

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS ASOCIADAS AL SISTEMA DE REPARACIÓN DE ERRORES TIPO MISMATCH EN CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO EXPLORATORIO EN UNA COHORTE HOSPITALARIA ARGENTINA

Saenz J^{1;2}, Vogel E^{1;2}, Tassi V², **Yonamine K**^{1;3}, Curvale C^{1;3}, Matanó R³, Lisandro Vimo⁴, Lujan ML⁴, Sobol NT^{1;5;6}, Solernó L^{1;5;6}, Llavona C^{1;5}, Gottardo MF^{1;5;6}, Segatori VI^{1;5;6}, Alonso DF^{5;6}, Garona J^{1;5;6}.

¹Centro de Medicina Traslacional (Unidad 6), Hospital de Alta Complejidad "El Cruce"

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Alta Complejidad "El Cruce"

³Servicio de Gastroenterología, Hospital de Alta Complejidad "El Cruce"

⁴Servicio de Oncología, Hospital de Alta Complejidad "El Cruce"

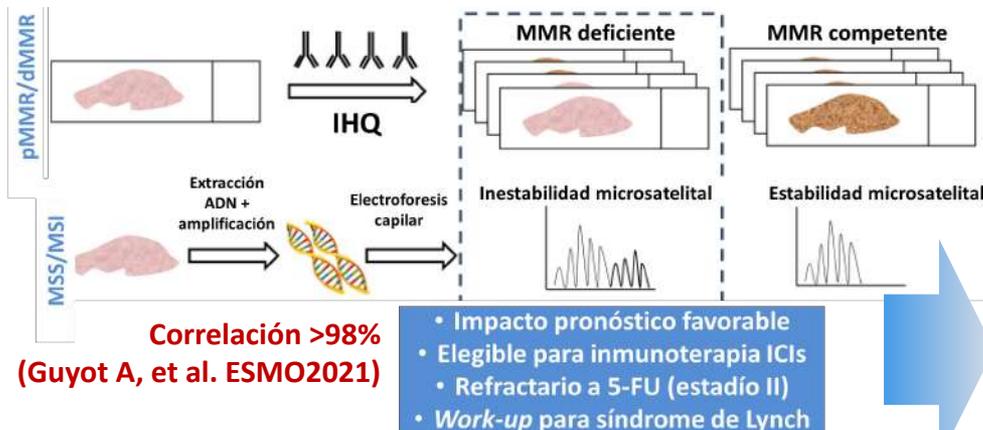
⁵Centro de Oncología Molecular y Traslacional, Universidad Nacional de Quilmes

⁶CONICET



INTRODUCCION

- En Argentina el cáncer colorrectal (CCR) representa un serio problema en materia de salud pública, ocupando el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad.
- Los biomarcadores son herramientas clave en la detección temprana y en la orientación terapéutica en pacientes con CCR.
- En este contexto, la evaluación del *status* de las proteínas MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2 involucradas en el sistema de reparación de errores tipo *mismatch* del ADN (MMR) ha cobrado mucha relevancia en los últimos años.



Independientemente a su utilidad pronóstica/predictiva, la implementación del testeo en nuestro sistema de salud ha sido parcial, desconociéndose su prevalencia e impacto pronóstico.

Si bien se estima un % dMMR 10-20% (Vilar E, et al. 2010), existe mucha disparidad entre estudios, reportando prevalencias que oscilan entre 7,4% y 35% (Lee CT, et al. 2021; Solisman AS, et al. 2010)

OBJETIVOS

- I) Determinar la prevalencia del *status* dMMR en muestras clínicas de CCR provenientes del Hospital de Alta Complejidad “El Cruce” (HEC)
- II) Integrar los resultados obtenidos al resto de la información clínico-patológica disponible en la institución en un registro digital customizado tipo *Case Report Form* mediante plataforma web *REDCap*

METODOLOGÍA: Flujo de trabajo

Determinación retrospectiva y prospectiva de *status* dMMR/MSI-H por IHQ automática VENTANA BENCHMARK XT (Roche Diagnostics)



Información clínico-patológica disponible en las múltiples plataformas informáticas del HEC (Sigehos, Athena y Galileo)



Recolección de datos e integración en “Research Electronic Data Capture”



Procesamiento R, SPSS, STATA y GRAPHPAD Prism.

- Datos demográficos: edad y sexo
- Fecha del diagnóstico de CCR
- Localización/distribución topográfica del tumor
- Grado de diferenciación
- Grado de invasión
- Tratamientos oncoespecíficos para el CCR
- Laboratorio previo a la resección quirúrgica
- Otros biomarcadores (CEA, EpCAM, ILV, IPN, gemación tumoral, entre otros)
- Recurrencia: fecha, tipo y extensión de la recurrencia
- Muerte: fecha y causa específica de fallecimiento
- Antecedentes clínicos relacionados (CCR previo, pólipos, síndrome intestinal inflamatorio, síndromes hereditarios, otros antecedentes familiares)

Casuística:

Relevamiento 372 casos de CCR servicio de Oncología y Sistemas (2012-2021)

Disponibilidad de material histológico:

-Archivo AP, calidad de muestra, historia clínica, y seguimiento por Oncología HEC en 200 casos.

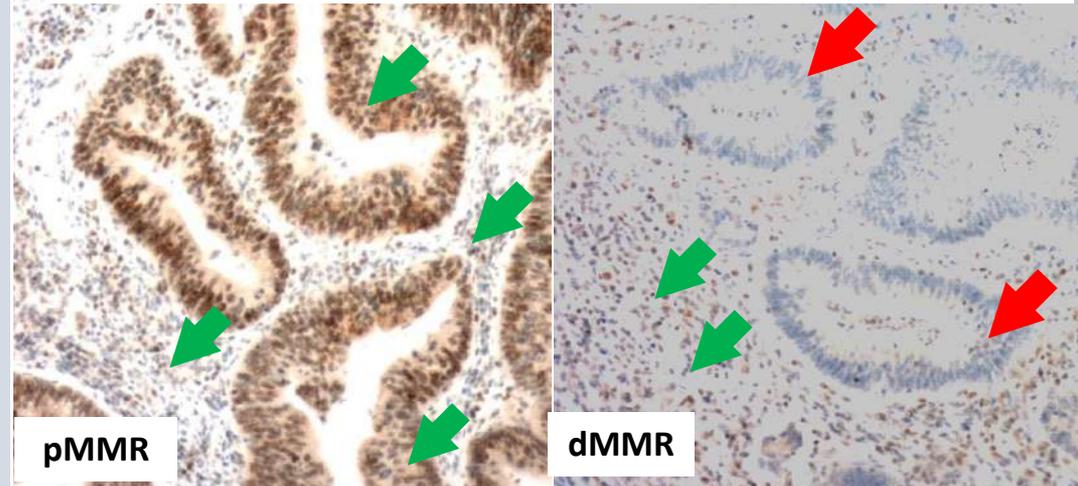
-Prospectivamente, se agregarán muestras generadas durante los años 2022 y 2023, con una tasa proyectada de 30 casos CCR/año

Material (FFEP):

Biopsias endoscópicas tomadas por el servicio de Gastroenterología del Hospital o piezas resecadas quirúrgicamente por el servicio de Cirugía HEC

Protocolo aprobado por CE institucional 2021

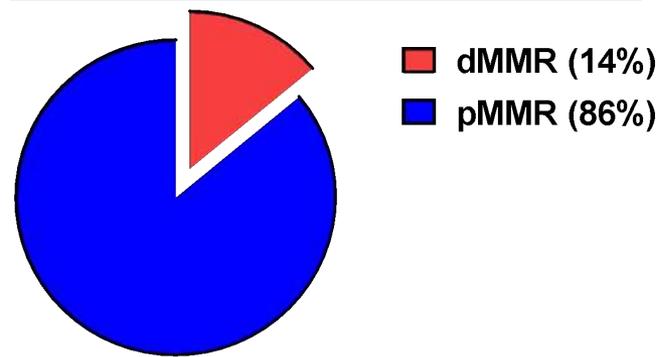
Interpretación de resultados



- ✓ Valoración en conjunto MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2
- ✓ Clasificación binaria en presencia o ausencia
- ✓ pMMR: marcación nuclear inequívoca de las 4 enzimas en epitelio colónico maligno, en presencia de CTRL INT +
- ✓ dMMR: pérdida inequívoca de marcación de al menos una proteína en presencia de CTRL INT + Si los CTRL+ están ausentes o el background +++: Repetir inmunomarcación

RESULTADOS

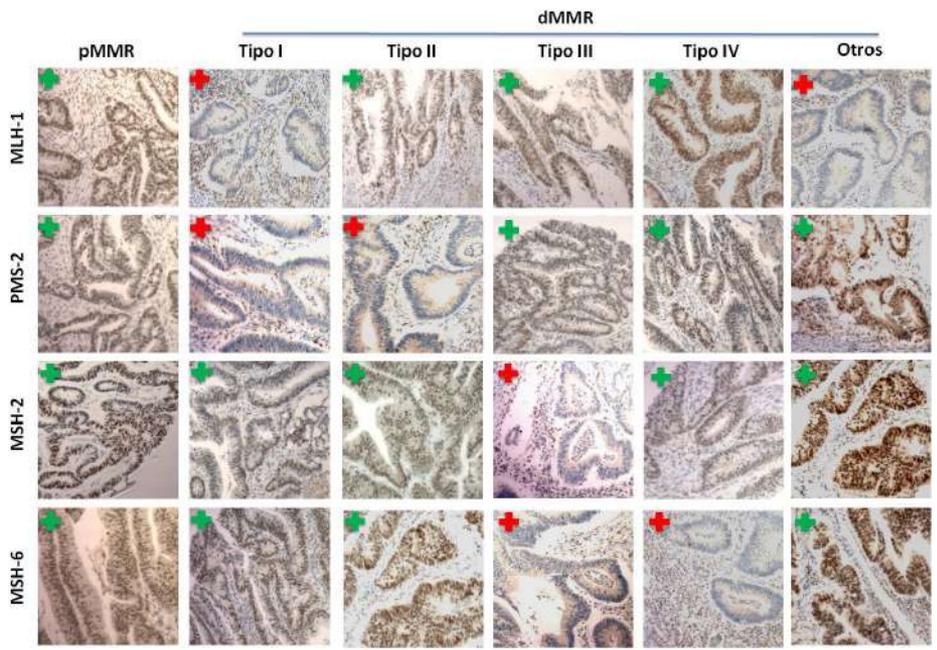
Prevalencia dMMR en CCR



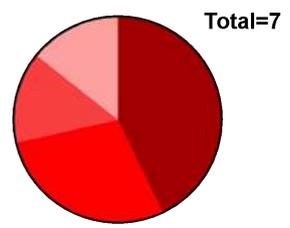
Total=50

- 50 determinaciones de panel completo para valorar status MMR (redcap)
- 7 pacientes con ausencia de al menos 1 de las enzimas asociadas a MMR.
- Prevalencia de dMMR del 14% (7/50) (Vilar E, et al. 2010)

Patrones de pérdida de expresión de proteínas



Tipos de dMMR



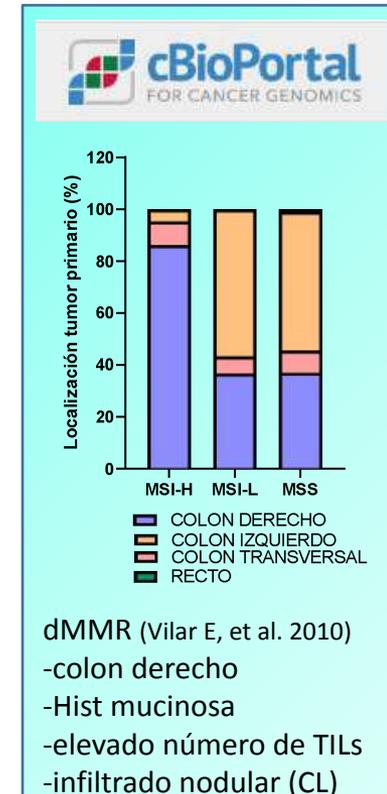
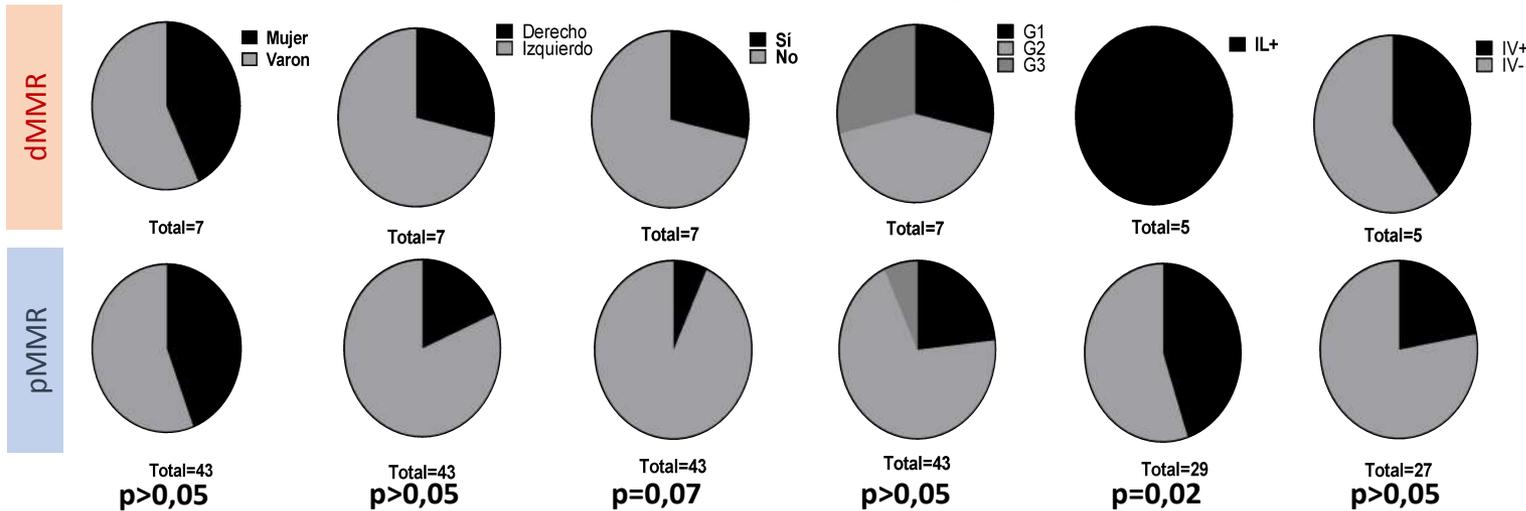
- Tipo "I" (MLH1- y PMS2-) 43%
- Tipo "II" (PMS2-) 29%
- Tipo "III" (MSH2- y PMS2-) 14%
- Otros (MLH1-) 14%

*Tipo "IV" (MSH6-) 0%

Patrón y % de enzimas afectadas responsables del dMMR en concordancia con lo reportado en bibliografía (Lee CT, et al. 2021)

Estudio de variables clínico-patológicas en función de status dMMR/pMMR en casos CCR

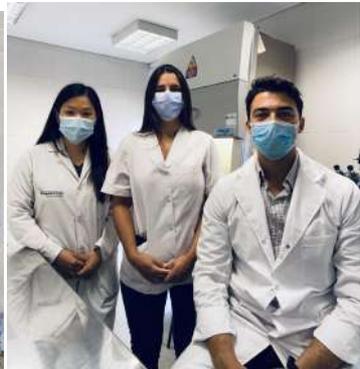
Sexo	Localización	Cx urgencia	Grado histológico	Invasión linfática	Invasión vascular
------	--------------	-------------	-------------------	--------------------	-------------------



- **Edad promedio** al diagnóstico equivalente: 61.61 (13.41) para pMMR y 60.57 (15.34) para dMMR
- **Ausencia de ant. personales de CCR** en la mayoría de casos: 42 (97.7%) para pMMR y 6 (85.7%) para dMMR
- **Ausencia de ant. familiares de CCR** en la mayoría de casos: : 40 (93.0%) para pMMR y 7 (100.0%) para dMMR
- Aproximadamente el **15% de los pacientes con metástasis al Dx** en ambos grupos
- Llamativamente predominó la **localización izquierda**, incluyendo en dMMR en contraste con la literatura y bases de datos

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

- Se logró reportar la **prevalencia de dMMR** en CCR en una cohorte hospitalaria exploratoria, en concordancia con referencias internacionales.
- Para profundizar su asociación con otras variables clínicas patológicas es necesario incrementar la casuística.
- En adición al **valor epidemiológico** se proyecta el testeo universal de status MMR al diagnóstico de CCR, impactando positivamente en la **capacidad diagnóstica** del Hospital de Alta Complejidad El Cruce (HEC).
- De manera accesoria la profundización de este trabajo podría asistir en una mejor **estratificación de riesgos y manejo oncológico** de los pacientes con CCR tratados por nuestra institución.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- Página oficial del Instituto Nacional del Cáncer. ; Available from: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/cancer-colorrectal>. 2022
- Allemani C, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018
- Le D, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015
- Overman M, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017
- Lorans M, et al. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer* 2018
- Arana ME, et al. Mutator phenotypes due to DNA replication infidelity. *Semin Cancer Biol* 2010.
- Picard E, et al. Relationships Between Immune Landscapes, Genetic Subtypes and Responses to Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Front Immunol* 2020.
- Vilar E, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010
- Soliman AS, et al. Contrasting molecular pathology of colorectal carcinoma in Egyptian and Western patients. *Br J Cancer*. 2001
- Lee CT, et al. Clinicopathological features of mismatch repair protein expression patterns in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2021
- Kumar K, Brim H, Giardiello F, Smoot DT, Nourai M, Lee EL, Ashktorab H. Distinct BRAF (V600E) and KRAS mutations in high microsatellite instability sporadic colorectal cancer in African Americans. *Clin Cancer Res*. 2009
- Guyot D'Asnières De Salins A, et al. Discordance between immunochemistry of mismatch repair proteins and molecular testing of microsatellite instability in colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021