

Tổng quan

Các dạng tồn tại của PD-L1 trong mô và máu ngoại vi

Lê Thị Thanh Xuân^{1,2*}, Mai Thị Vân Anh², Lê Thị Trang¹, Vũ Kim Khánh¹, Đào Thị Huyền¹,
Đào Anh Tuấn¹, Đinh Hữu Tâm¹, Ngô Thị Minh Hạnh¹, Nguyễn Văn Chủ^{2,3}

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện K - cơ sở Quán Sứ

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Lê Thị Thanh Xuân; Email: thanhxuan108@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 28/04/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 18/06/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.1

Tóm tắt

Mục tiêu: Tổng quan các dạng tồn tại chính của programmed death-ligand 1 (PD-L1) trong mô và máu ngoại vi từ góc độ giải phẫu bệnh.

Phương pháp: Đây là tổng quan tường thuật có định hướng, tổng hợp có chọn lọc tài liệu từ PubMed, Scopus và Google Scholar, được tra cứu đến tháng 4 năm 2026. Từ khóa chính gồm “PD-L1”, “PD-L1 immunohistochemistry”, “soluble PD-L1”, “exosomal PD-L1”, “PD-L1 glycosylation”, “nuclear PD-L1”, “liquid biopsy”, “spatial pathology”, “artificial intelligence”, “machine learning” và “immune checkpoint inhibitor”.

Kết quả: PD-L1 là một biomarker đa tầng, tồn tại dưới dạng protein màng, dạng chịu glycosyl hóa, dạng trong nhân, dạng hòa tan, dạng gắn với exosome/túi ngoại bào, dạng trên tế bào u lưu hành và dạng RNA lưu hành. PD-L1 màng đánh giá bằng hóa mô miễn dịch vẫn là nền tảng thực hành hiện nay, nhưng kết quả phụ thuộc vào loại mẫu, clone, nền tảng xét nghiệm, ngưỡng cắt, dị hợp mô u và điều kiện tiền phân tích. Các dạng PD-L1 ngoài IHC cung cấp thêm thông tin sinh học và chuyển dịch, song mức độ chuẩn hóa chưa đủ để thay thế thực hành thường quy.

Kết luận: Tiếp cận PD-L1 như một hệ biomarker đa tầng giúp diễn giải kết quả chính xác hơn, tránh quá diễn giải và hỗ trợ tốt hơn cho điều trị miễn dịch cá thể hóa.

Từ khóa: PD-L1; hóa mô miễn dịch; sinh thiết lỏng; giải phẫu bệnh.

Forms of PD-L1 in tissue and peripheral blood

Le Thi Thanh Xuan^{1,2*}, Mai Thi Van Anh², Le Thi Trang¹, Vu Kim Khanh¹, Dao Thi Huyen¹,
Dao Anh Tuan¹, Dinh Huu Tam¹, Ngo Thi Minh Hanh¹, Nguyen Van Chu^{2,3}

¹Department of Pathology, 108 Military Central Hospital

²Hanoi Medical University

³K Hospital - Quan Su Campus

Abstract

Objective: To review the major tissue-based and circulating forms of programmed death-ligand 1 (PD-L1) from a diagnostic pathology perspective.

Methods: This article is a targeted narrative review based on a selective synthesis of literature retrieved from PubMed, Scopus, and Google Scholar, updated to April 2026. Key search terms included “PD-L1”, “PD-L1 immunohistochemistry”, “soluble PD-L1”, “exosomal PD-L1”, “PD-L1 glycosylation”, “nuclear PD-L1”, “liquid biopsy”, “spatial pathology”, “artificial intelligence”, “machine learning”, and “immune checkpoint inhibitor”.

Results: PD-L1 is a multilayered biomarker that exists as membranous, glycosylated, nuclear, soluble, exosomal/extracellular vesicle-associated, circulating tumor cell-associated, and circulating RNA forms. Membranous PD-L1 assessed by tissue immunohistochemistry remains the current clinical foundation, but interpretation depends on specimen type, antibody clone, testing platform, cutoff value, tumor heterogeneity, and pre-analytical variables. Non-IHC PD-L1 assays provide additional biological and translational information but are not yet sufficiently standardized to replace routine practice.

Conclusion: A multilayered view of PD-L1 may help pathologists interpret PD-L1 results more accurately, avoid overinterpretation, and better support personalized immunotherapy.

Keywords: PD-L1; immunohistochemistry; liquid biopsy; pathology.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nhắm vào trục PD-1/PD-L1 đã làm thay đổi căn bản điều trị nhiều loại ung thư. Cùng với sự mở rộng chỉ định của pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab và các thuốc cùng nhóm, xét nghiệm PD-L1 bằng hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry, IHC) đã trở thành một nội dung quen thuộc trong thực hành giải phẫu bệnh. Tuy vậy, PD-L1 không phải là một biomarker hoàn hảo: một số bệnh nhân có điểm PD-L1 cao vẫn không đáp ứng, trong khi một số trường hợp PD-L1 thấp hoặc âm tính vẫn có lợi ích từ liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [1-4].

Bài tổng quan của Zhao và cộng sự đã hệ thống hóa quá trình cải thiện đánh giá PD-L1 theo hướng “từ thô đến chính xác hơn”, trong đó nhấn mạnh chuẩn hóa IHC, dị hợp không gian - thời gian, hình ảnh phân tử, sinh thiết lỏng và trí tuệ nhân tạo [1]. Gần đây hơn, Qi và cộng sự cập nhật toàn diện các phương pháp phát hiện PD-L1 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, bao gồm IHC cải tiến, sinh thiết lỏng, xét nghiệm di truyền, hình ảnh hạt nhân và mô hình học máy [2]. Trên cơ sở các dữ liệu này, bài viết hiện tại tập trung vào câu hỏi của giải phẫu bệnh: các dạng PD-L1 khác nhau nên được hiểu thế nào về nguồn gốc sinh học, mức độ chuẩn hóa và giá trị diễn giải trong mô bệnh học.

Bài viết này được xác định là tổng quan tường thuật có định hướng, nhằm tổng hợp có chọn lọc các bằng chứng liên quan đến các dạng tồn tại của PD-L1 và ý nghĩa thực hành giải phẫu bệnh. Đây không phải là tổng quan hệ thống và không thực hiện phân tích định lượng hay phân tích gộp.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Tài liệu được tra cứu trên PubMed, Scopus và Google Scholar, cập nhật đến tháng 4/2026. Các từ khóa tiếng Anh được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp gồm: “PD-L1”, “programmed death-ligand 1”, “PD-L1 immunohistochemistry”, “PD-L1 assay”, “combined positive score”, “tumor proportion score”, “soluble PD-L1”, “exosomal PD-L1”, “extracellular vesicle PD-L1”, “PD-L1 glycosylation”, “nuclear PD-L1”, “circulating PD-L1”, “liquid biopsy”, “spatial pathology”, “molecular imaging”, “artificial intelligence”, “machine learning” và “immune checkpoint inhibitor”.

Tiêu chí lựa chọn gồm: bài tổng quan uy tín, nghiên cứu nền tảng về cơ chế PD-1/PD-L1, nghiên cứu về chuẩn hóa xét nghiệm PD-L1 IHC, dữ liệu về các dạng PD-L1 ngoài IHC, công trình chuyển dịch có liên quan đến sinh thiết lỏng, bệnh học không

gian, hình ảnh phân tử hoặc AI trong bệnh học số. Tài liệu được ưu tiên khi có liên quan trực tiếp đến thực hành giải phẫu bệnh, có dữ liệu chuẩn hóa xét nghiệm, được công bố trên tạp chí có bình duyệt, hoặc có ảnh hưởng rõ ràng đến diễn giải biomarker PD-L1 trong ung thư.

Tiêu chí loại trừ gồm: bài không liên quan trực tiếp đến PD-L1 hoặc miễn dịch trị liệu, dữ liệu trùng lặp, báo cáo ca bệnh đơn lẻ không cung cấp thông tin cơ chế hoặc phương pháp xét nghiệm, tài liệu không có toàn văn hoặc không đủ thông tin phương pháp. Với các nội dung có nhiều bằng chứng chưa đồng nhất, bài viết ưu tiên diễn giải theo mức độ sẵn sàng ứng dụng: đã dùng trong thực hành, có tiềm năng chuyển dịch, hoặc chủ yếu phục vụ nghiên cứu cơ chế.

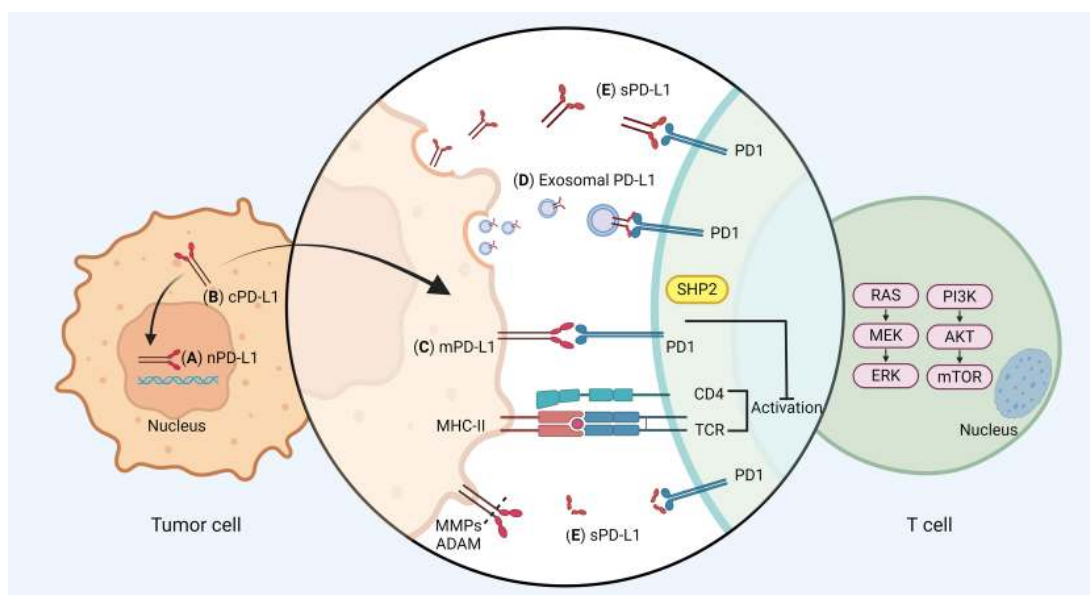
3. NỘI DUNG TỔNG QUAN

3.1. Khái niệm, cấu trúc và điều hòa biểu hiện PD-L1

PD-L1, còn gọi là B7-H1 hoặc CD274, là sản phẩm của gen *CD274/PDCD1LG1* trên nhiễm sắc thể 9p24.1. Protein PD-L1 gồm hai miền ngoại bào kiểu immunoglobulin, một đoạn xuyên màng và một đuôi nội bào ngắn. Về sinh lý, PD-L1 được biểu hiện trên tế bào tua, đại thực bào, tế bào biểu mô, tế bào nội mô và một số tế bào miễn dịch, góp phần duy trì dung nạp miễn dịch ngoại vi [3, 4].

Trong ung thư, biểu hiện PD-L1 được điều hòa bởi hai cơ chế lớn. Cơ chế thứ nhất là điều hòa thích ứng, xảy ra khi interferon- γ từ tế bào T hoặc tế bào NK hoạt hóa, kích thích trục JAK/STAT, làm tăng PD-L1 như một “phanh âm tính” của đáp ứng viêm. Cơ chế thứ hai là điều hòa nội tại, liên quan đến khuếch đại 9p24.1, hoạt hóa các đường PI3K/AKT/mTOR, MAPK/RAS/RAF, biến đổi biểu sinh hoặc bất thường vùng 3'-UTR làm tăng ổn định mRNA PD-L1 [3, 4]. Vì vậy, cùng một giá trị PD-L1 IHC có thể phản ánh những trạng thái sinh học khác nhau: vì môi trường u “nóng” do đáp ứng miễn dịch thích ứng, hoặc biểu hiện PD-L1 do tín hiệu oncogen nội tại mà không nhất thiết đi kèm miễn dịch chống u hiệu quả.

Một điểm quan trọng là PD-L1 không chỉ hiện diện trên tế bào u. Các tế bào có mặt trong vi môi trường u như đại thực bào liên quan đến ung thư, tế bào tua, lympho bào, nguyên bào sợi liên quan đến ung thư và đôi khi cả tế bào nội mô đều có thể biểu hiện PD-L1. Đây là cơ sở sinh học cho các hệ thống chấm điểm tính cả tế bào miễn dịch, đặc biệt là combined positive score (CPS), thay vì chỉ đánh giá riêng tế bào u như tumor proportion score (TPS) [1, 2].



Hình 1. Các dạng tồn tại chính của PD-L1 trong mô u và máu ngoại vi. Nguồn: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1342728/full>

3.2. PD-L1 màng và xét nghiệm IHC trên mô

PD-L1 màng là dạng được xác nhận lâm sàng rõ nhất hiện nay và là nền tảng của xét nghiệm IHC trong lựa chọn điều trị miễn dịch. Khi PD-L1 trên bề mặt tế bào u hoặc tế bào miễn dịch gắn với PD-1 trên tế bào T, tín hiệu ức chế qua SHP-1/SHP-2 làm giảm hoạt hóa thụ thể tế bào T, giảm tiết cytokine, giảm tăng sinh và thúc đẩy kiệt sức tế bào T. Đây là cơ sở sinh học của các thuốc kháng PD-1/PD-L1 [1-4].

Biểu hiện của PD-L1 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch được lượng hóa bằng hai thuật toán chính: **TPS (Tumor Proportion Score)** và **CPS (Combined Positive Score)**. TPS đánh giá tỷ lệ tế bào u biểu hiện dương tính trên màng so với tổng số tế

bào u còn sống. CPS cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về vi môi trường u bằng cách tính tỷ số giữa tổng số tế bào dương tính (bao gồm tế bào u, lympho bào và đại thực bào) trên tổng số tế bào u còn sống. Kết quả này được nhân với 100 và quy ước tối đa là 100; về mặt số học, CPS có thể vượt quá 100 nhưng thường được quy ước báo cáo tối đa là 100 theo hướng dẫn assay. **IC score** đánh giá tỷ lệ diện tích mô u có tế bào miễn dịch PD-L1 dương tính. Mỗi hệ thống chấm điểm chỉ có ý nghĩa trong đúng bối cảnh loại u, thuốc điều trị, clone kháng thể, nền tảng xét nghiệm và ngưỡng cắt đã được xác nhận; do đó không thể áp dụng cùng một ngưỡng PD-L1 cho mọi loại ung thư [1, 2, 5-7].

Bảng 1. So sánh các hệ thống chấm điểm PD-L1 IHC thường gặp.

Các hệ thống điểm không dùng thay thế cho nhau và phải đặt trong đúng bối cảnh loại u, thuốc, clone, nền tảng xét nghiệm và ngưỡng cắt đã được xác nhận

Hệ thống điểm	Nguyên tắc tính	Bối cảnh sử dụng	Lưu ý thực hành
TPS	Tỷ lệ tế bào u sống có nhuộm màng PD-L1 trên tổng số tế bào u sống.	Một số ung thư như NSCLC và các chỉ định gắn với assay/thuốc cụ thể.	Chỉ đánh giá nhuộm màng tế bào u; không cộng tế bào miễn dịch.
CPS	(Tế bào u + lympho bào + đại thực bào dương tính PD-L1)/ tổng số tế bào u sống x 100; quy ước tối đa 100.	Một số loại u/thuốc cần phản ánh cả thành phần miễn dịch, ví dụ một số chỉ định đường tiêu hóa, đầu cổ, cổ tử cung.	Không dùng chung ngưỡng cho mọi loại u; cần đúng clone, nền tảng và hướng dẫn assay.
IC score	Tỷ lệ diện tích mô u có tế bào miễn dịch PD-L1 dương tính.	Một số bối cảnh như ung thư biểu mô đường niệu hoặc ung thư vú bộ ba âm tính tùy thuốc/assay.	Phụ thuộc mạnh vào định nghĩa vùng u và cách nhận diện tế bào miễn dịch.

Các assay PD-L1 không hoàn toàn thay thế được cho nhau. Dự án Blueprint cho thấy các bộ xét nghiệm PD-L1 IHC sử dụng clone kháng thể 22C3 và 28-8 trên nền tảng Dako/Agilent, cùng clone SP263 trên nền tảng Ventana/Roche, có mức tương đồng tương đối cao khi đánh giá nhuộm màng trên tế bào u; ngược lại, clone SP142 trên nền tảng Ventana/Roche thường cho tỷ lệ nhuộm tế bào u thấp hơn [5, 6]. Tuy nhiên, sự tương đồng này không cho phép hoán đổi một cách dễ dàng, nhất là ở các trường hợp gần ngưỡng điều trị. Danh mục các xét nghiệm chẩn đoán đồng hành được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt cũng cho thấy mỗi xét nghiệm gắn với thuốc, loại u và chỉ định cụ thể [7].

Kết quả PD-L1 IHC còn chịu ảnh hưởng bởi tính dị hợp của khối u và các yếu tố kỹ thuật. Biểu hiện PD-L1 có thể khác nhau giữa vị trí trung tâm u và bờ xâm lấn của u, giữa mẫu u nguyên phát và di căn, đồng thời có sự thay đổi sau điều trị [1, 2]. Các yếu tố như thời gian thiếu máu lạnh, thời gian cố định mô, tuổi block paraffin, hồi phục kháng nguyên, nền tảng máy nhuộm, chất lượng mẫu và kinh nghiệm người đọc có thể làm thay đổi kết quả, đặc biệt ở mẫu sinh thiết nhỏ hoặc trường hợp có kết quả gần ngưỡng [5, 6]. Vì vậy, kết quả PD-L1 IHC chỉ nên được hiểu là phản ánh trạng thái PD-L1 tại một vị trí, một thời điểm và trong một điều kiện kỹ thuật cụ thể, không đại diện tuyệt đối cho toàn bộ hệ sinh thái miễn dịch của bệnh nhân.

3.3. Biến đổi sau dịch mã và PD-L1 nội bào

PD-L1 là protein xuyên màng có biến đổi N-glycosyl hóa tại các vị trí quan trọng như N35, N192, N200 và N219. N-glycosyl hóa là quá trình gắn các chuỗi đường ngắn, gọi là glycan, vào protein sau dịch mã. Các chuỗi glycan này giúp PD-L1 gấp cuộn đúng cấu hình, ổn định protein, hỗ trợ vận chuyển qua hệ lưới nội chất - bộ máy Golgi, duy trì biểu hiện màng và ảnh hưởng đến tương tác với PD-1 [8].

Mặt khác, glycan có thể che khuất epitope, tức là vị trí nhận diện của kháng thể chẩn đoán trên phân tử PD-L1, làm kháng thể IHC khó gắn hơn. Đây là một cơ chế góp phần giải thích khác biệt tín hiệu giữa các clone kháng thể và một số trường hợp “âm tính giả tương đối” dù protein PD-L1 thực sự hiện diện [1, 2, 8]. Một số nghiên cứu thực nghiệm cho thấy khử glycan bằng PNGase F có thể tăng khả năng phát hiện PD-L1, nhưng kỹ thuật này chưa có quy trình chuẩn hóa, chưa có ngưỡng cắt lâm sàng và chưa được khuyến cáo thường quy [8]. Do đó, glycosyl hóa nên được xem là cơ chế giải thích giới hạn của kết quả đánh giá điểm số PD-L1 bằng phương pháp nhuộm IHC hơn là một xét nghiệm bổ sung sẵn sàng áp dụng.

PD-L1 trong nhân tế bào (nPD-L1) là một lớp sinh học khác của phân tử này. PD-L1 có thể được vận chuyển từ bào tương vào nhân thông qua các protein vận chuyển nhân gọi là importin, là nhóm protein giúp đưa các phân tử đích đi qua lỗ nhân vào trong nhân tế bào. Trong đó, KPNB1, còn gọi là importin-beta1, có vai trò quan trọng; đồng thời, sự phosphoryl hóa qua đường tín hiệu AKT có thể thúc đẩy quá trình vận chuyển nhân của PD-L1 [9, 10]. Trong nhân, PD-L1 tham gia một số chương trình điều hòa phiên mã và đường tín hiệu nội bào như Gas6/MerTK, BUB1/THRAP3, PD-L2, VISTA, B7-H3 và GSDMC trong các mô hình thực nghiệm [9, 10].

Tuy nhiên, nPD-L1 chưa có hệ thống chấm điểm chuẩn hóa, chưa có ngưỡng cắt lâm sàng và chưa được dùng để quyết định chỉ định điều trị bằng ICI. Khi gặp tín hiệu nhân hoặc bào tương trong nhuộm PD-L1, nhà giải phẫu bệnh không nên diễn giải như nhuộm màng dương tính theo tiêu chí lâm sàng. Giá trị chính của nPD-L1 hiện nay là giúp hiểu cơ chế sinh học u và kháng trị, không phải thay thế báo cáo PD-L1 màng.

3.4. PD-L1 lưu hành và sinh thiết lỏng

Ngoài mô u, PD-L1 còn có thể được phát hiện trong máu ngoại vi dưới nhiều dạng khác nhau. Về nguyên tắc, các dạng này gồm PD-L1 hòa tan tự do trong dịch thể (soluble PD-L1, sPD-L1), PD-L1 gắn trên túi ngoại bào (exoPD-L1), PD-L1 liên quan đến tế bào u lưu hành (circulating tumor cells, CTCs) và RNA PD-L1 lưu hành. Việc phân biệt các dạng này rất quan trọng, vì cùng là PD-L1 lưu hành (circulating PD-L1) nhưng nguồn gốc sinh học, phương pháp đo và ý nghĩa diễn giải không giống nhau [2, 11].

PD-L1 hòa tan là phần protein PD-L1 không còn gắn với màng tế bào hoặc màng túi ngoại bào (exosome). Dạng này có thể được tạo ra khi vùng ngoại bào của PD-L1 màng bị cắt rời, hoặc do các biến thể phiên mã tạo ra protein thiếu vùng xuyên màng. sPD-L1 thường được định lượng bằng ELISA hoặc các nền tảng miễn dịch tương tự. [2, 11-14].

Khác với sPD-L1, exoPD-L1 là PD-L1 còn nằm trên màng của các túi ngoại bào nhỏ. Túi ngoại bào là những túi màng kích thước nhỏ do tế bào phóng thích ra môi trường ngoại bào; chúng có thể mang protein, lipid và vật liệu di truyền, nhờ đó tham gia truyền tín hiệu giữa các tế bào. Khi PD-L1 hiện diện trên bề mặt túi ngoại bào, phân tử này vẫn có thể tương tác với tế bào miễn dịch ở những vị trí xa khối u nguyên phát, góp phần vào ức chế miễn dịch toàn thân. Vì có thể lấy mẫu lặp lại theo thời gian, exoPD-L1 được xem là ứng viên dấu ấn sinh học có tiềm năng trong theo dõi động học đáp ứng hoặc kháng trị ICI [12-14].

Đánh giá exoPD-L1 đòi hỏi quy trình chặt chẽ hơn so với việc đo PD-L1 trực tiếp trong huyết tương hoặc huyết thanh. Quy trình phù hợp cần tách hoặc làm giàu túi ngoại bào, xác nhận phân đoạn này bằng dấu ấn đặc trưng như CD9, CD63, CD81 hoặc kỹ thuật hỗ trợ khác, rồi mới định lượng PD-L1 trên phần túi ngoại bào đã làm giàu [12, 13]. Ngoài ra, PD-L1 trên tế bào u lưu hành và RNA PD-L1 lưu hành có ưu điểm lý thuyết

trong theo dõi dị hợp sinh học và kháng trị, nhưng còn bị giới hạn bởi số lượng tế bào u lưu hành thấp, khác biệt nền tảng bất giữ, độ ổn định RNA và thiếu chuẩn hóa liên phòng xét nghiệm [1, 2, 11]. Vì vậy, các dạng PD-L1 lưu hành hiện nay nên được xem là công cụ nghiên cứu chuyển dịch có triển vọng, có thể bổ sung thông tin sinh học cho IHC mô, nhưng chưa thay thế PD-L1 IHC trong lựa chọn điều trị thường quy.

Bảng 2. Tổng hợp các dạng PD-L1, phương pháp phát hiện, mức độ chuẩn hóa và ý nghĩa thực hành hiện nay

Dạng/vị trí tồn tại	Phương pháp phát hiện chính	Mức độ bằng chứng và chuẩn hóa	Giá trị thực hành hiện nay	Hạn chế chính
PD-L1 màng trên mô	IHC trên mô FFPE; đọc TPS, CPS hoặc IC theo chỉ định.	Có bằng chứng lâm sàng và quy trình chuẩn hóa rõ ràng; cần diễn giải theo đúng assay, thuốc, loại u và hệ thống điểm tương ứng.	Đã dùng trong thực hành; là nền tảng lựa chọn ICI ở nhiều chỉ định.	Dị hợp mô u, mẫu nhỏ, mô sau điều trị, clone/nền tảng khác nhau, yếu tố tiền phân tích.
PD-L1 glycosyl hóa	Nghiên cứu cơ chế; xử lý khử glycan, Western blot, MS hoặc IHC thực nghiệm.	Bằng chứng chủ yếu từ nghiên cứu cơ chế và thực nghiệm; chưa có quy trình xét nghiệm lâm sàng chuẩn.	Chủ yếu giải thích giới hạn phát hiện IHC và cơ chế ổn định PD-L1.	Chưa có ngưỡng cắt, chưa được khuyến cáo thường quy.
PD-L1 trong nhân	IHC/IF nghiên cứu; phân tích vận chuyển nhân và đường tín hiệu.	Đang nghiên cứu	Chủ yếu nghiên cứu cơ chế, kháng trị và sinh học u.	Không được tính như nhuộm màng dương tính khi báo cáo PD-L1 lâm sàng.
sPD-L1 trong huyết thanh/huyết tương	ELISA hoặc immunoassay trên mẫu máu.	Đang nghiên cứu; phụ thuộc kit, loại mẫu và xử lý mẫu.	Có tiềm năng chuyển dịch, theo dõi động học và tiên lượng.	Chưa có ngưỡng cắt thống nhất, khác biệt kit, loại mẫu và thời điểm lấy mẫu.
exoPD-L1/EV-PD-L1	Tách/làm giàu túi ngoại bào, xác nhận CD9/CD63/CD81, sau đó định lượng PD-L1.	Đang nghiên cứu; quy trình tách túi ngoại bào chưa đồng nhất.	Có tiềm năng chuyển dịch trong theo dõi đáp ứng/kháng trị ICI.	Khác biệt kỹ thuật tách túi ngoại bào, độ tinh sạch, thiếu chuẩn liên phòng xét nghiệm.
PD-L1 trên CTC	Bắt giữ CTC kết hợp IHC/IF hoặc nền tảng tế bào đơn.	Đang nghiên cứu	Có tiềm năng phản ánh dị hợp và tiến hóa khối u.	CTC ít, nền tảng bắt giữ khác nhau, khó chuẩn hóa.
RNA PD-L1 lưu hành	RT-qPCR, RNA-seq hoặc nền tảng phân tử trên máu/EV.	Đang nghiên cứu	Nghiên cứu chuyển dịch và theo dõi sinh học u.	RNA không ổn định, không phản ánh trực tiếp protein màng có chức năng.

3.5. Bối cảnh miễn dịch mô u, bệnh học không gian và công nghệ hỗ trợ

Giới hạn quan trọng của PD-L1 IHC là kết quả thường được diễn giải từ một lát cắt mô, trong khi đáp ứng miễn dịch trị liệu phụ thuộc vào toàn bộ vi môi trường u. Vì vậy, các yếu tố như cấu trúc lympho

bạc ba, mật độ và vị trí của tế bào T CD8+/TIL, tình trạng MSI/MMR, gánh nặng đột biến khối u, kiểu tế bào mang PD-L1 và cấu trúc không gian của mô u có thể bổ sung bối cảnh cho kết quả PD-L1 đơn lẻ. Đây là cơ sở của bệnh học không gian (spatial pathology)

trong đánh giá dấu ấn miễn dịch [1, 2, 11].

Cấu trúc lympho bậc ba (tertiary lymphoid structures, TLS) là tổ chức miễn dịch tương tự như hạch lympho thứ cấp, hình thành trong mô viêm mạn tính hoặc mô u. TLS trưởng thành có trung tâm mầm, phản ánh khả năng tổ chức đáp ứng miễn dịch tại chỗ. Vanhersecke và cộng sự cho thấy TLS trưởng thành liên quan đến đáp ứng tốt hơn với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và sống còn tốt hơn ở nhiều loại u, độc lập với biểu hiện PD-L1 và mật độ tế bào T CD8+ [15]. Dữ liệu mới hơn từ nghiên cứu BIP trên 509 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị ICI cũng cho thấy TLS trưởng thành liên quan đến kết cục lâm sàng tốt hơn độc lập với PD-L1 và đặc điểm bộ gen; đồng thời phân tích transcriptomics không gian giúp nhận diện các yếu tố của vi môi trường, đặc biệt các dưới nhóm nguyên bào sợi liên quan ung thư, góp phần vào kháng trị nguyên phát ở một số trường hợp có TLS trưởng thành [16].

Các kỹ thuật như miễn dịch huỳnh quang đa kênh, phân tích không gian kỹ thuật số (digital spatial profiling) và phiên mã học không gian (spatial transcriptomics) cho phép đánh giá PD-L1 cùng nhiều dấu ấn miễn dịch khác trong cấu trúc mô học bảo tồn. Ý nghĩa của PD-L1 có thể khác nhau tùy vào việc phân tử này nằm trên tế bào u, đại thực bào, tế bào tua, vùng bờ xâm lấn, vùng thiếu lympho hay gần cụm lympho/TLS. Đây là hướng phát triển quan trọng của giải phẫu bệnh chính xác, nhưng hiện vẫn chủ yếu phục vụ nghiên cứu chuyển dịch và thử nghiệm lâm sàng [1, 2, 16].

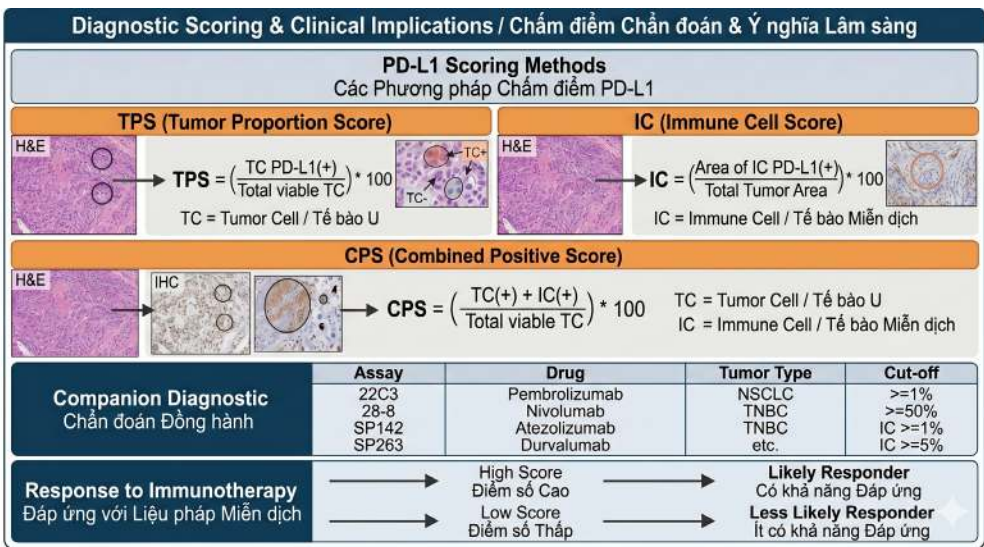
Hình ảnh phân tử đánh giá biểu hiện PD-L1 bằng

PET/SPECT có tiềm năng đánh giá phân bố PD-L1 toàn thân và vượt qua giới hạn của sinh thiết đơn vị trí. Qi và cộng sự đã tổng hợp nhóm phương pháp radionuclide imaging như một hướng đang phát triển để bổ sung cho xét nghiệm mô học [2]. Tuy vậy, các nền tảng này vẫn cần thêm dữ liệu đối chiếu với IHC, chuẩn hóa tín hiệu và chứng minh giá trị dự báo đáp ứng trước khi ứng dụng thường quy.

Trí tuệ nhân tạo (artificial intelligence, AI) và học máy (machine learning) trong bệnh học số có thể hỗ trợ nhận diện vùng u, phân biệt tế bào u với tế bào miễn dịch, chuẩn hóa chấm điểm TPS/CPS và giảm biến thiên giữa người đọc. Baxi và cộng sự phân tích 1.746 tiêu bản PD-L1 từ nhiều thử nghiệm CheckMate ở ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô đường niệu, melanoma và ung thư đầu cổ; AI phát hiện nhiều mẫu PD-L1 dương tính hơn chấm điểm thủ công ở các ngưỡng 1% và 5%, trong khi mối liên quan với đáp ứng và sống còn nhìn chung tương tự hoặc cải thiện ở một số nhóm u [17]. Dù vậy, AI chỉ có ý nghĩa khi được huấn luyện trên dữ liệu chuẩn, gắn với assay cụ thể và được đặt dưới giám sát của bác sĩ giải phẫu bệnh.

3.6. Mức độ sẵn sàng ứng dụng và thông điệp thực hành cho giải phẫu bệnh

Có thể chia các phương pháp đánh giá PD-L1 thành ba nhóm theo mức độ sẵn sàng ứng dụng. Nhóm đã được dùng trong thực hành gồm PD-L1 màng đánh giá bằng IHC trên mô, với hệ thống điểm, clone, nền tảng và ngưỡng cắt đã được xác nhận cho từng loại u và thuốc cụ thể. Nhóm có tiềm năng chuyển dịch gồm sPD-L1, exoPD-L1, PD-L1 trên CTC và RNA PD-L1 lưu hành; các chỉ dấu này có ưu điểm.



Hình 2. Các phương pháp chấm điểm PD-L1 IHC trong thực hành lâm sàng
 Nguồn: tác giả tự thiết kế dựa trên tổng hợp tài liệu [1, 2, 5-7].

về lấy mẫu lặp lại và theo dõi động học nhưng còn thiếu chuẩn hóa liên phòng xét nghiệm. Nhóm chủ yếu nghiên cứu cơ chế hoặc công nghệ hỗ trợ gồm PD-L1 glycosyl hóa, nPD-L1, bệnh học không gian, hình ảnh phân tử và AI; các hướng này giúp giải thích sinh học u, dị hợp biomarker và kháng trị, nhưng chưa thay thế được báo cáo PD-L1 IHC thường quy.

Thông điệp thực hành đối với bác sĩ giải phẫu bệnh là: kết quả PD-L1 phải được diễn giải theo đúng loại u, thuốc điều trị, clone kháng thể, nền tảng xét nghiệm và hệ thống điểm tương ứng; không hoán đổi clone hoặc nền tảng một cách tùy tiện; luôn kiểm soát các yếu tố tiền phân tích như thời gian thiếu máu lạnh, cố định, chất lượng block và mức độ hoại tử; thận trọng với kết quả gần ngưỡng; đồng thời ghi nhận hạn chế của mẫu sinh thiết nhỏ, mô hoại tử, mẫu sau hóa xạ trị hoặc mẫu không đại diện đầy đủ cho dị hợp khối u.

4. HẠN CHẾ CỦA BÀI TỔNG QUAN

Bài viết này là tổng quan tường thuật có định hướng, không phải tổng quan hệ thống. Do đó, bài không thực hiện chiến lược tìm kiếm theo quy trình PRISMA, không đánh giá nguy cơ sai lệch của từng nghiên cứu và không phân tích định lượng hay phân tích gộp. Bằng chứng về các dạng PD-L1 ngoài IHC, đặc biệt là sPD-L1, exoPD-L1/EV-PD-L1, nPD-L1, PD-L1 glycosyl hóa, bệnh học không gian, hình ảnh phân tử và AI còn chưa đồng nhất về phương pháp, loại mẫu, ngưỡng cắt và bối cảnh lâm sàng. Vì vậy, các nhận định về ứng dụng lâm sàng của những dạng này cần được hiểu là định hướng chuyển dịch, chưa phải khuyến cáo thay thế thực hành PD-L1 IHC hiện hành.

5. KẾT LUẬN

PD-L1 là một biomarker trung tâm của miễn dịch trị liệu nhưng đồng thời là một phân tử có sinh học phức tạp. Ngoài dạng màng được đánh giá bằng IHC, PD-L1 còn tồn tại dưới các dạng liên quan đến glycosyl hóa, trong nhân tế bào, hòa tan trong tuần hoàn, gắn trên exosome/túi ngoại bào, trên tế bào u lưu hành và dưới dạng RNA lưu hành. Mỗi dạng phản ánh một lớp sinh học khác nhau, có phương pháp phát hiện khác nhau và mức độ chuẩn hóa khác nhau.

Trong thực hành hiện nay, PD-L1 màng được đánh giá bằng IHC trên mô vẫn là nền tảng có giá trị lâm sàng cao nhất và chưa có phương pháp nào thay thế được. Diễn giải kết quả cần đặt trong bối cảnh loại mẫu, thời điểm lấy mẫu, clone kháng thể, nền tảng xét nghiệm, hệ thống điểm, ngưỡng cắt, dị hợp mô u và các yếu tố tiền phân tích. Các dạng PD-L1 lưu hành, PD-L1 nội bào, bệnh học không gian, hình ảnh phân tử và AI có vai trò mở rộng hiểu biết sinh

học, giải thích tính không hoàn hảo của IHC và định hướng nghiên cứu chuyển dịch. Cách tiếp cận PD-L1 như một hệ biomarker đa tầng sẽ phù hợp hơn với yêu cầu của giải phẫu bệnh chính xác trong kỷ nguyên miễn dịch trị liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhao X, Bao Y, Meng B, Xu Z, Li S, Wang X, et al. From rough to precise: PD-L1 evaluation for predicting the efficacy of PD-1/PD-L1 blockades. *Front Immunol.* 2022;13:920021. Epub 20220803. doi: 10.3389/fimmu.2022.920021.
2. Qi C, Li Y, Zeng H, Wei Q, Tan S, Zhang Y, et al. Current status and progress of PD-L1 detection: guiding immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):162. Epub 20240718. doi: 10.1007/s10238-024-01404-1.
3. Lin X, Kang K, Chen P, Zeng Z, Li G, Xiong W, et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers. *Mol Cancer.* 2024;23(1):108. Epub 20240518. doi: 10.1186/s12943-024-02023-w.
4. Lee D, Cho M, Kim E, Seo Y, Cha J-H. PD-L1: From cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders. *Molecular Therapy.* 2024;32(12):4235–55.
5. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):208–22. Epub 20161129. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228.
6. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1302–11. Epub 20180522. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.013.
7. U.S. Food and Drug Administration. List of cleared or approved companion diagnostic devices (in vitro and imaging tools). Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2026. Accessed April 25, 2026. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>.
8. Duan Z, Shi R, Gao B, Cai J. N-linked glycosylation of PD-L1/PD-1: an emerging target for cancer diagnosis and treatment. *J Transl Med.* 2024;22(1):705. Epub 20240730. doi: 10.1186/s12967-024-05502-2.
9. Qu L, Jin J, Lou J, Qian C, Lin J, Xu A, et al. The nuclear transportation of PD-L1 and the function in tumor immunity and progression. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(10):2313–23. Epub 20220305. doi: 10.1007/s00262-022-03176-7.
10. Du W, Zhu J, Zeng Y, Liu T, Zhang Y, Cai T, et al. KPNB1-mediated nuclear translocation of PD-L1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation via the Gas6/MerTK signaling pathway. *Cell Death & Differentiation.* 2021;28(4):1284–300. doi: 10.1038/s41418-020-00651-5.
11. Ma L, Guo H, Zhao Y, Liu Z, Wang C, Bu J, et al. Liquid

biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):336. doi: 10.1038/s41392-024-02021-w.

12. Kansha T, Ma X, Wang H, Yu X, Song Y, Guo Z, et al. Exosomal PD-L1 detection in cancer predictive biomarker for response to immune checkpoint blockade therapy. *Front Immunol*. 2025;16:1603855. Epub 20250703. doi: 10.3389/fimmu.2025.1603855.

13. Liu J, Qin J, Liang L, Zhang X, Gao J, Hao Y, et al. Novel insights into the regulation of exosomal PD-L1 in cancer: From generation to clinical application. *Eur J Pharmacol*. 2024;979:176831. Epub 20240722. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176831.

14. Lu M-M, Yang Y. Exosomal PD-L1 in cancer and other fields: recent advances and perspectives. *Front Immunol*. 2024;15:1395332. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395332.

15. Vanhersecke L, Brunet M, Guégan JP, Rey C, Bougouin A, Cousin S, et al. Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression. *Nat Cancer*. 2021;2(8):794–802. Epub 20210812. doi: 10.1038/s43018-021-00232-6.

16. Peyraud F, Guégan JP, Rey C, Lara O, Odin O, Del Castillo M, et al. Spatially resolved transcriptomics reveal the determinants of primary resistance to immunotherapy in NSCLC with mature tertiary lymphoid structures. *Cell Rep Med*. 2025;6(2):101934. Epub 20250204. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.101934.

17. Baxi V, Lee G, Duan C, Pandya D, Cohen DN, Edwards R, et al. Association of artificial intelligence-powered and manual quantification of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression with outcomes in patients treated with nivolumab ± ipilimumab. *Mod Pathol*. 2022;35(11):1529–39. Epub 20220715. doi: 10.1038/s41379-022-01119-2.