

Tình trạng biểu lộ protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR) ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày

Nguyễn Thị Hồng Chuyên^{1*}, Nguyễn Thị Thu Giang¹, Nguyễn Thành Phúc²,
Ngô Quý Trân³, Đặng Công Thuận³

(1) Bộ môn Ung bướu, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bộ môn Giải phẫu - Phẫu thuật thực hành, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh - Pháp y, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những bệnh ác tính thường gặp nhất. Mặc dù hóa trị phối hợp nhắm trúng đích cải thiện thời gian sống còn nhưng tiên lượng vẫn còn rất xấu. Dựa trên đặc điểm về gene, UTDD được mô tả là bệnh không đồng nhất, gồm nhiều phân nhóm có các đặc điểm phân tử khác nhau dẫn đến bộc lộ về lâm sàng khác nhau. Cả hai hệ thống phân loại gồm Alats bộ gene ung thư của Mỹ (TCGA) và nhóm nghiên cứu ung thư châu Á (ACRG) đều xác định tính mất ổn định vi vệ tinh (MSI) là một phân nhóm riêng biệt liên quan đến tiên lượng bệnh nhân UTDD. MSI gây ra bởi sự thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR) (gồm *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*) có thể xác định bằng hóa mô miễn dịch (HMMD). UTDD thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai (dMMR) có tiên lượng và đáp ứng điều trị khác với bệnh nhân bộc lộ đầy đủ (pMMR). Do vậy việc xác định MMR có ý nghĩa rất quan trọng để cung cấp thông tin giá trị tiên lượng và cá thể hóa điều trị.

Từ khóa: ung thư dạ dày, tính mất ổn định vi vệ tinh, thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai, hóa mô miễn dịch, tiên lượng.

Abstract

Mismatch repair protein expression in gastric carcinoma patients

Nguyen Thi Hong Chuyen^{1*}, Nguyen Thi Thu Giang¹, Nguyen Thanh Phuc²,

Ngô Quý Trân³, Dang Cong Thuan³

(1) Department of Oncology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Anatomy and Surgical Training, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(3) Department of Histology - Embryology - Pathology, and Forensic Medicine,

University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Gastric cancer is one of the most aggressive malignancies. Although there has been a slight increase in overall survival due to the inclusion of targeted medications in the standard chemotherapeutic treatment paradigm, the prognosis remains poor. New evidence suggests that certain molecular and histopathologic tumor characteristics, as well as staging, may also influence patients' prognosis. Indeed, two detailed genomic classifications of gastric cancer have recently been developed by The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the Asian Cancer Research Group (ACRG), showing that microsatellite instability (MSI) is a distinct subgroup related to gastric cancer patients' prognosis. Interestingly, the MSI-H subgroup was identified as a separate entity of GC in both of these classifications that are relevant to the prognosis of gastric cancer. Microsatellite instability (MSI) is caused most frequently by deficiency in the mismatch repair protein (MMR) (including *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*) and can be defined by immunohistochemistry (IHC). Microsatellite instability offers a good prognostic marker associated with different cancer types. Therefore, the identification of MMR in gastric cancer is very important to provide valuable prognostic information and personalized treatment.

Keywords: gastric cancer, microsatellite instability, mismatch protein repair deficiency, immunohistochemistry, prognosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất với tỷ lệ mắc mới và tỷ

lệ tử vong mỗi năm đứng hàng thứ 4 trong tất cả các loại ung thư [1]. Mặc dù có nhiều nỗ lực trong điều trị như sử dụng thêm các thuốc nhắm trúng

đích tuy nhiên kết quả điều trị vẫn còn khiêm tốn và tiên lượng vẫn còn rất xấu. Những dữ liệu gần đây chỉ ra rằng tiên lượng của bệnh nhân không chỉ phụ thuộc vào giai đoạn bệnh mà còn phụ thuộc vào các đặc điểm sinh học phân tử và mô bệnh học của khối u [2]. Điều thú vị là cả ACRG và TCGA đều chứng minh rằng UTDD là một căn bệnh phức tạp, không đồng nhất và xác định tính mất ổn định vệ tinh (MSI-Microsatellite instability) là một dưới nhóm riêng biệt liên quan đến tiên lượng của UTDD [2]. Vùng vi vệ tinh là các chuỗi DNA ngắn được lặp đi lặp lại nhiều lần. Chiều dài của vi vệ tinh rất thay đổi giữa từng cá thể, tuy nhiên được xác định giống nhau giữa các tế bào cùng một cơ thể và là một dấu ấn đặc trưng cho mỗi người [3]. Mất ổn định vi vệ tinh (MSI) biểu hiện bởi sự tăng chiều dài vệ tinh, đây là hậu quả của sự thiếu hụt các protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR- Mismatch repair), thường là MLH1, MSH2, PMS2, MSH6. Khi các sai sót trong quá trình phiên mã DNA không được phát hiện và sửa chữa, các sai sót này dần tích lũy, bên cạnh nguy cơ hình thành các đột biến, các sai sót không được sửa chữa ở chuỗi lặp vùng vệ tinh cũng dần tích lũy dẫn đến mất ổn định vệ tinh (MSI). Trong ung thư dạ dày, tỷ lệ thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai (dMMR-deficient MMR) thay đổi giữa các nước và dao động từ 10 đến 22% [2]. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai và các yếu tố lâm sàng, bệnh học đã được báo cáo nhưng kết quả vẫn mơ hồ [4]. Điều thú vị là các nghiên cứu gần đây đã đưa ra giả thuyết rằng sự thiếu hụt bậc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai có thể tiên đoán các lợi ích lâm sàng khi điều trị bằng các thuốc miễn dịch, do mối tương quan thuận giữa biểu hiện dMMR và PDL-1 [5]. Trong bài tổng quan này, tập trung vào sự liên quan

giữa tình trạng bậc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR) với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và giá trị tiên lượng và đáp ứng điều trị ở những bệnh nhân ung thư dạ dày.

2. TỔNG QUAN UNG THƯ DẠ DÀY

Tại Việt Nam, UTDD đứng hàng thứ 4 trong số các loại ung thư thường gặp, chiếm 9,8% và tỷ lệ tử vong do ung thư dạ dày đứng hàng thứ 3 sau ung thư gan và phổi chiếm 11,9%[1].

Triệu chứng lâm sàng trong UTDD không đặc hiệu và rất khác nhau ở mỗi bệnh nhân, có thể đơn độc hoặc kết hợp của các triệu chứng: sút cân, đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tắc ruột và thiếu máu. Nội soi là phương pháp cho phép quan sát trực tiếp hình ảnh đại thể tổn thương tại dạ dày. Đối với UTDD sớm, các tác giả Nhật Bản đã mô tả khối u phẳng nông, có hoặc không kèm theo nhô lên hay lõm xuống nhẹ [6]. Ở giai đoạn tiến xa (advanced gastric cancer) hình ảnh đại thể UTDD được phân loại theo Borrmann và hiệp hội UTDD Nhật Bản gồm: (1) thể sùi; (2) thể loét không xâm lấn; (3) thể loét xâm lấn; (4) thể xâm nhiễm; (5) không xếp loại. Sự kết hợp giữa nội soi và sinh thiết thương tổn giúp chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch (HMMD). Sinh thiết UTDD cần lấy ở lớp sâu và lấy đủ bệnh phẩm để có thể làm HMMD và phân tích sinh học phân tử.

3. PHÂN LOẠI UNG THƯ DẠ DÀY

3.1. Phân loại mô bệnh học

Hình ảnh mô bệnh học của UTDD rất đa dạng. Có nhiều cách phân loại mô bệnh học UTDD, trong đó phân loại của Lauren, phân loại của tổ chức Y tế thế giới (WHO) và phân loại của Nhật Bản là những phân loại thường được sử dụng [6].

Bảng 1. Các phân loại mô học ung thư dạ dày

Lauren (1965)	Hiệp hội Nghiên cứu UTDD Nhật Bản (JGCA 2011)	WHO (2018)
Thể ruột	Nhú Ống, biệt hóa tốt Ống, biệt hoá trung bình	Nhú Ống, biệt hóa tốt Ống, biệt hoá trung bình
Thể trung gian	Kém biệt hóa (thể đặc)	Ống, biệt hóa kém (thể đặc)
Thể lan tỏa	Ung thư biểu mô tế bào nhẵn Kém biệt hóa (thể không đặc)	Nghèo kết dính, thể tế bào nhẵn Nghèo kết dính, không có gì đặc biệt
Ruột/Lan tỏa/Trung gian	Thể nhầy	Thể nhầy
Hỗn hợp	Mô tả dựa trên tỷ lệ	Hỗn hợp

Không xác định	Thể đặc biệt	Thể đặc biệt
	Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vảy	UTBM tuyến vảy
	UTBM vảy	UTBM vảy
	UTBM kém biệt hóa	UTBM kém biệt hóa
	UTBM với mô đệm lympho	UTBM với mô đệm lympho
	UTBM tuyến gan	UTBM tuyến gan
	UTBM với biệt hóa nguyên bào ruột	UTBM với biệt hóa nguyên bào ruột
	UTBM thể tuyến đáy vị	UTBM thể tuyến đáy vị
		UTBM tuyến vi ống

Phân loại đặc điểm sinh học

Có 2 hệ thống phân loại mô tả đặc điểm di truyền chi tiết của ung thư dạ dày được phát triển là TCGA và ACRG, cho rằng UTDD là một bệnh không đồng nhất và phức tạp. Theo sự mô tả đặc điểm di truyền của TCGA, UTDD có thể chia làm 4 dưới nhóm: khối u nhiễm Epstein-Barr Virus (EBV), khối u có MSI-H (microsatellite instability-high tumours), khối u ổn định về mặt di truyền (GS- genomically stable) và khối u với bất ổn nhiễm sắc thể (CIN- Chromosomal instability) [2]. Theo ACRG, có 4 dưới nhóm phân tử UTDD gồm: MSI, MSS/EMT (microsatellite stable/epithelial mesenchymal transition), MSS/TP53+ (microsatellite stable/tumor protein p53) và MSS/TP53-. Đa số các trường hợp dưới nhóm MSS/EMT (> 80%) được chẩn đoán là thể lan tỏa ở giai đoạn III/IV và xảy ra chủ yếu ở người trẻ tuổi. Trái lại, dưới nhóm MSI xảy ra chủ yếu ở hàng vị (75%) và trên 60% trường hợp là thể ruột và giai đoạn sớm I/II. Phân tích sống còn cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa trong số 4 dưới nhóm phân tử. Dưới nhóm MSS có tiên lượng xấu nhất và tỷ lệ tái phát cao hơn so với dưới nhóm khác [7].

3. HỆ THỐNG GENE SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI

Hệ thống gene *MMR* bao gồm rất nhiều protein là các sản phẩm của gene *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, và *hPMS2*, chịu trách nhiệm giám sát sự sao chép DNA và sửa chữa - tương tự như cơ chế kiểm tra chính tả - xác định lỗi và loại bỏ chúng khỏi DNA. Khi hệ thống này bị lỗi, vi vệ tinh trong DNA phát triển lặp lại nucleotide ngắn dẫn đến các đột biến dịch khung trong các gene ung thư hay các gene ức chế ung thư. Sự bất hoạt một trong các gene *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, và *hPMS2*, có thể xảy ra do đột biến trên tế bào mầm hoặc tế bào sinh dưỡng hoặc di truyền ngoài gene thể im lặng dẫn tới cơ chế thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai *MMR* (*dMMR*) [8].

Các đột biến ở các gene chịu trách nhiệm điều hòa chu kỳ tế bào và chết theo lập trình (*TGF β RII*, *IGFIR*, *TCF4*, *RIZ*, *BAX*, *CASPASE5*, *FAS*, *BCL10*, và *APAF1*) hoặc duy trì tính nguyên vẹn bộ gene (*hMSH6*, *hMSH3*, *MED1*, *RAD50*, *BLM*, *ATR*, và *MRE11*) cũng

liên quan với UTDD MSI-H. Hơn nữa, sự gia tăng bội lệ các thành phần con đường dẫn truyền phân bào như AURKA A/B, E2F, FOXM1, PLK1, và hoạt hóa các đích MYC đã được mô tả và xác nhận trên hệ phiên mã ở khối u MSI-H. Người ta đã chứng minh rằng ung thư có dMMR tăng đột biến gấp 100-1000 lần so với khối u bội lệ đầy đủ protein sửa chữa ghép cặp sai pMMR (proficient MMR). Các chuỗi lặp lại vệ tinh đặc biệt có xu hướng dễ bị lỗi sao chép, và do đó chúng được sử dụng là một dấu ấn cho sự nguyên vẹn hay khiếm khuyết của hệ thống MMR [9].

4. TÌNH TRẠNG BỘI LỘ CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

4.1. Tình trạng bội lệ

Tình trạng bội lệ các protein MMR trong ung thư dạ dày dao động và thay đổi giữa các nước. Trong nghiên cứu Tsai C.-Y., tỷ lệ thiếu hụt bội lệ các protein sửa chữa ghép cặp sai là 8,9%, trong đó chủ yếu 96,4% trường hợp mất bội lệ protein MLH1/PMS2, trong khi chỉ 3,6% mất bội lệ protein MSH2 và MSH-6 [10]. Trong thử nghiệm lâm sàng MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy), tỷ lệ bệnh nhân mất bội lệ protein MLH1 là 5,2%, PMS2 là 6,2%; MSH2 1,1%; và MSH6 0,7%. Nghiên cứu này cũng ghi nhận mối liên quan của tình trạng dMMR cũng tương tự như trạng thái MSI [4]. Tác giả Haag G. M. khi nghiên cứu về ý nghĩa tiên lượng của MSI ở bệnh nhân ung thư dạ dày và chỗ nối dạ dày - thực quản cho thấy tỷ lệ MSI-H là 8,9%, tỷ lệ dMMR là 7,9% (8 trong số 101 bệnh nhân). Trong đó, 7 khối u mất bội lệ protein MLH1 và PMS2, 1 khối u bội lệ yếu MLH1 và PMS2 [11].

4.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh học của ung thư dạ dày thiếu hụt bội lệ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Khi xem xét về mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng bệnh học của bệnh nhân UTDD với tình trạng bội lệ các protein MMR, các nghiên cứu cho thấy giới nữ, tuổi trung bình lớn, dưới nhóm thể ruột của Lauren, tỷ lệ di căn hạch bạch huyết thấp, giai đoạn sớm và vị trí dạ dày được phát hiện là có

tương quan với nhóm dMMR so với nhóm pMMR.

Nghiên cứu lâm sàng MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) là nghiên cứu tiến cứu đầu tiên báo cáo mối liên quan giữa MSI-H, dMMR, đặc điểm lâm sàng và sống còn ở bệnh nhân UTDD không di căn. Kết quả chỉ ra các yếu tố gồm giới nữ, tuổi trung bình lớn, dưới nhóm thể ruột của Lauren, tỷ lệ di căn hạch bạch huyết thấp, và vị trí dạ dày được phát hiện là có tương quan với nhóm dMMR so với nhóm pMMR. Khi phân tích hậu kiểm thử nghiệm này, tác giả Haag G. M. đã nhận ra rằng, tất cả khối u có dMMR là ở dạ dày, không có bệnh nhân ung thư chỗ nối dạ dày thực quản nào có dMMR. Bệnh nhân dMMR thường là nữ giới, lớn tuổi, thể ruột của Lauren, ít di căn hạch trên mẫu mô phẫu thuật [4].

4.3. Tình trạng thiếu hụt bậc lộ các protein MMR, sống còn và đáp ứng với hóa trị ở UTDD

Về mặt lâm sàng, UTDD có dMMR có sống còn toàn bộ dài hơn so với UTDD có pMMR. Đã có những tranh luận rằng UTDD dMMR có tiên lượng tốt hơn do có mối tương quan với giai đoạn TNM sớm hơn tại thời điểm chẩn đoán (giai đoạn I-II), ít di căn hạch, thể ruột của Lauren [16]. Hơn nữa, khi đánh giá miễn dịch vi môi trường ở khối u dMMR thể hiện sự tăng thu hút các tế bào lympho xâm nhập u và bậc lộ nhiều ligands chốt kiểm miễn dịch như PD-L1, LAG-3, IDO và CTLA4. Khối u có dMMR có tỷ lệ đột biến cao hơn so với nhóm pMMR có thể giải thích những phát hiện này [14]. Những khối u có gánh nặng đột biến cao có khả năng mã hóa các neoepitope không tự sinh ra miễn dịch (non-self immunogenic neoepitopes), và những neoepitope này hoạt hóa thu hút các tế bào lympho bên trong u gây ra đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ. Đồng thời, vi môi trường miễn dịch hoạt động bằng đối trọng với sự bậc lộ các tín hiệu ức chế miễn dịch tương phản với sự loại bỏ khối u [5].

Nhiều nghiên cứu về ung thư dạ dày cho rằng có mối liên quan giữa kiểu hình dMMR và tiên lượng tốt hơn. Hai phân tích gộp gần đây bao gồm 17 và 21 nghiên cứu đã tìm ra kết quả nhất quán là có sự ảnh hưởng của trạng thái không ổn định vi vệ tinh lên tiên lượng. Một nghiên cứu hồi cứu trên 510 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật chưa hóa xạ (16% dMMR) cho thấy mối liên quan giữa sống còn và tình trạng thiếu hụt bậc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai nhưng giới hạn chỉ ở giai đoạn II [7]. Phân tích hậu kiểm gần đây của nghiên cứu MAGIC đã thiết lập mối tương quan giữa tình trạng MMR và sống còn, xác nhận giá trị tiên lượng tốt hơn ở quần thể UTDD dMMR chưa

hóa xạ. Về nhóm phẫu thuật, bệnh nhân dMMR có sống còn toàn bộ tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm pMMR. Hơn nữa những bệnh nhân có rìa diện cắt dương tính, nhóm dMMR có tiên lượng tốt so với nhóm pMMR. Một nghiên cứu hồi cứu lớn gần đây đã chứng minh điều đó [12]. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân UTDD được phân thành 2 nhóm dMMR (26,4%) và pMMR (73,6%). Mặc dù có sự hiện diện của rìa diện cắt dương tính, kết cục sống còn lâu dài 3,5 và 10 năm cao hơn ở nhóm dMMR so với nhóm pMMR [12].

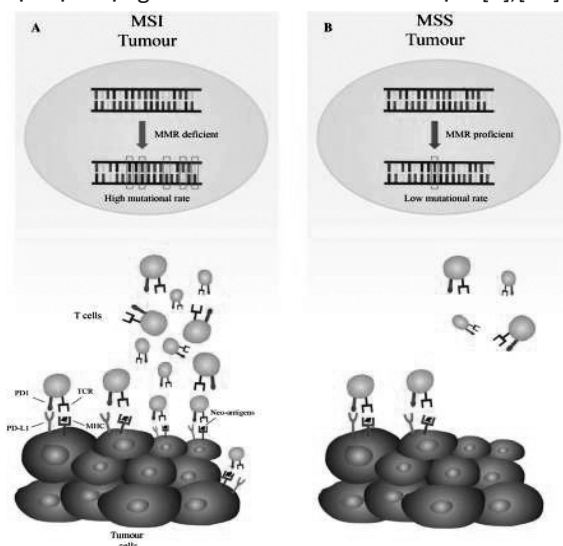
Một lượng lớn nghiên cứu cố gắng xác định giá trị tiên lượng của MSI-H/pMMR, nhưng dữ kiện về đặc điểm phân tử và đáp ứng hóa trị hiện rất hạn chế. Các giả thiết cho rằng khối u dMMR liên quan với sự lan tràn miễn dịch mạnh mẽ [13], điều này có thể ức chế những vi di căn còn sót lại sau phẫu thuật. Sử dụng hóa trị có thể gây ra một tác động tiêu cực lên sự chống đỡ miễn dịch, giảm tác động tích cực bẩm sinh của kiểu hình dMMR trên tiên lượng, trong khi sử dụng các chất ức chế chốt kiểm miễn dịch có thể có một tác động hợp lực với đáp ứng miễn dịch. Điều này được chứng minh qua nghiên cứu MAGIC, với kết luận UTDD dMMR giai đoạn II, III không nhận được lợi ích từ hóa trị hỗ trợ phác đồ có 5FU trong khi pMMR thì có và những bệnh nhân dMMR được điều trị với hóa trị tiền phẫu cho thấy tỷ lệ tử vong gấp 2 lần so với nhóm pMMR. Gần đây, một nghiên cứu tiến cứu đã xác nhận những kết quả của thử nghiệm MAGIC và đưa ra ý nghĩa tiên lượng của MMR trong bối cảnh di căn [14]. Ung thư dạ dày thực quản di căn được đánh giá và 3% bệnh nhân có dMMR. Khối u dMMR tiến triển bệnh nhanh chóng khi được hóa trị tiêu chuẩn và sống còn không bệnh tiến triển ngắn hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân pMMR. Những bệnh nhân tiến triển nhanh này được điều trị bước tiếp theo với kháng thể kháng PD-L1 (durvalumab, pembrolizumab, nivolumab) đơn trị hoặc phối hợp với kháng thể kháng CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab). Gần một nửa bệnh nhân dMMR có đáp ứng liệu pháp miễn dịch lâu dài. Đây là cơ hội để thay đổi chiến lược điều trị ở những bệnh nhân UTDD dưới nhóm này, đặc biệt tập trung vào đáp ứng miễn dịch, có thể là 1 bước tiến để cá thể hóa điều trị nhiều hơn và là vấn đề trung tâm của các nghiên cứu tương lai [9].

Lê Thị Thu Nga là tác giả đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về mối liên quan của tình trạng bậc lộ protein MMR với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, sống còn của bệnh nhân UTDD. Trong nghiên cứu, 67 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn pT3, N (+), M0 điều trị phẫu thuật và hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX; được nhuộm hóa mô miễn dịch để

xác định tình trạng MMR. Tỷ lệ dMMR là 14,9% và liên quan đến giới nữ, nhóm tuổi ≤ 60 , Không có mối liên quan giữa tình trạng bậc lộ các protein MMR với vị trí u, kích thước u, giai đoạn di căn hạch, thể mô bệnh học. Nhóm bệnh nhân có dMMR cải thiện rõ rệt sống thêm không bệnh ($p = 0,039$) và có xu hướng cải thiện sống thêm toàn bộ ($p = 0,073$) so với nhóm bậc lộ MMRP (pMMR) [15].

4.4. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt bậc lộ protein MMR, đáp ứng miễn dịch, ức chế chốt kiểm

Gần đây, những thử nghiệm lâm sàng nhắm vào những chốt kiểm miễn dịch với các kháng thể đơn dòng đã đạt được một số thành tựu và nó đại diện cho một chiến lược hứa hẹn trong điều trị nhiều loại ung thư. Trong các loại ung thư đường tiêu hóa, những bằng chứng đầu tiên về mối tương quan giữa tính mất ổn định vi vệ tinh và biểu hiện PD-L1 được xác định ở ung thư đại trực tràng. Những bệnh nhân ung thư đại trực tràng nguyên phát có dMMR có xu hướng biểu hiện cao các chốt kiểm miễn dịch bao gồm cả PD-1 và PDL-1, gây can thiệp vào sự đáp ứng tế bào T của cơ thể. Bằng cách vô hiệu hóa các protein này, các chốt kiểm miễn dịch cho phép các tế bào T tấn công và giết chết các tế bào u, cho phép hệ miễn dịch làm việc hiệu quả hơn [13]. Ngược lại, khối u pMMR chỉ bậc lộ một lượng rất ít các chốt kiểm miễn dịch [2],[13].



Hình 2. Mối liên quan giữa protein sửa chữa ghép cặp sai và hệ miễn dịch [13]

Dựa vào những quan sát mở đầu này, Le và cộng sự đã báo cáo một nghiên cứu pha II năm 2015 về kháng thể Pembrolizumab kháng PD-L1 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng và ung thư không phải đại trực tràng có dMMR liên quan đến hội chứng

Lynch. Nghiên cứu này cho thấy những bệnh nhân ung thư đại trực tràng và không phải đại trực tràng có dMMR có khả năng đáp ứng với Pembrolizumab nhiều hơn MSS/pMMR và báo cáo tỷ lệ đáp ứng thuận lợi và thời gian sống thêm không có bệnh tiến triển [16]. Thử nghiệm KEYNOTE-012 được thiết kế để đánh giá hiệu quả của pembrolizumab ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa PD-L1 dương tính. 22% bệnh nhân PD-L1 dương tính có đáp ứng 1 phần. Phân tích cho thấy 17% bệnh nhân có dMMR; và trong số những bệnh nhân dMMR, 50% trường hợp đáp ứng 1 phần [17]. Hơn nữa, khối u có dMMR đã thể hiện đáp ứng với các chất ức chế chốt kiểm miễn dịch, bất chấp sự bậc lộ PD-L1. Những kết quả của các nghiên cứu này đã mang lại sự chứng minh rõ ràng nhấn mạnh trạng thái MSI/MMR như là một dấu ấn sinh học tiên lượng bổ sung đối với đáp ứng miễn dịch. Pembrolizumab đã được FDA chấp thuận vào năm 2017 cho bệnh nhân UTDD di căn trước điều trị biểu hiện PD-L1 [18]. Việc đăng ký thuốc dựa trên kết quả của thử nghiệm KEYNOTE 059, kiểm tra pembrolizumab trên 259 bệnh nhân UTDD và ung thư chỗ nổi dạ dày thực quản giai đoạn tiến xa [19]. Trong số những bệnh nhân này, 55% bậc lộ PD-L1; 13,3% bệnh nhân có đáp ứng, với thời gian từ 2,8-19,4 tháng. Trong đó, nhóm dMMR, đáp ứng một cách ấn tượng với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 57%, với thời gian từ 5,3-14,1 tháng. Thử nghiệm CHECKMATE 032 đánh giá hiệu quả của nivolumab, một kháng thể IgG4 đơn dòng chống PD-1, trên những bệnh nhân UTDD di căn không chọn lọc. Tỷ lệ đáp ứng 12% với thời gian đáp ứng trung bình là 7,1 tháng. Trong nhóm đáp ứng những bệnh nhân dMMR đạt được sống còn toàn bộ trung bình dài hơn (14,75 tháng) so với dưới nhóm khác. Mối tương quan giữa tỷ lệ đáp ứng và tình trạng dMMR dẫn đến sự chấp thuận sử dụng pembrolizumab cho tất cả bệnh nhân ung thư trước điều trị có MSI-H, bất chấp vị trí của u nguyên phát [18]. Có thể là, do các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ, các kết quả về hiệu quả các ức chế chốt kiểm ở bệnh nhân UTDD MSI-H chưa thuyết phục bằng các thử nghiệm báo cáo trên ung thư đại tràng. Tuy nhiên chiến lược điều trị này dựa trên các kết quả mô bệnh học chính xác và cơ sở phân tử hợp lý mạnh mẽ đã ủng hộ cho việc sử dụng các chất ức chế chốt kiểm ở bệnh nhân UTDD dưới nhóm này trong nhiều bối cảnh của bệnh [9].

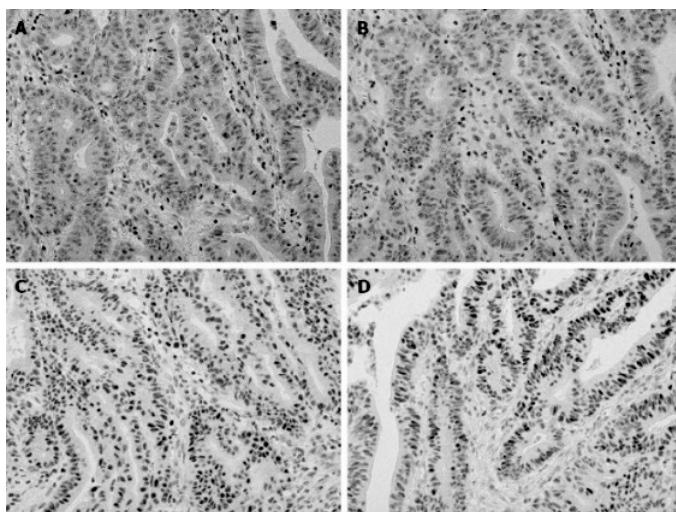
4.5. Chẩn đoán tình trạng bậc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

HMMD là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt, sử dụng

kháng thể đặc hiệu để xác định sự hiện diện của các kháng nguyên tương ứng trên các lát cắt mô học hoặc trên các loại tế bào có trong mô. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho phép phát hiện sự biểu hiện hoặc vắng mặt toàn bộ các protein MMR. HMMD là xét nghiệm sẵn có rộng rãi trong các phòng thí nghiệm và sử dụng 4 loại kháng thể kháng 4 kháng nguyên là protein MMR: MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2.

Mất bộc lộ protein MMR được xác định khi không có bất kỳ tế bào biểu mô ác tính nào nhuộm nhân trong khi nội chứng dương nhân tế bào lympho và tế bào đệm hiện diện ngay ở vùng lân cận hoặc thâm nhiễm khối u. Bộc lộ bình thường được xác định khi

có hiện diện nhuộm nhân ở các tế bào bất chấp cường độ và tỷ lệ. Sự mất biểu hiện của 1 protein đơn lẻ hoặc 1 đôi nhị trùng hợp dị loài của phức hợp MMR gợi ý sự biểu hiện thiết hụt MMR, vì vậy nó là một bằng chứng gián tiếp của MSI. Ở mức độ protein, hMLH1 và hMSH2 là ổn định khi không có đối tác nhị trùng hợp tương ứng, trong khi hPMS2 and hMSH6, những thành phần sau này sau này hiếm khi mà ổn định khi không có đối tác của chúng. Do đó, u có đột biến *hMLH1* và *hMSH2* thường có biểu hiện mất chất nhị trùng hợp chức năng tương ứng; ngược lại, đột biến *hPMS2* và *hMSH6* tạo ra sự mất biểu hiện của protein bị ảnh hưởng [20].



Hình 3. HMMD cho các protein MMR trong các trường hợp UTDD thiếu hụt MMR (21)

HMMD nhuộm MLH1 (A), PMS2 (B), MSH2 (C), MSH6 (D), MLH1 và PMS2 mất biểu hiện ở tế bào u, trong khi mô đệm bộc lộ ở nhân (A, B). Trái lại, các tế bào u vẫn còn bộc lộ MSH2 và MSH6 (C, D).

5. KẾT LUẬN

Ung thư dạ dày là bệnh lý ác tính thường gặp có tiên lượng xấu. Đây là căn bệnh không đồng nhất về cả đặc điểm mô bệnh học lẫn sinh học phân tử. Sinh bệnh học UTDD liên quan đến các biến đổi di truyền và di truyền ngoài gene. Đột biến các gene sửa chữa ghép cặp sai *MMR* làm mất tính ổn định vi vệ tinh gây ra UTDD. Tình trạng bộc lộ các protein MMR trong ung thư dạ dày dao động và thay đổi giữa các nước. Ung thư dạ dày có dMMR thường gặp ở nữ giới, tuổi lớn, vị trí phần xa dạ dày, thể ruột của Lauren, tỷ lệ di căn hạch bạch huyết thấp và giai đoạn sớm. Nhóm

bệnh nhân này có tiên lượng tốt với thời gian sống còn toàn bộ kéo dài hơn. Những nghiên cứu bước đầu cho thấy có mối tương quan giữa tình trạng dMMR và mức độ bộc lộ PD-L1, bệnh nhân UTDD dMMR kém đáp ứng với hóa trị nhưng lại có kết quả thuận lợi với liệu pháp miễn dịch. Việc chẩn đoán tình trạng MMR dựa vào nhuộm hóa mô miễn dịch cho phép phát hiện sự biểu hiện hoặc vắng mặt toàn bộ các protein MMR. HMMD là xét nghiệm sẵn có rộng rãi trong các phòng thí nghiệm giải phẫu bệnh. MMR là dấu ấn sinh học hứa hẹn cho chẩn đoán phân tử và tiên lượng điều trị cho bệnh nhân ung thư dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J*

Clin. 2021 May;71(3):209–49.

2. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):202–9.

3. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol*. 2015 Jun;89(6):899–921.
4. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1197–203.
5. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409–13.
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun 1;14(2):101–12.
7. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017 Jul 26;
8. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 01;30(8):1232–43.
9. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2018 Nov;75(22):4151–62.
10. Tsai CY, Lin TA, Huang SC, Hsu JT, Yeh CN, Chen TC, et al. Is Adjuvant Chemotherapy Necessary for Patients with Deficient Mismatch Repair Gastric Cancer?—Autophagy Inhibition Matches the Mismatched. *The Oncologist*. 2020;25(7):e1021–30.
11. Haag GM, Czink E, Ahadova A, Schmidt T, Sisic L, Blank S, et al. Prognostic significance of microsatellite-instability in gastric and gastroesophageal junction cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer*. 2019 Apr 1;144(7):1697–703.
12. Polom K, Marrelli D, Smyth EC, Voglino C, Roviello G, Pascale V, et al. The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients. *Surg Innov*. 2018 Apr 1;25(2):99–104.
13. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):43–51.
14. Kim SY, Choi YY, An JY, Shin HB, Jo A, Choi H, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer*. 2015 Aug 15;137(4):819–25.
15. Nga LTT. Bộc lộ Protein sửa chữa ghép cặp sai AND ở bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX. *Tạp Chí Nghiên Cứu Học*. 2021;137(1):48.
16. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg*. 2018;105(3):159–67.
17. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):717–26.
18. U.S Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. FDA [Internet]. 2019 Feb 9 [cited 2020 Dec 12]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>
19. Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Van Cutsem E, Wang JD, Lam B, et al. Preliminary safety data from KEYNOTE-059: Pembrolizumab plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15):4037–4037.
20. Funkhouser WK, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn JMD*. 2012;14(2):91–103.
21. Inada R, Sekine S, Taniguchi H, Tsuda H, Katai H, Fujiwara T, et al. ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: Clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 21;21(7):2159–68.