ liệu về thực hành lâm sàng ở Việt Nam chưa nhiều. Do đó, để xác định phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh nhân, nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ hoá trị kết hợp với pembrolizumab thông qua đánh giá sống còn bệnh không tiến triển, tỷ lệ đáp ứng và đánh giá độc tính của điều trị

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản giai đoạn tái phát/di căn bằng giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh và được điều trị toàn thân bằng phác đồ hoá chất có có kết hợp với pembrolizumab tại Khoa Hóa Xạ Trị - Trung Tâm Ung Bướu - Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/01/2023 - 31/03/2025.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca, theo dõi dọc đánh giá sống còn không bệnh.

Thời gian điều trị: đến khi bệnh tiến triển hay tác dụng phụ không chấp nhận được

**2.3. Xử lý số liệu**

Số liệu được thu thập thông qua biên bản hội chẩn khoa, nhập liệu bằng EXCEL và xử lý bằng STATA 17. Dùng phương pháp Kaplan Meier để tính thời gian sống còn bệnh không tiến triển.

**III. KẾT QUẢ**

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, có tổng số 21 bệnh nhân được điều trị với phác đồ hoá chất kết hợp với pembrolizumab. Năm 2023 có 06 bệnh nhân, năm 2024 có 13 bệnh nhân. Ba tháng đầu năm 2025 chúng tôi có 02 bệnh nhân tham gia điều trị. Độ tuổi trung bình mắc bệnh là 62 tuổi, toàn bộ là nam giới với loại giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gai. Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn tái phát/ không thể điều trị triệt để lúc bắt đầu điều trị. 80,9% bệnh nhân điều trị với bước 1 (Bảng 1). Xét nghiệm PDL1 không được thực hiện thường quy, chỉ 48% bệnh nhân được thực hiện.

**Bảng 1:** Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

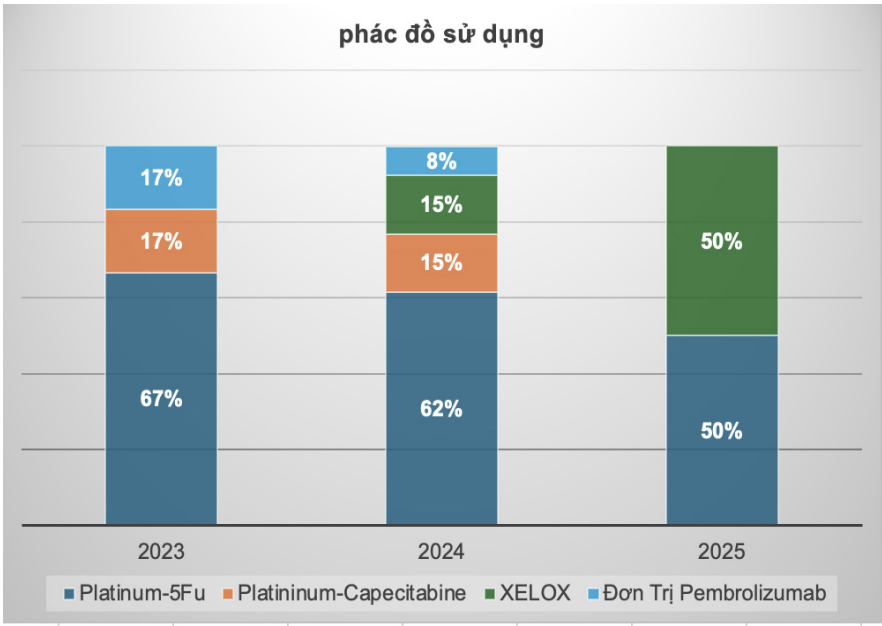
|                                              |                 |
|----------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tuổi (Năm trung bình ± Độ lệch chuẩn)</b> | <b>62 ± 6,2</b> |
| Giới, N (%)                                  |                 |
| Nam                                          | 21 (100)        |
| Giải phẫu bệnh, N (%)                        |                 |
| Carcinoma tế bào gai                         | 21 (100)        |
| Giai đoạn bệnh, N (%)                        |                 |
| Tái phát/Không thể điều trị triệt để         | 14 (66,7)       |
| Di căn xa mới phát hiện                      | 7 (33,3)        |
| Bước điều trị                                |                 |
| Bước 1                                       | 17 (80,9)       |
| Bước 2                                       | 3 (14,3)        |
| Bước 3                                       | 1 (4,8)         |

Bước đầu đánh giá hiệu quả pembrolizumab kết hợp với hóa trị...

Trong số bệnh nhân có thực hiện xét nghiệm PDL1, 80% có kết quả dương tính (Bảng 2). Đa số bệnh nhân được điều trị cùng với phác đồ hoá chất Platinim-5FU, phác đồ XELOX dần được sử dụng nhiều hơn (Biểu đồ 1). Có 33% bệnh nhân có đáp ứng điều trị, tỷ lệ bệnh ổn định là 47% (Bảng 3).

Bảng 2: Xét nghiệm PDL1

| Kết quả    | N (%)    |
|------------|----------|
| Dương tính | 8 (80%)  |
| Âm tính    | 2 (20%)  |
| Tổng       | 10 (100) |



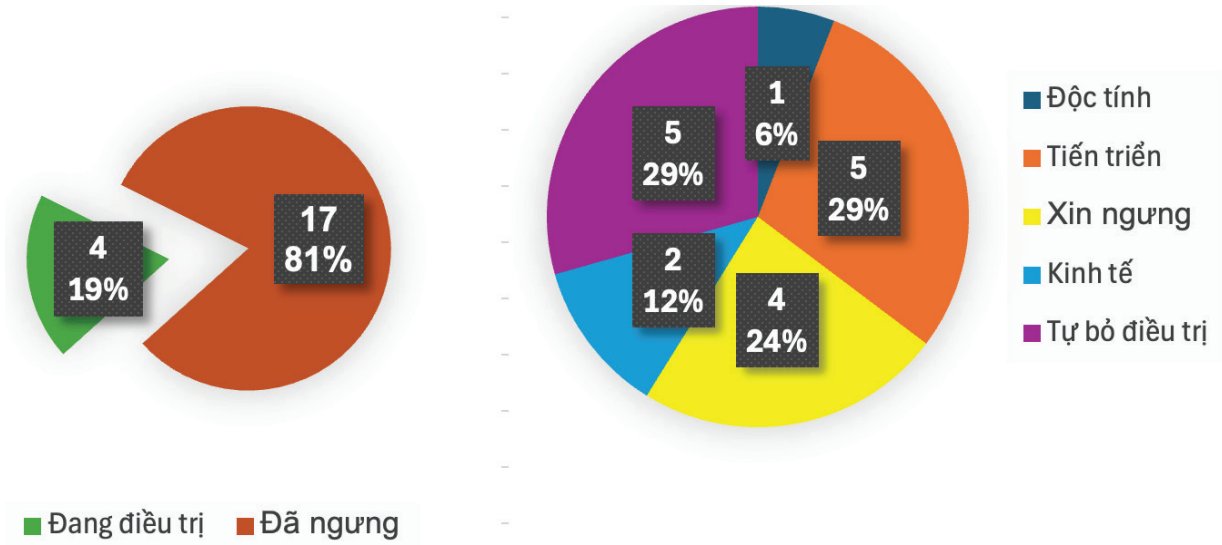
Biểu đồ 1: Tình hình xét nghiệm PDL1

Bảng 3: Tình trạng đáp ứng

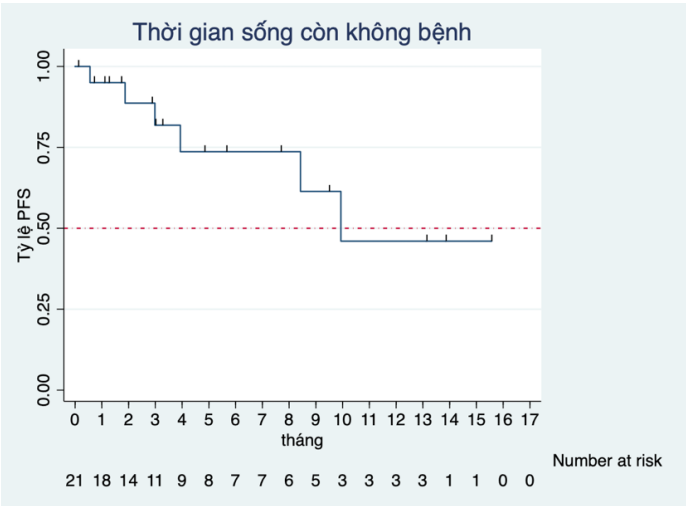
| Tình trạng    | N  | %  |
|---------------|----|----|
| Chưa đánh giá | 6  | 29 |
| Có đánh giá   | 15 | 71 |
| Đáp ứng       |    |    |
| Ổn định       | 7  | 47 |
| Có đáp ứng    | 5  | 33 |
| Tiến triển    | 3  | 20 |

81% bệnh nhân đã ngưng điều trị, chủ yếu là do bệnh tiến triển và bệnh nhân tự ngưng điều trị (Biểu đồ 2). Trung vị PFS của bệnh nhân trong nghiên cứu là 9,5 tháng (Biểu đồ 3). Tỷ lệ ngưng điều trị không do bệnh tiến triển của phác đồ phối hợp PF cao hơn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê (Bảng 4).

*Bước đầu đánh giá hiệu quả pembrolizumab kết hợp với hóa trị...*



**Biểu đồ 2:** Tình hình điều trị đến hết tháng 5/2025



**Biểu đồ 3:** Kết quả PFS

**Bảng 4:** Tỷ lệ ngưng do tác dụng phụ

| Biến số       | Do bệnh tiến triển | Không do bệnh tiến triển | Tổng      |
|---------------|--------------------|--------------------------|-----------|
| Phối hợp PF   | 3 (27,3%)          | 8 (72,7%)                | 11 (100%) |
| Phối hợp khác | 2 (33,3%)          | 4 (66,7%)                | 6 (100%)  |
| Tổng          | 5 (29,4%)          | 12 (70,6%)               | 17 (100%) |
| P > 0,05      |                    |                          |           |

**IV. BÀN LUẬN**

Độ tuổi trung vị của nhóm nghiên cứu là 62 tuổi, thấp hơn độ tuổi trung vị ở các nước phương Tây (khoảng 68 tuổi) [1], tuy nhiên phù hợp với xu

hướng dịch tễ học tại Đông Á, nơi tuổi khởi phát bệnh thường trẻ hơn [2]. Tại Trung Quốc và Nhật Bản, độ tuổi trung vị trong các nghiên cứu thường dao động từ 60 - 64 tuổi [3, 4]. Toàn bộ bệnh nhân

## ***Bước đầu đánh giá hiệu quả pembrolizumab kết hợp với hóa trị...***

trong nghiên cứu có giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gai. Điều này một lần nữa phản ánh mô hình bệnh học tại khu vực Châu Á khác với các nước phương Tây (chủ yếu carcinoma tuyến. Các yếu tố nguy cơ cao tại Châu Á đã được ghi nhận bao gồm tỷ lệ hút thuốc, sử dụng rượu cao, tiêu thụ thực phẩm chứa nitrosamine và yếu tố di truyền liên quan đến chuyển hóa chất gây ung thư [5].

Trong nghiên cứu này, 66,7% bệnh nhân ghi nhận tái phát sau điều trị triệt để trước đó, trong khi đó 33,3% được chẩn đoán di căn từ đầu. Kết quả này khác với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khác [6], nơi di căn de novo chiếm ưu thế. Bệnh viện Chợ Rẫy với đặc thù là một bệnh viện đa khoa, vấn đề điều trị ung thư thực quản được phối hợp chặt chẽ giữa Ngoại khoa và Ung Bướu. Từ 2015 - 2022 bệnh viện thực hiện kỹ thuật phẫu thuật cắt thực quản qua nội soi cho hơn 500 bệnh nhân. Do số lượng bệnh nhân theo dõi định kỳ sau phẫu thuật và hoá xạ trị triệt để cao nên cơ hội phát hiện sớm bệnh tiến triển cũng tăng theo. Theo báo cáo khác tại Bệnh viện Chợ Rẫy [7], tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa lên đến 45,6%. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ tái phát trong 5 năm đầu ung thư thực quản cao. Điều này cho thấy, điều trị ung thư thực quản vẫn là một thách thức lớn.

80,9% bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị phối hợp pembrolizumab ngay từ bước một dựa trên kết quả sống còn vượt trội từ thử nghiệm KEYNOTE-590 (Giảm 29% tử vong trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai. Trung vị OS 5 năm kéo dài 12,6 so với 9,8 tháng ở nhóm chứng) [8]. Một nghiên cứu đời thực khác tại Nhật Bản cũng ghi nhận hơn 78% bệnh nhân đủ điều kiện nhận miễn dịch bước một [9]. Thực hành lâm sàng của chúng tôi phù hợp với cập nhật hướng dẫn điều trị từ ESMO, NCCN và ASCO. Tỷ lệ điều trị bước một cao nhưng xét nghiệm PDL1 chưa được thực hiện một cách thường quy và rộng rãi. Trên thực tế, việc lựa chọn bệnh nhân còn hạn chế do gánh nặng chi phí, thời gian chờ kết quả. Chỉ 48% bệnh nhân trong nghiên cứu được xét nghiệm PD-L1, tỷ lệ dương tính PD-L1 đạt 80%. Tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu đời thực cũng như nghiên cứu phân tích gộp tại Châu Á (50-60%). Các phân tích gộp gần đây của tác giả Wu, tác giả Huang và cộng sự đã chỉ ra rằng bệnh nhân châu Á có xu hướng có tỷ lệ PD-

L1 cao hơn và bộc lộ PD-L1 cũng là một yếu tố tiên lượng xấu làm giảm tỷ lệ sống còn toàn bộ [10, 11].

Thực hành lâm sàng của chúng tôi, phác đồ hóa trị phối hợp phổ biến nhất được sử dụng là PF (platinum - 5-fluorouracil), hiện được xem là phác đồ tiêu chuẩn phối hợp với pembrolizumab trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tái phát - di căn. Mặc dù đã được chứng minh có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng, phác đồ này ghi nhận tỷ lệ không dung nạp tương đối cao trong thực hành lâm sàng tại Chợ Rẫy. Cụ thể, 72,7% bệnh nhân phải ngưng điều trị vì những lý do không do tiến triển bệnh. Tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê nhưng đây có thể xem là một yếu tố cân nhắc chọn lựa phác đồ điều trị. Ngoài bất tiện trong việc đặt và theo dõi buồng tiêm dưới da, phác đồ PF đòi hỏi sự theo dõi sát để phát hiện và xử trí sớm các tác dụng phụ. Sau thời đầu điều trị phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ PF, chúng tôi bắt đầu có xu hướng sử dụng các phác đồ thay thế có hiệu quả tương đương và đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam và NCCN, như phác đồ platinum - capecitabine, XELOX hoặc đơn trị liệu trong các trường hợp bước hai đối với bệnh nhân có biểu hiện dương tính với PD-L1.

Trung vị thời gian sống không tiến triển (PFS) trong nghiên cứu này đạt 9,5 tháng, cao hơn so với 6,3 tháng được báo cáo trong thử nghiệm ngẫu nhiên pha III KEYNOTE-590. Phân tích phân nhóm theo khu vực địa lý trong KEYNOTE-590 cũng cho thấy bệnh nhân châu Á có xu hướng đáp ứng tốt hơn với điều trị, với trung vị PFS khoảng 7,0 tháng - cao hơn so với nhóm bệnh nhân phương Tây. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các số liệu ghi nhận trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam, bao gồm bệnh viện Ung Bướu TP.HCM (PFS trung vị 6,0 tháng) và bệnh viện K Hà Nội (7,9 tháng). Đồng thời, trung vị PFS 9,5 tháng cũng tương đương với dữ liệu từ các nghiên cứu đời thực tại khu vực châu Á, điển hình là nghiên cứu tại 8 trung tâm y khoa lớn của Nhật Bản (9,7 tháng), cũng như nghiên cứu của tác giả Yulin và cộng sự tại Trung Quốc (10,8 tháng) [12] hay Wang [13] (12 tháng). Tuy cỡ mẫu còn ít nhưng dữ liệu này góp phần củng cố giá trị thực tiễn của liệu pháp hóa trị toàn thân kết hợp pembrolizumab trong điều trị ung thư thực quản tái phát - di căn trong nhóm bệnh nhân người châu Á.

## ***Bước đầu đánh giá hiệu quả pembrolizumab kết hợp với hóa trị...***

Có nhiều giả thuyết được đưa ra để lý giải việc bệnh nhân châu Á đáp ứng tốt hơn với liệu pháp miễn dịch. Dữ liệu từ TCGA và các phân tích phiên mã tại Úc cho thấy bệnh nhân châu Á có mức độ xâm nhập tế bào lympho trong khối u (TILs) [14] và điểm miễn dịch cao hơn [15], liên quan đến tiên lượng thuận lợi hơn. Ngoài ra, các con đường tín hiệu miễn dịch liên quan đến tế bào T như CD28 và CTLA-4 ít phổ biến hơn ở người châu Á, mật độ tế bào T điều hòa cũng thấp hơn, góp phần vào sự hoạt hóa miễn dịch mạnh mẽ hơn [16]. Bên cạnh đó, sự khác biệt về đột biến gen (ví dụ STK11, TP53, EGFR), gánh nặng nhiễm HBV, môi trường tiếp xúc với vi khuẩn từ sớm và hệ vi sinh vật đường ruột đa dạng hơn cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện đáp ứng với các liệu pháp PD-1/PD-L1 [17]. Những yếu tố này giúp củng cố giả thuyết rằng bệnh nhân châu Á có thể hưởng lợi nhiều hơn từ liệu pháp miễn dịch so với các quần thể khác. Ngoài các giả thuyết, y văn cũng cho thấy bệnh nhân châu Á đạt được lợi ích sống còn cao hơn khi điều trị bằng pembrolizumab. Trong một phân tích gộp và hồi quy của Peng và cộng sự [18] (26 nghiên cứu pha III với hơn 15.000 bệnh nhân mắc các loại ung thư tiến xa), pembrolizumab kéo dài đáng kể thời gian sống còn toàn bộ ở bệnh nhân châu Á so với bệnh nhân ngoài châu Á, với tỉ số nguy cơ là 0,87 (KTC 95%: 0,76 - 0,99;  $p = 0,0391$ ). Dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống không tiến triển, xu hướng vẫn nghiêng về phía bệnh nhân châu Á (HR: 0,93;  $p = 0,2391$ ). Các thử nghiệm lâm sàng khác góp phần vào kết quả này gồm KEYNOTE-181 và KEYNOTE-590, kết quả đều tốt hơn ở phân nhóm châu Á. Trong số 71% bệnh nhân đã được đánh giá đáp ứng điều trị, tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) của chúng tôi đạt 33%. Kết quả này tương đồng với dữ liệu báo cáo từ một số cơ sở trong nước như Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM (29%) và Bệnh viện K (46,8%). Sự tương đồng bước đầu cho thấy hiệu quả điều trị nhất quán của pembrolizumab trên thực hành lâm sàng tại Việt Nam. Các kết quả trên góp phần khẳng định vai trò của pembrolizumab trong dân số châu Á và mở tiềm năng nghiên cứu, cá thể hóa điều trị miễn dịch theo đặc điểm chủng tộc - di truyền.

Ghi nhận độc tính trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn như KEYNOTE-590 và KEYNOTE-181. Tỷ lệ giảm hemoglobin (33,3%) và giảm bạch cầu hạt (41,2%) trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương hoặc thấp hơn so với KEYNOTE-590 (lần lượt là 39% và 34%). Tuy nhiên, khi so sánh với dữ liệu trong nước từ Bệnh viện K, tỷ lệ giảm bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (lần lượt là 41,2% - 27,7% và 22,2% - 14,9%). Tuy nhiên, mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ ở mức chấp nhận được: 11,1% giảm bạch cầu hạt và tiểu cầu là độ 3 - 4, thấp hơn so với tỷ lệ độc tính độ  $\geq 3$  trong KEYNOTE-590. Ngoài huyết học, các tác dụng phụ khác như tăng men gan (5,6%), tăng creatinin (5,6%) và suy giáp (7,1%) được ghi nhận ở mức độ thấp và chủ yếu ở độ 1 - 2, tương tự với các nghiên cứu đời thực tại Trung Quốc của tác giả Lin và nhóm bệnh nhân Nhật Bản trong KEYNOTE-590. Cụ thể, tỷ lệ tăng AST/ALT trong nghiên cứu của chúng tôi (5,6%) gần giống với Trung Quốc (7,8%) và Nhật Bản (5,3%), trong khi suy giáp cũng tương đương (7,1% so với 3,9% và không có độc tính độ  $\geq 3$ ).

## **V. KẾT LUẬN**

Kết quả điều trị trong nghiên cứu cho thấy hiệu quả đạt được phù hợp với kỳ vọng từ nghiên cứu lâm sàng KEYNOTE-590, đồng thời tương đồng với dữ liệu thực tế tại châu Á. Tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống không tiến triển phản ánh lợi ích của liệu pháp pembrolizumab kết hợp hóa trị trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tái phát, di căn. Độc tính ghi nhận chủ yếu là các tác dụng phụ huyết học mức độ nhẹ đến trung bình, tương đương với các dữ liệu trong và ngoài nước, và có thể quản lý được trong thực hành lâm sàng.

## **Tuyên bố về xung đột lợi ích**

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

## **Tuyên bố về y đức**

Nghiên cứu của chúng tôi có sự đồng ý của người bệnh và tuân thủ đúng theo tiêu chuẩn đạo đức y học nghiên cứu trên con người.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol.* 2020; 11(2): 55-64.
2. Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond).* 2021; 41(10): 1037-1048.
3. Hsieh CC, Hsu HS, Li AF, Chen YJ. Clinical relevance of PD-L1 and PD-L2 overexpression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2018; 10(7): 4433-4444.
4. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019; 20(11): 1506-1517.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.
6. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2022; 33(10): 992-1004.
7. Bùi Đức Ái. Kết quả dài hạn của phẫu thuật nội soi cắt thực quản với nạo hạch 3 vùng điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Chợ Rẫy. *VMJ.* 27 Tháng Sáu 2023; 527(1B).
8. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol.* 2019; 15(10): 1057-1066.
9. Mao W, Xu Y, Liu J, Ma S, Zhou X, Chen Q, et al. Pattern of recurrence after curative surgery in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A 6-year experience with 1,020 patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15\_suppl): e14557-e14557.
10. Huang B, Chen L, Bao C, Sun C, Li J, Wang L, et al. The expression status and prognostic significance of programmed cell death 1 ligand 1 in gastrointestinal tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 2617-25.
11. Wu P, Wu D, Li L, Chai Y, Huang J. PD-L1 and Survival in Solid Tumors: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0131403.
12. Lin Y, Shen W, Ye J, Luo H, Zhang X, Xu Y, et al. Effectiveness and safety of first-line pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced/recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China: a real-world multicenter study. *Ther Adv Med Oncol.* 2024; 16: 17588359241297092.
13. Wang HC, Huang X, Chen J, Li Y, Cong Y, Qu BL, et al. Long-term efficacy and predictors of pembrolizumab-based regimens in patients with advanced esophageal cancer in the real world. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(41): 5641-5656.
14. Bie F, Tian H, Sun N, Zang R, Zhang M, Song P, et al. Comprehensive analysis of PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, and tumor microenvironment in LUAD: differences between Asians and Caucasians. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 229.
15. Chen CH, Lu YS, Cheng AL, Huang CS, Kuo WH, Wang MY, et al. Disparity in Tumor Immune Microenvironment of Breast Cancer and Prognostic Impact: Asian Versus Western Populations. *Oncologist.* 2020; 25(1): e16-e23.
16. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, Earle S, Ruff L, Pettinger K, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut.* 2015; 64(11): 1721-31.
17. Schabath MB, Welsh EA, Fulp WJ, Chen L, Teer JK, Thompson ZJ, et al. Differential association of STK11 and TP53 with KRAS mutation-associated gene expression, proliferation and immune surveillance in lung adenocarcinoma. *Oncogene.* 2016; 35(24): 3209-16.
18. Peng SH, Lin CH, Chen IC, Shen YC, Chang DY, Chen TW, et al. Disparity in survival benefits of pembrolizumab between Asian and non-Asian patients with advanced cancers: A systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Med.* 2023; 12(19): 20035-20051.