

Đặc điểm bộc lộ PD-L1 trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

PD-L1 expression characteristics in colorectal adenocarcinoma

Lê Thị Thanh Xuân^{1,2},
Nguyễn Văn Chữ^{2,3},
Ngô Thị Minh Hạnh¹,
Lê Thị Huệ¹,
Nguyễn Xuân Hoàn^{4,*}

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội;
³Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện K cơ sở Quán sứ,
⁴Phòng khoa học Quân sự, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

Tóm tắt

Ung thư đại trực tràng là một gánh nặng y tế toàn cầu. Vai trò của vi môi trường của khối u và phân tử điểm kiểm soát miễn dịch Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) như một dấu ấn tiên lượng trong ung thư biểu mô (UTBM) tuyến đại trực tràng hiện nay còn nhiều tranh cãi. *Mục tiêu:* Mô tả đặc điểm bộc lộ dấu ấn PD-L1 trong UTBM tuyến đại trực tràng và đánh giá sự biểu hiện của PD-L1 và mối tương quan của PD-L1 với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của khối u. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 80 trường hợp UTBM tuyến đại trực tràng ở các giai đoạn bệnh khác nhau, theo phân loại cTNM của AJCC8th điều trị tại bệnh viện TƯQĐ 108 từ 08/2023 đến 12/2024. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch (HMMĐ) được sử dụng để phát hiện biểu hiện PD-L1 sử dụng kháng thể đơn dòng Dako PD-L1 IHC 22C3 (pharmDx assay). Mối tương quan giữa tình trạng PD-L1 với các biến số lâm sàng-giải phẫu bệnh (tuổi, giới, vị trí u, độ mô học, giai đoạn TNM, xâm nhập quanh thần kinh, xâm nhập mạch máu, hoại tử u) được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 25.0, các phép kiểm định Chi bình phương và Fisher's exact. *Kết quả:* Biểu hiện PD-L1 dương tính (CPS ≥ 1) được ghi nhận ở 57 trên 80 trường hợp (71,3%). Có mối tương quan ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 dương tính với độ biệt hóa kém ($p=0,003$), giai đoạn TNM tiến triển (III/IV) ($p=0,001$; OR=0,04), và sự hiện diện của xâm nhập quanh thần kinh ($p=0,039$; OR=3,7). Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 với tuổi, giới, vị trí u, xâm nhập mạch máu hay hoại tử u. *Kết luận:* Biểu hiện mPD-L1 là dấu ấn sinh học có giá trị tiên lượng xấu, liên quan đến đặc điểm sinh học khối u ác tính trong UTBM tuyến đại trực tràng.

Từ khóa: PD-L1, ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, hóa mô miễn dịch.

Summary

Background: Colorectal cancer (CRC) is a global health burden. The role of the tumor microenvironment and the immune checkpoint molecule Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) as a prognostic marker in colorectal adenocarcinoma remains a topic of controversy. *Objective:* To describe the expression characteristics of the PD-L1 marker in colorectal adenocarcinoma and to evaluate the correlation between PD-L1 expression and the clinical and histopathological features of the tumor. *Subject and method:* A cross-sectional descriptive study was conducted on 80 cases of colorectal

Ngày nhận bài: 22/9/2025, ngày chấp nhận đăng: 30/9/2025

* Tác giả liên hệ: nghiemxuanhoan@108-icid.com - Bệnh viện Trung ương quân đội 108

adenocarcinoma at various disease stages, classified according to the 8th edition of the AJCC cTNM staging system, treated at the 108 Military Central Hospital from August 2023 to December 2024. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect PD-L1 expression using the Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay monoclonal antibody. The correlation between PD-L1 status, assessed by the Combined Positive Score (CPS), and clinicopathological variables (age, gender, tumor location, histological grade, TNM stage, perineural invasion, lymphovascular invasion, tumor necrosis) was analyzed using SPSS 25.0 statistical software, the Chi-square and Fisher's exact tests. *Result:* Positive PD-L1 expression (CPS $\geq$ 1) was observed in 57 out of 80 cases (71.3%). Statistical analysis revealed a highly significant correlation between positive PD-L1 expression and poor differentiation ($p = 0.003$), advanced TNM stage (III/IV) ($p=0.001$; OR = 0.04), and the presence of perineural invasion ($p = 0.039$; OR=3.7). No statistically significant association was found between PD-L1 expression and age, gender, tumor location, lymphovascular invasion, or tumor necrosis. *Conclusion:* mPD-L1 expression is a prognostic biomarker associated with poor outcomes and aggressive tumor biology in colorectal adenocarcinoma.

Keywords: PD-L1, colorectal adenocarcinoma, immunohistochemistry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) hiện là loại ung thư phổ biến thứ ba và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ hai trên toàn thế giới, đặt ra một thách thức lớn cho hệ thống y tế toàn cầu.¹ Sinh bệnh học của UTĐTT được chứng minh qua nhiều nghiên cứu rằng không có sự đồng nhất, được đặc trưng bởi sự tích lũy các thay đổi di truyền và biểu sinh, dẫn đến sự hình thành và phát triển khối u. Về mặt phân tử, UTBM tuyến đại trực tràng chủ yếu phát triển qua hai con đường chính: Con đường bất ổn định nhiễm sắc thể (Chromosomal Instability - CIN), chiếm đa số các trường hợp; và con đường bất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite Instability - MSI), đặc trưng bởi sự thiếu hụt trong hệ thống sửa chữa bắt cặp sai (mismatch repair - MMR)². Sự khác biệt về phân tử này tạo nền tảng cho sự đa dạng về mặt lâm sàng, mô bệnh học và đáp ứng điều trị của bệnh.

Khối u không chỉ là một tập hợp các tế bào ung thư mà là một hệ sinh thái phức tạp được gọi là vi môi trường khối u (Tumor Microenvironment - TME), bao gồm các tế bào miễn dịch, nguyên bào sợi, mạch máu và chất nền ngoại bào³. Hệ miễn dịch của cơ thể, đặc biệt là các tế bào T, có khả năng nhận diện và tiêu diệt các tế bào ác tính. Tuy nhiên, để tồn tại và phát triển, các khối u đã tiến hóa các cơ chế tinh vi để lẩn tránh sự tấn công này, một trong những cơ chế quan trọng nhất là nhờ vào hoạt động

của các điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoints)³.

Con đường Programmed Death-1 (PD-1)/Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) là một cơ chế điều hòa miễn dịch thiết yếu. PD-1 là một thụ thể được biểu hiện trên bề mặt các tế bào T đã được hoạt hóa, trong khi phối tử của nó là PD-L1, có thể được biểu hiện bởi nhiều loại tế bào khác nhau, bao gồm cả tế bào u. Trong điều kiện sinh lý bình thường, sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 tạo ra một tín hiệu ức chế, giúp duy trì sự dung nạp miễn dịch. Các tế bào ung thư đã lợi dụng con đường này để tự bảo vệ, bằng cách tăng cường biểu hiện PD-L1 trên bề mặt, khối u có thể tương tác với PD-1 trên các tế bào T độc tế bào, làm vô hiệu hóa chúng và tạo ra một TME ức chế miễn dịch, từ đó thoát khỏi sự tiêu diệt của hệ miễn dịch³.

Vai trò của biểu hiện PD-L1 trong UTBM tuyến đại trực tràng là một chủ đề đang được nghiên cứu sâu rộng nhưng kết quả vẫn còn nhiều mâu thuẫn.⁴ Nhiều phân tích gộp đã chỉ ra rằng biểu hiện PD-L1 cao có liên quan đến thời gian sống còn toàn bộ (Overall Survival - OS) và sống còn không bệnh (Disease-Free Survival - DFS) ngắn hơn, cũng như các đặc điểm ác tính như độ biệt hóa kém và giai đoạn bệnh tiến triển⁵. Về mặt dự báo điều trị, vai trò của PD-L1 lại rõ ràng hơn⁶. Lợi ích của các thuốc ức chế PD-1/PD-L1 gần như chỉ giới hạn ở một phân nhóm nhỏ bệnh nhân có khối u thuộc loại MSI-H

hoặc dMMR. Các khối u này có gánh nặng đột biến khối u (Tumor Mutational Burden - TMB) cao, tạo ra nhiều kháng nguyên mới, thu hút sự thâm nhập dày đặc của tế bào T và làm cho khối u trở nên "nóng" về mặt miễn dịch, do đó nhạy cảm với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát ⁷.

Trước những dữ liệu còn chưa thống nhất về vai trò tiên lượng của PD-L1 và sự cần thiết phải có thêm dữ liệu từ các quần thể bệnh nhân khác nhau, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu chính đánh giá tỷ lệ biểu hiện của PD-L1 trong một loạt ca ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng và xác định mối tương quan của nó với các thông số lâm sàng và giải phẫu bệnh, bao gồm độ mô học, giai đoạn TNM, và các dấu hiệu xâm lấn khác của khối u.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu 80 bệnh nhân có chẩn đoán là UTBM tuyến đại trực tràng bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm phẫu thuật và sinh thiết tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 08/2023 - 12/2024 ở tất cả các giai đoạn.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được điều trị phẫu thuật cắt bỏ u nguyên phát hoặc được sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học UTBM tuyến đại trực tràng. Bệnh nhân chưa được điều trị hóa và/hoặc xạ trị tiền phẫu. Lượng bệnh phẩm vùi paraffin đủ để xét nghiệm HMMD (tế bào ung thư > =100 tế bào).

Tiêu chuẩn loại trừ: Các khối u di căn đến đại trực tràng, các bệnh nhân có loại ung thư khác trong cơ thể, mẫu u hoại tử.

2.2. Phương pháp

Xử lý mô và kỹ thuật HMMD

Các khối nén được chọn lựa và cắt thành các lát cắt dày 4 µm, sau đó được gắn lên các lam kính đã được xử lý. Quy trình nhuộm HMMD được thực hiện theo các bước chuẩn: khử nén, bù nước, bọc lọ kháng nguyên, và ức chế hoạt động peroxidase nội sinh. Các lát cắt sau đó được ủ với kháng thể đơn dòng kháng PD-L1. Hệ thống phát hiện tín hiệu dựa trên polymer được sử dụng, với chất tạo màu là 3,3'-Diaminobenzidine (DAB). Cuối cùng, các lát cắt được nhuộm nhân đối quang bằng Hematoxylin.

Đánh giá và diễn giải biểu hiện PD-L1

Bảng 1. Tiêu chuẩn đánh giá tế bào có bọc lộ PD-L1

Thành phần mô u	Tế bào được chọn	Tế bào loại trừ
Tế bào u	Màng tế bào u bắt màu 1 phần hoặc toàn bộ	Tế bào u không được nhuộm. Tế bào u chỉ bắt màu bào tương. Tế bào u tuyến, dị sản, loạn sản.
Tế bào miễn dịch (TBMD)	Màng tế bào hoặc tế bào chất bắt màu trong vùng đám tế bào u và mô đệm xung quanh trực tiếp tác động*: Lympho bào Đại thực bào**	TBMD không được nhuộm. TBMD liên quan với u tuyến, dị sản và loạn sản. TBMD liên quan đến loét, viêm mạn tính và các quá trình khác không liên quan đến khối u. TBMD liên quan đến vùng bình thường. Bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa acid, tương bào.

*Mô đệm xung quanh trực tiếp tác động được định nghĩa là trong cùng một vi trường có độ phóng đại gấp 20 lần với tế bào u. Những tế bào không trực tiếp tác động vào khối u bị loại bỏ.

**Đại thực bào và mô bào được coi là như nhau.

Tình trạng bọc lộ PD-L1 ở khối u được xác định bằng Điểm dương tính kết hợp (Combined Positive Score: CPS)

$$\text{CPS} = \frac{\text{Tổng số tế bào u, lympho, đại thực bào bắt màu}}{\text{Tổng số tế bào u}} \times 100$$

Đánh giá PD-L1 dương tính khi CPS ≥ 1 , âm tính khi CPS < 1 ⁸. Toàn bộ quá trình đánh giá được thực hiện độc lập bởi hai Bác sĩ Giải phẫu bệnh có kinh nghiệm.

Thu thập và phân loại các biến số lâm sàng - giải phẫu bệnh

Tất cả các lam kính nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) của mỗi trường hợp được hai Bác sĩ Giải phẫu bệnh xem xét lại để xác nhận chẩn đoán và đánh giá các đặc điểm giải phẫu bệnh theo hệ thống phân loại TNM của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ/Liên minh Kiểm soát Ung thư Quốc tế (AJCC/UICC) phiên bản thứ 8. Các biến số được thu thập bao gồm: Tuổi, Giới tính, Vị trí u (Đại tràng phải, Đại tràng trái, Trực tràng)², Độ mô học (Biệt hóa cao [G1], Biệt hóa vừa [G2], Biệt hóa kém [G3]), Xâm nhập quanh thần kinh (Perineural Invasion - PNI), Xâm nhập mạch máu (Lymphovascular Invasion - LVI), và Hoại tử u.

Phân tích thống kê

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 25.0. Phép kiểm định Chi bình phương (χ^2) hoặc Fisher's exact được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa các biến số phân loại. Giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê. Tỷ suất chênh (Odds Ratio - OR) và khoảng tin cậy 95% (95% CI) được tính toán để lượng hóa mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 và các đặc điểm mô bệnh học, giai đoạn TNM.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của quần thể nghiên cứu

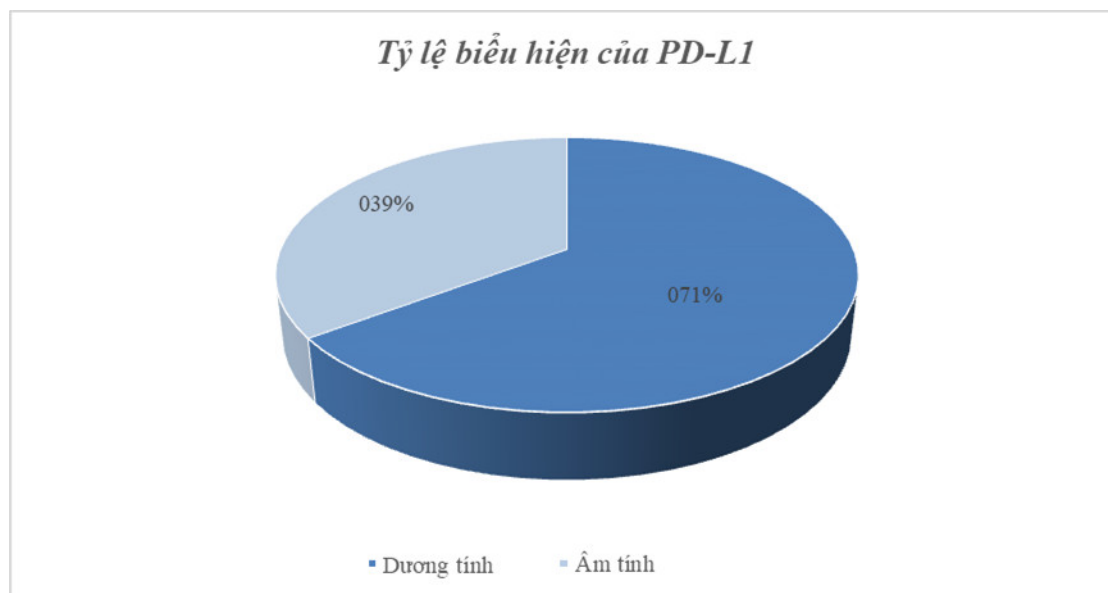
Quần thể nghiên cứu bao gồm 80 bệnh nhân UTBM tuyến đại trực tràng. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $66,9 \pm 10,5$ tuổi (dao động từ 35 đến 86 tuổi). Có 49 bệnh nhân nam (61,3%) và 31 bệnh nhân nữ (38,7%). Phần lớn các trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, với 72 bệnh nhân (90,0%) ở giai đoạn III hoặc IV. Các đặc điểm chi tiết của quần thể được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm Lâm sàng và Giải phẫu bệnh của đối tượng nghiên cứu (N=80)

Đặc điểm		Số lượng (N)	Tỷ lệ %
Tuổi (năm)	Trung bình $\pm$ SD	66.9 $\pm$ 10.5	
	Khoảng	35 - 86	
Giới tính	Nam	49	61,3
	Nữ	31	38,7
Vị trí u	Đại tràng phải	17	21,3
	Đại tràng trái	32	40,0
	Trực tràng	31	38,7
Độ mô học	Biệt hóa cao	4	5,0
	Biệt hóa vừa	72	90,0
	Biệt hóa kém	4	5,0
Giai đoạn TNM	I/II	8	10,0
	III/IV	72	90,0

Nhận xét: Từ kết quả trên cho thấy độ tuổi trung bình cao và phần lớn là nam giới, u đa số ở vị trí đại tràng trái và trực tràng, tỷ lệ cao các trường hợp được chẩn đoán có độ biệt hoá vừa và ở giai đoạn muộn (III/IV).

3.2. Biểu hiện của PD-L1 trong ung thư đại trực tràng



Biểu đồ 1. Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong các mẫu ung thư đại trực tràng (N=80)

Nhận xét: Trong số 80 mẫu mô được phân tích, có 57 trường hợp (71,3%) cho thấy biểu hiện PD-L1 dương tính (CPS $\geq$ 1), trong khi 23 trường hợp (28,7%) là âm tính.

3.3. Mối liên quan giữa các Đặc điểm Mô bệnh học với Độ mô học và Giai đoạn TNM

Bảng 3: Mối tương quan giữa các đặc điểm mô bệnh học bất lợi với độ mô học và giai đoạn TNM

Đặc điểm		Biệt hoá n (%)			p	TNM n (%)		p
		Cao	Vừa	Kém		I/ II	III/ IV	
Xâm nhập quanh thần kinh	Có	0 (0,0%)	26 (36,1%)	3 (75,0%)	0,087	0 (0,0%)	29 (40,3%)	0,063
	Không	4 (100,0%)	46 (63,9%)	1 (25,0%)		8 (100,0%)	43 (59,7%)	
Xâm nhập mạch	Có	0 (0,0%)	17 (23,6%)	1 (25,0%)	0,542	0 (0,0%)	18 (25,0%)	0,246
	Không	4 (100,0%)	55 (76,4%)	3 (75,0%)		8 (100,0%)	54 (75,0%)	
Hoại tử u	Có	1 (25,0%)	39 (54,2%)	3 (75,0%)	0,357	1 (12,5%)	42 (58,3%)	0,022
	Không	3 (5,0%)	33 (45,8%)	1 (25,0%)		7 (87,5%)	30 (41,7%)	

Nhận xét: Phân tích mối tương quan giữa các yếu tố tiên lượng xấu (xâm nhập thần kinh, xâm nhập mạch, hoại tử) với độ mô học và giai đoạn TNM cho thấy sự hiện diện của hoại tử u có liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn TNM tiến triển (III/IV) (58,3% so với 12,5%; $p=0,022$). Xâm nhập quanh thần kinh và xâm nhập mạch máu có xu hướng xuất hiện nhiều hơn ở các khối u có độ biệt hóa kém và giai đoạn tiến triển, nhưng sự khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu này.

3.4. Mối tương quan giữa biểu hiện PD-L1 và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Bảng 4. Mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Đặc điểm		PD-L1 n (%)		p	OR (95%CI)
		Dương tính	Âm tính		
Xâm nhập quanh thần kinh	Có	25 (43,9%)	4 (17,4%)	0,039	3,7 (1,03-16,6)
	Không	32 (56,1%)	19 (82,6%)		
Xâm nhập mạch	Có	16 (28,1%)	2 (8,7%)	0,114	
	Không	41 (71,9%)	21 (91,3%)		
Hoại tử u	Có	34 (59,6%)	9 (39,1%)	0,156	
	Không	23 (40,4%)	14 (60,9%)		
Độ biệt hoá	Cao	0 (0,0%)	4 (100,0%)	0,003	
	Vừa	53 (73,6%)	19 (26,4%)		
	Kém	4 (100,0%)	0 (0,0%)		
TNM	I/ II	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,001	0,04 (0,001-0,37)
	III/ IV	56 (77,8%)	16 (22,2%)		

Nhận xét: Độ biệt hóa: Biểu hiện PD-L1 có liên quan chặt chẽ với độ biệt hóa của khối u ($p=0,003$). Cụ thể, 100% các trường hợp biệt hóa kém (4/4) và 73,6% các trường hợp biệt hóa vừa (53/72) là PD-L1 dương tính. Ngược lại, 100% các trường hợp biệt hóa tốt (4/4) đều âm tính với PD-L1.

Giai đoạn TNM: Có mối liên quan rất mạnh giữa biểu hiện PD-L1 và giai đoạn bệnh ($p=0,001$). Tỷ lệ PD-L1 dương tính ở nhóm giai đoạn III/IV là 77,8% (56/72), cao hơn rất nhiều so với chỉ 12,5% (1/8) ở nhóm giai đoạn I/II. Tỷ suất chênh (OR) cho thấy khả năng một khối u giai đoạn sớm (I/II) biểu hiện PD-L1 dương tính là cực kỳ thấp so với khối u giai đoạn muộn (III/IV) (OR = 0,04; khoảng tin cậy 95%: 0,001 – 0,37).

Xâm nhập quanh thần kinh (PNI): Sự hiện diện của PNI cũng có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng PD-L1 dương tính ($p=0,039$). Tỷ lệ dương

tính ở nhóm có PNI là 86,2% (25/29), cao hơn so với nhóm không có PNI là 62,7% (32/51). Tỷ suất chênh (OR = 3,7; khoảng tin cậy 95%: 1,03-16,6) cho thấy nhóm bệnh nhân có PD-L1 dương tính có nguy cơ xuất hiện di căn thần kinh cao gấp khoảng 3.7 lần so với nhóm PD-L1 âm tính.

Các yếu tố khác: Nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 với xâm nhập mạch máu ($p=0,114$) và hoại tử u ($p=0,156$). Tương tự, không có sự khác biệt có ý nghĩa về biểu hiện PD-L1 giữa các nhóm tuổi, giới tính và vị trí u.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tổng quan các kết quả chính

Nghiên cứu này đã phân tích biểu hiện PD-L1 trên 80 trường hợp UTBM tuyến đại trực tràng và phát hiện ra một tỷ lệ dương tính cao (71,3%). Hơn

nữa, kết quả cho thấy mối liên quan chặt chẽ và có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 với các chỉ số của một khối u có độ ác tính cao, bao gồm độ biệt hóa kém, giai đoạn TNM tiến triển và sự hiện diện của xâm nhập quanh thần kinh. Những phát hiện này cung cấp thêm bằng chứng cho vai trò của PD-L1 như một dấu ấn sinh học của sự tiến triển và xâm lấn trong UTBM tuyến đại trực tràng.

4.2. Tỷ lệ biểu hiện PD-L1

Tỷ lệ PD-L1 dương tính 71,3% trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể so với nhiều báo cáo trong y văn trên thế giới. Theo Kim JH và cộng sự, PD-L1 dương tính ở các tế bào u chiếm tỷ lệ 12,5%⁹. Theo Al-Jussani GN và cộng sự trong 1 nghiên cứu tổng hợp đã phân tích 91 trường hợp UTĐTT ngẫu nhiên, nhuộm hóa mô miễn dịch PD-L1 bằng kháng thể đơn dòng 22C3 với ngưỡng cut-off CPS ≥ 1 đã ghi nhận 49 trường hợp (53,8%) dương tính với PD-L1¹⁰. Trong nghiên cứu của Rosenbaum MW. và cộng sự đã sử dụng máy nhuộm tự động (Bond Rx, Leica Microsystems, Bannockburn, IL) và kháng thể PD-L1 theo khuyến nghị của nhà sản xuất, PD-L1 được xác định dương tính với cut-off ≥ 5 , tỷ lệ dương tính của PD-L1 là 9%¹¹. Một nghiên cứu của Das và cộng sự tại Ấn Độ báo cáo tỷ lệ PD-L1 là 21%,¹² và một nghiên cứu khác tại Trung Quốc ghi nhận 27,5%⁶. Các phân tích gộp thường đưa ra một tỷ lệ dao động trong khoảng 20-40%.

Sự khác biệt lớn này có thể được giải thích bởi nhiều yếu tố. Sự không đồng nhất về phương pháp luận, bao gồm việc sử dụng các dòng kháng thể khác nhau, các ngưỡng cắt (cut-off) để xác định dương tính, và hệ thống tính điểm (CPS so với TPS), là một thách thức lớn khi so sánh các nghiên cứu⁸.

Tuy nhiên, một lý do quan trọng hơn có thể nằm ở chính đặc điểm của quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 90% bệnh nhân ở giai đoạn III/IV. Nhiều nghiên cứu lớn đã chứng minh rằng biểu hiện PD-L1 có xu hướng tăng lên ở các giai đoạn bệnh muộn hơn⁵. Do đó, tỷ lệ PD-L1 dương tính cao được quan sát có thể không phải là một sự bất thường, mà là sự phản ánh chính xác

của một quần thể bệnh nhân có gánh nặng bệnh tật cao và bệnh ở giai đoạn tiến triển.

4.3. PD-L1 như một dấu ấn của sinh học khối u ác tính

Mối liên quan với Giai đoạn bệnh: Phát hiện nổi bật nhất của chúng tôi là mối liên quan rõ ràng giữa PD-L1 và giai đoạn TNM tiến triển ($p=0,001$). Tỷ suất chênh (OR) là 0,04 cho thấy khả năng một khối u giai đoạn sớm biểu hiện PD-L1 dương tính thấp hơn khoảng 25 lần so với một khối u giai đoạn muộn trong quần thể này. Mối liên quan này củng cố mạnh mẽ giả thuyết rằng sự biểu hiện PD-L1 là một sự kiện xảy ra muộn trong quá trình tiến triển của khối u, có thể được thúc đẩy bởi áp lực chọn lọc từ hệ miễn dịch khi khối u phát triển và di căn, như đã được đề xuất bởi các nghiên cứu của Shen và cộng sự⁵ và Wang và cộng sự⁶.

Mối liên quan với độ mô học: Kết quả của chúng tôi cho thấy mối liên quan có ý nghĩa cao giữa PD-L1 và độ biệt hóa kém ($p=0,003$), hoàn toàn phù hợp với kết quả từ nhiều phân tích gộp của Li và cộng sự đã báo cáo OR là 3,47 cho mối liên quan này.⁴ Điều này cho thấy PD-L1 có thể liên quan đến các con đường tín hiệu nội bào thúc đẩy sự mất biệt hóa và tăng sinh của tế bào ung thư.

Mối liên quan với xâm nhập quanh thần kinh (PNI): Nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện ra mối liên quan có ý nghĩa giữa PD-L1 và PNI ($p=0,039$; OR = 3,7) một phát hiện cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Tadachina và cộng sự, đã tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 trên tế bào u và PNI ($p=0,005$).¹³ PNI là một con đường di căn đã được biết đến và là một yếu tố tiên lượng xấu độc lập. Mối liên quan này cho thấy PD-L1 không chỉ liên quan đến sự phát triển của khối u tại chỗ mà còn với khả năng xâm lấn vào các cấu trúc lân cận.

4.4. Các kết quả khác

Nghiên cứu của chúng tôi, u có vị trí ở đại tràng trái và trực tràng chiếm ưu thế. Điều này có vẻ mâu thuẫn với các bằng chứng cho rằng các khối u đại tràng phải có đặc điểm sinh học khác biệt, thường là MSI-H, có mức độ thâm nhập miễn dịch cao hơn và

do đó có tỷ lệ biểu hiện PD-L1 cao hơn ². Theo Li và cộng sự (2019) ⁴, biểu hiện PD-L1 có liên quan đáng kể với các khối u ở đại tràng phải với tỷ suất chênh OR là 2.50. Điều này có nghĩa là một khối u ở đại tràng phải có khả năng biểu hiện PD-L1 cao gấp 2.5 lần so với một khối u ở đại tràng trái. Theo Rosenbaum MW và cộng sự (2016) trong nghiên cứu chỉ ra rằng trong số các khối u có biểu hiện PD-L1, 85% nằm ở đại tràng phải. Ngược lại, trong nhóm các khối u không biểu hiện PD-L1, chỉ có 35% nằm ở đại tràng phải. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê rất cao ($p < 0,001$). Như vậy đa số các tác giả nhận định rằng biểu hiện PD-L1 cao hơn đáng kể ở các khối u nằm ở đại tràng phải so với đại tràng trái. Sự thiếu vắng mối liên quan trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích bởi cỡ mẫu chưa đủ lớn để phát hiện sự khác biệt. Quan trọng hơn, nghiên cứu này chưa phân tích tình trạng MSI/MMR của các khối u, vốn là nền tảng sinh học cho việc biểu hiện PD-L1 cao hơn ở đại tràng phải.

4.5. Ý nghĩa lâm sàng và định hướng điều trị

Các kết quả của nghiên cứu này ủng hộ mạnh mẽ vai trò của PD-L1 như một dấu ấn tiên lượng. Mối liên quan chặt chẽ với nhiều đặc điểm bất lợi (giai đoạn muộn, độ biệt hóa kém, PNI) cho thấy rằng những bệnh nhân có khối u PD-L1 dương tính có thể có nguy cơ tái phát và tiến triển bệnh cao hơn, phù hợp với các phân tích như của Li và cộng sự, đã liên kết biểu hiện PD-L1 với OS (HR=1.50) và DFS (HR=2.57) kém hơn ⁴.

Tuy nhiên, khi chuyển sang vai trò dấu ấn dự báo điều trị, cần phải hết sức thận trọng. Giá trị lâm sàng của PD-L1 trong nhiều loại ung thư khác hiện nay gắn liền với việc dự đoán đáp ứng với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICIs), và giá trị dự báo này trong UTBM tuyến đại trực tràng gần như chỉ giới hạn ở phân nhóm khối u dMMR/MSI-H.⁷ Phần lớn bệnh nhân UTBM tuyến đại trực tràng có khối u pMMR/MSS cho thấy đáp ứng rất kém với liệu pháp ICI đơn trị, bất kể tình trạng biểu hiện PD-L1. Do đó, không thể suy ra giá trị dự báo của nó nếu không phân tích đồng thời tình trạng MMR/MSI.

Nghiên cứu này có một số hạn chế cần được thừa nhận. Thứ nhất, đây là một thiết kế nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu tương đối nhỏ ($n = 80$). Thứ hai, sự thiếu vắng dữ liệu theo dõi sống còn của bệnh nhân (OS, DFS) đã hạn chế việc đánh giá trực tiếp giá trị tiên lượng. Thứ ba, và cũng là hạn chế quan trọng nhất, là việc thiếu dữ liệu phân tử như tình trạng MMR/MSI, cũng như các đột biến gen quan trọng như *BRAF* và *KRAS*, đã hạn chế sự hiểu biết sâu sắc hơn về bối cảnh sinh học của biểu hiện PD-L1.² Cuối cùng, phương pháp luận HMMD (dòng kháng thể, ngưỡng cắt) là một biến số quan trọng cần được tiêu chuẩn hóa ⁸.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy biểu hiện PD-L1 trong UTBM tuyến đại trực tràng là một hiện tượng phổ biến và có liên quan có ý nghĩa thống kê với các đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh ác tính, bao gồm độ biệt hóa kém, giai đoạn TNM tiến triển và xâm nhập quanh thần kinh. Những phát hiện này củng cố vai trò của PD-L1 như một dấu ấn sinh học của sinh học khối u xâm lấn và là một chỉ số tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTBM tuyến đại trực tràng.

Tài liệu tham khảo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin 71(3): 209-249.
2. Baran B, Mert Ozupek N, Tetik NY et al (2018) *Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature*. Gastroenterology Res 11(4): 264-273.
3. Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M et al (2021) *Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era*. Cell Mol Immunol 18(4):842-859.
4. Li Y, Liang L, Dai W et al (2019) *The Prognostic and Clinicopathological Roles of PD-L1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Pharmacol 10: 139.
5. Shen H, Wei Z, Zou B et al (2019) *The prognostic role of programmed death-ligand 1 in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Gastrointest Oncol 10(4): 671-681.

6. Wang Z, Zhang C, Xu Z et al (2020) *PD-L1 expression in colon cancer and its relationship with clinical-pathological features*. J Immunoassay Immunochem 41(1): 57-65.
7. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A et al (2019) *Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16(6): 361-375.
8. Karpathiou G, Camy F, Gkolfinopoulos S et al (2024) *Evaluation of PD-L1 Expression in Colorectal Carcinomas by Comparing Scoring Methods and Their Significance in Relation to Clinicopathologic Parameters*. Diagnostics (Basel) 14(10): 1031.
9. Kim JH, Park HE, Cho NY, Lee HS, Kang GHJBjoc (2016) *Characterisation of PD-L1-positive subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers*. 115(4): 490-496.
10. Al-Jussani GN, Alsughayer A, Yousuf MS, Mullahuwash Y, Dabbagh T, Sughayer MAJTJoBM (2022) *The clinicopathological features of programmed death ligand-1 expression in colorectal carcinoma*. 37(3): 322-327.
11. Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson MJMp (2016) *PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes*. 29(9): 1104-1112.
12. Das S, Sahoo S, Singh S, et al (2022) *Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in Colorectal Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Variables*. Cureus 14(10): 30491.
13. Immunohistochemical Expression of Programmed Death Ligand- 1 (PD-L1) in Colorectal Carcinoma; A Cross-sectional Study – PMC.