

Inestabilidad de microsatélites: papel diagnóstico e implicaciones pronósticas

CRISTINA MORALES Y MIGUEL A. PEINADO

IDIBELL. Institut de Recerca Oncològica. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Los microsatélites son secuencias repetitivas presentes en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y constituidos por unidades de repetición en tándem. Hay aproximadamente medio millón de microsatélites distribuidos a lo largo del genoma. Las regiones del genoma donde se encuentran los microsatélites son difíciles de replicar y las enzimas encargadas de la síntesis del ADN pueden resbalar y originar pequeños bucles, a causa de inserciones o deleciones de algunos nucleótidos, en la nueva cadena sintetizada. En condiciones normales, las células poseen toda una maquinaria capaz de reconocer y reparar estos errores y mantener la integridad del genoma. Este mecanismo se denomina sistema de reparación de apareamientos erróneos o *mismatch repair* (MMR). El cáncer aparece como resultado de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que permite el crecimiento neoplásico de las células¹⁻³. Sin embargo, la tasa de mutación azarosa presente en todas las células no puede explicar la cantidad de alteraciones genéticas que se encuentran en la mayoría de los cánceres humanos⁴. Se ha

propuesto que los fallos en los sistemas de control de la fidelidad de replicación del ADN podrían dar lugar a una inestabilidad genómica intrínseca a la célula que favoreciera el aumento (entre 100-1.000 veces) y el acúmulo de mutaciones, e inducir el desarrollo tumoral⁴. La inestabilidad genómica más estudiada y mejor caracterizada es la inestabilidad de microsatélites (IMS), descrita inicialmente en pacientes con cáncer de colon esporádico y también en cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)⁵⁻⁷. En estos tumores, se observan frecuentes mutaciones somáticas manifestadas por una disminución o un aumento en la longitud de los microsatélites en el ADN tumoral, cuando se compara con el ADN normal correspondiente, al ser analizados por electroforesis (fig. 1). Esta inestabilidad resulta en un "fenotipo mutador" y es consecuencia de defectos (mutaciones hereditarias en línea germinal o silenciamiento transcripcional por metilación) en alguno de los genes implicados en el sistema de MMR (*hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hMLH3*, *hPMS1*, *hPMS2*, entre otros)⁸⁻¹³.

Puntos clave

- Los microsatélites son secuencias cortas de ácido desoxirribonucleico (ADN), repetidas en tándem a lo largo del genoma. En el genoma humano hay más de medio millón de microsatélites.
- La inestabilidad de microsatélites (IMS) se define como una disminución o un aumento en la longitud de los microsatélites en el ADN tumoral, en comparación con el ADN normal correspondiente. Las mutaciones en los genes del sistema de reparación de apareamiento erróneos o *mismatch repair* (MMR) impiden que los errores de replicación cometidos por el ADN polimerasa sean reparados, lo que permite la aparición de un fenotipo mutador y, por ende, una elevada tasa de mutación celular, y da origen a la IMS.
- Una IMS alta (IMS-A) está presente tanto en cánceres hereditarios (cáncer colorrectal hereditario no polipósico [CCHNP]) como en cánceres esporádicos.
- El diagnóstico de individuos con elevado riesgo de presentar CCHNP se lleva a cabo siguiendo una serie de criterios: en primer lugar, si cumplen los criterios de Amsterdam o de Bethesda; en segundo lugar, si cumplen estos criterios, se procede al estudio de la IMS; finalmente, si el resultado es positivo, debe efectuarse el análisis de los genes del sistema de reparación de apareamiento erróneos, principalmente *hMSH2* y *hMLH1*, ya que son los alterados con más frecuencia.
- Los individuos con CCHNP tienen mejor pronóstico que individuos con tumores esporádicos. La IMS es capaz de indicar, por sí sola, un mejor pronóstico, de forma independientemente a otras variables, incluido el estadio del tumor.
- Los beneficios de la administración de la quimioterapia adyuvante a pacientes con tumores colorrectales con IMS-A no se han demostrado completamente. Hay diversos trabajos que proporcionan datos contradictorios al respecto.

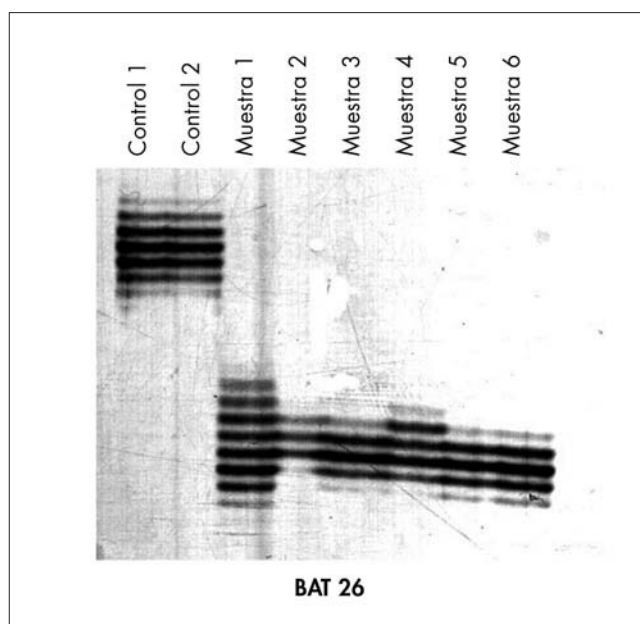


Figura 1. Análisis de la inestabilidad de microsatélites. Electroforesis teñida con plata del producto de la proteína C reactiva con el marcador BAT-26, en la que se aprecia la inestabilidad presente en 6 muestras (muestras 1-6), respecto a 2 controles (control 1 y 2).

La inestabilidad de microsatélites en la clínica

El fenotipo de la IMS está presente tanto en el cáncer hereditario, como en el esporádico.

Enfermedades hereditarias

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch

Es un síndrome autosómico dominante que representa, aproximadamente, a un 2-3% de todos los carcinomas colorrectales. El 50-90% de los individuos con CCHNP presenta tumores con una elevada IMS¹⁴.

Los pacientes con este síndrome poseen una mutación hereditaria en línea germinal de alguno de los genes del MMR. Alrededor de un 78% de estos individuos desarrollará cáncer de colon o de recto, a una edad media relativamente temprana de aproximadamente 42 años; aunque también presentan riesgo de desarrollar cáncer en otros órganos, como el endometrio, los ovarios, el estómago, el intestino delgado y el sistema biliar, entre otros¹⁵.

Entre un 60-80% de los tumores primarios, se origina en el lado derecho del colon (próximos al ángulo esplénico). Suelen ser poco diferenciados y presentar un componente mucinoso (células de anillo de sello).

El síndrome de Muir-Torre

Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable, caracterizada por desarrollar tumores de glándulas

sebáceas junto con otros cánceres, comúnmente el cáncer colorrectal. Los tumores suelen presentar la IMS con familias que cumplen el criterio de Amsterdam (véase más adelante). Se han encontrado mutaciones en línea germinal de *bMSH2* y *bMLH1* en familias con este síndrome.

Síndrome de Turcot

Es una enfermedad hereditaria que cursa con el desarrollo de los tumores colorrectales y tumores cerebrales, en 2 subgrupos diferentes. El primer grupo presenta mutaciones germinales del gen *APC*, muestra un fenotipo de poliposis adenomatosa familiar y desarrolla meduloblastomas. El segundo grupo posee mutaciones germinales en genes del sistema MMR, muestra un fenotipo de CCHNP y desarrolla gliomas.

Cáncer de colon esporádico

A pesar de que es muy importante identificar a pacientes con síndromes de cáncer hereditario y hacer los estudios genéticos consiguientes, éstos sólo representan un pequeño porcentaje de la totalidad de tumores que tienen IMS. Así, entre el 5-15% de los individuos con cáncer de colon esporádico presenta IMS^{6,7,14}. En estos casos, la principal causa de la inestabilidad de microsatélites suele ser el silenciamiento epigenético del *bMLH1* mediante la hipermetilación del promotor de éste¹⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano del cáncer colorrectal tiene como objetivo disminuir la morbilidad y la mortalidad, mediante el cribado o *screening*, la detección y la eliminación posterior de los tumores en estadios iniciales. Las pruebas de cribado son fundamentales en los grupos de alto riesgo para el desarrollo de esta neoplasia. Se ha establecido una serie de criterios que intenta implantar unas pautas para poder estandarizar el diagnóstico y el seguimiento de individuos con CCHNP. En 1990, el grupo de colaboración internacional en CCHNP consensuó unos criterios denominados de Amsterdam. Estos criterios nos permiten determinar, en función del historial familiar, qué individuos presentan un mayor riesgo de experimentar un cáncer de colon tipo CCHNP y, por lo tanto, se recomienda hacer un estudio de ellos (tabla 1)^{15,17}. Estos criterios fueron revisados en 1999 –criterios de Amsterdam II– para que en su definición incluyeran los cánceres extracolónicos, muy comunes en pacientes con CCHNP.

Debido a la baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam II, se establecieron unos criterios menos restrictivos que permitan identificar una proporción mayor de pacientes con CCHNP. Estos criterios, acordados en Bethesda¹⁸ y modificados posteriormente (tabla 2), se desarrollaron para identificar a los pacientes con una elevada probabilidad de experimentar un CCHNP, a los que estaría indicado determinar la presencia del fenómeno de la IMS en el seno del tumor.

En 1998, el National Cancer Institute¹⁹, en un esfuerzo por unificar criterios a la hora de detectar la IMS en cánceres colorrectales, recomendó el análisis de un panel de 5 marcadores, 2 de tipo mononucleótido (BAT-25 y BAT-26) y 3 de tipo dinucleótido (D2S123, D5S346 y D17S250) (tabla 3).

Tabla 1. Criterios de Amsterdam I y II para el diagnóstico del CCHNP

Criterios de Amsterdam I	
1.	Tres o más familiares con cáncer colorrectal verificado histológicamente: uno de los parientes ha de ser familiar en primer grado de los otros 2. Debe excluirse la poliposis adenomatosa familiar
2.	El cáncer colorrectal ha de involucrar al menos a 2 generaciones
3.	Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticados antes de los 50 años de edad
Criterios de Amsterdam II	
1.	Tres o más familiares con cáncer asociado al CCHNP (cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, de intestino delgado, de útero, de pelvis renal) verificado histológicamente, uno de los parientes ha de ser familiar en primer grado de los otros dos. Debe excluirse la poliposis adenomatosa familiar
2.	El cáncer colorrectal ha de involucrar al menos a 2 generaciones
3.	Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticados antes de los 50 años de edad

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Tabla 2. Criterios de Bethesda para examinar la IMS en tumores colorrectales

1.	Individuos con cáncer en familias que reúnen el criterio de Amsterdam
2.	Individuos con 2 cánceres asociados al CCHNP, incluidos los cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados ^a
3.	Individuos con cáncer colorrectal y un pariente de primer grado con cáncer colorrectal y/o cáncer extracolónico asociado a CCHNP y/o adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado a una edad < 45 años ^b , y el adenoma diagnosticado a una edad < 40 años
4.	Individuos con cáncer colorrectal o endometrial diagnosticados a una edad < 45 años ^b
5.	Individuos con cáncer colorrectal del lado derecho con un patrón indiferenciado (sólido/cribriforme) en el diagnóstico histológico a una edad < 45 años ^{b,c}
6.	Individuos con cáncer colorrectal del tipo célula en anillo de sello diagnosticado a una edad < 45 años ^{b,d}
7.	Individuos con adenomas diagnosticados a una edad < 40 años.

IMS: inestabilidad de microsatélites; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

^aEndometrial, ovárico, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado, o carcinoma de célula transicional de pelvis renal o útero.

^bLa edad de diagnóstico ha sido adaptada a < 50 años por la American Gastroenterological Association (criterios de Bethesda modificados).

^cSólido/cribriforme se define como carcinoma pobremente diferenciado o indiferenciado compuesto por láminas sólidas irregulares de largas células eosinófilas y que contiene pequeños espacios parecidos a glándulas.

^dCompuesto por > 50% de células en anillo de sello.

De este modo, los tumores pueden clasificarse en 2 grupos según el grado de la IMS que presenten:

- 1) Grado de IMS alto (IMS-A). Presentan inestabilidad en el 40% de los *loci* examinados (al menos 2 de los 3 *loci*).
- 2) No presenta IMS (tumores estables).

En algunos trabajos se sugiere la existencia de un tercer grupo de tumores con un grado de IMS bajo (IMS-B). Se sostiene que, a pesar de ser muy parecidos biológica e histológicamente a los tumores estables, éstos presentan una prevalencia diferente de algunas mutaciones genéticas, como K-ras^{20,21}, aunque otros autores discrepan sobre esta clasificación²²⁻²⁴.

La evaluación de la presencia, o no, de la IMS es el primer paso en el estudio genético de individuos susceptibles de experimentar CCHNP. Como se ha comentado, los resultados de la IMS en el ADN tumoral indican posibles mutaciones en la línea germinal de los genes del MMR. En caso positivo, debe buscarse las mutaciones en los genes de reparación, sobre todo *hMSH2* y *hMLH1*, para confirmar el riesgo de tener este tipo de cáncer. Sin embargo, en una proporción no despreciable de familias, que cumple los criterios establecidos o que tiene una marcada historia familiar de cáncer colorrectal, no es posible identificar la mutación causal, lo que nos indica que posiblemente haya más genes implicados en el MMR de los que se conocen hoy día. El panel de marcadores propuestos por el National Cancer Institute es especialmente efectivo en la identificación de tumores colorrectales con mutaciones en *hMLH1* o *hMSH2*, y justifica aproximadamente un 90% de los tumores con IMS, mientras que lo es menos para la detección de tumores con mutaciones en otros genes del MMR. Las mutaciones en el gen *hMSH6* originan cánceres con IMS-B y puede que no se vean recogidos en el panel mencionado. Por último, si bien este panel ha sido muy efectivo al identificar la IMS-A en el cáncer de ovario, es muy importante tener en cuenta que se han diseñado para el cáncer colorrectal, con lo que otros tipos de cáncer pueden requerir una combinación de

Tabla 3. Criterios internacionales para evaluar la IMS en cáncer colorrectal

Marcador	Tipo de marcador
BAT-25	Mononucleótido
BAT-26	Mononucleótido
D5S346	Dinucleótido
D2S123	Dinucleótido
D17S250	Dinucleótido
Clasificación	Proporción de marcadores con inestabilidad positiva (sobre 5 analizados)
Inestabilidad alta (IMS-A)	2 o más
Inestabilidad baja (IMS-B)	1
Estable	0

IMS: inestabilidad de microsatélites.

marcadores diferente para diagnosticar óptimamente la IMS en éstos.

En estudios recientes se demuestra la eficiencia del empleo de técnicas inmunohistoquímicas en el análisis de la expresión *hMSH2* y *hMLH1*^{25,26}, de modo que una falta de expresión de éstos se correlaciona con la IMS en el tumor. A esto hay que añadir que es una técnica relativamente fácil de realizar y con un coste bajo, lo que permitirá aplicarla en la rutina clínica. El análisis genético de los genes reparadores del ADN permite el diagnóstico presintomático de los familiares en riesgo. Este análisis facilita la racionalización del cribado familiar de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en los miembros portadores de mutaciones.

Pronóstico

Actualmente, se emplean diversos factores clinicopatológicos, como el estadio de Dukes²⁷, el sistema TNM²⁸⁻³⁰ (ambos recogen el grado de infiltración tumoral en la pared intestinal y la presencia de metástasis en los nódulos linfáticos) o el criterio morfológico tradicional (basado en la evaluación realizada por el patólogo) como factores pronósticos. Estos factores no son perfectos y, en algunos casos, son difíciles de aplicar, pero nos dan una idea de cuál es el comportamiento biológico del tumor y nos permiten tomar una decisión más o menos radical frente a su seguimiento y tratamiento. Este hecho es muy importante en el cáncer colorrectal, debido a la elevada incidencia de recurrencias postoperatorias.

Hay un gran número de publicaciones que intentan identificar los factores pronósticos nuevos en el cáncer colorrectal. En distintas revisiones sobre el tema, se presentan datos contradictorios y controvertidos, por lo que su aplicación en la rutina clínica se reserva, de momento, a la espera de resultados más concluyentes^{31,32}. Tal es el caso de factores clinicopatológicos, como la edad, el sexo, la localización del tumor³¹, la medida de daño genómico (contenido de ADN o ploidía del tumor)³² o factores moleculares muy variados, como los desequilibrios alélicos, las mutaciones puntuales en genes como *p53* o *K-ras*, la amplificación génica de genes como *MYC* o *SKI*, la sobreexpresión y la infraexpresión de los genes, etc.^{32,33}.

Por otra parte, en los estudios de supervivencia parece que se indica que los individuos con CCHNP tienen mejor pronóstico que los individuos con enfermedades esporádicas^{7,15,34,35}, pero también presentan un riesgo 5 veces mayor de tener tumores metacrónicos. Los análisis multivariantes señalan que la IMS es capaz de indicar, por sí sola, un mejor pronóstico de forma independientemente a otras variables, incluido el estadio del tumor. Más aún, se ha asociado a una reducida probabilidad de metástasis en los nódulos linfáticos³⁶, aunque esto no se ha confirmado en todos los estudios.

Tratamiento

Es un hecho que muchos de los fármacos quimioterapéuticos empleados en el tratamiento del cáncer colorrectal no son eficaces, lo que se constata con la aparición de numerosas recidivas. El éxito de este tratamiento está supeditado a la

capacidad de algunas células tumorales de sobrevivir y hacerse resistentes a estos fármacos.

El impacto de la quimioterapia en individuos con tumores de estadio II y III (Dukes B y C, respectivamente), en el contexto de la IMS-A, no está tan claro. Hay trabajos que describen resultados beneficiosos y una mayor supervivencia en individuos que presentan tumores con IMS y tratados con quimioterapia adyuvante³⁷⁻³⁹. De igual modo, encontramos trabajos que indican que individuos que tienen tumores con IMS presentan un peor desenlace si reciben quimioterapia adyuvante, comparado con los que no la recibieron⁴⁰. Incluso hay estudios que sugieren que los pacientes que presentan cáncer colorrectal con IMS, al ser tratados con quimioterapia, adquieren resistencia a los fármacos citotóxicos empleadas en el tratamiento y, en consecuencia, no obtienen ningún beneficio de ésta⁴¹⁻⁴⁴.

A partir de estos resultados contradictorios, es evidente que hacen falta más estudios que permitan aclarar el impacto de la quimioterapia en individuos con carcinomas colorrectales con IMS-A, a fin de seleccionar aproximaciones terapéuticas más apropiadas para estos pacientes.

Conclusión

La IMS es un marcador claro y definitivo de un grupo de cánceres que incluye CCHNP y cánceres esporádicos con características bien definidas. La determinación de la presencia de la IMS en tumores colorrectales tiene, hoy, claras implicaciones diagnósticas y pronósticas. En estudios futuros se debe aclarar si los tumores con IMS son susceptibles de responder a tratamientos específicos.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194:23-8.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-67.
3. ● Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996;87:159-70.
4. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:776-81.
5. ●● Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*. 1993;260:812-6.
6. ●● Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993;363:558-61.
7. ●● Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260:816-9.
8. Strand M, Prolla TA, Liskay RM, Petes TD. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. *Nature*. 1993;365:274-6.
9. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a muts homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75:1215-25.

10. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993;75:1027-38.
11. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*. 1994;263:1625-9.
12. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 1994;368:258-61.
13. Boland CR. Genetic pathways to colorectal cancer. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1997;32:79-84,87-96.
14. ●● Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomäki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1481-7.
15. Association AG. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;121:195-7.
16. Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, et al. Methylation of the *hMLH1* promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res*. 1997;57:808-11.
17. Vasen HFMJ, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative Group of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424-5.
18. ● Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1758-62.
19. ● Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248-57.
20. Jass JR, Biden KG, Cummings MC, Simms LA, Walsh M, Schoch E, et al. Characterisation of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild mutator pathways. *J Clin Pathol*. 1999;52:455-60.
21. Pawlik TM, Raut CP, Rodríguez-Bigas MA. Colorectal carcinogenesis: *MSI-H* versus *MSI-L*. *Dis Markers*. 2004;20:199-206.
22. Olschwang S, Hamelin R, Laurent-Puig P, Thuille B, De Rycke Y, Li YJ, et al. Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:12122-7.
23. ● Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248-57.
24. González-García I, Moreno V, Navarro M, Martí-Ragué J, Marcuello E, Benasco C, et al. Standardized approach for microsatellite instability detection in colorectal carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:544-9.
25. Cawkwell L, Gray S, Murgatroyd H, Sutherland F, Haine L, Longfellow M, et al. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut*. 1999;45:409-15.
26. Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, Kim H, So K, Millar A, et al. Immunohistochemistry for *hMLH1* and *hMSH2*: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1248-55.
27. Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RA. Prognostic factors in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1992;79:608-13.
28. Hutter RV, Sobin LH. A universal staging system for cancer of the colon and rectum. Let there be light. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:367-8.
29. Crissman JD, Zarbo RJ, Ma CK, Visscher DW. Histopathologic parameters and DNA analysis in colorectal adenocarcinomas. *Pathol Annu*. 1989;24 Pt 2:103-47.
30. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 1997;80:1803-4.
31. Gennari L, Doci R, Rossetti C. Prognostic factors in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:310-4.
32. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:979-94.
33. Vendrell E, Morales C, Risques RA, Capella G, Peinado MA. Genomic determinants of prognosis in colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2005;221:1-9.
34. Watson P, Lin KM, Rodríguez-Bigas MA, Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M, et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer*. 1998;83:259-66.
35. Raut HP, Pawlik TM, Rodríguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellites instability. *Mutation Research*. 2004;568:275-82.
36. ● Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:69-77.
37. Elsaleh H, Joseph D, Griefu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet*. 2000;355:1745-50.
38. ● Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, Aaltonen LA, Joensuu H. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology*. 2000;119:921-8.
39. Wright CM, Dent OF, Barker M, Newland RC, Chapuis PH, Bokey EL, et al. Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. *Br J Surg*. 2000;87:1197-202.
40. ● Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-57.
41. Fink D, Aebi S, Howell SB. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res*. 1998;4:1-6.
42. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 1999;117:123-31.
43. Wang TL, Diaz LA Jr, Romans K, Bardelli A, Saha S, Galizia G, et al. Digital karyotyping identifies thymidylate synthase amplification as a mechanism of resistance to 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:3089-94.
44. Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:201-12.

Bibliografía recomendada

Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:69-77.

El cáncer colorrectal puede progresar mediante dos vías mutacionales distintas: la inestabilidad de microsatélites (IMS) o la inestabilidad cromosómica. Este artículo intenta demostrar que el cáncer colorrectal que progresa a través de la vía de la IMS presenta características clínicas propias y distintivas que afectan al pronóstico. De este modo, la IMS se ve asociada, de forma independiente a otros factores pronósticos, a un mejor pronóstico de supervivencia.

Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:201-12.

Esta revisión examina la incidencia de la inestabilidad de microsatélites (IMS) y su significado clínico en tumores sólidos. La presencia de la IMS indica un pronóstico favorable en cáncer colorrectal, gástrico, pancreático y, probablemente, de esófago. Por el contrario, implica mal pronóstico en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estudios clínicos en cáncer colorrectal demuestran que los pacientes con tumores con IMS responden mejor a la quimioterapia, mientras que estudios in vitro usando líneas celulares con IMS muestran resistencia a la radioterapia y la quimioterapia. La IMS es un marcador genético muy útil en el pronóstico y puede ser un factor decisivo a la hora de decidir las opciones de tratamiento. Sin embargo, en muchos cánceres su significado no es muy claro, por lo que son necesarios más estudios.

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-57.

En este artículo, se analiza el valor de la inestabilidad de microsatélites (IMS) como factor predictivo de la respuesta a la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer de colon en estadio II y III. Los resultados obtenidos indican que los individuos tratados con este fármaco y que presentan tumores estables o IMS baja se ven beneficiados por el tratamiento y presentan un pronóstico mejor. Sin embargo, los individuos con IMS alta (IMS-A) presentan un pronóstico peor al ser tratados con quimioterapia adyuvante. Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos in vitro, en los que líneas celulares derivadas de cáncer colorrectal con IMS-A responden peor al 5-fluorouracilo que las que presentan sin IMS.

Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:1196-206.

Se estudia una serie de marcadores moleculares en pacientes con cáncer de colon, como la pérdida de material cromosómico o la pérdida alélica (18q, 17p y 8p), los valores celulares de ciertas proteínas (p56 y p21^{WAF1/CIP1}) o la presencia de la inestabilidad de microsatélites (IMS), con el objetivo de determinar la utilidad de estos marcadores a la hora de predecir la supervivencia de pacientes previamente tratados con quimioterapia adyuvante. Estos autores concluyen que la integridad del cromosoma 18q en tumores estables y la presencia de mutaciones en el gen TGF-β1 en tumores con IMS alta pueden usarse para predecir un mejor pronóstico tras la quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer de colon en estadio III.