

ĐẶC ĐIỂM BỘC LỘ PD-L1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Trương Minh Tuấn¹, Nguyễn Thị Thu Hương²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm bộc lộ PD-L1 và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả 32 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có xét nghiệm PD-L1 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 6/2021 đến 6/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 âm tính là 53,1%, 25,0% trường hợp dương tính yếu (1-49%), tỷ lệ dương tính mạnh ($\geq 50\%$) là 21,9%. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính cao hơn ở nhóm ≥ 50 tuổi, nữ giới (55,6%) cao hơn nam giới (43,5%), nhóm BN hút thuốc lá có tỷ lệ PD-L1 dương tính (56,2%) cao hơn nhóm không hút thuốc lá (37,5%), vị trí lấy mẫu u phổi nguyên phát (47,1%) cao hơn cell bloc dịch màng phổi hay cơ quan di căn xa, mặc dù các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm, số cơ quan di căn, đột biến EGFR, tỷ lệ bạch cầu trung tính với tế bào lympho (Neutrophil-Lymphocyte Ratio- NLR). **Kết luận:** Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có tỉ lệ PD-L1 dương tính khá cao, cả trong trường hợp không có đột biến gen EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, PD-L1.

SUMMARY

THE EXPRESSION OF PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1 (PD-L1) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS WITH STAGE IV AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objective: Analysis the correlation of the expression of PD-L1 with characteristics of NSCLC patients with stage IV at Hanoi Medical University Hospital. **Patients and methods:** Descriptive study on 32 NSCLC patients with stage IV who had PD-L1 test at Medical University Hospital from June 2021 to June 2022. **Results:** The negative rate of PD-L1 expression was 53.1%, 25.0% of the cases had intermediate (1-49%), and the rate of high positive ($\geq 50\%$) was 21.9%. The rate of positive PD-L1 expression was higher in the group of ≥ 50 years old, female (55.6%) was higher than male (43.5%), the smokers (56.2%) was higher than the non-smoker (37.5%), the sampling site of the primary lung tumor (47.1%) was higher than the cell block of pleural fluid

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trương Minh Tuấn

Email: tuantruong28101996@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.8.2022

Ngày duyệt bài: 6.9.2022

or distant organ metastasis, although there were no statistically significant differences with $p > 0.05$. There was no relationship between PD-L1 expression rate and specimen collection method, number of metastatic organs, EGFR mutation, or NLR ratio. **Conclusions:** The NSCLC patients with stage IV have a relatively high rate of PD-L1 positivity, even in the absence of EGFR gene mutations.

Keywords: Non small cell lung cancer, PD-L1.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính phổ biến và là nguyên nhân tử vong hàng đầu trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2020, UTP đứng hàng thứ 2 trên thế giới về tỉ lệ ca mắc mới, với 2,2 triệu ca chiếm tỉ lệ 11,4% và tỉ lệ tử vong là 1,8 triệu người, chiếm tỉ lệ 18% trong tổng số trường hợp tử vong do bệnh ung thư¹. Theo thống kê của SEER, hơn 50% tổng số bệnh nhân UTP được phát hiện khi đã có tổn thương di căn². Trước đây, phương pháp điều trị chủ yếu giai đoạn này là hóa chất, điều trị đích và chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, với những tiến bộ về liệu pháp miễn dịch đã mở ra những triển vọng mới trong điều trị cho bệnh nhân UTP giai đoạn muộn.

PD-L1 là một protein do tế bào ung thư sản sinh ra, nó kết nối với protein PD-1 của tế bào T và làm bất hoạt tế bào T, bằng cách đó, mô ung thư được phát triển vì né tránh sự tiêu diệt của hệ miễn dịch cơ thể. Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có thể cải thiện đáng kể tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh khi điều trị đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị, so với hóa trị đơn thuần trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn³.

Xác định sự bộc lộ PD-L1 là cần thiết để các bác sĩ lâm sàng có thể tiên lượng, lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn. Tuy nhiên, ở Việt Nam vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về mức độ bộc lộ PD-L1 trên nhóm bệnh nhân này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này với mục tiêu "Phân tích đặc điểm bộc lộ PD-L1 và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả 32 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có xét

nghiệm PD-L1 tại bệnh viện Đại học Y Hà từ 6/2021 đến 6/2022

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định UTPKTBN dựa trên kết quả mô bệnh học theo tiêu chuẩn của WHO 2015.
- Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn bệnh là IV theo phân loại TNM bản thứ 8 của AJCC 2017.
- Bệnh nhân được đánh giá mức độ bộc lộ PD-L1 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch.
- Bệnh nhân có đầy đủ thông tin hành chính.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Những trường hợp không xác định được mức độ bộc lộ PD-L1 do chất lượng mẫu bệnh phẩm không đủ tế bào.
- Bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác ngoài phổi và các bệnh lý tự miễn: lupus, viêm đa cơ tiến triển, đái tháo đường tip I.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.3. Xử lý số liệu:

Số liệu nghiên cứu được mã hoá, nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bộc lộ PD-L1

Bảng 3.1. Đặc điểm bộc lộ PD-L1

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Âm tính (< 1%)	17	53,1
Dương tính < 50%	8	25,0
Dương tính ≥ 50%	7	21,9
Tổng (n)	32	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 là 46,9%, tỷ lệ dương tính mạnh (≥ 50%) là 21,9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bộc lộ và không bộc lộ PD-L1 trong nghiên cứu với p=0,724.

3.2. Môi liên quan giữa bộc lộ PD-L1 với một số đặc điểm lâm sàng

Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo độ tuổi và giới tính được thể hiện trong Bảng 3.2.

Bảng 3.2. Tỷ lệ PD-L1 theo nhóm tuổi, giới

Đặc điểm	Tổng số (N)	Âm tính	Dương tính < 50%	Dương tính ≥ 50%	p
Tuổi	< 40	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0,99
	40-49	5 (100,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	
	50-59	9 (100,0%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	
	60-69	12 (100,0%)	6 (50,0%)	3 (25,0%)	
	70-79	3 (100,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	
	>80	2 (100,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Giới	Nam	23 (100,0%)	13 (56,5%)	5 (21,7%)	0,87
	Nữ	9 (100,0%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	

Nhận xét: Bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với 71,9% (23/32). Tỷ lệ mắc bệnh theo giới giữa nam/nữ là 2,55/1. Nhóm tuổi chủ yếu 50-70 tuổi, tuổi trung bình là 59,8 tuổi. Có sự khác biệt về tỷ lệ PD-L1 dương tính theo nhóm tuổi và giới tính, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 3.3. Tỷ lệ PD-L1 theo tiền sử hút thuốc lá

Tiền sử hút thuốc	Tổng số (N)	PD-L1 <1%	PD-L1 1->1%	p
Đã hoặc đang hút (bao gồm cả hút thuốc thụ động)	16 (100,0%)	7 (43,8%)	9 (56,2%)	0,288
Không hút	16 (100,0%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	

Nhận xét: Bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá chiếm tỷ lệ 50,0%. Ở nhóm BN hút thuốc lá, tỷ lệ PD-L1 dương tính là 56,2% cao hơn của nhóm không hút thuốc lá (37,5%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.3. Môi liên quan giữa bộc lộ PD-L1 và một số yếu tố cận lâm sàng

Bảng 3.4. Sự bộc lộ PD-L1 theo vị trí và phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm

Loại bệnh phẩm	PD-L1 <1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50%	Tổng	p	
Số cơ quan di căn	Một cơ quan	3 (37,5%)	2 (25,0%)	3 (37,5%)	8 (100%)	0,422
	Từ 2 cơ quan trở lên	14 (58,3%)	6 (25%)	4 (16,7%)		
Vị trí lấy mẫu	Khối u phổi	8 (47,1%)	6 (35,3%)	3 (17,6%)	17 (100,0%)	0,402

	Hạch di căn vùng cổ	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)	
	Sinh thiết màng phổi	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	
	Cell bloc dịch màng phổi	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
	Cơ quan khác (não, gan, xương)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
Phương pháp lấy mẫu	Sinh thiết	11 (44,0%)	7 (28,0%)	7 (28,0%)	25 (100,0%)	0,506
	Phẫu thuật	3 (75,0%)	1 (25%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu có di căn từ 2 cơ quan trở lên (với 24/32 BN, chiếm 75%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo số lượng cơ quan di căn ($p>0,05$). Khi so sánh tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo các nhóm vị trí lấy mẫu và phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm, chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa bộc lộ PD-L1 và một số yếu tố cận lâm sàng

Đặc điểm	Tổng số (N)	PD-L1 <1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50%	p
Đột biến EGFR					
Có	7 (100,0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	0,853
Không	22 (100,0%)	12 (54,5%)	4 (18,2%)	6 (27,3%)	
Tỷ lệ NLR					
<5	19 (100,0%)	8 (42,1%)	5 (26,3%)	6 (31,6%)	0,249
≥5	13 (100,0%)	9 (69,2%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	

Nhận xét: Trong nhóm BN được làm đột biến gen EGFR, tỉ lệ BN UTPKTBN có đột biến EGFR là $7/29 = 24,1\%$, không đột biến gen là 75,9%. Không thấy có mối liên quan giữa tỉ lệ bộc lộ PD-L1 và đột biến EGFR ($p=0,853$)

Tỷ lệ bệnh nhân có $NLR \geq 5$ chiếm 31,3%. Trong nhóm bệnh nhân UTPKTBN có tỷ lệ $NLR \geq 5$, tỷ lệ PD-L1 dương tính chiếm tỷ lệ 30,8%, thấp hơn so với nhóm UTPKTBN có tỷ lệ $NLR < 5$ (57,9%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ bộc lộ PD-L1 âm tính là 53,1%, 25,0% trường hợp dương tính thấp (1-49%), tỷ lệ dương tính mạnh ($\geq 50\%$) là 21,9%. Như vậy tỷ lệ % số ca dương tính là 46,9%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự tác giả Trần Thị Tươi (2018)⁴. Theo nhiều nghiên cứu trước đây, tỷ lệ dương tính với PD-L1 có sự thay đổi, dao động từ 18-66%. Kết quả tổng hợp dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE 001, 010, 024, trên 4784 bệnh nhân được xét nghiệm độ bộc lộ PD-L1 cho thấy tỉ lệ dương tính $>1\%$ là 66%, tỉ lệ dương tính $>50\%$ là 28%⁵.

Chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và một số yếu tố khác. Kết quả cho thấy tỉ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính cao hơn ở nhóm ≥ 50 tuổi, nữ giới cao hơn nam giới, nhóm BN hút thuốc lá có tỷ lệ PD-L1 dương

tính (56,2%) cao hơn nhóm không hút thuốc lá (37,5%), mặc dù các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Kết quả phân tích mối liên quan giữa vị trí, phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm và tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cho thấy các bệnh phẩm cell bloc dịch màng phổi, sinh thiết cơ quan di căn xa có tỷ lệ PD-L1 âm tính là 100%. Tỷ lệ PD-L1 dương tính ở khối u phổi, hạch di căn vùng cổ lần lượt là 52,9%, 62,5% với $p=0,402$, khẳng định có sự khác biệt tỷ lệ bộc lộ giữa vị trí lấy mẫu, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Kết luận này giống với nghiên cứu của Ngô Thùy Trang (2018) nhưng khác với tác giả Hira Rizvi (2019), nghiên cứu trên 1023 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ PD-L1 $>50\%$ có mối liên quan với tổn thương di căn xa ($p<0,01$)⁶. Chúng tôi nghĩ nên có thêm các nghiên cứu sâu hơn đánh giá mối liên quan với vị trí và phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm để đưa ra các khuyến cáo chính xác, đạt nhiều lợi ích hơn trong chẩn đoán và điều trị miễn dịch.

Trong số 29 bệnh nhân được làm xét nghiệm đột biến gen, tỉ lệ BN UTPKTBN có đột biến EGFR là 24,1%. Kết quả so sánh tỷ lệ cho thấy không có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR và bộc lộ PD-L1, giống với tác giả M.Dietel (2019)⁷. Khi nghiên cứu về giá trị lâm sàng của tỷ lệ bạch cầu trung tính với tế bào lympho (Neutrophil-Lymphocyte Ratio- NLR) trong máu ở 51 bệnh nhân UTPKTBN có tỉ lệ bộc lộ PD-L1 cao $> 50\%$,

được điều trị bằng Pembrolizumab đơn trị liệu, tác giả Tsukasa Hasegawa và cộng sự nhận thấy các BN có tỉ lệ NLR cao và tỉ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính mạnh sẽ có thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh ngắn hơn đáng kể⁸. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bạch cầu trung tính với tế bào lympho (Neutrophil-Lymphocyte Ratio- NLR) trung bình là 4,5. Tỷ lệ bệnh nhân UTPKTBN có NLR \geq 5 chiếm 31,3%, kết quả tương đồng với nghiên cứu của Tsukasa Hasegawa.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 âm tính là 53,1%, 25,0% trường hợp dương tính yếu (1-49%), tỷ lệ dương tính mạnh (\geq 50%) là 21,9%. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính cao hơn ở nhóm \geq 50 tuổi, nữ giới, nhóm BN hút thuốc lá, vị trí lấy mẫu u phổi nguyên phát. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và phương pháp lấy mẫu, số cơ quan di căn, đột biến EGFR, tỉ lệ NLR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. **Cancer of the Lung and Bronchus** - Cancer Stat Facts. SEER. Accessed May 24, 2021.

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. **Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al.** The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):75. doi:10.1186/s40425-018-0382-2
 4. **Trần Thị Tươi.** Xác định sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện K. Published online 2018.
 5. **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. *Ann Oncol.* 2016;27:vi363. doi:10.1093/annonc/mdw378.14
 6. **Rizvi H, Bandalamudi C, Schoenfeld AJ, et al.** Molecular correlates of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl):9018-9018. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9018
 7. **Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al.** Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer Amst Neth.* 2019;134:174-179. doi:10.1016/j.lungcan.2019.06.012
 8. **Hasegawa T, Yanagitani N, Utsumi H, et al.** Association of High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Poor Outcomes of Pembrolizumab Therapy in High-PD-L1-expressing Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(12):6851-6857. doi:10.21873/anticancer.13902

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG HÀNH VI TỰ SÁT Ở NGƯỜI BỆNH NỘI TRÚ TỪ 15 ĐẾN 24 TUỔI

Dương Thị Tô Uyên¹, Trần Nguyễn Ngọc^{1,2}, Nguyễn Văn Tuấn^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Theo số liệu trong chương trình phát triển và sức khoẻ vị thành niên của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1998, mỗi năm trung bình có khoảng 800,000 người chết vì tự sát, trong đó có khoảng 100,000 đến 200,000 người trong độ tuổi thanh thiếu niên, hơn thế nữa, số người cố gắng tự sát có thể còn cao gấp 40 lần. Ở Mỹ, tự sát là một trong ba nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nhóm từ 15 đến 24 tuổi và tỷ lệ tự sát ở thanh thiếu niên đang tăng nhanh hơn so với bất kỳ nhóm tuổi nào khác¹. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng hành vi tự sát

ở nhóm người bệnh từ 15 đến 24 tuổi đang điều trị nội trú. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 101 người bệnh điều trị nội trú tại Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 08/2021 đến tháng 06/2022. **Kết quả:** Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là nữ giới (67,3%), độ tuổi trung bình 18,66 \pm 2,84; nơi sinh sống ở nông thôn và thành thị gần như tương đương nhau (55,4% và 44,6%); trình độ học vấn chủ yếu là trung học phổ thông (55,4%). Hơn 2/3 bệnh nhân nghiên cứu đã từng có những ý tưởng, hành vi tự sát trong quá khứ (71,3%). Số bệnh nhân có ý tưởng, hành vi tự sát chiếm 54,5% trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu, trong đó số chỉ có ý tưởng tự sát chiếm 27,3%, đã có hành vi tự sát chiếm 72,7%. Cách thức xuất hiện ý tưởng, hành vi tự sát là từ từ hay đột ngột là gần như nhau, lần lượt là 50,9% và 47,3%, chỉ có 1,8% là xuất hiện không rõ thời điểm. Có khoảng 2/3 bệnh nhân đã không chia sẻ với mọi người xung quanh về những ý tưởng, hành vi tự sát của mình (67,3%), gấp hơn 2 lần so với số bệnh nhân có thông báo về dự định này. Các triệu chứng phổ biến nhất ở bệnh nhân trong nghiên cứu

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện sức khỏe Tâm thần, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Tô Uyên

Email: touyen.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 29.8.2022

Ngày duyệt bài: 9.9.2022