



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



UNIVERSIDAD DE GRANADA

MÁSTER EN AVANCES EN RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA
Y TERAPÉUTICA Y MEDICINA FÍSICA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES COMO
FACTOR PRONÓSTICO DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE
RECTO**

Presentado por:

Paula Blasco Valls

Tutora:

Dra. María Isabel Núñez Torres

Curso académico 2020-2021

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
1.1.	TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE RECTO.....	6
1.2.	BIOMARCARCADORES TUMORALES.....	8
1.3.	INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES.....	9
2.	JUSTIFICACIÓN.....	11
3.	HIPÓTESIS.....	17
4.	OBJETIVOS.....	18
5.	METODOLOGÍA.....	18
6.	RESULTADOS.....	20
6.1.	MSI Y CÁNCER DE RECTO.....	20
6.2.	MSI Y MMR: RELACIÓN CON RESPUESTA TRAS NEOADYUVANCIA.....	21
6.3.	MSI: DIFERENCIAS ENTRE CÁNCER DE COLON Y RECTO.....	31
6.4.	MSI Y BRAF.....	34
6.5.	FGFR2, BRAF, KRAS Y MSI.....	36
6.6.	FGFR2, BAX Y MSI.....	37
6.7.	ALTERACIÓN DE RESULTADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.....	40
7.	DISCUSIÓN.....	41
8.	CONCLUSIÓN.....	44
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	45

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-fluorouracilo.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

APC: *Adenomatous polyposis coli*, poliposis coli adenomatosa.

CEA: *Carcinoembryonic antigen*, antígeno carcinoembrionario.

CIMP: *CpG island methylator phenotype*.

CCR: Cáncer colorrectal.

dMMR: *Deficient mismatch repair*.

DDR: *DNA damage response*, mecanismos de respuesta al daño del ADN.

DSB: *Double strand breaks*, roturas dobles de cadena.

FGFR2: *Fibroblast Growth Factor Receptor 2*, receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

GRT: Grado de regresión tumoral.

Gy: Grays.

hMLH1: Homólogo 1 de mutS humano.

hMLH3: Homólogo 3 de mutL humano.

hMSH2: Homólogo 2 de mutS humano.

hMSH6: Homólogo 6 de mutS humano.

hPMS1: Homólogo de segregación postmeiótica humana 1.

hPMS2: Homólogo de segregación postmeiótica humana 2.

IGF2R: *Insulin like growth factor 2 receptor*, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 2.

MMR: *Mismatch Repair*.

MSI-H: *High level microsatellite instability*.

TGFBR2: *Transforming growth factor Beta receptor 2*, receptor del factor de crecimiento transformante beta tipo 2.

RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más diagnosticado y el segundo en mortalidad por cáncer en Europa. La proporción de casos de cáncer de recto oscila entre un 27-58%. En los estadios localmente avanzados el tratamiento de elección consiste en la neoadyuvancia (radioterapia con o sin quimioterapia) previa cirugía mesorrectal completa. La respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante se considera factor pronóstico en estos casos, sin embargo, esta varía entorno al 15% sin poder determinar en la actualidad qué predice la buena respuesta en unos pacientes y no en otros a igualdad de características clínicas.

Objetivo: Valorar la utilidad de la inestabilidad de microsatélites (MSI) como biomarcador de respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto.

Metodología: Se realiza revisión de bibliográfica actualizada de la evidencia de MSI como biomarcador de respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto. Se ha llevado a cabo la búsqueda en la base de datos MEDLINE mediante el motor de búsqueda PubMed, utilizando la combinación de los siguientes términos: (rectal cancer) AND (msi) AND (microsatellite instability). Se ha restringido la búsqueda a los últimos 10 años.

Resultados: En la literatura revisada el cáncer de recto con inestabilidad de microsatélites (MSI) muestra una peor respuesta al tratamiento neoadyuvante, observando un menor porcentaje de respuestas patológicas completas. Aunque la MSI no está directamente relacionada con la supervivencia global (SG), parece tener repercusión en la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Conclusión: Es importante recomendar la determinación de MSI en los estudios anatomopatológicos iniciales en cáncer de recto para continuar evaluando su papel en el pronóstico de los pacientes, así como su valoración conjunta con otros biomarcadores que permitan adaptar el tratamiento a las características biomoleculares de cada caso.

Palabras clave: Cáncer de recto, inestabilidad de microsatélites, tratamiento neoadyuvante.

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer is the third most diagnosed cancer and the second in cancer mortality in Europe. The proportion of rectal cancer cases ranges from 27-58%. In the locally advanced stages, treatment of choice consists of neoadjuvant therapy (radiotherapy with or without chemotherapy) after complete mesorectal excision. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is considered a prognostic factor in these cases; however, it varies around 15% without being able to determine at present what predicts the good response in some patients and not in others, given the same clinical characteristics.

Objective: To assess the usefulness of microsatellite instability (MSI) as a biomarker of response to neoadjuvant treatment in rectal cancer.

Methods: An updated bibliographic review of the evidence for MSI as a biomarker of response to neoadjuvant treatment in rectal cancer is carried out. MEDLINE database search was performed using PubMed search engine. The combination of the following terms was used: (rectal cancer) AND (msi) AND (microsatellite instability). Results were restricted to the last 10 years.

Results: In the reviewed literature, rectal cancer with microsatellite instability (MSI) shows a worse response to neoadjuvant treatment, observing a lower percentage of complete pathological responses. Although MSI is not directly related to overall survival (OS), it appears to have an impact on disease-free survival (DFS).

Conclusion: It is important to recommend the determination of MSI in the initial pathological studies in rectal cancer to continue evaluating its role in the prognosis of patients, as well as its joint assessment with other biomarkers that allow adapting the treatment to the biomolecular characteristics of each case.

Keywords: Rectal cancer, microsatellite instability, neoadjuvant treatment.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE RECTO.

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más diagnosticado y el segundo en mortalidad por cáncer en Europa (1).

La proporción de casos de cáncer de recto varía según los registros de cáncer y la clasificación de tumores rectosigmoideos, pero oscila entre un 27-58% (2).

En los pacientes diagnosticados de cáncer de recto que son candidatos a tratamiento neoadyuvante, el esquema más extendido es la radioterapia de ciclo largo (45-50 Gy a 1.8 Gy/fracción) concomitante a quimioterapia basada en fluoropirimidinas como la capecitabina.

Esto se debe por las siguientes razones:

- Permite la reducción tumoral en casos inicialmente irresecables.
- La reducción del tumor puede conllevar un aumento de las tasas de preservación de esfínter anal.
- La administración de quimioterapia concomitante puede actuar sobre las micrometástasis no diagnosticadas.
- La radioterapia administrada de manera neoadyuvante presenta menor toxicidad que en la adyuvancia.

Las respuestas completas al tratamiento ocurren entre el 10-30% de los pacientes (3) (4).

Dos ensayos randomizados han comparado el esquema neoadyuvante de radioterapia de ciclo largo concomitante con quimioterapia con el tratamiento neoadyuvante con radioterapia exclusiva de ciclo corto, consistente en la administración de 5 fracciones de 5 Gy en días consecutivos, en los que se demostró que las tasas de recurrencia local, recurrencia distal, supervivencia global y toxicidad de grado 3-4 tardías no presentaban diferencias estadísticamente significativas. Un aspecto que sí parece diferenciar ambos esquemas es la infraestadificación tumoral una vez obtenida la pieza quirúrgica, la cual es más frecuente en los pacientes tratados con quimiorradioterapia de ciclo largo (5) (6).

Según los estudios realizados por el *German Rectal Cancer Study Group* los factores pronósticos que afectan a los pacientes de cáncer de recto sometidos a neoadyuvancia son el tamaño tumoral (T) obtenido por diagnóstico anatomopatológico y la afectación de ganglios linfáticos de la pieza quirúrgica (N) (7).

Otro factor pronóstico correlacionado es el grado de regresión tumoral (GRT) tras la neoadyuvancia (8).

Éste se puede medir en varias escalas que valoran, como son las escalas de clasificación de Mandard, Dworak, Wheeler, Bateman, Williams y *Tumor Regression Grade*. En unos casos se valora exclusivamente la presencia de tumor residual, mientras que otras además indican la presencia de fibrosis, inflamación, acúmulos de mucina, necrosis y/o calcificación (9).

Independientemente de la escala utilizada, la respuesta tras la neoadyuvancia puede clasificarse en varios grados (10):

- Respuesta patológica completa: Demostrada por la ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica.
- Respuesta parcial.
- No respuesta.

Además, previamente a la obtención de la pieza quirúrgica y realizando un estudio radiológico exhaustivo con resonancia magnética pueden darse casos de respuesta radiológica completa, es decir, pacientes con ausencia de tumor detectable radiológicamente.

En los últimos tiempos es cada vez mayor el número de pacientes que tras alcanzar una respuesta radiológica completa, pudiera plantearse no realizar tratamiento quirúrgico posterior, pasando a un estado de “vigilancia activa” o “*watch and wait*” como refieren los anglosajones, con monitorización intensiva con estudio radiológico y rectoscópico con toma de muestras anatomopatológicas (11) (12).

De manera paralela al tratamiento radioquimioterápico concomitante, son múltiples los especialistas que emplean el esquema de ciclo corto como estándar en la neoadyuvancia, pero dado que uno de los aspectos diferenciales entre ambos esquemas es la infraestadificación y que el ypTNM es factor pronóstico, es frecuente su utilización en pacientes seleccionados: edad avanzada, gran comorbilidad, no posibilidad de realizar

un tratamiento con quimioterapia completo o necesidad de reducir el intervalo a la cirugía, esto último especialmente importante en pacientes metastásicos candidatos a cirugía de dichas metástasis.

En cualquier caso, la toxicidad por radioterapia no es despreciable y está asociada a morbilidad con posibles secuelas y mortalidad. Algunas de las toxicidades crónicas más importantes son la colitis actínica, que produce diarrea crónica e incluso obstrucción intestinal, la disfunción anorrectal y las microfracturas sacras, todo ello pudiendo ocasionar un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes (13).

1.2. BIOMARCADORES TUMORALES.

Los biomarcadores tumorales son indicadores que nos proporcionan información acerca del comportamiento de un tejido maligno, ya sea de forma natural, o en el contexto de una terapia. Puede tratarse de cambios moleculares (en un ácido nucleico, proteína o metabolito) o cambio en un proceso. Podemos detectarlos tanto en tejidos, sangre o secreciones. Los análisis de biomarcadores tumorales más empleados son aquellos que nos permiten predecir el comportamiento futuro de un cáncer establecido.

Los biomarcadores como factor pronóstico serán aquellos que infieren un riesgo alto o bajo en cuanto a eventos relacionados con el cáncer, suponiendo que el paciente no reciba tratamiento o más del que ya ha recibido. En cambio, los biomarcadores como factores predictivos (o elementos modificadores de respuesta), son aquellos que se emplean para la estimación de la probabilidad relativa de respuesta del tumor a una clase de agentes, o agentes terapéuticos específicos. Los tests seriados de biomarcadores pueden emplearse como monitorización de respuesta al tratamiento, determinando si un paciente debe iniciar una nueva terapia (14).

La Iniciativa de Evaluación de Aplicaciones Genómicas en la Práctica y Prevención (EGAPP por sus siglas en inglés) de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos, sugirió tres definiciones semánticas importantes para la investigación de biomarcadores de tumores: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica (15).

La validez analítica implica que la prueba para el biomarcador tumoral sea precisa y fiable en el tipo de muestra a la que se aplicará. La validez clínica se refiere a la evidencia

de que la prueba divide una población en dos o más grupos distintos, según la biología o los resultados clínicos, con significación estadística. La utilidad clínica requiere que los mayores niveles de evidencia avalen que el uso de la prueba del biomarcador mejora los resultados clínicos o que los resultados clínicos son idénticos con menor coste y/o toxicidad.

1.3. INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES.

Los genes *Mismatch Repair* del ADN (MMR, genes de reparación de discordancias en el ADN) son aquellos encargados en corregir emparejamientos incorrectos de bases de nucleótidos y pequeñas inserciones o deleciones que se producen durante la replicación del ADN. Existen varios de estos genes, como por ejemplo hMSH2 (homólogo 2 de mutS humano), hMLH1 (homólogo 1 de mutS humano), hPMS1 y hPMS2 (segregación postmeiótica humana 1 y 2), hMSH6 (homólogo 6 de mutS humano) y hMLH3 (homólogo 3 de mutL humano) (16).

Las mutaciones de la línea germinal en uno de los genes MMR parecen ser el defecto genético subyacente en la mayoría de las familias con síndrome de Lynch, y la pérdida de expresión de los genes MMR también se puede encontrar en aproximadamente el 15% de los cánceres colorrectales esporádicos. La señal biológica de los tumores que tienen deficiencias en MMR es un alto nivel de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (17) .

Sin embargo, los tumores esporádicos con expresión defectuosa de los genes MMR no contienen mutaciones de los genes MMR, sino cambios epigenéticos (hipermetilación adquirida de los promotores de ambos alelos del gen MLH1) que silencian la expresión génica.

Otro grupo se describe como síndrome Lynch-*like* "similar a Lynch"; estos son pacientes que tienen tumores MSI-H y pérdida de expresión de uno o más de los genes MMR pero que no tienen ni mutación de MMR de la línea germinal ni hipermetilación del promotor del gen MLH1. Algunos de estos pacientes han mostrado tener mutaciones en ambos alelos de los genes MMR adquiridas somáticamente (18). El riesgo de CCR parece ser menor en estas familias que en las familias con síndrome de Lynch, pero mayor que el de las familias con cáncer colorrectal esporádico (19).

Las células con deficiencia de MMR acumulan errores de ADN en todo el genoma. Esto desencadena la acumulación de anomalías en secuencias cortas de bases de nucleótidos que se repiten decenas a cientos de veces dentro del genoma; estas secuencias se denominan microsatélites (20). Varios genes reguladores del crecimiento críticos (TGFRB2, BAX, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 2 [IGF2R]) contienen microsatélites en la región promotora y, por lo tanto, son susceptibles a mutaciones por desplazamiento del marco de lectura. Esto deja a la célula vulnerable a mutaciones en estos genes que controlan el crecimiento celular, y este fenómeno se denomina inestabilidad de microsatélites (*microsatellite instability*, MSI) (21).

Cabe señalar que la prueba de MSI no es una prueba genética, sino que ayuda a estratificar el riesgo de tener un síndrome de predisposición al cáncer hereditario e identifica a los pacientes que podrían beneficiarse de estudios genéticos posteriores.

A diferencia de los cánceres colorrectales estables a microsatélites, los tumores esporádicos con MSI tienen características clínico-patológicas particulares: suelen presentarse en el colon proximal, tienen un mayor componente mucinoso, contienen infiltración linfocítica y, con mayor frecuencia, están poco diferenciados. Curiosamente, la tendencia a tener un infiltrado linfocítico probablemente refleja la activación inmunitaria de las células T dirigidas contra los péptidos de desplazamiento del marco carboxi-terminal específicos del tumor que están asociados con la MSI (22).

Aunque los tumores en el síndrome de Lynch tienden a estar poco diferenciados, la presencia de MSI mitiga el impacto pronóstico adverso de esta característica y, de hecho, los tumores MSI se asocian con una supervivencia más larga tanto en el síndrome de Lynch como en los casos esporádicos, por razones aún no suficientemente claras (23).

La mayoría de los laboratorios utilizan un panel de varios loci de microsatélites cuando realizan pruebas de MSI. Se ha propuesto un panel que consta de tres repeticiones de dinucleótidos y dos repeticiones de mononucleótidos como prueba estándar para MSI; un tumor se denomina MSI-H (MSI-High) cuando al menos dos marcadores (o el 40 por ciento) se ven afectados por inestabilidad. Si bien la mayoría de los tumores muestran un alto grado de inestabilidad o ningún marcador inestable, una minoría muestra inestabilidad en menos del 40 por ciento de los marcadores estudiados: estos tumores se conocen como MSI-low (MSI-L). Si bien casi todos los tumores MSI-H tienen deficiencia de MMR, la mayoría de los tumores MSI-L no tienen defecto de MMR (24).

La importancia del fenotipo MSI-L no se comprende completamente. No se asocia con el silenciamiento de MLH1 ni de ninguno de los otros genes de ADN MMR conocidos, pero hay pruebas que sugieren que MSI-L es un fenómeno no aleatorio con una base biológica. Algunos datos sugieren que MSI-L en el cáncer colorrectal esporádico refleja la pérdida del gen MSH3, también se ha asociado con la metilación del promotor del gen de reparación del ADN O-6 metilguanina ADN metiltransferasa (MGMT) (25).

2. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de recto localmente avanzado presenta una respuesta variable al tratamiento neoadyuvante en pacientes que en el momento del diagnóstico presentan características similares tanto clínicas como histopatológicas, pese a recibir esquemas de tratamientos idénticos. Cabe destacar que los datos anatomopatológicos que, en la gran parte de pacientes se dispone hasta la fecha, han sido exclusivamente el tipo histológico (adenocarcinoma en un mayor porcentaje) y su grado de diferenciación (bien, moderada o pobremente diferenciados).

Para ejemplificar esto, mostramos los resultados preliminares de un análisis de los resultados anatomopatológicos postquirúrgicos (ypTNM y grado de regresión tumoral) de los pacientes diagnosticados de cáncer de recto candidatos a neoadyuvancia tratados en nuestro centro desde la puesta en marcha del acelerador lineal de electrones (ALE) Elekta Infinity® para así poder comparar los resultados entre los pacientes que realizaron tratamiento con esquema de ciclo largo y aquellos que fueron candidatos a ciclo corto.

Se analizaron de manera retrospectiva y descriptiva los pacientes diagnosticados de cáncer de recto candidatos a tratamiento neoadyuvante previo a intervención quirúrgica programada tratados en nuestro centro desde la puesta en marcha del acelerador lineal de electrones Elekta Infinity® (febrero de 2016) hasta febrero de 2018. Se recogieron datos epidemiológicos, estadificación inicial clínica (realizada por colonoscopia, TC toraco-abdomino-pélvico y RM de pelvis), tipo de esquema de tratamiento realizado (radioterapia de ciclo corto o largo, administración de quimioterapia concomitante), estadificación anatomopatológica de la pieza quirúrgica y grado de regresión tumoral según escala de Mandard (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Mandard.

Grados de respuesta tumoral (GRT) al tratamiento
GRT-1 Respuesta completa
GRT-2 Presencia de células tumorales aisladas
GRT-3 Aunque existen más células tumorales residuales, predomina la fibrosis
GRT-4 Cáncer residual que predomina sobre la fibrosis
GRT-5 Ausencia de cambios regresivos tumorales

Se subdividen los pacientes entre los que fueron candidatos a tratamiento con esquema de ciclo largo y aquellos que realizaron ciclo corto. Se comparan porcentualmente por grados de regresión tumoral y por modificación del estadiaje comparando el clínico con el patológico post-neoadyuvancia (aumento, disminución o estabilización del T y el N).

El número de pacientes diagnosticados de cáncer de recto y tratados desde la puesta en marcha del nuevo ALE hasta la fecha indicada en nuestro Servicio de Oncología Radioterápica fue de 74 pacientes. De ellos, 46 varones y 28 mujeres. Sus edades estaban comprendidas entre los 36 y 85 años. Todos ellos presentando histología de adenocarcinoma.

De entre todos los pacientes tratados, 15 se sometieron a neoadyuvancia con radioterapia de ciclo corto (25 Gy fraccionados a 5 Gy por sesión diaria durante 5 días consecutivos). Todos los pacientes finalizaron el tratamiento completo.

59 pacientes fueron tratados con radioterapia de ciclo largo. Éste último esquema con una dosis de 45 Gy a 1.8 Gy por fracción diaria con un *boost* secuencial de 5.4 Gy a 1.8 Gy por fracción diaria concomitante todo ello con quimioterapia basada en capecitabina a dosis de 825mg/m² 2 veces al día durante el tratamiento con radioterapia. 57 pacientes iniciaron tratamiento concomitante, a 2 pacientes sólo se le administró radioterapia por presentar comorbilidades que contraindicaban el uso de dicho fármaco. De los 57

pacientes que recibieron capecitabina, 2 de ellos tuvieron que interrumpir el tratamiento con este fármaco debido a la toxicidad grado 4 que presentaron.

El grupo de 15 pacientes tratados con radioterapia de ciclo corto está conformado por 9 varones y 6 mujeres de edades comprendidas entre 55 y 88 años. En cuanto al grado de regresión tumoral según la clasificación de Mandard; 2 pacientes presentaron GRT-1 (13.3%), 1 paciente GRT-2 (6.67%), 7 pacientes GRT-3 (46.67%) y 1 paciente GRT-4 (6.67%). En 4 casos no se pudo determinar el GRT dado que la intervención quirúrgica posterior fue paliativa y no obtuvo la pieza quirúrgica al completo.

Respecto a la variación de la estadificación entre su determinación clínica y patológica, obtuvimos los siguientes resultados en cuanto a la modificación del grado de invasión tumoral (T): en 0 pacientes aumenta, en 8 pacientes disminuye (53.3%), en 3 no se modifica (20%) y en 4 pacientes no se puede determinar dado el hecho anteriormente mencionado, no se obtiene una pieza quirúrgica completa. Respecto al N (ganglios afectados o presencia de depósitos tumorales): en 0 pacientes aumenta, en 8 disminuye (53.3%), en 3 se mantiene igual (20%) y nuevamente, en 4 no se determina.

En el grupo de 59 pacientes con tratamiento con radioterapia de ciclo largo, 37 son varones y 22 mujeres, con edades comprendidas entre los 36 y 79 años. El grado de regresión tumoral que se obtuvo tras el estudio por anatomía patológica fue: 12 pacientes GRT-1 (20.33%), 12 pacientes GRT-2 (23.73%), 27 pacientes GRT-3 (45.76%). Analizando la modificación del T en las muestras quirúrgicas observamos: T aumenta en 1 caso (1.7%), en 40 pacientes disminuye (67.8%), en 18 pacientes no se modifica (30.51%). En cuanto al N: en 6 pacientes se produjo un aumento (10.17%), en 31 una disminución (52.54%) y en 22 se mantuvo sin variaciones (37.29%).

Se realiza tabla comparativa de los pacientes incluidos en este estudio preliminar descriptivo (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de pacientes incluidos en estudio descriptivo preliminar.

Pacientes con tratamiento neoadyuvante (n= 74)	Neoadyuvancia ciclo largo (n = 59)	Neoadyuvancia ciclo corto (n = 15)
Varones	37	9
Mujeres	22	6
GRT		
GRT-1	12 (20,3%)	2 (13,3%)
GRT-2	12 (23,73%)	1 (6.67%)
GRT-3	27 (45,76%)	7 (46,67%)
GRT-4		1 (6.67%)
Modificaciones cT vs pT		
Incremento	1 (1,17%)	0
Estabilidad	18 (30,51%)	3 (20%)
Disminución	40 (67,8%)	8 (53,3%)
Indeterminado	0	4 (26,7%)
Modificaciones cN vs pN		
Incremento	6 (10,17%)	0
Estabilidad	22 (37,29%)	3 (20%)
Disminución	31 (52,54%)	8 (53,3%)
Indeterminado	0	4 (27,7%)

Así mismo, se realizan gráficos comparando los resultados anteriormente mencionados para facilitar visualmente su comparación (Figura 1, Figura 2 y Figura 3).

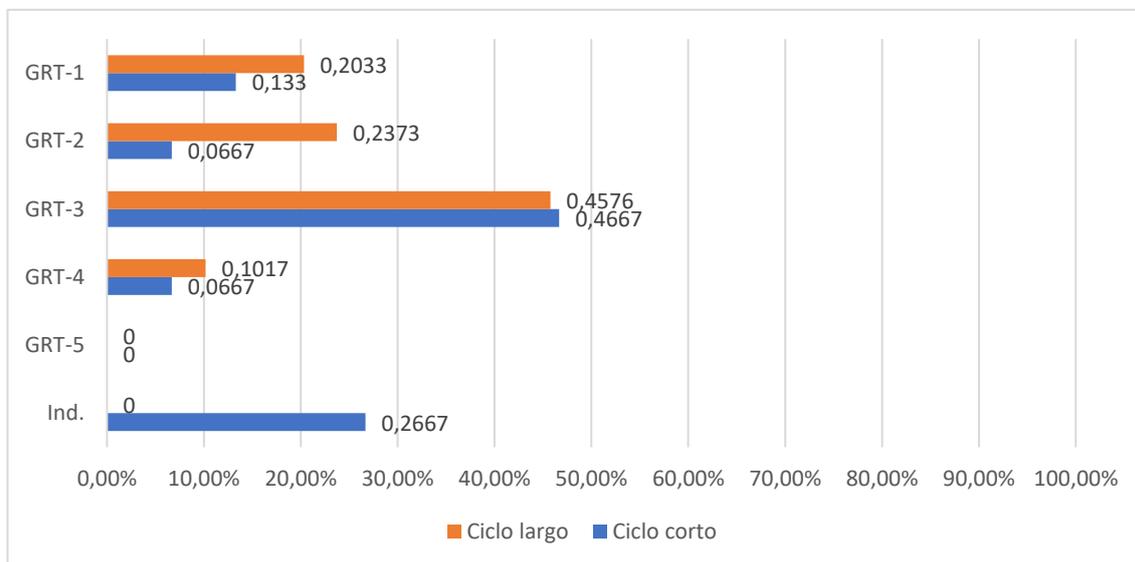


Figura 1. Comparación de GRT en neoadyuvancia ciclo largo vs. ciclo corto

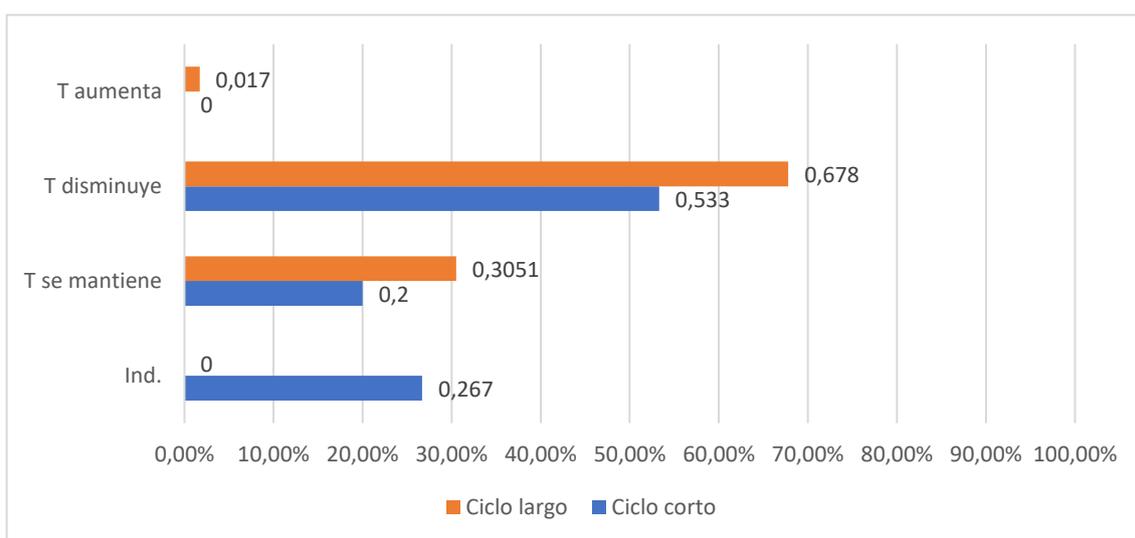


Figura 2. Comparación de la modificación de T tras neoadyuvancia

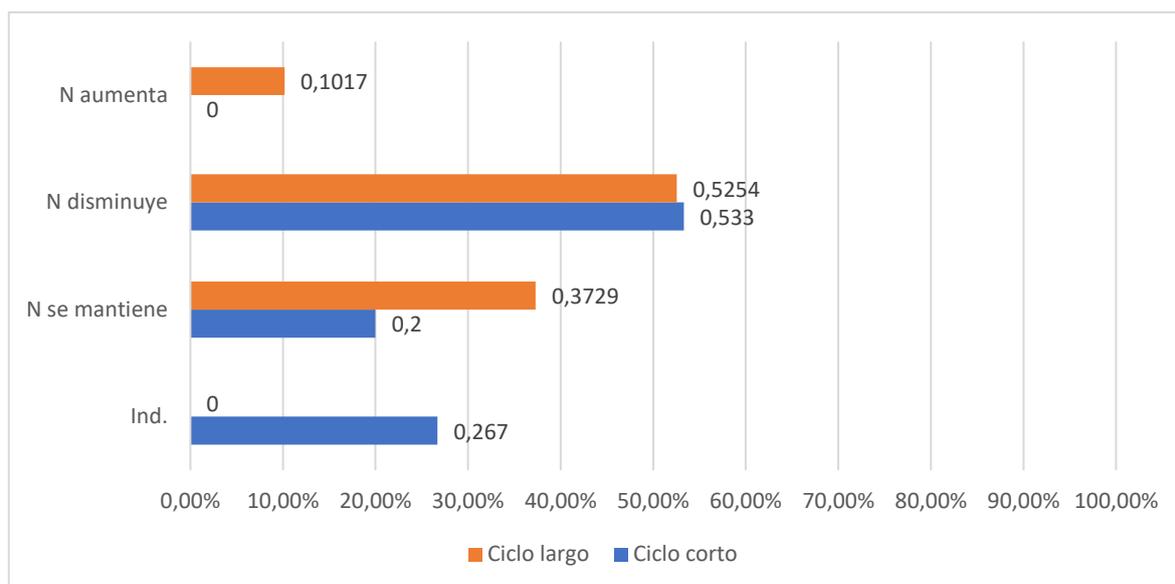


Figura 3. Comparación de la modificación de N tras neoadyuvancia

Estos resultados son coherentes con los aquellos obtenidos en estudios previos: los datos de grado de regresión tumoral y de infraestadificación en el TNM patológico tras neoadyuvancia respecto al clínico son superiores en los pacientes tratados con quimiorradioterapia de ciclo largo. Sin embargo, se puede observar que existen regresiones tumorales completas en el caso de los pacientes tratados con esquema corto y, aunque son inferiores, los resultados no son despreciables pese a lo pequeña que es la muestra.

Además de ello, se puede observar cómo en ambos grupos hay una gran variabilidad en cuanto al tipo de respuesta patológica obtenida tras el tratamiento.

A raíz de estos resultados se plantea como pregunta qué posibles factores pueden ser los que supongan esta diferencia de respuestas a un mismo tratamiento y si de alguna forma pudieran determinarse previo a la realización del tratamiento neoadyuvante.

La predicción de los resultados antes de programar un tratamiento neoadyuvante es de gran importancia ya que si se pudiera predecir la falta de respuesta a este tratamiento se evitará a los pacientes el someterse a un tratamiento largo en el tiempo, costoso y que aumentará su morbilidad, o bien, se podría intensificar estos esquemas con el fin de incrementar la respuesta al tratamiento.

Cada vez es más frecuente en pacientes muy seleccionados (especialmente ancianos) optar por una estrategia más conservadora, realizando un control estrecho de la respuesta al tratamiento para demorar e incluso evitar el abordaje quirúrgico tras la adyuvancia. Si se pudiera determinar con mayor seguridad la posibilidad de una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante que llevara a una respuesta patológica completa, se podría optar a dicho tratamiento conservador que permitiera a los pacientes no tener que ser sometidos a una cirugía oncológica con la morbilidad y posibles complicaciones que ésta puede suponer.

En recientes años se ha iniciado la determinación inmunohistoquímica de (MSI) en las muestras obtenidas en el material remitido desde la toma de biopsia realizada en la exploración endoscópica baja diagnóstica.

El grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico para estos pacientes, por lo que es de gran interés obtener marcadores que se pudieran identificar previamente al inicio de cualquier tratamiento para ayudar a determinar aquellos casos que tienen un mayor potencial de respuesta al tratamiento neoadyuvante estándar y aquellos que no, puesto que esto permitiría seleccionar subgrupos que pudieran beneficiarse de tratamientos más intensivos previa intervención quirúrgica y determinar incluso en qué pacientes podría plantearse una actitud más conservadora.

3. HIPÓTESIS.

A diferencia de los estudios anatomopatológicos realizados hace escasos años en los que exclusivamente se obtenía la información del subtipo histológico y el grado de diferenciación en las muestras obtenidas en la biopsia diagnóstica, actualmente se dispone, en la gran mayoría de pacientes, del estudio inmunohistoquímico de MSI.

Dadas las grandes diferencias obtenidas en la respuesta a la neoadyuvancia de pacientes con características clínicas e histopatológicas similares y la necesidad de hallar biomarcadores al diagnóstico que permitan predecir dichas respuestas, la hipótesis que se plantea es que la ausencia o presencia de MSI puede ser uno de los datos que ayude en la toma de decisiones en el tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado y en su posterior tratamiento quirúrgico.

4. OBJETIVOS.

La identificación prospectiva de pacientes que presentan una mayor posibilidad de responder al tratamiento preoperatorio puede ser importante de cara a disminuir la morbilidad asociada al tratamiento y la mejora de la supervivencia y el control local en tumores localmente avanzados.

El objetivo de este trabajo es analizar los estudios publicados sobre la MSI para valorar su utilidad como potencial biomarcador de respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado que se someten a tratamiento neoadyuvante previo a intervención quirúrgica.

5. METODOLOGÍA.

Se realiza búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed en diciembre de 2020 con la combinación de los siguientes términos: (rectal cancer) AND (msi) AND (microsatellite instability). Se restringe la búsqueda a los últimos 10 años.

Inicialmente se obtiene un listado de 101 artículos indexados en el Journal Citation Report (JCR). Tras la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 14 artículos a revisar de manera detallada por tener una relación al objetivo de este trabajo (Figura 4). De los artículos seleccionados se revisaron sus respectivas bibliografías para la extracción de información relativa al objeto de esta revisión.

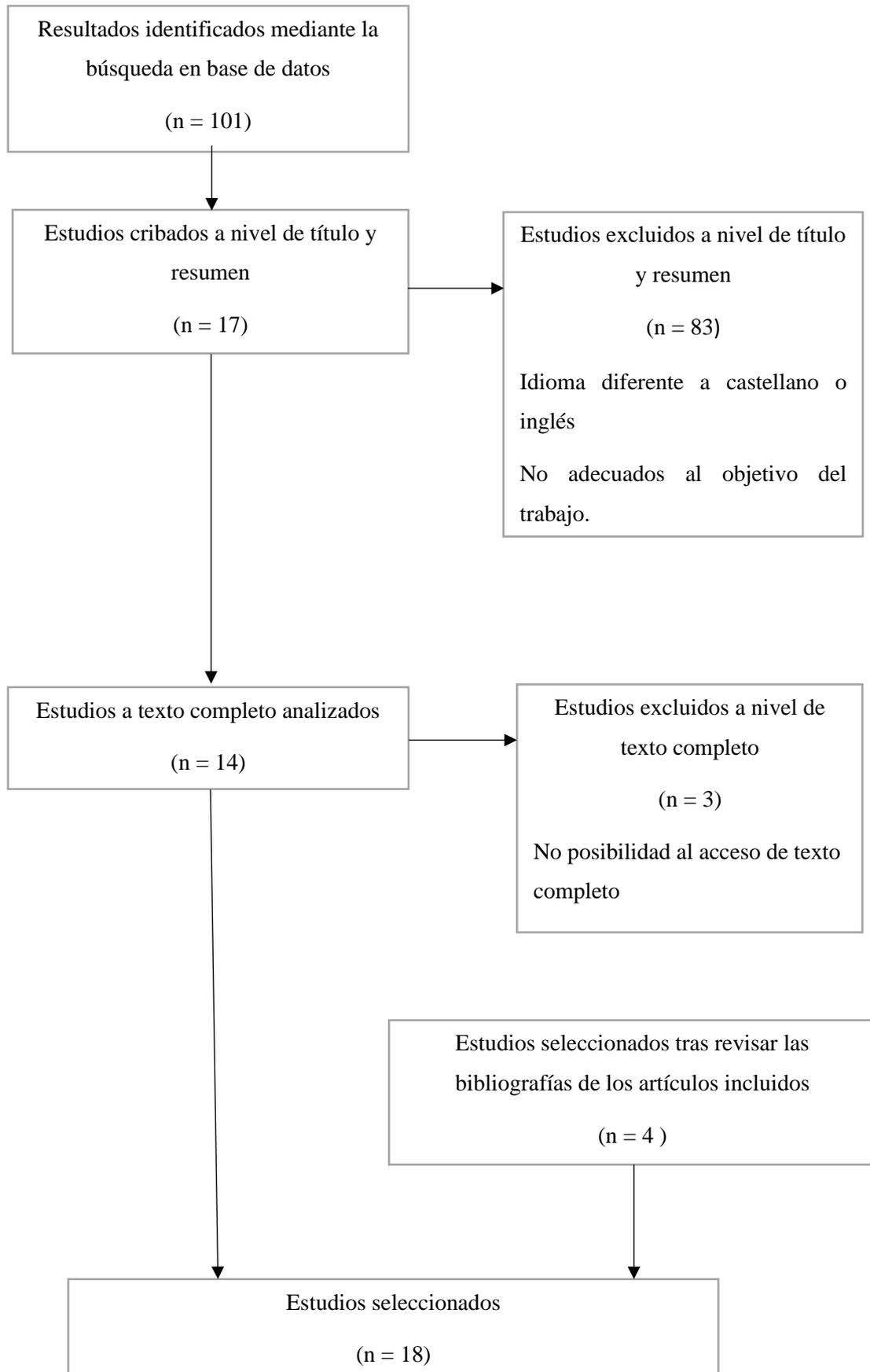


Figura 4. Criterios de selección de trabajos.

6. RESULTADOS.

6.1. MSI Y CÁNCER DE RECTO.

Los patólogos y oncólogos son conscientes de la importancia de la valoración de los microsatélites, ya que las MSI ocurren con frecuencia en varios cánceres humanos, principalmente en carcinomas colorrectales. Estas inestabilidades indican que es probable que el sistema de reparación de desajustes de las células huésped (MMR) se encuentre dañado y pueda servir como marcador diagnóstico y pronóstico.

Las pruebas de diagnóstico para microsatélites generalmente requieren equipo de laboratorio de alta gama y dispositivos de secuenciación capaces de distinguir entre varios emisores fluorescentes, por lo que la prueba de MSI se limita a laboratorios altamente especializados (26).

Losso *et al.* (27), evaluaron el perfil molecular de tumores sometidos a microcirugía endoscópica transanal en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto en 38 pacientes. Se evaluó la MSI de los tumores colorrectales utilizando un panel de cinco marcadores (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S2720) mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Del total, el 63% eran hombres y el 47% mujeres, con una edad media de 58,4 años. Con relación al tipo de tumor los adenomas conformaron un 58%, 24% adenomas de bajo grado y 76% de alto grado, el 42% fueron carcinomas. En el 80% el margen profundo de resección incluyó la grasa perirrectal y el 20% la muscularis propia. La amplificación de microsatélites más frecuente fue BAT26 (100%) y la más baja D17S2720 (85,4%). Dieciséis pacientes (42%) fueron MSI (10 carcinomas, 2 adenomas de bajo grado y 4 de alto grado). 22 casos (68%) mostraron MSS. La pérdida alélica de marcadores de inestabilidad de microsatélites fue estadísticamente significativa en los casos de carcinoma en relación con los adenomas.

La MSI-H se asoció significativamente con los carcinomas de recto en este trabajo, lo que sugiere su utilidad como marcador pronóstico en la carcinogénesis colorrectal.

6.2. MSI Y MMR: RELACIÓN CON RESPUESTA TRAS NEOADYUVANCIA

Aproximadamente un tercio de los cánceres colorrectales surgen en el recto, donde la proximidad circunferencial a otros órganos pélvicos, el sacro, y en aquellos casos cercanos al margen anal la distancia a los esfínteres puede limitar el acceso operatorio o requerir una intervención quirúrgica extensa y potencialmente mutilante.

Para mejorar la probabilidad de resección quirúrgica completa en el cáncer de recto con preservación del esfínter anal, la radioterapia preoperatoria con o sin agentes quimioterápicos puede utilizarse para reducir el volumen del tumor. Incluso en el contexto de la cirugía de escisión mesorrectal total moderna, la radioterapia preoperatoria ha demostrado proporcionar un beneficio adicional en el control local.

El grado inconstante de regresión tumoral en cánceres de recto irradiados, incluso entre ejemplos microscópica y clínicamente idénticos que siguen el mismo programa de radiación, ha sido el sujeto de varios sistemas de clasificación. Aunque estos difieren en su nomenclatura (por ejemplo, grado de regresión tumoral o densidad de células tumorales residuales), el número de niveles y sus puntos de corte, todos tienen como objetivo cuantificar microscópicamente la regresión como áreas de fibrosis dentro del tumor que carecen de células cancerosas.

Los posibles factores contribuyentes incluyen la inconsistencia en el volumen del tumor muestreado para su clasificación y la dificultad para distinguir entre los cambios del estroma inducidos por el tumor, especialmente en el borde del tumor invasivo principal, y la fibrosis inducida por la radioterapia que reemplaza las células cancerosas erradicadas.

A pesar de estas dificultades, el estudio de varias cohortes de pacientes afectos de cáncer de recto tratados con radioterapia preoperatoria ha mostrado una relación entre el grado de regresión tumoral y la supervivencia de estos.

Se está acumulando evidencia molecular de las diversas funciones de las proteínas implicadas en el mecanismo de reparación de errores de apareamiento del ADN (MMR). La falta de éstas define el fenotipo MSI, contribuyendo a los procesos moleculares defectuosos en las células expuestas que intentan repararse y sobrevivir a la lesión por radiación (28).

La radioterapia aplica radiación ionizante a las células expuestas a su fuente, con el objetivo de inducir su muerte al infligir una variedad de daños a su genoma. Entre estos, las roturas de doble cadena (*double strand breaks*, DSB) del ADN cromosómico son consideradas como la forma más letal de lesión inducida por radioterapia, donde ambas hebras de la hélice del ADN se cortan tras la exposición a radiación ionizante. En respuesta, un sistema altamente complejo desencadena una red de vías moleculares intracelulares, descritas colectivamente como mecanismos de respuesta al daño del ADN (*DNA damage response*, DDR).

Los microsatélites son motivos de ADN cortos repetidos en tándem en todo el genoma en los que aparte de los polimorfismos interindividuales hereditarios estables, se conservan sus longitudes. Pero la longitud de los microsatélites puede verse alterada por el daño de una sola hebra que conduce a errores de replicación de ADN que involucran inserciones de bases de nucleótidos y/o deleciones durante la división celular. Cuando esto se produce, la vía de MMR del ADN reconoce el error y coordina la sustitución con el emparejamiento de bases correcto. En eucariotas, las proteínas involucradas en este proceso son MLH-1, MSH (como MSH-2 y MSH-6) y PMS-2.

El fracaso para restaurar estos errores en clones celulares con defectos en el sistema MMR resulta en longitudes discordantes de los correspondientes loci de microsatélites entre el genoma de la célula tumoral y el de las células normales del mismo individuo. Tal MSI representa aproximadamente el 15% de todos los cánceres colorrectales como se había indicado previamente.

El estado de MSI del cáncer colorrectal se puede evaluar mediante inmunohistoquímica (IHQ) para resaltar la expresión del ADN MMR en las células tumorales o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ya que al dar como resultado la producción de una proteína no funcional truncada o la pérdida de una proteína, ésta se puede identificar con estas técnicas. Los dos métodos son comparables en su capacidad para identificar casos con mutaciones de la proteína MMR, aunque la sensibilidad de las pruebas basadas en PCR parece ser un poco más elevada. Sin embargo, la IHQ es más simple y posiblemente más adecuada para permitir la determinación preoperatoria del estado de la MSI a partir de una muestra de tejido escasa como es el caso de las biopsias tumorales colonoscópicas y en un período de tiempo clínicamente apropiado que permita instaurar los tratamientos precisos sin grandes demoras.

Existe evidencia acumulada que sugiere que el sistema MMR del ADN puede influir o estar directamente involucrado en la DDR siguiendo las DSB inducidas por radiación.

Es decir, su deficiencia, que caracteriza los cánceres MSI, también puede indicar sensibilidad a los tratamientos con radioterapia.

El vínculo hipotético es plausible al menos en el sentido de que un defecto subyacente del sistema MMR del ADN contribuirá a una mayor inestabilidad del genoma, permitiendo la agregación de mutaciones genéticas que involucran los componentes necesarios de la DDR.

Los cánceres con MSI pueden exhibir sensibilidad a la radiación también debido al posible papel directo que las proteínas del sistema MMR juegan en la reparación del daño del ADN producido por radiaciones ionizantes, implicadas en múltiples etapas de las vías que afectan la detención del ciclo celular, la reparación subsiguiente de las roturas de doble hebra y la muerte celular radio-inducida.

En el reconocimiento inicial del daño de ADN inducido por radiación podría incluir la participación de MLH-1 y MSH-2. Ambos MLH-1 y MSH-2 también parecen facilitar la eficiencia de la detención del ciclo celular en la transición de fase G2/M en la respuesta al daño del ADN. Además, evidencia experimental en fibroblastos humanos sugieren que MLH-1 y PMS-2 son dianas moleculares para p53, el efector tanto de la detención del ciclo celular como de la apoptosis en DDR, y puede guiar la dirección de la señalización mediada por p53 entre estos dos procesos.

La pérdida de MLH-1 también se correlaciona con la falta de activación de factor nuclear- κ B después de DSB, un efector en la cascada DDR aguas abajo de ATM después de exposición a radiación ionizante y que promueve la supervivencia celular al contrarrestar la señal apoptótica mediada por p53. Estas proteínas MMR pueden además contribuir a la precisión del proceso de reparación del ADN, modulando el apareamiento correcto de bases de nucleótidos en los extremos DSB como están puenteados por la vía de recombinación no homóloga (*Non-Homologous DNA End Joining*, NHEJ) más propensa a errores.

Por tanto, como se resume en la Figura 5, MLH-1 y MSH-2 pueden estar involucrados directa o indirectamente en múltiples pasos de la DDR después de una lesión por radiación, más allá del papel del sistema MMR de ADN. Esto puede abarcar todo el espectro de DDR relacionado con DSB, desde la detección de las DSB a la posterior mediación de la señalización por las moléculas transductoras, inducción y mantenimiento de la detención del ciclo celular, la reparación de los DSB y la inhibición de la apoptosis, garantía de la integridad de la reparación del ADN antes de la reanudación del ciclo celular y el cambio a muerte celular si falla la reparación de DSB.

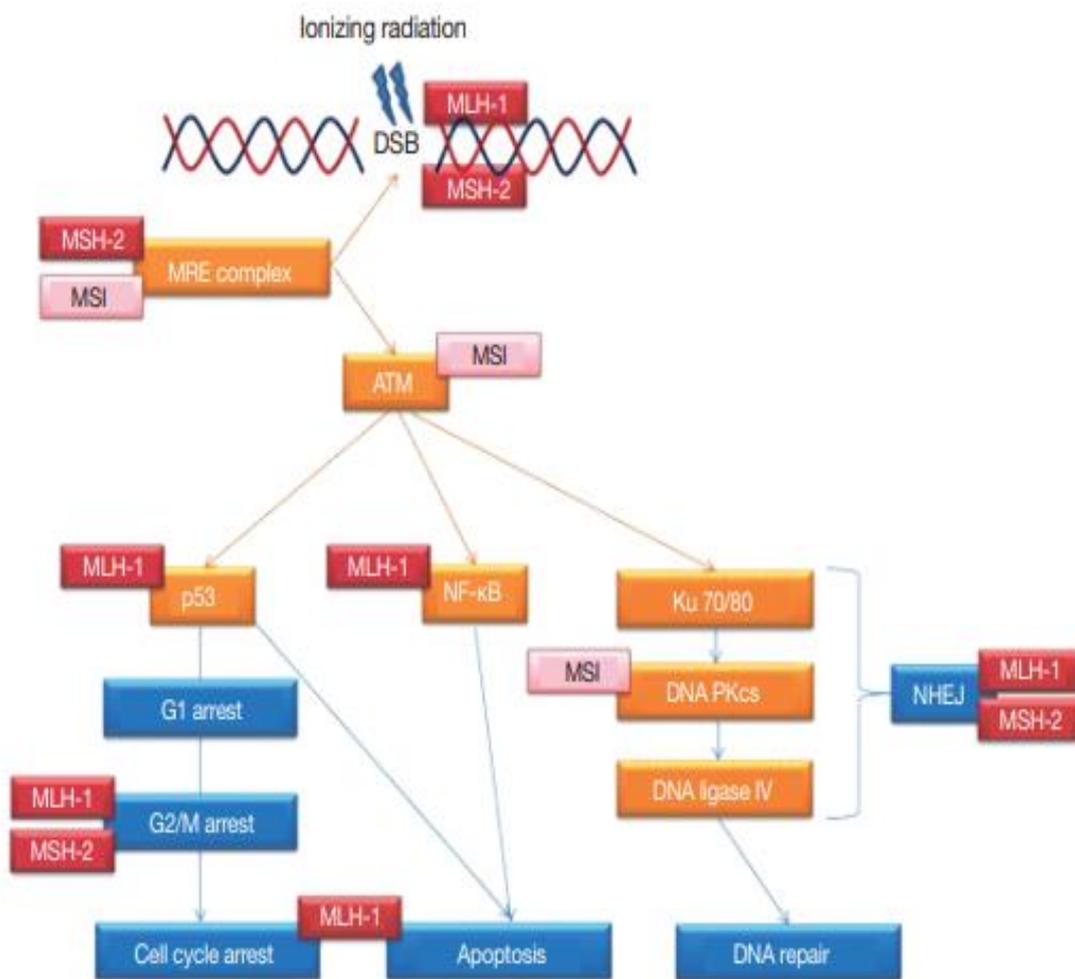


Figura 5. Esquema simplificado de las vías de respuesta al daño del ADN por radiación ionizante. Tomada de Shin *et al* (28).

No hay resultados pronósticos claros a largo plazo de los cánceres de recto con defectos en el sistema MMR que han recibido tratamiento con intención curativa. Hay artículos en la literatura que respaldan que los cánceres colorrectales con MSI-H tienen un mejor pronóstico en comparación con los cánceres de recto MSI-L o microsatélites estables (MSS). Sin embargo, hay otros estudios que demuestran todo lo contrario.

La quimioterapia y la radioterapia tienen el potencial de reprogramar el microambiente tumoral e inducir efectos inmunoestimuladores, posiblemente al generar un efecto llamada ante la liberación de antígenos tumorales. Se ha demostrado que los marcadores inflamatorios tienen correlación directa con los niveles intratumorales de

granulocitos, células supresoras derivadas de mieloides y células T reguladoras que puede suprimir la reacción inmunitaria antitumoral (29).

La MSI es uno de los marcadores inmunológicos más conocidos en el cáncer colorrectal, que tiende a inducir hipermutación y provocar activación e infiltración de células inmunitarias peri-tumorales generando cambios en el microambiente tumoral. Es por este motivo, que la MSI en cáncer colorrectal es predictivo de una mala respuesta quimioterapia basada en 5-fluorouracilo y una mejor respuesta a inmunoterapia.

Basado en esto, Lee *et al.* (30), generaron la hipótesis que el estado MSI pudiera afectar el microambiente tumoral en el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto y, por tanto, alterar la respuesta al tratamiento y con ello afectar al pronóstico. Analizaron retrospectivamente los historiales médicos de 549 pacientes con cáncer de recto que se sometieron a tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia seguido de cirugía, excluyéndose aquellos pacientes que obtuvieron respuesta patológica completa al no poder determinarse MSI en la pieza quirúrgica. La dosis media de radiación fue de 50,4 Gy (rango = 50,4-55,8 Gy) con fraccionamientos convencionales concomitante con 5-fluorouracilo o capecitabina. Todos los pacientes se sometieron a cirugía radical 4 a 8 semanas después de la neoadyuvancia. Se recogieron los datos de MSI y recuentos linfocitarios y plaquetarios antes y después del tratamiento neoadyuvante.

Para evaluar el estado de MSI, cinco marcadores (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 y MONO-27) se co-amplificaron en una sola reacción en cadena de la polimerasa. Las muestras con inestabilidad en dos o más de los cinco marcadores se clasificaron como MSI-H, aquellos con inestabilidad en tan solo un marcador como MSI-L y sin marcadores, como MSS (31).

Las proporciones de MSI-H y MSI-L/MSS fueron del 6,7% (n = 37) y 93,3% (n = 512), respectivamente. Comparado con MSI-L / MSS, los pacientes MSI-H mostraron valores significativamente más altos de ratios neutrófilo/linfocito (NLR) y plaquetas/linfocito (PLR) antes y tras el tratamiento (p = 0,004 y 0,001, respectivamente), y una tendencia no significativa para una menor localización del tumor y una mejor regresión (p = 0.060 y 0.089, respectivamente). No se encontró significación estadística entre los dos grupos al analizar otros factores clínicos, incluido el grado de regresión tumoral (p = 0,360 y 0,720, respectivamente).

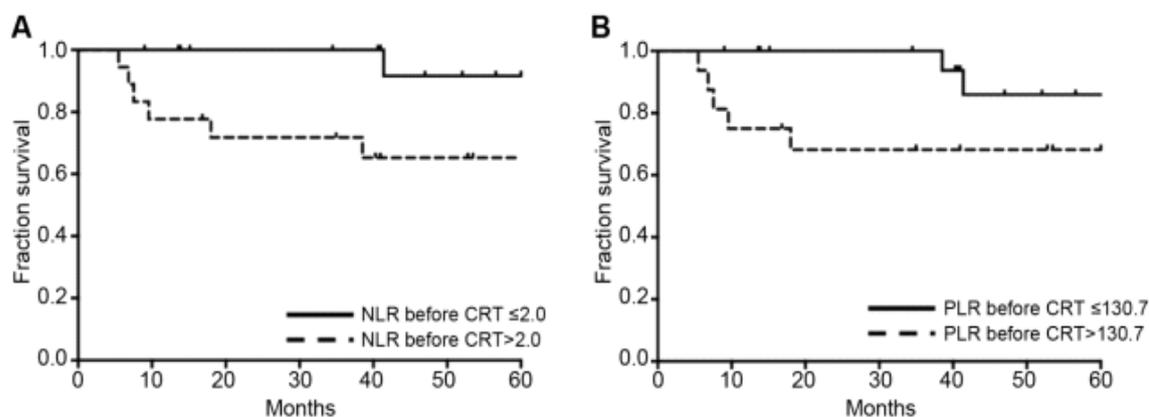


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad atendiendo a marcadores inflamatorios. Tomada de Lee *et al.* (30).

Sus hallazgos mostraron que los cambios en NLR y PLR pueden reflejar la dinámica de la inflamación sistémica y la respuesta inmunitaria inducida por el tratamiento neoadyuvante, especialmente en pacientes con MSI.

O’Connell *et al.* (32), realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis con objeto de evaluar la asociación del estado de MSI y la respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado.

De cada estudio incluido, obtuvieron el método de determinación de MSI, porcentaje con MSI, regímenes de quimioterapia y radioterapia. Además, estudiaron el número de pacientes con cáncer de recto con y sin MSI y se registró el número que alcanzó respuesta patológica completa. Los tumores descritos como MSI-L se combinaron con tumores estables a microsatélites en este análisis (MSS).

Con respecto al número de marcadores empleados para demostrar inestabilidad, la mayoría de los grupos han definido MSI-H como aquellos tumores con más del 40% de marcadores inestables y MSI-L como nivel de inestabilidad inferior a esta. En comparación con los tumores MSS, los tumores MSI-H tienen un fenotipo clínico patológico distinto.

Acar *et al.* (33), realizaron un trabajo cuyo objetivo fue examinar los factores clínicos que son predictivos de respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia en cáncer de recto con la finalidad de ayudar a determinar un programa de tratamiento para el manejo de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Además, se evaluó la relación entre el grado de regresión y MMR-MSI y se presentaron su efecto sobre el pronóstico y la supervivencia.

Analizaron 341 pacientes en los que se evaluaron los siguientes parámetros: edad al diagnóstico, sexo, localización del tumor, diferenciación tumoral, estadio TNM, subtipo histológico, nivel de CEA (antígeno carcinoembrionario), invasión linfovascular, invasión perineural, presencia de subtipo mucinoso, grado y estados de MMR y MSI.

Los pacientes recibieron radioterapia preoperatoria en el tumor primario y los ganglios linfáticos afectados y en riesgo perirrectales a dosis de 55 Gy. Se administró tratamiento quimioterápico concomitante con 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina. Los pacientes fueron intervenidos mediante resección anterior baja o resección abdominoperineal (según localización) aproximadamente 9 a 12 semanas después del tratamiento neoadyuvante.

Los casos que dieron negativo para la expresión de hMLH1, hMSH2, hMSH6 y/o genes PMS2 se definieron como dMMR (*deficient mismatch repair*) y todos los demás pacientes se definieron como pMMR (*proficient mismatch repair*). Todos los genes del sistema MMR fueron evaluados por técnica inmunohistoquímica.

La MSI se determinó mediante cinco marcadores: BAT25 / 26, D2S123, D5S346 y D17S250. El estado de MSI se clasificó en este trabajo en tres grupos: un grupo MSI-H con ≥ 2 de los cinco marcadores, un grupo MSI-L con un marcador y un grupo MSS sin marcadores de inestabilidad. La determinación de MSI se realizó en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica debido a la insuficiencia de biopsias previas al tratamiento.

De los 341 pacientes estudiados, 147 pacientes (43,2%) no tuvieron respuesta (grupo 1), 141 pacientes (41,3%) tuvieron una respuesta intermedia (grupo 2) y 53 pacientes (15,5%) tuvieron una respuesta completa (grupo 3).

El subconjunto dMMR representó el 13,4% de los pacientes cuyos datos de estado de MMR estaban disponibles. El 8,3% de los casos que tenían datos disponibles del estado de MSI tenían MSI-L y era significativamente más elevada esta proporción en el grupo de respuesta completa, mientras que dMMR y MSI-H fueron más altos en el grupo sin respuesta. Esto creó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en términos de estados de MMR y MSI. Además, 11 pacientes (3,2%) tenían síndrome de Lynch y siete de ellos tenían dMMR y MSI-H.

Los resultados de SG según MSI y SG según MMR se muestran en las figuras 7 y 8, respectivamente, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los grupos en cuanto a los estados de MSI y MMR.

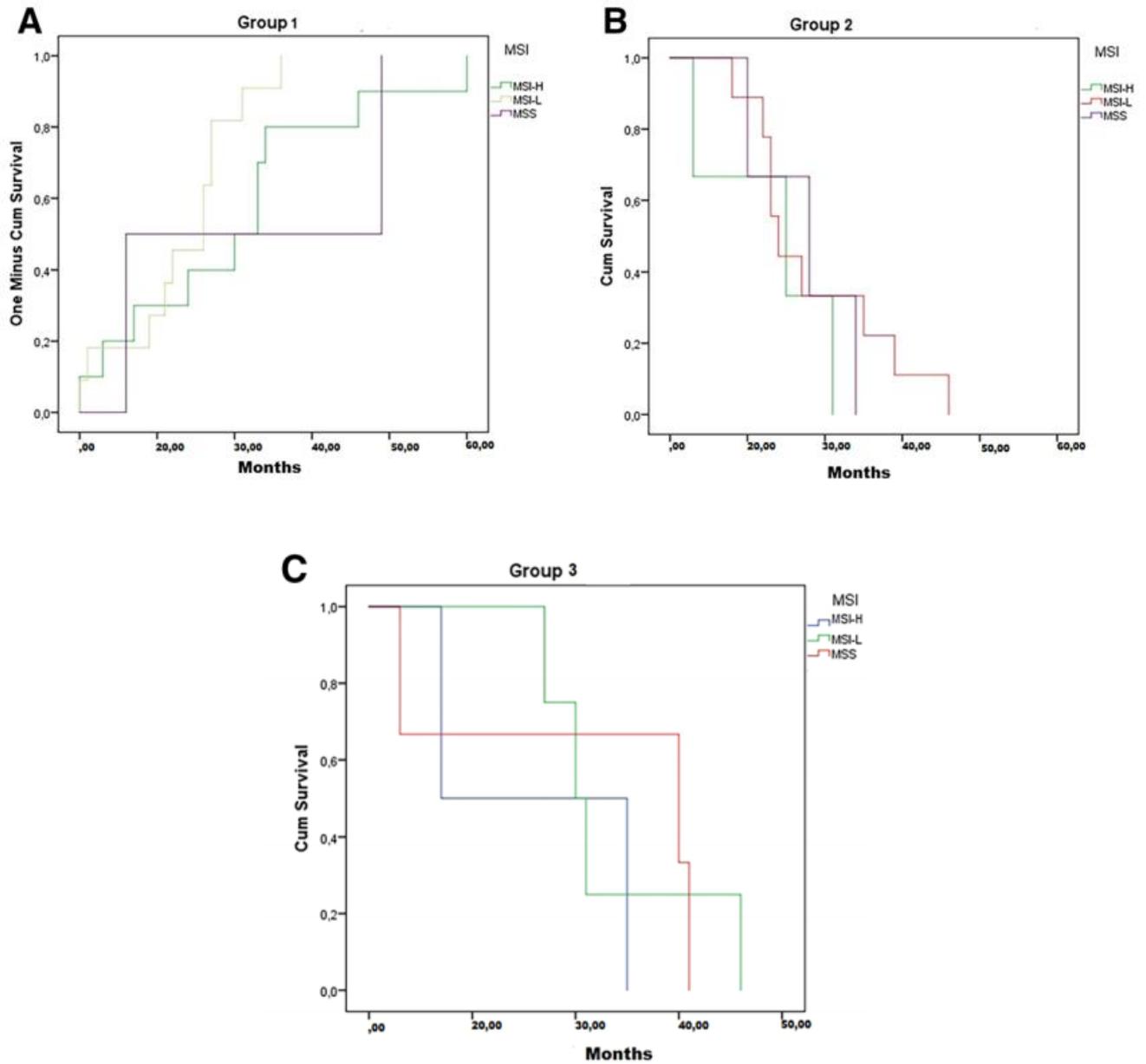


Figura 7. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier según grado de regresión y estado MSI. A) SG en grupo 1, B) SG en grupo 2, C) SG en grupo 3. Tomada de Acar *et al.* (33).

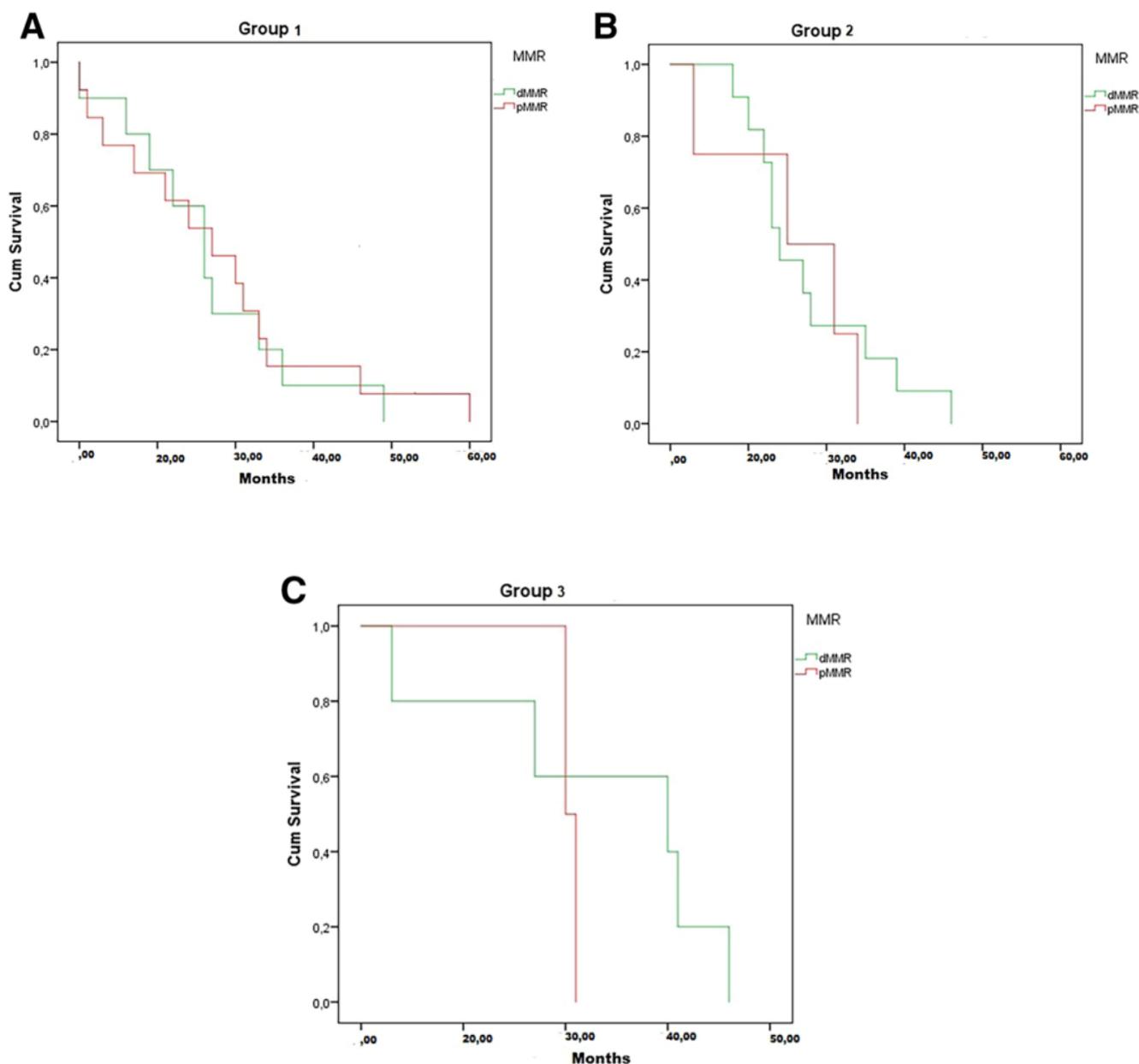


Figura 8. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier según grado de regresión y estado MMR. A) SG en grupo 1, B) SG en grupo 2, C) SG en grupo 3. Tomada de Acar *et al.* (33).

Reportaron ser la serie clínica más grande de pacientes con cáncer rectal dMMR y sus hallazgos respaldaron varios resultados importantes. Primero, mostraron que los pacientes con dMMR tenían una tasa más baja de respuestas patológicas completas ($p < 0,001$). En segundo lugar, hallaron que dMMR y MSI-H eran factores de mal pronóstico para cáncer de recto y, aunque no tienen un efecto sobre la SG, la tasa de SLE fue menor y la tasa de metástasis a distancia fue mayor.

Como la tendencia de manejo no operatorio ha aumentado, enfatizaron la importancia que el MMR puede llevar a los médicos a evaluar estos estados y practicar el protocolo de "observar y esperar" con más cuidado en los casos de dMMR.

Hasan *et al.* (34), analizaron la asociación entre la MSI y la tasa de RCp en el adenocarcinoma localmente avanzado de recto tratado con quimiorradioterapia y resección mesorrectal completa. Para ello, emplearon los datos obtenidos en la *National Cancer Database*, una base de datos en la que se encuentran aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de unos 1500 hospitales estadounidenses. Se obtuvieron 5086 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de recto localmente avanzado testados para MSI tratados con quimiorradioterapia y posterior cirugía. Se identificaron pacientes MSI+, MSI-, y dentro de los positivos, MSI-L y MSI-H.

Entre los 5086 pacientes evaluados, el 87% (n = 4046) fueron MSI- y el 13% (n = 636) fueron MSI+, de los cuales 135 casos fueron MSI-H, 210 casos fueron MSI-L y 291 los casos no se especificaron de otra manera. Las posibles covariables demográficas y clínicas estaban bien equilibradas entre los pacientes con MSI- y MSI+, con pocas excepciones: los casos diagnosticados entre 2010 y 2011 tenían más probabilidades de ser MSI+ en comparación con 2012 a 2015 por ser más rutinaria su identificación, y la pequeña porción de las lesiones de avanzado estadiaje también se asociaron con MSI+.

La respuesta completa patológica se logró en 437 casos (8,6%), con una tasa del 8,9% entre los pacientes con MSI- y una tasa del 5,9% para los pacientes con MSI+ (OR 0,65, P = 0,01). Los pacientes con MSI+ siguieron siendo un predictor independiente de respuesta patológica completa reducida (OR 0,65; IC del 95%: 0,43 a 0,96).

La mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 31 meses, con una supervivencia a 3 y 5 años del 87% y 74%, respectivamente. La supervivencia a 3 y 5 años para los pacientes que lograron respuesta patológica completa fue del 96% y 93% en comparación con el 86% y el 73% para los pacientes con enfermedad residual después de la quimiorradioterapia (P <0,001). Las variables asociadas con un mayor riesgo de muerte en el análisis multivariable incluyen quimioterapia de agente único (en lugar de doblete), tratamiento en un centro no académico, edad avanzada, sexo masculino, seguro no privado, ingresos más bajos, alta comorbilidad, grado de diferenciación y dosis de radiación menor de 50,4 Gy. El estado de MSI no se correlacionó con la supervivencia.

Los tumores que dieron positivo para MSI se correlacionaron de forma independiente con una tasa de RCp reducida en el análisis multivariable. Estos hallazgos son consistentes con el peor pronóstico conocido de los pacientes con MSI+ con cáncer de

recto, y también corroboran la noción de quimioradio-resistencia para los tumores MSI+ en el contexto neoadyuvante.

6.3. MSI: DIFERENCIAS ENTRE CÁNCER DE COLON Y RECTO.

La estadificación tumoral patológica del cáncer colorrectal ha sido un factor clave en la elección del tratamiento y la determinación del pronóstico, pero es evidente que el cáncer colorrectal tiene una heterogeneidad clínica significativa incluso dentro del mismo estadio patológico.

La MSI es uno de los marcadores moleculares más prometedores en este sentido. La mayoría de los tumores MSI-H esporádicos se deben a la inactivación epigenética de MLH1 por hipermetilación de islas CpG (CIMP) en la región del promotor de este gen, con MSH2 y MSH6 representando un porcentaje menor, mientras que, como se ha comentado anteriormente, el síndrome de Lynch es causado por mutaciones de la línea germinal en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

Aunque el 85% de los CCR esporádicos se desarrollan a través de vías de inestabilidad cromosómica, aproximadamente el 15-20% se caracterizan por MSI y tienen características clínicas y patológicas distintas.

Los cánceres colorrectales MSI-H se localizan de manera predominante en colon proximal y son pobremente diferenciados (células mucinosas, linfocitos peritumorales y contenido de ADN diploide).

El impacto del estado de MSI no se ha evaluado con tanto interés en el cáncer de recto, dado que se conoce que presenta una frecuencia más baja de tumores MSI-H que los cánceres de colon.

Hong *et al.* (35), realizaron un estudio para evaluar el impacto diferencial del estado de MSI entre los cánceres de colon y recto, así como para validar el papel del estado de MSI como predictor de respuesta a la quimioterapia basada en 5-FU.

Realizaron un estudio de MSI mediante PCR en 1125 pacientes. 660 de los pacientes (58,7%) tenían cáncer de colon y 465 pacientes (41,3%) tenían cáncer de recto.

Entre los 1125 pacientes totales, 106 (9,4%) presentaron tumores MSI-H. Los cánceres de colon MSI-H (13%) mostraban un fenotipo distinto, incluida la edad temprana en el momento del diagnóstico, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, estadio precoz al diagnóstico, ubicación proximal, bajo grado de diferenciación y niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) basal, mientras que los cánceres de recto MSI-H (4,3%) mostraron características clínico-patológicas similares a los tumores MSS y MSI-L excepto antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

Los tumores MSI-H se correlacionaban con una mayor SLE ($P = 0,005$) y (SG ($P = 0,009$) respecto los tumores MSS / MSI-L en el cáncer de colon, mientras que estas correlaciones positivas no se observaron en cáncer de recto (Figura 9).

Los pacientes con tumores MSS / MSI-L que recibieron 5-FU mostraron un buen pronóstico ($P = 0,013$), pero esta asociación positiva no fue observada en MSI-H ($P = 0,104$) (Figura 9).

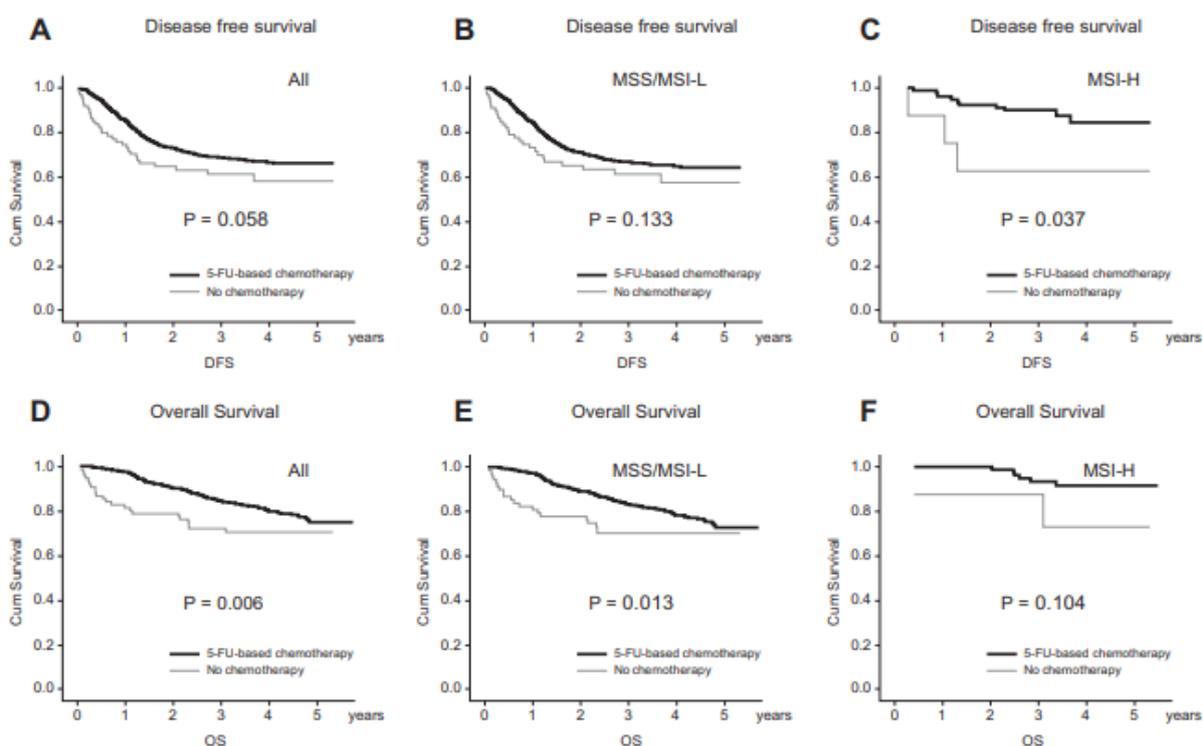


Figura 9. A) SLE en pacientes MSS/MSI-L, B) en MSI-H si tratamiento con 5-FU o no. D) SG en todos los pacientes, E) pacientes con MSS/MSI-L y F) MSI-H si tratamiento con 5-FU o no. Tomada de Hong *et al.* (35)

Los resultados de este estudio apoyan el uso del estado de MSI como marcador de pronóstico y respuesta a la quimioterapia basada en 5-FU en pacientes con cáncer de

colon. Sin embargo, sus datos obligan evaluar el papel preciso de MSI en pacientes con cánceres de recto y el efecto de la quimioterapia basada en 5-FU en tumores MSI-H.

Effendi *et al.* (36), elaboraron un estudio en el que examinaron la expresión de proteína negativa (PEN) de la poliposis coli adenomatosa (APC), discordancia del estado de reparación (MMR) e inestabilidad de microsatélites (MSI) del cáncer colorrectal (CRC) y establecer la comparación de esas características moleculares en la ubicación del cáncer colorrectal entre una serie de pacientes dentro de la red de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sumatra Utara Medan. La mayoría de los estudios moleculares previos solo habían comparado los cánceres en colon proximal y distal, mientras que su grupo sugiere una división distinta: colon proximal, colon distal y recto.

Realizaron un estudio prospectivo. Se evaluaron en tejidos frescos APC-PEN, MMR (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6)-PEN por inmunohistoquímica y MSI por PCR utilizando 5 marcadores microsatélites (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250), como variables independientes.

Las ubicaciones de los tumores como variables dependientes se dividieron en colon proximal (ciego, colon ascendente, colon transversal); colon distal (ángulo esplénico, colon descendente, sigmoide) y recto.

Analizaron 77 casos de adenocarcinoma colorrectal. Se encontró MMR-PEN en 54 de 77 (70,1%). MLH1-PEN fue diferente entre cáncer de recto y colon distal ($p = 0,008$); MSH6-PEN fue diferente entre el cáncer de recto y de colon proximal ($p = 0,020$). El análisis multivariante mostró: MLH1-PEN se relacionó con la ubicación del cáncer ($p = 0,006$) con OR 0,12 (IC del 95%: 0,026-0,547). Tenía 0,12 veces más probabilidad de encontrarse en colon distal que en el recto. MLH1-PEN tuvo 10 veces mayor probabilidad de encontrarse en colon proximal que en distal ($p = 0,037$). MSH6-PEN estaba relacionado con la ubicación ($p = 0,026$) con OR 0.165 (95% CI 0.034-0.803), y tuvo una probabilidad de 0.165 veces de encontrarse en colon proximal frente a recto; y 11 veces mayor probabilidad en el colon distal que en el proximal ($p = 0,043$). APC-PEN estaba relacionado con la ubicación ($p = 0,020$), con OR 6,897 (IC 95% 1,359-34,995), y 6,89 veces mayor probabilidad en colon distal que en recto, con otras variables controladas. Se encontró MSI-H en 29 de 77 (37,7%) y MSI-L / MSS en 48 (62,3%). La proporción de MSI-H mostró una tendencia a ocurrir en el cáncer de colon proximal más que en el distal o recto.

Concluyeron que la vía carcinogénica subyacente o el trasfondo molecular difiere según la ubicación en el cáncer colorrectal en su región. MLH1-PEN fue prominente en

el cáncer de colon proximal, MSH6-PEN en cáncer de recto y colon distal y APC-PEN en colon distal, respectivamente.

6.4. MSI Y BRAF.

Lochhead *et al.* (37), emplearon las bases de datos de grandes estudios de cohortes prospectivos en Estados Unidos para comprobar si la combinación de MSI/BRAF pudieran emplearse como biomarcador molecular pronóstico. MSI-H se encuentra presente en aproximadamente un 15% de los cánceres colorrectales y está asociado con una mayor supervivencia global. La mutación de BRAF, presente en el 10-20% de los cánceres colorrectales está asociado con MSI-H por su relación con CIMP y generalmente se asocia a un peor pronóstico. Sin embargo, los resultados en los subgrupos MSI/BRAF no están claramente definidos, dudándose de si el pronóstico de los tumores BRAF mutados dependen del estado de MSI.

Se estudiaron 1253 sujetos diagnosticados de cáncer colorrectal en los que se analizaron distintos marcadores moleculares en la pieza quirúrgica o en la toma de biopsia por colonoscopia: MSI, CIMP, hipometilación LYNE-1, así como mutaciones KRAS, BRAF y PIK3CA. La mediana de seguimiento fue de 8,2 años. En el análisis multivariante, la mutación BRAF estaba asociado de manera estadísticamente significativa con una mayor mortalidad específica por cáncer colorrectal, al contrario que MSI-H. En los subgrupos combinados MSI/BRAF, la supervivencia a 5 años cáncer-específica fue del 46% en MSS/BRAF mutado, 65% MSS/BRAF-*wildtype*, 73% en MSI-H/BRAF mutado y 79% para MSI-H/BRAF *wildtype* (log rank $P < 0,001$). No se halló evidencia de interacción entre MSI y BRAF en los modelos de supervivencia ($P > 0,50$) (Figura 10).

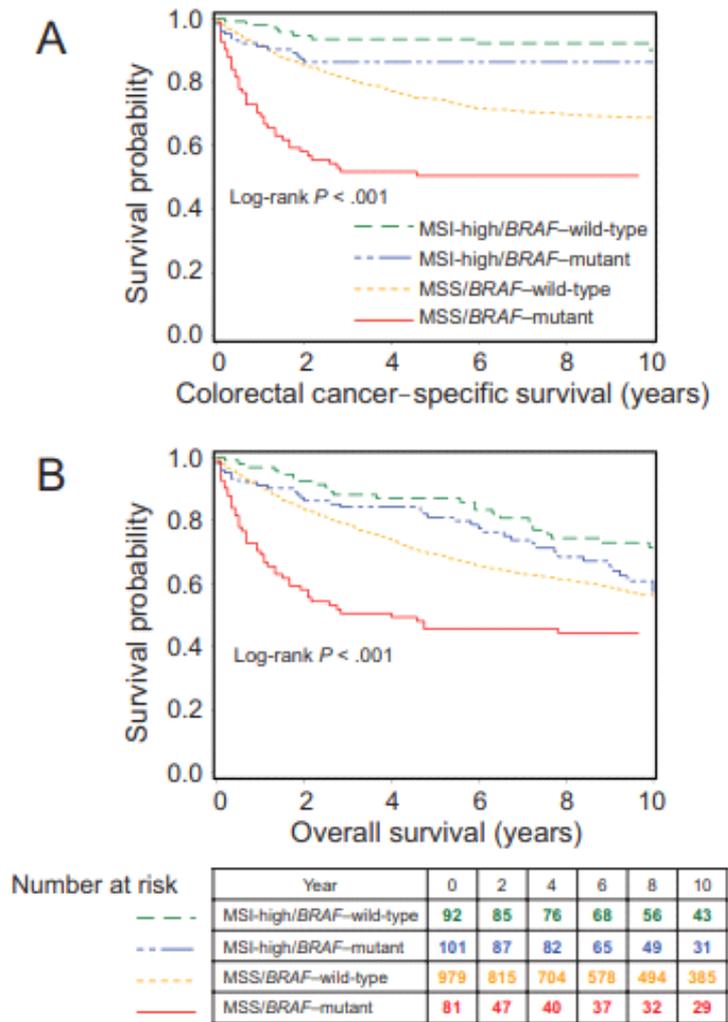


Figura 10. Tomada de Lochhead *et al.* (37).

Concluyeron que, si MSI está asociado con la respuesta inmunitaria del huésped, los datos de este estudio son acordes a la evidencia de estudios previos, así como de la utilización de la determinación de BRAF para una mejor clasificación pronóstica.

6.5. FGFR2, BRAF, KRAS Y MSI.

Yoon *et al.* (38), diseñaron un estudio para determinar el impacto pronóstico y la importancia clínica del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) en la enfermedad residual tras la realización de la quimiorradioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de recto.

Se analizaron las piezas quirúrgicas de 145 pacientes con cáncer de recto residual tras tratamiento preoperatorio. Para evaluar la expresión de FGFR2, se realizó estudio inmunohistoquímico. El exón 2 de KRAS (codón 12 y 13), el estado mutacional de BRAF V600E y la MSI se determinaron mediante PCR.

De los 141 pacientes elegibles, se observó una sobreexpresión de FGFR2 en el 75,9% (n = 107) y se correlacionó con la invasión perineural (P = 0,005) y un grado de regresión tumoral inferior (P = 0,009). Sin embargo, la expresión de FGFR2 no tuvo relación con los resultados de mutación de KRAS, BRAF o con los resultados de MSI. En el análisis univariante, la sobreexpresión de FGFR2 se asoció significativamente con una peor supervivencia específica del cáncer de recto (P = 0,005) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) (P = 0,035). Sin embargo, el análisis multivariante reveló que la sobreexpresión de FGFR2 no se asoció de forma independiente con la respuesta tumoral o la supervivencia libre de enfermedad (todos P > 0,05). La sobreexpresión de FGFR2 no influyó de forma independiente en el resultado del paciente, sin embargo, si se asoció con un peor pronóstico y un GRT inferior.

Demes *et al.* (39), evaluaron el estado molecular de 50 muestras de cáncer de recto (25 antes y 25 después radioquimioterapia neoadyuvante con 5-FU). Las mutaciones de KRAS y BRAF se examinaron a través de dos métodos analíticos (secuenciación y SNaPshot) para garantizar una detección eficaz de mutaciones. El análisis de microsatélites se realizó utilizando un método basado en PCR múltiplex fluorescente.

Se encontraron mutaciones de KRAS en 9 de 25 (36%) pacientes con cáncer de recto y no estuvieron significativamente asociadas con la respuesta a la terapia (P = 0,577), la edad (P = 0,249) o el sexo del paciente (P = 0,566). No observó relación entre el estado de mutación de KRAS y el estadio nodal (P = 0,371) o metastásico (P = 0,216).

En dos pacientes el estado de la mutación de KRAS cambió después de la aplicación de radioquimioterapia neoadyuvante con 5-FU. Todas las muestras de tumores fueron diagnosticadas con BRAF negativo. Dos pacientes con cáncer de recto exhibieron un fenotipo MSI-H y no mostraron respuesta tumoral.

Concluyeron que el estado de las mutaciones de KRAS puede cambiar después del tratamiento neoadyuvante de radioterapia concomitante con 5-FU lo que sería relevante para futuras decisiones terapéuticas. Además, los pacientes con MSI-H no mostraron ser buenos respondedores a radioquimioterapia neoadyuvante con 5-FU. Para investigar estas observaciones comentaron que un nuevo estudio de detección con series más grandes debería analizarse con el fin de establecer la relevancia clínica.

6.6. TGFBR2, BAX Y MSI.

Las repeticiones de codificación de mononucleótidos de TGFBR2 y BAX tienen frecuentes mutaciones de cambio de marco que dan como resultado la producción de forma truncada e inactiva de proteínas. TGFBR1 (factor de crecimiento transformante-b, TGF-b) y su receptor TGFBR2 constituyen una vía de señalización que regula la transcripción de muchos genes, y funciona como supresor de tumores y regulador de respuesta del sistema inmunológico. BAX generalmente promueve la apoptosis y antagoniza el efecto de BCL2. Por tanto, la inactivación de TGFBR2 o BAX pueden contribuir a la progresión del tumor.

Varios estudios previos han examinado el papel pronóstico de las mutaciones de mononucleótidos TGFBR2 o BAX en cánceres colorrectales MSI-H, con resultados no concluyentes debido a limitaciones asociadas a falta de significación estadística en la mayoría de dichos estudios.

Shima *et al.* (40), realizaron un estudio para probar la hipótesis de que TGFBR2 o las mutaciones del mononucleótido BAX en el cáncer colorrectal estaban asociadas con el comportamiento alterado del tumor (más allá de MSI), utilizando un base de datos de 1072 cánceres colorrectales en estadio I a IV en dos estudios de cohortes prospectivos.

La mayoría de los casos tenían caracterización previa de los estados de TGFBR2, MSI, metilación de CIMP, KRAS, BRAF, PIK3CA y LINE-1. Sin embargo, ninguno de

los estudios previos había analizado la importancia pronóstica de la mutación de mononucleótidos de TGFBR2 o BAX. La mutación BAX no se había analizado en ninguno de los estudios anteriores.

El ADN se extrajo de tejido incluido en parafina. El análisis MSI se realizó utilizando 10 marcadores microsatélites (D2S123, D5S346, D17S250, BAT25, BAT26, BAT40, D18S55, D18S56, D18S67 y D18S487). MSI-H se definió como la presencia de inestabilidad en más del 30% de los marcadores, y MSI-L / MSS como inestabilidad en el 0-29% de los marcadores. Se examinaron mutaciones de TGFBR2 y BAX en tumores con MSI-H.

Durante un seguimiento adecuado (11,6 años de seguimiento medio), hubo 505 muertes, incluidas 302 muertes específicas por cáncer colorrectal. Entre todos los casos, el estado MSI-H fue significativamente asociado con una supervivencia más prolongada específica del cáncer colorrectal en comparación a cánceres MSS / MSI-L (p, 0,0001) (HR ajustada, 0,34; 95% CI, 0,20-0,57; p, 0,0001).

Cuando por separado se examinaron los casos de MSI-H con TGFBR2 mutado y TGFBR2 no mutado en casos de MSI-H, ambos grupos mostraron síntomas colorrectales significativamente más prolongados y mayor supervivencia específica del cáncer en comparación con los casos de MSS / MSI-L.

Cuando se examinaron por separado BAX mutado en casos de MSI-H y casos de MSI de BAX no mutado, ambos grupos de pacientes mostraron una supervivencia específica del cáncer colorrectal significativamente más prolongada en comparación con los casos de MSS / MSI-L.

En general, los análisis de mortalidad, aunque algo atenuados, los resultados mostraron tendencias similares. Entre los casos de MSI-H, la supervivencia del paciente no difirió significativamente por el estado de mutación TGFBR2 o BAX.

En cuanto a la SG y específica del cáncer colorrectal entre casos de MSI-H con TGFBR2 mutado y TGFBR2 no mutado y los casos con MSI-H con mutación BAX y BAX no mutado no hubo diferencia entre los dos grupos (Figura 11).

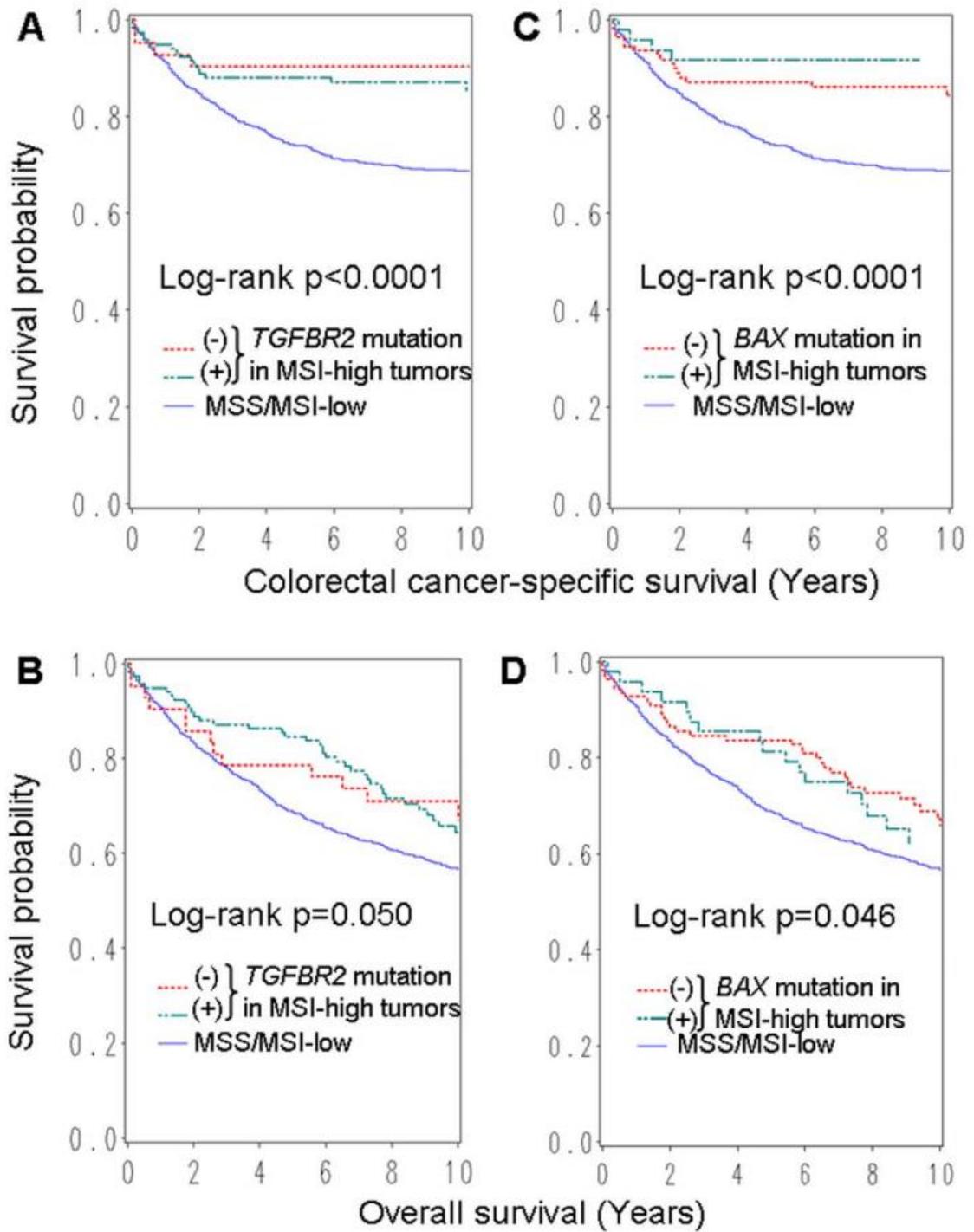


Figura 11. Tomada de Shima *et al.* (40).

6.7. ALTERACIÓN DE RESULTADOS TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Aunque el tumor primario no tratado es la fuente de tejido preferida para la realización de estudios, tales muestras suelen consistir en pequeñas biopsias que pueden limitar o incluso imposibilitar las pruebas moleculares. También puede ser un desafío obtener material de biopsia si el diagnóstico inicial se realiza en un hospital diferente a aquel en el que se realizó la resección.

A menudo, el cáncer tratado con radioquimioterapia y resección quirúrgica es el único tejido disponible para pruebas moleculares. Esto es particularmente cierto para el adenocarcinoma de recto, ya que la terapia neoadyuvante preoperatoria es una práctica común. Este tratamiento preoperatorio induce daño en el ADN, que teóricamente podría alterar los resultados de las pruebas moleculares; sin embargo, hasta donde es conocido, esto permanece sin estudiar.

Para investigar esto más a fondo, Ondrejka *et al.* (41), examinaron las muestras pretratamiento neoadyuvante combinado y en las piezas quirúrgicas para valorar si existían alteraciones en los resultados de sus pruebas moleculares.

Sin embargo, si los tratamientos neoadyuvantes pudieran alterar los resultados de las pruebas moleculares, la toma de decisiones clínicas podría ser diferente según el momento en que se realizaron dichas determinaciones.

Para abordar esto, se estudiaron muestras de adenocarcinoma rectal antes y después del tratamiento neoadyuvante buscando alteraciones en KRAS y realizando estudio de inestabilidad de microsatélites.

Un total de 17 pacientes con cáncer rectal fueron sometidos a análisis de sus muestras antes del tratamiento neoadyuvante y tras la cirugía pertinente.

Los resultados de MSI y KRAS se mantuvieron sin cambios al comparar el tejido del cáncer de recto antes y después de la quimiorradioterapia en los 17 pacientes ($P = 1.000$; IC del 95%: 0,3969-2,520). Los 17 tumores (100%) fueron estables en microsatélites.

Las pruebas de KRAS identificaron 12 (72%) tumores no mutados y 5 (28%) KRAS mutado, siendo idénticos los resultados tras el tratamiento.

Esto refleja que la terapia neoadyuvante no alteró los resultados de mutaciones en KRAS o la inestabilidad de microsatélites. Esto resulta relevante porque proporciona evidencia de que la biopsia previa al tratamiento o los tejidos de resección posteriores al tratamiento son apropiados para la prueba.

La validez de las pruebas de tejido tumoral que se ha irradiado o expuesto a agentes quimioterapéuticos no es conocido. El daño al ADN inducido por quimioterapia y/o radioterapia interrumpe las vías de señalización celular y puede alterar físicamente el ADN para inducir daño genómico. Su efecto en las pruebas de diagnóstico molecular es, por tanto, una consideración pertinente.

7. DISCUSIÓN

El tratamiento radioterápico con o sin quimioterapia concomitante, previo a la cirugía se ha establecido como el tratamiento estándar en los casos de cáncer de recto localmente avanzado (4). Sin embargo, hasta la fecha se desconoce qué pacientes se beneficiarían de este tratamiento para poder así adaptar de manera más personalizada el tratamiento a administrar.

Son múltiples los marcadores propuestos como predictores de la respuesta al tratamiento neoadyuvante sin haber alcanzado la práctica clínica ninguno de ellos.

La inestabilidad de microsatélites (MSI) o la detección de alteraciones en el sistema *mismatch repair* (MMR) se recomiendan para todos los pacientes con antecedentes de cáncer colorrectal según la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*). Se estima que el 15% de los casos, los pacientes desarrollan una acumulación de anomalías del ADN (microsatélites) en el genoma debido a defectos en la reparación de anomalías en la replicación del ADN, dejando a las células vulnerables a mutaciones, un fenómeno conocido inestabilidad de microsatélites (16).

Un tumor se cataloga con MSI alto (MSI-H) cuando al menos el 40% de los loci de microsatélites son afectados por la inestabilidad, y MSI-bajo (MSI-L) si menos del 40% lo están (24). Actualmente, la mayoría de los centros simplemente informan si un tumor da positivo o negativo para MSI mediante estudio inmunohistoquímico.

Las pruebas de rutina de MSI en el cáncer colorrectal no se realizan universalmente en el diagnóstico anatomopatológico inicial, pero están aumentando a medida que los oncólogos pueden usar los resultados para ayudar a dictar el manejo terapéutico. Por ejemplo, en los estadios tempranos del adenocarcinoma de colon que dan positivo en MSI tienen un pronóstico favorable y, por lo tanto, no requieren quimioterapia adyuvante. Algunos sugieren que estos tumores son más propensos a la resistencia al 5-fluorouracilo.

Los cánceres de recto, sin embargo, se han relacionado con un peor pronóstico por razones que actualmente no se comprenden totalmente. Si bien existe evidencia establecida sobre el efecto de la MSI en la respuesta a la quimioterapia y pronóstico general, hay una escasez de datos que evalúen la asociación entre MSI, radiosensibilidad y respuesta patológica al tratamiento. Dado que el tratamiento no quirúrgico del cáncer de recto está ganando popularidad tras la respuesta clínica completa del tumor tras neoadyuvancia, tal información puede resultar de gran interés en la toma de decisiones.

La MSI está fuertemente, aunque no exclusivamente, asociada con enzimas del sistema MMR, que se observa con mayor frecuencia en el cáncer de colon hereditario sin poliposis, una enfermedad que afecta principalmente al colon proximal. Por una miríada de razones, la radioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer de colon proximal y, por tanto, la asociación, si la hay, entre la MSI y la radiosensibilidad no ha sido bien estudiada. Los pocos estudios que han explorado este concepto no han logrado establecer tal relación, pero están limitados por incluir cohortes pequeñas ($n < 100$).

Shin *et al.* (28) propusieron que la MSI debiera promover la radiosensibilidad porque los tumores MSI son deficientes en los mecanismos necesarios para reparar las roturas de doble cadena de ADN inducidas por la radiación, y promotores del crecimiento tumoral. Esta radiosensibilidad se ha demostrado en modelos de ratón con líneas celulares MSI.

Curiosamente, la MSI se ha asociado constantemente con una mejor supervivencia en el cáncer de colon y una disminución en la supervivencia en el cáncer de recto. Si bien la implicación pronóstica de la MSI-H varía según el sitio, la MSI-L parece tener un pronóstico más precario independientemente de la localización. No se conocen bien las razones de esta relación, aunque algunos sugieren que es menos probable que el recto albergue co-mutaciones como el gen que codifica la proteína BRAF, lo cual genera una mejor supervivencia

Dicha información puede ser valiosa para los oncólogos gastrointestinales que actualmente están explorando diferentes vías de terapia neoadyuvante, como la omisión de la radioterapia en la radiación preoperatoria o la radiación preoperatoria selectiva y evaluación antes de la quimioterapia y el ensayo de escisión mesorrectal total o quimioterapia inicial más agresiva con terapia neoadyuvante total. Además, con la tendencia creciente de manejo no quirúrgico de pacientes que requieren resección abdominoperineal, puede ser beneficioso para los médicos realizar pruebas de MSI y manejo de preservación de órganos de ejercicio con precaución para aquellos con tumores MSI.

Se debe destacar al hacer esta revisión bibliográfica el número limitado de estudios publicados en los que se evalúa el estado de MSI en cáncer de recto, observando en una mayoría de ellos la valoración conjunta con tumores colorrectales, viendo como su estudio en conjunto demuestra ser una enfermedad altamente heterogénea.

En cuanto al tratamiento neoadyuvante administrado, no se observan grandes diferencias entre los esquemas empleados pese a ser estudio que valoran cohortes de diferentes países y continentes.

La multitud de sistemas de gradación de la respuesta al tratamiento empleados en cada estudio también es un punto a tener en cuenta (9). Hay sistemas que clasifican la respuesta en 5 clases (como Mandard y Dworak) y otros de 4 y 3. Esto dificulta la diferenciación entre respondedores y no respondedores.

Dada la heterogeneidad previamente mencionada tras el desarrollo del cáncer de recto, el germen de su aparición no se debe a un mecanismo exclusivo. Igualmente, un solo biomarcador posiblemente no sea la respuesta a la determinación de la toma decisiones en el tratamiento de nuestros pacientes. No debemos olvidar que también hay características clínicas y radiológicas que pudieran valorarse de manera conjunta.

En definitiva, aunque hasta la fecha no existe un biomarcador o grupo de biomarcadores con suficiente evidencia como para pasar a la actividad clínica diaria, es de especial relevancia la continuación del estudio en este campo de la investigación. Se debeos recordar que al diagnóstico, y sin tratamientos recibidos, los pacientes presentan un estado clínico y funcional superior por lo que es importante obtener el máximo de información previo a iniciar un tratamiento con las morbilidades, esto permitiría realizar

un tratamiento adaptado al paciente buscando su bienestar como pilar esencial en nuestra práctica clínica diaria.

8. CONCLUSIÓN

El papel de la MSI en cáncer de recto como factor pronóstico de respuesta al tratamiento neoadyuvante es motivo de estudio hoy en día.

En la literatura revisada, el cáncer de recto con MSI muestra una peor respuesta al tratamiento neoadyuvante, observando un menor porcentaje de respuestas patológicas completas. Aunque la MSI no está directamente relacionada con la SG, parece tener repercusión en la SLE.

En la actualidad, se debería recomendar la determinación de MSI en los estudios anatomopatológicos iniciales en cáncer de recto para continuar evaluando su papel en el pronóstico de los pacientes, así como su evaluación conjunta con otros biomarcadores que permitan adaptar el tratamiento a las características biomoleculares de cada caso.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer*. 2012; 131(7): p. 1649-58.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): p. 1374-1403.
3. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010 Sep; 11(9): p. 835-44.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: p. 1731-40.
5. Buiko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmeier A, Michalsky W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(10): p. 1215-23.
6. Ngan S, Burmeister B, Fisher R, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.4. *J Clin Oncol*. 2012; 30(31): p. 3827-33.
7. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec; 23(34): p. 8688-96.
8. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced

- rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May; 32(15): p. 1554-62.
9. Jessup J, Goldberg R, Asare A. Colon and Rectum. In *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Amin MB; 2017. p. 251.
 10. Washington M, Berlin J, Branton P, Burgart L, Carter D, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Oct; 133(10): p. 1539-51.
 11. Higorani M, Hartley J, Greenman J, Macfie J. Avoiding radical surgery after pre-operative chemoradiotherapy: a possible therapeutic option in rectal cancer? *Acta Oncol.* 2012 Mar; 51(3): p. 275-84.
 12. Habr-Gama A, Perez R, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro UJ, Silva e Sousa AJ, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Ann Surg.* 2004 Oct; 240(4): p. 717-8.
 13. Joye I HK. Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2014; 203: p. 189-201.
 14. Hayes, DF. Biomarker validation and testing. *Mol Oncol.* 2015 Mayo; 9(5): p. 960-966.
 15. Teutsch, S.M., Bradley, L.A., Palomaki, G.E., Haddow, J.E., Piper, M., Calonge, N., Dotson, W.D., Douglas, M.P., Berg, A.O.. The evaluation of genomic applications in practice and prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP working group. *Genet. Med.* 2009; 11.
 16. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology.* 1995 Noviembre; 109(5): p. 1685-99.
 17. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. 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 Nov 15; 58(22): p. 5248-57.

18. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, Kwint MP, Hoogerbrugge N, Nagtegaal ID, Ligtenberg MJ. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology*. 2014 Mar; 146(3): p. 643-6.
19. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barberá VM, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation.. *Gastroenterology*. 2013 May; 144(5): p. 926-32.
20. 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 Jun; 363(6429): p. 558-61.
21. Fujiwara T, Stolker JM, Watanabe T, Rashid A, Longo P, Eshleman JR, Booker S, Lynch HT, Jass JR, Green JS, Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol*. 1998 Oct; 153(4): p. 1063-78.
22. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, Linnebacher M, Kienle P, Knaebel HP, et al. Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology*. 2008 Apr; 134(4): p. 988-97.
23. de la Chapelle A HH. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul; 28(20): p. 3380-7.
24. Hatch SB, Lightfoot HM Jr, Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, Sciarrotta J, Funkhouser WK, Farber RA. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res*. 2005 Mar; 11(6): p. 2180-7.
25. Halford SE, Sawyer EJ, Lambros MB, Gorman P, Macdonald ND, Talbot IC, Foulkes WD, Gillett CE, Barnes DM, Akslen LA, Lee K, Jacobs IJ, Hanby AM, Ganesan TS, Salvesen HB, Bodmer WF, Tomlinson IP, Roylance RR. MSI-low, a real phenomenon which varies in frequency among cancer types. *J Pathol*. 2003 Nov; 201(3): p. 389-94.

26. Förster I, Brockmann M, Schildgen O, Schildgen V. Microsatellite instability testing in colorectal cancer using the QiaXcel advanced platform. *BMC Cancer*. 2018 Apr; 18(1): p. 484.
27. Losso GM, Moraes Rda S, Gentili AC, Messias-Reason IT. Microsatellite instability--MSI markers (BAT26, BAT25, D2S123, D5S346, D17S250) in rectal cancer. *Arq Bras Cir Dig*. 2012 Oct; 25(4): p. 240-4.
28. Shin JS, Tut TG, Yang T, Lee CS. Radiotherapy response in microsatellite instability related rectal cancer. *Korean J Pathol*. 2013 Feb; 47(1): p. 1-8.
29. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14: p. 365-79.
30. Lee JH, Kang BH, Song C, Kang SB, Lee HS, Lee KW, Chie EK, Kim JS. Microsatellite Instability Correlated Inflammatory Markers and their Prognostic Value in the Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Hypothesis-generating Study. *In Vivo*. 2020 Aug; 34(4): p. 2019-26.
31. Patil DT, Bronner MP, Portier BP, Fraser CR, Plesec TP, Liu X. A five-marker panel in a multiplex PCR accurately detects microsatellite instability-high colorectal tumors without control DNA. *Diagnostic Mol Pathology Am J Surg Pathology*. 2012; 21: p. 127-33.
32. O'Connell E, Reynolds IS, McNamara DA, Prehn JHM, Burke JP. Microsatellite instability and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2020 Sep; 34: p. 57-62.
33. Acar T, Acar N, Kamer E, Tekindal MA, Cengiz F, Kar H, Atahan K, Hacıyanlı M. Do microsatellite instability (MSI) and deficient mismatch repair (dMMR) affect the pathologic complete response (pCR) in patients with rectal cancer who received neoadjuvant treatment? *Updates Surg*. 2020 Mar; 72(1): p. 73-82.
34. Hasan S, Renz P, Wegner RE, Finley G, Raj M, Monga D, McCormick J, Kirichenko A. Microsatellite Instability (MSI) as an Independent Predictor of Pathologic Complete Response (PCR) in Locally Advanced Rectal Cancer: A

- National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg.* 2020 Apr; 271(4): p. 716-23.
35. Hong SP, Min BS, Kim TI, Cheon JH, Kim NK, Kim H, Kim WH. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 May; 48(8): p. 1235-43.
36. Effendi-Y S R, Zain LH, Siregar GA, Lubis HR, Damanik HA, Laksmi LI, Chrestella J. Adenomatous Polyposis Coli, mismatch repair, and microsatellite instability in colorectal cancer based on different locations. *Acta Med Indones.* 2013 Oct;45(4):275-83..
37. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, Qian ZR, Morikawa T, Shen J, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug; 105(15): p. 1151-6.
38. Yoon G, Lee H, Kim JH, Hur K, Seo AN. Clinical significance of fibroblast growth factor receptor 2 expression in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: relationship with KRAS or BRAF mutations and MSI status. *Tumour Biol.* 2016 Aug; 37(8): p. 10209-18.
39. Demes M, Scheil-Bertram S, Bartsch H, Fisseler-Eckhoff A. Signature of microsatellite instability, KRAS and BRAF gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun; 4(2): p. 182-92.
40. Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. *PLoS One.* 2011; 6(9).
41. Ondrejka SL, Schaeffer DF, Jakubowski MA, Owen DA, Bronner MP. Does neoadjuvant therapy alter KRAS and/or MSI results in rectal adenocarcinoma testing? *Am J Surg Pathol.* 2011 Sep; 35(9): p. 1327-30.

42. Effendi YSR, Zain LH, Siregar GA, Lubis HR, Damanik HA, Laksmi LI, et al. Adenomatous Polyposis Coli, mismatch repair, and microsatellite instability in colorectal cancer based on different locations. *Acta Med Indones.* 2013 Oct; 45(4): p. 275-83.