

Fenotipo de inestabilidad de microsatélites en Cáncer colorrectal mediante la expresión de proteínas reparadoras del ADN

Microsatellite instability phenotype in colorectal carcinoma through the ADN mismatch repair proteins expression

Orlando Rodas-Pernillo  ^{1,5}, Edith Oregón  ³, Oscar Cobar  ^{1,2}, Abbas Chakhtoura, J.  ⁴, Hugo Cardona  ⁵, Federico Nave  ², Elisa Hernández  ¹

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas

²Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, de la Universidad de San Carlos de Guatemala

³Universidad de Guadalajara, México ⁴Universidad de Costa Rica

⁵Departamento de Laboratorios Clínicos y Patología, Hospital Roosevelt

***Autor al que se dirige la correspondencia:** orodas2241@medicina.usac.edu.gt

Recibido: 22 de noviembre 2023 / Revisión: 17 de mayo 2024 / Aceptado: 05 de agosto 2024

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una preocupación significativa en Guatemala y la región, donde la inestabilidad microsatelital (IMS) se ha identificado como un marcador molecular clave en su patogénesis. IMS, caracterizada por mutaciones puntuales, delecciones e inserciones, se observa en aproximadamente el 15% de los casos de CCR, con mayor frecuencia en etapas tempranas de la enfermedad. Este estudio transversal analizó los fenotipos más frecuentes de IMS en CCR mediante la expresión de proteínas reparadoras del ADN, como MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2, utilizando técnicas de inmunohistoquímica en 101 casos de pacientes diagnosticados con CCR. Los resultados mostraron una pérdida de expresión de estas proteínas en el 36% de los casos. Las asociaciones significativas fueron entre MLH1/PMS2 y MSH2/MSH6, con $p < .001$, indicando una asociación significativa con el CCR. Además, se identificó que las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR relacionado con IMS, particularmente en las asociaciones MLH1/PMS2 y MSH6/MSH2. La detección de IMS no solo permite un diagnóstico molecular temprano, sino que también es crucial para la elección del tratamiento. Los pacientes con IMS positiva tienden a tener un mejor pronóstico y son candidatos ideales para tratamientos con inmunoterapia, específicamente con inhibidores de PD-1/PD-L1, lo que podría incrementar su sobrevida. Este estudio subraya la importancia de la detección de IMS como parte integral del tratamiento del CCR, contribuyendo a la mejora de los resultados clínicos en la región.

Palabras clave: Cáncer de colorrectal, MSI, MLH1, MLH2, PMS2, MSH6, inmunohistoquímica

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a significant concern in Guatemala and the region, where microsatellite instability (MSI) has been identified as a key molecular marker in its pathogenesis. MSI, characterized by point mutations, deletions and insertions, is seen in approximately 15% of CRC cases, most frequently in early stages of the disease. This cross-sectional study analyzed the most frequent phenotypes of MSI in CRC through the expression of DNA repair proteins, such as MSH2, MLH1, MSH6 and PMS2, using immunohistochemistry techniques in 101 cases of patients diagnosed with CRC. The results showed a loss of expression of these proteins in 36% of cases. The significant associations were between MLH1/PMS2 and MSH2/MSH6, with $p < .001$, indicating a significant association with CRC. Furthermore, women were identified as having a higher risk of developing CRC related to MSI, particularly in the MLH1/PMS2 and MSH6/MSH2 associations. Detection of MSI not only allows for early molecular diagnosis but is also crucial for treatment choice. Patients with positive MSI tend to have a better prognosis and are ideal candidates for immunotherapy treatments, specifically PD-1/PD-L1 inhibitors, which could increase their survival. This study highlights the importance of MSI detection as an integral part of CRC treatment, contributing to the improvement of clinical outcomes in the region.

Keywords: Colorectal cancer, MSI, MLH1, MLH2, PMS2, MSH6, immunohistochemistry



(C) Autor(es). *Ciencia, Tecnología y Salud*, es editada por la Universidad de San Carlos de Guatemala, bajo licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-Compartir Igual 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode>). El contenido de esta publicación es responsabilidad de su(s) autor(es).

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero más común a nivel mundial, con más de 1, 926,118 (9.6%) nuevos casos y aproximadamente 903,859 muertes en 2022, según datos de Globocan, 2022 (Bray et al., 2024). La incidencia del cáncer colorrectal varía en función de la edad, observándose un incremento notable en las tasas de incidencia a partir de los 50 años (Burbano Luna et al., 2016). La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los cinco años se sitúa dentro de la media de los países europeos (49.5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto). Esta supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. La etiología del CCR es heterogénea. En el Instituto de Cancerología (Incan) de Guatemala, ocupó el décimo lugar con una incidencia del 1.1% en hombres y 1.3% en mujeres del total de casos en 2014 (Deen et al., 2016; Navarro et al., 2012). Para el año 2019 en el Incan se reporta un incremento en el Cáncer colorrectal con 4.2% (Registro del Cáncer del Instituto de Cancerología, 2022).

La inmunohistoquímica (IHQ) es el método más comúnmente utilizado para evaluar la presencia o ausencia de la expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La presencia de expresión nuclear de estos marcadores indica un sistema de reparación de ADN intacto y funcional. La aplicación del tamizaje mediante IHQ puede reducir la mortalidad en pacientes con distintos fenotipos de inestabilidad microsatelital (IMS), al permitir la detección temprana de pólipos precoces y, por ende, prevenir la aparición de nuevos casos de CCR. Además, la identificación de IMS a través de IHQ en tejidos sólidos de pacientes con CCR tiene valor teragnóstico, ya que facilita la aplicación de terapias dirigidas a pacientes con pérdida de proteínas reparadoras del ADN, siempre y cuando se considere el estadio adecuado de la enfermedad, de acuerdo con las directrices del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para las piezas de resección parcial o total (Deen et al., 2016).

El síndrome de Lynch, descrito por Henry Lynch en 1966, inicialmente como síndrome de cáncer familiar y posteriormente renombrado como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), es un trastorno autosómico dominante que predispone al CCR y otras neoplasias en órganos como el endometrio, estómago, intestino delgado, riñón, ovario y piel. Este síndrome se debe a mutaciones en genes reparadores del ADN, y su diagnóstico se basa en la

identificación de estas mutaciones a través de criterios clínicos y técnicas moleculares como la inestabilidad microsatelital (IMS) e IHQ. La detección de mutaciones específicas, como la pérdida de expresión del gen MSH2 o la metilación del gen MLH1, permite una identificación eficaz y una reducción en la necesidad de pruebas moleculares adicionales en un 12.7% de los casos (Adar et al., 2017; Giardiello et al., 2014; Lynch et al., 2009; Ortiz et al., 2016; Vasen et al., 2013).

El síndrome de Lynch, la neoplasia colorrectal hereditaria más común, resulta de mutaciones germinales en genes que codifican proteínas del sistema de reparación del ADN (MMR), como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, que son esenciales para mantener la fidelidad de la replicación del ADN (Cajal et al., 2016; Murillo Bacilio et al., 2018; Quesada Morales et al., 2018). Estas mutaciones provocan MSI en aproximadamente el 15-20% de los adenocarcinomas colorrectales, caracterizándose por un alto nivel de MSI (MSI-H). Los carcinomas asociados a la vía MSI frecuentemente presentan características patológicas específicas, como localización en el colon derecho, edad menor de 50 años, infiltración de linfocitos, y características mucinosas o medulares (Yilmaz et al., 2019; Yuan et al., 2015). Aunque estas características ayudan en la predicción de IMS, no hay una sola característica histológica definitiva para el diagnóstico, pero la combinación de varias puede indicar la presencia de la enfermedad (Martínez et al., 2017).

Materiales y métodos

El estudio, de tipo analítico transversal, recopiló información demográfica, clínica e histopatológica. Los datos fueron ingresados en una base de datos de Excel y se realizaron análisis univariados y bivariados utilizando el software Epi-Info 7. La prueba de asociación empleadas fue chi-cuadrado, y valor p para determinar la significancia estadística. El criterio de inclusión fue contar con bloques de parafina adecuados para su estudio. Se excluyeron aquellos casos que no cumplían con este criterio. Se contó con Aval Bioética de un comité reconocido en Guatemala.

Muestras Tisulares

Se seleccionó una muestra conveniente de 101 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. En el Hospital Roosevelt, se incluyeron casos de los años 2019 y 2020, mientras que del laboratorio Patmed

se incluyeron casos del 2017 al 2020. Se tomaron en cuenta muestras de piezas quirúrgicas obtenidas por biopsia o resección en bloque de parafina de CCR, diagnosticadas en el Hospital Roosevelt o Patmed, que contaran con suficiente tejido neoplásico para estudios de inmunohistoquímica (IHQ) y cumplieran con los criterios de inclusión.

Los estudios de IHQ para los anticuerpos IMS dirigidos a las proteínas reparadoras de ADN, como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, se realizaron en el Laboratorio Privado Patmed utilizando la técnica de procesamiento para IHQ con las siguientes clonas: MLH1 G168-728, MSH2 G216-1129, MSH6 EP49 y PMS2 MRQ-28, de la marca Cell Marque.

Los datos fueron analizados de manera descriptiva, reportándose las características demográficas de los pacientes mediante frecuencias por sexo, promedio y desviación estándar de edad, así como la frecuencia absoluta y porcentajes de negatividad y positividad de

las proteínas reparadoras del ADN. Se realizó un análisis de asociación entre estas proteínas y el sexo de los pacientes mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2) con un nivel de significancia de 0.05.

Resultados

En la Tabla 1 presenta las características demográficas de la muestra estudiada, predominando el sexo femenino (64.90%) con un promedio de edad de 62.32 años. La Figura 1 muestra los resultados generales de los anticuerpos IMS y su localización anatómica, evidenciando una negatividad de 36% (MSH6, MLH1, MSH2 y PMS2) y una positividad de IMS del 64%. La Tabla 2 presenta la distribución de frecuencias de negatividad y positividad de las proteínas reparadoras del ADN en los casos estudiados, junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

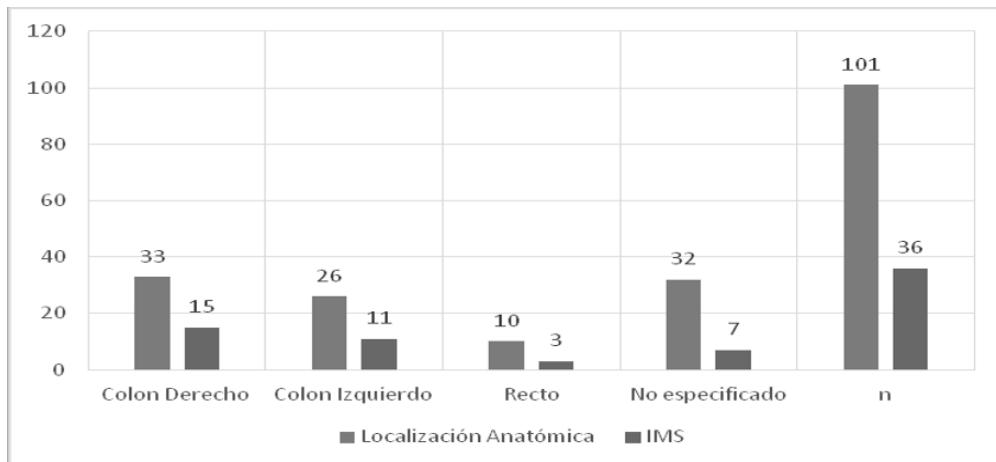
Tabla 1

Características demográficas de los pacientes estudiados (n = 101)

Variable	Frecuencia (%)
Género	
Masculino	36 (35.64 %)
Femenino	65 (64.90%)
Edad promedio en años (Desviación estándar)	62 .32 (15.65)

Figura 1

Localización anatómica e inestabilidad microsatelital (n = 101)



En la Figura 2, se detalla la distribución de las piezas quirúrgicas según la clasificación de la AJCC, siendo la categoría pT3 la más frecuente con un 46%. Al evaluar la relación entre los anticuerpos, se encontró que la pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 muestra una asociación significativa ($p < .001$), determinando que cuando MLH1 es negativo, PMS2 también lo es. De manera similar, la pérdida de expresión de MSH2 y MSH6 mostró una asociación significativa ($p < .001$), indicando que cuando MSH2 es negativo, MSH6 también lo es. La distribución de los anticuerpos IMS por sexo se presenta en la Tabla 3. Se encontró que ser mujer es un factor de riesgo significativo para desar-

rrollar cáncer de colon en Guatemala ($p < .001$) para los anticuerpos MLH1 y PMS2. La relación también fue significativa entre sexo femenino y MSH6 y MSH2 ($p < .001$).

Discusión

El CCR es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y, en Guatemala, tiene una incidencia anual de 7.4 por millón de habitantes (Rodas Pernillo, 2021). La inestabilidad microsatelital (IMS) es una vía molecular patogénica presente en alrededor del 15% de los casos de CCR. Se origina cuando el

Tabla 2

Expresión de anticuerpos por Inestabilidad Microsatelital ($n = 101$)

Anticuerpo de IMS	Negativo (%) [IC 95%]	Positivo (%) [IC 95%]
MLH1	29.70 [21.02, 39.61]	70.30 [60.39, 78.98]
MSH2	12.87 [7.04, 21.00]	87.13 [79.00, 92.96]
MSH6	34.65 [25.46, 44.77]	65.35 [55.23, 74.54]
PMS2	30.69 [21.90, 40.66]	69.31 [9.34, 78.10]

Figura 2

Clasificación patológica de los casos, según la clasificación Internacional de la AJCC para cáncer colorrectal ($n = 101$)

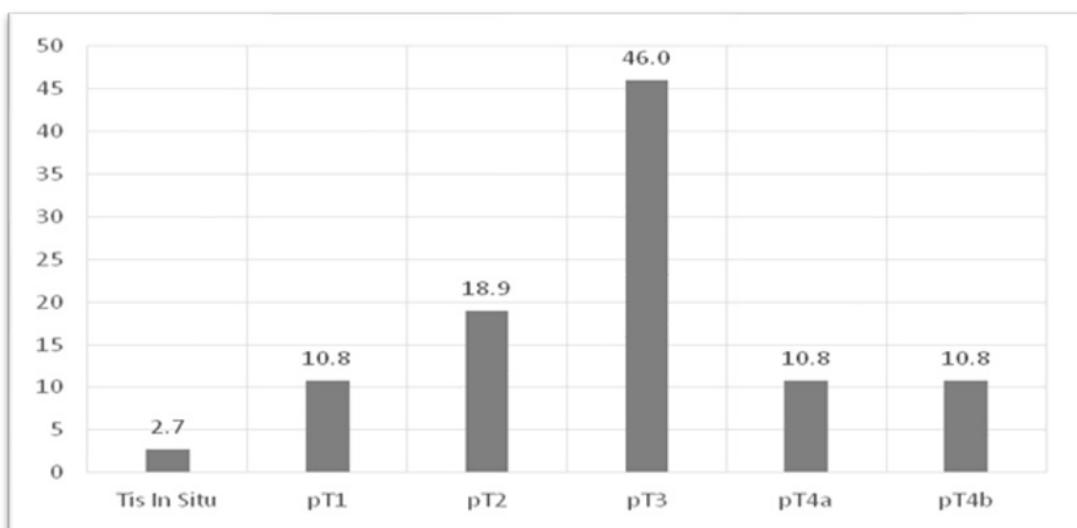


Tabla 3*Relación de anticuerpos IMS por Sexo (n = 101)*

Sexo	Relaciones entre microsatélites	
Masculino	MSH6/MSH2	MLH1/PMS2
χ^2	1.35	4.70
<i>p</i>	0.240	0.029
Femenino	MSH6/MSH2	MLH1/PMS2
χ^2	11.42	17.43
<i>p</i>	< .001	< .001

sistema de reparación de mal apareamiento del ADN, conocido como MMR, es disfuncional, lo que conduce a la acumulación de mutaciones generadas por la ADN polimerasa, tales como mutaciones puntuales, delecciones e inserciones. Estas últimas ocurren principalmente en las secuencias microsatélites, ampliamente distribuidas en el genoma, generando cambios en la longitud de los microsatélites en las células cancerosas, lo que se conoce como IMS (Yassen, 2023). La IMS está presente en cánceres hereditarios y esporádicos, ambos con implicaciones clínicas importantes.

El cáncer hereditario asociado al síndrome de Lynch se debe a mutaciones germinales en los genes del sistema MMR. Este síndrome es un desorden autosómico dominante, caracterizado por un inicio temprano del CCR, con lesiones múltiples y neoplasias en otras localizaciones como el endometrio, estómago, intestino delgado, riñón, ovario y piel (Rodas Pernillo, 2021). Los microsatélites son regiones repetitivas del ADN susceptibles a errores durante la replicación. Estos errores son corregidos por un sistema de reparación, pero cuando los genes están mutados, los errores persisten. Los genes que codifican proteínas reparadoras se expresan en los núcleos de las células colónicas normales, utilizando estudios de IHQ, pero no se expresan en aquellas con mutaciones (Harada & Morlote, 2020).

La IMS representa el 15% de los casos de CCR a nivel mundial, aunque la prevalencia varía según la población, siendo del 15% en Estados Unidos, del 20 al 45% en afroamericanos, y de hasta el 37% en la población egipcia. Del total de casos con IMS, un 20%

corresponde al síndrome de Lynch, mientras que el 80% restante son CCR esporádicos (Ortiz, 2016). Los tumores con IMS suelen localizarse en el colon proximal, son diagnosticados en estadios patológicos bajos y caracterizarse histológicamente por una abundante infiltración de linfocitos en el tumor, pobre diferenciación, células en anillo de sello y fenotipo mucinoso (Ortiz, 2016).

En el estudio realizado, se encontró una pérdida de expresión de anticuerpos IMS (negatividad) en un 36% y una positividad del 64% (Tabla 2). En cuanto al sexo, se observó un predominio femenino con un 65% de los casos de CCR y un 35% en hombres (Tabla 1). Según la literatura indica que el CCR es más frecuente en el sexo masculino y una de las posibles razones de este hallazgo podría ser que en Guatemala las mujeres consultan más que los hombres a los hospitales. Según el grupo etario, hubo un incremento de la frecuencia de casos en pacientes de entre 51 y 60 años, con un 58.3% de los casos en este rango, sugiriendo que a mayor edad, especialmente por encima de los 50 años, aumenta la frecuencia de CCR (Tabla 1). En un estudio realizado en el Incan en 2021, se mencionó que el cáncer de colon es más frecuente en hombres menores de 50 años y en mujeres mayores de 50, aunque en nuestra serie, la mayoría de los pacientes eran mayores de 50 años, lo que podría corresponder a este hallazgo (Rodas Pernillo, 2021).

De las piezas quirúrgicas provenientes de resección de colon, el 46% se encontraban en la categoría pT3 de la AJCC (que atraviesa la muscular propia hasta la subserosa o porción no peritonealizada del mesente-

rio) y un 18.92% en la categoría pT2 (tumor que infiltra hasta la muscular propia) (Figura 1). En este estudio, la relación entre la pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 mostró una asociación significativa ($p < .001$). En la Tabla 2, se muestra que la pérdida de expresión de MSH2 y MSH6 también tiene una asociación significativa ($p < .001$). Al asociar los anticuerpos IMS con el sexo, se encontró que ser mujer es un factor de riesgo significativo para desarrollar CCR en Guatemala ($p < .001$) con los anticuerpos MLH1 y PMS2, así como con MSH6 y MSH2. Para el sexo masculino, los valores p y χ^2 no fueron estadísticamente significativos en ambos grupos (Tabla 2).

Se evidenció que la localización anatómica y la ausencia de proteínas reparadoras del ADN mostró una alta frecuencia en el colon derecho (32.67%) y negatividad para la expresión de proteínas reparadoras del ADN (41.66%), lo cual es compatible con el inmunofenotipo de IMS, como se ha observado en la literatura en estudios de cáncer de colon en otros países, siendo el sitio anatómico más frecuente con esta alteración (Figura 1). En este estudio, en general, los anticuerpos IMS realizados por IHQ mostraron una negatividad del 36% y una positividad del 64% (Figura 2).

La incidencia de IMS por IHQ en cáncer de colon a nivel internacional es del 15-20%. Sin embargo, esta cifra puede variar según la población estudiada y el método de detección utilizado. Un estudio realizado en Estados Unidos en 2017 encontró una incidencia de IMS del 19.1% en cáncer de colon. Este estudio incluyó a 1,200 pacientes con cáncer de colon de todas las edades y etapas (Want et al., 2019).

En el presente trabajo se logró estandarizar las pruebas de IHQ para la detección de proteínas MMR, demostrando una alta sensibilidad y especificidad para la identificación de pacientes con IMS (Tabla 3). La prueba de IHQ presenta tanto ventajas como desventajas. En el estudio realizado, se encontró una pérdida de expresión de anticuerpos IMS (negatividad) en un 36% y una positividad del 64% (Tabla 2). Es relativamente fácil de implementar cuando se cuenta con personal capacitado para realizarla y diagnosticar correctamente. La prueba molecular, aunque no es tan costosa, también puede ser utilizada; lo ideal es realizar ambas pruebas (moleculares e IHQ) para aumentar la precisión del estudio. La IMS es un marcador de pronóstico importante en el cáncer de colon. Los pacientes con IMS tienen un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad por cáncer. Estos pacientes pueden beneficiarse

de tratamientos más agresivos, como inmunoterapia, quimioterapia adyuvante o terapias dirigidas. Es recomendable capacitar al personal médico en patología para interpretar y realizar estudios de IMS mediante inmunohistoquímica, así como estudios moleculares y citogenéticos, dando seguimiento a los casos para establecer precedentes genéticos a nivel nacional. La implementación rutinaria de estudios de IMS mediante inmunohistoquímica en cáncer de colon permitirá ofrecer a los pacientes tratamientos personalizados mediante inmunoterapia, lo que podría aumentar su expectativa de vida.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: OR-P, EO, OC

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: OR-P, EO, OC

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: OR-P, HC

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: OR-P, AC, HC, FN

Participación en análisis: R-P, AC, HC, FN, EH

Materiales supplementarios

Este artículo no tiene archivos complementarios.

Referencias

Adar, T., Rodgers, L. H., Shannon, K. M., Yoshida, M., Ma, T., Mattia, A., Lauwers, G. Y., Iafrate, A. J., & Chung, D. C. (2017). A tailored approach to BRAF and MLH1 methylation testing in a universal screening program for Lynch syndrome. *Modern Pathology*, 30(3), 440-447. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.211>

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

Burbano Luna, D. F., Manrique, M. A., Chávez García, M. Á., Pérez Corona, T., Hernández Velázquez, N. N., Escandón Espinoza, Y. M., Gómez Urrutia, J. M., Rubalcaba Macías, E. J., Martínez Ramírez, G., Cisneros, A. A., García Romero, A., Martínez Galindo, M. G., & Cerna Cardona, J. (2016). Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia*, 28(4), 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.endomx.2016.10.008>

Cajal, A. R., Piñero, T. A., Verzura, A., Santino, J. P., Solano, A. R., Kalfayan, P. G., Ferro, A., & Vaccaro, C. (2016). Mutación fundadora en síndrome de Lynch tipo II. *Medicina (Buenos Aires)*, 76(3), 180-182.

Deen, K. I., Silva, H., Deen, R., & Chandrasinghe, P. C. (2016). Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8(6), 481. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i6.481>

Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., Boland, C. R., Burke, C. A., Burt, R. W., Church, J. M., Dominitz, J. A., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Levin, T. R., Lieberman, D. A., Robertson, D. J., Syngal, S., & Rex, D. K. (2014). Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, 147(2), 502-526. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001>

Harada, S., & Morlote, D. (2020). Molecular pathology of colorectal cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, 27(1), 20-26. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000247>

Li, L., Zhang, Y., Wang, J., Wang, X., Wang, X., & Wang, Y. (2017). Incidence of microsatellite instability in colorectal cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 26(12), 1443-1450. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1706-5>

Lynch, H. T., P. M., Lanspa, S. J., Snyder, C. L., Lynch, J. F., & Boland, C. R. (2009). Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*, 76(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x>

Martínez, C. I., Pérez, L. F., Baquero, D., & Barco, A. (2017). Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch. *Revista Colombiana de Cirugía*, 32(4), 297-303. <https://doi.org/10.30944/20117582.38>

Quesada Morales, M. E., Guallasmin Chalco, E. F., Jara Sanchez, H. E., Fajardo Morales, P. F., & Fernando, P. (2018). Síndrome de Lynch: Caracterización genético clínica y epidemiología. Caso clínico *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca*, 36(1), 61-68.

Murillo Bacilio, M. del R., Palta González, A. M., Correa Martínez, F. G., León Pesantez, M. I., & Patiño Murillo, G. E. (2018). Inestabilidad de los microsatélites en cáncer colo-rectal y su distribución de acuerdo a factores pronósticos en SOLCA Cuenca 2004-2014. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca*, 36(1), 9-16.

Navarro, S., Pérez-Segura, P., Ramón y Cajal, S., Salazar, R., García-Foncillas, J., Musulén Palet, E., García-Carbonero, R., Payá, A., & García-Alfonso, P. (2012). Recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología*, 45(3), 130-144. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2012.05.001>

Ortiz, C., Dongo-Pflucker, K., Martín-Cruz, L., Barletta Carrillo, C., Mora-Alferez, P., & Arias, A. (2016). Inestabilidad de microsatélites en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 36(1), 15-22.

Rodas-Pernillo, O., & Oregón, E. (2021). Identificación 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*, 8(2), 232-244. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.945>

Registro del Cáncer del Instituto de Cancerología. (2022). *Registro hospitalario año 2019. Informe de casos nuevos de cáncer y defunciones registradas en el Instituto de Cancerología y*

Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN-de la Liga Nacional Contra el Cáncer durante el año 2019, por el Registro de Cáncer del INCAN. <https://www.ligacancerguate.org/index.php/publicaciones-institucionales-liga-cancer-guatemala/estadisticas-incan-guatemala>.

Vasen, H. F. A., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., Burn, J., Capella, G., Colas, C., Engel, C., Frayling, I. M., Genuardi, M., Heinemann, K., Hes, F. J., Hodgson, S. V., Karagiannis, J. A., Lalloo, F., ... Mallorca group. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62(6), 812-823. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304356>

Wang, B., Li, F., Zhou, X., Ma, Y., & Fu, W. (2019). Is microsatellite instability-high really a favorable prognostic factor for advanced colorectal cancer? A meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 17, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1706-5>

Yassen, N. N., Abouelfadl, D. M., Abbas, N. F., Soliman, A., & Shabana, M. E. (2023). Microsatellite instability screening in colorectal carcinoma: Immunohistochemical analysis of MMR proteins in correlation with clinicopathological features and Ki 67 protein expression. *Bulletin of the National Research Centre*, 47, Artículo 155. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3088761/v1>

Yilmaz, R., Bedir, R., Akdogan, R. A., & Pergel, A. (2019). Evaluation of microsatellite instability in colorectal adenomas and carcinomas by immunohistochemistry and a comparison of histopathological features. *European Journal of Therapeutics*, 25(1), 23-38. <https://doi.org/10.5152/eurjther.2018.582>

Yuan, L., Chi, Y., Chen, W., Chen, X., Wei, P., Sheng, W., Zhou, X., & Shi, D. (2015). Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), 20988-21000.