

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT KẾT HỢP PEMBROLIZUMAB CÓ HOẶC KHÔNG CÓ BEVACIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT, DI CĂN

Phùng Thị Huyền, Đặng Tiến Giang*, Khúc Chí Hiếu, Nguyễn Hồng Quang

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab có hoặc không có bevacizumab ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 26 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, có biểu hiện PD-L1 dương tính ($CPS \geq 1$), điều trị tại Bệnh viện K từ năm 2024 đến 2025. Tất cả bệnh nhân được điều trị với paclitaxel - carboplatin - pembrolizumab, có hoặc không có bevacizumab. Đáp ứng điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Kết quả: Tuổi trung bình là $51 \pm 10,5$. tỷ lệ mô học là ung thư biểu mô vảy 76,9%, tuyến 23,1%. 61,5% bệnh nhân có $CPS \geq 10$. Có 73,1% bệnh nhân được phối hợp bevacizumab và 57,7% sử dụng carboplatin tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 86,9%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 21,7%, đáp ứng một phần 65,2%. Bệnh nhân có $CPS \geq 10$ đạt ORR 92,9% cao hơn nhóm $CPS < 10$ với ORR 77,8%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về ORR giữa nhóm có và không có bevacizumab ($p > 0,05$).

Kết luận: Phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab, có hoặc không có Bevacizumab, cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, đặc biệt ở nhóm có $CPS \geq 10$.

Từ khóa: Tái phát; di căn; ung thư cổ tử cung.

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE TO CHEMOTHERAPY PLUS PEMBROLIZUMAB WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB IN RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the treatment response of a chemotherapy regimen combining pembrolizumab, with or without bevacizumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Tiến Giang

Email: bsdtgiang@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 04/8/2025

Ngày duyệt bài: 15/8/2025

Methods: This was a retrospective, cross-sectional study including 26 patients with recurrent or metastatic cervical cancer who were PD-L1 positive ($\text{CPS} \geq 1$) and treated at K Hospital from 2024 to 2025. All patients received paclitaxel–carboplatin–pembrolizumab, with or without bevacizumab. Treatment response was assessed using RECIST 1.1 criteria.

Results: The mean age was 51 ± 10.5 years. Histologically, squamous cell carcinoma accounted for 76.9% and adenocarcinoma for 23.1%. $\text{CPS} \geq 10$ was found in 61.5% of patients. Bevacizumab was administered in 73.1% of cases, and 57.7% of patients received carboplatin. The objective response rate (ORR) was 86.9%, including 21.7% complete responses and 65.2% partial responses. Patients with $\text{CPS} \geq 10$ had a higher ORR (92.9%) compared to those with $\text{CPS} < 10$ (77.8%), although the difference was not statistically significant. There was no significant difference in ORR between patients treated with and without bevacizumab ($p > 0.05$).

Conclusion: The combination and pembrolizumab, with or without bevacizumab, demonstrated promising efficacy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer, particularly in those with $\text{CPS} \geq 10$.

Key words: Recurrence; metastasis; cervical cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là bệnh lý ác tính phổ biến thứ tư ở nữ giới toàn cầu, với khoảng 662.000 ca mắc mới và 348.000 ca tử vong năm 2022, trong đó hơn 85% ghi nhận tại các quốc gia thu nhập thấp và trung bình [1]. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022, ung thư cổ tử cung đứng hàng thứ 11 về tỷ lệ mắc và thứ 10 về tỷ lệ tử vong trong các loại ung thư ở nữ giới [1].

Ở giai đoạn tái phát hoặc di căn, tiên lượng bệnh nhân thường xấu với thời gian sống còn trung vị chỉ khoảng 12 tháng [2]. Phác đồ điều trị tiêu chuẩn hiện nay là kết hợp paclitaxel và cisplatin hoặc carboplatin $\pm$ bevacizumab – một thuốc kháng tăng sinh mạch – đã cho thấy cải thiện đáng kể thời gian sống còn toàn bộ (OS: 17 tháng so với 13,3 tháng; $\text{HR} = 0,71$; $p = 0,004$) trong thử nghiệm GOG-240 [3]. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị vẫn còn hạn chế, đặc biệt với các bệnh nhân tái phát sau điều trị bước một.

Trong bối cảnh đó, liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là pembrolizumab – một chất ức chế PD-1 – đã nổi lên như một lựa chọn điều trị mới. Nghiên

cứ KEYNOTE-158 cho thấy pembrolizumab mang lại tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) 14,6% ở nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung có biểu hiện PD-L1 [4]. Việc phối hợp pembrolizumab với hóa trị và bevacizumab – phác đồ paclitaxel-carboplatin-bevacizumab-pembrolizumab (PCBP) – được kỳ vọng gia tăng hiệu quả điều trị nhờ tác động hiệp đồng giữa hóa chất, ức chế tạo mạch và kích hoạt miễn dịch [5].

Dữ liệu bước đầu từ nghiên cứu KEYNOTE-826 cho thấy việc thêm pembrolizumab vào hóa trị $\pm$ bevacizumab giúp cải thiện đáng kể sống còn không tiến triển (PFS: 10,4 tháng với 8,2 tháng; $\text{HR} = 0,62$; $p < 0,001$) và sống còn toàn bộ (OS: chưa đạt với 16,3 tháng; $\text{HR} = 0,64$; $p < 0,001$) [6].

Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phác đồ này trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm phân tích đáp ứng lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị phác đồ hóa trị kết hợp miễn dịch có hoặc không có bevacizumab trong thực hành tại Bệnh viện K.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán xác định ung thư cổ tử cung tái phát, dai dẳng hoặc di căn trên cơ sở mô bệnh học.

Bệnh không còn khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật hoặc xạ trị.

Có tổn thương đích đo được theo tiêu chuẩn RECIST.

Chưa từng điều trị toàn thân cho bệnh tái phát hoặc di căn (ngoại trừ hóa xạ trị trước đó trong điều trị bệnh giai đoạn sớm).

Tình trạng PD-L1 dương tính, được xác định bằng hóa mô miễn dịch bằng dòng vô tính 22C3 với điểm CPS (Combined Positive Score) ≥ 1 .

Tình trạng toàn trạng theo thang điểm ECOG từ 0 đến 2.

Chức năng cơ quan còn tốt, bảo đảm đủ khả năng dung nạp hóa trị và liệu pháp miễn dịch, bao gồm:

+ Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$.

+ Số lượng tiểu cầu $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

+ Bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

+ AST và ALT $\leq 2,5$ lần ULN (hoặc ≤ 5 lần ULN nếu có di căn gan).

+ Độ thanh thải creatinine ước tính ≥ 50 mL/phút (theo công thức Cockcroft-Gault hoặc tương đương).

- Tuổi từ 18 trở lên tại thời điểm chẩn đoán.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử hoặc đang mắc bệnh tự miễn nghiêm trọng cần điều trị ức chế miễn dịch (như

lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp nặng, bệnh viêm ruột).

- Có bệnh phổi kẽ (ILD) hoặc viêm phổi do thuốc.

- Có tiền sử hoặc đang mắc bệnh hệ thần kinh trung ương ảnh hưởng đến khả năng điều trị.

- Nhiễm HIV không kiểm soát hoặc đang dùng thuốc ức chế miễn dịch mạnh, nhiễm viêm gan B hoặc viêm gan C đang hoạt động.

- Phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú.

- Dị ứng nặng với pembrolizumab hoặc các thuốc hóa trị liên quan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu: Thuận tiện

- Trong nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được 26 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Lọc hồ sơ bệnh án dựa trên tiêu chí chọn và loại trừ đã được xác định trước đó.

- Ghi nhận các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị sau 2-3 chu kỳ.

- Khai thác thông tin dựa trên hồ sơ bệnh án và thông tin qua liên hệ với bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân.

2.2.4. Các chỉ số đánh giá

- Đánh giá đáp ứng dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Biến số	Kết quả n (%)
Tổng số bệnh nhân	26
Tuổi	
Trung bình	51
Dao động	36 - 73
≥ 65	5 (19,2%)
Mô bệnh học	
Carcinoma vảy	20 (76,9%)
Carcinoma tuyến	5 (19,2%)
NOS	1 (3,9%)
PDL-1 (CPS)	
1-10	10 (38,5%)
> 10	16 (61,5%)
Bevacizumab	
Có	19 (73,1%)
Không	7 (26,9%)
Phác đồ hóa chất	
Paclitaxel-Carboplatin	19 (73,1%)
Paclitaxel-Cisplatin	7 (26,9%)

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có mô bệnh học phần lớn là carcinoma vảy. Đa số được điều trị với hóa chất kết hợp bevacizumab và có biểu hiện PD-L1 dương tính. Tỷ lệ bệnh nhân lớn tuổi chiếm thiểu số, phản ánh dân số nghiên cứu tương đối trẻ.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả đáp ứng

Bảng 2. Kết quả đáp ứng

Kết quả đáp ứng	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	5	21,7
Đáp ứng một phần	15	65,2
Bệnh ổn định	3	13,1
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng số	23	100

Nhận xét:

Phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab có hoặc không có bevacizumab trong nghiên cứu này đem lại ORR rất cao (86,9%).

3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng

Bảng 3. Phân tích ORR theo mô bệnh học và CPS

Yếu tố phân tích	Tổng số ca (n)	Đáp ứng (n)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p-value
Mô bệnh học				0.510
- Carcinoma vảy	19	17	89,5%	
- Carcinoma tuyến	3	2	66,7%	
- Loại khác	1	1	100,0%	
Điểm CPS				0.295

Yếu tố phân tích	Tổng số ca (n)	Đáp ứng (n)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p-value
- CPS 1 – 10	9	7	77,8%	
- CPS > 10	14	13	92,9%	
Bevacizumab				0.759
Có	17	15	88,2%	
Không	6	5	83,3%	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng cao ở tất cả các nhóm mô bệnh học và CPS, nổi bật ở carcinoma vảy và PS ≥ 10 và có điều trị bevacizumab. Không có sự khác biệt thống kê có ý nghĩa giữa các nhóm ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 51 tuổi (khoảng: 36-73). So với các nghiên cứu trước như GOG-240 hay KEYNOTE-826, độ tuổi này là tương đương, phản ánh nhóm tuổi điển hình của bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát di căn trong lâm sàng [1], [6].

Trong số 26 bệnh nhân, mô bệnh học chủ yếu là (vảy chiếm 76,9%, tuyến chiếm 19,2%). Dữ liệu này phù hợp với tỷ lệ thường gặp trong ung thư cổ tử cung tái phát, với ung thư biểu mô vảy là thể phổ biến nhất [7].

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 cao với CPS ≥ 10 là 61,5 %, cao hơn so với nghiên cứu KEYNOTE-826, nơi 51,3% bệnh nhân có CPS ≥ 10 [8]. Các nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân có CPS > 10 có thể đáp ứng tốt hơn với pembrolizumab và có tiên lượng sống thêm dài hơn. Theo nghiên cứu của KR et al. (2021), bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến xa có CPS > 10 đạt ORR 47,1%, so với 16,7% ở nhóm CPS 1–10 và 0% ở nhóm CPS < 1 ($p < 0,01$). Nhóm CPS > 10 cũng có trung vị PFS 8,0 tháng (so với 3,0 tháng

ở nhóm CPS 1–10 và 2,0 tháng ở nhóm CPS < 1 ; $p = 0,004$) và trung vị OS 17,1 tháng, cao hơn đáng kể so với các nhóm còn lại ($p = 0,003$) [9]. Những dữ liệu này khẳng định vai trò tiên lượng của chỉ số PD-L1, đặc biệt tại ngưỡng CPS > 10 , trong việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như pembrolizumab.

Tổng số bệnh nhân được sử dụng bevacizumab là 19 (chiếm 73,1%). Việc phối hợp bevacizumab nhằm tăng hiệu quả điều trị thông qua ức chế tăng sinh mạch, và được chứng minh cải thiện OS trong GOG-240 [3]. Tuy nhiên, trong thực hành tại Việt Nam, việc sử dụng bevacizumab vẫn còn hạn chế do chi phí cao, khó tiếp cận với bảo hiểm y tế và yêu cầu theo dõi chặt chẽ các biến cố bất lợi như tăng huyết áp, xuất huyết, hoặc thủng đường tiêu hóa. Do đó, hiệu quả và độc tính của bevacizumab trong điều kiện thực tế có thể khác biệt so với các nghiên cứu quốc tế, cần được đánh giá cẩn trọng hơn.

Trong nghiên cứu, 7 bệnh nhân được điều trị với cisplatin và 19 bệnh nhân sử dụng carboplatin. Cisplatin được cho là hiệu quả hơn trong một số trường hợp, đặc biệt ở bệnh nhân có thể trạng tốt, do khả năng gây độc tế bào mạnh và tính nhạy xạ cao. Tuy nhiên, do độc tính trên thận và thần kinh, carboplatin thường được ưu tiên hơn nhờ khả năng dung nạp tốt [2]. So sánh giữa 2 nhóm sẽ giúp đánh giá liệu có sự khác biệt về đáp ứng và độc tính khi dùng hai loại platin trong phác đồ phối hợp với pembrolizumab.

Phân tích các yếu tố trên sẽ giúp định hướng cá thể hóa điều trị cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, đặc biệt là trong bối cảnh nguồn lực hạn chế tại các nước đang phát triển như Việt Nam. Dữ liệu thu được từ nghiên cứu này có thể đóng góp quan trọng vào việc cập nhật hướng dẫn điều trị và lựa chọn phác đồ phù hợp cho từng đối tượng bệnh nhân trong thực hành lâm sàng.

4.2. Đánh giá đáp ứng và một số yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 23 bệnh nhân đã có thông tin đánh giá đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 đạt 86,9%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) là 21,7%, đáp ứng một phần (PR) là 65,2%, bệnh ổn định (SD) chiếm 13,1%. Kết quả này cho thấy hiệu quả cao của phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab (có hoặc không có bevacizumab) trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn. Tỷ lệ ORR này tương đương hoặc cao hơn một số nghiên cứu quốc tế như KEYNOTE-826 (ORR ~68%) hay GOG-240 (ORR ~48%) [3], [6].

Một trong những yếu tố quan trọng được ghi nhận là chỉ số PD-L1 (CPS). Bệnh nhân có CPS >10 cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao nhất (ORR 92,9%), trong khi nhóm CPS từ 1–10 có ORR 77,8%, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê ($p=0,295$), do số lượng cỡ mẫu còn nhỏ. Kết quả này gợi ý vai trò tiềm năng của PD-L1 như một yếu tố tiên lượng trong việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp với liệu pháp pembrolizumab, phù hợp với dữ liệu từ các nghiên cứu KEYNOTE-158 và KEYNOTE-826 [4], [8]. Cụ thể, trong nghiên cứu KEYNOTE-158, kết quả cho thấy ở nhóm bệnh nhân có PD-L1 dương tính với CPS ≥ 1 , ORR đạt 14,6%, trong đó ORR ở nhóm CPS ≥ 10 lên tới 27,8%, cao hơn rõ rệt so với nhóm CPS thấp

hoặc âm tính (CPS <1: ORR chỉ 0%). Tương tự, trong nghiên cứu KEYNOTE-826, ORR ở nhóm CPS ≥ 10 là 69,6%, so với 51,9% ở nhóm CPS từ 1–10 và 42,6% ở nhóm CPS <1, khẳng định rõ vai trò của PD-L1 trong tiên lượng và lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho liệu pháp pembrolizumab.

Về yếu tố điều trị đi kèm, nhóm bệnh nhân được sử dụng bevacizumab ghi nhận ORR cao hơn so với nhóm không sử dụng (88,2% so với 83,3%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,759$). Điều này cho thấy hiệu quả tiềm năng của việc kết hợp liệu pháp miễn dịch với thuốc kháng tăng sinh mạch, có thể giúp tăng cường sự thâm nhập của tế bào miễn dịch vào khối u và làm tăng hiệu quả điều trị.

Tóm lại, các yếu tố như chỉ số PD-L1, có sử dụng bevacizumab hay không đều có ảnh hưởng đến hiệu quả đáp ứng điều trị. Kết quả bước đầu này góp phần cung cấp dữ liệu thực tế tại Việt Nam, đồng thời gợi mở hướng cá thể hóa điều trị và tối ưu hóa hiệu quả cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn trong thực hành lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab, có hoặc không có bevacizumab, mang lại tỷ lệ đáp ứng điều trị khá cao ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, với hiệu quả lâm sàng bước đầu đã được ghi nhận. Các yếu tố như chỉ số PD-L1 cao hay phối hợp bevacizumab có liên quan đến cải thiện tỷ lệ đáp ứng. Những dữ liệu này góp phần cung cấp bằng chứng thực tế tại Việt Nam và khẳng định tiềm năng của liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư cổ tử cung tiến xa. Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá toàn diện hơn về hiệu quả sống còn và độ an toàn lâu dài của phác đồ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
- [2]. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-743. doi:10.1056/NEJMoa1309748
- [3]. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654-1663. doi:10.1016/S0140-6736(17)31607-0
- [4]. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470-1478. doi:10.1200/JCO.18.01265
- [5]. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2013;119(21):3776-3783. doi:10.1002/cncr.28288
- [6]. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(20):1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa2112435
- [7]. Wang M, Huang K, Wong MCS, Huang J, Jin Y, Zheng ZJ. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(1):94-101. doi:10.1007/s44197-023-00172-7
- [8]. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa2112435
- [9]. Kr S, A H, Y X. Response to Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cervical Cancer and Biomarker Study. *Frontiers in medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.669587