

Việt Đức.
4. Nguyễn Văn Thạch. Nghiên cứu điều trị phẫu thuật gãy cột sống ngực – thắt lưng không vững, không liệt và liệt tủy không hoàn toàn bằng dụng cụ Moss Miami. HVQY. 2007;25(3).

5. Fontijne WP, de Klerk LW, Braakman R, et al. CT scan prediction of neurological deficit in thoracolumbar burst fractures. J Bone Joint Surg Br. 1992;74(5):683-685. doi:10.1302/0301-620X.74B5.1527112

BIỂU HIỆN PDL-1 TRONG UNG THƯ TẾ BÀO GAI HỔC MIỆNG

Trương Hải Ninh¹, Nguyễn Thị Hồng², Đặng Huy Quốc Thịnh³,
 Đoàn Thị Phương Thảo¹, Thái Thanh Trúc¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát biểu hiện của PD-L1 trong ung thư tế bào gai hốc miệng (UTHM) và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh, và sự kháng xạ theo dõi sau 5 năm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ trên 157 bệnh nhân UTHM tại bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng và quá trình điều trị trong hồ sơ bệnh án. Cắt lát mẫu bệnh phẩm đã vùi nẫn, nhuộm HE và nhuộm hóa mô miễn dịch kháng thể kháng PD-L1. Theo dõi thời gian sống còn không tiến triển (PFS) trong 5 năm. Đối với bệnh nhân được xạ trị với tổng liều ≥ 50 Gy, PFS < 2 năm được xem là kháng xạ, PFS ≥ 2 năm là có đáp ứng xạ. **Kết quả:** PD-L1 biểu hiện trong 60,5% trường hợp, có liên quan với thói quen uống rượu ($p = 0,024$) ít lymphô bào trong bướu ($p=0,049$); nhưng không liên quan với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh khác. Bướu nguyên phát dương tính với PD-L1 có nguy cơ kháng xạ gấp khoảng 1,5 lần (KTC 95%: 1,17-1,86) so với bướu nhuộm PD-L1 âm tính ($p<0,001$). **Kết luận:** Biểu hiện PD-L1 dương tính có thể là yếu tố dự báo khả năng kháng xạ của UTHM. **Từ khóa:** Ung thư hốc miệng, biểu hiện PD-L1, kháng xạ, sống còn không tiến triển.

SUMMARY

PD-L1 EXPRESSION IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Objectives: The aim of this study was to characterise the PD-L1 immunohistochemical expression in oral cavity squamous cell carcinoma (OSCC) and its association with clinicopathological factors and radiotherapy response after 5-year follow-up. **Methods:** A cohort study was conducted on 157 OSCC patients at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Clinical characteristics and treatment history were recorded from patient medical records. Paraffin-embedded specimens were sectioned at a thickness of 4 μ m. We assessed the histopathologic grade of each

case according to the Anneroth classification. Immunohistochemical staining of archived tissue samples was performed using anti-PD-L1 antibodies. The progression-free survival (PFS) was monitored for 5 years. PFS less than 2 years in patients receiving a radiation dose ≥ 50 Gy was considered radioresistance, while PFS ≥ 2 years was defined as a radiosensitivity. **Results:** PD-L1 expression was observed in 60,5% of cases and was found to be associated with alcohol consumption habits ($p = 0,024$), lower lympho-plasmacytic infiltration ($p=0,049$), but not with other clinical or pathological characteristics. Positivity for PD-L1 in primary tumors was associated with a 1,5-fold increased risk of radioresistance (95% CI = 1,17-1,86) compared to PD-L1 negative staining ($p < 0,001$). **Conclusion:** Positive PD-L1 expression may be a predictive factor of radioresistance in OSCC.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, PD-L1 expression, radioresistance, progression-free survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) (Phối tử chết tế bào theo lập trình 1) là một protein xuyên màng, hiện diện trên màng tế bào của các tế bào miễn dịch và tế bào ung thư^{1,6} có chức năng điều hòa quan trọng trong các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Protein PD-L1 có chức năng quan trọng trong việc điều hòa các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. PD-L1 biểu hiện dương tính trong nhiều loại ung thư^{3,5,6}. Khi PD-L1 gắn vào thụ thể PD-1 trên tế bào T khiến cho hệ miễn dịch không thể tiêu diệt các tế bào ung thư, giúp tế bào ung thư sống sót và tăng sinh¹. Nhiều nghiên cứu cho thấy biểu hiện PD-L1 liên quan với một số yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh cũng như tiên lượng của ung thư^{2,4,6}. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng biểu hiện PD-L1 dương tính liên quan với tình trạng kháng xạ⁸. Dùng kháng thể kháng PD-1 hoặc PD-L1 sẽ ức chế sự liên kết PD-L1/PD-1, giúp tế bào T được kích hoạt và tấn công tế bào ung thư¹. Tuy nhiên, đến nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu khảo sát PD-L1/PD-1 trong UTHM. Nghiên cứu này được thực hiện với các mục tiêu

¹Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

³Bệnh viện Ung bướu Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Trương Hải Ninh

Email: thninh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2024

Ngày duyệt bài: 4.3.2024

sau: (1) xác định tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong UTHM; (2) phân tích mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với lâm sàng, giải phẫu bệnh của UTHM; (3) phân tích mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với sự kháng xạ theo dõi 5 năm của UTHM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đoàn hệ được tiến hành trên 157 bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2016 đến 31/12/2017.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân được chọn vào mẫu nghiên cứu khi có đủ các yếu tố sau:

- Có chẩn đoán lâm sàng và giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai nguyên phát ở hốc miệng.
- Có chỉ định điều trị triệt để và có hồ sơ bệnh án đầy đủ.
- Mẫu mô bệnh phẩm vùi nấn có đủ thành phần khảo sát giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ: khi có một trong những yếu tố sau:

- Ung thư nơi khác lan đến hay di căn đến hốc miệng.
- Ung thư đã phẫu thuật, xạ trị hoặc hóa trị trước đó.

Phương pháp nghiên cứu. Với các bệnh nhân chọn được, chúng tôi

- Thu thập, ghi nhận các dữ liệu lâm sàng trong hồ sơ bệnh án. Giai đoạn TNM được ghi nhận theo AJCC 7.

- Cắt lát mẫu mô bệnh phẩm đã vùi nấn, nhuộm HE và đánh giá 6 thông số về độ ác tính (grade) mô học theo phân loại của Anneroth 1987. Cắt lát mô bệnh phẩm với độ dày 4 µm và thực hiện quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại Học Y Dược Thành

phố Hồ Chí Minh, với kháng thể đơn dòng ab205921 –PD-L1 RabMAb® antibody (clone 28-8). Mức độ biểu hiện của PD-L1 trên màng tế bào ung thư được ghi nhận ở 2 mức độ: 0 (không nhuộm), 1 (1 - 100%)². Kết quả dựa trên sự đồng thuận của 2 bác sĩ giải phẫu bệnh không biết các yếu tố lâm sàng của mẫu nghiên cứu.

- Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thường quy của Bệnh viện Ung bướu TP.HCM. Ghi nhận các can thiệp điều trị, theo dõi đáp ứng và ghi nhận thời điểm tái phát (tại chỗ, tại vùng hoặc di căn xa) (nếu có), thời điểm tử vong (nếu có) qua hồ sơ tái khám và gọi điện thoại. Thời gian theo dõi của tất cả các trường hợp là 5 năm. Đối với trường hợp đã điều trị xạ trị ≥ 50 Gy, PFS < 2 năm được xem là kháng xạ, PFS ≥ 2 năm là đáp ứng xạ⁵.

- Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Excel và SPSS 25.0. Mối liên quan được xem là có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Biểu hiện PD-L1 trong ung thư hốc miệng. Nghiên cứu thu thập được 157 trường hợp ung thư hốc miệng nguyên phát. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho kết quả PD-L1 biểu hiện dương tính trong 95 ca UTHM, chiếm tỷ lệ 60,5% (Bảng 1).

2. Liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với lâm sàng, giải phẫu bệnh của UTHM. Ung thư hốc miệng thường gặp ở nam giới (78,3%), người có thói quen hút thuốc (46,5%) hay uống rượu (33,8%), vị trí ở lưỡi (57,3%), có dạng chồi sùi đơn thuần (35%) và kết hợp sùi loét (39,5%), ở giai đoạn trễ (73,9%). Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong nhóm có thói quen uống rượu (73,6%) cao hơn trong nhóm không uống rượu (53,8%) có ý nghĩa thống kê (p=0,024) (Bảng 1).

Bảng 1: Mối liên quan giữa biểu hiện của PD-L1 với lâm sàng của UTHM

	Tổng Số ca (%)	PD-L1		P
		Dương tính	Âm tính	
Tuổi				0,058 ^c
Trung bình	53,5 (±10,8)	54,8 (±10,9)	51,5 (±10,36)	
Giới tính				1,000 ^a
Nam	123 (78,3)	74 (60,2)	49 (39,8)	
Nữ	34 (21,7)	21 (61,8)	13 (38,2)	
Hút thuốc				1,000 ^a
Không	84 (53,5)	51 (60,7)	33 (39,3)	
Có	73 (46,5)	44 (60,3)	29 (39,7)	
Uống rượu				0,024^a
Không	104 (66,2)	56 (53,8)	48 (46,2)	
Có	53 (33,8)	39 (73,6)	14 (26,4)	
Vị trí				0,476 ^b
Lưỡi	90 (57,3)	56 (62,2)	34 (37,8)	

Sàn miệng	31 (19,7)	20 (64,5)	11 (35,5)	
Nướu răng	25 (15,9)	12 (48,0)	13 (52,0)	
Niêm mạc má	8 (5,1)	6 (75,0)	2 (25,0)	
Hầu hàm	3 (1,9)	1 (33,3)	2 (66,7)	
Dạng lâm sàng				0,579 ^a
Chồi sùi	55 (35,0)	30 (54,5)	25 (45,5)	
Loét	18 (11,5)	13 (72,2)	5 (27,8)	
Thâm nhiễm cứng	22 (14,0)	13 (59,1)	9 (40,9)	
Kết hợp	62 (39,5)	39 (62,9)	23 (37,1)	
cT				0,620 ^a
cT1-cT2	64 (40,8)	37 (57,8)	27 (42,2)	
cT3-cT4	93 (59,2)	58 (62,4)	35 (37,6)	
cN				0,740 ^a
Không	96 (61,1)	57 (59,4)	39 (40,6)	
Có	61 (38,9)	38 (62,3)	23 (37,7)	
cTNM				0,578 ^a
I-II	41 (26,1)	23 (56,1)	18 (43,9)	
III-IV	116 (73,9)	72 (62,1)	44 (37,9)	
Tổng	157 (100)	95 (60,5)	62 (39,5)	

^a: Kiểm định Chi bình phương, ^b: Kiểm định chính xác Fisher, ^c: Kiểm định Mann-Whitney

Tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính trong nhóm ung thư vòm/ít lymphô bào (62,1%) cao hơn trong nhóm giàu lymphô bào (37,9%) có ý nghĩa thống kê ($p=0,049$) (Bảng 2).

Bảng 2: Liên quan giữa biểu hiện PDL-1 với giải phẫu bệnh của UTHM

	Tổng n (%)	PD-L1		p
		Dương tính	Âm tính	
Bướu nguyên phát (pT)				0,182 ^a
pT1-pT2	44 (34,4)	23 (52,3)	21 (47,7)	
pT3-pT4	84 (65,6)	55 (65,5)	29 (34,5)	
Di căn hạch (pN)				0,100 ^a
Không	56 (43,8)	39 (69,6)	17 (30,4)	
Có	72 (56,3)	39 (54,2)	33 (45,8)	
pTNM				1,000 ^a
Giai đoạn I-II	16 (12,5)	10 (62,5)	6 (37,5)	
Giai đoạn III-IV	112 (87,5)	68 (60,7)	44 (39,3)	
Tổng	128 (100)	78 (60,9)	50 (39,1)	
Grad mô học				1,000 ^a
Grad 1	81 (51,6)	49 (60,5)	32 (39,5)	
Grad 2-3	76 (48,4)	46 (60,5)	30 (39,5)	
Độ sừng hóa				0,247 ^a
Cao	93 (59,2)	60 (64,5)	33 (35,5)	
Trung bình/ít	64 (40,8)	35 (54,7)	29 (45,3)	
Dị dạng nhân				0,219 ^a
Ít	72 (45,9)	45 (62,5)	27 (37,5)	
Trung bình	71 (45,2)	39 (54,9)	32 (45,1)	
Nhiều	14 (8,9)	11 (78,6)	3 (21,4)	
Số phân bào				0,809 ^a
0-1	108 (68,8)	65 (60,2)	43 (39,8)	
2-3	41 (26,1)	26 (63,4)	15 (36,6)	
≥ 4	8 (5,1)	4 (50,0)	4 (50,0)	
Kiểu xâm lấn				0,497 ^a
Dãy	44 (28,0)	27 (61,4)	17 (38,6)	
Nhóm ≥15 tế bào	45 (28,7)	24 (53,3)	21 (46,7)	
<15 tế bào	68 (43,3)	44 (64,7)	24 (35,3)	

Độ xâm lấn				0,418 ^a
Đến mô đệm niêm	32 (20,4)	17 (53,1)	15 (46,9)	
Đến tuyến nước bọt cơ/xương	125 (79,6)	78 (62,4)	47 (37,6)	
Thâm nhập lymphô bào				0,049^a
Rõ, liên tục	70 (44,6)	36 (37,9)	34 (54,8)	
Vừa/ít/không	87 (55,4)	59 (62,1)	28 (45,2)	
Tổng	157 (100)	95 (60,5)	62 (39,3)	

^a: Kiểm định Chi bình phương

Trong số 157 ca UTHM, có 128 ca (80,1%) được điều trị phẫu thuật (đơn thuần hay kết hợp xạ trị) và cho kết quả giải phẫu bệnh của hạch cổ (pN). Kết quả hạch cổ di căn pN(+) ở 72 ca, chiếm tỉ lệ 56,3%. Tỉ lệ biểu hiện PD-L1 trong nhóm không di căn hạch (39 ca; 69,6%) và nhóm di căn hạch (39 ca; 54,2%) khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p=0,100) (Bảng 2).

3. Liên quan giữa mô thức điều trị và biểu hiện PD-L1 với đáp ứng xạ trị. Với 157 ca UTHM được theo dõi, có 127 ca hoàn tất xạ trị từ 50Gy trở lên, 25 ca xạ trị dưới 50 Gy hoặc

phẫu thuật đơn thuần và 5 ca từ chối điều trị. Trong 127 ca trên, 96 ca (75,6%) được phẫu thuật kết hợp với xạ trị, 31 ca (24,4%) xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp hóa trị, theo dõi cho kết quả 29 ca (22,8%) đáp ứng xạ trị. Tỷ lệ kháng xạ khá cao chiếm 77,2%, ở nhóm xạ trị kết hợp phẫu thuật (74%) cũng như ở nhóm xạ trị đơn thuần hay xạ kết hợp hóa trị (87,1%) (p=0,148).

Phân tích mối liên quan giữa biểu hiện của PD-L1 và đáp ứng xạ trị cho thấy, ung thư nguyên phát dương tính với PD-L1 có nguy cơ kháng xạ gấp 1,5 lần so với ung thư nhuộm PD-L1 âm tính (p<0,001) (Bảng 3).

Bảng 3: Liên quan giữa điều trị và biểu hiện PDL-1 với sự đáp ứng xạ trị

Phác đồ điều trị	Tổng n (%)	Đáp ứng xạ		p	RR (KTC 95%)
		Kháng xạ	Đáp ứng xạ		
Phẫu-Xạ	96 (75,6)	71 (74,0)	25 (26,0)	0,148 ^a	0,85 (0,71 - 1,02)
Các mô thức khác có xạ trị	31 (24,4)	27 (87,1)	4 (12,9)		1
PD-L1					
Dương tính	74 (58,3)	66 (89,2)	8 (10,8)	< 0,001^a	1,48 (1,17 - 1,86)
Âm tính	53 (41,7)	32 (60,4)	21 (39,6)		1
Tổng	127 (100)	98 (77,2)	29 (22,8)		

^a: Kiểm định Chi bình phương

IV. BÀN LUẬN

Xác định biểu hiện của PD-L1 trên ung thư nguyên phát là cơ sở ban đầu để lựa chọn liệu pháp miễn dịch mang tính cá nhân hóa. Ngoài Nivolumab đã được FDA chấp thuận năm 2018, từ năm 2019 có thêm Pembrolizumab là thuốc đơn trị liệu được chỉ định đầu tay cho ung thư đầu cổ tái phát và di căn có PD-L1 dương tính (CPS≥1)¹. Kết quả cho thấy tỉ lệ biểu hiện PD-L1 trong UTHM ở nước ta là 60,5%, tương tự tỉ lệ 65% trong nghiên cứu của Maruse và c.s. (2018)⁶. Trong một nghiên cứu phân tích gộp của Lenouvel và c.s. (2020), tỉ lệ biểu hiện PD-L1 trong UTHM thay đổi từ 18% đến 96%⁶. Sự khác biệt này có thể do mẫu nghiên cứu khác nhau và phương pháp xác định điểm cắt dương tính trên mẫu nhuộm hóa mô miễn dịch chưa thống nhất (1%, 5%, 10%).

Về mối liên quan giữa PD-L1 với lâm sàng, giải phẫu bệnh trong UTHM, nghiên cứu phân

tích gộp 26 nghiên cứu được chọn lọc cho thấy tỷ lệ biểu hiện PD-L1 ở nữ cao hơn nam có ý nghĩa (OR=0,69, KTC 95%=0,53-0,91)⁶. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ PD-L1 dương tính ở nữ (62,9%) và ở nam (60,2%) tương tự nhau (p>0,05). Biểu hiện PD-L1 liên quan có ý nghĩa với thói quen uống rượu (p<0,05) nhưng không liên quan với các yếu tố lâm sàng và grad mô học của UTHM (p>0,05). Điều này cũng phù hợp với kết quả phân tích gộp cho thấy không có mối liên quan giữa biểu hiện của PD-L1 với tuổi, cT, cN, grad mô học, ngoại trừ giai đoạn TNM là có mối liên quan⁶. Mối liên quan giữa biểu hiện của PD-L1 với thói quen nguy cơ như hút thuốc, uống rượu có kết quả không thống nhất giữa các nghiên cứu và cơ chế cũng chưa được làm rõ^{4,6}.

Các tế bào limphô xâm nhập bướu (Tumour-infiltrating lymphocytes -TIL) là một thành phần quan trọng trong đáp ứng miễn dịch

của cơ thể khi xuất hiện ung thư. Tuy nhiên, tế bào ung thư có thể né tránh bằng cách liên kết với thụ thể trên tế bào lymphô để bất hoạt chức năng của chúng. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ xâm nhập limphô bào giảm ở các bướu PD-L1 dương tính ($p < 0,05$) giống với xu hướng tỉ lệ lymphô xâm nhập bướu thấp hơn được tìm thấy trong UTHM dương tính với PD-L1 ở một số nghiên cứu khác⁴. Điều này có thể cho thấy rằng tương tác PD-1/PD-L1 có thể ức chế sự hoạt hóa tế bào T trong vi môi trường bướu. Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu nhận thấy sự gia tăng xâm nhập của các tế bào T trong UTHM với biểu hiện dương tính của PD-L1⁶.

Vai trò của PD-L1 với tiên lượng sống còn UTHM trước đây chưa thống nhất. Gần đây, nghiên cứu gộp cho thấy biểu hiện PD-L1 trong ung thư nguyên phát không liên quan đến sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh của UTHM⁶. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa ($p < 0,001$) giữa biểu hiện dương tính của PD-L1 với sự kháng xạ của UTHM. Để giảm các yếu tố nhiễu trong phân tích, chúng tôi chỉ chọn những trường hợp xạ trị đầy đủ liều $\geq 50\text{Gy}$. Kết quả cho thấy PD-L1 dương tính là một yếu tố nguy cơ của sự kháng xạ. Nhận định này tương tự nghiên cứu ở các ung thư khác như ung thư cổ tử cung⁵. Kết quả này cũng được kiểm chứng bởi nghiên cứu trên mô hình cho thấy các tế bào kháng xạ có biểu hiện PD-L1 tăng lên⁸. Tuy nhiên, kết quả này khác với một số nghiên cứu ở ung thư đầu cổ. Biểu hiện PD-L1 dương tính trên tế bào ung thư có mối liên quan gần với mức có ý nghĩa ($p = 0,057$) với đáp ứng hoàn toàn của ung thư khi xạ trị, thể hiện tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn tỉ lệ không đáp ứng hoặc đáp ứng một phần³.

Mặc dù kết quả chưa thống nhất giữa các nghiên cứu nhưng phát hiện này cho thấy biểu hiện PD-L1 có liên quan đến kháng xạ trong đoàn hệ được nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa trong việc nhắm đến mục tiêu đường dẫn truyền PD-1/PD-L1 có thể vượt qua tình trạng kháng xạ và từ đó có thể phối hợp xạ trị với miễn dịch liệu pháp để cải thiện kết quả điều trị.

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về biểu hiện của PD-L1 trong UTHM và mối liên quan với tình trạng kháng xạ theo dõi 5 năm. Nghiên cứu có một số hạn chế nhất định. Trong khuôn khổ nghiên cứu này chúng tôi không thu thập và nhuộm hóa mô miễn dịch của mẫu mô

ung thư tái phát, vì vậy chưa thể so sánh các đặc điểm của mô ung thư nguyên phát đã báo cáo ở trên với mô tái phát, cũng là điều mà ít nghiên cứu trong y văn thực hiện.

V. KẾT LUẬN

Biểu hiện PD-L1 dương tính (TPS ≥ 1) chiếm tỉ lệ khá cao (60,5%) trong UTHM, liên quan với thói quen uống rượu, giảm lymphô bào trong vi môi trường bướu, đặc biệt có thể là yếu tố nguy cơ kháng xạ. Cần tiếp tục nghiên cứu ứng dụng trong điều trị xạ trị phối hợp với liệu pháp miễn dịch để thoát khỏi tình trạng kháng với xạ trị của UTHM có biểu hiện PD-L1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Borcman E, Marret G, Le Tourneau C.** Paradiam Change in First-Line Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2573.
- Cho Y. A, Hong S. D (2011)** "Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. ". *Oral Oncology*, 47, pp. 1148–1153.
- Fiedler M, Weber F, Hautmann MG, et al.** Biological predictors of radiosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):189-200.
- Hanna G J. J., Lorch J. H. H (2018)** "Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma". *International Journal of Oral and Maxillofacial Surg*, 47, pp. 568-577.
- Huang XO, Chen X, Xie XX, et al.** Co-expression of CD147 and GLUT-1 indicates radiation resistance and poor prognosis in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(4):1651-1666.
- Lenouvel D, González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, Gonzalez-Ruiz L, Gonzalez-Ruiz I, Ramos-García P.** Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 overexpression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol*. 2020;106:104722.
- Okada Y, Mataqa I, Kataqiri M, Ishii K.** An analysis of cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma. Relationship between grade of histopathological malignancy and lymph nodes metastasis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32(3):284-288.
- Schulz D, Streller M, Piendl G, et al.** Differential localization of PD-L1 and Akt-1 involvement in radioresistant and radiosensitive cell lines of head and neck squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2020;41(7):984-992.