SỰ BỘC LỘ THỤ THỂ PD-L1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TẾ BÀO HẮC TỐ

Trần Hữu Sơn[1], Nguyễn Hữu Sáu[1,2], Phạm Đình Hòa[1,2], Vũ Nguyên Bình[2], Vũ Đình Tâm[2], Lê Thanh Hiền[2], Thân Trọng Tùy[2], Nguyễn Hữu Quang[2]

TÓM TẮT

Ung thư tế bào hắc tố (melanoma) là loại ung thư da có mức độ ác tính và tỷ lệ tử vong cao nhất. Sự ra đời của liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nhắm vào trục PD-1/PD-L1, đã tạo ra bước đột phá, giúp cải thiện đáng kể tiên lượng của bệnh nhân. PD-L1 là một protein được bộc lộ trên tế bào khối u và tế bào miễn dịch, đóng vai trò then chốt trong việc ức chế đáp ứng miễn dịch, từ đó giúp khối u thoát khỏi sự tiêu diệt của hệ miễn dịch; ngoài ra, PD-L1 còn tham gia điều hòa một số quá trình sinh học khác của khối u như biệt hóa, phát sinh và phát triển khối u, cũng như cơ chế kháng thuốc. Chính nhờ những cơ chế này, PD-L1 đã trở thành một trong những dấu ấn sinh học quan trọng nhất trong tiên lượng và dự đoán hiệu quả điều trị của liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng lâm sàng cho thấy việc sử dụng PD-L1 như một yếu tố tiên lượng độc lập ở bệnh nhân ung thư tế bào hắc tố vẫn còn nhiều hạn chế. Hiện nay, có nhiều phương pháp xác định sự hiện diện và mức độ biểu hiện của PD-L1 như hóa mô miễn dịch, đếm tế bào dòng chảy và phân tích gen; trong đó, hóa mô miễn dịch là phương pháp được sử dụng phổ biến và ứng dụng rộng rãi nhất trong lâm sàng. Bài tổng quan này nhằm làm rõ cơ chế sinh học, các phương pháp xác định và ý nghĩa lâm sàng của sự bộc lộ PD-L1, đồng thời nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu chuyên sâu hơn tại Việt Nam nhằm khai thác tối đa giá trị của dấu ấn này trong điều trị và tiên lượng bệnh nhân ung thư tế bào hắc tố.

Từ khóa: *Ung thư tế bào hắc tố, melanoma, PD-L1, liệu pháp miễn dịch.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào hắc tố (maglinant melanoma) ở da là một trong những loại ung thư da ác tính nhất.[1] Liệu pháp miễn dịch đã tạo nên bước đột phá trong điều trị ung thư tế bào hắc tố tiến triển, và sự biểu hiện PD-L1 trong môi trường khối u đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ đáp ứng điều trị bằng liệu pháp miễn dịch.[2] Bên cạnh đó sự biểu hiện PD-L1 còn góp phần giúp các bác sĩ lâm sàng tiên lượng cho bệnh nhân melanoma.[3] Với vai trò kép đó, việc tìm hiểu sâu hơn về cơ chế, ý nghĩa và các phương pháp xác định sự bộc lộ PD-L1 là vô cùng cần thiết.

2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

Ung thư tế bào hắc tố chiếm dưới 5% tổng số các loại ung thư da nhưng lại gây tỷ lệ tử vong cao nhất.1 Điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đã chứng minh được hiệu quả vượt trội trong việc cải thiện tiên lượng của bệnh nhân melanoma, đặc biệt là các thuốc ức chế PD-1 và PD-L1.[4]

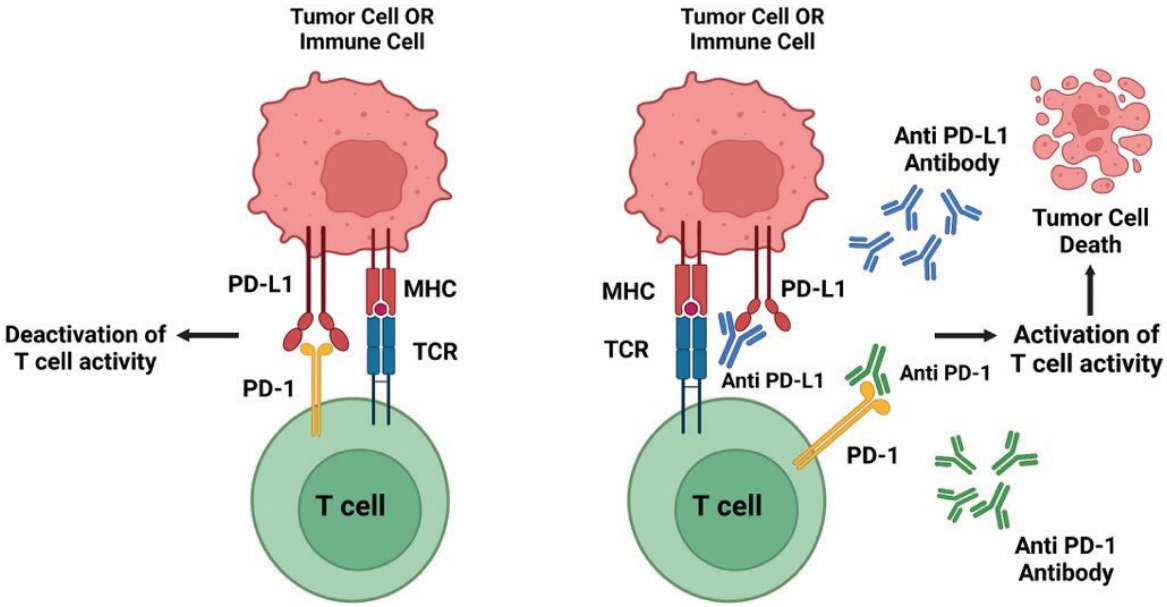
PD-L1 là một protein xuyên màng, được bộc lộ trên tế bào u và tế bào miễn dịch trong vi môi trường khối u, đóng vai trò ức chế hoạt động tiêu diệt khối u của các tế bào miễn dịch.[5] Biểu hiện

[1] Trường Đại học Y Hà Nội
[2]Bệnh viện Da liễu Trung ương
**Tác giả liên hệ: Nguyễn Hữu Quang:*
Email: nguyenhuuquang@hmu.edu.vn
DOI: 10.56320/tcdlhvn.51.326

PD-L1 đã được nghiên cứu rộng rãi như một dấu ấn sinh học tiên đoán đáp ứng với liệu pháp ức chế PD-1/PD-L1 ở bệnh nhân ung thư tế bào hắc tố.4 Ngoài ra cũng có nhiều nghiên cứu chứng minh PD-L1 kết hợp với các yếu tố khác có khả năng tiên lượng bệnh nhân ung thư tế bào hắc tố.[6]

2.1. SỰ BỘC LỘ PD-L1 TRONG MELANOMA

PD-L1 là một protein xuyên màng, đóng vai trò như một "phanh" miễn dịch, giúp ngăn chặn sự hoạt hóa quá mức của hệ miễn dịch. Các tế bào trình diện kháng nguyên bộc lộ PD-L1 trên bề mặt; khi PD-L1 gắn với thụ thể PD-1 trên tế bào lympho T sẽ ức chế tín hiệu hoạt hóa từ TCR (T-cell receptor), làm hạn chế sự tăng sinh và thay đổi quá trình biệt hóa của tế bào lympho T, thậm chí kích hoạt quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của các tế bào này. Đây là một cơ chế điều hòa ngược âm tính đối với quá trình hoạt hóa miễn dịch. Các tế bào khối u đã khai thác cơ chế này bằng cách tăng biểu hiện PD-L1 nhằm né tránh hoặc ức chế đáp ứng miễn dịch chống khối u của cơ thể. [7]

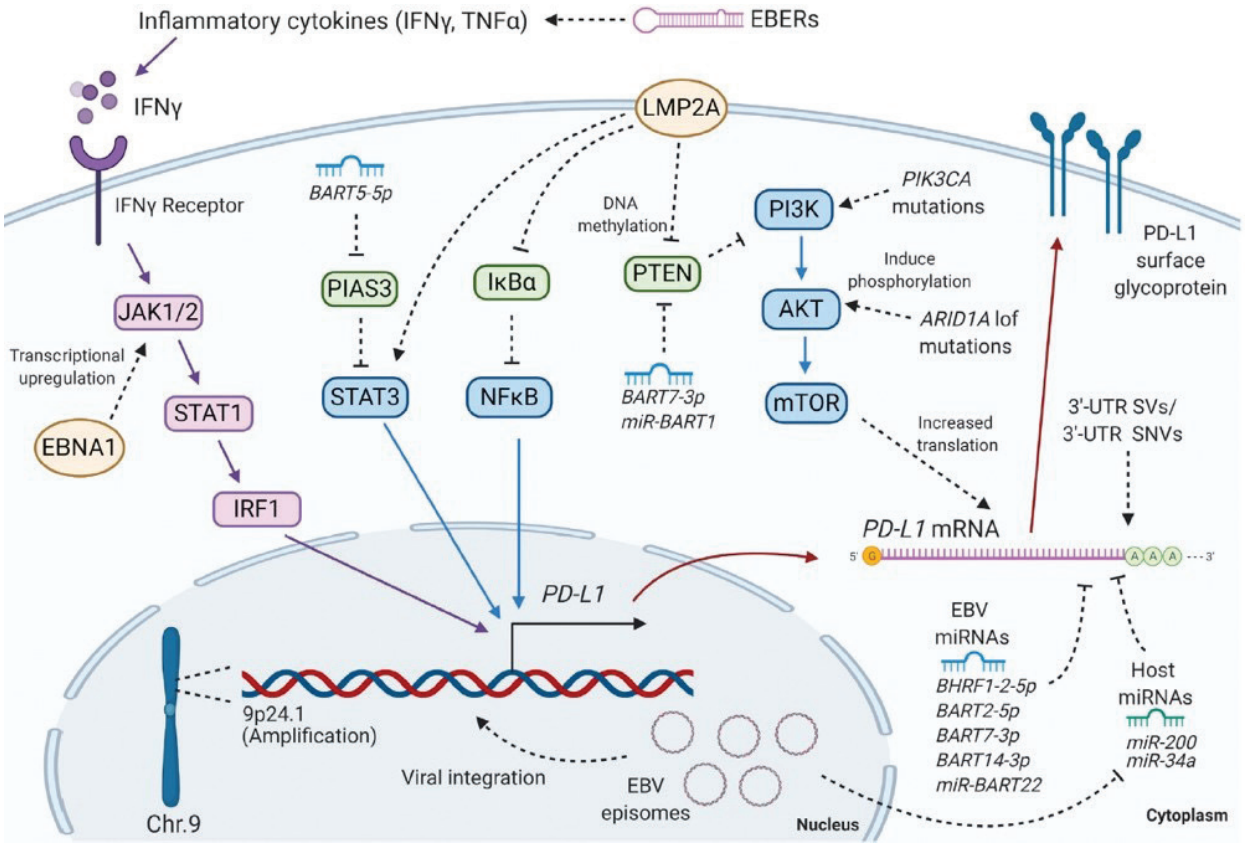


Hình 1. Cơ chế ức chế miễn dịch qua trục PD-1/PD-L1 và nguyên lý tác động của kháng thể kháng PD-1/PD-L1[8]

Ngoài vai trò trong điều hòa miễn dịch, PD-L1 còn ảnh hưởng đến nhiều quá trình sinh học quan trọng của tế bào u. Cụ thể, PD-L1 thúc đẩy quá trình biệt hoá, khiến tế bào u mất đặc điểm biểu mô, giảm kết dính, thay đổi hình dạng và gia tăng khả năng di chuyển, xâm lấn. Đồng thời, PD-L1 còn làm tăng khả năng khởi phát khối u, giúp tế bào kháng lại apoptosis và thuốc chống ung thư, thúc đẩy di căn, tăng sinh và tăng trưởng khối u, cũng như gây thay đổi chuyển hóa tế bào. Thêm vào đó, PD-L1 còn ức chế quá trình tự thực bào và góp phần vào cơ chế ức chế miễn dịch trong vi môi trường khối u.[6]

Trong ung thư tế bào hắc tố, biểu hiện của PD-L1 có thể được cảm ứng bởi các tín hiệu từ vi môi trường khối u, đặc biệt là interferon-ga mma (IFN-γ) được tiết ra bởi các tế bào lympho T $CD8^+$ đã được hoạt hóa.[9] Sự cảm ứng này dẫn đến biểu

hiện khu trú của PD-L1 tại các vùng tập trung nhiều tế bào T trong khối u, nổi bật ở vùng rìa xâm lấn - nơi giao thoa giữa khối u và mô đệm lân cận. Mô hình phân bố này phản ánh một cơ chế trốn tránh miễn dịch mang tính thích nghi, trong đó sự hiện diện của các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên khối u - sau khi nhận diện tế bào ung thư - kích hoạt các tín hiệu điều hòa biểu hiện PD-L1 như một phản ứng điều hòa ngược nhằm ức chế hoạt tính miễn dịch. Ngoài ra, sự hoạt hóa đường truyền tín hiệu MAPK ở các tế bào u hắc tố kháng ức chế BRAF cũng có thể thúc đẩy biểu hiện PD-L1, và hiện tượng này có thể đảo ngược khi ức chế MEK và PI3K.[10] Mặt khác, PD-L1 cũng có thể được gây ra thông qua tín hiệu sinh ung thư sản xuất bởi khối u.[9]

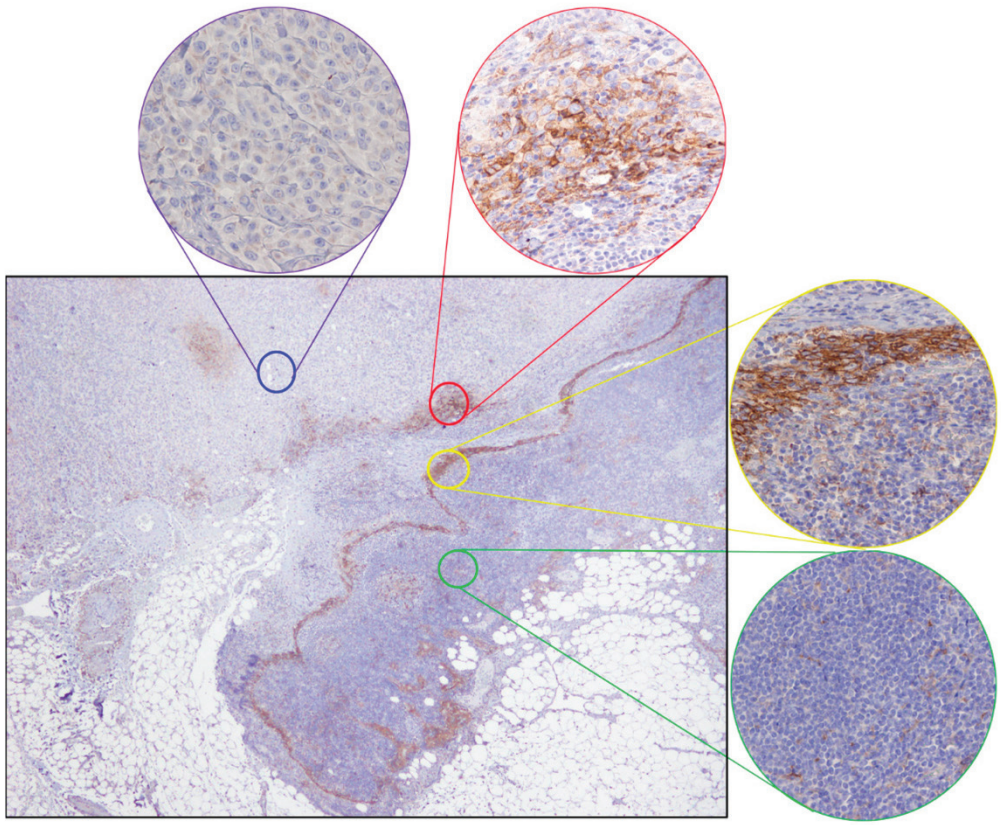


Hình 2. Các cơ chế điều hòa biểu hiện thụ thể PD-L1[7]

2.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH SỰ BỘC LỘ PD-L1

Hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry - IHC) là phương pháp duy nhất được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) từng phê duyệt để xác định mức độ bộc lộ protein PD-L1 nhằm hướng dẫn điều trị bằng liệu pháp miễn dịch. Đây là kỹ thuật duy nhất cho phép quan sát và định lượng trực tiếp sự hiện diện của protein PD-L1 ngay tại vị trí nó hoạt động - tức là trên màng tế bào trong vi môi trường khối u. Bốn xét nghiệm hoá mô miễn dịch PD-L1 tiêu chuẩn đã được FDA phê duyệt là Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, 28-8 pharmDx (Agilent/Dako), Ventana PD-L1 (SP142) và PD-L1 (SP263) (Roche/Ventana).11 Các kit này

sử dụng các dòng kháng thể khác nhau (22C3, 28-8, SP142, SP263) và được thiết kế cho các chỉ định lâm sàng cụ thể (ví dụ PD-L1 TPS ≥ 50% với thuốc pembrolizumab, hoặc định lượng tế bào miễn dịch khi dùng atezolizumab). Nghiên cứu cho thấy 22C3 cho độ nhạy phát hiện cao nhất, tiếp theo là 28 - 8 và thấp nhất là SP142.[12] Hiệu quả của thuốc được chứng minh là có liên quan đến các ngưỡng PD-L1 được đo bằng phương pháp hoá mô miễn dịch này.



Hình 3. Nhuộm hóa mô miễn dịch PD-L1 trên mẫu u hắc tố[13]

Hình toàn bộ tiêu bản (20×) với tế bào u dương tính (vùng chi tiết trong vòng tròn đỏ, 400x) và tế bào lympho dương tính (vùng chi tiết trong vòng tròn vàng, 400x) tại rìa xâm lấn của khối u; tế bào u âm tính (vùng chi tiết trong vòng tròn xanh lam, 400x) và tế bào lympho âm tính trong vi môi trường u (vùng chi tiết trong vòng tròn xanh lá, 400x

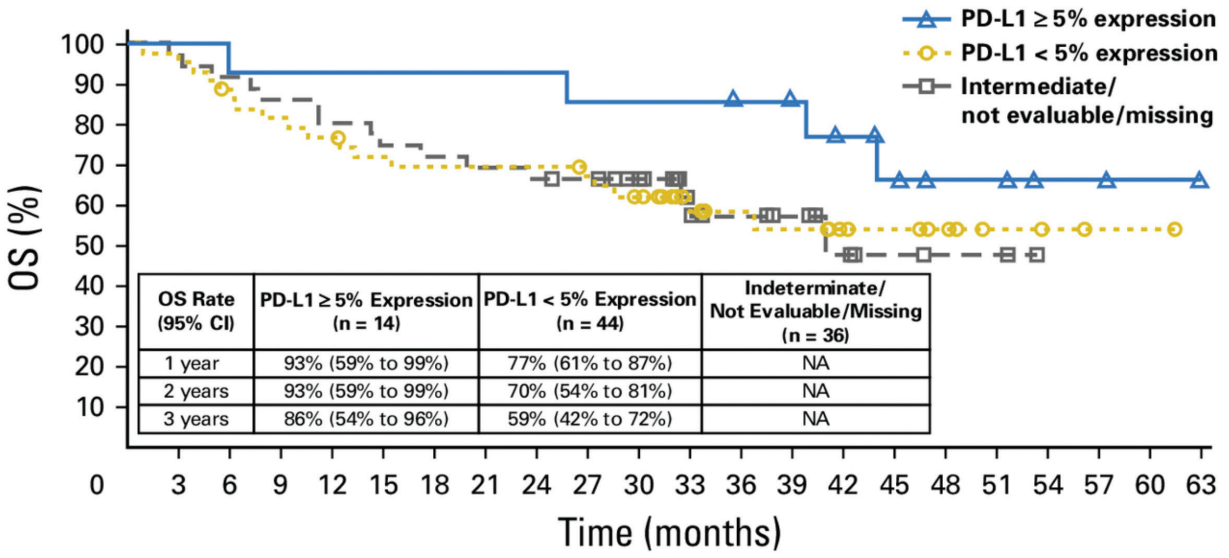
Đếm tế bào dòng chảy (Flow Cytometry): Phương pháp này có khả năng định lượng chính xác sự biểu hiện của PD-L1 trên bề mặt từng tế bào riêng lẻ trong mẫu bệnh phẩm dạng lỏng hoặc huyền dịch tế bào. Phương pháp này có ưu điểm là phân tích đa màu, định lượng chính xác, tuy nhiên nó cũng có hạn chế như việc mất mất bối cảnh mô (vị trí tế bào trong tổ chức) và yêu cầu xử lý mẫu nghiêm ngặt, đặc biệt là khi không thu được mẫu mô rắn.[14] Vì vậy, phương pháp này thường hữu ích trong nghiên cứu các bệnh lý ung thư hệ tạo máu như bạch cầu cấp, u lympho, nơi việc lấy mẫu mô rắn là khó hoặc không khả thi.[15]

Các phương pháp phân tử: Các kỹ thuật như RT-PCR hoặc giải trình tự gen thế hệ mới có thể

định lượng mức độ biểu hiện của gen CD274, là gen mã hóa cho protein PD-L1.[16] Tuy nhiên, các phương pháp này đo lường ở cấp độ mRNA, không phải lúc nào cũng tương quan trực tiếp với lượng protein chức năng trên bề mặt tế bào. Do đó, chúng thường được dùng trong nghiên cứu hơn là trong chẩn đoán lâm sàng thường quy để ra quyết định điều trị.

2.3. Ý nghĩa của sự bộc lộ PD-L1 trong melanoma

Ý nghĩa quan trọng nhất của sự bộc lộ thụ thể PD-L1 chính là tiên lượng hiệu quả điều trị của bệnh nhân melanoma đối với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Biểu hiện PD-L1 đã được nghiên cứu rộng rãi như một dấu ấn sinh học nhằm tiên đoán đáp ứng với liệu pháp ức chế PD-1/PD-L1 ở bệnh nhân ung thư tế bào hắc tố.9 Các thử nghiệm lâm sàng ban đầu ghi nhận tỷ lệ đáp ứng khách quan (objective response rate - ORR) dao động khoảng 50 - 60% ở bệnh nhân PD-L1 dương tính, so với 10 - 20% ở nhóm âm tính.[17] Một phân tích trên 298 bệnh nhân ung thư hắc tố di căn cho thấy ORR đạt 55,6% ở nhóm dương tính và 37,9% ở nhóm âm tính với PD-L1 với ngưỡng cut-off của PD-L1 là 1%.[18] Trong một thử nghiệm pha I đánh giá nivolumab đơn trị hoặc phối hợp với ipilimumab, tỷ lệ đáp ứng đạt 57,1% ở bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 ≥ 5% (95% CI: 28,9% - 82,3%), so với 34,8% ở nhóm < 5% (95% CI: 16,4% - 57,3%).[14] Ngoài ra, tỷ lệ sống chung (OS) sau 3 năm ở nhóm PD-L1 dương tính là 86% (95% CI: 54% đến 96%), cao hơn so với nhóm PD-L1 âm tính là 59% (95% CI: 42% đến 72%).[19]

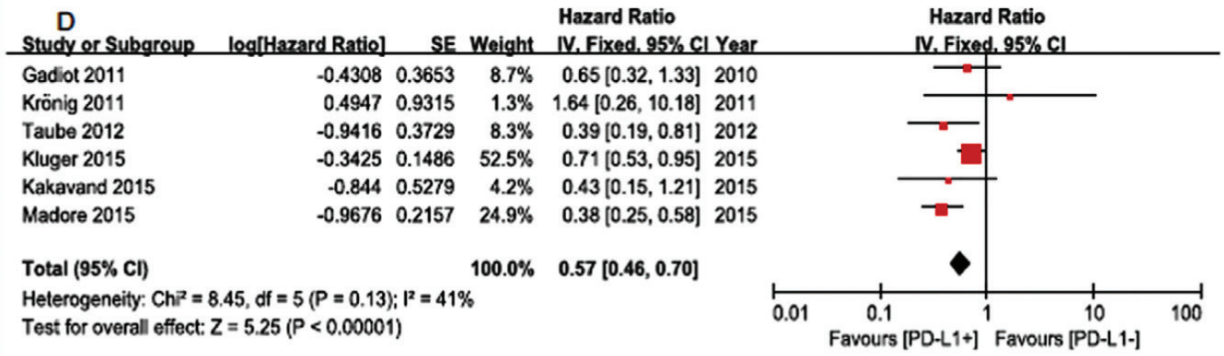


OS Rate (95% CI)	PD-L1 ≥ 5% Expression (n = 14)	PD-L1 < 5% Expression (n = 44)	Indeterminate/ Not Evaluable/Missing (n = 36)
1 year	93% (59% to 99%)	77% (61% to 87%)	NA
2 years	93% (59% to 99%)	70% (54% to 81%)	NA
3 years	86% (54% to 96%)	59% (42% to 72%)	NA

Hình 4. Tỷ lệ sống chung (OS, Overall Survival) theo thời gian (tháng) ở các nhóm bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch phân tầng theo biểu lộ PD-L1[19]

(Bệnh nhân có PD-L1 ≥ 5% có tỷ lệ sống còn toàn bộ cao hơn rõ rệt so với nhóm PD-L1 < 5%, đặc biệt là ở mốc 2 và 3 năm)

Trái với nhiều loại khối u ác tính khác khi sự biểu hiện PD-L1 cao thường liên quan đến tiên lượng xấu, giá trị tiên lượng của PD-L1 trong u hắc tố còn nhiều phức tạp. Mặc dù người ta đã chứng minh được rằng PD-L1 có thể thúc đẩy các đặc điểm liên quan đến tiên lượng kém như khả năng biệt hóa, khả năng khởi phát khối u, sự tăng sinh, tăng trưởng khối u…,[6] nhưng thực tế lại cho thấy vai trò tiên lượng của PD-L1 chưa rõ ràng. Một phân tích gộp gồm 17 nghiên cứu với khoảng 1.800 bệnh nhân cho thấy không có bằng chứng về mối liên hệ giữa biểu hiện PD-L1 và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression-Free Survival - PFS, p = 0.495) hoặc thời gian sống chung (Overall Survival - OS, p = 0,456); tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân di căn, PD-L1 dương tính có liên quan đáng kể đến sự cải thiện thời gian sống chung (p < 0,00001).[3] Trong thực hành lâm sàng hiện tại, biểu hiện PD-L1 không được sử dụng đơn lẻ như một yếu tố tiên lượng ở u hắc tố, mà nên được xem như một thành phần trong môi trường miễn dịch của khối u, có thể tương quan với gánh nặng đột biến, mức độ thâm nhiễm lympho và các yếu tố miễn dịch vi mô khác.



Hình 5. Biểu đồ so sánh PD-L1 với tỷ lệ sống chung ở bệnh nhân u hắc tố[3]

(Bệnh nhân u hắc tố di căn khi có tình trạng tăng biểu hiện PD-L1 có tiên lượng sống chung tốt hơn so với nhóm biểu hiện ít/không biểu hiện)

3. KẾT LUẬN

PD-L1 là một dấu ấn sinh học then chốt trong ung thư tế bào hắc tố, đóng vai trò kép trong việc giúp khối u né tránh hệ miễn dịch và dự đoán hiệu quả điều trị. Sự biểu hiện của PD-L1 là một chỉ dấu quan trọng cho thấy bệnh nhân có khả năng đáp ứng tốt hơn với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, thường liên quan đến tiên lượng sống còn được cải thiện. Dù giá trị tiên lượng độc lập của nó còn phức tạp, việc xét nghiệm PD-L1 vẫn là một công cụ thiết yếu trong lâm sàng. Vì vậy, việc tiếp tục nghiên cứu về dấu ấn này, đặc biệt tại Việt Nam, là rất cần thiết để cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu*. Nhà xuất bản Y học; 2023.

2. Li H, van der Merwe PA, Sivakumar S. Biomarkers of response to PD-1 pathway blockade. *Br J Cancer*. 2022;126(12):1663-1675. doi:10.1038/s41416-022-01743-4.

3. Xu J, Wang F, Yan Y, Zhang Y, Du Y, Sun G. Prognostic and Clinicopathological Value of PD-L1 in Melanoma: A Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. 2020;359(6):339-346. doi:10.1016/j.amjms.2020.03.020.

4. Paulson KG, Lahman MC, Chapuis AG, Brownell I. *Immunotherapy for skin cancer*. Int Immunol.

2019;31(7):465-475. doi:10.1093/intimm/dxz012.

5. Chen L, Chao Y, Li W, et al. Soluble immune checkpoint molecules in cancer risk, outcomes prediction, and therapeutic applications. *Biomark Res*. 2024;12:95. doi:10.1186/s40364-024-00647-0.

6. Marcucci F, Rumio C, Lefoulon F. Tumor-cell-associated immune checkpoint molecules: Drivers of malignancy and stemness. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1868(1):244-255. doi:10.1016/j.bbcan.2017.10.006.

7. 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.

8. Liu Z, Wang J, Liu H, et al. Recent advances of immune checkpoint inhibitors in cutaneous melanoma. *Front Immunol*. 2023;14:1296341. doi:10.3389/fimmu.2023.1296341.

9. Mandalà M, Merelli B, Massi D. PD-L1 in Melanoma: Facts and Myths. *Melanoma Manag*. 2016;3(3):187-194. doi:10.2217/mmt-2016-0013.

10. Kakavand H, Rawson RV, Pupo GM, et al. PD-L1 Expression and Immune Escape in Melanoma Resistance to MAPK Inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6054-6061. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1688.

11. Zhang Y, Wu J, Zhao C, Zhang S, Zhu J. Recent advancement of PD-L1 detection technologies and clinical applications in the era of precision cancer therapy. *J Cancer*. 2023;14(5):850-873. doi:10.7150/jca.81899.

12. Jake G. Maule, Lani K. Clinton, Ryon P. Graf, Jinpeng Xiao, Geoffrey R. Oxnard, Jeffrey S. Ross, Richard S.P. Huang, et al. Comparison of PD-L1 tumor cell expression with 22C3, 28-8, and SP142 IHC assays across multiple tumor types. *J Immunother Cancer*. 2022;10(10):e005573. doi:10.1136/jitc-2022-005573.

13. Botti G, Scognamiglio G, Cantile M. PD-L1 Immunohistochemical Detection in Tumor Cells and Tumor Microenvironment: Main Considerations on the Use of Tissue Micro Arrays. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1046. doi:10.3390/ijms17071046.

14. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. *Curr Protoc Immunol*. 2018;120:5.1.1-5.1.11. Published 2018 Feb 21. doi:10.1002/cpim.40.

15. Drescher H, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Flow Cytometry: A Blessing and a Curse. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1613. doi:10.3390/biomedicines9111613.

16. Gupta S, McCann L, Chan YGY, Lai EW, Wei W, Wong PF, Smithy JW, Weidler J, Rhees B, Bates M, Kluger HM, Rimm DL, et al. Closed system RT-qPCR as a potential companion diagnostic test for immunotherapy outcome in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7:254. doi:10.1186/s40425-019-0731-9.

17. Sunshine JC, Nguyen PL, Kaunitz GJ, et al. PD-L1 Expression in Melanoma: A Quantitative Immunohistochemical Antibody Comparison. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4938-4944. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1821.

18. Cazzato G, Lettini T, Colagrande A, et al. Immunohistochemical Expression of Progra mmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) in Human Cutaneous Malignant Melanoma: A Narrative Review with Historical Perspectives. *Genes*. 2023;14(6):1252. doi:10.3390/genes14061252.

19. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):391-398. doi:10.1200/JCO.2017.72.2850.

SUMMARY

THE ROLE OF PD-L1 RECEPTOR IN MALIGNANT MELANOMA

Melanoma is the most aggressive form of skin cancer, associated with the highest malignancy and mortality rates. The advent of immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 axis, has marked a breakthrough, significantly improving patient outcomes. PD-L1 is a protein expressed on tumor cells and immune cells, playing a central role in suppressing immune responses and thereby enabling tumor immune evasion. In addition, PD-L1 influences several other tumor-related biological processes, including differentiation, tumorigenesis, progression, and drug resistance. Owing to these mechanisms, PD-L1 has emerged as one of the most important biomarkers for predicting the efficacy of immune checkpoint blockade therapy. However, clinical evidence does not consistently support the use of PD-L1 as an independent prognostic factor in melanoma. Several methods are available to detect PD-L1 expression, such as immunohistochemistry, flow cytometry, and genetic analysis; among these, immunohistochemistry remains the most widely applied in clinical practice. This review aims to elucidate the biological mechanisms, detection methods, and clinical significance of PD-L1 expression, while emphasizing the need for further research in Vietnam to maximize the utility of this biomarker in the treatment and prognosis of melanoma patients.

Keywords: *Melanoma; PD-L1; immunotherapy; malignant melanoma.*