

LA HETEROGENEIDAD DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO COMO RESPONSABLE DE LA FALTA DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

Celia Martín Bravo¹, Marta Robles Lasarte¹, Manuel Rodríguez Castro¹, Santiago López Subires¹, Julia Alcaide García².

1. Hospital Costa del Sol, Marbella; 2. UGCI Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria, Málaga.

INTRODUCCIÓN

El 15-30% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) debutan con metástasis y el 20-50% las desarrollan posteriormente.

La disfunción del sistema de proteínas de reparación del ADN (MMR) genera un acúmulo de mutaciones en ciertas regiones del ADN y condiciona un estado de **inestabilidad de microsatélites (IMS)** (1). Estos tumores son considerados altamente sensibles a la inmunoterapia.

Las guías ESMO, NCCN y ASCO actualmente recomiendan la determinación de MMR mediante **inmunohistoquímica (IHQ)** o del estatus IMS mediante **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, considerándose válido el estudio tanto en tumor primario como en **cualquier localización** metastásica (2).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un varón de 74 años, fumador severo, con antecedentes de cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A raíz de cuadro de anemia ferropénica se diagnosticó de neoplasia de ángulo hepático. Fue intervenido en marzo 2019 mediante hemicolectomía derecha con resultado de un **adenocarcinoma bien diferenciado con componente mucinoso, pT3N0(0/20) estadio IIA**, budding bajo y respuesta linfocítica peritumoral intensa. Presentó invasión linfática como único factor de riesgo.

En pieza quirúrgica se evidenció mediante IHQ **pérdida de expresión de MLH1 y PMS2** y positividad de BRAF (IHQ), confirmándose con PCR la presencia de **mutación BRAF V600E**.

Por las características clínico-patológicas, se consensuó con el paciente no realizar adyuvancia e iniciar revisiones (3).

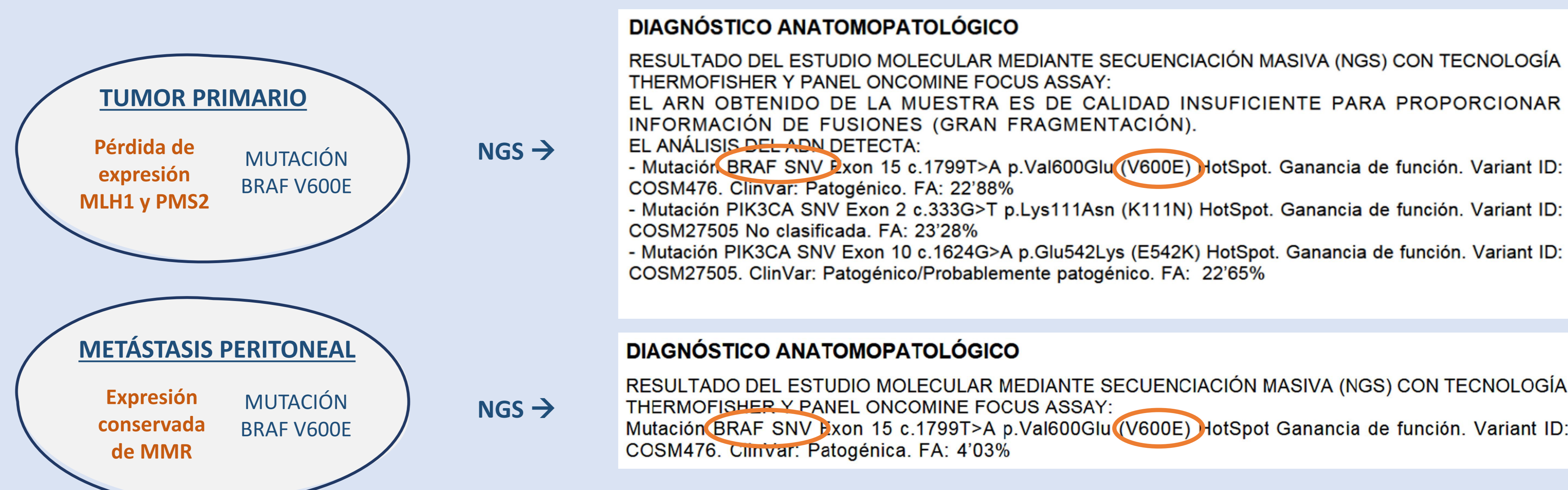
El paciente perdió el seguimiento hasta abril 2022, cuando acudió a urgencias por dolor abdominal evidenciándose en TAC masa de nueva aparición en la zona de anastomosis (cadeneta quirúrgica) y múltiples metástasis hepáticas. Mediante colonoscopia se evidenció zona angulada por compresión extrínseca, que se biopsió, obteniendo resultado de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de origen intestinal.

Se realizó MMR (IHQ) con **expresión conservada de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2**. **BRAF fue positivo mediante IHQ**.

Ante la discordancia del tumor primario y la recidiva peritoneal, solicitamos revisión de algunas determinaciones. En la pieza quirúrgica del tumor primario se repitió IHQ en un bloque diferente confirmándose la pérdida de expresión de MLH1 y PMS2. Se revisó la IHQ en la biopsia de la recidiva local para MMR, confirmándose la expresión conservada de todas ellas y la mutación BRAFV600E mediante PCR.

Mediante NGS del tumor primario y de la progresión local, confirmamos que ambos se trataban del **mismo tumor**, con la presencia de **mutación BRAF Exon 15 (V600E) en ambas muestras**.

El paciente inició primera línea de tratamiento con fluoropirimidinas y oxaliplatino.



DISCUSIÓN

Tras los resultados KEYNOTE-177, pembrolizumab se consolidó como tratamiento de primera línea en el CCR metastásico con inestabilidad de microsatélites. Sin embargo, casi un 30% de pacientes presentaron progresión como mejor respuesta. Se determinó MMR mediante IHQ o IMS-H mediante PCR en cualquier localización sin necesidad de confirmación con ambas pruebas (4).

La heterogeneidad de IMS entre tumor primario y las metástasis podría explicar la falta de respuesta a la inmunoterapia. Las tasas de discordancia son variables: En primarios dMMR/IMS realizadas con IHQ o PCR (nunca ambas), éstas oscilaron entre el 42-87% (5)(6).

Otros, sólo mediante IHQ, reportaron una concordancia en primarios dMMR superior al 96%(7)(8). Estos autores consideraron que el estudio con IHQ de cualquier localización es suficiente y representativa.

He et al (n=639) encontraron 46 primarios IMS-H (confirmadas con PCR) con el 20% de sus metástasis estables, todas peritoneales u ováricas. La concordancia entre primario IMS y metástasis de localización hepática o pulmonar fue completa. Los casos de mutación germinal y BRAF V600M fueron todos concordantes, a diferencia de los casos por mutación somática bialélica de MMR. En los primarios estables, la concordancia con sus metástasis fue >98% (9).

Esta heterogeneidad relacionada con la localización podría deberse al mecanismo de diseminación y al momento de desarrollo de IMS. Las metástasis que no requieren de diseminación vía hemática (peritoneales/ováricas) se producen precozmente y antes del desarrollo de IMS, manteniendo la estabilidad, a diferencia de las metástasis hepáticas y pulmonares (10).

Las respuestas disociadas a la inmunoterapia podrían deberse a la presencia de clonas metastásicas estables en tumores primarios dMMR/IMS-H. Más estudios son necesarios para seleccionar qué casos precisarán de la búsqueda activa de estas clonas y para determinar la necesidad de confirmar con PCR u otras pruebas la inestabilidad de microsatélites.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Germano G et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. Nature. 2017;552:116–20.
2. Luchini C 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. Annals of Oncology. 2019 Aug 1;30(8):1232–43.
3. Koenig JL et al. Microsatellite instability and adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. In: American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 573–80.
4. André T. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2020 Dec 3;383(23):2207–18.
5. Jung J et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry. J Pathol Transl Med. 2017 15;51(2):129–36.
6. Fujiyoshi K et al. High concordance rate of KRAS/BRAF mutations and MSI-H between primary colorectal cancer and corresponding metastases. Oncol Rep. 2017;37(2):785–92.
7. Haraldsdottir S, Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. Fam Cancer. 2016 14;15(2):253–60.
8. Evrard C et al. Heterogeneity of Mismatch Repair Status and Microsatellite Instability between Primary Tumour and Metastasis and Its Implications for Immunotherapy in Colorectal Cancers. Int J Mol Sci. 2022 1;23(8).
9. He WZ et al. Comparison of Mismatch Repair Status Between Primary and Matched Metastatic Sites in Patients With Colorectal Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(10):1174–83.
10. Yaeger R. Heterogeneity in microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: Mechanisms and clinical implications. Vol. 17, JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press; 2019. p. 1263–4.