



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

## Expressão imunoistoquímica de MLH1 e MSH2 e instabilidade de microssatélites

Maria Dierley

Departamento de Anatomia Patológica, Hospital do Câncer A.C. Camargo

### **Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability**

Lanza G, Gafa R, Maestri I, Santini A, Matteuzzi M, Cavazzini L.

Mod Pathol. 2002 Jul;15(7):741-9.

Detection of colorectal carcinomas with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) is clinically important for several reasons. Recent studies suggested that immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 expression is a rapid and accurate method for identifying large bowel tumors of the MSI-H phenotype. In this study, we evaluated by immunohistochemistry MLH1 and MSH2 protein expression in 132 MSI-H, 23 MSI-L (low-frequency MSI), and 150 microsatellite stable (MSS) colorectal adenocarcinomas. Loss of MLH1 or MSH2 expression was detected in 120 (90.9%) MSI-H carcinomas, whereas all MSI-L and MSS tumors showed normal expression of both proteins. Lack of MLH1 nuclear staining was observed much more often than absence of MSH2 nuclear staining (106 and 14 cases, respectively). Among MSI-H carcinomas, MLH1/MSH2 pattern of expression was significantly related to several clinical and pathological variables. In particular, MSI-H MLH1/MSH2-positive carcinomas were more often located in the distal colon, were more frequently classified as ordinary adenocarcinomas, and were more likely to be well or moderately differentiated, p53 positive, and <7 cm in diameter than were MLH1-negative and MSH2-negative carcinomas. In addition, MLH1-negative carcinomas were less common among patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) or suspected HNPCC and in the group of patients aged <50 years. Patients with MLH1-negative carcinomas more frequently died of disease than did patients with MLH1/MSH2-positive and MSH2-negative MSI-H tumors, but the difference was not statistically significant. The results of the present investigation strongly indicate that immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 expression is a practical and reliable method for the routine detection of the vast majority of MSI-H large bowel adenocarcinomas. Our data also point out that MSI-H MLH1/MSH2-positive colorectal carcinomas are characterized by distinctive pathological features.

Imunoistoquímica e  
Instabilidade de  
Microssatélites  
pg 1-3

Aviso  
pg 3



## GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

### Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43  
Aclimação São Paulo - SP  
CEP 01503-001

### E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

### Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

### Editor

Erika Maria M Santos

### Diretoria Presidente

Benedito Mauro Rossi

### Vice-Presidente

Gilles Landman

### Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

### Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

### Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

### Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

### Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

### Conselho Fiscal Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

### Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Moraes C Tiozzi

Milena J S F L Santos

A instabilidade de microssatélites (MSI) ocorre na maioria dos tumores de pacientes com HNPCC e em cerca de 15% dos tumores de pacientes sem história familiar. Os tumores MSH-H têm origem molecular diferente dos demais adenocarcinomas – são relacionados a mutações nos genes de reparo de DNA. Esses tumores apresentam características histopatológicas distintas: localização no cólon proximal, maior frequência de tumores indiferenciados e mucinosos, além de infiltração linfocítica intensa peritumoral e intratumoral.

MSI-H em pacientes com HNPCC é causada por mutações germinativas em um dos genes do sistema de reparo (MMR) do DNA. Em tumores esporádicos, MSI-H é causada principalmente pela inativação do gene *hMLH1* através da hipermetilação de seu promotor.

A inativação dos genes de reparo através de fenômenos genéticos ou epigenéticos é geralmente associada a perda da expressão da proteína correspondente.

Lanza et al avaliaram a expressão das proteínas MLH1 e MSH2 em tumores colorretais e correlacionaram com a presença de instabilidade de microssatélites. Além disso, procuraram estabelecer associação entre as características histopatológicas e a expressão proteica.

Foram analisados 724 amostras de adenocarcinomas colorretais ressecados entre 1988-1994 e 1999-2000. Em 614 tumores foram avaliados seis loci de microssatélites e em 110 foram analisados cinco marcadores. De acordo com o *International Workshop of Bethesda*, tumores foram classificados como MSI-H quando apresentaram instabilidade em mais de 30% dos loci analisados. A expressão das proteínas MLH1 e MSH2 foi avaliada através da imunoistoquímica. Tumores que apresentavam perda da expressão nuclear foram classificados como MLH1 e MSH2 negativos.

## Resultados

Dos 724 tumores, 133 (18,4%) foram classificados como MSI-H, 23 (3,2%) como MSI-L e 568 (78,4%) como MSS. Os tumores MSI-H ocorreram com maior frequência no cólon proximal.

A perda da expressão de MLH1 ou MSH2 foi observada em 120 (90,9%) dos 132 tumores com MSI-H. Do total de tumores com imunistoquímica negativa, 106 (80,3%) apresentavam perda de expressão de MLH1 e 14 (10,6%) apresentavam perda de expressão de MSH2. A associação entre a instabilidade de microssatélites e a expressão proteica dos genes de reparo está apresentada na Tabela 1.

Entre os tumores MSI-H, a expressão de MLH1 e MSH2 foi relacionada a características clínicas e patológicas:

- Tumores MLH1 ou MSH2 não expressos estavam localizados com maior frequência no cólon proximal
- Os tumores MLH1 não expresso apresentavam maiores dimensões.
- Tumores MLH1 não expresso eram tumores mais indiferenciados.
- Tumores MLH1 não expresso apresentaram maior frequência de ausência da expressão de p53 (o que indica funcionamento adequado da proteína), indicando outra via de carcinogênese.

Tabela 1 - Padrão de expressão imunistoquímica de MLH1/MSH2 e instabilidade de microssatélites em carcinomas colorretais.

MS	n	Padrão de Imunorreatividade, n (%)		
		MLH1 negativo	MSH2 positivo	MLH1/MSH2 positivos
MSI-H	132	106 (80,3)	14 (10,6)	12 (9,1)
MSI-L	23			23 (100)
MSS	150			150 (100)

### ATENÇÃO

Entraremos em recesso até 3 de fevereiro de 2004