

Nồng độ PD-L1 hoà tan và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

Circulating PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer and the correlation between the level of PD-L1 concentration and clinical and survival characteristics

Phạm Thị Kim Nhung*, Tạ Bá Thắng*,
Đỗ Quyết**, Đào Ngọc Bằng*, Đồng Phú Cầu*

*Bệnh viện Quân y 103,
**Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ PD-L1 hoà tan và mối liên quan giữa nồng độ PD-L1 hoà tan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. *Đối tượng và phương pháp:* 50 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa mới chẩn đoán được điều trị tại Trung tâm Nội hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 1 đến tháng 9/2019. Nhóm chứng là 30 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và 30 người bình thường. sPD-L1 được định lượng bằng phương pháp ELISA trên mẫu huyết thanh. *Kết quả:* Nồng độ PD-L1 hoà tan của nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa là $2,11 \pm 1,48\text{ng/mL}$, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính $0,98 \pm 0,49\text{ng/mL}$ ($p < 0,001$) và nhóm chứng người bình thường $0,73 \pm 0,57\text{ng/mL}$ ($p < 0,001$). Tại điểm cắt $0,92\text{ng/mL}$, sPD-L1 có giá trị chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa với độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 76,7%. Thời gian sống của nhóm sPD-L1 $\pm 0,92\text{ng/mL}$ có xu hướng kém hơn so với nhóm sPD-L1 $< 0,92\text{ng/mL}$ ($17,10 \pm 2,82$ so với $22,67 \pm 4,23$ tháng; $p = 0,545$). *Kết luận:* sPD-L1 tăng cao ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và có thể là một dấu ấn miễn dịch ứng dụng trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh.

Từ khoá: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, sPD-L1.

Summary

Objective: To evaluate soluble PD-L1 concentration and relationship between soluble PD-L1 concentration with clinical and survival characteristics in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Subject and method:* 50 patients with advanced NSCLC were treated at Respiratory Center, 103 Military Hospital from January to September 2019. The control group was 30 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and 30 healthy people. sPD-L1 was quantified according to the ELISA principle on serum samples. *Result:* The sPD-L1 concentration of advanced NSCLC group was $2.11 \pm 1.48\text{ng/mL}$, statistically significant difference compared with COPD group $0.98 \pm 0.49\text{ng/mL}$ ($p < 0.001$) and healthy group $0.73 \pm 0.57\text{ng/mL}$ ($p < 0.001$). At the cut-off point of 0.92ng/mL , sPD-L1 had diagnostic value for advanced NSCLC with sensitivity 74%, specificity 76.7%. The survival time of group with sPD-L1

Ngày nhận bài: 01/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 03/1/2023

Người phản hồi: Phạm Thị Kim Nhung, email: khanhnhu106@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

$\pm 0.92\text{ng/mL}$ tended to be worse than that of group with sPD-L1 $< 0.92\text{ng/mL}$ (17.10 ± 2.82 versus 22.67 ± 4.23 months ($p=0.545$)). *Conclusion:* sPD-L1 was elevated in NSCLC patients and can be an immunological marker in diagnosis and prognosis.

Keywords: Non-small cell lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, sPD-L1.

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh lý ác tính có tỷ lệ mắc cao, tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao hàng đầu trên thế giới. Theo số liệu thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (Fact sheet 2/2017 WHO), ước tính 8,8 triệu ca tử vong trong năm 2015, chiếm gần 1/6 tổng số tử vong toàn cầu, trong đó tử vong do UTP đứng hàng đầu (1,69 triệu trường hợp). Các nghiên cứu cho thấy hơn 2/3 bệnh nhân UTP khi được chẩn đoán thì bệnh đã ở giai đoạn muộn. Điều trị miễn dịch nhắm đích PD-1/PD-L1 là liệu pháp miễn dịch mới, đã được chứng minh vai trò vượt trội không thể nghi ngờ so với hoá trị về mặt hiệu quả trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). PD-L1 (programmed cell death ligand - 1) là một protein xuyên màng typ 1 (type 1 transmembrane protein) (B7-H1) thuộc họ phối tử B7, là phối tử gắn thụ thể PD-1 (biểu lộ trên bề mặt tế bào lympho T đã hoạt hoá). Tương tác của phối tử PD-L1 với thụ thể PD-1 sẽ truyền tín hiệu ức chế miễn dịch cho tế bào T, dẫn đến trạng thái “bất hoạt” của tế bào T. Trong số các phối tử thuộc họ B7, PD-L1 là phối tử ức chế màng chính và được nghiên cứu nhiều nhất đến nay trong UTPKTBN.

Nhiều nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh việc biểu lộ PD-L1 ở mô u chính là chìa khoá quan trọng trong lựa chọn liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nhắm đích PD-1/PD-L1. Gần đây, với sự phát triển của kỹ thuật “sinh thiết lỏng”, ngày càng nhiều nghiên cứu đánh giá về vai trò và ý nghĩa của xét nghiệm định lượng PD-L1 hoà tan trong huyết thanh ở bệnh nhân ung thư nói chung, UTP nói riêng. Do đó, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Đánh giá nồng độ PD-L1 hoà tan và mối liên quan giữa nồng độ PD-L1 hoà tan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nhóm bệnh là 50 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 1 đến tháng 9 năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân UTPKTBN đã được điều trị trước đó (phẫu thuật, hoá chất, xạ trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch,...), mắc các bệnh tự miễn, suy giảm miễn dịch, đồng mắc ung thư cơ quan khác, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc corticoid trong vòng 1 tháng. Nhóm bệnh nhân UTPKTBN được thực hiện các kỹ thuật can thiệp lấy bệnh phẩm chẩn đoán, xét nghiệm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch; xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (X-quang, chụp cắt lớp vi tính ngực có tiêm thuốc cản quang, chụp MRI sọ não, PET/CT) đánh giá tổn thương và chẩn đoán giai đoạn. Nhóm chứng 1 là 30 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) ngoài đợt cấp, chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn GOLD 2018. Loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân nghi ngờ đồng mắc UTP trên hình ảnh chụp X-quang ngực, mắc bệnh tự miễn, suy giảm miễn dịch, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hoặc corticoid trong vòng 1 tháng. Nhóm chứng 2 là 30 người tình nguyện bình thường đến khám sức khoẻ định kỳ tại phòng khám bệnh, Bệnh viện Quân y 103.

2.2. Phương pháp

Đây là nghiên cứu tiến cứu, mô tả.

Xét nghiệm định lượng PD-L1 hoà tan được thực hiện trên mẫu bệnh phẩm huyết thanh được tách ra từ mẫu máu tĩnh mạch ngoại vi của cả 3 nhóm, sử dụng nguyên lý ELISA, bộ kit SEA788HU Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Programmed Cell Death Protein 1 Ligand (PDL1), Lot L190410338 và Lot L210517534, của hãng

Cloud-Clone Corp. Sử dụng bảng phân loại TNM lần thứ 7 cho chẩn đoán giai đoạn UTP.

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được phân tích sử dụng phần mềm thống kê IBM SPSS Statistics phiên bản 28.0. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Các biến phân loại được mô tả bằng tần số, tỷ lệ; biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh các giá trị trung bình kiểm định bằng test t không ghép cặp. Sử dụng phân tích đường cong ROC để đánh giá giá trị chẩn đoán của biến. Điểm cắt tối ưu của biến được xác định tại vị trí mà chỉ số Youden là lớn nhất (Youden index = $Se + Sp - 1$). Phân tích sống sót bằng Kaplan-Meier.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 50 bệnh nhân UTPKTBN, 30 bệnh nhân BPTNMT và 30 người bình thường có tuổi trung bình lần lượt là $67,14 \pm 13,08$,

$66,67 \pm 9,22$ và $61,23 \pm 15,85$; tỷ lệ nam/nữ lần lượt là 38/12, 27/2 và 14/16.

Bảng 1. Một số đặc điểm giai đoạn bệnh, typ mô bệnh học và tình trạng đột biến EGFR

Đặc điểm	n (%)
Giai đoạn bệnh	
IIIB	11 (22%)
IV	39 (78%)
Mô bệnh học	
Biểu mô tuyến	34 (68%)
Biểu mô vảy	12 (24%)
Biểu mô tuyến vảy	4 (8%)
Đột biến gen EGFR dương tính	9/29 (31,03%)

Có 39/50 (78%) bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IV theo phân loại TNM phiên bản lần thứ 7. Tỷ lệ typ mô bệnh học chiếm ưu thế là ung thư biểu mô tuyến (68%). Xét nghiệm đột biến gen EGFR được thực hiện ở 29/50 (58%) bệnh nhân, tỷ lệ đột biến là 9/29 (31,03%), trong đó có 3 vị trí đột biến là exon 18 (1/9), exon 19 (6/9) và exon 21 (2/9).

3.2. Nồng độ PD-L1 hoà tan ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

3.2.1. Nồng độ PD-L1 hoà tan trung bình của các nhóm nghiên cứu

Bảng 2. So sánh giá trị trung bình của nồng độ sPD-L1 giữa 3 nhóm nghiên cứu

	UTPKTBN (1)	BPTNMT (2)	Bình thường (3)
Số lượng (n)	50	30	30
$\bar{X} \pm SD$	$2,11 \pm 1,48$	$0,98 \pm 0,49$	$0,73 \pm 0,57$
Min-Max	0,24-5,56	0,28-2,22	0,25-2,48
p	$p_{1,2} < 0,001, p_{1,3} < 0,001$		

Nồng độ sPD-L1 trung bình ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN là $2,11 \pm 1,48$ ng/mL khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân BPTNMT ($0,98 \pm 0,49$ ng/mL) ($p < 0,001$) và nhóm bình thường ($0,73 \pm 0,57$ ng/mL) ($p < 0,001$).

3.2.2. Nồng độ PD-L1 hoà tan trung bình theo các phân nhóm đặc điểm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

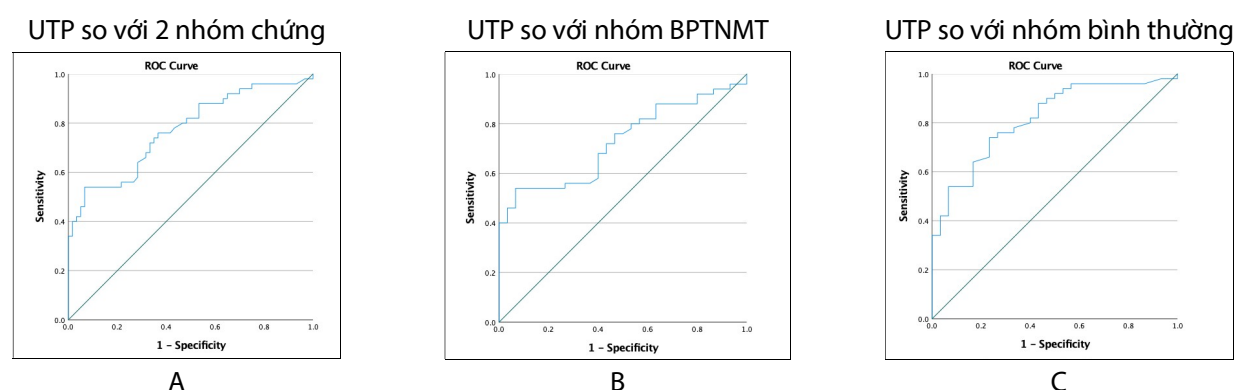
Bảng 3. Giá trị trung bình của nồng độ sPD-L1 theo các phân nhóm đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	Phân nhóm	n (%)	sPD-L1 (ng/mL)	p
Giới tính	Nam	38/50 (76%)	$2,34 \pm 1,52$	0,057
	Nữ	12/50 (24%)	$1,40 \pm 1,15$	

Đặc điểm	Phân nhóm	n (%)	sPD-L1 (ng/mL)	p
Giai đoạn bệnh	IIIB	11/50 (22%)	1,93 ± 1,31	0,645
	IV	39/50 (78%)	2,16 ± 1,54	
Phân typ mô bệnh học	Biểu mô tuyến (1)	34/50 (68%)	2,06 ± 1,50	p _{1,2} =0,984 p _{1,3} =0,392 p _{2,3} =0,436
	Biểu mô vảy (2)	12/50 (24%)	2,05 ± 1,51	
	Biểu mô tuyến vảy (3)	4/50 (8%)	2,75 ± 1,48	
Hút thuốc	Có	26/50 (52%)	2,06 ± 1,52	0,808
	Không	24/50 (48%)	2,17 ± 1,47	
Tình trạng đột biến gen EGFR	Âm tính	20/29 (68,9%)	1,74 ± 1,40	0,123
	Dương tính	9/29 (31,1%)	2,74 ± 1,92	
Nhóm tuổi	≤ 65	23 (46%)	2,13 ± 1,47	0,95
	> 65	27 (54%)	2,09 ± 1,15	

Tiến hành phân tích so sánh nội nhóm UTP, thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về giá trị sPD-L1 trung bình giữa nam và nữ, giai đoạn IIIB và IV, tình trạng có hay không có đột biến gen EGFR cũng như phân typ mô bệnh học, phân nhóm tuổi (≤ 65 và > 65) và tình trạng hút thuốc.

3.2.3. Giá trị chẩn đoán của nồng độ PD-L1 hoà tan



Biểu đồ 1. Phân tích đường cong ROC giá trị chẩn đoán của sPD-L1 khi so sánh với 2 nhóm chứng - (A), BPTNMT - (B) và nhóm bình thường - (C)

Bảng 4. Giá trị chẩn đoán của nồng độ sPD-L1 sử dụng phân tích đường cong ROC

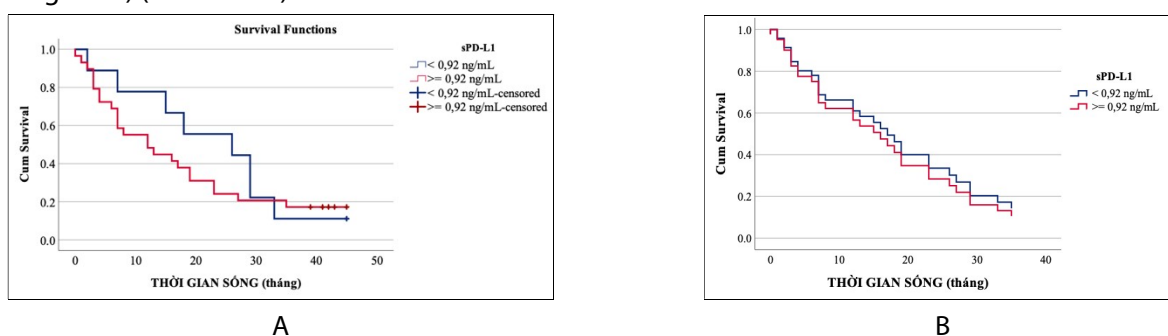
	UTP so với 2 nhóm chứng	UTP so với BPTNMT	UTP so với nhóm bình thường
Diện tích dưới đường cong (AUC)	0,771	0,725	0,817
p	0,000	0,001	0,000
Khoảng CI 95%	0,682-0,860	0,616-0,834	0,725-0,910
Điểm cắt (ng/mL)	1,68	1,69	0,92
Độ nhạy (%)	54	54	74
Độ đặc hiệu (%)	93,3	93,3	76,7

Biểu đồ 1 và Bảng 4 thể hiện giá trị chẩn đoán của sPD-L1 khi sử dụng phân tích đường cong ROC với nhóm đối chứng lần lượt là không UTP (gồm cả 2 nhóm BPTNMT và nhóm bình thường) (A); nhóm BPTNMT

(B); và nhóm bình thường (C) thì diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,771, 0,725 và 0,817. Ba biểu đồ ROC cho thấy giá trị chẩn đoán UTP của sPD-L1 là tối ưu khi nhóm đối chứng là nhóm chứng người bình thường với diện tích dưới đường cong là 0,817 (CI 95%: 0,725-0,910; $p=0,000$) tức là sPD-L1 có giá trị tốt trong chẩn đoán UTP; giá trị điểm cắt 0,92ng/mL, độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 76,7%. Với giá trị điểm cắt của sPD-L1 là 0,92ng/mL, tiến hành lập bảng 2x2 có được giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 84% và 64%.

3.2.4. Mối quan hệ giữa nồng độ PD-L1 hòa tan trong huyết thanh và thời gian sống

Sử dụng phân tích Kaplan-Meier để phân tích so sánh tình trạng sống sót của nhóm bệnh nhân UTP. Tại ngưỡng điểm cắt 0,92ng/mL, thời gian sống thêm của nhóm có sPD-L1 < 0,92ng/mL là $22,67 \pm 4,23$ tháng; của nhóm có sPD-L1 $\geq 0,92$ ng/mL là $17,10 \pm 2,82$ tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,545$ theo Log Rank) (Biểu đồ 2A).



Biểu đồ 2. Đường cong sống sót của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa theo điểm cắt nồng độ sPD-L1 0,92ng/mL trước và sau khi hiệu chỉnh (A và B)

Bảng 5. Hồi quy Cox đánh giá ảnh hưởng của một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đến thời gian sống của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

Đặc điểm	Hồi quy Cox đa biến			
	Hệ số hồi quy (B)	Tỷ số rủi ro (HR)	Khoảng tin cậy 95%	p
Giới (Nam-nữ)	1,136	3,116	1,136-8,543	0,027
Nhóm tuổi ($\leq 65 \rightarrow 65$)	0,302	1,352	0,654-2,797	0,416
Tình trạng hút thuốc (không - có)	1,173	3,231	1,274-8,196	0,014
Giai đoạn bệnh (IIIB - IV)	0,089	1,094	0,455-2,627	0,841
sPD-L1 (ng/mL) (< 0,92 \geq 0,92)	0,143	1,153	0,500-2,659	0,738

Tiến hành phân tích hồi quy Cox để khảo sát ảnh hưởng của một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lên thời gian sống của bệnh nhân UTPKTBN, cho thấy giới tính và tình trạng hút thuốc là hai yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống với tỷ số rủi ro nữ so với nam, hút thuốc so với không hút thuốc lần lượt là 3,116 (95%CI: 1,136-8,543); $p=0,027$ và 3,231 (95%CI: 1,274-8,196); $p=0,014$. Biểu đồ hàm sống sót tích lũy giữa 2 phân nhóm

có nồng độ sPD-L1 < 0,92 và $\geq 0,92$ ng/mL sau khi đã hiệu chỉnh theo giới, nhóm tuổi, tình trạng hút thuốc, giai đoạn bệnh được thể hiện trong Biểu đồ 2B: Không có sự khác biệt về thời gian sống ($p=0,738$).

4. Bàn luận

Cho đến nay, biểu lộ của PD-L1 ở mô u đã được chứng minh là chìa khóa quan trọng trong chỉ định

điều trị ung thư nhắm đích PD-1/PD-L1, đồng thời đây cũng được coi như một yếu tố tiên lượng cho bệnh nhân ung thư nói chung và UTP nói riêng. Tương tác của PD-L1 với thụ thể PD-1 (thụ thể điều hoà âm tính) sẽ truyền tín hiệu ức chế cho tế bào lympho T, dẫn đến trạng thái bất hoạt của tế bào T. Thực tế, PD-L1 hoà tan cũng được biểu lộ trong huyết thanh người khoẻ và có xu hướng tăng theo tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của nồng độ sPD-L1 của nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa là $2,11 \pm 1,48\text{ng/mL}$ ($n = 50$), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm BPTNMT ($0,98 \pm 0,49\text{ng/mL}$) ($p < 0,001$) và nhóm chứng người bình thường ($0,73 \pm 0,57\text{ng/mL}$) ($p < 0,001$). Giá trị trung bình này cũng cao hơn ngưỡng trung bình của người trưởng thành khoẻ đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây [1], [2], [3]. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khi khảo sát giá trị sPD-L1 trên UTPKTBN nói riêng và một số loại ung thư khác nói chung, phù hợp với vai trò của PD-L1 trong bệnh sinh ung thư.

Một số nghiên cứu bước đầu chứng minh vai trò của xét nghiệm định lượng PD-L1 hoà tan trong UTP như nghiên cứu trên 109 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa và nhóm chứng 65 người khoẻ mạnh tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Kinh trong thời gian 1/2012 đến 3/2014 cho thấy nồng độ sPD-L1 ở 2 nhóm lần lượt là $0,723 \pm 0,081\text{ng/ml}$ và $0,565 \pm 0,048\text{ng/ml}$ ($p < 0,001$). Điểm cắt $0,636\text{ng/ml}$ được dùng trong phân tích tương quan và thời gian sống, diện tích dưới đường cong là $0,956$ (CI 95%: $0,927 - 0,985$). Giá trị này cũng được dùng để phân biệt mức độ biểu lộ PD-L1 cao và thấp. Có 48/109 (44%) mẫu biểu lộ sPD-L1 thấp và 56% biểu lộ sPD-L1 cao. Thời gian sống toàn bộ trung bình ở nhóm sPD-L1 thấp cao hơn hẳn so với nhóm có sPD-L1 cao ($26,8$ so với $18,7$ tháng; $p < 0,001$) [3]. Điểm cắt sPD-L1 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả, đồng thời thời gian sống giữa 2 phân nhóm biểu lộ sPD-L1 cao và thấp không có sự khác biệt, có thể liên quan đến sự không đồng nhất về lựa chọn nhóm nghiên cứu. Chúng tôi đã hiệu chỉnh theo một số đặc điểm lâm sàng như giới tính, nhóm tuổi, tình trạng hút thuốc, giai đoạn bệnh nhưng chưa

hiệu chỉnh được theo phương pháp điều trị - là một yếu tố quan trọng trong tiên lượng sống.

Tác giả Cheng và cộng sự (CS) tiến hành nghiên cứu trên 288 bệnh nhân UTPKTBN và nhóm chứng 300 người, kết quả cho thấy nồng độ sPD-L1 ở nhóm UTPKTBN cao hơn hẳn so với nhóm chứng ($1,92\text{ng/ml}$ so với $0,91\text{ng/ml}$; $p < 0,001$) và nồng độ này cũng cao hơn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến khi so sánh với typ biểu mô vảy [2]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy kết quả tương tự khi nồng độ sPD-L1 ở nhóm bệnh UTP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng BPTNMT và nhóm chứng người bình thường. Giá trị điểm cắt của sPD-L1 trong nghiên cứu của chúng tôi ($0,92\text{ng/mL}$) cao hơn so với những nghiên cứu trên có thể do lựa chọn nhóm bệnh UTP đều ở giai đoạn muộn.

Trong nghiên cứu thực hiện trên 96 bệnh nhân UTP giai đoạn tiến xa (trong đó có 73 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến, 12 bệnh nhân biểu mô vảy và 7 bệnh nhân UTP tế bào nhỏ), tác giả Yusuke Okuma và CS cho thấy kết quả nồng độ sPD-L1 ở nhóm UTP trung bình là $6,95 \pm 2,90\text{ng/mL}$, trong nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm sPD-L1 trên nhóm chứng nên tác giả so sánh với giá trị sPD-L1 đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đó ở nhóm người khoẻ [4].

Một loạt các nghiên cứu trên các loại ung thư khác như ung thư biểu mô tế bào vảy hầu-họng, u lympho vùng mũi, ung thư dạ dày, bệnh đa u tủy xương, ung thư biểu mô tế bào gan, đều cho thấy nồng độ sPD-L1 ở nhóm bệnh nhân ung thư đều cao hơn so với nhóm chứng người khoẻ mạnh và nồng độ sPD-L1 tương quan nghịch với thời gian sống toàn bộ, tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống bệnh không tiến triển [3], [5], [6], [7].

Những nghiên cứu về giá trị của sPD-L1 trong chẩn đoán, tiên lượng đáp ứng điều trị trên bệnh nhân ung thư nói chung, UTP nói riêng gợi ý việc có thể sử dụng sPD-L1 như một dấu ấn khối u với xu hướng nồng độ sPD-L1 càng thấp thì tiên lượng sống càng cao. Chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ sPD-L1 theo một số phân nhóm đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng như nhóm tuổi, phân typ mô bệnh học, giai đoạn bệnh, đặc điểm giới tính và tình trạng đột biến gen EGFR;

tương đồng với kết quả của tác giả Jiabei He và Cs cũng nhận thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ sPD-L1 cũng như tỷ lệ sPD-L1/sPD-1 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN [8]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy không có mối liên quan giữa sPD-L1 với các đặc điểm như tuổi, giới, phân loại mô bệnh học [2], [9], [10].

Chúng tôi đánh giá giá trị của sPD-L1 trong chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa sử dụng phân tích đường cong ROC, với nhóm đối chứng là người bình thường, cho thấy tại điểm cắt sPD-L1 là 0,92ng/mL, diện tích dưới đường cong là 0,817, độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 76,7%, giá trị tiên đoán dương là 84%, giá trị tiên đoán âm là 64%. Như vậy, sPD-L1 cũng có thể coi là một dấu ấn có ý nghĩa trong chẩn đoán UTP, bên cạnh những dấu ấn ung thư khác.

5. Kết luận

Nồng độ PD-L1 hoà tan ở nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và người bình thường ($2,11 \pm 1,48$ so với $0,98 \pm 0,49$ và $0,73 \pm 0,57$ ng/mL ($p < 0,001$)). sPD-L1 có thể là một dấu ấn miễn dịch có giá trị trong tiên lượng, chẩn đoán bệnh và cần có thêm những nghiên cứu thêm để khẳng định vai trò của xét nghiệm này.

Tài liệu tham khảo

- Chen Y, Wang Q, Shi B, Xu P, Hu Z, Bai L, Zhang X (2011) *Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines*. Cytokine 56(2): 231-238.
- Cheng S, Zheng J, Zhu J, Xie C, Zhang X, Han X, Song B, Ma Y, Liu J (2015) *PD-L1 gene polymorphism and high level of plasma soluble PD-L1 protein may be associated with non-small cell lung cancer*. Int J Biol Markers 30(4): 364-368.
- Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Han J, Ma X, Tian G, Wu D, Shen L, Fang J (2015) *Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics*. Thorac Cancer 6(4): 534-538.
- Okuma Y, Hosomi Y, Nakahara Y, Watanabe K, Sagawa Y, Homma S (2017) *High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer*. Lung Cancer 104: 1-6.
- Nagato T, Ohkuri T, Ohara K, Hirata Y, Kishibe K, Komabayashi Y, Ueda S, Takahara M, Kumai T, Ishibashi K, Kosaka A, Aoki N, Oikawa K, Uno Y, Akiyama N, Sado M, Takei H, Celis E, Harabuchi Y, Kobayashi H (2017) *Programmed death-ligand 1 and its soluble form are highly expressed in nasal natural killer/T-cell lymphoma: A potential rationale for immunotherapy*. Cancer Immunol Immunother 66(7): 877-890.
- Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Greten F R, Waidmann O (2016) *High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis*. Eur J Cancer 59: 152-159.
- Huang SY, Lin HH, Lin C W, Li CC, Yao M, Tang JL, Hou HA, Tsay W, Chou SJ, Cheng CL, Tien HF (2016) *Soluble PD-L1: A biomarker to predict progression of autologous transplantation in patients with multiple myeloma*. Oncotarget 7(38): 62490-62502.
- He J, Pan Y, Guo Y, Li B, Tang Y (2020) *Study on the Expression Levels and Clinical Significance of PD-1 and PD-L1 in Plasma of NSCLC Patients*. J Immunother 43(5): 156-164.
- Ando K, Hamada K, Watanabe M, Ohkuma R, Shida M, Onoue R, Kubota Y, Matsui H, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, Tsurutani J, Yoshimura K, Tsunoda T, Kobayashi S, Wada S (2019) *Plasma Levels of Soluble PD-L1 Correlate With Tumor Regression in Patients With Lung and Gastric Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors*. Anticancer Res 39(9): 5195-5201.
- Murakami S, Shibaki R, Matsumoto Y, Yoshida T, Goto Y, Kanda S, Horinouchi H, Fujiwara Y, Yamamoto N, Ohe Y (2020) *Association between serum level soluble programmed cell death ligand 1 and prognosis in patients with non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 antibody*. Thorac Cancer 11(12): 3585-3595.