

# ANÁLISIS DE LA VÍA DE LOS GENES DE REPARACIÓN EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

Autores: P Pérez Segura<sup>1</sup>, M Zurera Beriaga<sup>2</sup>, T Caldés Llopis<sup>3</sup>, I Díaz Millán<sup>1</sup>, H Olivera Pérez-Frade<sup>1</sup>, S Cabezas Camarero<sup>1</sup>, J Sanz Ortega<sup>4</sup>, M de la Hoya Mantecón<sup>3</sup>, E Díaz-Rubio<sup>1</sup>.

Filiación: 1. S<sup>o</sup> Oncología Médica. Hospital Universitario (HU) Clínico San Carlos, Madrid; 2. Estudiante Medicina. Universidad Complutense de Madrid; 3. Laboratorio Oncología Molecular. S<sup>o</sup> Oncología Médica. HU Clínico San Carlos, Madrid; 4. S<sup>o</sup> Anatomía Patológica. Hospital Universitario (HU) Clínico San Carlos, Madrid.

P. DIGITAL  
P DIG27

## Introducción

El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) es un trastorno de herencia autosómico dominante causado por mutaciones germinales en los genes de reparación del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Constituye la formas más frecuente de cáncer colorrectal hereditario; sin embargo, la incidencia de cáncer de endometrio en pacientes con este síndrome es igual o superior, presentándose en más del 50% de las mujeres como primera neoplasia.

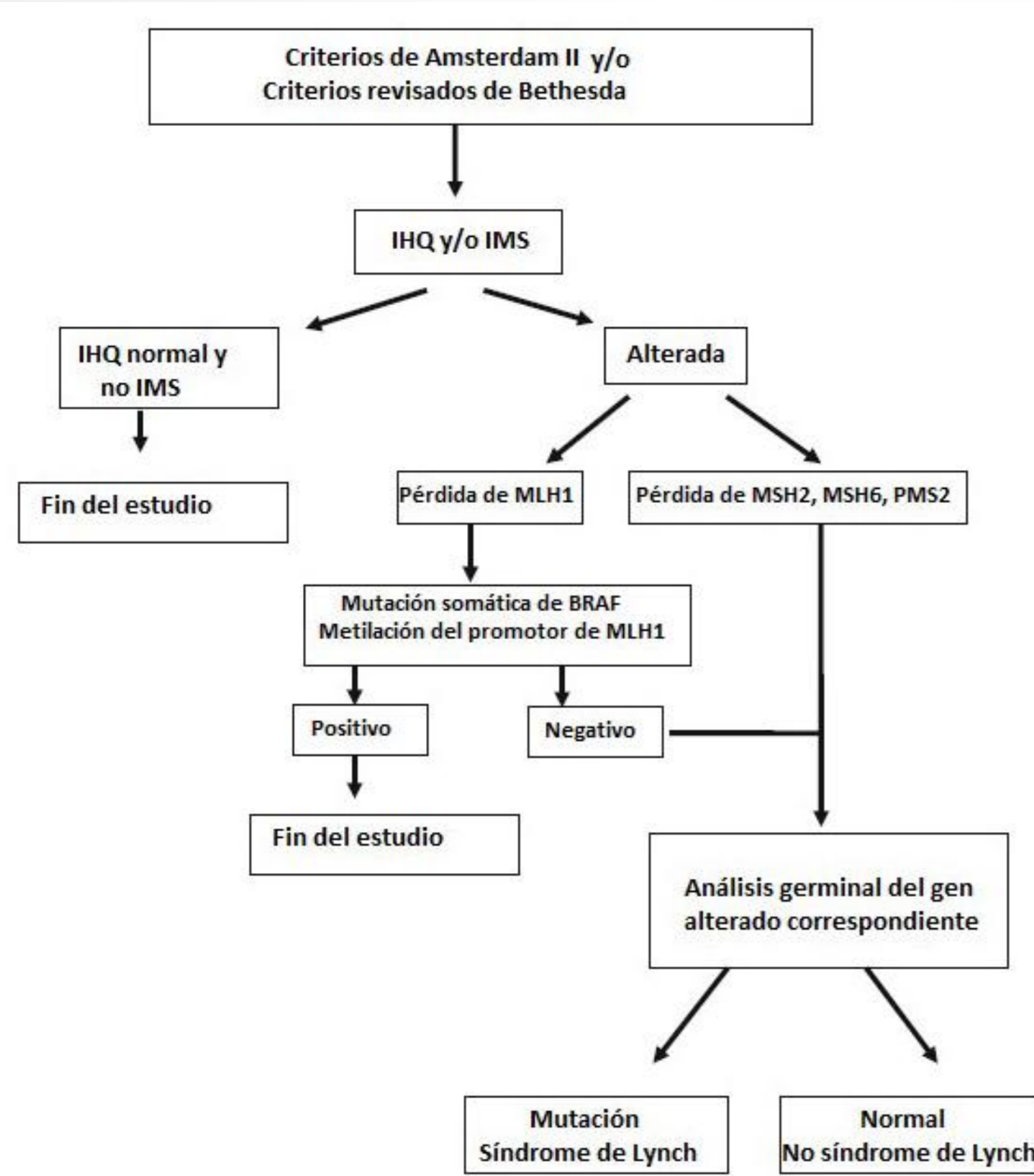
**Objetivo:** evaluar la utilidad del análisis inmunohistoquímico como método de cribado molecular de mutaciones en los genes reparadores del ADN y analizar qué variables clínicas e histopatológicas están relacionadas con la pérdida de expresión proteica.

## Material y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo analítico sobre una serie de 61 pacientes, diagnosticadas de cáncer de endometrio, no seleccionadas por edad ni criterios clínicos, a las que se les realizó análisis inmunohistoquímico como cribado inicial. En los casos que mostraron pérdida de expresión proteica se llevó a cabo análisis de inestabilidad de microsatélites y análisis germinal de los genes reparadores. En aquellos en los que se obtuvo pérdida de expresión proteica en MLH1, se determinó la mutación V600E en BRAF y/o el estado de metilación del promotor de MLH1.

## Resultados

Se hallaron un total de 19 casos (31.1%) que mostraron pérdida de expresión proteica para alguno de los genes reparadores. Se encontró una mutación patogénica en MSH6 (1.64%) y una variante sin clasificar en MLH1 (1.64%). Ninguna de las variables clínicas e histopatológicas analizadas mostraron una asociación significativa con la alteración inmunohistoquímica.



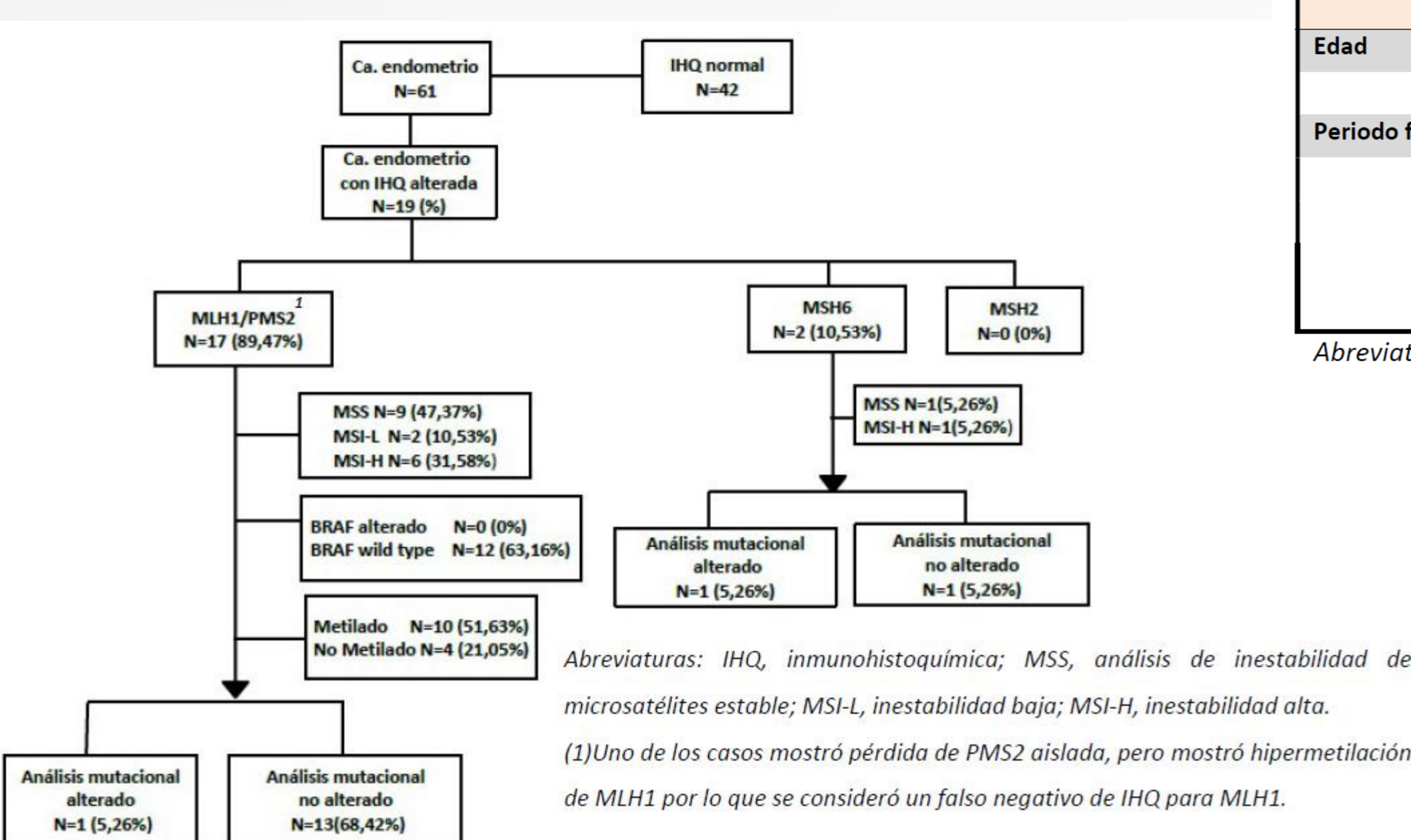
Abreviaturas: IHQ, inmunohistoquímica; IMS, inestabilidad de microsatélites

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS			FACTORES TUMORALES		
	Nº casos	%		Nº casos	%
<b>IMC</b>			<b>TNM</b>		
<25	16	36,4%	T1a	38	62,3%
≥25	28	63,6%	T1b	15	24,6%
<b>Paridad</b>			T2	5	8,2%
Sí	45	73,8%	T3a	2	3,3%
No	16	26,2%	T3b	1	1,6%
<b>Tensión arterial</b>			T4	0	0%
<140/90	36	60%	N0	56	91,8%
≥140/90	24	40%	N1	5	8,2%
<b>Hipotiroidismo</b>			N2	0	0%
Sí	9	14,8%	M0	60	98,4%
No	52	85,2%	M1	1	1,6%
<b>Terapia hormonal sustitutiva</b>			<b>FIGO 2009</b>		
Sí	5	8,2%	IA	38	62,3%
No	56	91,8%	IB	12	19,7%
<b>Tamoxifeno</b>			II	4	6,6%
Sí	1	1,6%	IIIA	1	1,6%
No	60	98,4%	IIIB	1	1,6%
<b>2º tumor primario</b>			IIIC1	4	6,6%
Sí	16	26,2% (100%)	IIIC2	0	0%
Ca. colon	2	3,3% (12,5%)	IVA	0	0%
Ca. mama	9	14,8% (56,6%)	IVB	1	1,6%
Otros ginecológicos	2	3,3% (12,5%)	<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>		
Otros	3	4,9% (18,8%)	G1	29	47,5%
No	45	73,8%	G2	16	26,2%
<b>Criterios Amsterdam II</b>			G3	15	24,6%
Sí	2	3,3%	<b>HISTOLOGÍA</b>		
No	59	96,7%	A. endometrioide	54	88,5%
<b>Criterios Bethesda</b>			A. seroso	1	1,6%
Sí	12	19,7%	A. células claras	3	4,9%
<3 criterios	12	19,7%	A. mixto	2	3,3%
≥3 criterios	0	0%	Ca. escamoso	1	1,1%
No	49	79,3%	<b>LOCALIZACIÓN</b>		
<b>Media</b>	<b>DE</b>		Istmo	5	8,8%
57,93	9,26		Cuerpo	23	37,7%
<b>Periodo fértil</b>			Fundus	12	19,7%
37,43	9,99		Istmo y cuerpo	3	4,9%
			Cuerpo y fundus	8	13,1%
			Istmo, cuerpo y fundus	1	1,6%

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar.

FACTORES	IHQ normal	IHQ alterada	Significación (P)	Estable	Inestable	Significación (P)	No mutación	Mutación	Significación (P)
<b>IMC</b>			0,914			1,00			0,945
<25	13 (41,3%)	3 (18,8%)		3 (30%)	2 (40%)		1 (11,1%)	1 (50%)	
≥25	18 (58,1%)	10 (79,5%)		7 (70%)	3 (60%)		8 (88,9%)	1 (50%)	
<b>Paridad</b>			0,224			0,657			1,00
No	9 (21,4%)	7 (36,8%)		4 (28,6%)	4 (44,4%)		5 (35,7%)	1 (50%)	
Sí	33 (78,6%)	12 (63,2%)		10 (71,4%)	5 (55,6%)		9 (64,3%)	1 (50%)	
<b>TIA</b>			0,257			0,680			0,467
Ta<140/90	27 (65,5%)	9 (47,4%)		8 (57,1%)	4 (44,4%)		6 (42,9%)	2 (100%)	
Ta≥140/90	14 (34,1%)	10 (52,6%)		6 (42,9%)	5 (55,6%)		8 (57,1%)	0 (0%)	
<b>2º Tumor primario</b>			0,013			1,00			1,00
No	27 (64,3%)	18 (94,7%)		13 (92,9%)	8 (88,9%)		13 (92,9%)	2 (100%)	
Sí	15 (35,7%)	1 (5,3%)		1 (7,1%)	1 (11,1%)		1 (7,1%)	0 (0%)	
<b>Criterios Amsterdam II</b>			0,530			0,391			0,125
Sí	41 (97,6%)	18 (94,7%)		14 (100%)	8 (88,9%)		14 (100%)	1 (50%)	
No	1 (2,4%)	1 (5,3%)		0 (0%)	1 (11,1%)		0 (0%)	1 (50%)	
<b>Criterios Bethesda</b>			0,489			0,343			1,00
No	35 (83,3%)	14 (73,7%)		12 (85,7%)	6 (66,7%)		10 (71,4%)	2 (100%)	
Sí	7 (16,7%)	5 (26,3%)		2 (14,3%)	3 (33,3%)		4 (28,6%)	2 (100%)	
<b>Localización</b>			0,490			0,209			0,257
No istmo	28 (77,7%)	15 (93,8%)		11 (91,7%)	6 (65,7%)		10 (90,9%)	2 (100%)	
Istmo	8 (22,3%)	1 (6,3%)		1 (8,3%)	1 (14,3%)		1 (9,1%)	0 (0%)	
<b>Estadio FIGO</b>			0,674			0,712			0,712
I/II	37 (88,1%)	17 (89,5%)		12 (85,7%)	9 (100%)		12 (85,7%)	2 (100%)	
III/IV	5 (11,9%)	2 (10,5%)		2 (14,3%)	0 (0%)		2 (14,3%)	0 (0%)	
<b>Grado</b>			0,584			0,431			0,710
G1	18 (42,9%)	11 (57,9%)		8 (57,1%)	5 (55,6%)		7 (50%)	1 (50%)	
G2	11 (26,2%)	5 (26,3%)		4 (28,6%)	1 (11,1%)		4 (28,6%)	1 (50%)	
G3	12 (28,6%)	3 (15,8%)		2 (14,3%)	3 (33,3%)		3 (21,4%)	0 (0%)	
<b>Histología</b>			0,624			0,253			0,242
No endometrioide	5 (11,9%)	2 (10,5%)		3 (21,4%)	0 (0%)		1 (7,1%)	1 (50%)	
Endometrioide	37 (88,1%)	17 (89,5%)		11 (78,6%)	9 (100%)		11 (78,6%)	1 (50%)	
<b>Edad (media)</b>	42 (68,2)	19 (97,5)	0,819	14 (85,8)	9 (99)	0,595	14 (88,0)	2 (85,5)	0,484
<b>Periodo fértil (media)</b>	42 (68,2)	19 (97,5)	0,137	14 (85,8)	9 (99)	0,797	14 (88,7)	2 (88,5)	0,201

Abreviaturas: IHQ, inmunohistoquímica; TIA, tensión arterial; IMC, índice de masa corporal. Se ha aceptado como estadísticamente significativo un valor p<0.05.



Abreviaturas: IHQ, inmunohistoquímica; MSS, análisis de inestabilidad de microsatélites estable; MSI-L, inestabilidad baja; MSI-H, inestabilidad alta.  
(1) Uno de los casos mostró pérdida de PMS2 aislada, pero mostró hipermetilación de MLH1 por lo que se consideró un falso negativo de IHQ para MLH1.

## Conclusión

Aunque la muestra es pequeña, el análisis rutinario de la vía de los genes reparadores de todos los cánceres de endometrio diagnosticados de forma habitual en un centro terciario no parece ser eficiente. Se necesitaría incrementar la muestra para confirmar estos resultados.