

BỘC LỘ PROTEIN SỮA CHỮA GHÉP CẶP SAI ADN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ XELOX

Lê Thị Thu Nga^{1,✉}, Lê Thị Thanh Xuân¹, Ngô Thị Minh Hạnh¹, Lê Minh Sơn¹,
Nguyễn Thị Minh Phương¹, Lê Đình Roanh², Trịnh Tuấn Dũng¹

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Trường Đại học Y Hà Nội

Sự thiếu hụt protein sữa chữa ghép cặp sai ADN (MMRP) (gồm MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) gây ra sự mất ổn định vi vệ tinh (MSI-H), một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng đang được nghiên cứu trong ung thư dạ dày. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu đầy đủ với thời gian theo dõi kéo dài. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để xác định tỷ lệ bộc lộ MMRP; mối liên quan giữa bộc lộ MMRP với đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, thời gian sống thêm. 67 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn pT3, N (+), M0 điều trị phẫu thuật và hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX; được nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định tình trạng MMRP. Không bộc lộ ít nhất một protein bất kỳ được xem là thiếu hụt protein sữa chữa ghép cặp sai ADN (dMMR). Tỷ lệ dMMR là 14,9% và liên quan đến giới nữ, nhóm tuổi ≤ 60 , Không có mối liên quan giữa MMRP 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 bộc lộ MMRP (pMMR).

Từ khóa: protein sữa chữa ghép cặp sai ADN, hóa mô miễn dịch, ung thư dạ dày

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những loại ung thư thường gặp với tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 3. Tuy được phát hiện sớm, điều trị phẫu thuật triệt căn và hóa chất bổ trợ nhưng tỷ lệ tái phát vẫn cao. Giai đoạn TNM là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất nhưng bệnh nhân trong cùng giai đoạn vẫn có thời gian sống thêm khác nhau do các yếu tố khác như thể mô bệnh học, mất ổn định vi vệ tinh (MSI-H). MSI-H gây ra do sự thiếu hụt protein sữa chữa ghép cặp sai ADN. Những protein sữa chữa ghép cặp sai ADN (MMRP) gồm có MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6; có thể được xác định bằng hóa mô miễn dịch. MSI-H có thể gặp trong hội chứng

Lynch hoặc trong ung thư dạ dày đơn lẻ do các thay đổi không di truyền như methyl hóa gen điều hòa sữa chữa ghép cặp sai ADN (MMR). Phương pháp xét nghiệm cũng như vai trò của MSI trong tiên lượng ung thư đại tràng đã được xác định, MSI-H là yếu tố tiên lượng tốt nhưng cũng là yếu tố kháng với điều trị 5-FU (dạng truyền hoặc dạng uống - capecitabine), đặc biệt khi u ở giai đoạn II. Trong ung thư dạ dày áp dụng các xét nghiệm MSI giống như ung thư đại tràng, vai trò trong tiên lượng cũng như định hướng điều trị còn nhiều tranh cãi: hóa chất hay hóa xạ trị bổ trợ, giai đoạn nhận được lợi ích từ điều trị bổ trợ, nên dùng 5FU trong trường hợp nào và thời gian bao lâu.²⁻⁶ Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá bộc lộ MMRP cùng với thời gian theo dõi kéo dài. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu: (1) đánh giá bộc lộ MMRP ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn pT3, N (+), M0, (2): phân tích mối liên

Tác giả liên hệ: Lê Thị Thu Nga,

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Email: lethithunga108@gmail.com

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 28/12/2020

quan giữa bộc lộ MMRP với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, thời gian sống thêm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

67 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn pT3, N (+), M0 được phẫu thuật cắt dạ dày, vét hạch triệt căn và hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô của dạ dày.

Giai đoạn pT3, di căn hạch trên vi thể theo AJCC 8.

Tuổi 18 - 75.

Có đủ khối nén, hồ sơ lưu trữ và thông tin theo dõi.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: nhuộm MMRP không thành công.

2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, theo dõi dọc.

- Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện, lấy hết các bệnh nhân đạt đủ tiêu chuẩn lựa chọn. Cỡ mẫu tuyển được 67 bệnh nhân.

- Các chỉ số nghiên cứu: bộc lộ protein MLH1, PMS2, MSH2, MSH6; liên quan giữa bộc lộ MMRP với các yếu tố: tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, giai đoạn N, mô bệnh học, thời gian sống thêm.

- Quy trình tiến hành nghiên cứu:

+ Điều trị: tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt dạ dày, vét hạch D2 và hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX (gồm capecitabine và oxaliplatin).

+ Theo dõi: bệnh nhân được khám định kỳ 3 tháng/lần trong 2 năm đầu và 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp hoặc khi có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ tái phát.

+ Thời gian sống thêm không bệnh được

tính từ ngày mổ đến ngày bệnh nhân được xác định có tái phát hoặc di căn xa hoặc ngày kết thúc theo dõi. Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ ngày mổ đến ngày bệnh nhân tử vong hoặc ngày kết thúc theo dõi.

+ Nhuộm MMRP: khối nén được cắt và nhuộm HE, nhuộm với các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 trên máy Ventana của hãng Roche.

+ Tiêu chuẩn đánh giá: bộc lộ nhân tế bào của niêm mạc bình thường và các tế bào lympho được xem là chứng dương. Mất bộc lộ ít nhất của 1 trong 4 dấu ấn thì được coi là thiếu hụt MMRP (dMMR). Các tế bào u bộc lộ đủ cả 4 protein với bất kỳ tỷ lệ và cường độ thì được coi là không thiếu hụt MMRP (pMMR).¹

- Phương pháp xử lý số liệu: sử dụng các thuật toán thống kê mô tả trên phần mềm SPSS 25.0. Phân tích mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học với MMRP bằng kiểm định Chi - square hoặc Fisher. Ước tính thời gian sống thêm theo Kaplan - Meier, kiểm định log - rank test với $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến với mô hình hồi quy Cox.

- Thời gian, địa điểm nghiên cứu: từ năm 2015 đến năm 2019 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

3. Đạo đức nghiên cứu: xét nghiệm được thực hiện trên mẫu mô đã được đúc parafin và bảo quản tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bệnh nhân được giữ bí mật về thông tin. Nghiên cứu nằm trong đề tài nghiên cứu sinh, đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà nội theo quyết định 34NCS/BB - hoàng điểmĐĐ.

III. KẾT QUẢ

1. Bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN trên hóa mô miễn dịch

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 55,2; với 70,1% là nam. Đa phần u nằm ở vị trí hang môn vị (79,1%); chỉ có 4,5% nằm ở tâm vị. Kích thước u trung bình là 4,2cm; với 80,6% bệnh nhân có u kích thước ≤ 5 cm. Giai đoạn di căn hạch gặp chủ yếu ở N1 (41,8%), sau đó đến N2 (35,8%). ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (53,7%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao, vừa chiếm 35,8%.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		55,2 \pm 9,7	
Giới	Nam	47	70,1
	Nữ	20	29,9
Vị trí u	Tâm vị	3	4,5
	Thân vị	11	16,4
	Hang - môn vị	53	79,1
Kích thước u	Trung bình	4,2 \pm 1,7 cm	
	≤ 5 cm	54	80,6
	> 5 cm	13	19,4
Số hạch vét được	Trung bình	15,5 \pm 7,4	
Giai đoạn di căn hạch	N1 (tương ứng IIB)	28	41,8
	N2 (tương ứng IIIA)	24	35,8
	N3 (tương ứng IIIB - IIIC)	15	22,4
Mô bệnh học theo WHO	UTBMT biệt hóa cao, vừa	24	35,8
	UTBMT kém biệt hóa	36	53,7
	UTBM tế bào nhẵn, chế nhày	7	10,5
Thời gian theo dõi	Trung vị 27,2tháng. Trung bình 29,5 \pm 14,4 (tháng)		

UTBMT: ung thư biểu mô tuyến. UTBM: ung thư biểu mô

Bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN

Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN là 14,9%. Trong đó có 6 bệnh nhân không bộc lộ cả 2 dấu ấn MLH1 và PMS2. 1 bệnh nhân không bộc lộ MSH2 và 1 bệnh nhân không bộc lộ PMS2. 2 bệnh nhân không bộc lộ MSH6.

Bảng 2. Bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN

Các protein	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Số bệnh nhân (Tỷ lệ %) (n = 67)	
dMMR	-	-	+	+	6 (8,9%)	10 (14,9%)
	+	-	+	+	1 (1,5%)	
	+	+	-	+	1 (1,5%)	
	+	+	+	-	2 (3%)	
pMMR	+	+	+	+	57 (85,1%)	57 (85,1%)

(+): có bắt màu nhân tế bào u trên hóa mô miễn dịch; (-) không bắt màu nhân tế bào u trên hóa mô miễn dịch

2. Liên quan giữa bậc độ MMRP với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, thời gian sống thêm

Liên quan giữa bậc độ MMRP với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

Bảng 3. Liên quan giữa bậc độ MMRP với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

Các yếu tố		pMMR	dMMR	p
Tuổi	≤ 60	34	9 (20,9%)	0,062
	> 60	23	1 (4,2%)	
Giới	Nam	44	3 (6,4%)	0,006
	Nữ	13	7 (35%)	
Vị trí u	Tâm vị và thân vị	13	1 (7,1%)	0,329
	Hang môn vị	44	9 (17%)	
Kích thước u	≤ 5cm	46	8 (14,8%)	0,625
	> 5cm	11	2 (15,4%)	
Giai đoạn di căn hạch (N)	N1	24	4 (14,3%)	0,478
	N2	19	5 (20,8%)	
	N3	14	1 (6,7%)	
Mô bệnh học	UTBMT biệt hóa cao, vừa	19	5 (20,8%)	0,383
	UTBMT kém biệt hóa	31	5 (13,9%)	
	UTBM tế bào nhẵn, chế nhầy	7	0 (0%)	

UTBMT: ung thư biểu mô tuyến. UTBM: ung thư biểu mô

Tuổi: nhóm bệnh nhân ≤ 60 tuổi có xu hướng bị thiếu hụt MMRP cao hơn so với nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi (20,9% so với 4,2% với $p = 0,06$).

Giới: nữ thiếu hụt MMRP cao hơn rõ rệt (35% so với 6,4% với $p = 0,006$).

Vị trí u: 17% u vùng hang môn vị có dMMR cao hơn u ở vùng tâm vị và thân vị là 7,1% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kích thước u: không có sự khác biệt bậc độ MMRP giữa 2 nhóm trên và dưới 5cm.

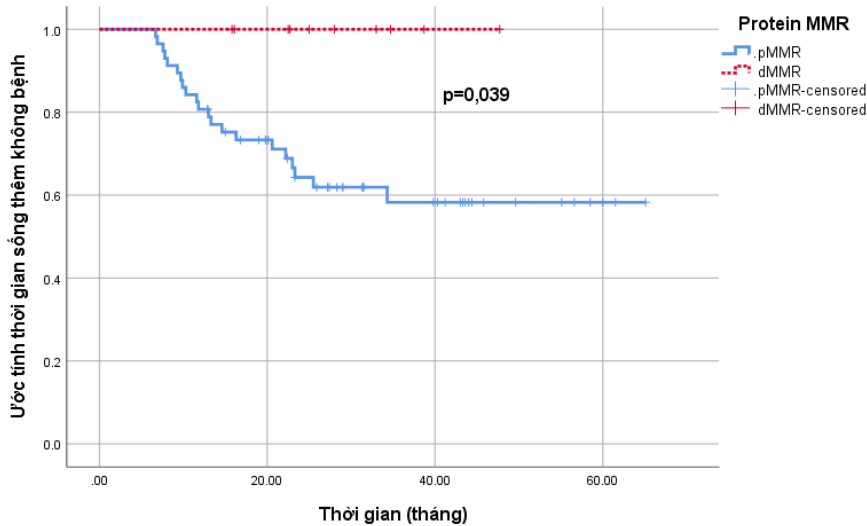
Giai đoạn di căn hạch: nhóm bệnh nhân giai đoạn N2, N1 có tỷ lệ dMMR cao hơn giai đoạn N3 (tương ứng là 20,8%; 14,3% và 6,7%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,478$).

Thể mô bệnh học: không có bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhẵn, chế nhầy có dMMR. ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao, ung thư biểu mô tuyến vừa có tỷ lệ dMMR cao hơn ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa (20,8% so với 13,9%) nhưng sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,383$).

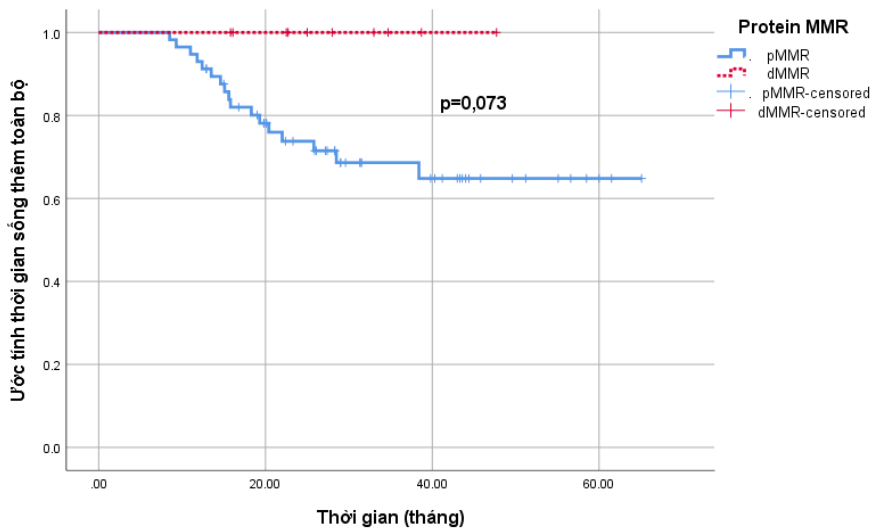
Liên quan giữa bậc độ MMRP với thời gian sống thêm

Ở nhóm dMMR chưa có bệnh nhân nào tái phát và tử vong. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở nhóm pMMR là 58,3% thấp hơn rõ rệt so với nhóm dMMR ($p = 0,039$). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm pMMR có xu hướng thấp hơn nhóm dMMR ($p = 0,073$).

Khi phân tích đa biến cùng các yếu tố khác như tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, giai đoạn di căn hạch, tỷ lệ di căn hạch, thể mô bệnh học thì sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,968$ với sống thêm không bệnh và $0,975$ với sống thêm toàn bộ).



Biểu đồ 1. Ước tính thời gian sống thêm không bệnh theo tình trạng bộc lộ protein MMR



Biểu đồ 2. Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng bộc lộ protein MMR

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $55,2 \pm 9,7$ trong đó có 70,1% bệnh nhân nam. Kết quả này cũng giống như các thống kê về dịch tễ học và các nghiên cứu về MMR khác.^{2,5} Ung thư dạ dày thường gặp ở độ tuổi 40 - 60, nam nhiều hơn nữ. 79,1% u nằm ở vùng hang môn vị do

ung thư dạ dày tại Việt Nam và các nước đang phát triển liên quan nhiều đến nhiễm vi khuẩn HP. Do lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu là nhóm pT3 và đã có di căn hạch nên giai đoạn di căn hạch N2, N3 chiếm đa số 58,2% và 82,1% có kích thước $u \geq 3\text{cm}$ và 53,7% là ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa.

Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai ADN là 14,9%. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu tại Trung Quốc là 10,1%;⁷ tại Đài Loan là 8,9%⁴ và cao hơn nghiên cứu tại Ba Lan là 5,6%.⁸ Thiếu hụt MMRP thường tương ứng với tình trạng bất ổn định vị vệ tinh (MSI-H). Tỷ lệ MSI-H ở Hàn Quốc là 8,5% ;⁶ trong nghiên cứu ARTIST là 9%,⁹ trong nghiên cứu CLASSIC là 6,1%.¹⁰ Tỷ lệ bệnh nhân có MSI-H dao động giữa các nghiên cứu như trong phân tích đa trung tâm từ 8 nghiên cứu với 1976 bệnh nhân thì tỷ lệ MSI-H dao động từ 11,68 - 33,82%.¹¹ Sự khác biệt này do cơ chế sinh ung thư dạ dày, tiên lượng khác nhau giữa 2 khu vực là châu Á, Âu - Mỹ.¹²

Đa phần các bệnh nhân có thiếu hụt MMRP là không bộc lộ cặp MLH1 và/hoặc PMS2 trên hóa mô miễn dịch. Ở nghiên cứu này là 7/10 bệnh nhân (chiếm 70%). Đối với các trường hợp chỉ có MSH2 và/hoặc MSH6 dương tính (chiếm 30%) thì cần làm thêm xét nghiệm gen để xác định hội chứng Lynch.¹ Nhưng trong điều kiện của nghiên cứu này chúng tôi chưa tiến hành được. Không bộc lộ MLH1 thường liên quan đến MSI-H như trong nghiên cứu của Hashimoto 85,7% bệnh nhân không bộc lộ MLH1 là MSI-H.¹³

Thiếu hụt MMRP thường gặp ở những bệnh nhân tuổi cao do liên quan đến vi khuẩn HP và diễn biến quá trình sinh ung thư. Tuổi trung bình của nhóm MSI-H là 62,96 và tỷ lệ MSI-H ở nhóm trên 60 là 52,5% cao hơn nhóm dưới 60 tuổi là 33%; $p < 0,001$).¹⁴ Trong nghiên cứu này

những bệnh nhân dưới 60 tuổi có xu hướng thiếu hụt MMRP nhiều hơn. Điều này cũng chưa đưa đến được kết luận đầy đủ vì số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu chưa đủ lớn. Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu không thấy có mối liên quan giữa MMRP với tuổi của bệnh nhân.^{5,8} Đa phần bệnh nhân thiếu hụt MMRP của chúng tôi là bệnh nhân nữ. Điều này cũng phù hợp với 1 số nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Bae.¹⁴ Nhưng cũng có những nghiên cứu không thấy có mối liên quan với giới.^{5,8}

Thiếu hụt MMRP cũng thường gặp ở bệnh nhân có khối u lớn trên 5cm, nằm ở vùng hang môn vị, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao và vừa, giai đoạn sớm. Trong nghiên cứu này của chúng tôi không thấy được các mối liên quan này do số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn và do bệnh nhân lựa chọn đầu vào là giai đoạn T3 và đã có di căn hạch nên việc đánh giá mối liên quan giữa MMRP với các yếu tố này chưa thể phản ánh đầy đủ.

Khi cố định giai đoạn pT3, N (+) chúng tôi muốn đánh giá thêm các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân bên cạnh giai đoạn TNM đặc biệt là các yếu tố tiên lượng sinh học và đáp ứng hóa chất như MMRP. Trong nghiên cứu này cả 10 bệnh nhân thiếu hụt MMRP chưa có bệnh nhân nào tiến triển và tử vong nên chưa xác định được tỷ lệ và thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ. Khi tiến hành ước tính thời gian sống thêm không bệnh theo Kaplan - Meier và kiểm định log - rank thì nhóm dMMR có tiên lượng tốt hơn rõ rệt so với nhóm pMMR ($p = 0,039$). Nhóm dMMR cũng có xu hướng cải thiện sống thêm toàn bộ ($p = 0,073$). Kết quả này cũng tương tự như phân tích đa trung tâm của Zhu từ 8 nghiên cứu với 1976 bệnh nhân thấy rằng MSI-H là yếu tố tiên lượng tốt, giảm nguy cơ tử vong 37%.¹¹ Trong nghiên cứu của Zhang cũng thấy thời gian sống thêm không bệnh và thời gian

sống thêm toàn bộ dài hơn ở nhóm dMMR.⁷ Trong nghiên cứu ARTIST thì MSI-H (dMMR) có tiên lượng tốt hơn với tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh cao hơn (85,4% so với 76,3%; $p = 0,122$) và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm cao hơn (91,4% so với 81,7%; $p = 0,046$).⁹

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ADN ở nhóm bệnh nhân pT3, N (+), M0 là 14,9%. Có mối liên quan giữa bộc lộ MMRP với tuổi, giới, nhưng không có mối liên quan với vị trí u, kích thước u, giai đoạn di căn hạch, thể mô bệnh học. Nhóm dMMR có tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn rõ rệt nhóm pMMR ($p = 0,039$) và có xu hướng cải thiện sống thêm toàn bộ ($p = 0,073$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Remo A, Fassan M, Lanza G. Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal. *Pathologica*. 2016;108 (3):104 - 109.
- Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, 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;3 (9):1197 - 1203.
- Dai D, Zhao X, Li X, et al. Association Between the Microsatellite Instability Status and the Efficacy of Postoperative Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2020;9:1452.
- Tsai C - Y, Lin T - A, Huang S - C, 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 - e1030.
- Kim SY, Choi YY, An JY, 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;137 (4):819 - 825.
- An JY, Kim H, Cheong J - H, Hyung WJ, Kim H, Noh SH. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer*. 2012;131 (2):505 - 511.
- Zhang J, Ma W, Wu H, et al. Analysis of Homogeneous and Heterogeneous Factors for Bone Metastasis in Esophageal Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2019;25:9416 - 9425.
- Karpińska - Kaczmarczyk K, Lewandowska M, Ławniczak M, Białek A, Urańska E. Expression of Mismatch Repair Proteins in Early and Advanced Gastric Cancer in Poland. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2016;22:2886 - 2892.
- Miceli R, An J, Di Bartolomeo M, et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability in Asian Gastric Cancer Patients Enrolled in the ARTIST Trial. *Oncology*. 2019;97 (1):38 - 43.
- Choi YY, Kim H, Yang H - K, et al. Clinical impact of microsatellite instability in patients with stage II and III gastric cancer: Results from the CLASSIC trial. *J Clin Oncol*. 2017;35 (15_suppl):4022 - 4022. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4022
- Zhu L, Li Z, Wang Y, Zhang C, Liu Y, Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3 (3):699 - 705.
- Theuer CP, Campbell BS, Peel DJ, et al. Microsatellite Instability in Japanese vs European American Patients With Gastric Cancer. *Arch Surg*. 2002;137 (8):960 - 966.
- Hashimoto T, Kurokawa Y, Takahashi

T, et al. Predictive value of MLH1 and PD - L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2019;22 (4):785 -

792.

14. Bae YS, Kim H, Noh SH, Kim H. Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer. *Gut Liver.* 2015;9 (5):629 - 635.

Summary

EXPRESSION MISMATCH REPAIR PROTEINS IN GASTRIC CARCINOMA TREATED XELOX ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Microsatellite instability is caused by mismatch repair protein mutations (MMRP) (including MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) and is one of the most important prognostic factors being studied in gastric carcinoma. This study was conducted to determine the rate of MMRP expression and assess the relationship between MMRP expression and clinical features, histopathology, and survival. This study analyzed data from 67 patients with gastric carcinoma of stage pT3, N (+), M0, who were treated by resectable surgery and adjuvant chemotherapy with XELOX regimen. Mismatch repair proteins were determined by immunohistochemistry staining. Any stainings resulted in absence of four mismatch repair proteins was defined as deficiency mismatch repair (dMMR). The rate of dMMR was 14.9% and dMMR was associated with female patients and age group of ≤ 60 years. There was no correlation between dMMR and tumor location, tumor size, lymph node metastasis, and pathology. In conclusion, patients with dMMR had improvement in disease - free survival ($p = 0,039$) and also tended to improve overall survival ($p = 0,073$) compared to the pMMR group.

Keywords: mismatch repair protein, immunohistochemistry, gastric carcinoma