



Caracterización molecular de biomarcadores para la indicación de inmunoterapia (PD-L1, Inestabilidad de Microsatélites y *Tumor Mutational Burden*) en una serie de carcinomas neuroendocrinos de pulmón.

Natalia Rodón¹, Carme Pubill^{1,2}, Yessica No Garbarino¹, Mar Soldado¹, Estefanía García³, Marta Ferrer³ y Xavier Puig^{1,2,4}.

¹BIOPAT. Biopatología Molecular SL, Grup Assistència. Barcelona. ² Histopat Laboratoris, S.L. Barcelona. Servicios de ³Oncología y ⁴Patología. SCIAS-Hospital de Barcelona, Grup Assistència. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la inmunoterapia, con tratamientos dirigidos a inhibir los puntos de control inmunitario, ha significado un cambio de paradigma en el abordaje terapéutico de las neoplasias sólidas. Los biomarcadores postulados para indicar este tipo de tratamiento han sido la expresión de PD-L1, la presencia de inestabilidad de microsatélites y la carga tumoral total (*Tumor Mutational Burden*, TMB) interpretada como el número de mutaciones detectadas por megabase de DNA analizado (mut/Mb). En el presente estudio se han analizado los tres biomarcadores descritos en una serie de carcinomas neuroendocrinos de pulmón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron las neoplasias neuroendocrinas de pulmón analizadas en nuestro centro entre los años 2019 y 2021. El diagnóstico morfológico incluyó el estudio por inmunohistoquímica de TTF-1 (Novocastra), cromogranina (Cell Marque), sinaptofisina (Cell Marque), INSM1 (Santa Cruz), PANK (Biolegend) y PD-L1 (Roche). El estudio molecular se realizó con dos paneles de NGS: uno de análisis de alteraciones en 52 genes a nivel de DNA y RNA (FOCUS. ThermoFisher); y un segundo panel para el análisis del TMB (OncoPrint TML. ThermoFisher). El estudio de inestabilidad de microsatélites se realizó mediante PCR y análisis de fragmentos de 13 marcadores (TrueMark MSI Assay. ThermoFisher).

RESULTADOS

Se incluyeron 26 tumores neuroendocrinos de pulmón (7,5% del total de neoplasias de pulmón estudiadas en el periodo indicado): Veintitrés de célula pequeña y 3 de célula grande. Ningún tumor fue negativo para sinaptofosina y cromogranina simultáneamente. Sólo 2 tumores presentaron expresión de PD-L1: un carcinoma neuroendocrino de célula pequeña y uno de célula grande, ambos casos con un patrón combinado de carcinoma escamoso, sin mutaciones detectables y un TMB de 11,1 y 4,2, respectivamente (Figura 1). En un caso no se obtuvieron resultados válidos de los paneles de NGS debido a la presencia de desaminación en el DNA extraído. Se detectaron mutaciones en los genes TP53, RB1, HNF1A, NOTCH1 y PTEN en el 68%, 20%, 12%, 12% y 8% de pacientes, respectivamente. Se detectaron mutaciones en 13 genes más con una frecuencia inferior al 4%. (Figura 2) No se detectó ninguna alteración a nivel de RNA. Ninguno de los tumores analizados presentó inestabilidad de microsatélites. El rango de valores de TMB fue de 0 a 13,1 mut/Mb con una media de 7,8 mut/Mb. Diez casos (40%) presentaron un TMB \geq 10 mut/Mb.

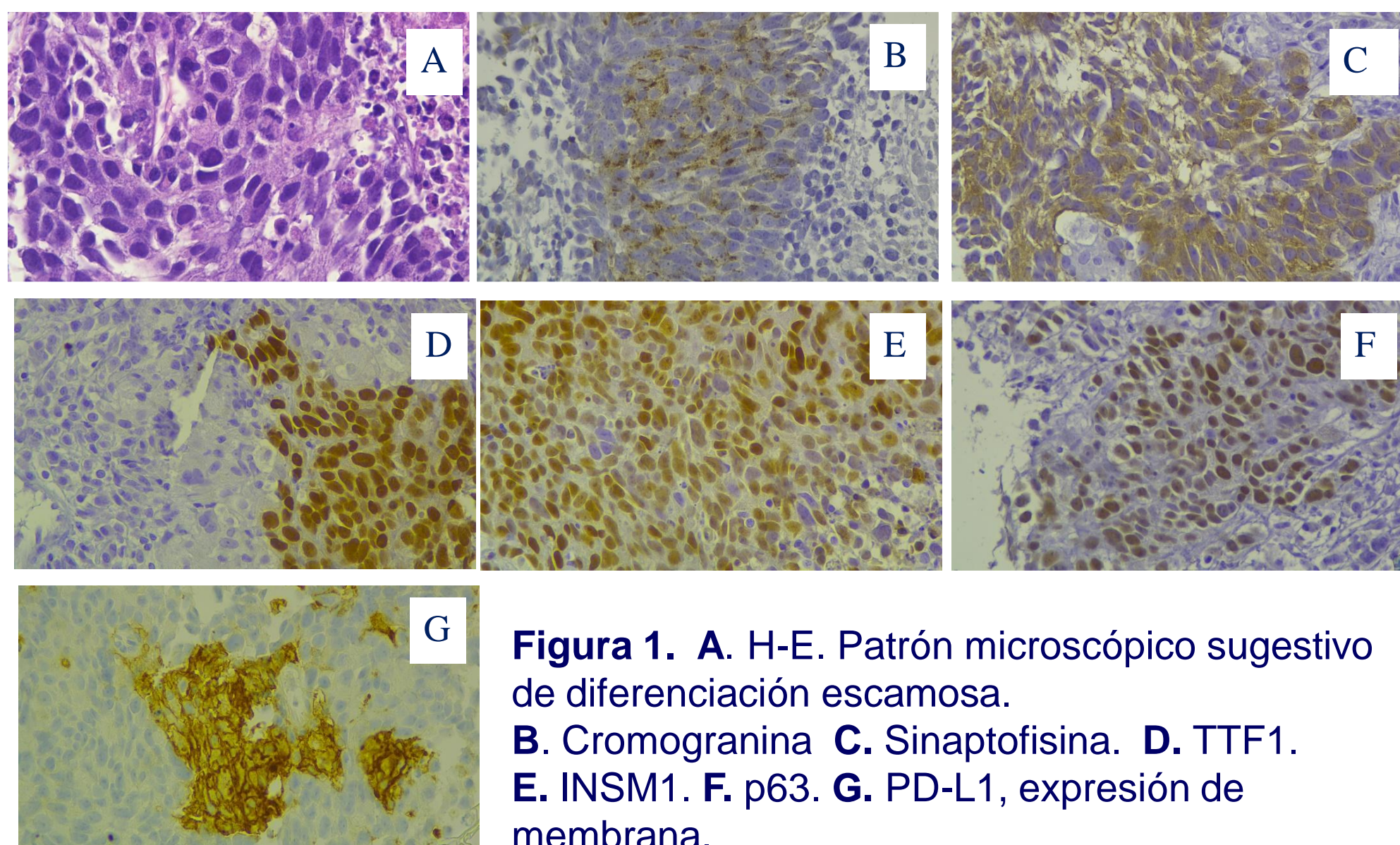


Figura 1. A. H-E. Patrón microscópico sugierente de diferenciación escamosa. B. Cromogranina C. Sinaptofisina. D. TTF1. E. INSM1. F. p63. G. PD-L1, expresión de membrana.

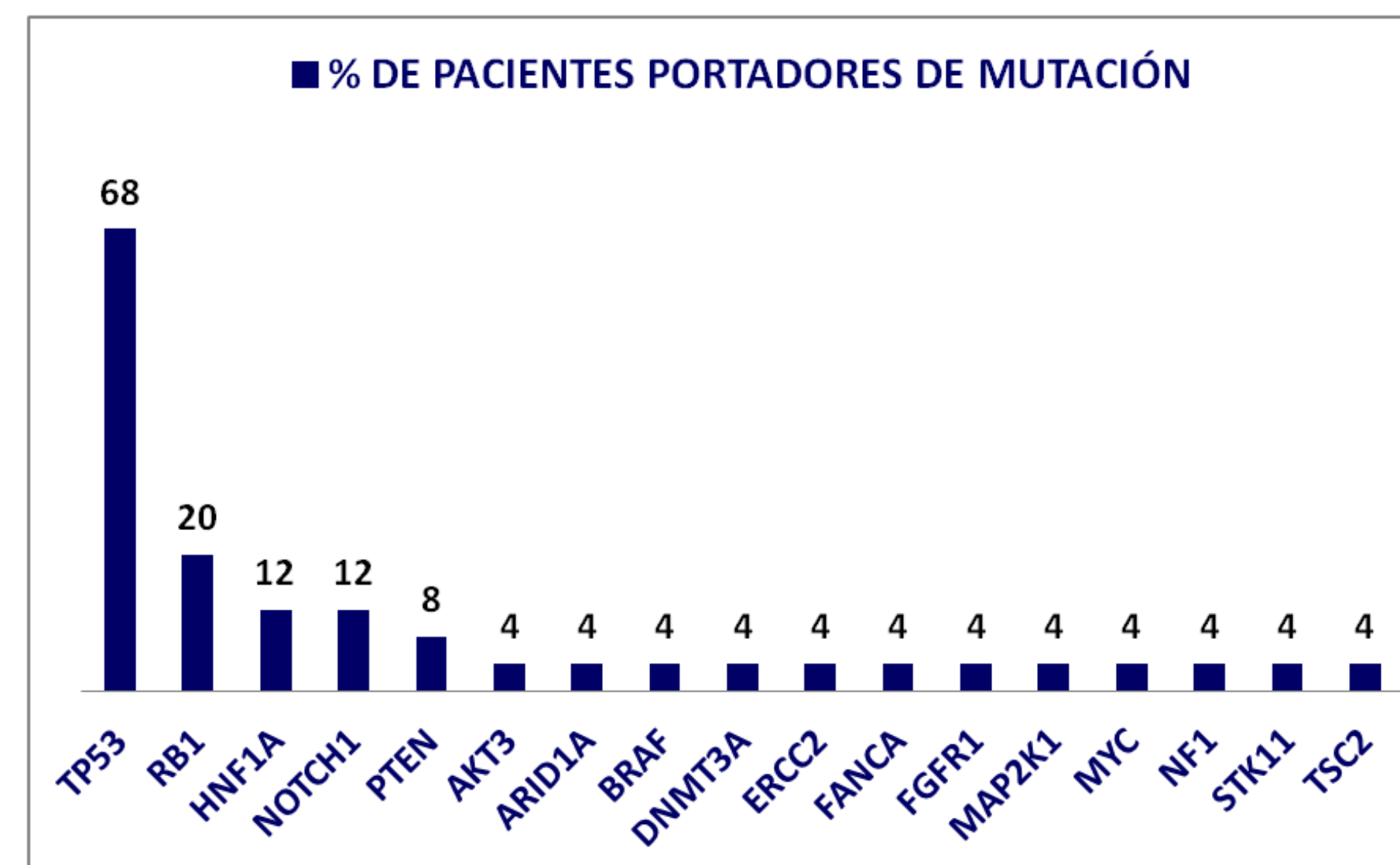


Figura 2. Genes y porcentaje de pacientes portadores de mutación.

CONCLUSIONES

- Las mutaciones de TP53 y RB1 son las más prevalentes.
- Ningún tumor presenta inestabilidad de microsatélites y sólo dos expresan PD-L1, ambos con componente escamoso asociado.
- El único biomarcador que puede predecir una posible respuesta a inmunoterapia es el TMB, indicándola en un 40% de los casos analizados.