

Mikrosatelliteninstabilität

Ein neuer prädiktiver Marker (?)

Trotz großer Anstrengungen im Kampf gegen das kolorektale Karzinom (KRK) bleibt dieses mit einer Mortalität von etwa 33% in der westlichen Welt und mit über 1 Mio. Fällen weltweit ein großes Problem. Ein wesentlicher Punkt – neben effizienten Früherkennungsmaßnahmen – ist dabei eine optimierte Therapie, die einerseits durch die Entwicklung wirksamer Medikamente und andererseits durch eine gezielte Auswahl geeigneter Patienten mithilfe klinischer und molekularer Marker angestrebt wird.

Trotz großer Fortschritte bei der Behandlung des KRK ist weitgehend unbekannt, warum einzelne Patienten gut auf bestimmte adjuvante Chemotherapien ansprechen, manche nach einer adjuvanten Chemotherapie Rezidive bekommen und andere nicht. Die Folge ist, dass viele Patienten mit einer Chemotherapie behandelt werden, von der sie keinen Nutzen haben und die auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv bekommen würden. Daher bleibt die Entwicklung von Tests zur Vorhersage, welche Patienten von einer Therapie profitieren, eines der wichtigsten Ziele im Management des KRK. Als Beispiel solcher molekularen prädiktiven Marker ist der Mutationsstatus von *KRAS* bei der gegen EGFR („epidermal growth factor receptor“) gerichteten Antikörpertherapie (Panitumumab/Cetuximab) beim metastasierten Kolonkarzinom zu nennen. Hier wurde gezeigt, dass diese zielgerichtete Therapie nur dann erfolgreich ist, wenn eine *KRAS*-Wildtyp-Sequenz nachweisbar ist. Prädiktive Marker für eine Chemotherapie werden dagegen noch dringend gesucht.

Generell gilt eine stadienadaptierte Chemotherapie beim KRK als Standardoption. Im Stadium II beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ohne adjuvante Chemotherapie etwa 70–85%, d. h. etwa 80% der Patienten können durch eine Operation allein geheilt werden. Etwa 20% dagegen werden infolge von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen versterben. Hier wäre eine systemische Therapie zur Senkung des Rezidivrisikos sinnvoll; allerdings gibt es noch keine Marker, die diese Subgruppe selektionieren. Etabliert sind bislang klinische und histologische Risikofaktoren:

- T4-Status,
- 10 Lymphknoten,
- G3- oder G4-Differenzierungsgrad,
- venöse Infiltration oder
- Zustand nach Notfalloperationen, Ileus, Perforation.

Bei dieser Patientengruppe zeigt sich unter adjuvanter Chemotherapie eine Verbesserung der Heilungsrate um etwa 7%, weswegen diese empfohlen wird. Bei unselektionierten Patienten kann durch eine 5-Fluorouracil- (5-FU-)basierte Chemotherapie ein geringer, aber statistisch signifikanter ($p=0,008$) Überlebensvorteil von knapp 3,6% (QUASAR-Studie) gegenüber einer alleinigen Operation erreicht werden. Nach den aktuellen S3-Leitlinien „kann“ daher eine adjuvante 5-FU-basierte Chemotherapie beim KRK ohne Hochrisikofaktoren nach Beratung und Aufklärung der Patienten durchgeführt werden. Dabei werden Fluoropyrimidine als Monotherapie empfohlen, da für den Einsatz von Oxaliplatin im „Low-risk-Stadi-

um“ keine überzeugenden Daten vorliegen [1, 2].

Im Stadium III, bei dem die 5-Jahres-Überlebensrate 65–70% beträgt und durch eine alleinige Operation eine knapp 50%ige Heilungsrate erreicht wird, können weitere 20% durch eine adjuvante Chemotherapie geheilt werden, wobei eine Kombinationstherapie mit Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX) effizienter ist als eine 5-FU-Monotherapie. Nach der S3-Leitlinie ist daher beim Re-resezierten KRK eine adjuvante Chemotherapie indiziert.

Bei der Entscheidung, welche Patienten adjuvant therapiert werden sollen, werden klinisch-pathologische Prognosefaktoren einbezogen (z. B. Tumortiefe). Auf molekularer Ebene zeichnet sich der Nachweis einer genetischen Instabilität als wertvoller prädiktiver Biomarker ab.

Mikrosatelliteninstabilität und chromosomale Instabilität

Grundsätzlich lässt sich das KRK grob in 2 Gruppen unterteilen, die durch 2 Hauptformen der genetischen bzw. genomischen Instabilität charakterisiert sind und als alternative Mechanismen der kolorektalen Karzinogenese betrachtet werden:

- die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und
- die chromosomale Instabilität (CIN).

MSI: Nachweis und Definition

Die MSI ist die Folge eines defekten Mismatch-Reparatur- (MMR-) Systems im Tumor. Durch das Ausbleiben der Kor-

rektur von Replikationsfehlern kommt es zur Anreicherung von Basenfehlpaarungen („mismatches“) und kurzen Deletionen/Insertionen, bevorzugt an repetitiven Sequenzen (Mikrosatelliten). Zum Nachweis werden empfohlene Referenzmarker [3, 4] mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) an Tumor- und Normal-DNA amplifiziert und vergleichend mittels Kapillarelektrophorese analysiert [5]. Zeigen mindestens 2 Marker eine Instabilität (■ **Abb. 1**), werden die Tumoren als MSI-H („MSI-high“: hochfrequente MSI) bezeichnet. Ist nur ein Marker MSI, handelt es sich um MSI-L („MSI-low“: niedrig frequente MSI), ist keine MSI nachweisbar, wird der Tumor als MSS (Mikrosatelliten-stabil) bezeichnet.

MSI-H ist ein Charakteristikum des hereditären, nichtpolyposen kolorektalen Karzinoms (HNPCC), das etwa 3–5% aller KRK ausmacht. Dabei ist die MSI Folge einer Keimbahnmutation in einem der MMR-Gene *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* oder *PMS2*. Daneben kommt MSI-H aber auch im sporadischen KRK (etwa 12–15% aller KRK) vor. Hier wird die Expression von *MLH1* aufgrund einer epigenetischen Geninaktivierung durch Promoter-Hypermethylierung unterdrückt.

MSI als günstiger Prognosefaktor

Der prognostische Wert von MSI-H wurde 2005 in einer großen Metaanalyse, die 32 Studien mit 7642 Patienten umfasste, eingehend untersucht. Dabei zeigte sich für MSI-H ein signifikant positiv prognostischer Wert bezüglich des Gesamtüberlebens [“Hazard Ratio“/HR 0,65; 95%-Konfidenzintervall/CI: 0,59–0,71; [6]]. Diese Daten wurden in aktuellen Arbeiten weiter bestätigt. So zeigte auch die PETACC („Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancers 3“) Studie, dass für Patienten im Stadium II die MSI neben der T-Kategorie der stärkste Prognosefaktor ist [7].

CIN: Nachweis

Neben der MSI stellt die CIN die zweite Hauptgruppe der KRK dar. Charakteristische Merkmale der CIN sind Aneuploidien, vielfache strukturelle und numerische Alterationen sowie häufige Verlus-

Pathologe 2010 · [Suppl 2] 31:268–273 DOI 10.1007/s00292-010-1335-9
© Springer-Verlag 2010

W. Dietmaier

Mikrosatelliteninstabilität. Ein neuer prädiktiver Marker (?)

Zusammenfassung

Die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist einerseits ein Charakteristikum des hereditären nichtpolyposen kolorektalen Karzinoms (HNPCC), kommt aber auch in etwa 12–15% sporadischer kolorektaler Karzinome (KRK) als Folge einer epigenetischen Inaktivierung von *MLH1* durch Promotor-Hypermethylierung vor.

Eine hochfrequente MSI (MSI-H, d. h. mindestens 2 von 5 definierten Mikrosatellitenmarker sind instabil) hat sich in einer großen Metaanalyse und in aktuellen klinischen Studien beim KRK als ein positiver prognostischer Marker bezüglich des Gesamtüberlebens erwiesen.

MSI-H bzw. eine „Mismatch-repair-Defizienz“ (MMRD) hat sich beim KRK als Marker für die Nutzlosigkeit einer adjuvanten 5-FU-basierenden Chemotherapie erwiesen. Aktuell gibt es jedoch keine Richtlinie, die eine MSI-

Testung vor einer geplanten adjuvanten Chemotherapie verlangt. Aufgrund der bis dato publizierten Daten gibt es seitens der Literatur die Empfehlung, MSI-H-Stadium-II-Kolonkarzinompatienten nicht mit einer adjuvanten Chemotherapie zu behandeln, wenn nicht andere Risikofaktoren dafür sprechen (z. B. G3/G4-Status, T4-Tumoren, Invasion von Lymph-/Blutgefäßen).

Eine Testung auf MSI-H bzw. MMRD kann zu einer individualisierten Therapie des Dickdarmkarzinoms beitragen und sollte vor einer geplanten 5-FU-Monotherapie und vor einer adjuvanten Chemotherapie bei UICC-Stadium-II-KRK-Patienten durchgeführt werden.

Schlüsselwörter

Mikrosatelliteninstabilität (MSI) · Prädiktiv · Chemotherapie · Kolorektales Karzinom

Microsatellite instability. A new predictive marker (?)

Abstract

Microsatellite instability (MSI) is a hallmark of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), but also occurs in about 12–15% of sporadic colorectal cancer (CRC) where it is a consequence of an epigenetic inactivation of *MLH1*.

High frequency MSI (MSI-H; i.e. at least two of five specified microsatellite markers show instability) was shown in a large meta-analysis and in recent trials to be a positive prognostic marker for overall survival in CRC.

MSI-H or mismatch repair deficiency (MMRD) was also shown to be a marker for ineffectiveness of adjuvant 5-fluorouracil (5-FU) based chemotherapy in CRC. At present, there are no guidelines defining the need for

microsatellite analysis before chemotherapy. However, studies published to date provide data suggesting that MSI-H CRC patients should not receive adjuvant chemotherapy, with the exception of patients with other factors or poor prognosis (e.g. T4 tumors, G3/G4 status, blood or lymphatic vessel invasion).

MSI or MMRD testing can contribute to a more individualized therapy of CRC and should be performed prior to planned 5-FU monotherapy or adjuvant chemotherapy in a non-metastatic setting.

Keywords

Microsatellite instability (MSI) · Predictive · Chemotherapy · Colorectal cancer

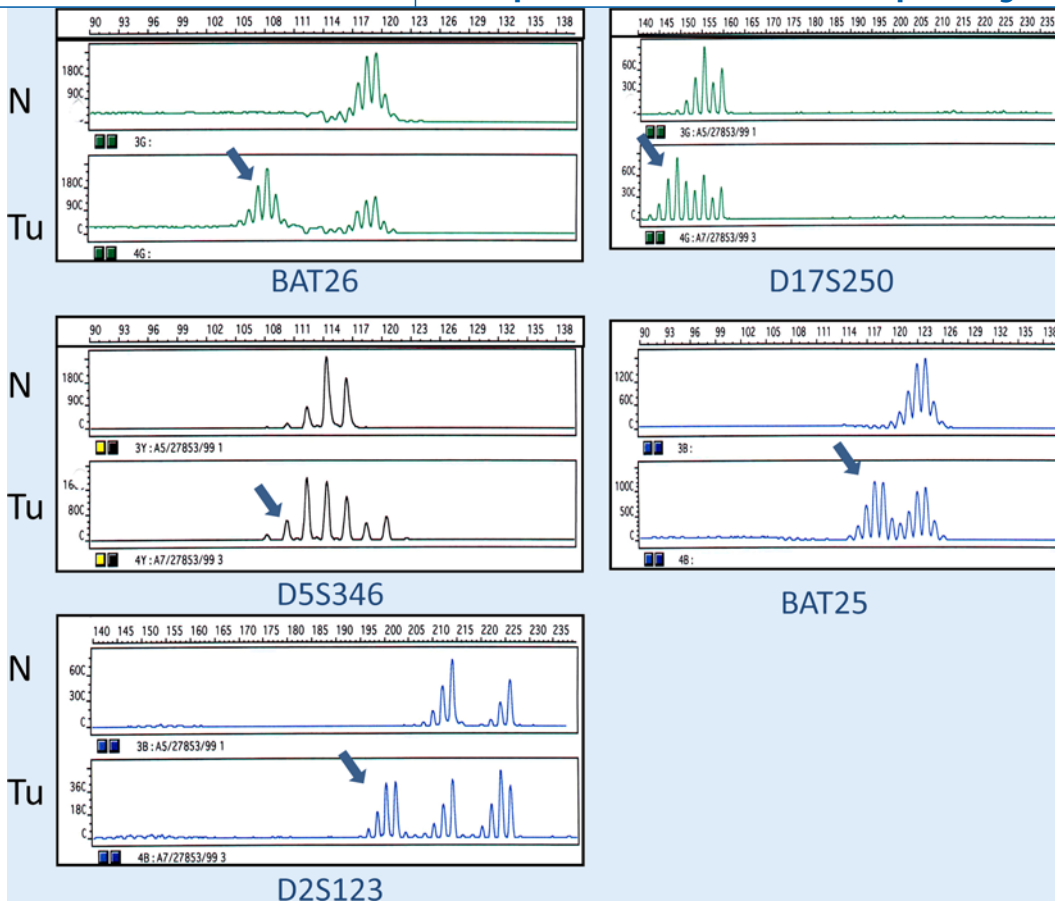


Abb. 1 ◀ Nachweis einer MSI-H durch PCR-Analyse. Fünf Mikrosatellitenmarker werden vergleichend in Normalgewebe (N) und Tumorgewebe (Tu) amplifiziert und mittels Kapillarelektrophorese in einem Elektropherogramm dargestellt. Eine MSI stellt sich durch zusätzliche „peaks“ im Tumorgewebe dar (Pfeile)

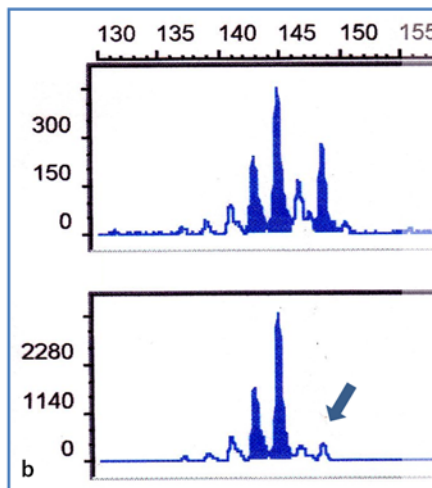
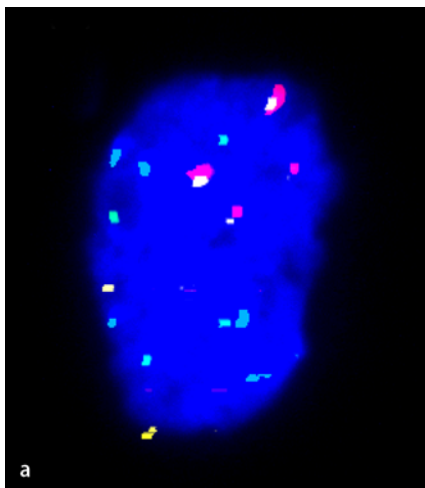


Abb. 2 ▲ Nachweis einer chromosomalen Instabilität im KRK. **a** Multiplex-FISH-Analyse mit Nachweis von numerischen Chromosomenaberrationen; rot: CEN- (Zentromer-) 3, n=4; grün: CEN-7, n=4; aqua: CEN-17, n=5; gelb: 9p21-Locus, n=5. **b** Elektropherogramm nach PCR mit 18q-LOH (Pfeil)

te der Heterozygotie (LOH, „loss of heterozygosity“). Es wird angenommen, dass CIN einerseits die Karzinogenese durch den Verlust von Tumorsuppressorgenen und andererseits durch den Zugewinn der Kopienzahl von Onkogenen fördert. Nachweisbar ist CIN z. B. durch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH;

■ **Abb. 2 a**), Mikrosatelliten-/LOH-Analysen (■ **Abb. 2 b**), komparative genomische Hybridisierung (CGH), Array-basierende CGH, SNP- („single nucleotide polymorphisms“-) Analysen oder DNA-Ploidie-Analyse. Eine einheitliche Definition von CIN oder standardisierte CIN-Marker gibt es derzeit allerdings nicht.

CIN als ungünstiger Prognosefaktor

CIN kommt in etwa 65–80% aller KRK vor, korreliert eher mit einer genomweiten, globalen Hypomethylierung und gilt als ein unabhängiger Marker für eine ungünstige Prognose beim KRK, wie in einer großen Metaanalyse 2008 von Walther et al. [8] gezeigt wurde (10.126 KRK-Patienten, Stadium II bis III, Gesamtüberleben: HR 1,45; 95%-CI: 1,35–1,55). Als Prädiktor für eine Chemotherapie konnte die CIN jedoch nicht nachgewiesen werden.

Bei der Bewertung der prognostischen oder prädiktiven Bedeutung sowohl von CIN als auch von MSI sollte berücksichtigt werden, dass CIN signifikant mit MSS korreliert und daher der Effekt von MSI im Hinblick auf das Überleben nicht unabhängig von CIN ist, wie in einer multivariaten Analyse gezeigt wurde [9]. Allerdings schließen sich MSI und CIN nicht vollständig aus, wie auch in eigenen Arbeiten gezeigt werden konnte (■ **Abb. 3 a, b**).

MSI und 5-FU-Sensitivität

Hintergrund

Bereits durch Untersuchungen an Bakterien konnte gezeigt werden, dass inaktivierende Mutationen im bakteriellen MMR-Komplex einen Mutatorphänotyp verursachen, der zur Toleranz gegenüber DNA-schädigenden Agenzien führt [10]. Entsprechende Beobachtungen gibt es auch aus Experimenten mit humanen Zellkulturen aus Tumorzellen. So zeigen MSI-Tumorzellen in vitro eine etwa 18-fache 5-FU-Resistenz im Vergleich zu MSS-Tumorzellen trotz gleicher Einbau-rate von 5-FU in die DNA [11]. Durch eine Wiederherstellung der MMR-Aktivität kann in vitro der zytotoxische Effekt von 5-FU wieder hergestellt werden [12].

Als plausibles Modell zur Erklärung der 5-FU-Resistenz durch MSI-H gilt das so genannte „Futile-cycling-Modell“ (Abb. 4, [13]). Dabei wird die durch 5-FU verursachte DNA-Läsion durch die MutS-Homologen (*MSH2/MSH6* bzw. *MSH2/MSH3*) erkannt, das MutL-Homolog (*MLH1/PMS2*) und die Exonuklease EXO1 rekrutiert, ein Teil des neu synthetisierten DNA-Stranges entfernt und anschließend die entstandene DNA-Einzelstranglücke mithilfe von Polymerasen wieder aufgefüllt. Da dabei das in der übrigen einzelsträngigen DNA vorliegende 5-FdUTP nicht entfernt wird, kommt es zu erneuten und nutzlosen Ausschneide- und Resynthesezyklen („futile cycling“) ohne Entfernung des inserierten 5-FdUTP. Die Persistenz der dabei auftretenden Strangbrüche verhindert schließlich die Progression der Replikationsgabel, es werden die Proteine ATR oder ATM rekrutiert und schließlich der Zellzyklusarrest und die Apoptose eingeleitet. Somit ist für eine 5-FU-Chemosensitivität die Erkennung eines 5-FdUTP-Einbaus in die DNA durch ein intaktes MMR-System (MSS) erforderlich [14].

Klinische Daten

Die ersten klinischen Arbeiten an Patienten mit Stadium-III-KRK [15] zeigten zunächst allerdings einen gegenteiligen Effekt. So erwies sich MSI-H zunächst als prädiktiver Marker für einen Überle-

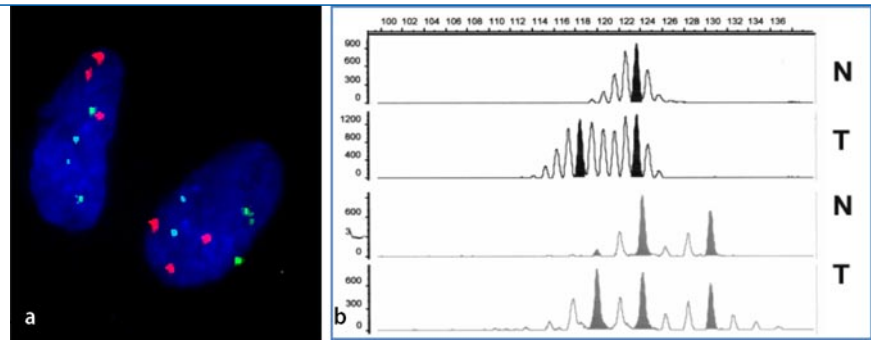


Abb. 3 ▲ Kolonkarzinom mit a CIN und b MSI-H (N Normalgewebe, T Tumorgewebe)

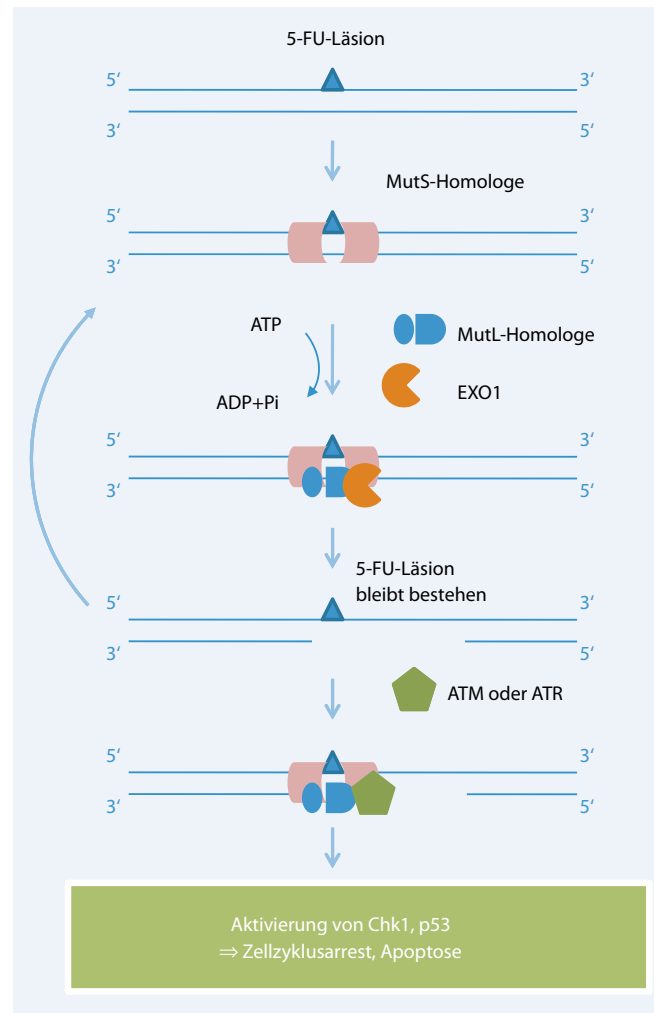


Abb. 4 ► „Futile-cycling-Modell“ zur 5-FU-Resistenz (Erklärung im Text). MutS-Homologe: *MSH2/MSH6*-Dimer (MutSa) oder *MSH2/MSH3*-Dimer (MutSb), MutL-Homologe: *MLH1/PMS2*. (Mod. nach [13])

bensvorteil bei adjuvanter auf 5-FU basierender Chemotherapie. Allerdings erfolgte in dieser Studie keine Randomisierung, die Auswahl der Patienten basierte auf deren Allgemeinzustand, nur 23 Patienten mit MSI-H-Tumoren wurden adjuvant mit einer Chemotherapie behandelt, und das mediane Alter war bei den mit einer Chemotherapie behandelten Patienten 13 Jahre niedriger als bei den nicht-behandelten.

In nachfolgenden Arbeiten konnte dagegen kein Überlebensvorteil durch eine auf 5-FU basierende Behandlung bei MSI-H-KRK-Patienten nachgewiesen werden. In einer Studie von Ribic et al. [16] hatten MSI-H-Patienten ohne 5-FU-Behandlung ein besseres Gesamtüberleben und durch eine 5-FU-Chemotherapie nicht nur keinen Überlebensvorteil, sondern eine 2-fach (Stadium-III-Patienten) bzw. 3-fach höhere Mortalität (Stadium-II-Patienten).

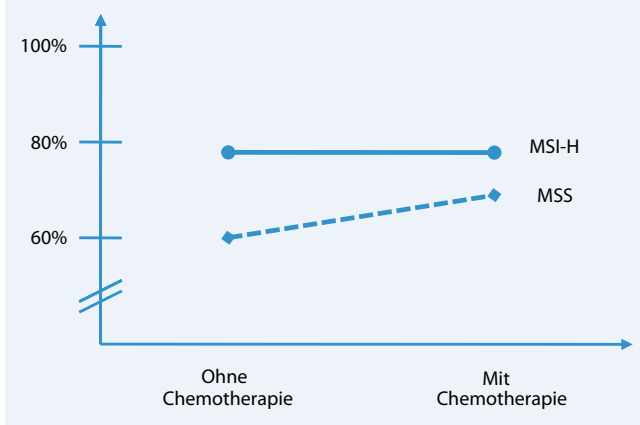


Abb. 5 ◀ Gesamtüberleben: MSI-H-KRK-Patienten sind wenig(er) sensitiv gegenüber einer auf 5-FU basierenden adjuvanten Chemotherapie als MSS-KRK-Patienten, aber zeigen ein besseres Gesamtüberleben als MSS-KRK-Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie. (Adaptiert nach [17])

Therapiestatus: kein Benefit bei MSI-H-Patienten durch eine Chemotherapie, jedoch signifikanter Benefit bei Patienten mit MSS-Tumoren (RFS: HR 0,77; 95%-CI: 0,67–0,87). Somit erweist sich MSI-H als ein günstiger (positiver) Prognosefaktor und prädiktiv für die Nutzlosigkeit einer auf 5-FU basierenden Chemotherapie (▣ Abb. 5).

MSI und Irinotecan-Behandlung

Die erste Arbeit zur Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit dem Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan bei MSI-H-KRK-Patienten wurde von Fallick et al. [18] 2003 vorgestellt. In dieser kleineren Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem KRK konnte eine signifikant verbesserte Ansprechrate durch eine Irinotecan-Behandlung bei MSI-H-Patienten gezeigt werden. Diese Daten wurden durch eine aktuelle randomisierte Studie mit 1264 Stadium-III-Kolonkarzinom-Patienten bestätigt [19]. Bei den 723 Patienten, von denen der Mikrosatelliten- oder MMR-Status vorlag, zeigte

Diese erhöhte Mortalität könnte dabei auf den immunsuppressiven Effekt von 5-FU zurückzuführen sein, der in MSI-H-Tumoren stark ausgeprägten Immunreaktion (tumorinfiltrierende Lymphozyten, „Crohn-like lesions“) entgegenwirkt.

Der prädiktive Wert von MSI-H für eine 5-FU-Chemotherapie wurde in einer aktuellen Metaanalyse umfassend untersucht [17]. Dabei waren 7 Studien mit insgesamt 3690 KRK-Patienten eingeschlossen (810 Stadium-II-Patienten, 2444 Stadium-III-Patienten, 454 MSI-H-Pati-

enten, 2871 MSS-Patienten, 1444 Patienten behandelt mit einer auf 5-FU basierenden Chemotherapie und 1518 Patienten ohne 5-FU-Chemotherapie). Es zeigte sich bei MSI-H-Patienten mit und ohne auf 5-FU basierender Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im rezidivfreien („relapse-free survival“/RFS: HR 0,96; 95%-CI: 0,62–1,49) als auch im Gesamtüberleben („overall survival“/OS: HR 0,70; 95%-CI: 0,44–1,09; $p=0,12$). Dabei besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Mikrosatelliten- und

Hier steht eine Anzeige.

sich nach einer Irinotecan/5-FU/Leucovorin-Kombinationstherapie bei Patienten mit MSI-H bzw. MMRD („Mismatch-repair-Defizienz“) ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit Kolonkarzinomen mit MSS/MSI-L-Phänotyp bzw. intaktem MMR-Proteinsystem [HR 0,76 (95%-CI: 0,64–0,88) vs. 0,59 (95%-CI: 0,53–0,64); p=0,03]. Dagegen konnte kein Unterschied beobachtet werden bei Patienten, die mit einer 5-FU/Leucovorin-Kombinationstherapie ohne Irinotecan behandelt wurden. Ob sich MSI-H als Prädiktor für eine erfolgreiche Behandlung mit Irinotecan etablieren wird, kann nur durch künftige randomisierte, kontrollierte Studien beantwortet werden.

Ausblick

In einer laufenden randomisierten Phase-III-Studie (ECOG5202) werden Stadium-II-Kolonkarzinom-Patienten anhand von 2 Biomarkern stratifiziert: MSI-H und 18q-LOH. Hochrisikopatienten, definiert durch Non-MSI-H oder 18q-LOH werden randomisiert zwischen adjuvanter Chemotherapie (FOLFOX) mit/ohne Bevacizumab. Die Niedrigrisikopatienten, definiert durch MSI-H oder 18q-ROH („retention of heterozygosity“) werden dagegen postoperativ nur nachbeobachtet und erhalten keine Chemotherapie.

In dieser Studie, die sicherlich wichtige neue Daten zur Prädiktion der Chemotherapie auf Mikrosatellitenstatus-basierender Stratifizierung erbringen wird, werden allerdings keine Daten bezüglich der Responsivität von MSI-H-Tumoren gegenüber einer Chemotherapie generiert, da hier MSI-H-Tumoren nicht adjuvant behandelt werden.

Fazit für die Praxis

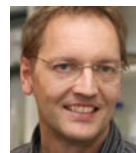
MSI-H, bzw. eine MMRD, ist beim kolorektalen Karzinom (KRK) ein prognostisch günstiger Marker sowie ein Marker für die Nutzlosigkeit einer adjuvanten 5-FU-haltigen Chemotherapie. Die Durchführung einer MSI-Testung vor einer geplanten adjuvanten Chemotherapie wird jedoch in den S3-Leitlinien nicht gefordert.

Seitens der aktuellen Literatur gibt es die Empfehlung, Stadium-II-Kolonkarzinom-Patienten mit nachgewiesener MSI-H nicht mit einer adjuvanten Chemotherapie zu behandeln, wenn nicht andere Risikofaktoren dafür sprechen (z. B. G3/G4, T4, venöse Infiltration).

Die MSI- bzw. MMRD-Testung kann zu einer individualisierten Therapie des KRK beitragen und sollte vor einer geplanten 5-FU-Monotherapie und vor einer adjuvanten Chemotherapie bei Stadium-II-KRK-Patienten durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. W. Dietmaier



Institut für Pathologie/Zentrum für molekulargenetische Diagnostik, Universität Regensburg Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg wolfgang.dietmaier@klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al (2004) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer, *N Engl J Med* 350:2343–2351
2. Andre T, Boni C, Navarro M et al (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27:3109–3116
3. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR et al (1998) 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* 58:5248–5257
4. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T et al (1997) Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 57:4749–4756
5. Dietmaier W, Bettstetter M, Wild PJ et al (2006) Nuclear Msp1 expression is associated with response to adjuvant 5-fluorouracil based chemotherapy in patients with stage III colon cancer. *Int J Cancer* 118:2247–2254
6. Popat S, Hubner R, Houlston RS (2005) Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 23:609–618
7. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al (2010) Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60–00 trial. *J Clin Oncol* 28:466–474
8. Walther A, Houlston R, Tomlinson I (2008) Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 57:941–950

9. Sinicrope FA, Sargent DJ (2009) Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. *Curr Opin Oncol* 21:369–373
10. Fram RJ, Cusick PS, Wilson JM et al (1985) Mismatch repair of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced DNA damage. *Mol Pharmacol* 28:51–55
11. Meyers M, Wagner MW, Hwang HS et al (2001) Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses. *Cancer Res* 61:5193–5201
12. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D et al (1999) Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 117:123–131
13. Hewish M, Lord CJ, Martin SA et al (o J) Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 7:197–208
14. Tajima A, Hess MT, Cabrera BL et al (2004) The mismatch repair complex hMutS alpha recognizes 5-fluorouracil-modified DNA: implications for chemosensitivity and resistance. *Gastroenterology* 127:1678–1684
15. Elsaleh H, Joseph D, Griew F et al (2000) Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 355:1745–1750
16. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al (2003) Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349:247–257
17. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P et al (2009) Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 45:1890–1896
18. Fallik D, Borriani F, Boige V et al (2003) Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 63:5738–5744
19. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al (2009) Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and leukemia group b protocol 89803. *J Clin Oncol* 27:1814–1821