

# ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA FDG PET/CT VÀ MỨC ĐỘ BỘC LỘ PD L1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN

BÙI TIẾN CÔNG<sup>1,2</sup>, NGUYỄN THUẬN LỢI<sup>2</sup>,  
ĐOÀN MINH KHUY<sup>3</sup>, PHẠM VĂN TUYẾN<sup>3</sup>,  
HOÀNG ANH TUẤN<sup>3</sup>, PHẠM VĂN THÁI<sup>1,2</sup>, PHẠM CẨM PHƯƠNG<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội  
<sup>2</sup>TT Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai  
<sup>3</sup>Trung tâm Giải phẫu bệnh và Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai

## TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá mối liên quan giữa chuyển hoá FDG PET/CT và mức độ bộc lộ PD L1 ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 114 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIb, IV được chụp FDG PET/CT, xét nghiệm PD L1 trước điều trị từ 11/2018 đến 08/2020.

**Kết quả:** Độ tuổi trung bình  $62,3 \pm 8,4$ , giai đoạn IIIb (42,98%) và giai đoạn IV (57,0%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR và tỷ lệ không có đột biến tương ứng 55,3% và 44,7%. Có 43,0% bệnh nhân nghiên cứu không bộc lộ PD L1, 57,0% BN nghiên cứu có kết quả xét nghiệm PD L1 dương tính mức độ yếu và mạnh. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm PD L1 âm tính và dương tính theo các đặc điểm giới tính ( $p = 0,006$ ), đặc điểm khối u nguyên phát ( $p = 0,03$ ), giai đoạn bệnh ( $p = 0,02$ ), tình trạng đột biến gen EGFR ( $p = 0,03$ ). Giá trị SUVmax tại u nguyên phát ở nhóm PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm âm tính ( $p = 0,04$ ). Diện tích dưới đường cong (AUC) của SUV max trong dự đoán PD L1 dương tính là 0,614 ( $p < 0,05$ ). Kết hợp 4 yếu tố SUV max, giới, tình trạng hút thuốc, tình trạng đột biến gen EGFR AUC của 4 yếu tố là 0,676.

**Kết luận:** Đặc điểm FDG PET/CT có mối liên quan và có giá trị dự đoán tình trạng bộc lộ PD L1 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi

**Từ khoá:** Ung thư phổi, biểu mô tuyến, FDG PET/CT, PD L1

## SUMMARY

The role of Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) in expression of tumor Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) in patients with Adenocarcinoma Lung cancer.

Chịu trách nhiệm: Bùi Tiến Công

Email: drcongbi@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/3/2021

Ngày phản biện: 07/4/2021

Ngày duyệt bài: 16/4/2021

**Objective(s):** To evaluate the prognostic significance of FDG PET/CT at different PD-L1 status level expression in patients with Adenocarcinoma lung cancer.

**Subjects and research methods:** 114 patients with stage IIIb, IV of adenocarcinoma lung cancer were scanned with FDG PET / CT and tested for PD L1 before treatment from November 2018 to 08/2020.

**Results:** Average age  $62.3 \pm 8.4$ , stage IIIb (42.98%) and stage IV (57.0%). The rate of EGFR gene mutation and the rate without mutation were 55.3% and 44.7%, respectively. There were 43.0% of study patients do not reveal PD L1, 57.0% of study patients had positive results of PD L1. There was a statistically significant difference between the negative PD L1 group and positive PD L1 group by sex characteristics ( $p = 0.006$ ), primary tumor trait ( $p = 0.03$ ), stage of disease ( $p = 0.02$ ), EGFR gene mutation ( $p = 0.03$ ). The value of SUVmax at primary tumor in the positive PD L1 group was statistically significantly higher than the negative group ( $p = 0.04$ ). The area under the curve (AUC) of the SUVmax in the prediction of positive PD L1 was calculated as 0.614 ( $p < 0.05$ ), while a combination of 4 factors, SUV max, sex, smoking status, and EGFR gene mutation were better independent prognostic indicator with AUC = 0.676.

**Conclusion:** The FDG PET/CT results was valuable in predicting PD L1 status expression in patients with adenocarcinoma lung cancer.

**Keywords:** Lung cancer, Adenocarcinoma, FDG PET/CT, PD L1.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao trên thế giới, theo GLOBOCAN 2018, UTP là một trong những bệnh đứng thứ 2 về tỷ lệ mắc mới với gần 2,1 triệu ca mới được chẩn đoán ở cả hai giới, đứng đầu ở nam giới và đứng hàng thứ 3 ở nữ giới [1].

UTP có độ ác tính cao, tiến triển nhanh, tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm thấp khoảng 15% ở cả 2 giới [2]. Tuy nhiên đa số các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn

IIIb, IV. Trong những năm gần đây, liệu pháp trúng đích, miễn dịch là một trong những phương pháp điều trị chủ yếu được chỉ định cho các bệnh nhân UTP giai đoạn IIIb, IV. Xét nghiệm xác định tình trạng đột biến gen EGFR và mức độ bộc lộ PD – L1 được khuyến cáo tiến hành thường quy cho các bệnh nhân UTPKTBN nhằm lựa chọn chiến lược điều trị cho bệnh nhân. PET/CT là kĩ thuật chẩn đoán y học hạt nhân giúp chẩn đoán sớm và cung cấp thông tin chính xác về giai đoạn bệnh, có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân UTPKTBN. Con đường chết theo chương trình PD - 1 được lập trình là một điểm kiểm tra miễn dịch chính. Sự gắn kết của phối tử PD – 1 (PD – L1) với PD – 1 gây ra quá trình chết tế bào hoặc cạn kiệt tế bào lympho T, các tác nhân chặn tín hiệu ức chế này đã được chứng minh có thể tăng cường hoạt động của tế bào T [4]. Các nghiên cứu đã chỉ ra sự bộc lộ PD - L1 tăng lên ở các khối u đặc như phổi [5], ung thư vú [6], ung thư đại trực tràng [7], ung thư gan [8], ung thư dạ dày [9].

Trên thế giới, đã có nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa giá trị SUVmax và mức độ bộc lộ PD – L1. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa mức độ bộc lộ PD – L1 ở BN UTPKTBN và giá trị SUVmax vẫn chưa có sự đồng thuận giữa kết quả nghiên cứu của các tác giả [10], [11], [12]. Tại Việt Nam, còn rất ít các nghiên cứu về mức độ bộc lộ PD – L1 ở BN UTPKTBN, đặc biệt là chưa có nghiên cứu nào chỉ ra mối liên quan giữa PET/CT và tình trạng đột biến gen EGFR, mức độ bộc lộ PD – L1. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu “Đánh giá mối liên quan giữa FDG PET/CT và mức độ bộc lộ PD L1 ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến”.

#### **PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang

**Đối tượng nghiên cứu:** 114 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIb, IV.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- BN chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến
- BN được chụp FDG PET/CT, xét nghiệm đột biến gen EGFR, PD-L1 trước điều trị
- BN có chức năng gan thận, tủy xương bình thường

- BN tự nguyện tham gia nghiên cứu

- BN có hồ sơ bệnh án đầy đủ

#### **Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân**

- BN UTP tế bào nhỏ, UTP không phải loại UTBM tuyến
- Bệnh phẩm xét nghiệm mô bệnh học được lấy không phải tại u nguyên phát
- Bệnh nhân không xác định được khối u nguyên phát trên PET/CT

- BN có các mẫu bệnh phẩm sinh thiết không đủ để thực hiện các xét nghiệm EGFR, PD-L1

**Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 11/2018 – 07/2020

**Địa điểm nghiên cứu:** Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

#### **Kỹ thuật nghiên cứu:**

**FDG PET/CT:** Mỗi bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch FDG liều 0,15 mCi/ kg sau khi nhịn đói ít nhất 4 giờ. Tiến hành ghi hình sau tiêm thuốc phóng xạ 45 phút. Bệnh nhân được ghi hình từ 1/3 trên đùi đến đỉnh đầu. Thiết bị sử dụng là PET/CT Scanners của Siemens. Hình ảnh được xử lý bằng phần mềm Syngo Via Kết quả hình ảnh FDG PET/CT được phân tích bởi 2 bác sĩ chuyên ngành y học hạt nhân có kinh nghiệm.

**Xét nghiệm PD L1:** Tiến hành xét nghiệm PD L1 tại Trung tâm Giải phẫu bệnh -Tế bào học,, Bệnh viện Bạch Mai. Mẫu bệnh phẩm sinh thiết được (bệnh phẩm sinh thiết u nguyên phát) được bảo quản bằng hỗn hợp formalin- parafin. Bệnh phẩm được nhuộm bằng kit phát hiện OptiView DAB IHC trên các máy nhuộm tiêu bản tự động BenchMark của Ventana với chất nhuộm là SP263, bản chất là một kháng thể đơn dòng (Rabbit Monoclonal Primary Antibody) để gắn với PD – L1 trên bề mặt tế bào hoặc trong bào tương. Đọc kết quả cụ thể: Bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn yêu cầu phải có ít nhất 100 tế bào ung thư, tính phần trăm bằng số lượng tế bào u bắt màu SP263 dương tính sau đó chia cho tổng số tế bào u. Kết quả phân tích mức độ biểu lộ PD L1 < 1% được xem là âm tính.

**Số liệu được phân tích và xử lý** bằng phần mềm SPSS 16.0

Các thuật toán thống kê

Các tham số mẫu: Trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị min, max

So sánh các tỉ lệ: Sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Trong trường hợp cỡ mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher.

So sánh các giá trị trung bình: Sử dụng test Fisher Snedecor

So sánh các giá trị trước và sau điều trị: Sử dụng test Student.

#### **KẾT QUẢ**

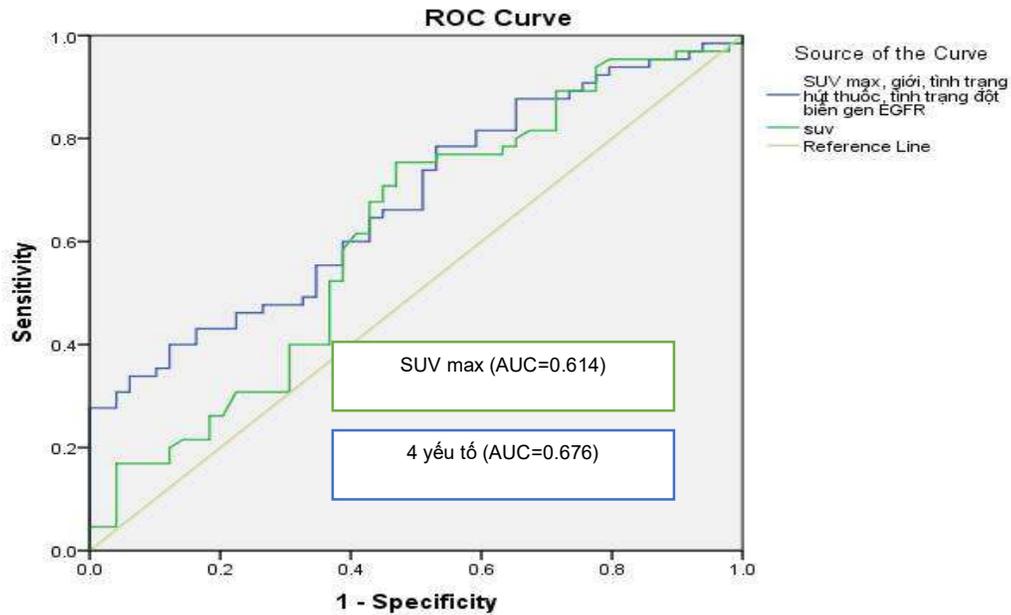
Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu (n = 114)

| Đặc điểm                  | n          | Tỷ lệ % |      |
|---------------------------|------------|---------|------|
| Tuổi ( X ±SD)             | 62,3 ± 8,5 |         |      |
| Giới                      | Nam        | 72      | 63,2 |
|                           | Nữ         | 42      | 36,8 |
| Giai đoạn sau chụp PET/CT | IIIb       | 49      | 43,0 |
|                           | IV         | 65      | 57,0 |

|                         |                   |    |      |
|-------------------------|-------------------|----|------|
| Đột biến gen EGFR       | Có đột biến       | 63 | 55,3 |
|                         | Không có đột biến | 51 | 44,7 |
| Mức độ bộc lộ PDL1      | Âm tính           | 49 | 43,0 |
|                         | 49%               | 36 | 31,6 |
|                         | >50%              | 29 | 25,4 |
| Hút thuốc               | Có                | 54 | 47,4 |
|                         | Không             | 60 | 52,6 |
| Giai đoạn T trên PET/CT | T1                | 14 | 12,3 |
|                         | T2                | 21 | 18,4 |
|                         | T3                | 35 | 30,7 |
|                         | T4                | 44 | 38,6 |

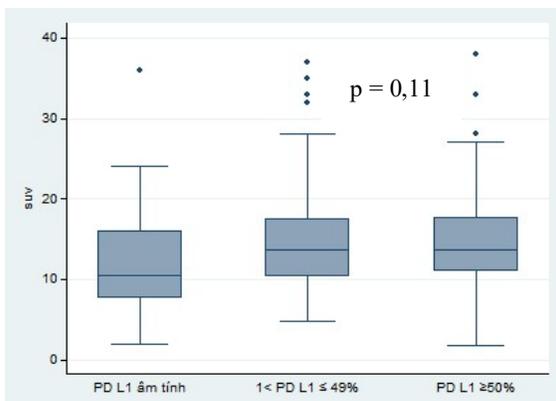
|                         |    |    |      |
|-------------------------|----|----|------|
| Giai đoạn N trên PET/CT | N0 | 15 | 13,2 |
|                         | N1 | 17 | 14,9 |
|                         | N2 | 52 | 45,6 |
|                         | N3 | 30 | 26,3 |

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của BN nghiên cứu là  $62,32 \pm 8,48$ , trong đó tỷ lệ nam nhiều hơn nữ với 63,2%, các BN trong nghiên cứu thuộc giai đoạn tiến xa IIIb, IV trong đó giai đoạn IV chiếm ưu thế (57,0%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR (55,3%) cao hơn tỷ lệ không có đột biến (44,7%). Phần lớn BN nghiên cứu có kết quả xét nghiệm PD L1 dương tính mức độ yếu và mạnh (57,0%).



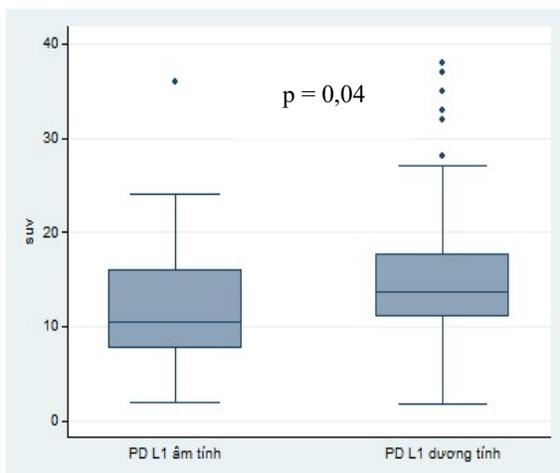
**Biểu đồ 1. Giá trị dự báo mức độ bộc lộ PD L1 của SUVmax và SUVmax kết hợp các đặc điểm giới tính, tiền sử hút thuốc, tình trạng đột biến EGFR**

Nhận xét: Sử dụng biểu đồ ROC cho thấy, diện tích dưới đường cong (AUC) của SUVmax trong chẩn đoán PD L1 dương tính là 0,614 ( $p < 0,05$ ). Kết hợp 4 yếu tố SUVmax, giới, tiền sử hút thuốc, tình trạng đột biến gen EGFR cho kết quả chẩn đoán PD L1 dương tính tốt hơn, cụ thể diện tích dưới đường cong (AUC) của 4 yếu tố là 0,676 ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 2. So sánh giá trị SUVmax tại u phổi nguyên phát với mức độ bộc lộ PD L1 (âm tính, dương tính yếu, dương tính mạnh)**

Nhận xét: Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị SUVmax của u phổi nguyên phát ở 3 nhóm bộc lộ PD L1 âm tính, dương tính yếu, dương tính mạnh ( $p = 0,11$ ).



**Biểu đồ 3. So sánh giá trị SUVmax tại u phổi nguyên phát với mức độ bộc lộ PD L1 (âm tính, dương tính)**

Nhận xét: Giá trị SUVmax tại khối u phổi nguyên phát ở nhóm PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PD L1 âm tính.

Bảng 2. Đặc điểm BN nghiên cứu liên quan đến mức độ bộc lộ PD L1 âm tính, dương tính

| Đặc điểm                  | PD L1 âm tính    | Dương tính     | p     |
|---------------------------|------------------|----------------|-------|
| Tuổi ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 61,8 $\pm$ 7,8   | 62,7 $\pm$ 8,9 | 0,36  |
| Giới                      | Nam 38 (52,8%)   | 34 (47,2%)     | 0,006 |
|                           | Nữ 11 (26,2%)    | 31 (73,8%)     |       |
| Hút thuốc                 | Có 23 (42,6%)    | 31 (57,4%)     | 0,9   |
|                           | Không 26 (43,3%) | 34 (56,7%)     |       |

Bảng 3: Đặc điểm BN nghiên cứu liên quan đến mức độ bộc lộ PD L1 theo nhóm âm tính, dương tính yếu (1 – 49%), dương tính mạnh ( $\geq 50\%$ )

| Đặc điểm                                      | PD L1 âm tính         | 1 < PD L1 $\leq$ 49% | PD L1 $\geq 50\%$ | p     |
|---|-----------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Tuổi ( $\bar{X} \pm SD$ )                     | 61,8 $\pm$ 7,8        | 63,1 $\pm$ 9,3       | 62,1 $\pm$ 8,7    | 0,48  |
| Giới  | Nam 38 (52,8%)        | 20 (27,8%)           | 14 (19,4%)        | 0,02  |
|   | Nữ 11 (26,2%)         | 16 (38,1%)           | 15 (35,7%)        |       |
| Kích thước u trên PET/CT ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 8,6 $\pm$ 8,8         | 7,6 $\pm$ 4,8        | 7,0 $\pm$ 5,4     | 0,64  |
| Giai đoạn T trên PET/CT                       | T1 11 (78,6%)         | 0 (0%)               | 3 (21,4%)         | 0,08  |
|   | T2 10 (47,6%)         | 7 (33,3%)            | 4 (19,1%)         |       |
|   | T3 12 (34,3%)         | 14 (40,0%)           | 9 (25,7%)         |       |
|   | T4 16 (36,4%)         | 15 (34,1%)           | 13 (29,6%)        |       |
| Giai đoạn N Trên PET/CT                       | 0 7 (46,7%)           | 4 (26,7%)            | 4 (26,6%)         | 0,59  |
|   | 1 5 (29,4%)           | 7 (41,2%)            | 5 (29,4%)         |       |
|   | 2 27 (51,9%)          | 13 (25,0%)           | 12 (23,1%)        |       |
|   | 3 10 (33,3%)          | 12 (40,0%)           | 8 (26,7%)         |       |
| Giai đoạn sau khi chụp PET/CT                 | IIIb 34 (59,7%)       | 14 (24,6%)           | 9 (15,7%)         | 0,08  |
|   | IV 22 (26,8%)         | 32 (39,1%)           | 28 (34,1%)        |       |
| Tình trạng đột biến gen EGFR                  | Âm tính 33 (52,4%)    | 16 (25,4%)           | 14 (22,2%)        | 0,075 |
|   | Dương tính 16 (31,4%) | 20 (39,2%)           | 15 (29,4%)        |       |
| Tiền sử hút thuốc                             | Có 23 (42,6%)         | 19 (35,2%)           | 12 (22,2%)        | 0,65  |
|   | Không 26 (43,3%)      | 17 (28,3%)           | 17 (28,4%)        |       |
| SUVmax tại u nguyên phát ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 12,7 $\pm$ 7,4        | 15,7 $\pm$ 8,3       | 15,7 $\pm$ 9,2    | 0,11  |

|   |                       |                |      |
|---|-----------------------|----------------|------|
| Kích thước u trên PET/CT ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 8,6 $\pm$ 8,8         | 7,3 $\pm$ 5,0  | 0,92 |
| Giai đoạn T trên PET/CT                       | T1 11 (78,6%)         | 3 (21,4%)      | 0,03 |
|   | T2 10 (47,6%)         | 11 (52,4%)     |      |
|   | T3 12 (34,3%)         | 23 (65,7%)     |      |
|   | T4 16 (36,4%)         | 28 (63,6%)     |      |
| Giai đoạn N trên PET/CT                       | 0 7 (46,7%)           | 8 (53,3%)      | 0,24 |
|   | 1 5 (29,4%)           | 12 (70,6%)     |      |
|   | 2 27 (51,9%)          | 25 (48,1%)     |      |
|   | 3 10 (33,3%)          | 20 (66,7%)     |      |
| Giai đoạn sau khi chụp PET/CT                 | IIIb 22 (33,8%)       | 43 (66,2%)     | 0,02 |
|   | IV 27 (55,1%)         | 22 (44,9%)     |      |
| Tình trạng đột biến gen EGFR                  | Âm tính 33 (52,4%)    | 30 (47,6%)     | 0,03 |
|   | Dương tính 16 (31,4%) | 35 (68,6%)     |      |
| SUVmax tại u nguyên phát ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 12,7 $\pm$ 7,4        | 15,7 $\pm$ 8,6 | 0,04 |

Nhận xét: Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về mức độ bộc lộ PD L1 ở các nhóm giới tính, giai đoạn T (khối u nguyên phát), giai đoạn bệnh, tình trạng đột biến gen EGFR, trong đó tỷ lệ PD L1 dương tính cao hơn ở nữ ( $p = 0,006$ ), tỷ lệ PD L1 dương tính cao hơn ở nhóm có đột biến gen EGFR ( $p = 0,03$ ) và giá trị SUVmax ở nhóm có PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm PD L1 âm tính ( $p = 0,04$ ).

Nhận xét: Không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về mức độ bộc lộ PD L1 ở các nhóm giai đoạn T (khối u nguyên phát), giá trị SUVmax, giai đoạn bệnh, tình trạng đột biến gen EGFR ( $p > 0,05$ ).

#### **BÀN LUẬN**

Nghiên cứu 114 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIB, IV từ tháng 11 năm 2018 đến tháng 8 năm 2020. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình của BN nghiên cứu là  $62,3 \pm 8,5$ , trong đó độ tuổi thường gặp là từ 50 – 70 tuổi. Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ tương ứng là 63,2% và 36,8%. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu của các tác giả khác như Phạm Văn Thái (2014) và Đinh Thị Nguyệt (2018) [12], [13]. Các bệnh nhân nghiên cứu thuộc giai đoạn IIIB và giai đoạn IV tương ứng chiếm 43,0% và 57,0%, với đặc điểm khối u nguyên phát tương ứng T1, T2, T3, T4 lần lượt là 12,3%, 18,4%, 30,7% và 38,6%. Trong khi đó Đinh Thị Nguyệt (2018) T1 là 10,9%, T2 là 23,6% T3 là 17,8%, T4 là 47,7%. Do nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB, IV do đó giai đoạn T3 và T4 đánh giá trên PET/CT chiếm ưu thế trong nghiên cứu của chúng tôi [13]. Tỷ lệ đột biến gen EGFR dương tính (55,26%) cũng cao hơn so với nhóm âm tính (44,74%) cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cộng sự trong nghiên cứu PIONEER (2014) có tỷ lệ đột biến gen EGFR là 62,5% ở BN Việt Nam [14].

Tỷ lệ bệnh nhân có bộc lộ PD L1 là 77,0% trong đó có 31,6% bệnh nhân dương tính yếu (1-49%) và 25,4% dương tính mạnh ( $\geq 50\%$ ). Khi so sánh mối liên quan giữa mức độ bộc lộ PD L1 giữa các nhóm đối tượng theo các đặc điểm giới tính, tiền sử hút thuốc lá, giai đoạn bệnh, đặc điểm khối u nguyên phát (T) đánh giá trên PET/CT, đặc điểm hạch vùng (N) đánh giá trên PET/CT, tình trạng đột biến gen EGFR, tìm thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm PD L1 âm tính và dương tính theo các đặc điểm giới tính ( $p = 0,006$ ), đặc điểm khối u nguyên phát ( $p = 0,03$ ), giai đoạn bệnh ( $p = 0,02$ ), tình trạng đột biến gen EGFR ( $p = 0,03$ ) trong đó tỷ lệ bộc lộ PD L1 ở nữ cao hơn nam, giai đoạn T càng cao thì tỷ lệ dương tính với PD L1 càng cao. Tỷ lệ PD L1 dương tính cao hơn ở nhóm có đột biến gen EGFR. Giá trị SUVmax ở nhóm PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PD L1 âm tính. Tuy nhiên khi phân tích dưới nhóm mức độ bộc lộ PD L1 theo ba phân nhóm âm tính, dương tính yếu (1 – 49%), dương tính mạnh ( $\geq 50\%$ ) thì chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ bộc lộ PD L1 theo đặc

điểm giới tính. Nghiên cứu của Tazuki Takada (2017) trên 579 bệnh nhân ung thư phổi được phẫu thuật cho thấy tiền sử hút thuốc, tình trạng xâm lấn màng phổi, mức độ hấp thu FDG tại khối u nguyên phát (SUVmax) có mối liên quan đến mức độ bộc lộ PD L1 [15].

Khi so sánh mức độ hấp thu FDG tại khối u phổi nguyên phát (SUVmax), giá trị SUVmax ở nhóm bệnh nhân PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PD L1 âm tính ( $p = 0,04$ ). Khi chia mức độ bộc lộ PD L1 thành các phân nhóm âm tính, dương tính yếu (1 – 49%), dương tính mạnh ( $\geq 50\%$ ) thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh mức độ hấp thu FDG tại khối u phổi nguyên phát ( $p = 0,11$ ). Trong nghiên cứu của Tazuki Takada (2017) trên các bệnh nhân được phẫu thuật, trong đó phần lớn bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (441/579) cho thấy SUVmax tại khối u phổi nguyên phát ở nhóm PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm âm tính, kết quả của nghiên cứu này cũng chỉ ra mức độ bộc lộ PD L1 cao và SUVmax cao liên quan âm tính với kết quả phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy trong nghiên cứu [15]. Một nghiên cứu khác trên nhóm BN ung thư phổi biểu mô vảy được phẫu thuật không cho thấy sự khác biệt rõ rệt giá trị SUVmax tại khối u nguyên phát giữa nhóm PD L1 âm tính và dương tính. Mức độ bộc lộ PD L1 và giá trị SUVmax tại u nguyên phát có liên quan với độ biệt hoá của mô bệnh học, tình trạng hạch di căn (N). Tuy nhiên, nghiên cứu này được thực hiện trên số lượng BN ít hơn so với nghiên cứu của Tazuki Takada [16]. Kết quả nghiên cứu của Yan Cui và cộng sự cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa giá trị SUVmax, TLG (total lesion glycolysis), GLUT 1 ở nhóm PD L1 âm tính ( $< 5\%$ ) và dương tính trong khi MTV (metabolic tumor volume) tại u nguyên phát không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm PD L1 âm tính và dương tính [17]. Nghiên cứu trên 763 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, Yang Wang và cộng sự cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa giữa SUVmax và mức độ bộc lộ PD 1 ( $p = 0,003$ ) và PD L1. ( $p = 0,012$ ). Giai đoạn bệnh, SUVmax, MTV, TLG, PD L1 cũng cho thấy mối liên quan với thời gian sống toàn bộ (OS: overall survival) [18].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy SUVmax tại u phổi nguyên phát có giá trị dự báo tình trạng bộc lộ PD L1, diện tích dưới đường cong AUC = 0,614 ( $p < 0,05$ ). Khi kết hợp với các đặc điểm giới tính, tiền sử hút thuốc lá, tình trạng đột biến gen EGFR cho giá trị dự đoán mức độ bộc lộ PD L1 cao hơn với AUC = 0,676 ( $p <$

0,05). Nghiên cứu trên 73 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi, kết quả của Yan Cui và cộng sự cũng cho thấy SUVmax có giá trị dự báo mức độ bộc lộ PD L1 (AUV = 0,855 (95% CI, 0,764 – 0,947,  $P < 0,0001$ ), cho giá trị cut off SUVmax là 9,5 cho giá trị dự báo với độ nhạy là 76,7% và độ đặc hiệu là 88,4% [17].

#### KẾT LUẬN

Nghiên cứu 114 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIb, IV được chụp FDG PET/CT, xét nghiệm PD L1 trước điều trị từ 11/2018 đến 08/2020 tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi có một số kết luận sau:

- Độ tuổi trung bình  $62,3 \pm 8,4$ , giai đoạn IIIb (42,98%) và giai đoạn IV (57,0%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR và tỷ lệ không có đột biến tương ứng 55,3% và 44,7%. Có 43,0% bệnh nhân nghiên cứu không bộc lộ PD L1, 57,0% BN nghiên cứu có kết quả xét nghiệm PD L1 dương tính mức độ yếu và mạnh.

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm PD L1 âm tính và dương tính theo các đặc điểm giới tính ( $p = 0,006$ ), đặc điểm khối u nguyên phát ( $p = 0,03$ ), giai đoạn bệnh ( $p = 0,02$ ), tình trạng đột biến gen EGFR ( $p = 0,03$ ). Giá trị SUVmax tại u nguyên phát ở nhóm PD L1 dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm âm tính ( $p = 0,04$ ).

Diện tích dưới đường cong (AUC) của SUV max trong dự đoán PD L1 dương tính là 0,614 ( $p < 0,05$ ). Kết hợp 4 yếu tố SUV max, giới, tình trạng hút thuốc, tình trạng đột biến gen EGFR AUC của 4 yếu tố là 0,676.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2018). Globocan (2018): Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018, <globocan.iarc.fr/pages/online.aspx>, xem 9/11/2018.
2. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận (2007). Ung thư phổi. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội, 176-187.
3. Mai Trọng Khoa (2013). Ứng dụng kỹ thuật PET và PET/CT trong ung thư. Nhà xuất bản Y học.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 373:123–135.
5. Zou W, Wolchok JD, Chen L. (2016). PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med*, 8:328rv324.
6. Scheel AH, Ansen S, Schultheis AM, et al. (2016). PD-L1 expression in non-small cell lung

cancer: correlations with genetic alterations. *Oncoimmunology*, 5:e1131379.

7. Li Z, Dong P, Ren M, Song Y, et al. (2016). PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3(+) regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient. *J Cancer*, 7:784–793.

8. Li Y, Liang L, Dai W, Cai G, et al. (2016). Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 15:55.

9. Calderaro J, Rousseau B, Amaddeo G, et al. (2016). Programmed death ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma: relationship with clinical and pathological features. *Hepatology*, 64:2038–2046.

10. Takamochi, K., et al. (2017). Correlation of EGFR or KRAS mutation status with 18F-FDG uptake on PET-CT scan in lung adenocarcinoma. *PLoS One*, 2017. 12(4): p. e0175622.

11. Na, II, et al. (2010). 18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer*, 2010. 67(1): p.76-80.

12. Đinh Thị Nguyệt, Trần Hoàng Thành (2018). Tìm hiểu mối liên quan giữa lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng di căn xương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

13. Phạm Văn Thái (2014). Nghiên cứu hiệu quả điều trị ung thư phổi di căn não bằng hóa xạ trị, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

14. Shi Y., Au J.S., Thongprasert S., et al. (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 9(2), 154-162.

15. Tazuki Takada, Gouji Toyokawa, et al (2017). Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Medicine* 2017; 6(11):2552–2561.

16. Minghui Zhang, Dalong Wang (2017). Prognostic significance of PD-L1 expression and 18F-FDG PET/CT in surgical pulmonary squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017, vol 8, (No. 31), pp: 51630 – 51640.

17. Yan Cui (2020). PD-L1 in Lung Adenocarcinoma: Insights into the Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 6385–6395.

18. Yang Wang (2020). New insight on the correlation of metabolic status on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 May; 47(5):1127-1136