



## P-375 - LA TÉCNICA DE MICROARRAYS DE TEJIDOS (TMA) EN LA DETERMINACIÓN PRONÓSTICA DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL DE LOS NUEVOS MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

V. Borrego Estella, I. Molinos Arruebo, I. Talal El-Abur, G. Inaraja Pérez, J.L. Moya Andia, S. Saudi Moro, M. Pérez Sánchez Cuadrado, M. Beltrán Martos, N. Peña de Buen y A. Serrablo Requejo

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

### Resumen

**Objetivos:** Los avances en el tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal (MHCCR) exigen indicadores de respuesta patológica a la QT neoadyuvante. Pretendemos determinar marcadores inmunohistoquímicos de respuesta a la neoadyuvancia (incluyendo células-madre-stem-cell) por la técnica de microarrays de tejidos-TMA.

**Métodos:** Estudio retrospectivo clínico-histológico a partir de una base de datos completada de forma prospectiva de 100 pacientes consecutivos sometidos a resección hepática con intención curativa (127 RH) por MHCCR sincrónicas/metacrónicas en hospital de tercer nivel y en equipo multidisciplinar (seguimiento mínimo de 36 meses). Dividimos la muestra en dos cohortes en función de si recibieron QT-neoadyuvante o no para evaluar comparativamente la respuesta histopatológica-inmunohistoquímica a la neoadyuvancia. Codificación de 94 variables: datos filiación, datos CCR, datos diagnóstico-resección MH, datos afectación-extrahepática, datos seguimiento-recurrencia, datos histopatológicos-inmunohistoquímicos. El estudio inmunohistoquímico lo realizó el mismo patólogo desconociendo los hallazgos clínicos-radiológicos usando las proteínas p53-Protein-Clone DO-7 y Ki-67-Antigen-Clone-MIB-1 Dako®-Autostainer-Instruments en el núcleo, y marcadores de membrana de células madre EpCAM<sup>high</sup>-CD44<sup>+</sup>, CD133-SC-130127(32AT1672), CD166 EpCAM<sup>high</sup>-CD166<sup>+</sup>. Se realizó un análisis univariante/multivariante-regresión-Cox mediante programa SPSS™-15.0 considerando p-valor < 0,05 como estadísticamente significativo. Las variables categóricas-cualitativas se compararon por un test- $\chi^2$  y las continuas con un test t-Student para detectar diferencias entre los dos grupos. Las complicaciones postoperatorias (incluyendo mortalidad) se definieron a 90 días según la clasificación Clavien-Dindo 2004-2009. Realizamos curvas de SG y SLE a 1-3-5 Kaplan-Meier de la serie global y por factores pronósticos comparadas por log rank-test tras la primera hepatectomía.

**Resultados:** 53 pacientes fueron p53+, 74 Ki-67+, 47 CD44+, 22 CD 133+ y 23 CD166+. En los pacientes que recibieron QT-neoadyuvante el análisis uni/multivariante determinó al marcador stem-cell de célula madre CD44+ como un factor de buen pronóstico asociado a SG a 5 años (50% vs 18.2%, p = 0,024; HR = 1.992, p = 0,025) y a SLE-recurrencia 5 años (37.5 vs 4.5%, p = 0,014; HR

= 1.806,  $p = 0,021$ ). No se encontraron otros marcadores pronósticos: p53+ (SG a 5 años 35.7 vs 37.5%,  $p = 0,906$ ; SLE a 5 años 14.3 vs 31.3%,  $p = 0,375$ ); Ki-67 (SG a 5 años 39.5 vs 25%,  $p = 0,441$ ; SLE a 5 años 26.3 vs 0%,  $p = 0,125$ ); CD133+ (SG a 5 años 57.1% vs 28.1%,  $p = 0,061$ ; SLE a 5 años 42.9% vs 12.5%,  $p = 0,068$ ) y CD166+ (SG a 5 años 58.3 vs 28.1%,  $p = 0,064$ ; SLE a 5 años 25 vs 18.8%,  $p = 0,647$ ).

**Conclusiones:** La combinación de los marcadores histológicos de respuesta a la neoadyuvancia junto con la expresión marcadores de células madre CD44+ en los tumores primarios o en sus MH ayudaría a identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un abordaje agresivo combinando la neoadyuvancia con la cirugía y con la QT de coadyuvante, en base a las mejores cifras de supervivencia obtenidas en nuestra serie. La expresión de CD133, CD166 y CD44 no implica presentar las propiedades típicas oncogénicas de las CSC y muestran menor capacidad oncogénica sin mediación de las CSC en los mecanismos de resistencia a ciertas terapias como la QT o RT. Son necesarios estudios aleatorizados con mayor número de pacientes que corroboren nuestros resultados.