

Mối liên quan giữa nồng độ sPD-L1 huyết tương với các đặc điểm mô bệnh học và chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

Association of plasma sPD-L1 concentration with clinicopathological features in colorectal adenocarcinoma patients

Mai Thị Vân Anh¹, Lê Thị Thanh Xuân²,
Nguyễn Thị Tuấn², Nguyễn Thị Thanh Hải¹,
Đặng Thị Ngọc Dung¹ và Nghiêm Xuân Hoàn^{2*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội,
²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
³Bệnh viện Quốc tế Mặt Trời

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả mối liên quan giữa nồng độ sPD-L1 huyết tương với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có nhóm đối chứng trên 50 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng và 30 bệnh nhân polyp u tuyến đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp, được chẩn đoán tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng nghiên cứu là 65,64 ($\pm 10,68$) chiếm nhiều nhất là nhóm 50 - 69 tuổi (56%), tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ, hay gặp ở đại tràng phải và chủ yếu có mức độ biệt hoá vừa. Nồng độ sPD-L1 trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng là $89,59 \pm 29,21$ pg/mL, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân polyp u tuyến đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp. Không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ sPD-L1 trung bình giữa nam và nữ, các nhóm tuổi, các giai đoạn và mức độ biệt hoá. Không có mối tương quan giữa nồng độ sPD-L1 với nồng độ CEA, số lượng bạch cầu và tuổi của bệnh nhân. **Kết luận:** Nồng độ sPD-L1 huyết tương tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng so với nhóm polyp u loạn sản biểu mô độ thấp với AUC 0,771 và độ đặc hiệu 90%, cho thấy tiềm năng của sPD-L1 như một dấu ấn sinh học hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng.

Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, ung thư đại trực tràng, sPD-L1.

Summary

Objective: To describe the relationship between plasma sPD-L1 concentration and other clinical and paraclinical characteristics in patients with colorectal adenocarcinoma. **Subject and method:** Cross-sectional comparative study; 50 patients with colorectal adenocarcinoma and 30 patients with low-grade dysplastic colorectal adenoma polyp, diagnosed at the Department of Pathology - 108 Military Central Hospital. **Result:** The mean age of the colorectal adenocarcinoma patients studied was 65.64 (± 10.68), with the highest prevalence in the 50-69 age group (56%), with a higher incidence in men than in women, often occurring in the right colon and mainly with moderate differentiation. The mean sPD-L1 concentration of the colorectal adenocarcinoma patient group

Ngày nhận bài: 01/10/2025, ngày chấp nhận đăng: 10/10/2025

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

was 89.59 ± 29.21 pg/mL, significantly higher than that of the colorectal adenomatous polyp patient group with low-grade epithelial dysplasia. There was no significant difference in the mean sPD-L1 concentration between men and women, age groups, stages and differentiation levels. There was no correlation between sPD-L1 concentration and CEA concentration, white blood cell count and patient age. **Conclusion:** Plasma sPD-L1 levels were significantly elevated in colorectal adenocarcinoma compared with low-grade dysplastic adenoma, with an AUC of 0.771 and 90% specificity, suggesting that sPD-L1 may serve as a complementary biomarker for diagnosis and prognosis in colorectal cancer.

Keywords: Colorectal adenocarcinoma, colorectal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư đường tiêu hóa phổ biến nhất và là gánh nặng sức khỏe toàn cầu. Năm 2022, UTĐTT là loại ung thư phổ biến thứ ba trên thế giới (gần 2 triệu ca mắc mới) và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ hai (hơn 900.000 ca tử vong) ¹. Phần lớn số ca UTĐTT là ung thư biểu mô tuyến (UTBMT), trong đó chủ yếu UTBMT thông thường, sau đó là UTBMT nhầy và UTBMT răng cưa. ² Hiện nay đã có nhiều phương pháp có thể phát hiện tiên UTĐTT qua thăm khám và các xét nghiệm sàng lọc. Nhờ đó đã tầm soát UTĐTT một cách hiệu quả trong những năm gần đây. Cùng với sự phát triển của Y học, việc điều trị UTĐTT cũng đạt nhiều tiến bộ trong những năm trở lại đây – liệu pháp miễn dịch là một phương pháp tiến bộ trong điều trị ung thư, bao gồm cả UTĐTT ³.

PD-L1 (Programmed Death Ligand 1 – Phối tử chết theo tế bào lập trình 1) là một protein xuyên màng trên bề mặt các tế bào miễn dịch và tế bào ung thư, chúng có chức năng quan trọng trong việc điều hoà phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bằng cách gắn vào thụ thể PD-1 trên tế bào lympho T, ức chế hoạt động của lympho T. Từ đó, con đường PD-1/PD-L1 là cơ chế chính được tế bào ung thư sử dụng để trốn thoát hệ thống miễn dịch, tạo điều kiện cho khối u phát triển. Con đường tín hiệu PD-1/PD-L1 là trung tâm trong liệu pháp miễn dịch ung thư, các kháng thể kháng PD-1 và PD-L1 đã được Cục Quản lý Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt và được ứng dụng trong điều trị nhiều loại ung thư, những nghiên cứu gần đây

cho thấy protein này còn đóng một vai trò đa diện trong sự tiến triển của ung thư. Nồng độ PD-L1 hoà tan (sPD-L1) được cho rằng có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh, đặc điểm lâm sàng, đáp ứng điều trị ⁴⁻⁶. Vì vậy, việc tìm ra mối liên quan của nồng độ sPD-L1 với các đặc điểm bệnh học của bệnh nhân là cần thiết để tiên lượng bệnh và khả năng đáp ứng điều trị từ đó xây dựng chiến lược điều trị phù hợp cho bệnh nhân UTĐTT. Từ đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Mối liên quan nồng độ sPD-L1 huyết tương với đặc điểm mô bệnh học và các chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng được thực hiện trên 50 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng nguyên phát và 30 bệnh nhân polyp u tuyến đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp, được chẩn đoán tại Khoa Giải phẫu bệnh – Trung tâm Xét nghiệm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, trong giai đoạn từ tháng 1/2018 đến tháng 4/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là UTBMTĐTT nguyên phát, có đủ thể tích huyết tương trước khi điều trị để tiến hành phân sPD-L1 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp đã được điều trị và/hoặc xạ trị tiền phẫu; đồng mắc các bệnh ung thư khác, các bệnh viêm nhiễm cấp/mạn tính hoặc bệnh tự miễn.

Phương pháp định lượng sPD-L1: Nồng độ sPD-L1 huyết tương được xác định bằng kỹ thuật ELISA sử dụng bộ kit Human PD-L1 SimpleStep ELISA® (ab277712, Abcam, Hoa Kỳ). Mẫu được bảo quản ở -80°C, chỉ rã đông một lần, phân tích theo hướng dẫn của nhà sản xuất trên máy đọc quang Elx808 (BioTek, Hoa Kỳ).

Phân tích mô bệnh học: Các tiêu bản nhuộm H&E được hai bác sĩ giải phẫu bệnh độc lập đánh giá lại, phân loại theo hệ thống TNM (AJCC/UICC 8th edition).

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được sự cho phép của Hội đồng khoa học và Ban Giám đốc Bệnh

viện Trung ương Quân đội 108 và sự thông qua của Hội đồng chấm đề cương Trường Đại học Y Hà Nội trước khi tiến hành nghiên cứu.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Kiểm tra phân phối bằng Shapiro–Wilk; các biến phân phối chuẩn được so sánh bằng t-test hoặc ANOVA, biến không chuẩn bằng Mann–Whitney hoặc Kruskal–Wallis. Tương quan được đánh giá bằng hệ số Pearson hoặc Spearman. Độ chính xác chẩn đoán được xác định bằng ROC với chỉ số AUC và khoảng tin cậy 95% (CI 95%). Điểm cắt chọn theo chỉ số Youden. Mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành trên 50 bệnh nhân UTBMTĐTT và nhóm chứng là 30 bệnh nhân polyp u tuyến đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp với độ tuổi lần lượt là 65,64 ($\pm 10,68$) và 58,30 ($\pm 10,32$).

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, giai đoạn bệnh, mức độ biệt hoá, vị trí u của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi	< 50	4	8
	50 – 69	28	56
	≥ 70	18	36
Giới tính	Nam	26	52
	Nữ	24	48
Giai đoạn	I/II	32	64
	III/IV	18	36
Vị trí u	Đại tràng phải	24	48
	Đại tràng trái	15	30
	Trực tràng	11	22
Mức độ biệt hoá	Kém	5	10
	Vừa	44	88
	Cao	1	2

Nhận xét: UTBMTĐTT có tỷ lệ mắc ở nam là 52%, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,1:1 cao hơn ở nữ (48%), hay gặp ở độ tuổi 50 – 69 (56%). Đa số u ở đại tràng phải (48%), biệt hoá vừa với 88% và chủ yếu ở giai đoạn I-II (64%).

Bảng 2. Một số đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

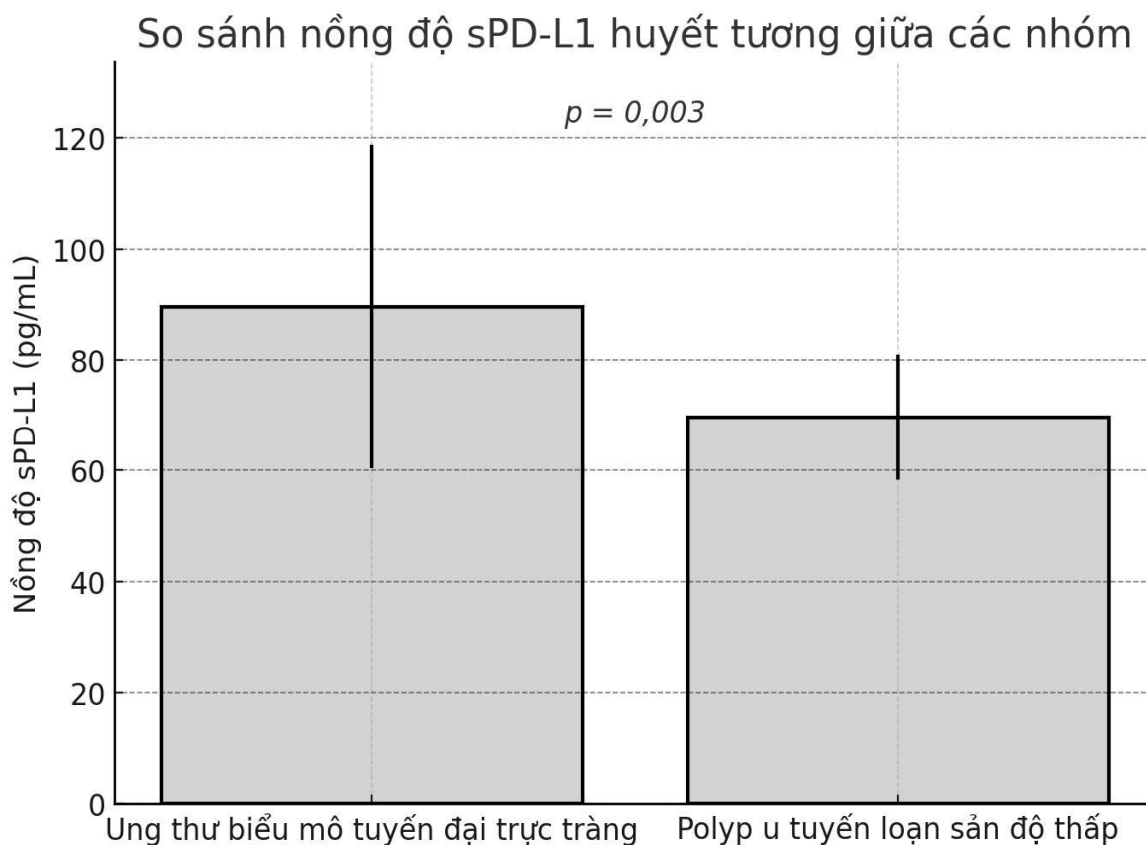
Chỉ số	Cỡ mẫu	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)
WBC (G/L)*	50	7,72 (6,74 – 8,89)
CEA (ng/mL)*	39	2,97 (1,86 – 3,34)

*Trung vị (Khoảng tứ phân vị)

Nhận xét: Số lượng bạch cầu ở nhóm bệnh nhân UTBMTĐTT trong nghiên cứu có trung vị là 7,72 (6,74 – 8,89) G/L; nồng độ Carcinoembryonic antigen (CEA) ở nhóm này có trung vị là 2,97 (1,86 – 3,34) ng/mL.

3.2. Nồng độ SPD-L1 ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

3.2.1. Nồng độ SPD-L1 trung bình giữa các nhóm bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 1. Nồng độ SPD-L1 (pg/mL) trung bình giữa nhóm bệnh nhân UTBMTĐTT và nhóm bệnh nhân polyp u tuyến đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp.

Nhận xét: Nồng độ sPD-L1 trung bình ở nhóm UTBMTĐTT là $89,59 \pm 29,21$ pg/mL; cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ sPD-L1 trung bình ở nhóm polyp u tuyến đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp ($69,54 \pm 11,32$ pg/mL) ($p = 0,003 < 0,05$).

3.2.2. Giá trị sPD-L1 (pg/mL) theo các phân nhóm đặc điểm bệnh học trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

Bảng 3. Nồng độ sPD-L1 trung bình giữa các phân nhóm đặc điểm bệnh học

Đặc điểm	Phân nhóm	Mean $\pm$ SD	p
Nhóm tuổi**	< 50	$76,8 \pm 28,29$	0,486
	50 – 69	$87,92 \pm 26,55$	
	≥ 70	$95,03 \pm 33,52$	
Giới tính*	Nam	$90,91 \pm 32,73$	0,741
	Nữ	$88,15 \pm 25,46$	
Giai đoạn	I/II	$92,47 \pm 32,95$	0,289
	III/IV	$84,46 \pm 20,85$	
Vị trí u**	Đại tràng phải	$90,63 \pm 23,65$	0,202
	Đại tràng trái	$80,58 \pm 23,91$	
	Trực tràng	$99,58 \pm 43,10$	
Mức độ biệt hoá*	Kém	$91,42 \pm 19,07$	0,884
	Vừa/cao	$99,38 \pm 30,28$	

*Kiểm định T-test

**Kiểm định ANOVA

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân UTBMTĐTT: Không ghi nhận khác biệt đáng kể về nồng độ sPD-L1 theo giới tính, nhóm tuổi, vị trí u, giai đoạn hay mức độ biệt hoá.

3.2.3. Mối tương quan giữa nồng độ sPD-L1 với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

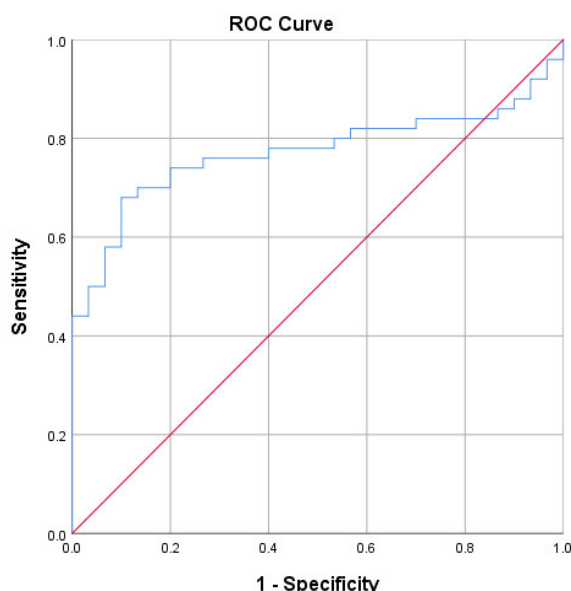
Bảng 4. Tương quan giữa nồng độ sPD-L1 với tuổi và các chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân UTBMTĐTT

Đặc điểm	Hệ số tương quan Spearman (ρ) với sPD-L1	p
Tuổi*	0,263	0,065
CEA*	-0,195	0,235
WBC*	0,003	0,984

*Sử dụng tương quan Spearman

Nhận xét: Nồng độ sPD-L1 huyết tương không có mối tương quan với các đặc điểm tuổi, nồng độ CEA và số lượng bạch cầu trên nhóm bệnh nhân UTBMTĐTT được nghiên cứu.

3.2.4. Giá trị chẩn đoán của nồng độ sPD-L1



Biểu đồ 2. Phân tích đường cong ROC giá trị chẩn đoán của nồng độ sPD-L1 khi so sánh nhóm UTBMTĐTT với nhóm polyp.

Bảng 5. Giá trị chẩn đoán của nồng độ sPD-L1 sử dụng phân tích đường cong ROC

Diện tích dưới đường cong (AUC)	0,771
p	0,000
Khoảng CI95%	0,667 – 0,876
Điểm cắt (pg/mL)	82,35
Độ nhạy	68%
Độ đặc hiệu	90%

Nhận xét: Phân tích ROC cho thấy nồng độ sPD-L1 có khả năng phân biệt với polyp đại trực tràng ở mức chấp nhận được (AUC = 0,771) và có ý nghĩa thống kê; giá trị điểm cắt 82,35pg/mL; độ nhạy 68%; độ đặc hiệu 90%.

IV. BÀN LUẬN

Trục PD-1/PD-L1 đóng vai trò chính trong cơ chế né tránh miễn dịch khối u và là mục tiêu điều trị trong liệu pháp miễn dịch ung thư. Mặc dù các

thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã chứng minh hiệu quả rõ rệt ở nhiều loại ung thư, nhưng giá trị tiên lượng và dự đoán đáp ứng của sPD-L1 trong UTĐTT vẫn còn nhiều tranh luận⁷. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định mối liên quan giữa nồng độ sPD-L1 huyết tương với các đặc điểm mô bệnh học và cận lâm sàng ở bệnh nhân UTBMTĐTT,...

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ sPD-L1 trung bình của nhóm bệnh nhân

UTBMTĐTT là $89,59 \pm 29,21$ pg/mL, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân polyp u đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp ($69,54 \pm 11,32$ pg/mL) ($p=0,003 < 0,05$). Điều này cho thấy, SPD-L1 có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học phân biệt UTBMTĐTT với các tổn thương lành tính hoặc tiền ung thư có khả năng thấp hơn. Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân mắc UTBMTĐTT là $65,64 (\pm 10,68)$ với phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi 50 - 69, tuy nhiên số bệnh nhân mắc UTBMTĐTT ở nhóm dưới 50 tuổi chiếm 8%, độ tuổi nhỏ nhất là 38, cho thấy xu hướng trẻ hoá trong nhóm bệnh nhân mắc UTBMTĐTT.

Một số kết quả nghiên cứu nước ngoài có kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi: không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ SPD-L1 trung bình giữa các phân nhóm giới tính, giai đoạn, mức độ biệt hoá, cho thấy SPD-L1 phản ánh mức độ hoạt hoá miễn dịch hơn là khối lượng u⁶. Các nghiên cứu của Niu (2022) và Yi (2021) cũng cho rằng SPD-L1 phản ánh tình trạng miễn dịch toàn thân nhiều hơn là đặc tính mô học đơn thuần^{4, 7}. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng nồng độ SPD-L1 không có mối tương quan đáng kể với nồng độ CEA, số lượng bạch cầu và tuổi bệnh nhân trong nhóm UTĐTT. Điều này có thể do CEA có độ đặc hiệu thấp và WBC không phản ánh chính xác phản ứng viêm miễn dịch.

Nghiên cứu của tác giả Akamine cho thấy rằng tình trạng PD-L1 dương tính có mối liên hệ chặt chẽ với nồng độ protein C phản ứng (CRP) nhưng không có mối liên quan với các dấu hiệu viêm toàn thân khác trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ⁸. sPD-L1 là protein hoà tan lưu hành trong máu, với tính chất toàn thân chứ không phải đặc điểm độc lập của khối u. Sự khác biệt về nguồn gốc của SPD-L và PD-L1 gắn trên màng tế bào u (mPD-L1) đã được xác định. Tuy nhiên, SPD-L1 vẫn giữ chức năng sinh học chung là liên kết với thụ thể PD-1 trên tế bào T. Do đó, vai trò và chức năng hoạt động của SPD-L1 đã được nghiên cứu chứng minh là liên quan chặt chẽ với các chỉ số thể hiện đáp ứng viêm toàn

thân như CRP, tỷ lệ lymphocyte/ bạch cầu... và các dấu ấn viêm khác. Để làm rõ mối liên quan giữa đáp ứng viêm toàn thân và hệ thống miễn dịch khối u, chúng tôi đề xuất nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ SPD-L1 huyết tương và nồng độ CRP trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Từ đó cung cấp một phương pháp đánh giá rủi ro toàn diện hơn, tối ưu hoá việc sử dụng nồng độ SPD-L1 như một dấu ấn sinh học trong dự đoán đáp ứng điều trị.

Diện tích dưới đường cong so sánh giá trị chẩn đoán của nồng độ SPD-L1 của nhóm bệnh nhân UTBMTĐTT với nhóm bệnh nhân polyp u đại trực tràng loạn sản biểu mô độ thấp có khả năng phân biệt ở mức chấp nhận được có ý nghĩa thống kê, điểm cắt $82,35$ pg/mL với độ đặc hiệu cao (90%) cho thấy SPD-L1 có giá trị trong việc xác nhận các trường hợp âm tính. Tuy nhiên, nghiên cứu này của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ nên sự biến thiên lớn, nghiên cứu cần được mở rộng trong tương lai với các cỡ mẫu lớn hơn.

Hạn chế của nghiên cứu: (1) Cỡ mẫu nhỏ, dữ liệu hồi cứu đơn trung tâm nên chưa phản ánh đầy đủ đặc điểm quần thể; (2) Chưa có dữ liệu đánh giá giá trị tiên lượng một cách rõ ràng; (3) Chưa kết hợp với biểu hiện mPD-L1 để so sánh đồng thời hai dạng dấu ấn. Tuy nhiên, kết quả vẫn góp phần khẳng định vai trò của SPD-L1 như một dấu ấn sinh học tiềm năng phản ánh hoạt tính miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ SPD-L1 trung bình ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng là $89,59 \pm 29,21$ pg/mL; cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ SPD-L1 trung bình ở nhóm polyp u đại trực tràng loạn sản độ thấp ($69,54 \pm 11,32$ pg/mL); có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học phân biệt nhóm bệnh nhân mắc UTĐTT với các tổn thương lành tính khác.

Không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ sPD-L1 trung bình giữa nam và nữ, các nhóm tuổi, các giai đoạn và mức độ biệt hoá. Không có mối tương quan giữa nồng độ sPD-L1 với nồng độ CEA, số lượng bạch cầu và tuổi của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al (2024) *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Phạm Minh Tuệ, Nguyễn Thị Huyền, Bùi Thị Loan (2025) *Nhận xét đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương năm 2023*. Tạp chí Y học Việt Nam 548(1). doi:10.51298/vmj.v548i1.13467.
3. Le DT, Uram JN, Wang H et al (2015) *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. New England Journal of Medicine 372(26). doi:10.1056/nejmoa1500596.
4. Niu M, Liu Y, Yi M, Jiao D, Wu K (2022) *Biological Characteristics and Clinical Significance of Soluble PD-1/PD-L1 and Exosomal PD-L1 in Cancer*. Front Immunol 13. doi:10.3389/fimmu.2022.827921.
5. Lee D, Cho M, Kim E, Seo Y, Cha JH (2024) *PD-L1: From cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders*. Molecular Therapy 32(12): 4235-4255. doi:10.1016/j.ymthe.2024.09.026.
6. Zhu J, Zhang J, Gu C (2025) *Prognostic and clinicopathological value of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in patients with colorectal cancer: A meta-analysis*. World J Surg Oncol 23(1): 283. doi:10.1186/s12957-025-03949-1.
7. Yi M, Niu M, Xu L, Luo S, Wu K (2021) *Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment*. J Hematol Oncol 14(1):10. doi:10.1186/s13045-020-01027-5.
8. Akamine T, Takada K, Toyokawa G et al (2018) *Association of preoperative serum CRP with PD-L1 expression in 508 patients with non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis of systemic inflammatory markers*. Surg Oncol 27(1): 88-94. doi:10.1016/j.suronc.2018.01.002.