

PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLON SEGÚN LA DEFICIENCIA EN LA REPARACIÓN DE LA INCOMPATIBILIDAD DE ADN E INESTABILIDAD MICROSATELITAL EN ADULTOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

JOE KELLER SÁNCHEZ-SALGADO^{1,2}, NYCOLE ALEXANDRA AMANCHA VARGAS^{1,2}, JOSÉ SEBASTIAN JIMÉNEZ CALDERÓN^{1,2}, JORGE SEBASTIAN CORONEL MONTERO^{1,3}, FABRICIO GUERRERO ORTIZ^{1,4}

¹ Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cuenca, Ecuador.

² Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

³ Jefe de la Unidad Técnica de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador.

⁴ Universidad Católica de Cuenca, Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina Matriz. Cuenca, Ecuador.

Resumen

Introducción: El cáncer de colon (CC) sigue siendo una preocupación global de salud pública, plantea desafíos significativos en el manejo clínico. Existe una gran variabilidad en el pronóstico, también influenciada por factores moleculares como la dMMR y la MSI. Se busca explorar la relación entre el estado de dMMR y MSI y el pronóstico del CC en adultos, a base de la literatura científica dentro del periodo de enero 2018 y enero 2024.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática, usando las bases de datos de PubMed, Web of Science y Scopus. Se seleccionaron 19 estudios publicados en revistas Q1-Q4 reconocidas en Scimago Journal & Country Rank, realizados entre 2018 y 2024. Se incluyó criterios rigurosos de inclusión y exclusión, con revisión independiente de los estudios por parte de los autores.

Resultados: Fue una exploración de 18,079 pacientes que reveló convergencias y divergencias en la literatura.

Conclusiones: Se respalda la asociación positiva entre dMMR/MSI y un pronóstico mejorado, sugiriendo su utilidad en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Palabras clave: adultos, cáncer colorrectal, cáncer de colon, inestabilidad de microsátélites.

COLON CANCER PROGNOSIS BASED ON DNA MISMATCH REPAIR DEFICIENCY AND MICROSATELLITE INSTABILITY IN ADULTS. SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: Colon cancer (CC) remains a global public health concern and poses significant challenges in clinical management. There is considerable variability in prognosis, which is also influenced by molecular factors such as dMMR and MSI. We sought to explore the relationship between dMMR and MSI status and CC prognosis in adults, based on scientific literature published between January 2018 and January 2024.

Methods: A systematic review was conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases. Nineteen studies published in Q1-Q4 journals recognized in Scimago Journal & Country Rank between 2018 and 2024 were selected. Rigorous inclusion and exclusion criteria were applied, with independent review of the studies by the authors.

Results: An exploration of 18,079 patients revealed convergences and divergences in the literature.

Conclusions: The positive association between dMMR/MSI and improved prognosis is supported, suggesting its usefulness in risk stratification and therapeutic decision-making.

Keywords: adults, colorectal cancer, colon cancer, microsatellite instability.

* Dirección de correo electrónico: joe.sanchez.93@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CC), una neoplasia que se origina en la porción terminal del aparato digestivo o en el intestino grueso, constituye una preocupación de salud pública. Con una incidencia anual de alrededor de 106,970 nuevos casos solo en los Estados Unidos (EE.UU.)¹ su impacto en la población es innegable.

A nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa una posición destacada en las estadísticas de cánceres más diagnosticados, ubicándose en el tercer lugar entre los hombres y el segundo entre las mujeres, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recopilados en la base de datos GLOBOCAN.²

En los EE.UU., 623,405 individuos padecen de diferentes tipos de cáncer, incluyendo CCR.³ Este grupo abarca a aproximadamente 1.4 millones (8%) de supervivientes actuales de CCR.⁴ Además, la mediana de edad al diagnóstico se sitúa en 69 años.⁵

El pronóstico de supervivencia de los pacientes que sufren de CC está influenciada por diversos factores, por ejemplo: alteraciones moleculares como la deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) del ADN y la inestabilidad de microsatélites (MSI). La MSI es la manifestación biológica de la incapacidad para corregir el emparejamiento incorrecto. Existe una creciente aplicación de pruebas para identificar la MSI o la pérdida de expresión del sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR) mediante técnicas como la inmunohistoquímica (IHC) que es respaldada por las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y el Grupo de Trabajo Multisociedades sobre Cáncer Colorrectal de EE.UU.⁶ En este sentido, el objetivo principal del estudio es explorar la relación entre el estado de la dMMR y la MSI en adultos y su impacto en el pronóstico de supervivencia del CC.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática utilizando las bases de datos de PubMed, Web of Science y Scopus, abarcando el período entre enero 2018 y enero 2024, con el objetivo de recopilar artículos en inglés y que estudien o traten sobre la relación entre la dMMR de ADN y la MSI y el pronóstico de supervivencia del CC en adultos. Adicionalmente a ello se realizó una búsqueda manual en las revistas seleccionadas, clasificadas de Q1-Q4 según Scimago Journal & Country Rank (SJR).

La metodología para la revisión sistemática sigue las directrices de Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La estrategia de búsqueda se implementó con precisión utilizando términos específicos, basados en palabras clave extraídas de los Descriptores en Ciencias de la Salud y los Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Los términos fueron: “adulto”, “adulto joven”, “anciano”, “reparación de la incompatibilidad de ADN”, “inestabilidad de microsatélites”, “neoplasias colorrectales”, “neoplasias del colon”, “pronóstico” y “repeticiones de microsatélite”. Finalmente, la ecuación de búsqueda se formuló de la siguiente manera: Adult OR Adult Young OR Aged AND Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms AND Microsatellite Instability OR Microsatellite Repeats OR DNA Mismatch Repair AND Prognosis.

Se establecieron criterios de inclusión que abarcan informes de casos, estudios clínicos, ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados, centrados en pacientes de 18 años o más, adultos o ancianos con diagnóstico de CC o CCR en cualquier estadio con o sin tratamiento. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 5 años, desde enero de 2018 hasta enero de 2024, con acceso gratuito, en inglés y todos ellos de revistas clasificadas de Q1 a Q4 según SJR.

En la base de datos Web of Science, se refinó la búsqueda por Web of Science Categories, incluyendo oncología, medicina general interna, cirugía, gastroenterología hepatología, medicina experimental de investigación, genética herencia, bioquímica biología molecular, inmunología y patología. Además, se aplicaron términos en Citation Topics Micro, específicamente “inestabilidad de microsatélites” y “microsatélites”. En Scopus, los resultados se ajustaron según el Área de Conocimiento, abarcando Medicina, Bioquímica, Genética y Biología Molecular.

Los criterios de exclusión fueron aplicados rigurosamente para garantizar la calidad y relevancia de los estudios seleccionados. Se excluyeron revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, tesis de grado, cartas al editor, guías de práctica clínica y estudios relacionados con otros tipos de cáncer que no fueran de colon o colorrectal. Asimismo, se descartaron investigaciones realizadas en animales, estudios centrados en vegetación, y artículos que abordaran este tipo de cáncer o relacionados en niños y adolescentes o que no especificaran claramente la edad de los participantes en su metodología o resultados.

Adicionalmente, se excluyeron artículos que se centran en estudiar algún efecto farmacológico y/o tratamiento específico para el CC o CCR, diferente a la relación entre la dMMR de ADN y la MSI en adultos, y su impacto en el

pronóstico o supervivencia del CC en adultos. A pesar de incluir el CCR, se decidió no considerar específicamente el cáncer de recto en esta revisión sistemática. Se aplicaron estos criterios con el objetivo de mantener la coherencia y la relevancia en relación con los objetivos planteados.

En el diagrama (Figura 1) consta un proceso de selección donde se identificaron inicialmente 429 registros a través de las bases de datos. La eliminación de duplicados redujo este número a 411. Los autores llevaron a cabo una revisión de títulos, resúmenes, objetivos y metodologías, en los criterios de inclusión y exclusión descritos. Se descartaron 385 artículos.

Se evaluaron los 26 registros restantes y, de estos, siete fueron excluidos. Los artículos elegibles fueron 19. Posteriormente, estos artículos fueron recuperados y añadidos al conjunto de datos final para incluir en la síntesis cualitativa. Cualquier desacuerdo entre los autores durante este

proceso fue resuelto mediante consenso, bajo la supervisión del autor principal.

RESULTADOS

La metodología adoptada para esta revisión sistemática comenzó con una exhaustiva búsqueda bibliográfica. Se llevó a cabo un minucioso proceso de cribado para seleccionar los artículos según lo descrito en la metodología. Se identificaron y seleccionaron un total de 19 artículos que cumplían con los criterios establecidos.

Los resultados de la Tabla I esbozan la relación entre el estado de dMMR y MSI y el pronóstico del CC en adultos. Se observó que los autores de esos estudios, tras la aplicación de análisis estadísticos, se llegó a la conclusión de que no se evidenció una relación significativa en el pronóstico de supervivencia en el contexto del CC o CCR en adultos.

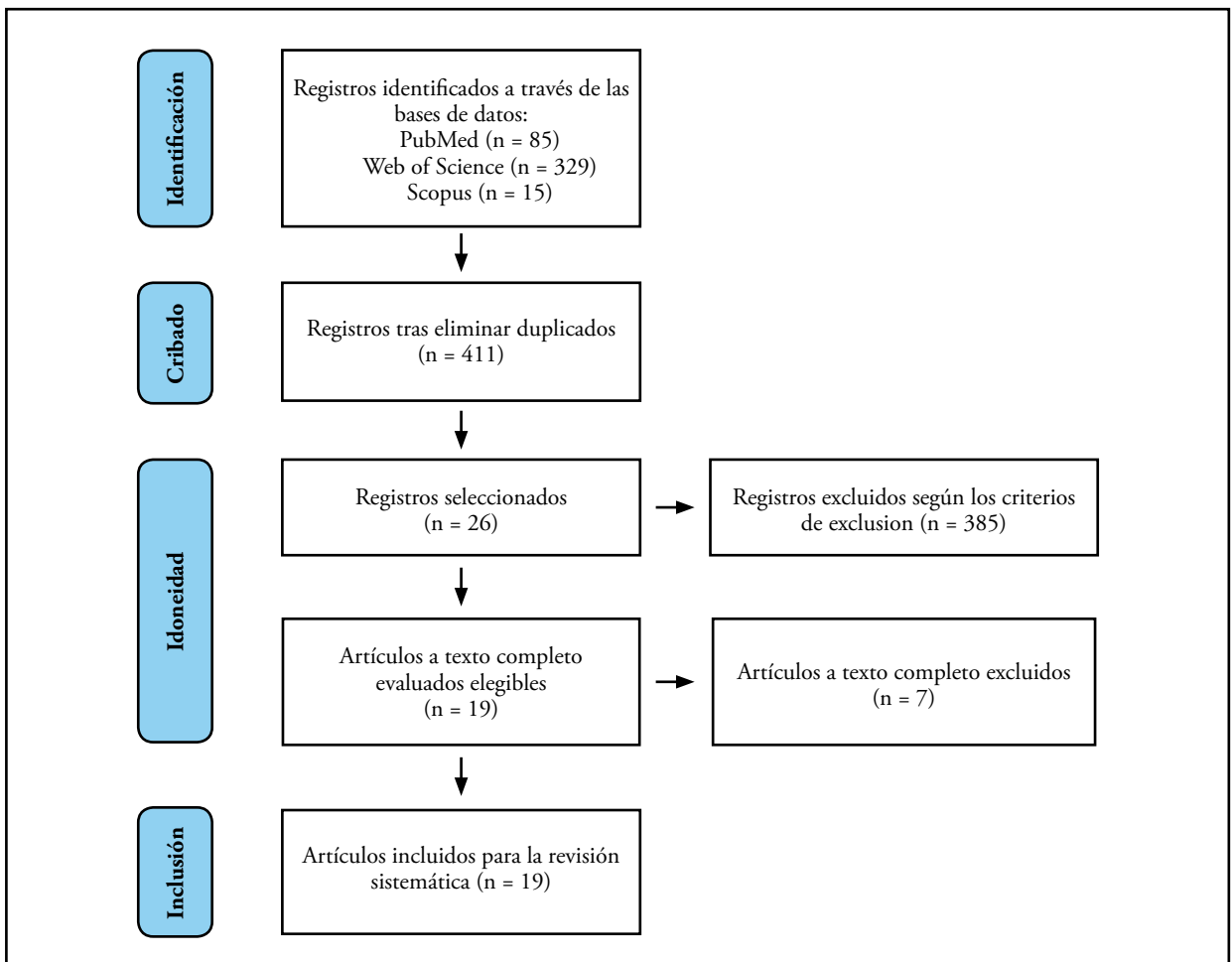


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

Tabla I. Artículos utilizados para explorar la relación entre la dMMR y/o MSI en adultos y su impacto en el pronóstico de supervivencia del CC o CCR.

Autores (año)	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusiones
Huang Q et al. ⁷ (2023)	Estudio de cohorte retrospectivo	183 pacientes entre 21 a 74 años	Pacientes con pMMR exhibieron una SG similar a aquellos con deficiencia de dMMR	Expresión heterogénea de proteínas MMR, ya sea presente o ausente en tumores primarios y metastásicos, no afectó significativamente el pronóstico
Tan E et al. ⁸ (2022)	Estudio de cohorte retrospectivo	1.101 pacientes, el 79,9% eran mayores de 50 años	Pérdida de la proteína MLH1/PMS2 demostró una tendencia hacia una peor SG en comparación con la pérdida de MSH2/MSH6	Alteraciones específicas de la MMR no parecen estar asociadas con los resultados de supervivencia
Sfakianaki M et al. ⁹ (2019)	Estudio de cohorte retrospectivo	262 pacientes con una mediana de edad de 67 años	Pacientes que presentaron pérdida de la expresión de la proteína LKB1 en CC en estadios II-III mostraron una disminución significativa en SSE y en SG en comparación con aquellos con tumores positivos para LKB1.	Pérdida de la expresión de la proteína LKB1 se asocia claramente con malos resultados de los pacientes con CC en estadio III o estadio II de alto riesgo
Taieb J et al. ¹⁰ (2019)	Estudio de cohorte retrospectivo	2.630 pacientes con una media de edad de 58,5 años (RIQ 19-85)	Estado MSI/dMMR se asociaba con un mejor SAR	Estado MSI/dMMR se asocia a una mayor supervivencia
Baek D et al. ¹¹ (2019)	Estudio observacional de cohorte	237 pacientes con una mediana de edad de 70 años (RIQ=25-88)	No hay evidencia de que el estado de la MMR tenga un valor pronóstico definido en pacientes con CC en estadio II de alto riesgo, ni respecto a la SG y la SSE	Estado MMR no resultó ser pronóstico ni predictivo en pacientes con CC en estadio II de alto riesgo
Agy F et al. ¹² (2019)	Ensayo clínico	330 pacientes con una edad media de 54,62 años (RIC=16-90)	Mejor pronóstico con MSI	MSI no fue predictivo de una mejora de la SG
Hou JT et al. ¹³ (2018)	Meta-análisis	5.340 pacientes, identificados como mayores de 18 años	Subgrupo de IHQ demostró que la dMMR era un factor protector para el pronóstico del CCR, lo que podría predecir una SG y una SSE más prolongadas	dMMR se relacionó con una mejor SG y SSE en los pacientes con CCR
Pirini F et al. ¹⁴ (2020)	Ensayo clínico	141 pacientes con una mediana de edad de 68 años (RIQ 34-85 años)	Inestabilidad de MYCL1 se relacionó con un peor pronóstico en la serie general de casos, con SSP más corta y SG. La inestabilidad D20S85 se relacionó con una SG más corta	MSI y EMAS se asoció con un peor pronóstico en los pacientes con TC + B, mientras que la MSI VEGF-B se relacionó con un peor pronóstico en los tratados con TC sola
Ueno H et al. ¹⁵ (2020)	Ensayo controlado aleatorizado	991 pacientes entre 66-65	Estado de MSI se correlaciona con la SSR	Estado de MSI se asocia al tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario
Son IT et al. ¹⁶ (2021)	Estudio observacional retrospectivo	77 pacientes con SL y 96 pacientes con CCR esporádico con MSI-H (edad media 51,0 años y 60,0 años, respectivamente)	SG y SSE más alto en pacientes CCR esporádicos con MSI-H. El CCR del SL se relacionó de forma independiente con una SG más precaria, pero no la SSE	CCR del SL se asocia con peores resultados en comparación con el CCR esporádico con MSI-H

Lian SY et al. ¹⁷ (2023)	Estudio observacional retrospectivo	369 pacientes con edad media de 61 años	Estado de la dMMR predijo una SG más prolongada en todos los pacientes con CCR.	dMMR asociada a una SG más prolongada
Luo H et al. ¹⁸ (2021)	Estudio observacional retrospectivo	522 pacientes entre 25-89 años	Reducción de la expresión de MLH1 y PMS2 se asoció con varios indicadores de mal pronóstico.	Expresiones de MLH1 y PMS2 se correlacionan con la metástasis ganglionar y el estadio pTNM, pero no se correlacionan con el pronóstico
Williams DS et al. ¹⁹ (2020)	Estudio observacional retrospectivo	1.643 pacientes con mediana de edad de 72 años (RIQ 22-99)	Estado de la MMR tumoral es un factor pronóstico en los tumores mucinosos	Supervivencia de los tumores mucinosos se estratificó según el estado de la MMR tumoral, pero ni el grado histológico ni dicho estado fueron variables pronósticas independientes para estos tumores.
Zhang CZ et al. ²⁰ (2022)	Estudio observacional retrospectivo	1.365 pacientes con mediana de edad de 64,0 años (RIQ 21-89)	dMMR fue un factor significativo asociado con un mejor pronóstico en pacientes en estadio II	Beneficio de la dMMR para el pronóstico se pudo observar desde el segundo año postoperatorio hasta el final del seguimiento.
Chung Y et al. ²¹ (2020)	Estudio observacional retrospectivo	391 pacientes, entre 27-82 años	Expresión de SSBP2 se relacionó significativamente con factores de pronóstico precario, como una SG más corta	Expresión reducida de SSBP2 en los tejidos de adenocarcinoma colorrectal y carcinoma metastásico se correlacionó significativamente con factores pronósticos desfavorables.
Mohamed A et al. ²² (2021)	Estudio observacional retrospectivo	2.293 con mediana de edad de 69 años (RIQ 21-90)	dMMR/MSI-H de alto riesgo tuvieron una peor SG	Las características de riesgo alto son pronósticas en el entorno de dMMR/MSI-H en estadio II CC
Cabral LKD et al. ²³ (2021)	Ensayo clínico	54 pacientes con edad media de 56,9 años	Supervivencia media fue más breve en pacientes con metilación del hMLH1 en comparación con aquellos con hMLH1 no metilada. En relación con el estado de MSI en tejidos normales, se observó nuevamente una menor supervivencia en casos de MSI-H.	Datos indicaron que la metilación de hMLH1 y el estado alto de MSI podrían tener un valor pronóstico.
Li CQ et al. ²⁴ (2022)	Estudio de cohorte retrospectivo	13 pacientes entre 18-80 años de edad	Pacientes con una disminución en la expresión de DMD presentaron un pronóstico notablemente desfavorable en términos de SG, supervivencia específica del cáncer y SAR.	DMD emerge como un factor regulador novedoso en el desarrollo tumoral, posicionándose como un indicador pronóstico para la progresión y supervivencia del tumor, a pesar de la falta de claridad en cuanto al mecanismo subyacente del trastorno de la DMD en el cáncer.
Kunac N et al. ²⁵ (2023)	Ensayo clínico	41 pacientes con mediana de edad de 66 años (RIQ 34-83)	Posible capacidad predictiva del éxito de la inmunoterapia en pacientes con CCR MSI-H en etapa IV podría asociarse a la expresión de cGAS y STING en las células tumorales.	Mutaciones identificadas en MMR en neoplasias malignas colorrectales esporádicas inducen la MSI y el fenotipo MSI-H, correlacionado con una mejora en la SG.

RIQ, rango intercuartil; pMMR, proteínas de reparación de errores de emparejamiento; SG, supervivencia general; SSE, supervivencia libre de enfermedad; SAR, supervivencia después de la recurrencia; SSR, supervivencia sin recaída; EMAST, microsatélites en repeticiones de tetranucleótidos seleccionados; TC, quimioterapia; B, bevacizumab; VEGF-B, factor de crecimiento endotelial vascular B; SL, Síndrome de Lynch; MSI-H, inestabilidad de microsatélites alta; DMD, distrofina; STING, estimulador de genes de interferón

En la Tabla II se exhiben los 19 artículos elegidos, los cuales fueron identificados en SJR. Se proporcionan detalles como el año de publicación, abarcando desde enero 2018 hasta enero 2024, y el nombre de la revista correspondiente.

DISCUSIÓN

La heterogeneidad de los resultados se amplifica al considerar estudios que vinculan la presencia de la MSI-H y, especialmente, la presencia de CCR del SL, con peores pronósticos de supervivencia.¹⁶ Otros estudios sugieren que la metilación de hMLH1 y el estado elevado de la MSI-H pueden tener un valor pronóstico desfavorable,²³ y la reducción de la expresión de MLH1 y PMS2 se asocia con varios indicadores de mal pronóstico.^{8,18}

En contraste, se identifican expresiones como SSBP2 y la baja expresión de DMD, relacionadas con la dMMR o la MSI, que representan pronósticos de supervivencia desfavorables.^{21,24} Asimismo, la pérdida de la expresión de la proteína LKB1 en CC en estadios II-

III muestra una disminución significativa en la supervivencia.⁹ Además, la inestabilidad de MYCL1, EMAS1 y la MSI VEGF-B se vincula con peor pronóstico.^{9,14}

Por otro lado, Kang et al.²⁶ midió la supervivencia de pacientes tratados quirúrgicamente con carcinoma colorrectal en estadios II y III y descubrió que la MSI-H es un factor establecido en la patogénesis del CCR, que afecta a la mayoría de los casos de CCR hereditario sin poliposis y aproximadamente al 15% de los CCR esporádicos. El papel de la MSI como factor pronóstico en la curación y la supervivencia es contradictorio, ya que algunos estudios muestran que la MSI es un factor pronóstico beneficioso, mientras que otros muestran resultados contradictorios.

Mei et al.²⁷ ilustró la importancia de la determinación de la MSI en el CCR. Se evidencia una variabilidad notable en la frecuencia de alteraciones genéticas entre los tumores de MSI-H. La presencia de metilación en el promotor del gen MLH1, detectada en la mayoría de los tumores con dMMR, podría utilizarse para distinguir entre tumores esporádicos y aquellos

Tabla II. Impacto de los artículos utilizados en la revisión sistemática según el SJR

Autores	Año	Revista	Cuartil
Huang Q et al. ⁷	2023	Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology	Q2
Tan E et al. ⁸	2022	Oncologist	Q1
Sfakianaki M et al. ⁹	2019	Cancer Research and Treatment	Q1
Taieb J et al. ¹⁰	2019	Annals of Oncology	Q1
Baek D et al. ¹¹	2019	In Vivo	Q2
Agy F et al. ¹²	2019	Disease Markers	Q2
Hou JT et al. ¹³	2018	Technology in Cancer Research and Treatment	Q2
Pirini F et al. ¹⁴	2020	International Journal of Molecular Sciences	Q1
Ueno H et al. ¹⁵	2020	American Journal of Surgical Pathology	Q1
Son IT et al. ¹⁶	2021	Annals of Surgical Treatment and Research	Q2
Lian SY et al. ¹⁷	2023	Medicine (United States)	Q3
Luo H et al. ¹⁸	2021	Cancer Management and Research	Q2
Williams DS et al. ¹⁹	2020	Modern Pathology	Q1
Zhang CZ et al. ²⁰	2022	BMC Cancer	Q1
Chung Y et al. ²¹	2020	Diagnostics	Q2
Mohamed A et al. ²²	2021	Frontiers in Oncology	Q2
Cabral LKD et al. ²³	2021	World Journal of Gastrointestinal Oncology	Q2
Li CQ et al. ²⁴	2022	Oncology Letters	Q3
Kunac N et al. ²⁵	2023	Cancers	Q1

vinculados al SL, particularmente en pacientes sin mutaciones en BRAF.

Otro estudio midió la supervivencia de pacientes tratados quirúrgicamente con CCR en estadios II y III y descubrió que la MSI-H es un factor establecido en la patogénesis del CCR, que afecta a la mayoría de los casos de CCR hereditario sin poliposis y aproximadamente al 15% de los CCR esporádicos. El papel de la MSI como factor pronóstico en la curación y la supervivencia es contradictorio, ya que algunos estudios muestran que la MSI es un factor pronóstico beneficioso, mientras que otros muestran resultados contradictorios.²⁸

Según Taieb et al.¹⁰ el tema plantea preguntas fundamentales sobre cómo abordar la recurrencia del CCR en pacientes con la MSI y dMMR. Al encontrar una gran cantidad de evidencia relacionada se debería considerar enfoques terapéuticos distintos, siempre y cuando se organice la optimización y la detección acompañada de la vigilancia, por lo que, se resalta la necesidad de futuras investigaciones y colaboraciones multidisciplinarias para mejorar la gestión clínica de estos casos orientándose en el análisis de variaciones micro satelitales y de expresión de genes relacionados.

Los hallazgos significativos subrayan la conexión entre la MSI y la dMMR con el pronóstico del CC en adultos, la acumulación de evidencia respalda consistentemente que la presencia de la MSI o dMMR se asocia con un pronóstico desfavorable.²⁹ La inactivación de genes clave como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, responsables de la integridad genómica, se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollo y progresión del CC, esta asociación se destaca por su robustez a través de diversos estudios incluidos en la revisión, que emplearon metodologías diversas para evaluar la inestabilidad genética.

Aquellos estudios que consistentemente respaldan la asociación positiva entre el estado de MMR/MSI y una mejor supervivencia en pacientes con CC o CCR aportan evidencias robustas y coherentes a favor de la influencia beneficiosa de estas variables en el pronóstico. Los hallazgos encontrados tienen una relevancia significativa; se sugiere que la evaluación del estado de dMMR y la MSI podría ser una herramienta valiosa en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Existe una discrepancia en estudios que no encuentran un impacto significativo en la supervivencia al considerar las variables de estado de MMR y MSI en conjunto indica la necesidad de una interpretación meticulosa. De todas formas, se plantean interrogantes

sobre la universalidad de la influencia pronóstica de estas variables y destacan la complejidad inherente en la determinación de los factores predictivos.

CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática de la literatura científica proporciona una visión integral de cómo los genes, proteínas y/o vías moleculares relacionadas con la dMMR y MSI que impactan en la progresión y el pronóstico del CC. Los estudios revelan una asociación entre dMMR y MSI y que han sido identificados como cruciales en la regulación de la estabilidad genómica y su pronóstico de supervivencia. Existe la necesidad de realizar investigaciones para ampliar la comprensión de los mecanismos subyacentes del estado de dMMR y la MSI en el CC en adultos.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Curación de datos: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero.

Análisis formal: Joe Keller Sánchez-Salgado, Jorge Sebastian Coronel Montero.

Investigación: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Metodología: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Administración del proyecto: Joe Keller Sánchez-Salgado. Recursos: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón. Supervisión: Joe Keller Sánchez-Salgado, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Validación: Joe Keller Sánchez-Salgado, Jorge Sebastian

Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Visualización: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón.

Redacción – borrador original: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian

Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

Redacción – revisión y edición: Joe Keller Sánchez-Salgado, Nycole Alexandra Amancha Vargas, José Sebastian Jiménez Calderón, Jorge Sebastian Coronel Montero, Fabricio Guerrero Ortiz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 73(1):17-48, 2023.
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. Society AC. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta; 2022.
4. Gallicchio L, Devasia TP, Tonorezos E, Mollica MA, Mariotto A. Estimation of the Number of Individuals Living With Metastatic Cancer in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst* 114(11):1476-83, 2022.
5. N H, AM N, M K, D M, A B, M Y, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. Bethesda; 2021.
6. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 33(2):209-17, 2015.
7. Huang Q, Yu T, Li L, Zhang Q, Zhang S, Li B, et al. Intraindividual Tumor Heterogeneity of Mismatch Repair Status in Metastatic Colorectal Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 31(2):84-93, 2023.
8. Tan E, Whiting J, Xie H, Imanirad I, Carballido E, Felder S, et al. BRAF Mutations Are Associated with Poor Survival Outcomes in Advanced-stage Mismatch Repair-deficient/Microsatellite High Colorectal Cancer. *Oncologist* 27(3):191-7, 2022.
9. Sfakianaki M, Papadaki C, Tzardi M, Trypaki M, Alam S, Lagoudaki ED, et al. Loss of LKB1 Protein Expression Correlates with Increased Risk of Recurrence and Death in Patients with Resected, Stage II or III Colon Cancer. *Cancer Res Treat* 51(4):1518-26, 2019.
10. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N, Van Cutsem E, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Ann Oncol* 30(9):1466-71, 2019.
11. BAEK DW, KANG BW, LEE SJ, KIM HJ, PARK SY, PARK JS, et al. Clinical Implications of Mismatch Repair Status in Patients With High-risk Stage II Colon Cancer. *In Vivo (Brooklyn)* 33(2):649-57, 2019.
12. El Agy F, Otmani I El, Mazti A, Lahmidani N, Oussaden A, El Abkari M, et al. Implication of Microsatellite Instability Pathway in Outcome of Colon Cancer in Moroccan Population. *Dis Markers* 2019:1-10, 2019.
13. Hou J tao, Zhao L na, Zhang D jun, Lv D yong, He W ling, Chen B, et al. Prognostic Value of Mismatch Repair Genes for Patients With Colorectal Cancer: Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 17:153303381880850, 2018.
14. Pirini F, Pasini L, Tedaldi G, Scarpi E, Marisi G, Molinari C, et al. Instability of Non-Standard Microsatellites in Relation to Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci* 21(10):3532, 2020.
15. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsui S, et al. Optimal Criteria for G3 (Poorly Differentiated) Stage II Colon Cancer. *Am J Surg Pathol* 44(12):1685-98, 2020.
16. Son IT, Kim DW, Kim MH, Shin YK, Ku JL, Oh HK, et al. Comparison of oncologic outcomes between patients with Lynch syndrome and sporadic microsatellite instability-high colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 101(1):13, 2021.
17. Lian SY, Tan LX, Liu XZ, Yang LJ, Li NN, Feng Q, et al. KRAS, NRAS, BRAF signatures, and MMR status in colorectal cancer patients in North China. *Medicine (Baltimore)* 102(9):e33115, 2023.
18. Luo H, Cui L, Shen K, Li R, Wang Z, Xie Z. HER2 Overexpression and Mismatch Repair Deficiency are

- Correlated with Malignancy in Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res* 13:3443-54, 2021.
19. Williams DS, Mouradov D, Newman MR, Amini E, Nickless DK, Fang CG, et al. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation. *Mod Pathol* 33(7):1420-32, 2020.
 20. Zhang C, Zhan Y, Ni K, Liu Z, Xin R, Han Q, et al. Effects of deficient mismatch repair on the prognosis of patients with stage II and stage III colon cancer during different postoperative periods. *BMC Cancer* 22(1):1156, 2022.
 21. Chung Y, Kim H, Bang S, Jang K, Paik SS, Shin SJ. Nuclear Expression Loss of SSBP2 Is Associated with Poor Prognostic Factors in Colorectal Adenocarcinoma. *Diagnostics* 10(12):1097, 2020.
 22. Mohamed A, Jiang R, Philip PA, Diab M, Behera M, Wu C, et al. High-Risk Features Are Prognostic in dMMR/MSI-H Stage II Colon Cancer. *Front Oncol* 11, 2021.
 23. Cabral LKD, Mapua CA, Natividad FF, Sukowati CHC, Cortez ER, Enriquez MLD. MutL homolog 1 methylation and microsatellite instability in sporadic colorectal tumors among Filipinos. *World J Gastrointest Oncol* 13(12):2101-13, 2021.
 24. Liu C, Wu W, Chang W, Wu R, Sun X, Wu H, et al. miR-31-5p- DMD axis as a novel biomarker for predicting the development and prognosis of sporadic early-onset colorectal cancer. *Oncol Lett* 23(5):157, 2022.
 25. Kunac N, Degoricija M, Viculin J, Omerović J, Terzić J, Vilović K, et al. Activation of cGAS-STING Pathway Is Associated with MSI-H Stage IV Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 15(1):221, 2022.
 26. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee S Il, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)* 97(9):e0019, 2018.
 27. Mei WJ, Mi M, Qian J, Xiao N, Yuan Y, Ding PR. Clinicopathological characteristics of high microsatellite instability/mismatch repair-deficient colorectal cancer: A narrative review. *Front Immunol* 13:1019582, 2022.
 28. Srdjan M, Jadranka A, Ivan D, Branimir Z, Daniela B, Petar S, et al. Microsatellite instability & survival in patients with stage II/III colorectal carcinoma. *Indian J Med Res* 143(7):104, 2016.
 29. Hou W, Yi C, Zhu H. Predictive biomarkers of colon cancer immunotherapy: Present and future. *Front Immunol* 13:1032314, 2022.