

¹Ibrahim T, ²Sader Ghorra C, ¹Abdayem P, ¹Chahine G
¹El Karak F, ¹Ghosn M, ¹Nasr F, ¹Kattan J*

Introduction • La compréhension de la biologie moléculaire des cellules cancéreuses a largement évolué dans le cancer colorectal (CCR). Tester les gènes de réparation des mésappariement (RM) de l'ADN doit être considéré dans la situation adjuvante vu que les patients définis comme ayant une instabilité des microsatellites ont un pronostic plus favorable et ne bénéficient pas de l'adjonction du 5-FU. De plus, l'utilisation des anti-EGFR dans les situations métastatiques doit être guidée par l'analyse du gène RAS. Seuls les patients ayant une forme non mutée des exons 2, 3 et 4 pourraient bénéficier de cette thérapie ciblée. Dans cette étude nous analysons le pourcentage des mutations des gènes RM (MSH2, MLH1) et du gène RAS (KRAS, NRAS) chez des patients atteints de CCR et qui sont suivis par un oncologue dans le centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu de France. Nous présentons ici les résultats préliminaires.

Matériels et Méthodes • C'est une étude rétrospective incluant tous les patients diagnostiqués ayant un CCR depuis la date du 1 janvier 2010 jusqu'au 30 juin 2015 et qui sont suivis par un oncologue à l'HDF. Les informations ont été collectées des comptes rendus anatomopathologiques ainsi que des dossiers médicaux intra- et extrahospitaliers. Ont été exclus les cas n'ayant pas d'information sur la tumeur primitive que ce soit par la voie de la chirurgie, colonoscopie ou imagerie. Le comité d'éthique n'a pas été sollicité vu qu'il n'y a pas eu de contact direct avec les patients. Les variables étudiées étaient : âge au diagnostic, sexe, type du spécimen analysé (biopsie ou pièce opératoire), moment de la collection du spécimen (avant ou après traitement par chimio- et/ou radiothérapie), localisation de la tumeur primitive, taille macroscopique de la tumeur en cas de chirurgie (définie par le diamètre maximal), grade, stade TNM, nombre de ganglions positifs et ratio (nombre de ganglions positifs divisé par le nombre de ganglions récupérés par le curage), présence d'effraction capsulaire, nombre et localisation des métastases au diagnostic, invasion vasculaire, engainement périnerveux, expression des protéines MLH1 et MSH2 par IHC (la perte de l'expression d'un des deux définit une instabilité des microsatellites), mutation KRAS et NRAS par séquençage des exons 2, 3 et 4.

Résultats • Caractéristiques des patients: En total 381 cas ont été revus incluant 205 hommes (53,8%) avec un ratio homme: femme égal à 1,16 et une moyenne d'âge au diagnostic de 64,2 ans (médiane 66 ans, minimum 19, maximum 91 et déviation standard 14,3)

Caractéristiques anatomopathologiques: Vingt patients (5,2%) avaient seulement un spécimen de biopsie (de la tumeur primitive ou de la lésion métastatique) et le reste ont subi une résection de la tumeur primitive et/ou des lésions métastatiques, avec 10,2% ayant reçu une thérapie neoadjuvante. Sur le plan macroscopique, la taille tumorale fluctuait entre 0,4 et 15 cm avec une médiane de 4,5 cm. Sur le plan microscopique, près de 40% avaient une sécrétion de mucine (partiellement ou totalement). Quarante-huit pour cent avaient une tumeur bien différenciée, 30,5% et 21,5% étaient classifiées grade 2 et 3 respectivement. Cent quarante-trois cas (52%) avaient au moins un ganglion positif au curage, avec 29,5% présentant une effraction de capsulaire. Soixante-deux pour cent et 44% avaient une invasion vasculaire et engainement périnerveux respectivement. Cinq patients (6,3%) avaient une lésion métastatique unique majoritairement hépatique. Les deux sites métastatiques le plus fréquemment retrouvés associés étaient le foie et les poumons suivis par le foie et la carcinose péritonéale.

Caractéristiques moléculaires: Les analyses de KRAS, NRAS, MLH1/MSH2 ont été réalisées chez 119, 33 et 68 cas respectivement. Nous n'avons pas pu étudier la relation entre les mutations RAS et l'instabilité des microsatellites puisqu'aucun cas n'a eu l'évaluation des deux ensembles au moment de la présentation des résultats préliminaires.

Conclusions • C'est la première étude qui illustre le statut RAS et l'évaluation des gènes de réparation des mésappariements d'ADN chez des patients libanais.

¹Hematology-Oncology Department

²Pathology Department
Faculty of Medicine
Saint-Joseph University
Beirut, Lebanon

Ibrahim T, Sader Ghorra C, Abdayem P, Chahine G
El Karak F, Ghosn M, Nasr F, Kattan J*

Introduction • Understanding the molecular biology of cancer cells has largely evolved in colorectal cancer (CRC). Testing for mismatch repair (MMR) proteins should be considered in the adjuvant settings as patients defined as MSI-H may have a good prognosis and do not benefit from 5-FU adjuvant therapy. Also, the use of anti-EGFR monoclonal antibodies in the metastatic settings should be guided by RAS gene analysis. Only patients with wild type exons 2, 3 and 4 would benefit from this targeted therapy. In this study we analyzed the percentage of mutations in MMR genes (MSH2, MLH1) and RAS (KRAS, NRAS) in CRC patients who are followed by an oncologist in Hôtel-Dieu de France university hospital. We present here the preliminary results.

Material and Methods • It is a retrospective study including all patients with diagnosed colorectal cancer between the date of 1 January 2010 and 30 June 2015 and who are followed by an oncologist in HDF. Data were collected from pathology reports, inpatient and outpatient medical files. Were excluded all cases in whom information on the primary tumor, either by surgery, colonoscopy or imaging, are not available. No ethical approval was needed since no direct contact with patients was allowed. Studied variables were as follows: age at diagnosis, sex, type of analyzed specimen (biopsy or surgical specimen), timing of specimen collection (after or before therapy - chemotherapy and/or radiation therapy), localization of the primary, macroscopic size of tumor in case of surgical resection (defined as the maximum diameter), grade of cell differentiation, TNM stage, number positive lymph node and ratio (number of positive lymph nodes devised by the total number of resected nodes), capsular invasion, localization and number of metastases, vascular embolism, peri-neural invasion, expression of MLH1 and MSH2 on IHC (a loss of expression of 1 or both defines MSI), KRAS and NRAS mutation by mean of sequencing the exons 2, 3 and 4.

Results • Patients' characteristics: In total 381 cases were reviewed including 205 males (53.8%) with a male/female ratio equal to 1.16, and a mean age at diagnosis of 64.2 years (median 66, minimum 19, maximum 91 and standard deviation 14.3).

Pathology characteristics: Twenty patients (5.2%) had only biopsy samples (from the primary or the metastatic lesion) and the rest had surgical resection of primary metastasis, and 10.2% received neo-adjuvant therapy. Macroscopically primary tumor size ranged from 0.4 cm to 15 cm with a median of 4.5 cm. Microscopically, nearly 40% had mucin secretion (partially < 50% of cells or totally \geq 50%). Forty-eight percent were well differentiated tumors, 30.5% and 21.5% were classified as grade 2 and 3 tumors respectively. One hundred forty-three cases (52%) had positive lymph nodes, among which 29.5% had capsular invasion. Sixty-two percent and 44% had vascular and perineural invasion respectively. Five patients (6.3%) had unique metastasis mainly liver. The two sites of metastasis found to be mostly associated were liver/lungs followed by liver/peritoneal carcinosis.

Molecular characteristics: KRAS, NRAS, MLH1/MSH2 analysis were performed in 119, 33 and 68 cases respectively. We could not study the relationship between RAS mutations and MSI because no case had simultaneous evaluation of both alterations at the time of presentation of the study.

Conclusions • This is the first study to illustrate the RAS status and MMR evaluation in Lebanese patients.