



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**Prevalencia de dMMR en tumores sólidos
avanzados (Colorrectales y No Colorrectales) en
una institución privada en México**

[TESIS]

QUE PARA OBTENER EL:
[TÍTULO DE ESPECIALISTA]
EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
Emilio Conde Flores

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
Daniel Motola Kuba

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
Maritza Ramos Ramírez
Luis Antonio Cabrera Miranda
Gabriela Alvarado Luna

[Ciudad de México a 12 de septiembre 2022]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	3
2. Metodología	5
2.1 Población	5
2.2 Estadística	6
3. Resultados	6
4. Discusión de Resultados	7
5. Conclusiones.....	9
6. Bibliografía Consultada.....	9
7. Tablas y Gráficos	11

Prevalencia de dMMR en tumores sólidos avanzados (Colorectales y No Colorectales) en una institución privada en México

Emilio Conde-Flores¹. Daniel Escalera-Santamaría². Daniel Motola-Kuba³. Rita Dorantes-Heredia⁴. Carlos Izquierdo-Tolosa¹.

¹Residente de Oncología Médica. Hospital Médica Sur.

²Médico pasante de servicio social. Hospital Médica Sur. Centro Oncológico Integral.

³Oncología Médica. Tutor del Curso de Oncología en Médica Sur.

⁴Medico Adscrito del Servicio de Anatomía-Patológica en Médica Sur.

1. Introducción

Un indicador pronóstico y predictivo en cáncer simple y útil en cualquier tumor son los mecanismos de reparación (MMR) proficiente (pMMR) o deficiente (dMMR), con un número de estudios confirmados, siendo el de mejor pronóstico el subgrupo de dMMR (1). Deficiencia en los mecanismos de reparación ocurre debido a mutaciones que codifican genes responsables de producir proteínas de mecanismos de reparación (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) que son responsables para reconocer y corregir errores en nucleótidos no coincidentes o mediante la metilación del promotor del gen MLH1. Estos errores en MMR conducen a la inestabilidad de microsatélites (MSI) debido a la acumulación de errores en los microsatélites de ADN (secuencias cortas repetitivas del ADN) (2). Inestabilidad microsatélital alta (MSI-H) o deficiencia en los mecanismos de reparación es observado en muchos tumores primarios (3), pero su frecuencia varía por el tipo de cáncer y estadio. Además de compartir el fenotipo mutado, los tumores de diferentes histologías con MSI-H comparten características histopatológicas comunes, incluyendo células linfocíticas y otras células inmunitarias, histología medular e histología pobremente diferenciada (4).

Para identificar tumores con dMMR, pruebas simples como la prueba de MSI (5) y por inmunohistoquímica (IHQ) se aplican con frecuencia para identificar las proteínas de MMR.

La incidencia de MSI-H o dMMR se ha determinado en gran medida en pacientes sometidos a tratamientos curativos a resección y se ha informado que aproximadamente la incidencia es del 30% para cáncer de endometrio, 20% para cáncer gástrico y menos del 5% para muchos otros tumores (7). La tasa de MSI aparece más baja en el contexto metastásico, con una prevalencia del 5% en cáncer colorrectal MSI-H. (3)

En un estudio de datos del mundo real sobre el estado de MSI basado en datos de pruebas de MSI realizadas en pacientes con tumores sólidos no resecables o metastásico realizados con el conjunto de datos de MSI más grande de Asia (26, 237 muestras), la frecuencia de MSI-H en todos los casos fue de 3.72%. La frecuencia de MSI-H por género fue aproximadamente de 1.8 veces más alto para pacientes del sexo femenino (4.75%) que pacientes del sexo masculino (2.62%), pero cuando la frecuencia fue calculada excluyendo cáncer de endometrio, fue de 3.2%, similar a la frecuencia visto en pacientes masculinos. (8)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en México, en el que la determinación de dMMR con inmunohistoquímica se realizó prospectivamente en 202 pacientes que presentaban consecutivamente con cáncer colorrectal (CCR) por primera vez, 43 (21.3%) casos mostraron dMMR. La única característica clinicopatológica asociada con dMMR fueron la localización en el colon derecho y la presencia de una historia familiar de cáncer. En un análisis multivariado, la sola presencia de un tumor en colon derecho fue asociado con dMMR (OR 5.8) (9). En otro estudio cuyos objetivos fueron evaluar anomalías en MMR en tumores colorrectales de mexicanos menores a 50 años, los tejidos colorrectales fijados en parafina de 47 pacientes con datos disponibles de datos demográficos/clínicos estudiados por IHQ para MLH1/MSH2, qPCR con secuenciación específica para mutación para BRAF V600E, y PCR convencional (5 marcadores) para análisis por MSI. El estudio encontró 42.6% casos con dMMR (10). En un estudio de Luévano González et al. cuyo objetivo fue determinar si la edad es un factor de riesgo, para la expresión defectuosa de proteínas MMR y mutaciones en BRAF en su población, ellos encontraron una asociación entre la edad joven y defecto en la expresión de MMR. (11)

Actualmente, MSI-H, o pérdida de la expresión de proteínas reparadoras de errores de emparejamiento, junto con la expresión de PD-L1 son biomarcadores utilizados

para reducir el número de pacientes que se espera que respondan a inhibidores del punto de control inmunitario (12). La FDA (Food and Drug administration) aprobó pembrolizumab el 23 de mayo del 2017, para el tratamiento de pacientes con tumores irresecables o metastásicos, MSI-H o dMMR que han progresado a un tratamiento previo y no tienen opciones terapéuticas alternativas satisfactorias y para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR y progresores a fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan (13). Después el 29 de junio 2020, FDA aprobó pembrolizumab como primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal irresecables con MSI-H o dMMR (14).

Debido a que la MSI-H/dMMR es un biomarcador predictivo del tratamiento de inmuno-oncología y su frecuencia varia y depende del tipo de tumor y estadio; es necesario entender mejor la prevalencia en México y su comportamiento para informar el paradigma del examen clínico, acceso a la prueba y tratamiento. Con el estudio, se proporcionará la frecuencia de esta mutación en la población mexicana, así como también las características clínicas y patológicas de los pacientes con estas alteraciones (dMMR).

2. Metodología

2.1 Población

Estudio retrospectivo descriptivo de 222 pacientes de un hospital privado en la Ciudad de México, Medica Sur, miembro de la red de hospitales de la Mayo Clinic Care Network. La base de datos fue completamente electrónica. Las muestras de los pacientes debían ser de pacientes ≥ 18 años al diagnóstico, con diagnóstico patológico/citológico de cáncer colorrectal, esofágica y endometrial diagnosticadas entre el 1ero de enero 2017 al 31 de mayo 2022 y con información de su estado de proteínas MMR por IHQ.

Las muestras empleadas fueron analizadas por IHQ, con un Kit comercial para detectar dMMR. (clona para inmunohistoquímica BioSb®: G168-728-BioSb para MLH; RBT-MSH2-BioSb para MSH-2; EP49- BioSb para MSH-6; and EP51-BioSb para PMS-2).

Los objetivos primarios fueron la prevalencia de dMMR en cáncer colorrectal, esofágico y endometrial; prevalencia de dMMR por tipo de tumor y características de pacientes (edad, sexo, tumor primario/metástasis). Dentro del análisis se obtuvieron

datos demográficos de edad, genero, índice de masa corporal, estado de tabaquismo, comorbilidades, antecedentes heredofamiliares de 1er grado de cáncer.

2.2 Estadística

El análisis descriptivo inicial sirvió para describir las características del estudio, identificar sesgos de variables, determinar la normalidad y sugerir transformaciones apropiadas para las variables del estudio. Los valores atípicos, que parecieron errores se eliminaron antes de construir el conjunto de datos finales.

Las variables continuas fueron descritas con el número de pacientes con datos válidos y faltantes en media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. Dependiendo de las características de la variable, otros parámetros estadísticos, como cuartiles, rango intercuantílico, coeficiente de variación, etc. fueron añadidos. Para datos de distribución no Gaussiana, mediana y rangos intercuantiles fueron agregados. Intervalos de confianza fue calculado con estimados puntuales. Variables categóricas fueron descritas a través de frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico fue analizado por SPSS.

No se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra y el poder estadístico debido a la naturaleza observacional del estudio y no se intentó probar una hipótesis. Este enfoque incluyo todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección para estudio de la base de datos de médica Sur. Se estima un aproximado de 200 pacientes: 65% colorrectales y 35% no colorrectales (gástrico, esofágico y endometrial).

Los datos obtenidos en la base de datos se sometieron de acuerdo al formato de confidencialidad de datos del hospital y avalado por comité de ética interno.

3. Resultados

Se recabaron muestras de 222 pacientes, de los cuales solo se obtuvo información clínica completa de 153 pacientes. La edad media fue de 63 años (20-93 años), predominio sexo masculino en un 54.5%. Dentro de las características clínicas analizadas sólo el 11.8% tenía un grado de obesidad, seguido de sobrepeso en un 22.5% y la mayoría no tenía antecedente de tabaquismo en un 54%. De los pacientes con tabaquismo, solo el 11.3% tenía un IT >20. En antecedentes heredofamiliares a cáncer, el 50.7% tenía antecedentes de cáncer, siendo más frecuente el gastrointestinal en un 30.3%, seguido de ginecológico en un 11.8%. El 59.9% tenía 1

comorbilidad y el 16.4% > 1 comorbilidad; dentro de las cuales la predominante fueron las comorbilidades cardiovasculares (40.2%), seguido de comorbilidad endocrinológica (30.2%) y menos frecuente las renales en 1.3%.

Respecto a las variables del tumor, el 65% fueron tumores colorrectales y en 35% no colorrectales (13.1% Endometrio, 10.4% Gástrico, 7.2% esófago y 4.1% recto). La histología predominante fue adenocarcinoma en un 95.5% y el grado histológico fue moderado (G2) en un 71.2%. El estadio inicial de la enfermedad fue en un 36% ECI-II, 20.5% ECIII 21.6% y metastásico en un 26.6%; con variaciones en los estadios avanzados a la recolección de datos, siendo mayor hasta en un 47.7% en estadio Clínico IV. El sitio más frecuente fue en el hígado con un 16%, seguido de ganglionar no regional.

Respecto a tumores colorrectales la localización más frecuente es del lado derecho en un 39.5% y el 27% del lado izquierdo.

La mayoría de los tumores colorrectales y no colorrectales tuvieron estabilidad microsatélital en un 87.8% e inestables en un 12.2%. De los pacientes con inestabilidad el más frecuente la inestabilidad de MLH1 en un 9%, seguido de 7.2% de PMS2 y menos frecuente MSH2 en un 3.5%. Sin embargo, al momento de realizar un análisis por subgrupo, no hubo diferencia en la inestabilidad microsatélital entre el lado derecho y el lado izquierdo (14 y 11% respectivamente).

En los tumores de acuerdo a colorrectales vs no colorrectales, la mayoría de inestabilidad microsatélital fue en colorrectal en un 8.5% y en no colorrectales en un 3.6%; de los cuales endometrio fue en un 1.8% y resto <1%.

En el análisis de los pacientes que tuvieron inestabilidad microsatélital la edad media fue de 63 años (27-84 años), predominio masculino en un 57%, grado de obesidad en un 23%, tabaquismo positivo 7.6% con un índice tabáquico de 10-20 del 68%, sin antecedentes familiares de cáncer en un 38.5%. Dentro de las características del tumor el 69% era colorrectal y 31% no colorrectal (15.4% endometrio, 7.7% gástrico y en menor frecuencia recto y esófago con 3.3%). La mayoría de los tumores se encontraban en estadio clínico III o IV con similar porcentaje al momento de la recolección de datos (34 y 38%).

4. Discusión de Resultados

A partir de los resultados del Keynote 164 y 158 en donde se evaluó el tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab) en pacientes con inestabilidad microsatélital o deficiencia en mecanismo de reparación en tumores colorrectales y no colorrectales respectivamente, con tasas de respuesta de 33% y medianas de supervivencia global de 13 meses, se ha optado en realizar estudios que nos permitan mayor entendimiento de este biomarcador a la hora de determinar el tratamiento en pacientes con metástasis y saber las características que tienen estos pacientes y que los hacen susceptibles a la respuesta a dicho tratamiento.

La mayoría de información que se tiene es de tumores colorrectales. Datos de un estudio en pacientes hispanos en el 2010 (Albert de la Chapelle et. al), el género predominante fue femenino en 41.1% con una edad de 57 años, en comparación con el estudio, donde el predominio fue en hombres en un 57.6%, pero similar media de edad de 63 años. Datos de la población general reportó algún grado de sobrepeso u obesidad en un 22 y 11%; existiendo en la población con inestabilidad microsatélital hasta un 7.6% y 5.2% respectivamente, siendo menor a lo reportado en un estudio en pacientes con cáncer colorrectal de Frank A. Sinicropo en el 2011, que fue hasta del 16.2%. La mayoría presentó comorbilidades principal cardiovascular y endocrinológico; de origen metabólico. Por último, otro factor de riesgo frecuente fue tabaquismo, llegando a una intensidad >20 del 11.3%.

Características del tumor en población general la prevalencia fueron tumores colorrectales en un 65% y no colorrectales en un 35%, siendo frecuente los tumores en endometrio en un 13.1% y en menos frecuencia recto 4.1%. La histología frecuente fue adenocarcinoma en un 95%, grado 2 en un 71.2% y estadios tempranos en un 36% inicial con una mayor incidencia a metastásico en un 47.7%, con metástasis principal a hígado en un 16%. Respecto a la población con inestabilidad microsatélital las características del tumor fueron similares, siendo más frecuente colorrectales en un 69.2% y menos frecuente rectal y esófago en 3.8%, con histología frecuente adenocarcinoma y grado 2; sin embargo, concuerda ser más prevalente desde la etapa inicial hasta la recolección de datos en estadio clínico IV en un 34.7%. Comparado con reportes de ASCO 2009, cuyos resultados eran mayores en estadios tempranos ECII y ECIII. Además, la prevalencia de inestabilidad fue similar de acuerdo a datos del Keynote 158 y 164.

Dentro de los pacientes con inestabilidad microsatélital, la frecuencia fue del 12% similar a estudios de Keynote 158 y 164. Siendo más frecuente MLH1 y PSM2, concordando con estudios de inestabilidad microsatélital colorrectal. Además, concuerda con la lateralidad colorrectal, siendo más frecuente del lado derecho.

5. Conclusiones

Aunque no fue un estudio de correlación respecto a los factores clínicos, epidemiológicos y patológicos con la inestabilidad microsatélital, es importante conocer la población de pacientes que se tienen en el hospital; resaltando características similares a la literatura, excepto el género que fue de predominio en hombres y estadios clínicos avanzados. Sin embargo, el resto concuerda con ser en edades entre los 60-65 años de edad, histología moderada, adenocarcinoma, predominio en tumores colorrectales de lateralidad derecha, asociados a tabaquismo y sobrepeso.

Es de crucial importancia proseguir con estudios en población mexicana, no solo de las características poblacionales, sino también de las co mutaciones que pudiera existir en población mexicana; ya que en la literatura se ha visto asociado a RAS y BRAF.

6. Bibliografía Consultada

- 1. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006; 24(15):2359-67.**
- 2. Flaherty KT, Le DT, Lemery S. Tissue-Agnostic Drug Development. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2017; 37:222-30.**
- 3. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science (New York, NY). 2017; 357(6349):409-13.**
- 4. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. N Engl J Med. 2017; 377(15):1409-12.**

5. Bando H, Okamoto W, Fukui T, Yamanaka T, Akagi K, Yoshino T. Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer science*. 2018; 109(11):3411-5.
6. Zhang L. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*. 2008; 10(4):301-7.
7. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nature medicine*. 2016; 22(11):1342-50.
8. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, Nakatani K, Aoki D, Kuwata T, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer science*. 2021;112(3):1105-13.
9. López-Correa PE, Lino-Silva LS, Gamboa-Domínguez A, Zepeda-Najar C, Salcedo-Hernández RA. Frequency of Defective Mismatch Repair System in a Series of Consecutive Cases of Colorectal Cancer in a National Cancer Center. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2018;49(3):379-84.
10. Guzmán A, Luévano-González A, Rojas-Martinez A, flores gutierrez jp, Guerrero J, Ibarra C, et al. Defective mismatch repair proteins and microsatellite instability in young Mexican patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:e14708-e.
11. Luévano-González A, Guzmán AQ, Ancer Rodríguez J, Ortiz López R, Rojas Martínez A, González Guerrero JF, et al. Analysis of DNA Mismatch Repair Proteins Expression and BRAF V600E Mutation in a Subset of Early- and Late-onset Colorectal Carcinoma Patients in Mexico. *Archives of Medical Research*. 2011; 42(6):457-62.
12. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2509-20
13. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors.

Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2019; 25(13):3753-8.

14. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of MSI-H/dMMR colorectal cancer. June 29, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumabfirst-line-treatment-msi-hdmmr-colorectal-cancer>

15. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang F. Microsatellite Instability: A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy. Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM. 2018; 26(2):e15-e21.

16. Nowak JA, Hornick JL. Molecular Evaluation of Colorectal Adenocarcinoma: Current Practice and Emerging Concepts. Surgical pathology clinics. 2016;9(3):427-39.

17. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2073-2087.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.

18. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2010 Mar;7(3):153-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.237. Epub 2010 Feb 9.

19. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. Cancer Treat Rev. 2021 Apr;95:102175. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175. Epub 2021 Mar 1.

20. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, Imai K, Itoh F. Microsatellite instability in cancer: a novel landscape for diagnostic and therapeutic approach. Arch Toxicol. 2020 Oct;94(10):3349-3357. doi: 10.1007/s00204-020-02833-z. Epub 2020 Jul 6.

7. Tablas y Gráficos

Tabla 1.1 Características de la población	
VARIABLE	PORCENTAJE
Edad	63 años (20-93 a)
Sexo (%)	
Femenino	45.5
Masculino	54.5

Índice de Masa Corporal (kg/m²)	
Peso Normal (<25 kg/m²)	36
Sobrepeso (25-29 kg/m²)	23.9
Obesidad grado I (30-34 kg/m²)	9
Obesidad grado II (35-40 kg/m²)	3.2
Antecedentes Familiares de Cáncer (1^a grado) (%)	
Si	50.7
No	49.3
Tabaquismo (%)	
Negado	54
Actual	12
Antecedente	34
AHF (%)	
Si	50.7
No	49.3

Tabla 1.2 Características oncológicas	
Tumor Primario (%)	
Colorrectal	65.3
No colorrectal	34.7
Recto	4.1
Esófago	7.2
Gástrico	10.4
Endometrio	13.1
Histología (%)	
Adenocarcinoma	95.5
Epidermoide	1.8
Otros	2.7
Grado Histológico (%)	
G1	11.4
G2	71.2
G3	17.4
Estadio Inicial (%)	

ECI-II	36
ECIII	21.6
ECIV	26.6
No reportado	15.8
Estadio Actual (%)	
ECI-II	28.8
ECIII	21.6
ECIV	47.7
No reportado	2.3
MSS (%)	
Si	88.3
No	11.7
MSH2	2.7
MSH6	4.5
MLH1	9
PMS2	7.2

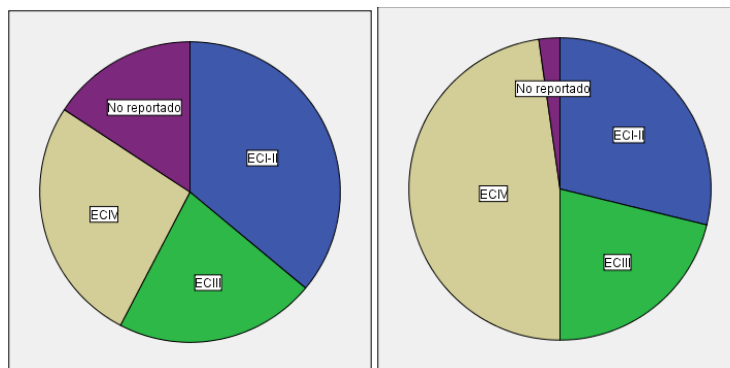


Figura 1. Etapas Clínicas iniciales (Imagen A) y a la recolección de datos (Imagen B) de la población general.

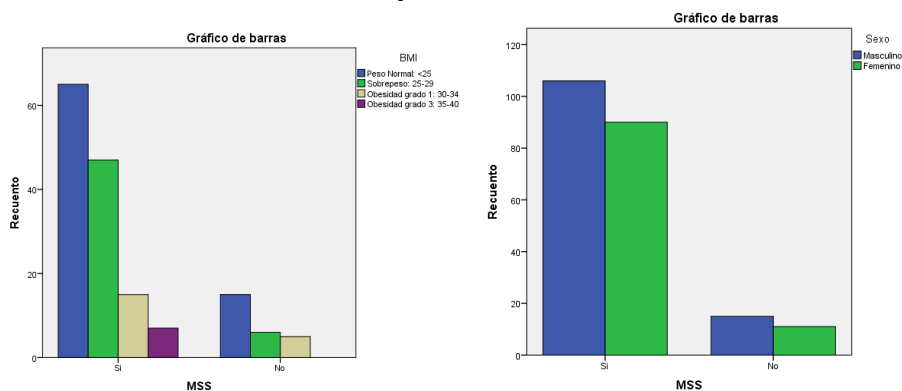


Figura 2. BMI y Género en pacientes con estabilidad e inestabilidad microsatélital

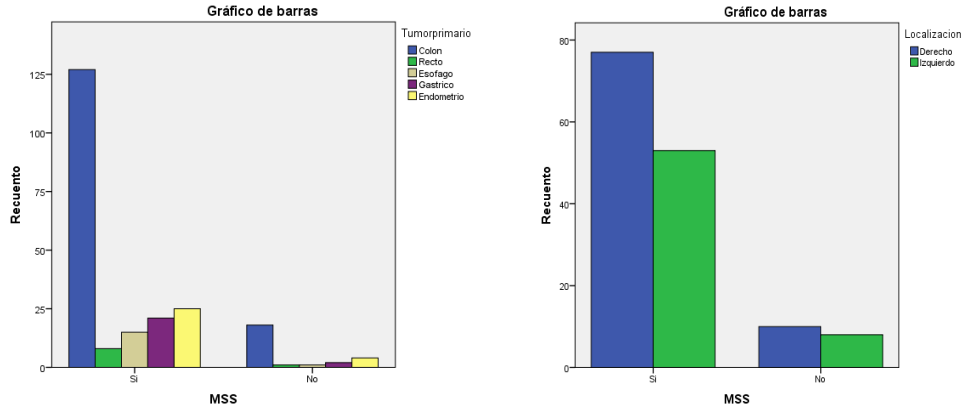


Figura 3. Tumor Primario y Lateralidad del colon de acuerdo a estabilidad e inestabilidad MSS

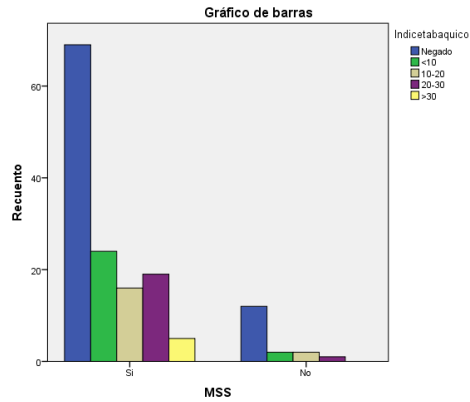


Figura 4. Índice tabáquico en pacientes con MSS o Inestabilidad MS

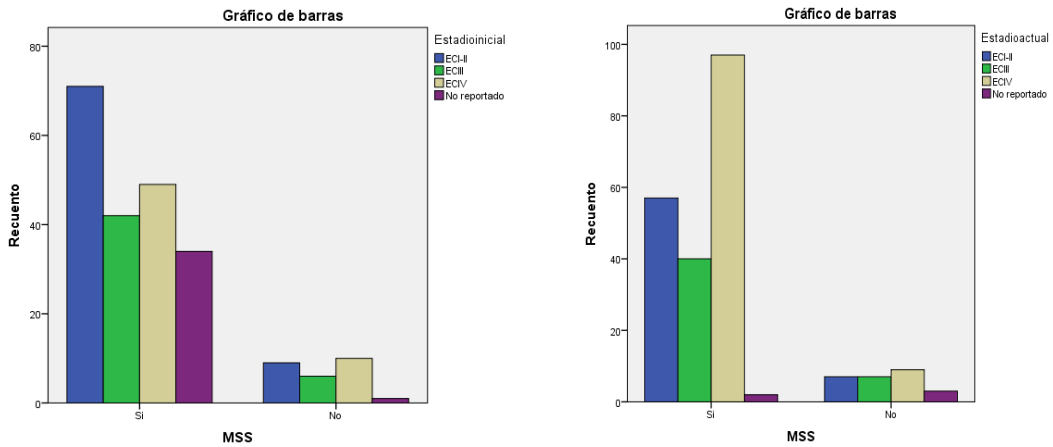


Figura 5. Estadio Clínico inicial y a la progresión en pacientes con inestabilidad MSS.