

PEMBROLIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ TẾ BÀO VÂY VÙNG ĐẦU CỔ TÁI PHÁT, DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Mạnh Duy¹, Nguyễn Tuấn Khôi², Trần Trí Dũng³,
Trần Anh Thùy Dương⁴, Lương Hoàng Tiên⁵, Mã Nghi Hải⁶

1.2.3.4.5.Bệnh viện ung bướu thành phố Hồ Chí Minh

6.Bệnh viện Vinmec Central Park

<https://doi.org/10.60137/tmhvn.v71i75.271>

TÓM TẮT

Mở đầu: Pembrolizumab là một thuốc chặn chốt kiểm miễn dịch PD-1, đã được chấp thuận trong điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư tế bào vảy vùng đầu cổ (HNSCC) tái phát/di căn, giúp cải thiện thời gian sống còn toàn bộ. Hiện nay, dữ liệu điều trị phác đồ này tại Việt Nam còn hạn chế.

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, thời gian điều trị và độc tính từ dữ liệu thực tế của bệnh nhân HNSCC tái phát/di căn điều trị bước một phác đồ có Pembrolizumab tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca. Gồm 24 trường hợp được chẩn đoán HNSCC tái phát hoặc di căn được điều trị bước một với Pembrolizumab (kết hợp hóa trị hoặc đơn trị CPS $\geq$ 1), từ 2 chu kỳ trở lên tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/08/2023 đến 01/05/2025.

Kết quả: Đa số BN là nam, hút thuốc lá (2/3 BN), tuổi trung bình là 56,1 và lớn nhất 88 tuổi. Tỷ lệ BN ECOG 2 là 16,7%. Có 79,2% BN được xét nghiệm PD-L1 và 70,9% BN có CPS $\geq$ 1. Tỷ lệ BN phát hiện giai đoạn IVc khi chẩn đoán lần đầu chiếm 16,7%. Về lựa chọn phác đồ điều trị, có 1 BN điều trị Pembrolizumab đơn trị. Trong số 23 BN điều trị Pembrolizumab kết hợp hóa trị, phác đồ bộ đôi chứa Cisplatin chiếm 39,1%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 47%. Trung vị thời gian điều trị là 7 tháng (95% CI: 5,1-8,9 tháng). Về độc tính, có 8,3% BN giảm bạch cầu hạt độ 3 và 4,2% BN thiếu máu độ 2. Nôn ói, viêm gan độ 1-2 cùng chiếm 12,5%. Suy thận độ 3 có 1 BN và có 1 BN suy giáp độ 1.

Kết luận: Dữ liệu sớm của phác đồ có Pembrolizumab trong điều trị bước một HNSCC tái phát/di căn tại Bệnh viện Ung bướu TP HCM cho thấy đáp ứng cao hơn và thời gian điều trị kéo dài hơn. Tuy nhiên, cần mở rộng nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và

theo dõi lâu dài để có bức tranh toàn cảnh và đầy đủ về hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp miễn dịch trên thực tế.

Từ khoá: Ung thư vùng đầu cổ tế bào vảy, tái phát/ di căn, liệu pháp miễn dịch.

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Mạnh Duy

ĐT: 0392537308

Email: Mdnguyenmanhduy@gmail.com

Nhận bài: 23/9/2025

Ngày nhận phản biện: 17/11/2025

Ngày nhận phản hồi: 24/11/2025

Ngày duyệt đăng: 2/12/2025

ABSTRACT

PEMBROLIZUMAB THERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT FOR RECURRENT OR METASTATIC HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Pembrolizumab, a PD-1 immune checkpoint inhibitor, has been approved as a first-line treatment for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), demonstrating improved overall survival. Recently, real data from Vietnam on the use of these regimes remains limited.

Objective: To evaluate overall response rates (ORR), time on treatment (ToT), and toxicities among individuals receiving first-line pembrolizumab therapy for recurrent or metastatic HNSCC at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Methods: We conducted a retrospective case series at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. A total of 24 patients with recurrent/metastatic HNSCC were treated with at least two cycles of first-line pembrolizumab-containing regimens (monotherapy when CPS $\geq$ 1 or in combination with chemotherapy) between August 2023 and May 2025.

Results: Most patients were male, smoking (2/3 cases), with a mean age of 56,1 years (up to 88 years). ECOG performance status 2 was observed in 16,7%. PD-L1 testing was performed in 79,2% of cases, of whom 70,9% had CPS $\geq$ 1. The figure for patients with stage IVc was 16,7% at initial diagnosis. Regarding treatment patterns, a patient received pembrolizumab alone, and 23 individuals received pembrolizumab plus chemotherapy, of which 39,1% were treated with cisplatin-based doublets. The overall response rate was 47%. Median time on treatment was 7 months (95% CI: 5,1–8,9). Notable toxicities included grade 3 neutropenia (8,3%) and grade 2 anemia (4,2%), grade 1–2 nausea/vomiting, and hepatitis occurring

in 12.5% each. One case of grade 3 renal impairment, and one case of grade 1 thyroiditis.

Conclusions: These results represent preliminary data on the effectiveness of first-line pembrolizumab therapy for recurrent/metastatic HNSCC. However, further research with a larger sample size and longer follow-up is needed to support the efficacy and safety of immune regimes in real-world settings.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma, recurrent/metastatic, immunotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vùng đầu cổ là nhóm ung thư thường gặp đứng thứ 7 trên tổng số các loại ung thư (1). Trên 90% các ung thư ở vùng này là ung thư biểu mô tế bào vảy, chủ yếu là nam giới, liên quan đến hút thuốc lá và nhiễm HPV (2). Năm 2024, tại Bệnh viện Ung Bướu Hồ Chí Minh, HNSCC (trừ ung thư vòm hầu) là một trong 20 bệnh lý thường gặp với 3.676 bệnh nhân (BN) mới chẩn đoán (3). Với HNSCC giai đoạn tại chỗ, tại vùng, sau điều trị triệt căn, có trên 50% BN tái phát hoặc di căn. Ở giai đoạn này gồm nhiều thể lâm sàng đa dạng, đòi hỏi điều trị đa mô thức để giải quyết tại chỗ (phẫu thuật hoặc xạ trị) và điều trị toàn thân nhằm kéo dài sống còn và kiểm soát triệu chứng (4). Trước đây, HNSCC tái phát/di căn có thời gian sống còn toàn bộ (OS) khoảng 6-10 tháng với các phác đồ chuẩn như Platin/5FU, Platin/ Docetaxel hay EXTREME (5). Ngày nay, các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như Nivolumab và Pembrolizumab chứng minh hiệu quả và an toàn trong HNSCC

tái phát/di căn (6). Dựa vào kết quả các nghiên cứu như KEYNOTE-012, KEYNOTE-040 và đặc biệt là KEYNOTE-048, từ năm 2019, các hướng dẫn của châu Âu và Hoa Kỳ đã khuyến cáo Pembrolizumab trở thành điều trị bước 1 trong HNSCC tái phát/ di căn giúp cải thiện đáng kể thời gian sống còn khoảng 13 tháng (7). Tại bệnh viện Ung bướu, Pembrolizumab đã đưa vào phác đồ điều trị thực hành: kết hợp với hóa trị hoặc đơn trị (PD-L1 dương tính). Hơn thế nữa, có rất ít báo cáo về HNSCC tái phát/di căn điều trị miễn dịch trong nước. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả phác đồ có Pembrolizumab điều trị bước một HNSCC tái phát/ di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các trường hợp từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán ung thư vùng đầu cổ (hốc miệng, khẩu hầu, hạ hầu, thanh quản) có giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tế bào gai, tái phát hoặc di căn, không thể điều trị khỏi bằng phẫu thuật hay xạ trị, hoặc bệnh tiến triển nhanh sau kết thúc điều trị tại chỗ trước đó 3-6 tháng, được điều trị toàn thân bước 1 với Pembrolizumab: kết hợp với hóa trị hoặc đơn trị khi CPS ≥ 1 , từ 2 chu kỳ trở lên tại Khoa Nội phụ khoa, phổi Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/08/2023 đến 01/05/2025. Tiêu chuẩn loại trừ: BN có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo, di căn não chưa kiểm soát, điều trị thuốc miễn dịch trước đó, không thu thập được đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca. Đánh giá đáp ứng khách quan sau ít nhất 2 chu kỳ đầu. Thời gian điều trị (Time on Treatment – ToT) được định nghĩa là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu phác đồ Pembrolizumab đến thời điểm ngừng điều trị vì bất kỳ nguyên nhân nào bao gồm bệnh tiến triển đối phác đồ, độc tính, tử vong, quyết định của bác sĩ/bệnh nhân, những trường hợp này được tính là event. Những bệnh nhân vẫn đang tiếp tục điều trị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc mất theo dõi khi chưa ghi nhận một trong các biến cố trên được tính là censored. Đánh giá thời gian điều trị theo phương pháp Kaplan – Meier. Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE phiên bản 5.0. Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm điều trị

Từ 01/08/2023 đến 01/05/2025, chúng tôi ghi nhận 41 trường hợp HNSCC điều trị phác đồ có Pembrolizumab bao gồm 33 ca điều trị bước 1 và 8 ca điều trị bước 2. Trong đó chúng tôi phân tích nhóm 24 BN thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh. Tuổi trung bình là 56,1 ($\pm 2,7$), nhỏ nhất 29 tuổi và lớn nhất 88 tuổi.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm điều trị toàn thân bước một

Đặc điểm	N (%)
----------	-------

Giới	Nam	19 (79, 2)
Hút thuốc lá	Có	16 (66, 7)
ECOG	0 - 1	3 (83, 3)
	2	4 (16, 7)
Bệnh kèm	Không có	14 (58, 3)
	1 bệnh	4 (16, 7)
	Từ 2 bệnh trở lên	6 (25)
Độ biệt hóa	Độ 1-2	21 (87, 5)
	Độ 3	3 (12, 5)
Điểm CPS	<1	2 (8,3)
	1-19	9 (37, 6)

	≥ 20	8 (33, 3)
	Không xét nghiem	5 (20, 8)
Bướu nguyên phát	Hốc miệng	8 (33, 3)
	Khẩu hầu	6 (25)
	Hạ hầu	5 (20, 8)
	Thanh quản	4 (16, 7)
	Khác	1 (4,2)
Điều trị trước	Phẫu thuật	16 (58, 3)
	Hóa xạ đồng thời/Xạ trị	15 (62, 5)
	Kháng EGFR	2 (8,3)
	Chưa điều trị	5 (20, 8)

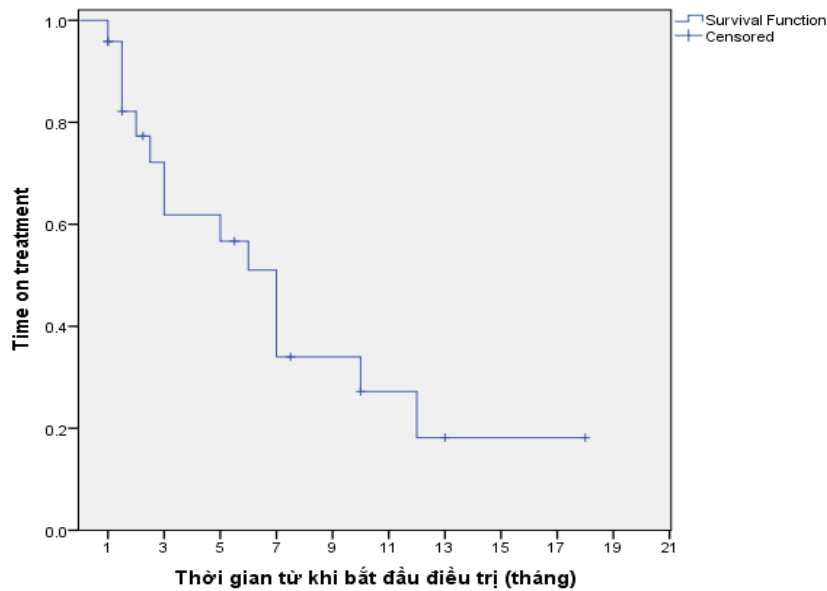
Tình trạng bệnh	Tái phát tại chỗ tại vùng	13 (54, 2)
	Tái phát tại chỗ + di căn xa	5 (20, 8)
	Tái phát di căn xa	1 (4,2)
	Di căn xa	4 (16, 7)
	Tại chỗ tại vùng lan rộng	1 (4,2)
Điều trị Pembrolizu mab	Đơn trị	1 (4,2)
	Kết hợp hóa trị	23 (95, 8)
	Có Carbopl atin	14 (58, 3)
	Có Cisplati n	9 (39, 1)

Chủ yếu là nam giới, hút thuốc lá (2/3 BN) và có ECOG 0-1 (83,3%). Tỷ lệ CPS ≥ 1 là 70,9%. Ung thư hốc miệng chiếm tỷ lệ cao nhất 33,3%. Đa số BN đã trải qua phương pháp điều trị phẫu thuật,

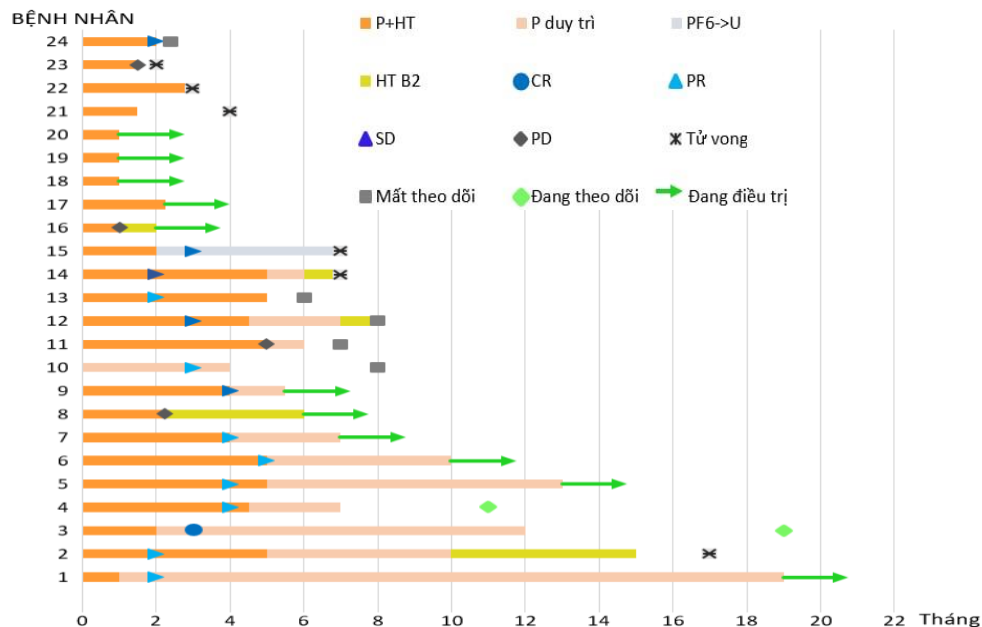
xạ trị, chỉ có 20,9% BN mới chẩn đoán bệnh lần đầu. Phần lớn BN được điều trị Pembrolizumab kết hợp hóa trị bộ đôi (95,8).

3.2. Kết quả điều trị

Trung vị thời gian theo dõi là 6,5 tháng (1-19), có 6/24 BN (25%) ghi nhận biến cố tử vong với thời gian sống còn toàn bộ ngắn nhất 2 tháng và dài nhất 17 tháng (**Biểu đồ 2**).



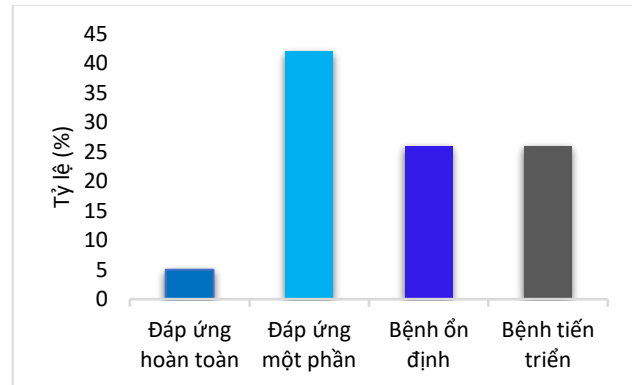
Biểu đồ 1: Thời gian điều trị. Trung vị ToT 7 tháng (95% CI: 5,1-8,9).



Biểu đồ 2: Thời gian điều trị và đáp ứng. Thời gian điều trị bao gồm thời gian P+ HT điều trị Pembrolizumab phối hợp hóa trị bộ đôi, P duy trì là Pembrolizumab đơn trị, PF6 → U là platin và fluorouracil đủ 6 chu kỳ, sau đó duy trì Ufur, HT B2 là hóa trị bước sau. Đánh

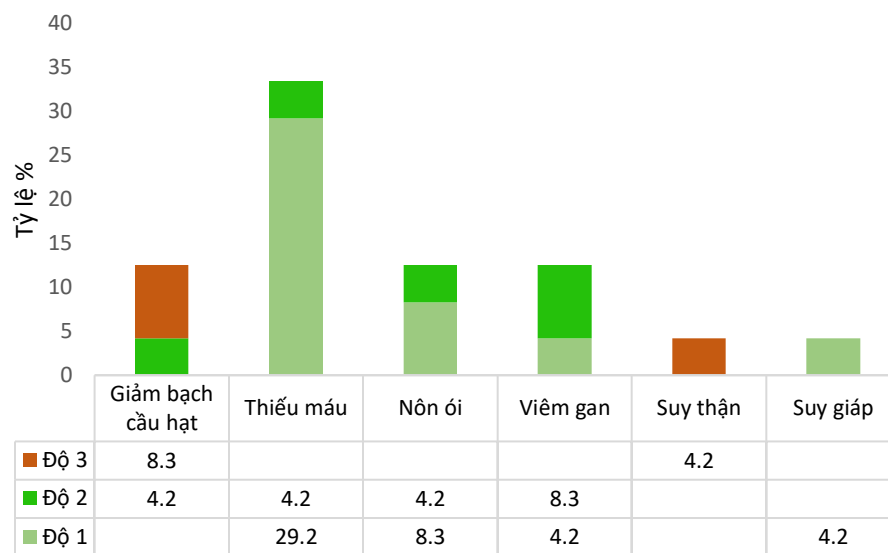
giá đáp ứng khách quan ít nhất sau 2 chu kỳ, CR đáp ứng hoàn toàn, PR đáp ứng một phần, SD bệnh ổn định, PD bệnh tiến triển

Trong số 24 BN, có 5 trường hợp chưa đánh giá đáp ứng khách quan. Trong 19 BN được đánh giá, tỷ lệ ORR là 47%.



Biểu đồ 3: Đáp ứng khách quan

Bảng 4: Phân độ và mức độ độc tính lên hệ huyết học, gan, thận và tuyến nội tiết



Về độc tính, có 8,3% BN giảm bạch cầu hạt độ 3, không có ca nào sốt giảm bạch cầu hạt và 4,2% BN thiếu máu độ 2. Nôn ói và viêm gan ở mức độ 1-2. Có 1 ca suy thận độ 3 và 1 BN viêm giáp suy chức năng tuyến giáp liên quan miễn dịch độ 1.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm dân số và điều trị

Từ tháng 6 năm 2019, FDA chấp thuận thuốc chẹn chốt kiểm miễn dịch PD-1 Pembrolizumab trở thành điều trị

bước một trong HNSCC tái phát, di căn. Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu của Bộ y tế ban hành tháng 4 năm 2020 cập nhật phác đồ có Pembrolizumab trong điều trị HNSCC tái phát, di căn giúp cải thiện kết quả điều trị và chất lượng sống. Tại bệnh viện Ung

bướu, Pembrolizumab đã đưa vào phác đồ điều trị thực hành: kết hợp với hóa trị hoặc đơn trị (PD-L1 dương tính) (7), (8), (9). Từ 01/08/2023 đến 01/05/2025, chúng tôi ghi nhận 33 ca điều trị toàn thân bước 1 và 8 ca điều trị bước 2.

Trong nghiên cứu KEYNOTE-040 (năm 2018, 495 BN), một thử nghiệm pha III ở HNSCC tái phát, di căn sau thất bại với platin (57% BN thất bại sau điều trị toàn thân bước 1 và 28% BN bước 2) so sánh hiệu quả giữa Pembrolizumab đơn trị và điều trị tiêu chuẩn (hóa trị đơn trị hoặc cetuximab) là tiền đề về hiệu quả điều trị kháng PD-1 (trung vị OS nhánh Pembrolizumab đơn trị là 8,4 tháng so với điều trị tiêu chuẩn 6,9 tháng (HR 0,80, $p=0,016$) (10). Đến năm 2019, nghiên cứu KEYNOTE-048, thử nghiệm ngẫu nhiên, nhãn mở, pha III được thực hiện tại 200 trung tâm y khoa trên 37 quốc gia, 882 BN, so sánh 3 nhóm: Pembrolizumab đơn thuần, Pembrolizumab kết hợp 5FU/Platinum và EXTREME (Cetuximab + 5FU/Platinum). Dân số nghiên cứu này có trung vị tuổi là 61-62, lớn nhất 94 (Pembrolizumab đơn trị) và 85 tuổi (Pembrolizumab kết hợp), toàn bộ BN ECOG 0-1, 85% CPS ≥ 1 , 44% CPS ≥ 20 (11). Theo Black và cộng sự (2023), nghiên cứu dữ liệu đời thực tại Mỹ trên 280 trung tâm điều trị ung thư, hồi cứu dựa trên bệnh án điện tử, ghi nhận 431 ca Pembrolizumab đơn trị, 215 ca Pembrolizumab kết hợp. Trung vị tuổi là 68, lớn nhất 78 tuổi điều trị pembrolizumab đơn trị và 70 tuổi điều trị phác đồ kết hợp, gần 80% là nam giới, khoảng 84% CPS ≥ 1 và 42% CPS ≥ 20 (12). Nghiên cứu chúng tôi tuổi trung bình là 56, lớn nhất 88 tuổi, 83% ECOG 0-1, 71% CPS ≥ 1 ; 33% CPS ≥ 20 . Có thể thấy

các đặc điểm về dân số như tuổi, đa số nam giới, hút thuốc lá, chỉ số toàn trạng thấp khá tương đồng giữa các nghiên cứu. Tuy nhiên nghiên cứu chúng tôi có 17% BN ECOG 2 và nghiên cứu của Black có 20,9% BN ECOG 2-4, có thể thấy trên thực thể BN tổng trạng kém hơn vẫn có thể điều trị với phác đồ Pembrolizumab. Ngoài ra, nghiên cứu của Black khi phân tích hồi quy logistic cho thấy Pembrolizumab đơn trị thường được lựa chọn hơn với BN lớn tuổi hơn ($p < 0,001$), chỉ số ECOG cao ($p = 0,004$), có bước nguyên phát tại thanh quản ($p = 0,023$), hoặc điểm CPS cao hơn ($p = 0,026$ đối với nhóm 1-19 so với <1 và $p = 0,007$ đối với nhóm ≥ 20 so với <1). Ngoài ra, đơn trị ít được chỉ định hơn ở bệnh nhân có HPV âm tính so với dương tính ($p = 0,030$) (12).

Kết quả điều trị

Trong KEYNOTE-048, tỷ lệ ORR nhóm BN điều trị miễn dịch có CPS ≥ 1 , CPS ≥ 20 , thấp hơn nhóm điều trị EXTREME (lần lượt là 19%, 23% và 35%). Trong nghiên cứu của Black thì ORR của điều trị phối hợp là 30% (11). ORR tại BVUB (47%) cao hơn, sự khác biệt này có thể một phần do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ. Một báo cáo tại Bệnh viện K một trường hợp ung thư ung thư amydan tiến triển tại chỗ, tại vùng và di căn phổi thất bại nhiều phác đồ: Cimaher, Docetaxel-Cisplatin, Capecitabine, Extreme. Bệnh tiến triển rầm rộ với hạch cổ to đau nhiều, bộc lộ PD-L1 65%, đã đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch Pembrolizumab đơn trị (lâm sàng và hình ảnh sau 3 chu kỳ) (13). Điều này cho thấy HNSCC tái phát, di căn đáp ứng tốt với phác đồ Pembrolizumab.

Bảng 5: So sánh kết quả điều trị Pembrolizumab bước một ttrong HNSCC tái phát/di căn

Nghi ên cứu	Đặc điể m	ORR	mP FS / ToT	mOS
Chú ng tôi (202 5) n=24	Tuổ i TB 56 17% EC OG 2 71% CPS ≥1 96% com bo	47%	ToT : 7,0 thán g 95% CI 5,1– 8,9	Chưa đạt OS 2– 17 tháng
KN- 048 (201 9) n=88 2	Tuổ i TB ~61 EC OG 0–1 85% CPS ≥1	mono 19% combo ~36% EXTRE ME ~35%	PFS mon o 2,3 thán g com bo 4,9 thán g	OS: mono 12,3 tháng CPS ≥1 14,9 tháng CPS ≥20 combo 13,0 tháng EXTRE ME 10,4 tháng
Blac k et al.	Tuổ i TB 64–	mono: 17%; combo: 30%	rwT oT mon o	rwOS: mono 12,1 tháng

(202 3, Real - worl d, US) n=64 6	69 21% EC OG 2–4 84% CPS ≥1		4,2 thán g com bo 4,9 thán g	combo 11,9 tháng
KN- 040 (201 9) n=49 5	BN thất bại sau plati n 57% sau 1L EC OG 0–1	~14,6%	PFS ~2,1 thán g	OS mono 8,4 tháng điều trị chuẩn 6,9 tháng

Chú thích: mono: Pembrolizumab đơn trị; combo Pembrolizumab kết hợp hóa trị, 1L bước một

Kết cục chính của điều trị là sống thêm toàn bộ. Phác đồ có Pembrolizumab kéo dài OS từ các nghiên cứu chính (KEYNOTE-048, KEYNOTE-040) đến dữ liệu đời thực (Black et al.) so với điều trị chuẩn trước đây (EXTREME, hóa trị), với OS >12 tháng so với 10,4 tháng (14). Ngoài ra CPS cao (>20) thì hiệu quả kéo dài hơn. OS nghiên cứu tại BVUB chưa đạt (25% biến cố tử vong), nhưng theo dõi hiện tại (2–17 tháng) gợi ý kết quả khả quan, cần cỡ mẫu lớn và theo dõi lâu dài.

Về độc tính, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ biến cố bất lợi độ 3, chưa có biến cố độ 4 (8,3% giảm bạch cầu hạt độ 3), thấp hơn so với KEYNOTE-048

(biến cố này độ 3 trở lên là 18% ở nhóm kết hợp). Suy giảm ở mức độ 1-2 (16-18% trong KEYNOTE-048 cao hơn 4,2% trong nghiên cứu chúng tôi) (11).

KẾT LUẬN

Những kết quả này là dữ liệu ban đầu về hiệu quả của Pembrolizumab trong điều trị bước 1 HNSCC tái phát/di căn. Tuy nhiên, cần mở rộng nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi lâu dài để khẳng định hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp miễn dịch trong thực hành lâm sàng thực tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alsharif A, Alsharif MT, Samman M, et al. Forecasting Head and Neck Cancer Trends in GCC Countries: Implications for Public Health Policy and Strategy. Risk Manag Healthc Policy. 2023;16:2943-52.
2. Gormley M, Creaney G, Schache A, et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. Br Dent J. 2022;233(9):780-6.
3. Ionna F, Bossi P, Guida A, et al. Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Big and Intriguing Challenge Which May Be Resolved by Integrated Treatments Combining Locoregional and Systemic Therapies. Cancers (Basel). 2021;13(10).
4. Mô hình bệnh tật Bệnh Viện Ung Bướu năm 2024. Số: 609/BC-BVUB, tháng 4 năm 2025
5. Rivera F, Garcia-Castano A, Vega N, et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(10):1421-8.
6. Nguyen KV, Lee CML, Choe JH. Metastatic Head and Neck Cancer: Immunotherapy and Beyond. Semin Radiat Oncol. 2025;35(2):259-70.
7. Machiels J, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, Volume 31, Issue 11, 1462 - 1475
8. David S.E., Sharon S, Douglas A, et al., "Head and Neck Cancer", NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 5.2025.
9. Bộ Y Tế (2020), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu", Số: 1514/QĐ-BYT, Nhà xuất bản y học, tr. 182, 203.
10. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, 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. 2019;393(10167):156-67.
11. Burtneß B, Harrington KJ, 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. Lancet. 2019;394(10212):1915-28.

12. Black CM, Hanna GJ, Wang L, et al. Real-world treatment patterns and outcomes among individuals receiving first-line pembrolizumab therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Front Oncol. 2023;13:1160144.

13. Kiên ĐH, Tài NV. Báo cáo case lâm sàng điều trị miễn dịch ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn di căn. Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung Ương Huế. 2025(67):71-6.

14. Harrington KJ, Burtneß 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. 2023;41(4):790-802