

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ CỦA PD-L1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thị Tươi¹, Tạ Văn Tờ^{2,3}

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K

³Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học của một số típ ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ thường gặp. Xác định sự bộc lộ PD-L1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và mối liên quan với típ mô bệnh học, một số yếu tố khác.

Đối tượng, phương pháp: 310 BN được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ được sinh thiết u phổi hay mổ u phổi, xét nghiệm tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K, từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 5 năm 2020, nhuộm hóa mô miễn dịch với PD-L1 dòng kháng thể Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay.

Kết quả: Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất là 76,5%; ung thư biểu mô vảy (12,0%). Các típ mô học khác chiếm tỷ lệ rất thấp. Trong nhóm ung thư biểu mô tuyến thì ung thư biểu mô tuyến không xếp loại chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,6%, típ nang và típ đặc (24,5% và 23,2%). Tỷ lệ PD-L1 dương tính là 65,8%: dương tính thấp là 39,0%, dương tính cao là 26,8%. Ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ âm tính, dương tính thấp, dương tính cao là 35,4%; 38,4%; 26,2%. Trong ung thư biểu mô vảy, tỷ lệ âm tính, dương tính thấp, dương tính cao là 37,8%; 45,9%; 16,3%. Trong nhóm ung thư biểu mô tuyến độ mô học càng cao thì tỷ lệ PD-L1 dương tính càng cao. Trong nhóm ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô vảy không sừng hóa PD-L1 dương tính cao hơn nhóm ung thư biểu mô vảy sừng hóa. Không có mối liên quan về tỷ lệ PD-L1 với tuổi, giới.

Kết luận: Ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vảy chiếm đa số. Ung thư phổi không tế bào nhỏ có tỷ lệ dương tính với PD-L1 cao. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ PD-L1 với tuổi giới, có liên quan đến độ mô học của ung thư biểu mô tuyến và dưới típ của ung thư biểu mô vảy.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vảy, PD-L1

Ngày nhận bài:

12/11/2022

Ngày chỉnh sửa:

3/2/2023

Chấp thuận đăng:

17/02/2023

Tác giả liên hệ:

Trần Thị Tươi

Email:

tuoitranthi84@gmail.com

SĐT: 0988089283

ABSTRACT

RESEARCH OF HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS AND EXPRESSION OF PD-L1 IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT KHOSPITAL

Tran Thi Tuoi¹, Ta Van To^{2,3}

Purpose: Describe histopathological characteristics of some common types of non - small cell lung cancer. Determine the expression of PD-L1 in patients with non small cell lung cancer and its relationship with histopathological type, some other factors.

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...

Methods: 310 patients with non - small cell lung cancer underwent lung tumor biopsy or surgery at the Center for Pathology and Molecular Biology of K Hospital, from the beginning of January 2019 to May 2020, immunohistochemical staining with PD-L1 antibody line Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay.

Results: Adenocarcinoma accounted for the highest rate of 76.5%; squamous cell carcinoma (12.0%). Other histological types account for a very low percentage. Among the adenocarcinoma group, the unclassified adenocarcinoma accounted for the highest rate at 34.6%, the follicular and solid types (24.5% and 23.2%). The rate of PD-L1 positive was 65.8%: low positive was 39.0%, high positive was 26.8%. Adenocarcinoma has a negative, low positive, high positive rate of 35.4%; 38.4%; 26.2%. In squamous cell carcinoma, the rate of negative, low positive, high positive is 37.8%; 45.9%; 16.3%. In the group of high-grade adenocarcinoma, the higher the PD-L1 positive rate. In the squamous cell carcinoma group, the PD-L1-positive non - keratinizing squamous cell carcinoma group was higher than the squamous cell carcinoma group. There was no relationship of PD-L1 ratio with age, sex.

Conclusion: Histopathology of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma was the most common. Non - small cell lung cancer has high positive with PD-L1. There was no relationship between the ratio of PD-L1 and age and sex, related to histological grade of adenocarcinoma and subtype of squamous carcinoma.

Keywords: Non - small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, PD-L1

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư (UT) có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên thế giới trong nhiều thập kỷ qua [1]. Điều trị (ĐT) UTP đã trải qua nhiều giai đoạn từ các phương pháp kinh điển như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị cho đến các thuốc ĐT đích như hiện nay. Trong những năm qua ĐT đích với đột biến EGFR, ALK, ROS1 đã đạt đến đỉnh cao. Những BN không có đột biến sẽ không có cơ hội ĐT đích. Một trong những phương pháp mới được ứng dụng trong ĐT ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) cho giai đoạn di căn, tiến xa trong khoảng vài năm gần đây đó là ĐT miễn dịch (MD).

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy đã cải thiện rõ rệt về thời gian sống thêm cũng như chất lượng sống của BN. Tuy nhiên để ĐT MD có hiệu quả thì một trong những xét nghiệm (XN) rất quan trọng đó là XN dấu ấn PD-L1 bằng nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD). Hội liên hiệp quốc tế nghiên cứu về UTP đã bắt đầu đưa đến sự hài hòa và chuẩn hóa XNHMMD cho PD-L1 qua dự án “Blueprint” và xuất bản cuốn Atlas về XN HMMD cho PD-L1

trong UTP, mục tiêu là nâng cao chất lượng phát hiện dấu ấn sinh học này [2].

PD-L1 (Programmed death protein - Ligand 1, CD274) là một protein xuyên màng điều hòa giảm đáp ứng MD thông qua gắn kết với hai thụ thể chết theo chương PD-1(CD279) và B7-1 (CD80) [3]. PD-1 là một thụ thể ức chế được biểu hiện trên tế bào (TB) T sau quá trình hoạt hóa và được duy trì ở trạng thái kích thích mạn tính như nhiễm trùng mạn tính hay UT [4]. Sự gắn kết của PD-L1 trên TB u với PD-1 trên TB MD T gây ức chế sự sản sinh cytokine, hoạt tính ly giải TB, dẫn đến sự bất hoạt về chức năng TB T. Sự biểu hiện PD-L1 đã được quan sát thấy trong các TBMD và TB u [5,6]. Biểu hiện khác thường của PD-L1 trên các TB u đã được coi là cản trở khả năng MD chống u, dẫn đến lần tránh MD của TB u [4, 7].

PD-L1 biểu hiện trong rất nhiều các khối u đặc. Tỷ lệ dương tính của PD-L1 qua các nghiên cứu là 24 - 60% [8]. Ý nghĩa của việc biểu hiện PD-L1 là một đề tài còn đang được tập trung nghiên cứu. Ở Việt Nam có ít đề tài nghiên cứu sự biểu hiện

của PD-L1. Vậy nên, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mô tả đặc điểm mô bệnh học của một số típ UTPKTBN thường gặp; và xác định sự bộc lộ PD-L1 ở BNUTPKTBN và mối liên quan với típ mô bệnh học, một số yếu tố khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 310 BNUTPKTBN được STu phổi hay mô u phổi được XN tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K, từ đầu tháng 1 năm 2019 đến tháng 5 năm 2020, được nhuộm HMMD với PD-L1 dòng KT Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Thu thập các thông tin lâm sàng: Tuổi, giới, vị trí mẫu XN

Nghiên cứu MBH: Các BP mô hoặc ST được cắt nhuộm HE. Phân loại MBH theo WHO 2015. Xác định độ mô học tương ứng với các dưới típ MBH

HMMDPD-L1: Nhuộm PD-L1 bằng dòng KT Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay: Chuẩn bị chứng dương amygdal hoặc tiêu bản tế bào có sẵn (cells line slide), mẫu mô chứng dương, mẫu mô chứng âm. Mẫu u của BN luôn cắt 3 lát liên tục để nhuộm HE, nhuộm thuốc thử chứng âm và nhuộm KT1 (22C3 Dako). Lát cắt dày khoảng 4 - 5 μ m nên được cắt và cố định trên một lam kính tích điện dương. Nhuộm trên máy Dako Autostainer Link 48

KQ XN PD-L1 được tính bằng TPS theo công thức:

$$TPS = \frac{\text{Số TBu bất màu}}{\text{Tổng số TBu trên mẫu XN}} \times 100\%$$

Không biểu hiện (TPS < 1%); Biểu hiện thấp (TPS = 1% - 49%); Biểu hiện cao (TPS $\geq$ 50%)

2.3. Xử lý số liệu

Các thuật toán thống kê y học được sử dụng trên phần mềm SPSS 16.0

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu có sự đồng ý của lãnh đạo Bệnh viện K, sự chấp thuận của đối tượng nghiên cứu. KQ sẽ được phản hồi cho Bệnh viện. Nghiên cứu mục đích phục vụ sức khỏe BN.

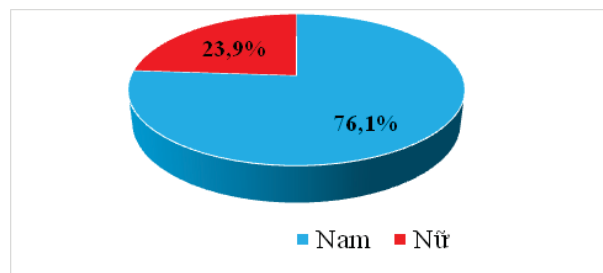
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu và các típ MBH

Bảng 1: Phân bố BN theo tuổi

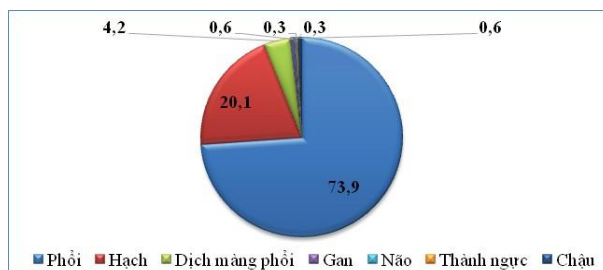
Số BN Nhóm tuổi	N	Tỷ lệ (%)
≤ 40	16	5,2
41 - 50	30	9,7
51 - 60	97	31,3
61 - 70	132	42,6
≥ 71	35	11,3
Tổng	310	100,0
X $\pm$ SD	59,9 $\pm$ 10,0. min = 16, max = 83	

Tuổi mắc bệnh cao nhất: 83, thấp nhất: 16, trung bình: 59,9 $\pm$ 10,0. BN lứa tuổi 63 có tần xuất cao nhất, gặp 19 lần; trung vị tuổi: 61.



Biểu đồ 1: Phân bố BN theo giới

Nam giới có 236 TH (76,1%), cao hơn nữ giới với 74 TH (23,9%). Tỷ lệ mắc bệnh theo giới giữa nam/nữ là 3,19/1,00.



Biểu đồ 2: Phân bố các vị trí ST mẫu làm XN

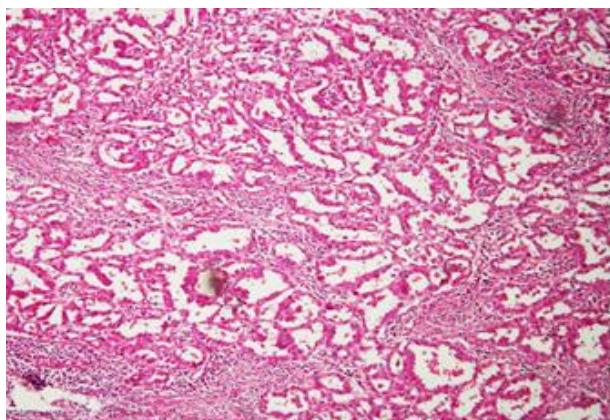
Mẫu u tại phổi chiếm tỷ lệ cao nhất 229/310 TH (73,9%), tiếp đến là hạch 62/310 (20,1%). Di căn có 81/310 (26,1%).

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...

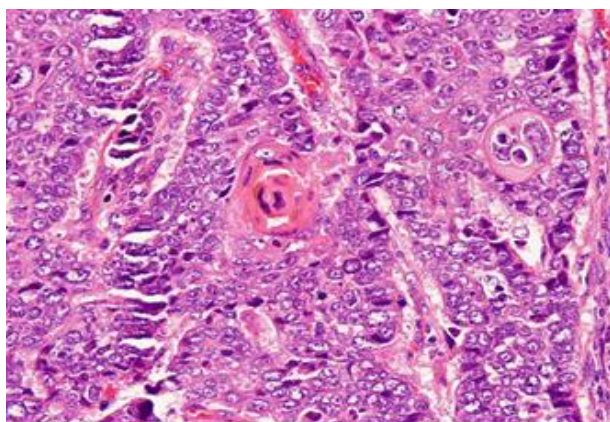
Bảng 2: Tỷ lệ các típ MBH của UTPKTBN

Típ MBH	Số BN	N	Tỷ lệ %
UTBM tuyến		237	76,5
UTBM vảy		37	12,0
UTBM tuyến vảy		2	0,6
UTBM tế bào lớn		5	1,6
UTBM TKNTTBL		2	0,6
UTBM dạng lympho biểu mô		1	0,3
UTBM dạng sarcoma		3	1,0
UTBM KTBN không xếp loại		23	7,4
Tổng		310	100,0

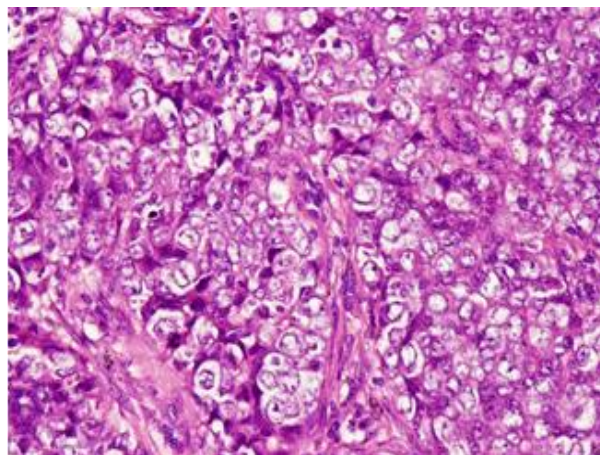
Tỷ lệ UTBMT cao nhất: 76,5%; UTBMV: 12,0%. Các típ mô học khác tỷ lệ rất thấp.



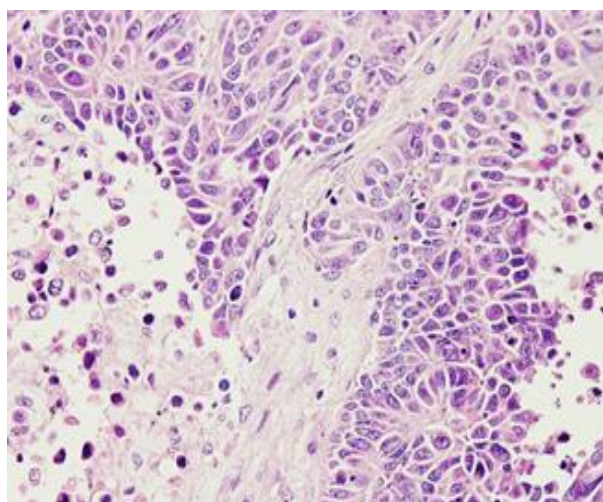
Hình 1: UTBMT nang. HE x 100. K3-18-39093.



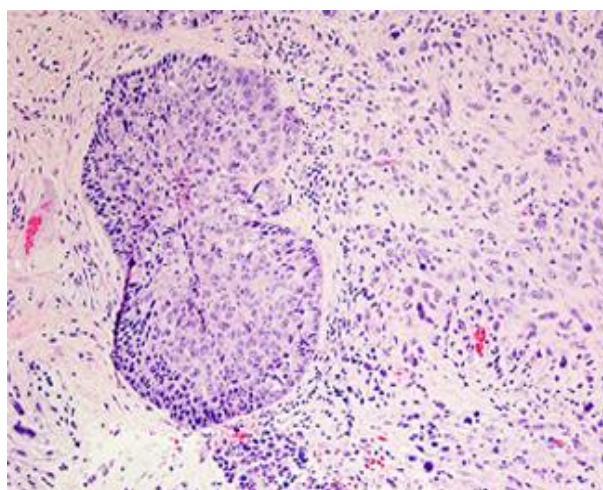
Hình 2: UTBMV sừng hóa HE x 400. K3-19-71485.



Hình 3: UTBM tế bào lớn HE x 400. K3-19-70413.

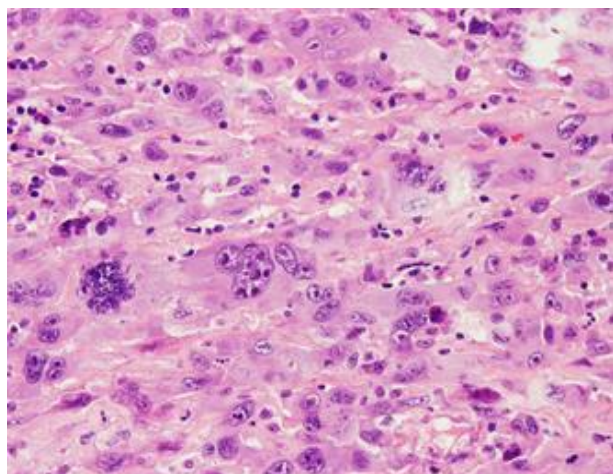


Hình 4: UTBMTKNT tế bào lớn HE x 200. 3499B19.



Hình 5: UTBM dạng tế bào hình thoi HE x 100. K3-19-95799.

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...

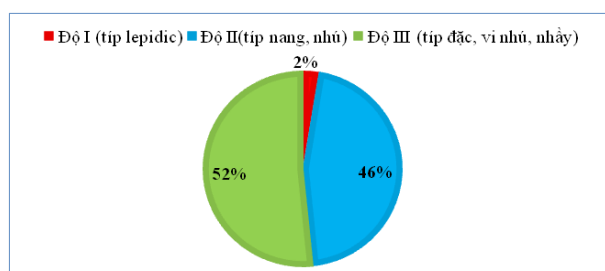


Hình 6: UTBM đa hình. HEx 400. DV155.

Bảng 3: Tỷ lệ các dưới típ MBH của UTBMT

Các dưới típ	Số BN	N	Tỷ lệ %
Lepidic		4	1,7
Nang		58	24,5
Nhú		13	5,5
Vi nhú		16	6,8
Đặc		55	23,2
Nhảy		9	3,8
Không xếp loại		82	34,6
Tổng		237	100,0

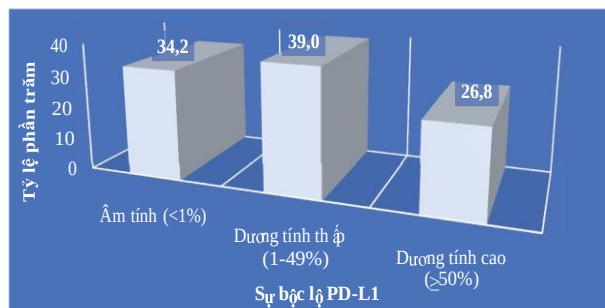
UTBMT không xếp loại có tỷ lệ cao nhất: 34,6%, tiếp đến là dưới típ nang và típ đặc (24,5% và 23,2%). Các típ mô học khác chiếm tỷ lệ thấp.



Biểu đồ 3: Phân bố độ mô học đối với UTBMT

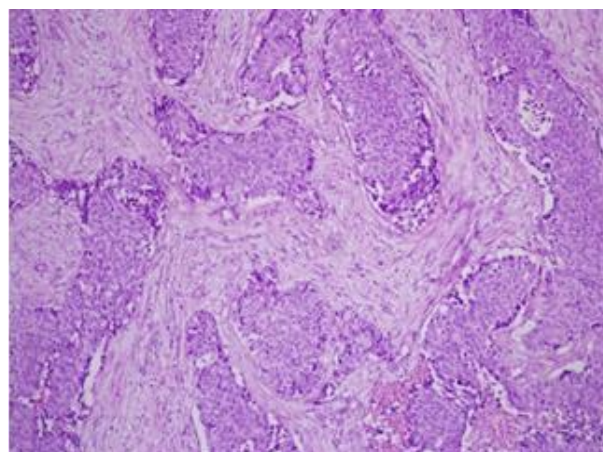
Độ mô học III có 80/155 TH chiếm tỷ lệ cao nhất 52%; độ II có 71/155 chiếm 46%. Độ I có 4 TH tương ứng với típ lepidic chỉ chiếm 2%.

3.2. KQ XN PD-L1 và liên quan với một số đặc điểm

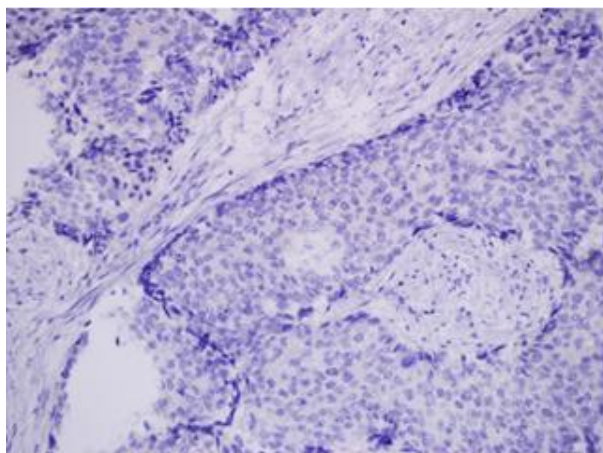


Biểu đồ 4: Phân bố tỷ lệ PD-L1 của UTPKTB

Tỷ lệ PD-L1 dương tính là 65,8%: dương tính thấp là 39,0% với 121/310 TH, dương tính cao là 26,8% với 83/310.

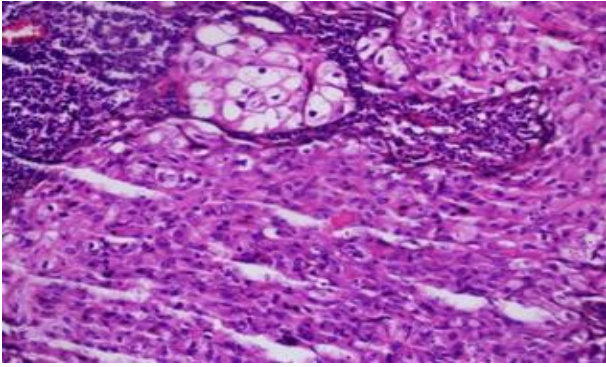


Hình 7: UTBMT đặc HE x 100. K3-19-09564.

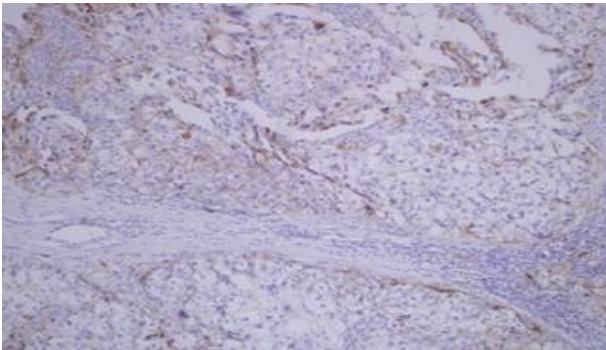


Hình 8: PD-L1 âm tính HMMD x 200.

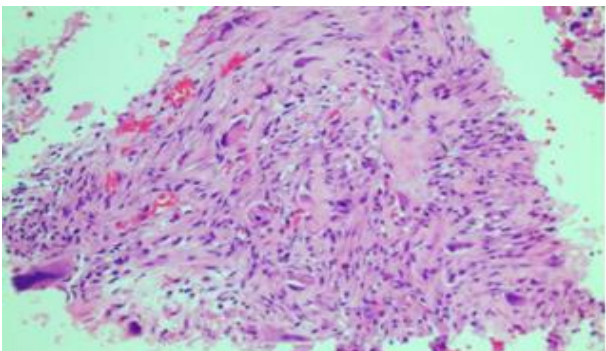
Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...



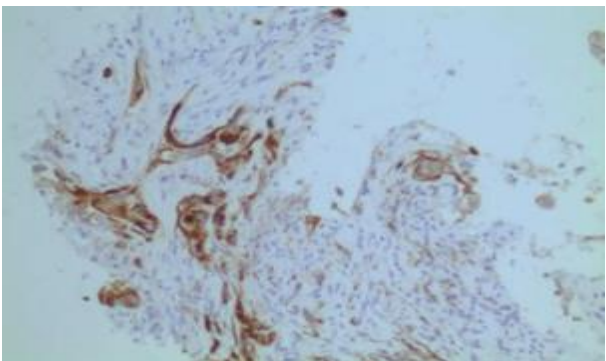
Hình 9: UTBMT đặc HE x 200. K3-19-93800.



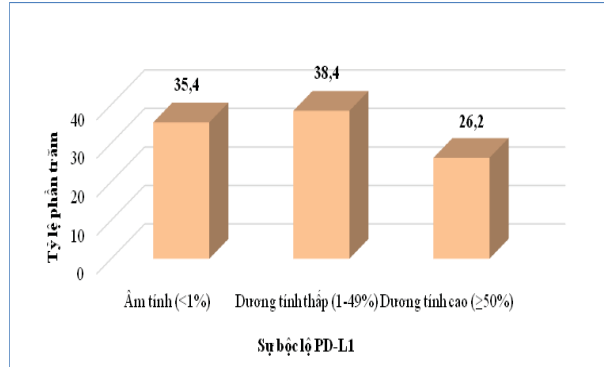
Hình 10: PD-L1 dương tính 20% HMMD x 100.



Hình 11: Hạch di căn UTPKTBN HE x 200.
K3-19-09747.

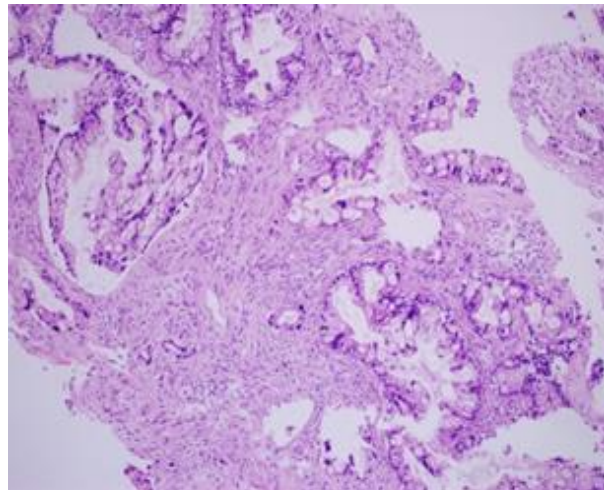


Hình 12: PD-L1 dương tính 90% HMMD x 400.

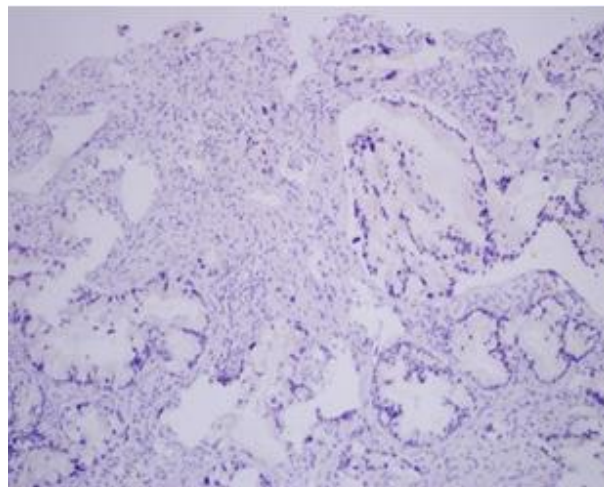


Biểu đồ 5: Phân bố tỷ lệ PD-L1 của UTBMT

UTBMT: PD-L1 dương tính là 64,6% (153/237), dương tính thấp: 38,4% (91/237), dương tính cao: 26,2% (62/237).

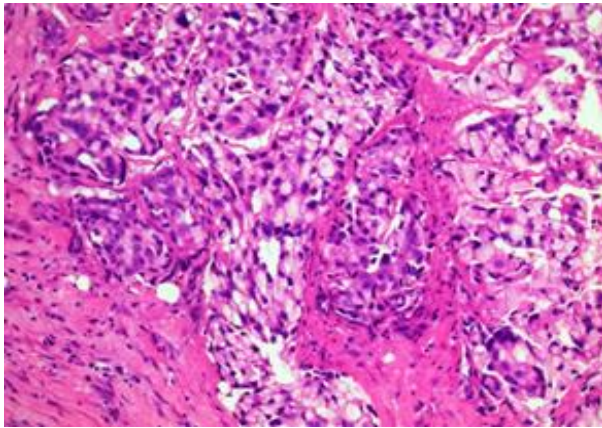


Hình 13: UTBMT nhầy HE x 100.
K3-19-18034.

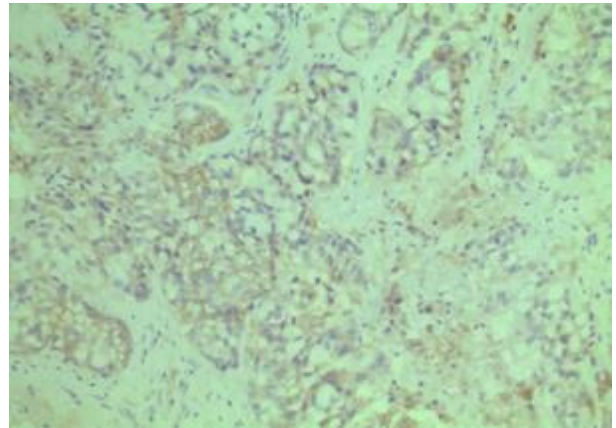


Hình 14: PD-L1 âm tính HMMD x 100.

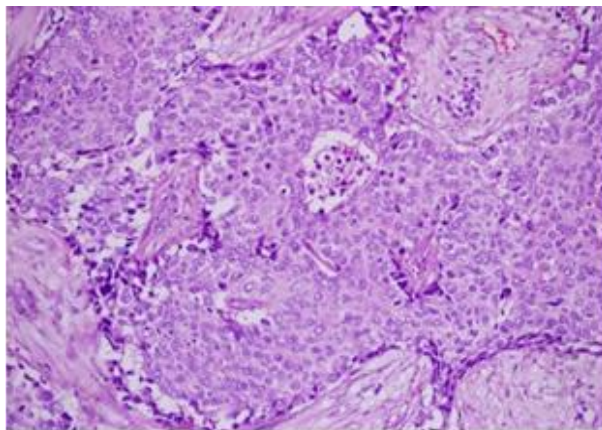
Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...



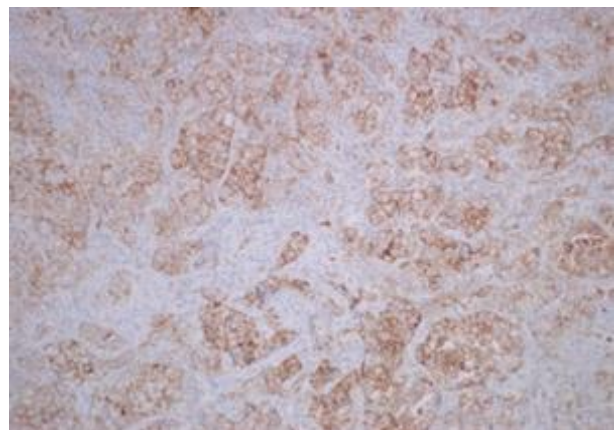
Hình 15: UTBMT nhày HE x 200. K3-19-96178



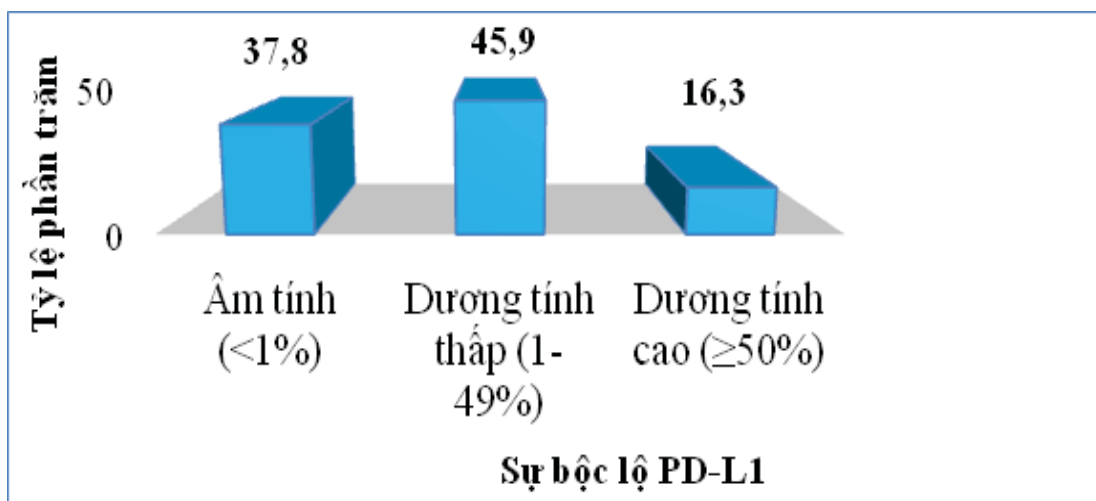
Hình 16: PD-L1 dương tính 30% HMMD x 400.



Hình 17: UTBMT đặc HE x 200. MS K3-20-39771.



Hình 18: PD-L1 dương tính 85% HMMD x 100.



Biểu đồ 6: Phân bố tỷ lệ PD-L1 của UTBMV

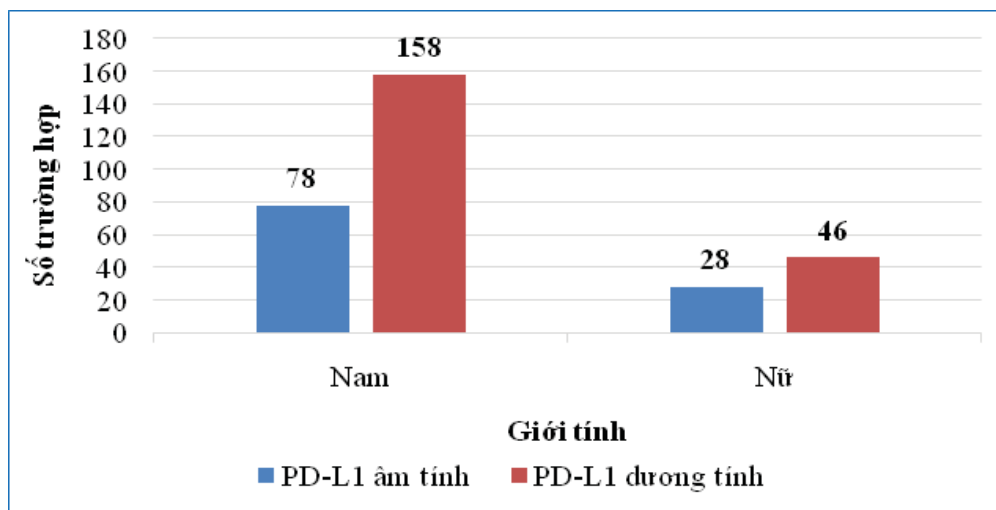
UTBMV có 37 TH: Dương tính: 62,2% (23/37); Dương tính thấp: 45,9% (17/37); Dương tính cao: 16,3% (6/37)

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...

Bảng 4: Phân bố tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo nhóm tuổi

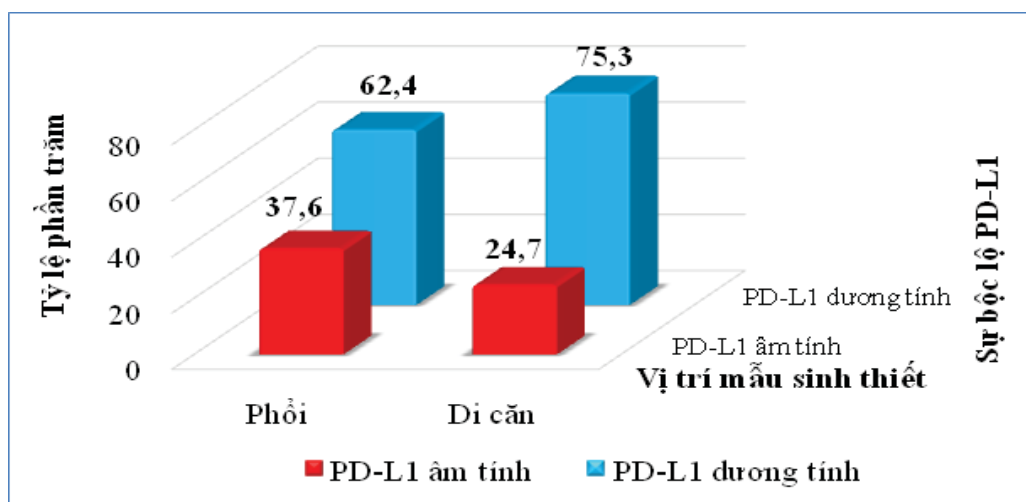
Kết quả Nhóm tuổi	PD-L1(-)		PD-L1(+)		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
≤ 40	7	43,8	9	56,2	16	100,0	0,56
41 - 50	9	30,0	21	70,0	30	100,0	
51 - 60	31	32,0	66	68,0	97	100,0	
61 - 70	50	37,9	82	62,1	132	100,0	
≥ 71	9	25,7	26	74,3	35	100,0	
Tổng	106	34,2	204	65,8	310	100,0	

Có sự khác biệt về tỷ lệ PD-L1 dương tính theo nhóm tuổi, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 7: Phân bố tỷ lệ PD-L1 theo giới

Tỷ lệ PD-L1 dương tính ở nam và nữ khác nhau, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$).



Biểu đồ 8: Phân bố tỷ lệ PD-L1 theo vị trí mẫu XN

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân...

Mẫu u tại phổi, tỷ lệ PD-L1 dương tính là 62,4% (143/229) thấp hơn vị trí di căn 75,3% (61/81). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 5: Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo độ mô học của UTBMT

Kết quả Típ MBH	PD-L1(-)		PD-L1(+)		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
Độ I	4	100,0	0	0,0	4	100,0	0,04
Độ II	31	43,7	40	56,3	71	100,0	
Độ III	23	28,8	57	71,2	80	100,0	
Tổng	58	37,4	97	62,6	155	100,0	

Đối với UTBMT, tỷ lệ PD-L1 dương tính theo độ mô học III, II, I lần lượt là: 71,2%; 56,3% và 0,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 6: Tỷ lệ PD-L1 dương tính với UTBMV không sừng hóa và sừng hóa

Kết quả Típ MBH	PD-L1(-)		PD-L1(+)		Tổng		OR (95%CI)	P
	n	%	n	%	n	%		
Típ vảy không sừng hóa	1	11,1	8	88,9	9	100,0	0,102 (0,011-0,978)	0,04
Típ vảy sừng hóa	11	55,0	9	45,0	20	100,0		
Tổng	12	41,4	17	58,6	29	100,0		

UTBM vảy không sừng hóa có PD-L1 dương tính chiếm 88,9% cao hơn vảy sừng hóa (45,0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về phân bố BN theo tuổi, giới, vị trí XN và các típ MBH

Về tuổi, giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ = 3,19/1. So sánh với một số tác giả khác thì tỷ lệ của chúng tôi tương tự như của Phạm Nguyên Cường (2014) là 3,2/1 [9], của Younes RN (2004) là 3,08/1,00 [10]; nhưng lại cao hơn của Trần Thị Tuấn Anh là 1,19/1,00 [11], của Đoàn Minh Khuy [12] là 2,15/1,00. Nhìn chung các KQ trong và ngoài nước đều cho thấy rằng nam giới có tỷ lệ UTP cao hơn và có thể gặp vài lần so với nữ giới.

Về vị trí mẫu XN

Các mẫu sinh thiết tại phổi (u nguyên phát) chiếm tỷ lệ cao 73,9% (229 TH). Vị trí được ST phụ thuộc vào thời điểm giai đoạn chẩn đoán. Nếu giai đoạn sớm u được lấy từ vị trí tại phổi. Giai đoạn muộn u được lấy tại vị trí di căn. Khác các cơ quan khác, tổn thương ở phổi luôn di động, nên việc ST không dễ dàng. Do đó vị trí di căn được đặt ra đối với các nhà lâm sàng ST, dễ lấy, ít tai biến và đôi

khi mẫu XN dễ đủ TB u cho chẩn đoán (hạch, dịch màng phổi), đồng thời cũng là căn cứ để khẳng định vị trí di căn từ phổi (di căn tới gan, não) giúp các bác sĩ chẩn đoán nguồn gốc và giai đoạn.

Về các típ UTPKTBN

So sánh với Phạm Nguyên Cường 2014: UTBMT cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 67,1% (124/185), UTBM tuyến vảy 3,2%, UTBM dạng sarcoma 1,1% [9]. Như vậy KQ của chúng tôi tương tự nhau về UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất; nhóm hiếm như UTBM dạng lympho biểu mô và UTBM dạng sarcoma đều chiếm tỷ lệ thấp.

Về tỷ lệ các thứ típ MBH trong UTBM tuyến

Tác giả Halide Nur Urer và cs (2013) nghiên cứu trên 226 BNUTBMT KQ 43,8% típ nổi trội nang, 9,3% típ tuyến đặc, lepidic 8,8%, típ nhú 4,8% và 3,0% các biến thể. Nhìn chung tỷ lệ trong nước hay nước ngoài đều cho thấy típ tuyến nang chiếm tỷ lệ cao nhất sau đó là típ tuyến đặc, tuyến nhú. Tuy nhiên nghiên cứu của tôi cho không thấy dạng lepidic so với tác giả Halide Nur Urer và cs 8,8% [13]. Có thể giải thích điều này, ở Việt Nam BN

thường khám ở giai đoạn muộn hơn, còn nước ngoài tỷ lệ khám định kỳ cao hơn, trước khi có triệu chứng về u phổi họ thường đến khám sớm.

4.2. KQ XNPD-L1 và một số liên quan MBH

Về KQ PD-L1 dương tính của UTPKTBN

KQ của chúng tôi cũng tương tự tác giả Đoàn Minh Khuy và cs (2018) với 82 ca tỷ lệ âm tính: dương tính thấp: dương tính cao là 40,2%: 34,2%: 25,6% [12]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ PD-L1 dương tính trong khoảng từ 24 đến 60% [14].

Tác giả Chen Y.B, Mu C.Y, Huang J.A. (2012) tỷ lệ PD-L1 dương tính là 57,5% [14]. Với 824 BN nghiên cứu KEYNOTE 001 cho KQ 23,2% số TH dương tính $\geq 50\%$, 37,6% số TH dương tính từ 1 - 49%, 39,2% dương tính $< 1\%$ [15]. Kháng thể đơn dòng kháng PD-1 pembrolizumab gần đây đã được chấp thuận tại Hoa Kỳ để điều trị UTPKTBN ở BN dương tính với PD-L1 và đã tiến triển bằng liệu pháp ĐT đích với EGFR / Thuốc ức chế ALK nếu EGFR / ALK dương tính. Tổng hợp dữ liệu từ 3 thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE 001, 010, 024 trên 4784 BN cho thấy tỷ lệ PD-L1 dương tính là 66%, trong đó tỷ lệ PD-L1 dương tính trên 50% là 28,8% [16]. Như vậy KQ của chúng tôi cũng tương tự với khá nhiều nghiên cứu.

Về KQ PD-L1 dương tính của UTBMT

Tác giả Trần Thị Tuấn Anh và cs tỷ lệ dương tính là 52%, dương tính mạnh là 20,6% [11]. Trong phân tích gộp của tác giả Mínghui Zhang và cs (2017) tỷ lệ bộc lộ UTBMT của phổi là 13,5 - 53,6% [17]. Tác giả Yonesshima Y và cs qua nghiên cứu biểu hiện của PD-L1 với các đột biến EGFR thì cho kết quả 32,5% PD-L1 có TPS từ 1 - 49% và 11,3% PD-L1 có TPS $\geq 50\%$. Trong UTBMT có 43,8% dương tính với PD-L1 [18]. Nghiên cứu của Song. Z, Yu. X, và cs với tiêu đề biểu hiện của PD-L1 liên quan với các đột biến trên các BP phẫu thuật UTBMT cho thấy trong tổng số 385 TH có 186 chiếm 48,3% TH có dương tính với PD-L1 [19]. KQ chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên nhóm có XNPD-L1 dương tính thì tỷ lệ của chúng tôi có cao hơn có thể do cỡ mẫu nghiên cứu, chủng tộc và vùng địa lý khác nhau.

Về KQ PD-L1 dương tính của UTBMV

Tỷ lệ dương tính trong UTBM vậy là 62,2% chiếm tỷ lệ khá cao. UTBMV có tỷ lệ dương tính cũng tương tự như UTPKTBN nói chung (63,8%).

Về sự bộc lộ PD-L1 theo các nhóm tuổi, giới

Không có mối liên quan giữa nhóm tuổi, giới tính với sự bộc lộ của PD-L1. Tác giả Chen Y.B, Mu C.Y, Huang J.A kết luận rằng sự biểu hiện của PD-L1 không liên quan đến tuổi, giới [14]. Driver BR và cs năm 2017 nghiên cứu trên mẫu BP ST của UTPKTBN cho thấy mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với đặc điểm lâm sàng tuổi giới, là thông tin không hữu ích tức không có mối liên quan [20]. A. J. Schoenfeld biểu hiện của PD-L1 của nhóm tuổi, giới không có sự khác biệt với $p = 0,63$ và $p = 0,41$ [21]. KQ của chúng tôi tương tự nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Về sự bộc lộ PD-L1 với vị trí mẫu XN

Nghiên cứu rút ra những mẫu XN ở vị trí di căn cao hơn các mẫu XN tại phổi. Tác giả A. J. Schoenfeld và cs 1586 BN có 1106 BN mẫu XN vị trí u nguyên phát và 480 BN mẫu XN vị trí u vị trí di căn. XN u vị trí nguyên phát dương tính với PD-L1 là 317/1106 (27,3%). XN u vị trí di căn 212/480 (44,2%). Các BN có mẫu XN vị trí di căn cao hơn vị trí nguyên phát với $p < 0,001$ [21].

Về sự bộc lộ của PD-L1 theo độ mô học của UTBMT

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự Trần Thị Tuấn Anh và cs, PD-L1 biểu hiện tăng ở nam giới, hút thuốc lá, độ mô học cao và giai đoạn muộn [11]. Chen Y.B, Mu C.Y, Huang J.A đã kết luận rằng PD-L1 có liên quan đến độ mô học và giai đoạn bệnh [14]. Tác giả Driver BR và cs năm 2017 trên UTPKTBN với các mẫu BP ST cho thấy sự không đồng nhất giữa các vùng trong bất màu u. Bằng phương pháp nhuộm với kháng thể SP142 nghiên cứu của tác giả cho KQ 22/34 chiếm 65% TH độ mô học cao dương tính với PD-L1 và 69% TH tip đặc có dương tính PD-L1 [20]. Nghiên cứu của Garon EB và Hirai A, tỷ lệ bộc lộ PL-L1 ở giai đoạn I là 16 - 39,9%, thấp hơn so với giai đoạn cao hơn [15, 22].

Về sự bộc lộ PD-L1 theo các dướiтип MBH của UTBMV

Nghiên cứu thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm mổ và các mẫu ST nhỏ. Một số mẫu ST có số lượng TB u ít. Do vậy chẩn đoán được тип UTBMV trên các bệnh phẩm đã là một thành công, có thể bằng HE hoặc bằng HMMD. Chính vì vậy nghiên cứu của chúng tôi không đánh giá phân độ mô học trong nhóm UTBMV. Thực chất các u thuộc nhóm UTBMV sẽ có độ mô học cao tương ứng với độ III,

IV khi các TB không biệt hóa nhiều hoặc không biệt hóa. Đối với nhóm này tỷ lệ dương tính với PD-L1 cao. Vậy tương tự nhóm UTBMT, độ mô học cao tỷ lệ dương tính với PD-L1 càng cao.

Bình thường con đường điều trị đích tiên lượng khá tốt cho các loại UTBM có đột biến như EGFR, KRAS, BRAF, cMET hay chuyển vị EML4-ALK... Có thể nói tuy nhóm UTBMV ít có đột biến hơn so với UTBMT nhưng các TH có tỷ lệ dương tính với PD-L1 cao khả năng ĐT MD càng tốt. Cho đến ngày nay đã mở ra một con đường mới cho tất cả UTPKTB nói chung và UTBMV nói riêng.

V. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vảy chiếm đa số. Ung thư phổi không tế bào nhỏ có tỷ lệ dương tính với PD-L1 cao. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ PD-L1 với tuổi giới, có liên quan đến độ mô học của ung thư biểu mô tuyến và dưới tip của ung thư biểu mô vảy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmedin Jemal D, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics. 2004. 2004;54(1):8-29.
2. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, et al., IASLC atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer. 2017: International Association for the Study of Lung Cancer Aurora, CO.
3. Polesso F, Weinberg AD, Moran AEJ. Late-Stage Tumor Regression after PD-L1 Blockade Plus a Concurrent OX40 Agonist. Large Tumors Regress with Anti-PD-L1 and Anti-OX40 Treatment. 2019;7(2):269-281.
4. Blank C, Mackensen AJ. Immunotherapy. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. 2007;56:739-745.
5. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. 2007;27(1):111-122.
6. Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. 1999;5(12):1365-1369.
7. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. 2016;34(26):3119.
8. Yu H, Boyle TA, Zhou C, et al. PD-L1 expression in lung cancer. 2016;11(7):964-975.
9. Phạm Nguyên Cường, Nghiên cứu phân loại mô bệnh học Ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch. 2021.
10. Younes RN, Deutsch F, Badra C, et al. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. 2004;59:119-127.
11. Trần Thị Tuấn Anh, Lê Trung Thọ, Nguyễn Sỹ Lánh, Trần Thị Thu Hương. Xác định tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và đối chiếu với một số đặc điểm của ung thư biểu mô tuyến của phổi. Tạp chí Y học Việt Nam. 2018;471:209-215.
12. Đoàn Minh Khuy, Phạm Văn Tuyển, Trần Văn Chương. Đánh giá sự bộc lộ của PD-L1 trong bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Y học Việt Nam. 2018;471:152-157.
13. Urer HN, Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, et al. Relationship between lung adenocarcinoma histological subtype and patient prognosis. 2014;20(1):12-18.
14. Chen Y-b, Mu C-Y, Huang J-A. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. 2012;98(6):751-755.
15. Garon E, Rizvi N, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer, 10.1056. 2015.
16. Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001,-010, and-024. 2016;27:vi363.
17. Zhang M, Li G, Wang Y, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. 2017;7(1):10255.
18. Yoneshima Y, Ijichi K, Anai S, et al. PD-L1 expression in lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations or ALK rearrangements. 2018;118:36-40.
19. Song Z, Yu X, Cheng G, et al. Programmed death-ligand 1 expression associated with molecular characteristics in surgically resected lung adenocarcinoma. 2016;14(1):1-7.
20. Driver BR, Miller RA, Miller T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in either tumor cells or tumor-infiltrating immune cells correlates with solid and high-grade lung adenocarcinomas. 2017;141(11):1529-1532.
21. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. 2020;31(5):599-608.
22. Hirai A, Yoneda K, Shimajiri S, et al. Prognostic impact of programmed death-ligand 1 expression in correlation with human leukocyte antigen class I expression status in stage I adenocarcinoma of the lung. 2018;155(1):382-392. e1.