

An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes

Marion J, Nadim F, Anne CB, et al.

Modern Pathology; <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00918-3>

要旨

【背景】 Mismatch repair (MMR)蛋白質は細胞複製中に生じる mismatch および小さな挿入・欠失を修復に関与する。MMR は特に microsatellite に影響し、MMR 欠損症 (MMR-D)はマイクロサテライト不安定性 microsatellite instability, MSI と呼ばれる反復長変化を引き起こす。

MMR-D の特定は、MSI分析あるいは4種の MMR 蛋白質 (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)の免疫組織化学検討によりなされ、MSI 分析では5種の microsatellite マーカーのうち2種が不安定性を示す MSI-H が MMR-D とされ、免疫組織化学的には MMR の発現異常がみられない MMR-proficient (MMR-P)と発現欠損のみられる MMR-D に分類される。結腸直腸癌 (CRC)においては MSI-H と MMR の機能的 heterodimer である MLH1/PMS2 あるいは MSH2/MSH6 の同時欠損 (以下、古典的 MMR-D)は比較的良く一致するが、他臓器では MSI 状態と MMR 表現型との間の不一致率が高いことが示されており、古典的 MMR-D とは異なるタイプの MMR 表現型 (以下、異常な MMR-D)が多く報告されているが、その意義は明らかとなっていない。そこで、異常な MMR-D の分類を提案し、臓器横断的な大規模コホートを用いて異常な MMR-D の頻度と臨床病理学的特徴を明らかとすべく本研究が行われた。

【方法】 2007年1月1日から2017年12月31日まで Toulouse 大学で行われた MMR universal screening がなされた症例のうち、分子生物学的データのそろった症例を用いた (Figure 1)。古典的 MMR-D 症例 (496例)は古典的 MMR-D かつ MSI-H 症例と定義され、その他は異常な MMR-D 症例 (89例)として定義され、4つの group に亜分類された。

- [1] PMS2 あるいは MSH6 の単独欠損
- [2] 古典的 MMR-D 表現型を呈するが MSI-L あるいは MSS
- [3] MMR は発現保持されるが、MSI-H あるいは MSI-L
- [4] [1]-[3]以外の異常な MMR 発現パターンを呈する症例

MSI 検査は5種の mononucleotide markers (BAT-25, BAT26, NR-21, NR-22, and NR-24)を用いて行われた。26例は FoundationOne による NGS 分析が行われ、こ

の場合 MSI-H は microsatellite マーカー変異>30%と定義され、TMB は、TMB-high \geq 20mut/ Mb、TMB-intermediate 6~19 mut / Mb、TMB-low \leq 5mut/ Mb の 3つのサブグループに分類された。

【結果】異常な MMR-D 症例は、3800 例中 89 例 (2.3%)、MMR-D 症例 585 例中 89 例 (15%)であった (Figure 1)。異常な MMR-D 症例の MMR 蛋白発現状態と MSI 分析結果の詳細は figure 3 と table 1 に示されている。古典的 MMR-D でありながら MSS である症例が 1.56% (古典的 MMR-D/MSI-H 496 例+異常 MMR-D 16 例中 8 例)存在し、逆に MMR-P でありながら、MSI-H である症例は MMR-P/MSS 症例 3215 例+MMR-P/MSI-H 例中 3 例(0.09%)であった。

異常な MMR-D 症例は、非 CRC 症例に有意に多く (CRC vs. 非 CRC = 13.1 vs. 33.6%)、遺伝性症候群も異常な MMR-D 症例に有意に多くみられた (古典的 MMR-D vs. 異常な MMR-D = 21.4% vs. 44.9%)。

異常な MMR-D-group 2 (古典的 MMR-D 表現型を呈する MSI-L あるいは MSS) は非 CRC 例に多くみられた (Figure 4A)。原発臓器毎の古典的 MMR-D と異常な MMR-D の比較では CRC は異常な MMR-D は 12.2%であるのに対し、非 CRC 消化器癌では 30.1%、子宮内膜癌では 23.8%と多くを占めていた (Figure 4B)。

異常な MMR-D 4 群の特徴は table 3 に示されている。Group 1 (PMS2 あるいは MSH6 の単独欠損)が異常な MMR-D 4 群中最も多く (60%)、うち 19%は MSS であった。Group 3 (MMR は発現保持されるが、MSI-H あるいは MSI-L)は異常な MMR-D 89 例中 5 例 (5.6%)を占めるのみであった。Group 4 の 86.7%は MSI-H であった。原発臓器における異常な MMR-D 各群の頻度は figure 5 に示されている。

Take Home Message

1. 臓器横断的にみた場合、MSI 分析と MMR 表現型の不一致 (異常な MMR-D) が 15%存在し、異常な MMR-D は非 CRC 症例に多い。
2. 古典的 MMR-D あるいは MMR-P と MSI 状態はほぼ一致するが、PMS2 あるいは MSH6 単独欠損例や clonal loss などの場合は、MSI 分析結果と一致しないことがある

Figure 1. Work flow.

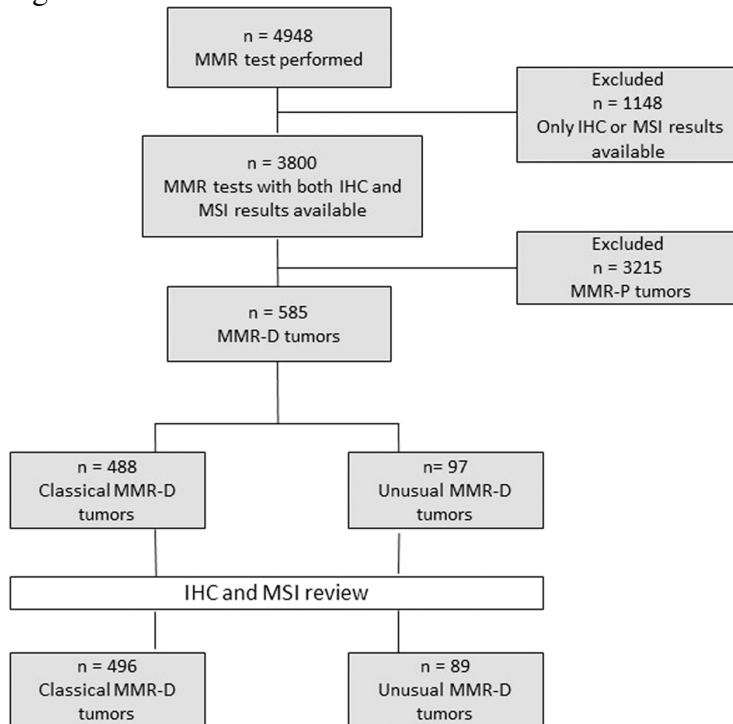
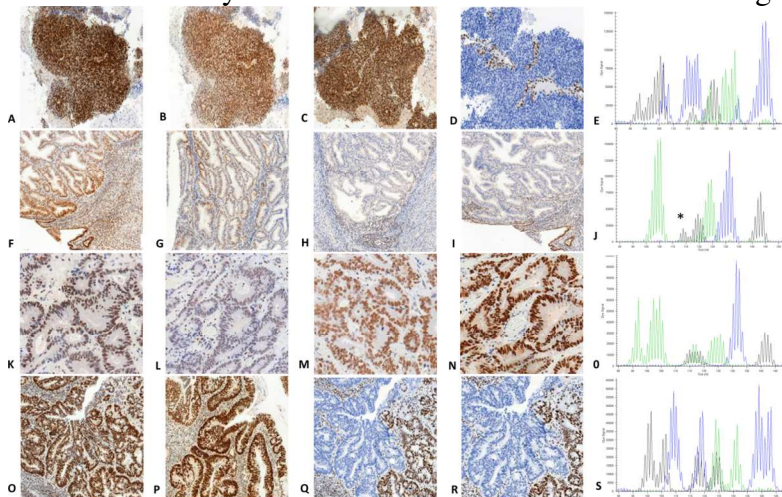


Figure 3. Representative images of MMR immunohistochemistry and microsatellite status assessed by MSI-PCR of each unusual MMR-D subgroup.



Line 1 illustrates a group 1 unusual MMR-D: endometrial carcinoma with retained expression of MLH1, PMS2, and MSH2 (A, B, C,) isolated loss of MSH6 (D) and MSI-High (instability at the five markers of Pentaplex-PCR) (E). Line 2 shows an endometrial carcinoma in subgroup 2 with retained expression of MLH1 and PMS2 (F, G), loss of both MSH2 and MSH6 proteins (H, I), and MSI-Low in tumor DNA (J) at Bat 26 microsatellite only (asterisk) (comparison with normal DNA not shown). Line 3 shows a group 3 unusual MMR-D: a colon cancer with retained expression of the four MMR proteins (K, L, M, N) but MSI-High (instability at three of five markers of Pentaplex-PCR) (O). Line 4 illustrates a group 4 unusual MMR-D: colon cancer in a patient with LS with MSH6 germline mutation, retained expression of MLH1 and PMS2 (O, P) but a clonal loss of expression of MSH2 and MSH6 (Q, R) and MSI-High (instability at the five markers of Pentaplex-PCR) (S).

Table 1 Classification of unusual MMR-D tumors according to MMR IHC profiles and MSI status.

IHC\MSI	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	All
	Isolated loss of PMS2 or MSH6	Classical loss of PMS2/MLH1 or MSH2/MSH6	MLH1/PMS2/MSH2/MSH6 retained	Other types of MMR protein loss	
MSI-high	43	Classical MMR-D	3	13	59
MSI-low	1	8	2	0	11
MSS	9	8	MMR-P	2	19
All	53	16	5	15	89

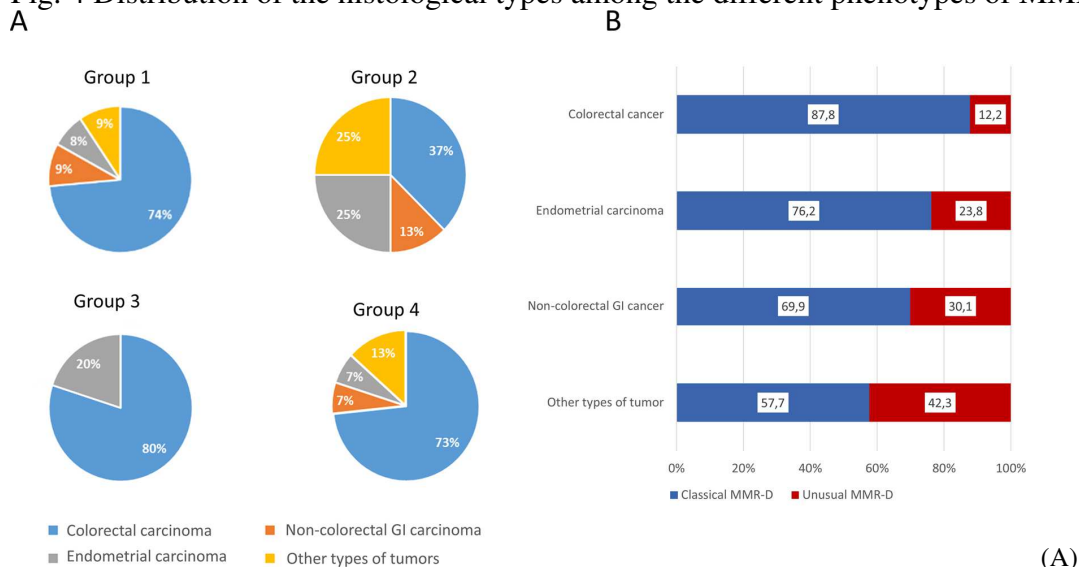
Table 2 Clinical characteristics of patients with unusual and classical MMR-D tumors.

Characteristics	Unusual MMR-D (n = 89)	Typical MMR-D (n = 496)	p
Mean age at diagnosis (years)	57.5	59.7	0.15
Gender (%)			
Female	57.3 (n = 51)	56 (n = 278)	0.83
Male	43.7 (n = 38)	44 (n = 218)	–
Histological type (%)			
Colorectal carcinoma	67.4 (n = 60)	86.9 (n = 431)	<0.001
Non-colorectal GI carcinoma	9 (n = 8)	3.6 (n = 18)	–
Endometrial carcinoma	11.2 (n = 10)	6.5 (n = 32)	–
Other tumors	12.4 (n = 11)	3 (n = 15)	–
Stage at diagnosis (%)			
0 to III	85.4 (n = 76)	81 (n = 402)	0.74
IV	12.4 (n = 11)	15.7 (n = 78)	–
Missing data	2.2 (n = 2)	3.2 (n = 16)	–
Genetic investigation (%)			
Yes	60.7 (n = 54)	52.8 (n = 262)	0.17
No	39.3 (n = 35)	47.2 (n = 234)	–
Genetic syndrome identified (%)			
Yes	44.9 (n = 40)	21.4 (n = 106)	<0.001
Lynch Syndrome	42.7 (n = 38)	21.4 (n = 106)	–
POLE	1.1 (n = 1)	0	–
CMMR-D	1.1 (n = 1)	0	–
No	55.1 (n = 49)	78.6 (n = 390)	
Genetic syndrome identified among patients investigated (%)			
Yes	74.1 (n = 40)	40.5 (n = 106)	<0.001
No	25.9 (n = 14)	59.5 (n = 156)	–

GI gastrointestinal, POLE polymerase E deficiency syndrome, CMMR-D constitutional mismatch repair deficiency.

Other tumors included: for the 11 unusual MMR-D: 6 sebaceous tumors, 1 urothelial carcinoma, 1 glioblastoma, 2 ovarian carcinomas and 1 sarcoma and for the 15 classical MMR-D: 6 sebaceous tumors, 3 urothelial carcinomas, 1 melanoma, 4 ovarian carcinomas and 1 neuroendocrine tumor.

Fig. 4 Distribution of the histological types among the different phenotypes of MMR-D.



Distribution of the histological types among the four sub-groups of unusual MMR-D tumors, and (B) proportion of classical and unusual MMR-D in the different histological types of the entire MMR-D cohort comprising 491 CRC, 42 endometrial carcinomas, 26 non-colorectal GI cancers, and 26 “other types of tumors” (results are in percentages). MMR-D: MMR deficiency, Non:colorectal GI carcinoma: noncolorectal gastrointestinal carcinoma.

Fig. 5. Distribution of each group of unusual MMR-D tumors among the histological types.

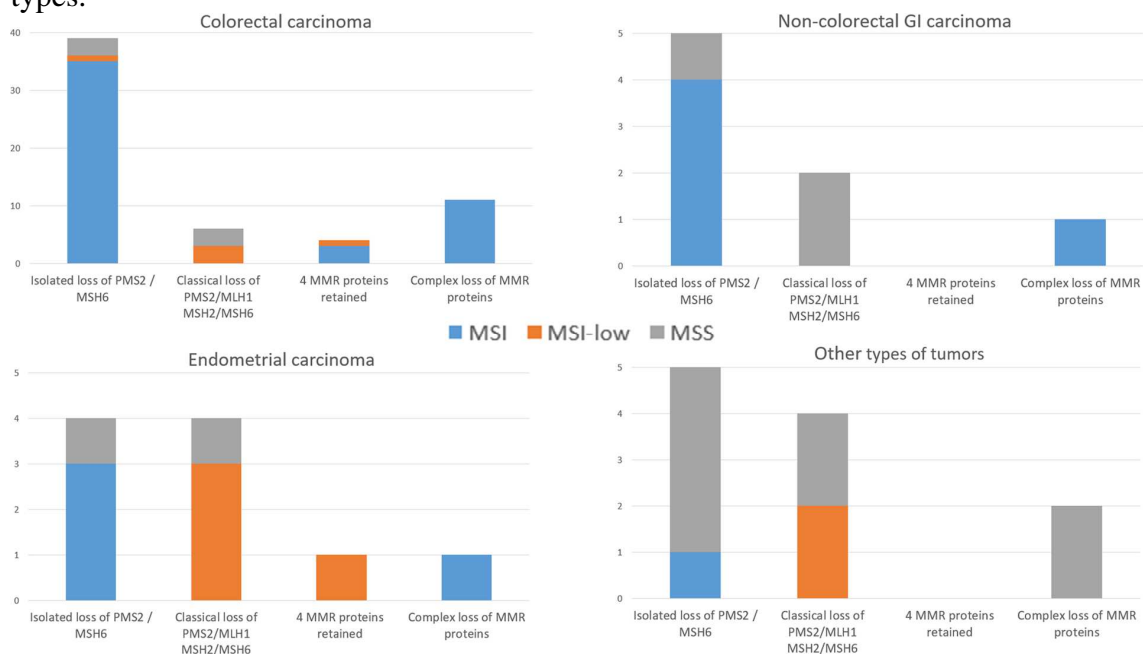


Table 3. Characteristics of the four unusual MMR-D sub-groups.

	MSI-High	MSI-Low*	MSS	All
Group 1 (Isolated loss of PMS2 or MSH6)	43	1	9	53
Histologic type				
CRC	35	1	3	39
GI cancer, no CRC	4	0	1	5
Endometrial cancer	3	0	1	4
Other types	1	0	4	5
Protein Loss				
PMS2	17	0	4	21
MSH6	26	1	5	32
Genetics				
Investigation performed	28	1	7	36
Lynch syndrome (PMS2)	8	0	2	10
Lynch syndrome (MSH6)	11	0	1	12
CMMR-D	0	0	1	1
POLE	0	0	1	1
% genetic syndromes in the group				45.3%
Lynch/isolated loss of PMS2				47.6%
Lynch/isolated loss of MSH6				37.5%
Group 2 (Loss of PMS2/MLH1 or MSH2/MSH6)		8	8	16
Histological Type				
CRC	-	3	3	6
GI cancer, no CRC	-	0	2	2
Endometrial cancer	-	3	1	4
Other types	-	2	2	4
Heterodimer Loss				
MLH1/PMS2	-	5	6	11
MSH2/MSH6	-	3	2	5
Genetics				
Investigation performed	-	3	3	6
Lynch syndrome		3	3	6
% Lynch syndrome in the group				37.5%
Group 3 (Four MMR proteins retained)	3	2	0	5
Histological type				
CRC	3	1**	-	4
GI cancer, no CRC	0	0	-	0
Endometrial cancer	0	1	-	1
Other types	0	0	-	0
Genetics				
Investigation performed	2	0	-	2
Lynch syndrome	2	0	-	2
% Lynch syndrome in the group				40%
Group 4 (Complex loss of MMR proteins)	13	0	2	15
Histological Type				
CRC	11	-	-	11
GI cancer, no CRC	1	-	-	1

	MSI-High	MSI-Low*	MSS	All
Endometrial cancer	1	-	-	1
Other types	-	-	2	2
Protein Loss				
4 MMR proteins	4	-	1	5
2 proteins, no heterodimers	2	-	-	2
3 MMR proteins	3	-	-	3
Heterogeneous staining	3	-	-	3
NI***	1		1	2
Genetics				
Investigation performed	9	-	2	11
Lynch syndrome	6	-	2	8
% Lynch syndrome in the group				53.3%