

# **CÁNCER DE ENDOMETRIO Y SÍNDROME DE LYNCH: CARACTERIZACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO (CE) ASOCIADO A ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS REPARADORAS DE ADN (MMR-P)**

Riggi MC(1,3), Wernicke A(2,3), Saez Perrotta MC(2,3), Salvo G(1), Vaccaro C(3,4), Santino JP(2,3), Perrotta M(1).

(1) Sección Oncología ginecológica. Servicio de Ginecología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

(2) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

(3) Programa de Cáncer Hereditario (ProCanHe). Hospital Italiano de Buenos Aires

(4) Sección Coloproctología. Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**INTRODUCCIÓN:** El Carcinoma Colorrectal Hereditario no Polipósico (HNPCC o Síndrome de Lynch [SL]), es un síndrome genético autosómico dominante que es causado por una mutación en los genes que participan en la reparación del ADN (mismatch repair genes [MMR]). Este síndrome predispone a la ocurrencia de múltiples neoplasias incluyendo carcinoma colorrectal (CCR), de endometrio (CE) y otros como ovario<sup>(1)</sup>, uroepitelio, estómago, intestino delgado, vías biliares y páncreas, piel y cerebro.

Tiene alta penetrancia (porcentaje de individuos que teniendo la predisposición genética desarrolla la enfermedad), sin embargo, existen variaciones para los sexos, mientras que en los varones el riesgo de desarrollar CCR puede alcanzar un 80%<sup>(2)</sup>; en mujeres con SL la incidencia de CE (60% aproximadamente) iguala o excede la de CCR<sup>(3)</sup> y en más del 50% de los casos resulta su primer neoplasia o "neoplasia centinela"<sup>(1,4)</sup>, representando la forma más frecuente de CE de causa familiar<sup>(5)</sup>.

El estudio y diagnóstico de este síndrome está mucho mejor estudiado y desarrollado en cáncer colorrectal.

El diagnóstico definitivo se realiza con la detección de la mutación en los genes involucrados. Existen criterios clínicos (Criterios de Amsterdam I y II) basados en antecedentes familiares y personales, los cuales son orientativos debido a que no son lo suficientemente sensibles ni específicos <sup>(2)</sup>. Desde el punto de vista molecular hay herramientas que se podrían utilizar, en conjunto o por separado, para el tamizaje, estos son la inmunohistoquímica (IHQ) y la inestabilidad del microsatélite (IMS).

En Argentina, la incidencia estimada de cáncer de cuerpo uterino es de 7.1%, siendo la tercer neoplasia ginecológica en frecuencia en nuestro país<sup>(6)</sup>.

Múltiples vías de carcinogénesis han sido descritas para el CE. Recientemente, se describió el mecanismo de inestabilidad microsatelital en CE. En estos casos, las proteínas encargadas del sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR-P) se encontrarían alteradas generando una falla en la función o falta de expresión de estos complejos.

En el SL se observan mutaciones germinales en los genes que codifican para dichas proteínas y se asocian al CCR y al CE diagnosticados a edades más tempranas (promedio 50 años)<sup>(7)</sup>. Casos esporádicos, resultarían de procesos de metilación del promotor de MLH1 en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la IHQ para detectar la falta de expresión de moléculas de reparación del ADN (MLH1, MLH2, MSH6 y PMS2) sirve como método de tamizaje y no de diagnóstico de SL o HNPCC<sup>(3)</sup>.

Hasta un tercio de los carcinomas de endometrio presentan falta de expresión de proteínas del sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR-P) del ADN<sup>(7)</sup>. Cualquier paciente con alteración de la expresión IHQ de alguno de los cuatro marcadores, debería ser evaluada posteriormente en busca de la mutación de estas proteínas para realizar el diagnóstico definitivo de Síndrome de Lynch.

La identificación de estas pacientes resulta importante debido a que presentan riesgo de otras neoplasias sincrónicas o metacrónicas asociadas (25% a 10 años, 50% a 15 años) pudiéndose realizar una vigilancia diferente a la población general de tumores asociados y al beneficio del consejo genético adecuado<sup>(1)</sup>.

Para reducir la incidencia y mortalidad del CE es crucial conocer los factores de riesgo asociados y los grupos de riesgo en base a las características clínicas, morfológicas y moleculares que permitan sospechar el síndrome genético.

En un esfuerzo por definir la población susceptible que se beneficiaría de la realización de estudios de IHQ, se investigaran los criterios clínicos ya conocidos. Muchos grupos intentan definir las características morfohistológicas de los tumores asociados a inestabilidad microsatelital (1,8). En las guías actuales los criterios para identificar a pacientes en riesgo se enfocan casi exclusivamente en pacientes con CCR. Para pacientes con CE estas características no se encuentran bien definidas aún.

En este análisis preliminar el objetivo es analizar la expresión de las MMR-P (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) por IHQ en tejido tumoral de pacientes con CE y analizar las características histológicas en las pacientes con CE con déficit de expresión de proteínas asociadas al síndrome de Lynch (MMR-P).

Presentamos nuestros resultados preliminares en el marco del subsidio otorgado por el Instituto Nacional del Cáncer, Argentina.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, de corte transversal. Se evaluaron 59 casos diagnosticados consecutivamente como CE entre Abril 2014 y Febrero 2015 en biopsias histeroscópicas independientemente de la edad, historia personal y familiar o características histológicas.

Se realizaron técnicas de IHQ de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 en sistema automatizado Ventana Benchmark XT. Ventana Medical Systems, Tucson, AZ.

Se analizaron el patrón de expresión de MMR- P, edad, características histológicas y estadio al momento del diagnóstico.

**RESULTADOS:** Del total de pacientes, la media de edad fue 63 años (30-89 años), sólo 10 (17%) fueron menores o igual a 50 años y 19 menores de 60 años (32%). Veintiún pacientes presentaron alteraciones de la expresión de MMR-P (35,6%): 17 (81%) presentó déficit para el par MLH1/PMS2 , 1 (5%) para MSH2/MSH6 y 3 (14%) para MSH6.

Del subgrupo de pacientes con alteración de la expresión de MMR- P sólo 2 pacientes son menores de 50 años (9,5%), una con déficit de MLH1/PMS2 y otra con déficit de MSH6.

Los subtipo histológicos encontrados fueron: 20 (95%) carcinomas endometrioides y 1 (5%) carcinoma de células claras.

El análisis de las piezas quirúrgicas reveló que 2 pacientes (10,5%) se presentaron como carcinomas del istmo uterino. En ninguno de los casos se reconocieron otras características asociadas a CE en contexto de SL o HNPCC, como: heterogeneidad tumoral, linfocitos intratumorales (TILS), infiltrado inflamatorio Chron like, tumor sincrónico de ovario.

Al momento del diagnóstico, 11 (58%) de estas pacientes se presentaron como estadio IA, 4 (21%) como estadio IB, 1 como estadio IIIA, 2 (10.5%) como estadio IIIC y 1 (5%) como estadio IV.

En el subgrupo de pacientes con expresión conservada de MMR-P (38) la edad promedio fue de 63,76 años, 8 (21%) menores a 50 años. Con respecto al tipo histológico, 30 casos (79%) fueron carcinomas endometrioides. No se reportaron

carcinomas del istmo, carcinomas con infiltrado inflamatorio tipo Crohn like o presencia de linfocitos intratumorales.

De las pacientes que se trataron en nuestra institución (37), la distribución por estadios al momento del diagnóstico fue: 24 (65%) estadio IA, 6 (16%) como estadio IB, 2 (5,4%) como estadio IIIA, 3 (8%) como estadio IIIC y 2 (5,4%) como estadio IV.

CONCLUSIÓN: En nuestro grupo de pacientes, el déficit en la expresión de las proteínas asociadas al Sme de Lynch, tanto en su porcentaje como en su distribución esta acorde a lo reportado en la bibliografía.

En las pacientes con déficit de la expresión de dichas proteínas no se observan características histológicas ni epidemiológicas (grupo etario) definidas. Esto apoyaría la utilización de la IHQ como método de caracterización inicial en las pacientes con CE, sugiriendo incluir el análisis inmunohistoquímico en el algoritmo descrito en el screening para la detección del Síndrome de Lynch.

## BIBLIOGRAFIA

1-Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. Am J Surg Pathol. junio de 2009;33(6):925-33.

2- Vaccaro C, Cáncer Colorrectal, 2da edición. delhospital ediciones; Buenos Aires, 2014.

3- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer J Int Cancer. 12 de abril de 1999;81(2):214-8.

4- Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a «sentinel cancer» for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol. marzo de 2005;105(3):569-74.

5- Robert J. Kurman. Blaustein's Pathology of the Female genital Tract. 6th edition. Springer; 2011.

6- IARC. GLOBOCAN. 2008.

7- Modica I, Soslow RA, Black D, Tornos C, Kauff N, Shia J. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol. mayo de 2007;31(5):744-51.

8- Broaddus RR, Lynch HT, Chen L-M, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. Cancer. 1 de enero de 2006;106(1):87-94