

ĐẶC ĐIỂM BỘC LỘ PD-L1 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Nguyễn Thị Vân Anh^{1,2,✉}, Dương Hoàng Hào³

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

³Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng thứ 3 về số ca mắc mới và số ca tử vong. Liệu pháp miễn dịch với các thuốc kháng lại phân tử chết theo chương trình 1 (programmed death molecule-1: PD-1) và phối tử của nó - PD-L1 (programmed death-ligand 1) hứa hẹn là phương pháp điều trị mới giúp tăng hiệu quả điều trị đối với bệnh nhân ung thư dạ dày. Nghiên cứu mô tả đặc điểm bộc lộ PD-L1 trong ung thư biểu mô (UTBM) tuyến dạ dày và so sánh mối tương quan giữa tình trạng bộc lộ PD-L1 với một số đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh thực hiện trên 96 bệnh nhân. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng là những bệnh nhân mắc UTBM tuyến dạ dày được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm phẫu thuật tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2020 đến tháng 8/2021. Kết quả cho thấy tỉ lệ bộc lộ PD-L1 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày là 38,5%. Có mối tương quan giữa bộc lộ PD-L1 với mức độ xâm lấn của khối u và tình trạng di căn hạch. Không có sự khác biệt có ý nghĩa của tỉ lệ bộc lộ PD-L1 giữa các nhóm giới tính, kích thước, vị trí, độ biệt hoá, phân loại mô bệnh học, tình trạng xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh.

Từ khóa: Bộc lộ PD-L1, ung thư biểu mô tuyến dạ dày, ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư dạ dày (UTDD) đứng thứ 3 về số ca mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong cho 15.065 trường hợp.¹ Mặc dù chẩn đoán và điều trị UTDD đã có nhiều tiến bộ trong một thời gian dài, nhưng tiên lượng ung thư dạ dày hiện nay vẫn còn xấu, đặc biệt là ung thư dạ dày tiến triển, với tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ khoảng 28%.² Nhờ những hiểu biết rõ hơn về cơ chế các tế bào u sử dụng để chống hệ miễn dịch của cơ thể, con đường điều trị miễn dịch đang hứa hẹn mở ra một cơ hội mới cho các bệnh nhân UTDD. Trong những năm gần

đây, liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch kháng PD-1/PD-L1 đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị UTDD. PD-L1 là một protein xuyên màng đóng vai trò kìm hãm sự hoạt hoá quá mức của hệ miễn dịch. PD-L1 được bộc lộ trên tế bào trình diện kháng nguyên gắn với PD-1 trên tế bào lympho T làm hạn chế sự phát triển và thay đổi sự biệt hoá của lympho T, kích hoạt quá trình chết theo chương trình của những tế bào này, điều hoà ngược âm tính hệ miễn dịch. Lợi dụng cơ chế này, các tế bào u cũng bộc lộ PD-L1 nhằm thoát khỏi sự tấn công của hệ miễn dịch trong cơ thể.³ Đánh giá biểu hiện PD-L1 của tế bào miễn dịch có vai trò quan trọng trong lựa chọn bệnh nhân sử dụng thuốc kháng PD-1/PD-L1 và tiên lượng khả năng đáp ứng. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy tình trạng bộc lộ PD-L1 có tương quan với một số

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Vân Anh,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vananhnc1@gmail.com

Ngày nhận: 01/11/2021

Ngày được chấp nhận: 18/11/2021

yếu tố tiên lượng của UTDD như tình trạng xâm nhập và di căn hạch.⁴

Tại Việt Nam, sự bộc lộ PD-L1 đã được nghiên cứu và ứng dụng trong chẩn đoán, điều trị một số loại ung thư, đặc biệt là ung thư phổi, nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về các dấu ấn này trong ung thư dạ dày và mối liên quan của tình trạng bộc lộ dấu ấn với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: Mô tả đặc điểm bộc lộ PD-L1 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày và đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu mô tả kết hợp tiến cứu và hồi cứu trên 96 bệnh nhân có chẩn đoán là UTBM tuyến dạ dày bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm phẫu thuật tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2020 đến tháng 08/2021 ở tất

cả các giai đoạn. Các bệnh nhân được hoá trị tiên phẫu không nằm trong đối tượng nghiên cứu.

Các tiêu bản nhuộm HE sau khi được thu thập (bệnh nhân hồi cứu và tiến cứu) được đọc dưới kính hiển vi quang học và chẩn đoán xác định UTBM tuyến. Lựa chọn tiêu bản có ít nhất 100 tế bào u, ít vùng hoại tử nhất và khối nền tương ứng để xét nghiệm HMMD. Tiến hành nhuộm HMMD bằng kháng thể đơn dòng PD-L1 (Rabbit anti-human monoclonal antibody PD-L1 clone 73-10 - Leica) trên hệ thống nhuộm tự động Leica BOND-MAX, tại khoa Giải Phẫu Bệnh - Tế bào, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Với các trường hợp khó, chúng tôi tham khảo và hỏi ý kiến của các nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm, có chứng chỉ đào tạo đánh giá sự bộc lộ PD-L1 trên HMMD.

Đánh giá bộc lộ PD-L1 bằng xét nghiệm HMMD

- Tiêu bản có ít nhất 100 tế bào u.

Bảng 1. Tiêu chuẩn đánh giá tế bào có bộc 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 và ung thư tại chỗ.
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 ung thư tại chỗ. - 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 bộc lộ PD-L1 ở khối u được xác định bằng Điểm dương tính kết hợp (Combined Positive Score: CPS) được tính bằng tổng số tế bào u, số tế bào lympho và số đại thực bào bắt màu thuốc nhuộm kháng thể kháng PD-L1 chia cho tổng số tế bào u, nhân với 100.

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

Đánh giá dương tính khi CPS ≥ 1 , âm tính khi CPS < 1 .⁴

3. Xử lý số liệu

Áp dụng test χ^2 , Fisher's Exact test để so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Các phép so sánh có p $< 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Áp dụng kiểm định t-test để so sánh trung bình của 1 biến trên 2 mẫu độc lập, tính giá trị p. Các phép so sánh có p $< 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đây là một phần của đề tài tốt nghiệp bác sỹ nội trú của tác giả và đã được thông qua hội đồng đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu nhằm mục đích để nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh. Dữ liệu thông tin là nghiên cứu mô tả được giữ bí mật và không ảnh hưởng đến quyền và nghĩa vụ của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của đối tượng nghiên cứu

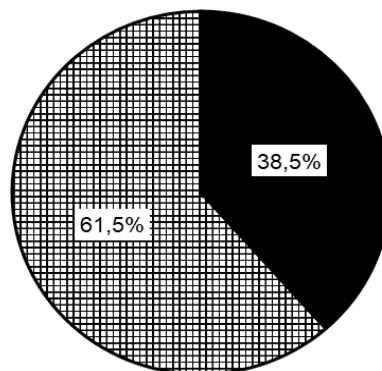
Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của các đối tượng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2.

Trong số 96 bệnh nhân nghiên cứu có 65 bệnh nhân nam (chiếm 67,7%) và 31 bệnh nhân nữ (chiếm 32,3%). Tỷ lệ nam/nữ = 2,1. Tuổi trung bình là $61,7 \pm 11,9$ (từ 31 đến 91 tuổi). Tỷ lệ u gặp ở vùng thân đáy vị và hang môn vị gần bằng nhau (49% và 45,8%). U ít gặp nhất ở

vị trí tâm vị (5,2%). Dạng đại thể loét chiếm tỷ lệ cao nhất (65,6%) và u dạng sùi chiếm tỷ lệ nhỏ nhất (8,3%). Về kích thước, phần lớn u có kích thước ≤ 5 cm (85,4%) và chỉ một phần nhỏ u có kích thước > 5 cm (14,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p $< 0,001$). Trong 4 dưới tí mô bệnh học theo phân loại Lauren, tí ruột chiếm tỷ lệ cao nhất (38,5%) và tí hỗn hợp chiếm tỷ lệ thấp nhất (7,3%). Trong 62 u thuộc dưới tí UTBM tuyến ống được đánh giá độ biệt hoá, tỷ lệ độ biệt hoá vừa và thấp bằng nhau (43,5%), chiếm tỷ lệ cao nhất. Chỉ một phần nhỏ u có độ biệt hoá cao (8/62 u, chiếm 12,9%). Tỷ lệ u tăng dần theo độ sâu xâm nhập. Số u không di căn hạch nhiều hơn có di căn hạch (56 so với 40). Khoảng 1/3 số u có xâm nhập mạch (chiếm 31,3%). Tỷ lệ u có xâm nhập thần kinh và không có xâm nhập thần kinh gần bằng nhau, lần lượt là 47,9% và 52,1%.

2. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và đối chiếu với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

Bằng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch xác định được tỷ lệ nhuộm PD-L1 dương tính là 38,5% (37/96 đối tượng).



■ Dương tính ■ Âm tính

Biểu đồ 1. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 trong UTBM tuyến dạ dày

Tuổi trung bình của nhóm PD-L1 dương tính cao hơn nhóm PD-L1 âm tính. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,174). Tỷ lệ PD-L1 dương tính cao hơn ở các nhóm nam giới, u thuộc

vùng tâm và đáy thân vị, dạng loét, kích thước > 5 cm, có xâm nhập mạch và có xâm nhập thần kinh. Không có mối tương quan giữa tình trạng bộc lộ PD-L1 và các đặc điểm trên. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 tương đương ở các tít ruột (43,2%), tít trung gian (42,9%) và tít hỗn hợp (42,9%). Tít lan tỏa có tỷ lệ bộc lộ PD-L1 thấp nhất (25%). Không có mối tương quan giữa tỷ lệ bộc lộ PD-L1 với nhóm mô bệnh học ($p = 0,805$, CI 95%). Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 tăng dần theo mức độ biệt hoá từ thấp đến cao. Không khẳng định được mối tương quan của tỷ lệ

bộc lộ PD-L1 và độ mô học ($p = 0,333$, CI 95%).

Về mức độ xâm nhập, sự bộc lộ PD-L1 có xu hướng cao hơn ở u giai đoạn xâm nhập muộn (pT3 và pT4) so với u ở giai đoạn xâm nhập sớm (pT1 và pT2), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,032 < 0,05$). Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng cho thấy có mối tương quan giữa tỷ lệ bộc lộ PD-L1 và tình trạng di căn hạch. Trong đó, tỷ lệ PD-L1 dương tính cũng cao hơn ở u có di căn hạch (50%) so với u không có di căn hạch (22,5%) với $p = 0,006 < 0,05$.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của đối tượng nghiên cứu và mối tương quan với tình trạng bộc lộ PD-L1

Đặc điểm	Nhóm	n (%)	PD-L1 (+)	%	p
Giới	Nam	65 (67,7%)	26	40%	0,671*
	Nữ	31 (32,3%)	11	35,5%	
Tuổi	Tuổi trung bình	61,84±11,9	63,3 ± 10,8		0,331 **
Vị trí u	Tâm vị	5 (5,2%)	3	60%	0,473***
	Đáy vị và thân vị	47 (49%)	19	41,3%	
	Hang vị và môn vị	44 (45,8%)	15	34,1%	
Dạng đại thể	Phẳng nông	9 (9,4%)	1	11,1%	0,136***
	Sùi	8 (8,3%)	3	37,5%	
	Thâm nhiễm	16 (16,7%)	4	25%	
	Loét	63 (65,6%)	29	46%	
Kích thước	≤ 5 cm	82 (85,4%)	30	37%	0,481*
	> 5 cm	14 (14,6%)	7	50%	
Phân loại mô bệnh học theo Lauren	Tít ruột	37 (38,5%)	16	43,2%	0,805***
	Tít lan tỏa	24 (25%)	6	25%	
	Tít trung gian	28 (29,2%)	12	42,9%	
	Tít hỗn hợp	7 (7,3%)	3	42,9%	
Độ mô học	Biệt hóa cao	8 (12,9%)	11	40,7%	0,333*
	Biệt hóa vừa	27 (43,5%)	10	37%	
	Biệt hóa thấp	27 (43,5%)	1	12,5%	
pT	pT1+pT2	39 (40,6%)	10	25,6%	0,032*
	pT3+pT4	57 (59,4%)	27	47,4%	

pN	pN0	40 (41,7%)	28	50%	0,006*
	pN+	56 (58,3%)	9	22,5%	
Xâm nhập mạch	Có	30 (31,3%)	13	43,3%	0,515*
	Không	66 (68,7%)	24	36,4%	
Xâm nhập thần kinh	Có	46 (47,9%)	22	47,8%	0,073*
	Không	50 (52,1%)	15	30%	

* Tỷ lệ p được tính theo test Chi bình phương

** Tỷ lệ p được tính theo T-test

*** Tỷ lệ p được tính theo Fisher's Exact test

IV. BÀN LUẬN

UTDD là một trong những ung thư hay gặp nhất tại Việt Nam cũng như trên thế giới, trong đó tít mô bệnh học UTBM tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất. Đã có rất nhiều nghiên cứu tìm ra các phương pháp mới nhằm tăng chất lượng điều trị UTDD, trong đó có phương pháp sử dụng thuốc điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như kháng PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, avelumab...) có nhiều hứa hẹn làm tăng thời gian sống thêm của bệnh nhân.⁵ Đánh giá PD-L1 là phương pháp quan trọng để xác định khả năng điều trị miễn dịch UTBM tuyến dạ dày. Xác định sự bộc lộ PD-L1 của UTBM tuyến dạ dày bằng phương pháp hoá mô miễn dịch có ưu điểm nhanh chóng, tiết kiệm, chính xác. Cục thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ đã chấp thuận kết quả đánh giá bộc lộ PD-L1 trên tế bào u bằng phương pháp hóa mô miễn dịch sử dụng để điều trị các liệu pháp miễn dịch nhằm vào PD-1 và PD-L1.⁶

Hiện nay, hai hướng pháp được sử dụng để đánh giá PD-L1 phổ biến nhất là điểm dương tính u (tumor positive score - TPS) và điểm dương tính kết hợp (combined positive score - CPS). Trong đó, cách tính bằng TPS chỉ dựa vào tỉ lệ tế bào u bắt màu. Tuy nhiên, đánh giá biểu hiện PD-L1 của tế bào miễn dịch có vai trò quan trọng trong việc dự đoán đáp ứng với

các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Do đó, điểm dương tính kết hợp với cách tích dựa trên cả sự bắt màu của tế bào u và tế bào miễn dịch đủ mạnh để áp dụng đánh giá PD-L1 trên UTBM tuyến dạ dày.⁴

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên 96 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật UTBM tuyến dạ dày có 37 mẫu dương tính với PD-L1, tương đương tỉ lệ 38,5%.

Theo các nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới cho thấy tỉ lệ dương tính với PD-L1 có sự dao động khá đáng kể trong các nghiên cứu khác nhau, từ 12,3% đến 69,40%.⁷ Nghiên cứu của You Jeong Heo và cộng sự (2021) trên 112 bệnh nhân UTBM dạ dày, sử dụng kháng thể 73-10, cut-off CPS ≥ 1 , kết quả cho thấy tỉ lệ bộc lộ PD-L1 là 58,9%.⁸ Thử nghiệm lâm sàng JAVELIN Gastric 300 trên 371 bệnh nhân bị UTBM tuyến dạ dày không đủ điều kiện phẫu thuật, tái phát hoặc di căn, sử dụng kháng thể 73-10 (Dako) và chỉ số TPS với cut-off $\geq 1\%$ cho kết quả tỉ lệ bộc lộ PD-L1 là 22,9%.⁹ Thử nghiệm lâm sàng JAVELIN Gastric 100 trên 499 bệnh nhân UTBM tuyến dạ dày không thể phẫu thuật sử dụng kháng thể 73-10, cut-off $\geq 1\%$ cho thấy có 54 đối tượng bộc lộ PD-L1, chiếm 10,8%. Một nghiên cứu sử dụng kháng thể 22C3 với cut-off CPS ≥ 1 cho kết quả tỉ lệ PD-L1 dương tính là 27,5%.¹⁰ Kết quả về tỉ lệ bộc lộ PD-L1 trong UTBM dạ dày ở các nghiên cứu có sự thay đổi có thể do khác nhau về cỡ mẫu, đối tượng nghiên cứu (chủng tộc, giai đoạn, đã được điều trị hoá chất hoặc không), kháng

thể sử dụng khác nhau, cách đánh giá tế bào dương tính và cut-off khác nhau.

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa sự bộc lộ PD-L1 với các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh cho thấy tình trạng bộc lộ PD-L1 không có mối tương quan với giới, vị trí, kích thước, dạng đại thể, típmô bệnh học, mức độ biệt hoá, đặc điểm xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Bên cạnh đó tỉ lệ PD-L1 dương tính cao hơn ở nhóm pT3+pT4 so với nhóm pT1+pT2 và cũng cao hơn ở nhóm pN+ hơn nhóm pN0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,032 ($< 0,05$) và 0,006 ($< 0,01$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Changping Wu trên 102 bệnh nhân báo cáo có sự tương quan giữa tỉ lệ bộc lộ PD-L1 với mức độ xâm lấn ($p = 0,003$), tình trạng di căn hạch ($p = 0,002$) và kích thước u ($p = 0,037$).¹¹ Nghiên cứu này cũng báo cáo không có sự tương quan giữa tình trạng bộc lộ PD-L1 và vị trí u, mức độ biệt hoá. Tác giả Yanhua Wu (cỡ mẫu 340, cut-off 5%) báo cáo tỉ lệ bộc lộ PD-L1 có liên quan với mức độ xâm lấn. Theo đó tỉ lệ PD-L1 bộc lộ ở nhóm T3+T4 (42,2%) cao hơn ở nhóm T1+T2 (23,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,028$).¹² Tác giả Ying Jing Hou báo cáo tỉ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm có di căn hạch so với nhóm không di căn hạch ($p = 0,000$) tuy nhiên không tìm thấy mối liên quan của tình trạng bộc lộ PD-L1 với mức độ xâm lấn ($p = 0,11$).¹³ Rất ít nghiên cứu có kết quả cho thấy mối tương quan giữa tỉ lệ bộc lộ PD-L1 và các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh khác. Nghiên cứu của Dong Hyun Kim trên 286 trường hợp cho thấy tỉ lệ bộc lộ PD-L1 ở nhóm không xâm nhập thần kinh cao hơn nhóm xâm nhập thần kinh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,011$).¹⁴ Nghiên cứu của Yiting Geng¹¹ báo cáo có sự tương quan giữa tỉ lệ bộc lộ PD-L1 và tình trạng xâm nhập mạch. Theo kết quả được báo cáo, tỉ lệ bộc lộ PD-L1 ở nhóm không xâm nhập mạch

(72,4%) cao hơn ở nhóm có xâm nhập mạch (54,8%) và $p = 0,09$.¹¹

Theo kết quả của nghiên cứu, tình trạng bộc lộ PD-L1 có tương quan với u ở giai đoạn xâm lấn và di căn hạch muộn hơn. Xác định sự bộc lộ PD-L1 ở những bệnh nhân có di căn hoặc tái phát rất có ý nghĩa nhằm giúp bệnh nhân có cơ hội tiếp cận liệu pháp miễn dịch với các thuốc kháng PD-1, PD-L1.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ bộc lộ PD-L1 trong UTBM tuyến dạ dày chiếm 38,5%. Kết quả của các nghiên cứu về tình trạng bộc lộ PD-L1 ở ung thư dạ dày có sự chênh lệch đáng kể. Nguyên nhân chủ yếu do cách chọn mẫu, kháng thể được sử dụng, cách đánh giá PD-L1 và cut-off được lựa chọn. Cần có thêm các nghiên cứu về hiệu quả của các kháng thể cũng như cách đánh giá của từng dòng kháng thể để nâng cao tính chính xác của xét nghiệm cũng như tạo sự linh hoạt, chủ động cho các phòng xét nghiệm lựa chọn kháng thể phù hợp, sẵn có.

Có mối tương quan giữa bộc lộ PD-L1 với mức độ xâm lấn của khối u và tình trạng di căn hạch, không có mối tương quan với nhóm tuổi, giới nhóm kích thước, vị trí, độ biệt hoá, phân loại mô bệnh học, tình trạng xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo cùng các bác sĩ, kĩ thuật viên, nhân viên khoa Giải phẫu bệnh – Tế bào Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và Trung tâm Giải phẫu bệnh – Tế bào Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Xung đột lợi ích và tài chính: Không.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2018 Vietnam. Accessed

October 18, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-factsheets.pdf>

2. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704. doi:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331

3. Arasanz H, Gato-Cañas M, Zuazo M, et al. PD1 signal transduction pathways in T cells. *Oncotarget*. 2017;8(31):51936-51945. doi:10.18632/oncotarget.17232

4. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018;143(3):330-337. doi:10.5858/arpa.2018-0043-OA

5. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6(10):1571-1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370

6. Research C for DE and. FDA approves new dosing regimen for pembrolizumab. FDA. Published online April 29, 2020. Accessed October 18, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-new-dosing-regimen-pembrolizumab>

7. Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182692. doi:10.1371/journal.pone.0182692

8. Heo YJ, Kim B, Kim H, Kim S, Jang MS, Kim KM. PD-L1 expression in paired

biopsies and surgical specimens in gastric adenocarcinoma: A digital image analysis study. *Pathol Res Pract*. 2021;218:153338. doi:10.1016/j.prp.2020.153338

9. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2052-2060. doi:10.1093/annonc/mdy264

10. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):966-977. doi:10.1200/JCO.20.00892

11. Geng Y, Wang H, Lu C, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3+ Tregs in gastric cancer and its clinical significance. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):273-281. doi:10.1007/s10147-014-0701-7

12. Wu Y, Cao D, Qu L, et al. PD-1 and PD-L1 co-expression predicts favorable prognosis in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(38):64066-64082. doi:10.18632/oncotarget.19318

13. Hou J, Yu Z, Xiang R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3+ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer. *Experimental and Molecular Pathology*. 2014;96(3):284-291. doi:10.1016/j.yexmp.2014.03.005

14. Kim DH, Bae GE, Suh KS, et al. Clinical Significance of Tumor and Immune Cell PD-L1 Expression in Gastric Adenocarcinoma. *In Vivo*. 2020;34(6):3171-3180. doi:10.21873/in vivo.12152

Summary

PD-L1 EXPRESSION IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

Gastric cancer is the third most common cancer and the third leading cause of cancer-related death in Vietnam. Anti PD-1 and anti PD-L1 monoclonal antibodies, called immune checkpoint inhibitors, have shown promise in patients with gastric cancer. Our study is to assess the expression of PD-L1 on gastric adenocarcinoma and the relationship with clinicopathological features. Tissue samples were collected from patients who underwent surgical resection for gastric cancer without preoperative chemotherapy at the Hanoi Oncology Hospital and Bach Mai Hospital, between October 1, 2020 and August 31, 2021. The expression of PD-L1 was detected via immunohistochemistry in 96 gastric adenocarcinoma samples, using Rabbit monoclonal antibody (73-10, Leica). Positive staining was defined as CPS \geq 1. The result is that about 38.5% of gastric adenocarcinoma tissues showed positive PD-L1 immunolabeling. There was no correlation between PD-L1 and age, sex, tumor location, tumor size, tumor differentiation of patients, vascular invasion and perineural invasion ($p > 0.05$). However, PD-L1 was significantly correlated to lymph node metastasis and the depth of tumor invasion ($p < 0.05$).

Keywords: Gastric adenocarcinoma, PD-L1, immune checkpoint inhibitors.