

Propuesta de nuevo algoritmo diagnóstico histomolecular para el carcinoma de colon en Cuba

Proposal for a New Histomolecular Diagnostic Algorithm for Colon Carcinoma in Cuba

María del Consuelo López-Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3918-1887>

Carlos Domínguez-Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

Marisol Rodríguez-Touceiro¹ <https://orcid.org/0000-0002-5149-2450>

Antonio Díaz-Machado <https://orcid.org/0000-0003-3652-5661>

Gissel García-Menéndez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9851-2041>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: marichelols22@outlook.com

RESUMEN

Introducción: La detección de la inestabilidad microsatelital por inmunohistoquímica, tiene importantes implicaciones clínicas; la predicción de la respuesta a la quimioterapia, la posibilidad de utilizar agentes de inmunoterapia y como tamizaje del síndrome de Lynch.

Objetivo: Proponer un algoritmo diagnóstico histomolecular basado en las características del adenocarcinoma de colon y la afectación de las proteínas del sistema reparador de errores del ADN.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Departamento de Anatomía Patológica en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras durante el período de 2022-2023. Se evaluó por técnica inmunohistoquímica la expresión de las proteínas (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) en 48 casos con adenocarcinoma de colon. Entre las variables analizadas se incluyeron, además, las variables demográficas y las anatomopatológicas.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas relacionadas con la inestabilidad microsatelital con la ubicación del tumor en colon derecho ($p = 0,010$) y grado de diferenciación moderado ($p = 0,040$). En contraste, el tipo histológico y el infiltrado linfocitario parecen no estar relacionados con la presencia o no de la inestabilidad, no obstante, la angioinvasión ($p = 0,030$) emerge como un parámetro que muestra una asociación significativa.

Conclusiones: La implementación de un algoritmo diagnóstico basado en inmunohistoquímica para la detección de la inestabilidad microsatelital en pacientes con adenocarcinoma de colon permite discernir significativamente aquellos pacientes con cáncer de colon esporádico de los hereditarios (síndrome de Lynch) y, de esta forma, guiar la selección de la terapéutica adecuada.

Palabras clave: inestabilidad microsatelital; inmunohistoquímica; colon; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: The detection of microsatellite instability by immunohistochemistry has important clinical implications: the prediction of response to chemotherapy, the possibility of using immunotherapy agents, and as a screening tool for Lynch syndrome.

Objective: To propose a histomolecular diagnostic algorithm based on the characteristics of colon adenocarcinoma and the involvement of DNA mismatch repair system proteins.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted in the Department of Pathology at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Teaching Hospital during the 2022-2023 period. Protein expression (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) was evaluated using immunohistochemistry in 48 cases of colon adenocarcinoma. The variables analyzed included demographic and pathological variables.

Results: Significant differences were found related to microsatellite instability, tumor location in the right colon ($p = 0.010$), and moderate degree of differentiation ($p = 0.040$). In contrast, histological type and lymphocytic infiltrate appear to be unrelated to the presence or absence of instability. However, angioinvasion ($p = 0.030$) emerged as a parameter that showed a significant association.

Conclusions: The implementation of an immunohistochemistry-based diagnostic algorithm for the detection of microsatellite instability in patients with colon adenocarcinoma significantly differentiates patients with sporadic colon cancer from hereditary colon cancer (Lynch syndrome) and thus guides the selection of appropriate therapy.

Keywords: microsatellite instability; immunohistochemistry; colon; Cuba.

Recibido: 07/08/2024

Aceptado: 10/11/2024

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte en mujeres (después del cáncer de mama) y la tercera causa en hombres (después de cáncer de pulmón y próstata).⁽¹⁾ Su incidencia en el año 2020 fue de 1,9 millones de casos, con aproximadamente 935 000 muertes, por lo que se considera dentro de los 10 tipos de cáncer con más muertes en el mundo.⁽²⁾

El adenocarcinoma (ADC) de colon es el proceso maligno más frecuente del tubo digestivo, la secuencia clásica de adenomacarcinoma es responsable de hasta el 80 % de los tumores de colon esporádicos.⁽³⁾ En Cuba, los tumores malignos son la principal causa de muerte en cualquier edad, y después de los 65 años constituyen la segunda causa de muerte, precedido por las cardiopatías. Según el Anuario de Estadística de 2019, actualizado con datos del Registro Nacional de Cáncer, en Cuba, en el año 2019 murieron por cáncer en el intestino, sin incluir el recto, 2 314 personas, y por tumores del recto, de la porción recto sigmoidea 370 personas.⁽⁴⁾

En general, hay tres principales vías moleculares que subyacen al desarrollo de CCR: vía de inestabilidad cromosómica (INC), vía de inestabilidad microsatelital (IMS) y vía del fenotipo metilador de las islas CpG (CIMP). La vía de la IMS ocupa el segundo lugar en frecuencia.⁽⁵⁾

Los microsatélites son repeticiones cortas en tándem de ADN compuestas por 1 a 6 pares de bases o más, y se encuentran distribuidos a lo largo del genoma humano; son susceptibles a desarrollar mutaciones debido a que se repiten de forma frecuente.⁽⁶⁾

Las alteraciones capaces de producir inestabilidad microsatelital son las que ocurren en la vía de reparación de errores del apareamiento (MMR) en el ADN, en el cual participan las proteínas codificadas por los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2.⁽⁶⁾

Entre 70 % y 80 % de los CCR son esporádicos, los restantes tienen un componente hereditario. En la etiología de ambos subtipos está presente la inestabilidad microsatelital, esta vía ocupa del 10- 15 % de todos los CCR.⁽⁷⁾ El prototipo de CCR hereditario es el síndrome de Lynch.⁽⁸⁾

La presencia de IMS se puede determinar por la inmunohistoquímica (IHQ), la cual evalúa la presencia o ausencia de la expresión de las proteínas codificadas por los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.⁽⁷⁾ Algunos estudios refuerzan la hipótesis de que los tumores que presentan IMS tienen una mayor respuesta al bloqueo de PD-L1.⁽⁸⁾

Los pacientes en estadio II con CCR que presentan IMS suelen tener mejor pronóstico que los tumores estables en el mismo estadio y no se benefician de la

terapia adyuvante con 5- fluoracilo, en cambio pueden beneficiarse del bloqueo de puntos de control inmunitario.⁽⁹⁾

Teniendo en cuenta que la identificación de pacientes con ADC e IMS, tienen importantes implicaciones clínicas, especialmente en el pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento del CCR, tanto esporádico como hereditario,⁽⁸⁾ en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras se encuentra implementada la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para la detección de las proteínas implicadas en el desarrollo de mutaciones de IMS.

El presente trabajo tuvo el objetivo de proponer un nuevo algoritmo diagnóstico que puede ser implementado en el Cuba.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, para el cual se recolectaron las biopsias de pacientes con adenocarcinoma de colon en el período comprendido entre octubre de 2022 a octubre de 2023 en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

El universo se constituyó con 67 biopsias de pacientes con diagnóstico de ADC en pieza quirúrgica (hemicolecotomía) con estudio IHQ (fig. 1).

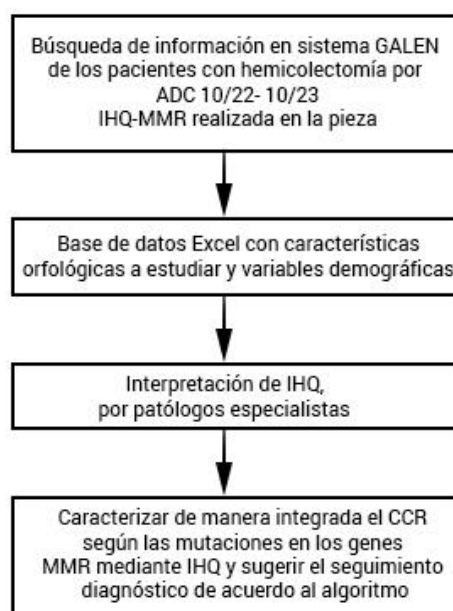


Fig.1- Flujo de trabajo que permitió clasificar molecularmente el ADC a partir de la determinación IHQ de las proteínas MMR

Se tuvo en cuenta para los criterios de inclusión, aquellos pacientes con diagnóstico de ADC en los que se haya realizado tinción IHQ para las proteínas de los genes reparadores del ADN en la pieza quirúrgica. Se excluyeron piezas quirúrgicas con defectos en procesamiento preanalítico, con técnicas de mala fijación. Por lo que finalmente, la muestra quedó conformada por 48 casos que cumplieron con los criterios de selección analizados.

Variables demográficas y anatomopatológicas:

- Sexo y edad: para realizar el análisis de asociación se decidió dicotomizar la variable en 2 grupos, teniendo en consideración la mediana de la edad.
- Localización: según la ubicación de la anatomía del tumor en el colon en relación con el ángulo esplénico.
- Tipo histológico: diferentes variedades del ADC.
- Grado de diferenciación: grado de formación glandular.
- Infiltrado linfocitario peritumoral e intratumoral: se evaluó la cantidad de infiltrado linfocitario que acompaña al tumor.
- Angioinvasión: se evaluó la presencia de las células tumorales en los vasos con un recubrimiento endotelial, aún en ausencia de la capa muscular.
- Proteínas de reparación de errores del emparejamiento del ADN: se observó la presencia de dichas proteínas de acuerdo a la técnica inmunohistoquímica de las 4 proteínas de los genes de reparación de errores (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

Detección de las proteínas MMR: la presencia o ausencia de las proteínas nucleares del sistema MMR se detectaron mediante inmunohistoquímica con el empleo de los anticuerpos de ventana Medical Systems; anticuerpo: ventana (Benchmark Ultra, Roche) según las orientaciones del fabricante.⁽¹⁰⁾

La técnica empleó como control interno el tejido glandular no neoplásico adyacente, presente en la muestra (tejido colónico normal, células inflamatorias). La expresión nuclear de todas las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 es un indicador de que el sistema de reparación está intacto (eficiente) y se reportó como "expresión conservada" (estabilidad microsatelital).^(11,12,13,14,15)

La ausencia de expresión nuclear de alguno de los marcadores en el tejido tumoral, en presencia de tinción retenida en el tejido no tumoral adyacente, permite clasificar al adenocarcinoma como con un sistema de reparación deficiente, reportándose como "perdida de expresión", por tanto es un indicativo de inestabilidad microsatelital (IMS); en caso de ausencia de tinción nuclear en el

tejido tumoral y el control interno adyacente, se clasifica como “no evaluable”.^(11,12,13,14,15)

En el análisis estadístico las variables cuantitativas; se presentan con la media, mediana y la desviación típica, y las cualitativas según su distribución de frecuencias, mediante la prueba de ji al cuadrado de Pearson, se han analizado la asociación de las variables cualitativas.

Cuando más del 20 % de las celdas en una tabla de contingencia presentan frecuencias esperadas menores a 5, se utilizó el *test* exacto de Fisher para variables dicotómicas y el *test* de razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías, en lugar de la prueba de ji al cuadrado de Pearson.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico Statistical Package Social Science (SPSS) versión 24.0. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

En cuanto a las consideraciones éticas las fuentes de datos se manejaron de acuerdo con los principios básicos de ética médica expuesta en la Declaración de Helsinki⁽¹⁶⁾ y los datos obtenidos solo se utilizaron con fines académicos.

Resultados

La inmunohistoquímica en la población de estudio el 79,2 % de los casos (38 pacientes) se observó una expresión retenida de las 4 proteínas nucleares, clasificándose como ADC con estabilidad microsatelital. El 20,8 % de los casos (10 pacientes) evidenció la pérdida de la expresión de alguna de las proteínas del MMR, con respecto al total de los 48 pacientes.

Relación inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras del ADN con distintas variables clínicopatológicas

De acuerdo en el estudio 48 pacientes, el (52,1 %) pertenecen al sexo masculino; el (54,2 %) con una edad menor de 68 años. Las lesiones se ubican con mayor frecuencia en el lado derecho (52,1 %). El (68,8 %) posee un grado de diferenciación moderado, (64,6 %) muestra un tipo histológico convencional.

El (54,2 %) no posee infiltrado linfocitario y el (81,3 %) describe angioinvasión; no se observaron diferencias significativas asociadas al sexo con la presencia de inestabilidad microsatelital, específicamente, 5 individuos de cada sexo presentaron afectación del sistema MMR. Aunque la mayoría de los pacientes estudiados tenían 68 años o menos, la edad no mostró una asociación significativa con la presencia o no de IMS.

Sin embargo, se encontraron diferencias significativas relacionadas con la ubicación del tumor y el grado de diferenciación en cuanto a la presencia de IMS, particularmente para los tumores localizados en el colon derecho ($p = 0,010$) y aquellos moderadamente diferenciados ($p = 0,040$). En contraste, el tipo histológico y la presencia de infiltrado linfocitario parecen no estar relacionados con la presencia o no de IMS. No obstante, la angioinvasión ($p = 0,030$) emerge como un parámetro que muestra una asociación significativa con la IMS (tabla 1).

Tabla 1- Análisis de la inestabilidad microsatelital (IMS) según las variables seleccionadas

Variables seleccionadas		Inestabilidad microsatelital		Total	p^*
		Sí	No		
		n.º (%)	n.º (%)		
Sexo	F	5 (50,0)	18 (47,4)	23 (47,9)	1,000 ^a
	M	5 (50,0)	20 (52,6)	25 (52,1)	
Grupos de edad	< 68	3 (30,0)	23 (60,5)	26 (54,2)	0,083 ^a
	≥ 68	7 (70,0)	15 (39,5)	22 (45,8)	
Ubicación	Derecho	9 (90,0)	16 (42,1)	25 (52,1)	0,010 ^a
	Izquierdo	1 (10,0)	22 (57,9)	23 (47,9)	
Grado de diferenciación	Bien	3 (30,0)	9 (23,7)	12 (25,0)	0,040 ^b
	Moderado	4 (40,0)	29 (76,3)	33 (68,8)	
	Pobrememente	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (6,3)	
Tipo histológico	Convencional	5 (50,0)	26 (68,4)	31 (64,6)	0,371 ^b
	Mucinoso	4 (40,0)	6 (15,8)	10 (20,8)	
	Papilar	1 (10,0)	6 (15,8)	7 (14,6)	
Infiltrado linfocitario	No	7 (70,0)	19 (50,0)	26 (54,2)	0,252 ^a
	Sí	3 (30,0)	19 (50,0)	22 (45,8)	
Angioinvasión	No	0 (0,0)	9 (23,7)	9 (18,8)	0,030 ^a
	Sí	10 (100,0)	29 (76,3)	39 (81,3)	

^a Test exacto de Fisher. ^b Test Razón de verosimilitud. * Prueba de ji al cuadrado (χ^2).

Para realizar la prueba de (χ^2) los valores que toman los niveles de las variables deben cumplir una serie de condiciones numéricas; como norma general; más del 20 % de los valores esperados son menores que 5, por lo que se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test de razón de verosimilitud según corresponda.

A partir de los resultados obtenido en el estudio, y teniendo en cuenta los recursos actuales disponibles en los Servicios de Anatomía Patológica en los hospitales del país y en el Hospital Hermanos Ameijeiras, así como la bibliografía consultada, se propone un nuevo algoritmo diagnóstico para la detección oportuna en primera instancia de la inestabilidad de microsatélites en los pacientes con reciente diagnóstico de ADC de colon (fig. 2).

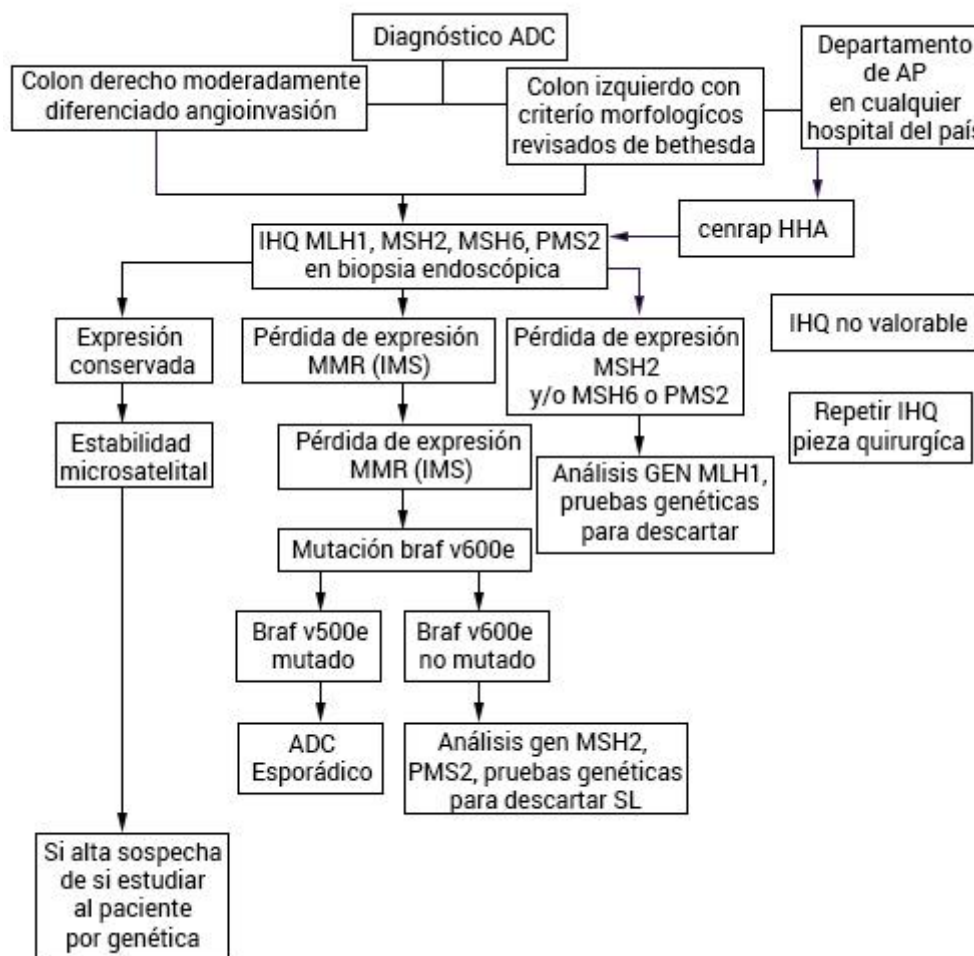


Fig. 2- Propuesta de algoritmo diagnóstico MMR.

Discusión

A nivel mundial, el ADC constituye parte de un problema de salud, ya que es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados y la segunda causa de muerte por cáncer.⁽¹⁷⁾ En el presente estudio, la frecuencia de tumores colorrectales con inestabilidad de microsatélites fue del 20,8 %, lo cual se acerca al rango reportado por Kawakami y otros.⁽¹⁸⁾ En los Estados Unidos de América, estas alteraciones en los tumores con IMS representan el 15 % de todos los casos de ADC. Los estudios publicados en la literatura muestran una frecuencia variable de tumores con pérdida de expresión de las proteínas reparadoras, del 5 al 25 %.^(19,20,21) Al evaluar las proteínas MMR deficientes, se observó igualdad de afectación en ambos sexos, 50 % y 50 %; existe evidencia acerca de que la IMS es más frecuente en el sexo femenino.⁽²²⁾ En cuanto a la edad, se observó una mayor afectación de las proteínas MMR en un 50 % para el grupo de 70-79 años, seguido por el grupo de 60- 69 años y 80, y más con un 20 % cada grupo; lo que es bastante similar a lo

publicado por Murillo y otros.⁽¹⁷⁾ reportan que la IMS se incrementa con la edad, el 4,9 % de las edades comprendidas entre 41 a 50 años y el 24 % entre 71 a 80 años. Se encontraron diferencias significativas en la incidencia de IMS entre los tumores que se ubicaban en colon derecho ($p = 0,010$), lo cual concuerda con lo publicado por Baracaldo y otros.⁽⁷⁾ En los Estados Unidos de América, resaltan que en un análisis multivariado el tumor en colon derecho es un predictor con significado estadístico de IMS. Por otro lado, Murillo y otros⁽¹⁷⁾ en un trabajo con 607 ADC e IMS publicaron que el 92 % correspondieron a tipo adenocarcinoma, lo cual muestra datos cercanos a los hallazgos de nuestro estudio, ya que el 50 % fueron del tipo histológico adenocarcinoma convencional, seguido de un 40 % del subtipo mucinoso.

El análisis reveló diferencias significativas en la frecuencia de IMS según el grado de diferenciación de los adenocarcinomas colorrectales. Estos hallazgos están en consonancia con los resultados reportados por Murillo y otros¹⁷, quienes también encontraron una asociación entre el grado moderadamente diferenciado e IMS. Esta observación sugiere que el grado de diferenciación tumoral puede influir en la aparición de IMS, posiblemente debido a diferencias en la biología molecular y el comportamiento clínico de los tumores.

En línea con los hallazgos de Hildebran y otros⁽²³⁾ nuestra investigación también se centró en explorar las características histopatológicas asociadas con IMS en adenocarcinomas colorrectales; sin embargo, se observó discrepancias significativas en nuestros resultados en comparación con los informados por estos autores. Identificaron que la pobre diferenciación, junto con los subtipos histológicos de ADC en anillo de sello, medular y mucinoso, fueron predictores significativos de afectación en las proteínas reparadoras de desajustes del ADN. Estos hallazgos se alinean con las directrices de Bethesda, que estos autores revisaron en su estudio, lo cual seleccionaron a una población de acuerdo a las características histológicas señaladas por dichas directrices, que son exclusivamente para detectar pacientes con síndrome de Lynch, tomando estas características como "histología de IMS" en pacientes menores de 60 años.

En contraste, en nuestro estudio, llevamos a cabo el análisis de todas las piezas quirúrgicas con ADC obtenidas durante el período de estudio, sin tener en cuenta las directrices de Bethesda; nuestro objetivo fue realizar una pesquisa general de IMS en lugar de centrarnos únicamente en tumores con características histológicas sugestivas del Síndrome de Lynch.

Al analizar la variable de invasión vascular en nuestra muestra, observamos que los 10 casos con IMS presentaban permeación vascular, lo que sugiere una asociación significativa entre IMS y la invasión vascular ($p = 0,030$); sin embargo, de estos

casos, solo 2 mostraron metástasis a ganglios linfáticos regionales. Este patrón sugiere, un posible mejor pronóstico para los pacientes con IMS, en contraposición a la asociación tradicionalmente establecida entre la invasión vascular y un peor resultado clínico.⁽¹⁷⁾

Propuesta de algoritmo diagnóstico MMR

Desde el año 2012, Carbonell y otros⁽²⁴⁾ compararon el rendimiento de las dos estrategias en relación con la detección de pacientes con SL; en primer lugar el cribado universal con IHQ, contra la selección de pacientes por criterios de Bethesda; ellos reportaron que la estrategia universal proporciona una mejor sensibilidad, y concluyen que se debe recomendar la detección universal para mejorar la detección de pacientes.

De acuerdo a los recursos con los que cuenta el país de Cuba actualmente, se recomienda la selección de un porcentaje considerable de pacientes con ADC, que presenten las características que se asocian a IMS de acuerdo al estudio (colon derecho, grado moderadamente diferenciado y presencia de angioinvasión), para realizar el marcaje IHQ.

Por otro lado, se sugiere el estudio del ADC en colon izquierdo cuando cumpla con algunas de las características morfológicas de los criterios revisados de Bethesda, (linfocitos intratumorales y peritumorales, reacción linfocítica similar a Crohn, diferenciación mucinosa o en anillo de sello y patrón de crecimiento medular), como se realizó desde el 2004 en diferentes estudios.^(24,25)

Sugerimos llevar a cabo el estudio IHQ-MMR en el tejido tumoral de las biopsias endoscópicas en el momento de realizar el diagnóstico histológico del cáncer.⁽¹⁹⁾ En la revisión sistemática ESMO 2019 Luchini y otros⁽²⁶⁾ mencionan las ventajas de realizar IHQ en la biopsia endoscópica como; mejor grado de fijación y tejido tumoral sin tratamiento previo. La mayoría de los casos con deficiencia MLH1/PMS2 representan tumores esporádicos secundarios a hipermetilación del promotor de MLH1 somático (12 %), corresponden menos casos al síndrome de Lynch, debido a la mutación en la línea germinal MLH1 o la hipermetilación constitucional del promotor MLH1 (< 1 %).⁽²⁷⁾

Por lo tanto, el análisis de hipermetilación del promotor MLH1 es una prueba eficiente en el tiempo, y el costo para detectar pacientes con tumores esporádicos que no necesitan pruebas adicionales.⁽²⁸⁾ Cabe destacar que más de dos tercios de los tumores con MMR deficiente (MLH1) tienen mutación BRAF y es más probable que sean tumores esporádicos, ya que dicha mutación no está asociada al síndrome de Lynch.⁽⁹⁾

Muchos laboratorios utilizan el análisis mutacional BRAF en lugar de la prueba de metilación del promotor de MLH1 para detectar tumores MLH1/PMS2 deficientes.⁽²⁹⁾ La ausencia de mutaciones en BRAF en el tumor está asociado con formas hereditarias de ADC, en primer lugar con síndrome de Lynch.⁽⁹⁾

En Cuba, solo en instituciones que tienen implementada la tecnología para realizar la IHQ es posible analizar la expresión del MMR, sin embargo, teniendo en cuenta los hallazgos anatomopatológicos evidenciados, los cuales se basan en el empleo de las técnicas clásicas de hematoxilina eosina, y que el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras brinda el servicio a todo los hospitales del país a través del Centro Nacional de Referencia, se propone en el presente trabajo la implementación de un algoritmo en el cual los patólogos de todo el país pudieran utilizar la IHQ para el mejor diagnóstico de aquellos individuos que padecen ADC.

Se concluye que un algoritmo diagnóstico propuesto, basado en IHQ para la detección de IMS en pacientes con ADC, pudiera mejorar significativamente la clasificación de los ADC así como guiar la selección de la terapéutica adecuada.

Referencias bibliográficas

1. Nour I, Samar AES, Talaat S, Salem E. Mismatch Repair Proteins and Microsatellite Instability in Colorectal Carcinoma (MLH1, MSH2, MSH66 AND PMS2) Histopathological and immunohistochemical study. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2017;5(1):5. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.003>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Fausto N. Robbins Y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 10 ed. Elsevier; 2021. Capítulo 17, Tubo digestivo; 810-814. [acceso 31/07/2022]. Disponible en: <https://books.google.com.cu/books?id=kGS1OMWqVZwC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
4. Ochoa BNB, Frias PAE, Saavedra MLB. Clinical-epidemiological characterization of colorectal carcinoma. Revista Científica Estudiantil. 2021 [acceso 31/07/2022];4(4):20. Disponible en: www.revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/rt/prINTERfriendly/98/116

5. Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, Emami M. Clinical aspects of microsatellite instability testing in colorectal cancer. *AdvBiomed Res* 2018;7(1):28. DOI: http://dx.doi.org/10.4103/abr.abr_185_16
6. Negrete-Tobar G, González-Motta A, Messa-Botero OA, Galvis JC, Garcíandía Roza I, Álvarez Martínez JS, *et al.* Inestabilidad microsatelital y cáncer gástrico. *Rev Colomb Cir.* 2021;36(1):120-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.30944/20117582.658>
7. Baracaldo Ayala RL, Peña Carvajalino LF, Gómez Rodríguez O, Nieto JFP, López Correa P, Medina RP. Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS). *Repertorio de Medicina y Cirugía.* 2019 [acceso 31/07/2022];29(1):9. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/172>
8. Orlando RP, Edith O. Identificaciones del fenotipo de inestabilidad microsatelital en Carcinoma Colorrectal mediante el análisis de la expresión de proteínas reparadoras del ADN: revisión narrativa. *Ciencia, Tecnología y Salud.* 2021;8(2):11. DOI: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.945>
9. Chen W, Franke L. A practical guide to biomarkers for the evaluation of colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2019;32:1-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-018-0136-1>
10. López Sánchez MC, Cásarez FM, Touceiro MR, Menéndez GG. Marcadores inmunohistoquímicos de inestabilidad microsatelital para la tipificación del cáncer colorrectal. Aspectos claves para la interpretación por el patólogo. *Acta Médica.* 2022 [acceso 27/02/2024];23(4). Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/314>
11. Provenzale D, Gupta S, Ahnen D, Bray T, Cannon J, Cooper G, *et al.* Genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 1.2016, nccn clinical practice guidelines in oncology. *J National Comprehensive Cancer Network.* 2016;14(8):1010-30. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0108>
12. Tieng F, Abu N, Lee L, Mutalib N. Microsatellite instability in colorectal cancer liquid biopsy-current updates on its potential in non-invasive detection, prognosis and as a predictive marker. *Diagnostics.* 2021;11(3):544. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030544>
13. Rodas O, Oregón E. Identificaciones del fenotipo de inestabilidad microsatelital en carcinoma colorrectal mediante el análisis de la expresión de proteínas reparadoras del ADN: revisión narrativa. *Ciencia, Tecnología Salud.* 2021;8(2). DOI: <https://doi.org/10.36829/63cts.v8i2.945>
14. Baracaldo R, Peña L, Gómez O, Polo F, López P, Parra R. Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS).

- Fund Univ Cienc Salud. 2020 [acceso 20/02/2022];29(1):9. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/172>
15. Li K, Luo H, Huang L, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Internat*. 2020;20(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1091-8>
16. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):1-95. DOI: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.28105310>.
17. Murillo BMR, Palta GAM, Correa MFG, Leon PMI, Patiño MGE. Inestabilidad de los microsatélites en cancercolo-rectal y su distribución de acuerdo a factores pronósticos en SOLCA CUENCA 2004-2014. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Universidad Cuenca, Ecuador*. 2018 [acceso 31/07/2022];36(1):9-16. Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/download/2422/1589/6878>
18. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 [acceso 27/03/2024];16(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031544/>
19. Martínez La piedra CM. Análisis de la expresión de las proteínas reparadoras del ADN mediante Inmunohistoquímica en las biopsias endoscópicas y la pieza quirúrgica correspondiente de pacientes con cáncer colorrectal [Departamento anatomía patológica]: Universidad de Valencia; 2022. Disponible en: [URI: https://hdl.handle.net/10550/86812](https://hdl.handle.net/10550/86812)
20. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>
21. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*. 2021;53(4):454-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2020.10.010>
22. Wang C, Zhang L, Vakiani E, Shia J. Detecting mismatch repair deficiency in solid neoplasms: immunohistochemistry, microsatellite instability, or both? *Mod Pathol*. 2022;35(11):1515-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-022-01109-4>
23. Hildebrand LA, Pierce CJ, Dennis M, Paracha M, Maoz A. Artificial intelligence for histology-based detection of microsatellite instability and prediction of response to immunotherapy in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):391. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13030391>

24. Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, Alenda C, Payá A, Brea A, *et al.* Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut*. 2012;61(6):865-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300041>
25. Castro-Mujica M del C, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Rev Gastroenterol Perú*. 2018 [acceso 07/05/2024];38(3):265-79. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000300008&lng=es
26. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, *et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz116>
27. Bellizzi AM. Screening for lynch syndrome: A no-brainer. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(3):320-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1309/ajcp3zdd3lthwczk>
28. Grillo F, Ali M, Paudice M, Pigozzi S, Anselmi G, Scabini S, *et al.* Impact of formalin fixation on mismatch repair protein evaluation by immunohistochemistry. *Virchows Arch*. 2023;483(5):677-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-023-03661-z>
29. Keshinro A, Ganesh K, Vanderbilt C, Firat C, Kim JK, Chen C-T, *et al.* Characteristics of mismatch repair-deficient colon cancer in relation to mismatch repair protein loss, hypermethylation silencing, and constitutional and biallelic somatic mismatch repair gene pathogenic variants. *Dis Colon Rectum*. 2023;66(4):549-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000002452>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: María Del Consuelo López Sánchez.

Metodología: Gissel García Menéndez.

Administración del Proyecto: María Del Consuelo López Sánchez, Gissel García Menéndez, Carlos Domínguez Álvarez.

Recursos: María Del Consuelo López Sánchez, Gissel García Menéndez, Marisol Rodríguez Touceiro.

Validación: Gissel García Menéndez, Carlos Domínguez Álvarez.

Investigación: María Del Consuelo López Sánchez.

Curación de datos: María Del Consuelo López Sánchez.

Análisis formal: María Del Consuelo López Sánchez, Gissel García Menéndez, Antonio Díaz-Machado.

Software: María Del Consuelo López Sánchez, Gissel García Menéndez, Antonio Díaz Machado.

Supervisión: Gissel García Menéndez, Carlos Domínguez Álvarez.

Visualización: María Del Consuelo López Sánchez.

Redacción del borrador original: María Del Consuelo López Sánchez.

Redacción, revisión y edición: María Del Consuelo López Sánchez, Gissel García Menéndez.