

**INCIDENCIA DE ADENOCARCINOMA COLORECTAL CON INESTABILIDAD  
MICROSATELITAL EN EL INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA LAS AMÉRICAS AUNA  
MEDELLIN, COLOMBIA 2016- 2020**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUA  
FACULTAD DE MEDICINA - PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA  
ONCOLOGICA  
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA LAS AMERICAS AUNA**

**Medellín**

**2021**

**INCIDENCIA DE ADENOCARCINOMA COLORECTAL CON INESTABILIDAD  
MICROSATELITAL EN EL INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA LAS AMÉRICAS AUNA  
MEDELLIN, COLOMBIA 2016- 2020**

**Santiago Rojas Restrepo**

Trabajo de grado para optar al Título de Cirujano Oncólogo

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Diego Mauricio González Ramírez.

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**INSTITUTO DE CANCEROLOGIA LAS AMERICAS AUNA**

**Medellín**

**2021**

## **Incidencia de adenocarcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital en el Instituto de Cancerología las Américas Auna Medellín, Colombia 2016- 2020**

**Investigadores:** Santiago Rojas Restrepo, Diego Mauricio González Ramírez, Lucy Astrid Sánchez Patiño.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer colorrectal se ubica entre las cinco principales causas de cáncer incidente y de mortalidad en Colombia similar al resto del mundo, es necesario conocer describir y conocer el impacto factores pronósticos previamente descritos como es la inestabilidad microsatelital en Colombia.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal de acuerdo a la presencia o ausencia de inestabilidad microsatelital identificado por técnica de inmunohistoquímica en una institución oncológica de referencia en Medellín, Colombia, entre mayo 2016 y mayo 2020.

**Materiales y métodos:** estudio de cohorte retrospectivo. Se identificaron factores sociodemográficos, clínicos, histopatológicos y del tratamiento. Las curvas de supervivencia se estimaron con Kaplan Meier (comparadas con log Rank test).

**Resultados:** incluyeron 272 pacientes. La prevalencia de inestabilidad microsatelital fue del 14%, y la localización más frecuente fue en colon derecho en el 74%. Alrededor del 20% de los pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer previo. Las deficiencias más frecuentemente encontradas corresponden al patrón de pérdida de expresión MLH-1 y PMS-2. La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue 32 meses con una supervivencia global del 81.3%. La supervivencia global en pacientes con inestabilidad microsatelital vs no a 60 meses fue de 75.3% vs 59.1% sin alcanzar significancia estadística

**Conclusiones:** El cáncer colorrectal asociado a alta inestabilidad microsatelital no es una condición extraña con posibles implicaciones pronosticas. Además, el conocimiento de esta enfermedad tiene impacto el cuidado individual y del grupo familiar.

**Keywords (MeSH):** *Colorectal Neoplasms Tumors; Microsatellite instability; Lynch síndrome; Conventional chemotherapy; Targeted therapy*

### Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer is among the five main causes of incident cancer and mortality in Colombia, similar to the rest of the world, it is necessary to know how to describe and know the impact of previously described prognostic factors such as microsatellite instability in Colombia.

**Objective:** To describe the clinical characteristics and survival of patients with colorectal cancer according to the presence or absence of microsatellite instability identified by immunohistochemical technique in a reference oncology institution in Medellín, Colombia, between May 2016 and may 2020.

**Materials and methods:** retrospective cohort study. Sociodemographic, clinical, histopathological and treatment factors were identified. Survival curves were estimated with Kaplan Meier (compared with the log Rank test). Results: 272 patients were included. The

prevalence of microsatellite instability was 14%, and the most frequent location was in the right colon in 74%. About 20% of the patients had a previous cancer diagnosis. The most frequently found deficiencies correspond to the pattern of loss of expression MLH-1 and PMS-2. The median follow-up of all patients was 32 months with an overall survival of 81.3%. Overall survival in patients with microsatellite instability vs not at 60 months was 75.3% vs 59.1% without reaching statistical significance.

**Conclusions:** Colorectal cancer associated with high microsatellite instability is not a strange condition with possible prognostic implications. In addition, the knowledge of this disease has an impact on the individual and family group care.

**Keywords (MeSH):** *Colorectal Neoplasms Tumors; Microsatellite instability; Lynch syndrome; Conventional chemotherapy; Targeted therapy*

## Introducción

El cáncer colo-rectal (CRC) ocupa el cuarto puesto en frecuencia según datos de GLOBOCAN 2018, [1].

La incidencia de carcinoma colo-rectal en Colombia de 6.57 / 100 000 habitantes con una mortalidad de 5 / 100 000 en hombres y 5.3 / 100 000 en mujeres y en Medellín una incidencia de 7.5 / 100 000. [2,3,4]

Se conoce además que dicha incidencia ha ido en aumento durante la segunda parte del siglo XX, quizás debido a la industrialización que ha sufrido la nación y a la cada vez más frecuente adopción de estilo de vida occidental, lo que acarrea múltiples factores de riesgo conocidos para la enfermedad. [5]

Existe un interés en la comunidad científica de avanzar en la clasificación molecular cáncer del colo-rectal que permita conocer factores no solo pronósticos, sino también predictivos de respuesta a terapias específicas sobrepasando así el rendimiento de los métodos iniciales de estadificación, similar a la ocurrido en otras neoplasias como cáncer de mama y pulmón (6).

Los adenocarcinomas colo-rectales pueden ser clasificados en tipo hipermutado y no hipermutado, relacionándose el primero con defectos la vía de reparación MMR (del inglés mismatch repair) y que lleva inestabilidad microsatélite. Estas alteraciones tienen dos orígenes, el primero es el silenciamiento epigenético (metilación) de los genes del sistema MMR en los tumores esporádicos, y el segundo la alteración de línea germinal en uno de estos genes que da como resultado el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch. [7]

Los avances en el conocimiento de las vías moleculares de carcinogénesis en colon y recto dan paso al consenso para subclasificar los perfiles de expresión génica en carcinoma colorrectal, definiendo los subtipos CMS (consensus molecular subtypes) numeradas del 1 al 4 y publicados en 2015 por Guinney y cols. [8]

El grupo CMS- 1 de carcinoma colorrectal, caracterizado principalmente por fenotipo mutador y alta incidencia de inestabilidad microsatelital (MSI-H), representa un grupo epidemiológicamente relevante por varios motivos: primero ha sido objeto de múltiples investigaciones que analizan el valor pronóstico del rasgo MSI, puesto que se asocia a mejores desenlaces oncológicos como tiempo de supervivencia y tiempo libre de recaída; su valor como factor predictivo de respuesta a fluoropirimidinas en el estadio II (AJCC) de alto riesgo [9,10]. En segundo lugar, permite identificar pacientes con síndrome de Lynch. Las implicaciones a corto y largo plazo del diagnóstico de síndrome de Lynch son muy importantes. Por ejemplo, la resección quirúrgica recomendada con intención curativa es distinta, definir la utilidad de quimioterapia adyuvante en escenarios específicos y finalmente asesoría genética individual y del grupo familiar con implicaciones inclusive en el campo de la salud pública [11].

Para identificar este grupo se puede hacer evaluación tumoral molecular en busca de inestabilidad microsatelital mediante panel multigénico y PCR, con marcadores definidos como BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, y NR-27, o se puede hacer mediante tinción de inmunohistoquímica para detección de dMMR (MMR deficiente), principalmente con evaluación de MSH-1, MLH2, PMS-2 y MLH-6, con excelente correlación entre ambos métodos[12,13], siendo la inmunohistoquímica un procedimiento considerablemente más económico y con mejor disponibilidad en el ámbito del sistema de salud Colombiano [9].

Se han hecho esfuerzos para la identificación epidemiológica de este subgrupo de tumores colorrectales en otros países, con incidencia estimada entre un 15 y 16%, en general homogéneo entre los reportes de diferentes poblaciones [13, 14, 15]. Para Colombia hay reportes de incidencia mayor en cohortes locales, hasta de 34.1% [16]. Otros datos provenientes de un estudio de cohorte transversal, donde se analizaron especímenes de tumores con previa comprobación de KRAS no mutado (Wild type), estimándose una incidencia de 18.5% [17]. Sin embargo, cabe anotar que las

publicaciones descriptivas para nuestro país respecto al tema se han hecho en cohortes con mayor riesgo de H-MSI y Lynch como lo son edad temprana, tumor de localización derecha, diferenciación mucinosa e historia familiar [18].

Para nuestro conocimiento, no hay un estudio enfocado en describir la prevalencia de tumores H-MSI en carcinoma colorrectal, síndrome de Lynch y diferencia en supervivencia asociada a este rasgo genético en una cohorte consecutiva, con análisis universal de estado del sistema MMR y con directrices de tratamiento homogéneo. Por lo que se propuso el estudio reportado a continuación.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte retrospectiva, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de colon o recto operados en la Clínica las Américas Auna, con evaluación mediante inmunohistoquímica de dMMR en el periodo mayo 2016 hasta mayo 2020. Se excluyeron los pacientes con estudio no disponible de reporte de patología. Los datos se tomaron de las historias clínicas de los pacientes y del Registro Institucional de Cáncer de colon y recto del Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas Auna.

La interpretación de resultados se hizo mediante guías publicadas por el colegio americano de patólogos (CAP) [19].

El cálculo de la supervivencia global (SG) se tomó como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. La fecha de fallecimiento se obtuvo de la base de datos de la Registraduría Nacional del Estado Civil. Se estableció el 24 de enero de 2021 como la fecha de cierre para la obtención de información necesaria para SG. Los pacientes en los que no se pudo conocer su estado vital en la fuente mencionada se censuraron con la fecha de último contacto en el IDC.

## **Análisis estadístico**

Los resultados se analizaron utilizando el programa estadístico STATA v12. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE), mientras las variables categóricas se expresaron por medio frecuencias absolutas y porcentajes.

Para determinar asociación entre variables se utilizó la prueba chi-cuadrado de Pearson y la t de Student, según la naturaleza de las variables. La información se presentó a través del uso de tablas de frecuencia. La supervivencia se calculó utilizando el método Kaplan-Meier y para la comparación de las curvas de supervivencia se empleó el log-rank test.

## Resultados

Para el periodo de tiempo del estudio se encontraron 333 pacientes operados con cáncer colorrectal, de los cuales se excluyeron 61 porque no cumplían criterios para estar en el estudio: sin reporte (36), respuesta completa a neoadyuvancia (25). Se incluyeron 272 pacientes cuyas características sociodemográficas y clínicas se muestran en la tabla 1. La edad media de los pacientes con inestabilidad microsatelital alta fue 64 años (de: 15) con predominio del sexo femenino (55.3%). El 79% de los pacientes MSI provenían del área metropolitana y el 92.1% pertenecían al régimen contributivo.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas

Características	Inestabilidad MSI-H	MSS	Total	p
	38 (14.0) # (%)	234 (86.0) # (%)	272 # (%)	
<b>Edad</b> media (DE)*	64 (15)	64 (13)	64 (13)	0.92
<b>Sexo</b>				
Femenino	21 (55.3)	113 (48.3)	134 (49.3)	0.42
Masculino	17 (44.7)	121 (51.7)	138 (50.7)	
<b>Residencia</b>				
Área metropolitana	30 (79.0)	204 (87.2)	234 (86.0)	0.39
Otros municipios de Antioquia	7 (18.4)	26 (11.1)	33 (12.2)	
Demás departamentos	1 (2.6)	4 (1.7)	5 (1.8)	
<b>Tipo de vinculación</b>				
Contributivo	35 (92.1)	211 (90.1)	246 (90.5)	0.55
Subsidiado	3 (7.9)	10 (4.3)	13 (4.8)	
Excepcional	0 (0.0)	9 (3.9)	9 (3.3)	
Vinculado	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.7)	
Prepagada	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.7)	
<b>Tabaquismo</b>				
Si	8 (21.1)	69 (29.5)	77 (28.3)	0.20

No	29 (76.3)	164 (70.1)	193 (71.0)	
Sin información	1 (2.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	
<b>Antecedentes de cáncer</b>				
Si	7 (18.4)	16 (6.8)	23 (8.5)	0.01
No	31 (81.6)	218 (93.2)	249 (91.5)	
<b>Antecedentes familiares cáncer colorrectal</b>				
Si	3 (7.9)	35 (15.0)	38 (14.0)	0.24
No	35 (92.1)	199 (85.0)	234 (86.0)	

\* Desviación estándar

Mediante el análisis por inmunohistoquímica, se encontró una prevalencia de tumores MSI, de 14%, con mayor tendencia a la localización en colon derecho (73.7%), histología bien diferenciada (57.8%), antecedente personal de cáncer previo (18.4%) y antecedente de cáncer colorrectal en familiar (7.9%), parientes en primer grado tres casos. La diferenciación mucinosa se encontró en el 9.93% de la cohorte, sin diferencia estadística entre los tumores MSI-H y MSS. No se encontró relación con edad, historia de tabaquismo u otros factores sociodemográficos.

Los casos de tumores previos en los pacientes con MSI corresponden en frecuencia por número de casos a cáncer de piel no melanoma (3 casos), endometrio/ovario (2 casos), tejido conjuntivo (1 caso) y SNC (1 caso).

Otros rasgos de histopatología y tratamiento se describen en mayor detalle en la tabla 2. Comparativamente, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la estadificación global de los tumores MSS y MSI-H, pero hubo mayor proporción de estadio II (50%) y solo 5.3% de estadio IV comparado con tumores con estabilidad microsatélite.

Los tumores con histología mal diferenciada tuvieron proporcionalmente mayor prevalencia en el grupo MSI con un 21% comparado con solo 5.9% de la cohorte total.

La cirugía más frecuentemente efectuada en nuestra cohorte fue la proctectomía con resección meso-rectal (50.8%). Al tratarse de tumores preferentemente de colon derecho, los MSI recibieron mayor número de hemicolectomía derecha (73.7%) y menor porcentaje de tratamiento neoadyuvante (5.3%) comparado con el resto de la cohorte. Solo observamos 2 casos de tumor con inestabilidad microsatelital en recto.

En cuanto a la quimioterapia recibida, el 94% de la cohorte MSI recibió terapia adyuvante, siendo el esquema más frecuentemente utilizado el FOLFOX.



No se encontró diferencia significativa entre los grupos MSI y MSS respecto a invasión linfovascular (ILV), perineural (IPN), compromiso de márgenes o recaída. Si bien la tendencia en cuanto a recaída a distancia fue mayor en el grupo MSS (18.4% vs 30.7%), esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Tabla 2. Características patológicas y de tratamiento

Características	Inestabilidad		Total	p
	MSI-H	MSS		
	38 (14.0)	234 (86.0)	272	
	# (%)	# (%)	# (%)	
<b>Localización anatómica</b>				
Colon derecho	28 (73.7)	46 (19.7)	74 (27.2)	0.00
Colon izquierdo	8 (21.0)	50 (21.4)	58 (21.3)	
Recto	2 (5.3)	138 (58.9)	140 (51.4)	
<b>Estadio patológico</b>				
0	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.4)	0.48
I	7 (18.4)	38 (16.2)	45 (16.5)	
II	19 (50.0)	84 (35.9)	103 (37.9)	
III	10 (26.3)	79 (33.8)	89 (32.7)	
IV	2 (5.3)	30 (12.8)	32 (11.8)	
Sin información	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.7)	
<b>Grado histológico</b>				
Bien diferenciado	22 (57.8)	178 (76.0)	200 (73.5)	0.00
Moderadamente diferenciado	8 (21.1)	46 (19.7)	54 (19.9)	
Mal diferenciado	8 (21.1)	8 (3.4)	16 (5.9)	
Sin información	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.7)	
<b>Tipo de cirugía</b>				
Resección meso-rectal	2 (5.3)	136 (58.1)	138 (50.8)	0.00
Hemicolectomía derecha	28 (73.7)	45 (19.2)	73 (26.8)	
Hemicolectomía izquierda	8 (21.0)	50 (21.4)	58 (21.3)	
Colectomía total	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.1)	
<b>Quimioterapia</b>				
	<b>19 (50.0)</b>	<b>139 (59.4)</b>	<b>158 (58.0)</b>	
Neoadyuvante	1 (5.3)	42 (30.2)	43 (27.2)	0.00
Neoadyuvante/adyuvante	0 (0.0)	41 (29.5)	41 (26.0)	
Adyuvante	18 (94.7)	56 (40.3)	74 (46.8)	

Dentro del grupo de tumores MSI, las deficiencias de proteínas MMR más frecuentemente encontradas corresponden al patrón de pérdida de expresión MLH-1 y PMS-2, como se describe en la tabla 3. Solo observamos 4 casos de pérdida de expresión para MSH-2 y 3 casos para MSH-6.

Tabla 3. Rasgos moleculares evaluados.

<b>Características (n=272)</b>	<b>#</b>	<b>%</b>
<b>Resultado MLH-1</b>		
Tinción positiva	242	89.0
Tinción negativa	30	11.0
<b>Resultado MSH-2</b>		
Tinción positiva	268	98.5
Tinción negativa	4	1.5
<b>Resultado MSH-6</b>		
Tinción positiva	269	98.9
Tinción negativa	3	1.1
<b>Resultado PMS-2</b>		
Tinción positiva	237	87.1
Tinción negativa	35	12.9
<b>Mutación KRAS</b>		
KRAS con mutación patológica	33	12.1
KRAS normal	16	5.9
Sin información	223	82.0

Se encontraron 3 casos de mutación patológica para BRAF, 18 casos para BRAF no mutado o “wild type”, pero no se obtuvo información para 92% de la cohorte, reflejo del protocolo de medición solo para pacientes metastásicos, al igual que para KRAS.

De los pacientes identificados con MSI, que tienen por definición riesgo mayor de síndrome de Lynch, se confirmaron 3 casos (1.1%) con estudio genético, se descartaron 7 casos (2.6%), pero del resto de la cohorte, no se encontraron resultados u orden de solicitud ni evaluación por genética médica. Como se describe en tabla 4, solo 18.4% de la cohorte de MSI fue sometido a evaluación para mutación de BRAF, siendo normal en 4 casos, de los cuales 2 recibieron evaluación y solicitud de secuenciamiento genético por parte de especialista en genética médica, sin respuesta por parte de aseguradora; los restantes 2 casos, ambos con enfermedad temprana o localmente avanzada, sin metástasis, tumor derecho o en colon transversal, ambos con antecedentes familiares de cáncer, uno de ellos con pariente en primer grado de consanguinidad con tumor de colon, y sometidos a colectomía subtotal R0, no recibieron estudios adicionales o mención de riesgo para tamización o consejería genética.

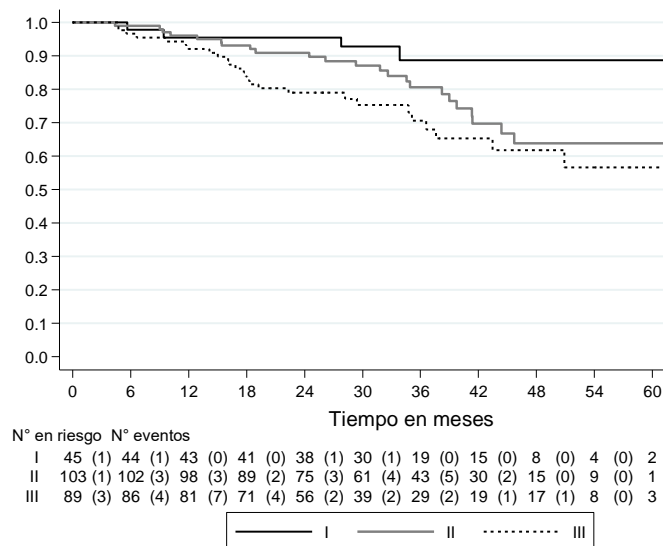
Tabla 4. Evaluación de riesgo molecular para síndrome de Lynch

Características	Inestabilidad		Total
	MSI-H	MSS	
	<b>38 (14.0)</b>	<b>234 (86.0)</b>	<b>272</b>
	<b># (%)</b>	<b># (%)</b>	<b># (%)</b>
<b>Estudios genéticos</b>			
Si	11 (28.9)	42 (17.9)	53 (19.5)
No	27 (71.1)	192 (82.0)	219 (80.5)
<b>Mutación BRAF</b>			
BRAF con mutación patológica	3 (7.9)	0 (0.0)	3 (1.1)
BRAF normal	4 (10.5)	14 (6.0)	18 (6.6)
Sin información	31 (81.6)	220 (94.0)	251 (92.3)
<b>Síndrome de Lynch</b>			
Positivo	3 (7.9)	0 (0.0)	3 (1.1)
Negativo	4 (10.5)	3 (1.3)	7 (2.6)
No estudiado	31 (81.6)	231 (98.7)	262 (96.3)

A enero de 2021, de los 272 pacientes 68 (25%) habían fallecido. La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue 32 meses con una SG del 81.3%.

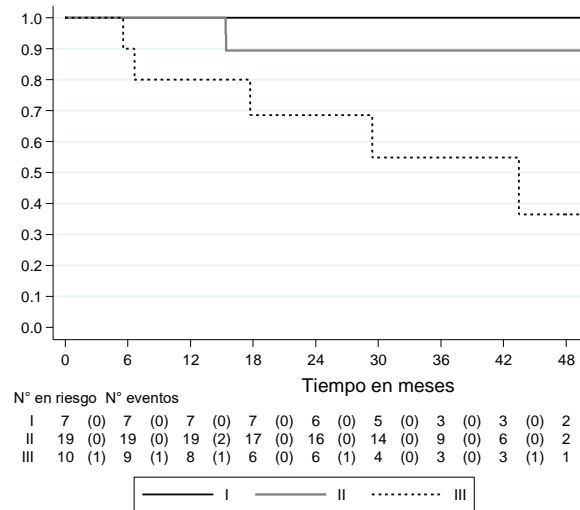
Dentro del análisis de supervivencia, encontramos relación entre el estadio patológico final y la supervivencia global,  $p < 0.05$ . A la mediana de seguimiento la SG fue de 92.8%, 85.5% y 75.3% respectivamente para estadios I, II y III. Manteniéndose la misma tendencia a 60 meses con 88.7%, 63.8%, 56.6% respectivamente (figura 1).

Figura 1. Supervivencia global por estadio



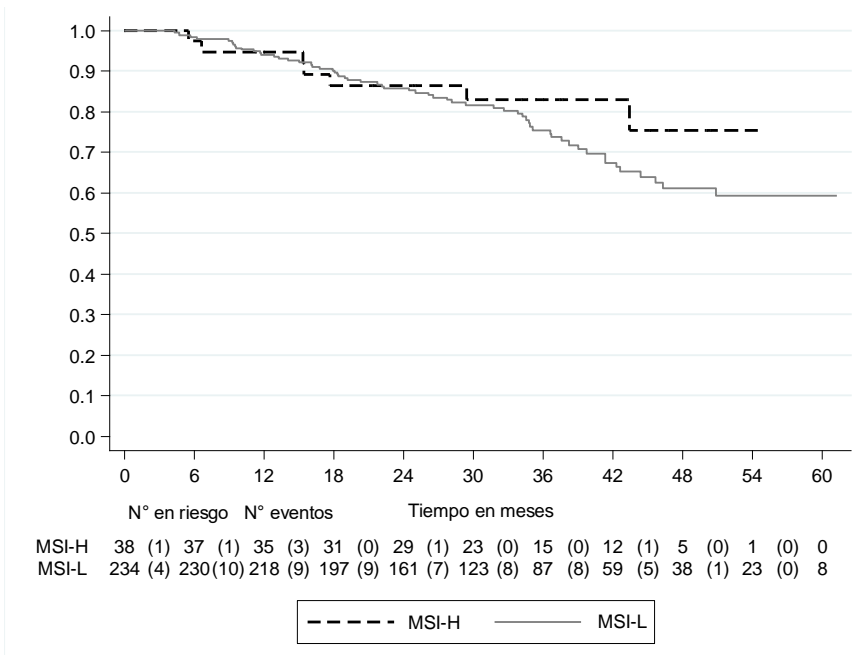
Para los pacientes con inestabilidad microsatelital, la supervivencia global a 32 meses fue de 100%, 89.4% y 54.8% respectivamente para los estadios I, II y III. Las curvas de Kaplan Meier muestran una mejor SG en estadios más tempranos,  $p < 0.05$  (figura 2).

Figura 2. Supervivencia global por estadio en pacientes con inestabilidad microsatelital MSI-H



Al comparar la supervivencia global en pacientes con inestabilidad microsatelital contra aquellos sin este fenotipo, hay una tendencia a favor de los tumores MSI a 60 meses (75.3% vs 59.1%) sin alcanzar significancia estadística (figura 3).

Figura 3. Supervivencia global por inestabilidad microsatelital



## Discusión

Han sido publicados previamente en la literatura médica, trabajos enfocados en caracterización de la población de tumores con MSI-H en pacientes con carcinoma colo-rectal que mencionan prevalencias estimadas de aproximadamente 15% al revisar datos occidentales [7].

Al evaluar información disponible para una población genéticamente tan diversa como lo es la de los países latinoamericanos, podemos encontrar estimaciones hasta 39% de prevalencia en cohortes de hispanos [20], con datos similares en México, Perú y Chile con prevalencias entre 21.3, 38.8 y 15% respectivamente [21, 22, 25]

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe la prevalencia de tumores MSI-H en una cohorte colombiana consecutiva, sometida a estudio universal de MMR mediante inmunohistoquímica, con seguimiento y manejo oncológico homogéneo en una sola institución. Encontramos una prevalencia de 14% para tumores con inestabilidad microsatelital, en concordancia con el ponderado de la literatura occidental y en divergencia con estudios de población latinoamericana que reportaban para nuestro país, datos mucho mayores ( desde 15 hasta 34.1%) [16, 17, 18, 25], siendo necesario considerar un sesgo al tratarse de cohortes de menor tamaño y datos extraídos de pacientes pre-seleccionados para estudio molecular por tener mayor sospecha clínica de síndrome de Lynch y no de pacientes consecutivos.

En congruencia con lo previamente reportado en la literatura, encontramos fuerte asociación entre el adenocarcinoma de colon derecho y tumores MSI-H [25]. En cuanto a la tendencia a mayor número de tumores con alto grado histológico e inestabilidad microsatelital, los datos carecen de poder estadístico para relacionar dichas características con este rasgo genético, posiblemente debido a tamaño de muestra.

Si bien hay clara relación entre la diferenciación mucinosa y los tumores MSI-H soportado en literatura internacional [23], esta asociación no fue posible demostrarla en nuestra población, lo que nos sugiere que incluso en tumores de colon derecho con otros factores de riesgo y diferenciación mucinosa, se haga necesaria la determinación del rasgo molecular bien sea por inmunohistoquímica o por pruebas genéticas.

Estudio similar publicado por Allan R-E y cols [20] en población de Costa Rica, describen la asociación con mejor pronóstico oncológico para los pacientes con inestabilidad microsatelital alta para supervivencia global (HR 0.45 con IC 0.27 – 0.75 y  $p= 0.002$ ). Con una supervivencia global a 5 años según estadio I, II y III del 9.17%, 60%, 44.9% respectivamente. El valor pronóstico de MSI-H, sin embargo, no pudo ser demostrado en nuestro estudio, aunque hay una asociación importante entre la supervivencia global a 60 meses al separar los grupos por resultado de inmunohistoquímica (75.3% vs 59.1% a favor de MSI-H), esta comparación no alcanzó significancia estadística; y al evaluar las curvas de Kaplan – Meyer, (figura 3), se identifica una tendencia a favor del grupo MSI-H, nuevamente, sin lograr poder estadístico suficiente, lo que nos obliga a considerar la posibilidad de una muestra insuficiente.

Si bien no medimos diferencia entre la recaída a distancia y el rasgo MSI-H, la prevalencia tan baja de estadio IV y mayor porcentaje de pacientes estadio II, no descarta la inestabilidad microsatelital como factor pronóstico positivo como se reporta en la cohorte de Goldstein J y cols (solo 4% de tumores MSI-H entre los estadios IV) [24].

Considerando las diferencias con las cohortes latinoamericanas antes mencionadas, nuestra población se asemeja más a los resultados de la cohorte chilena reportada por Wielandt AM y cols, con una prevalencia de MSI de 15% y sin encontrar impacto en desenlaces oncológicos a largo plazo [25].

Al considerar los tumores con inestabilidad microsatelital como factor de riesgo para síndrome de Lynch, vale la pena mencionar que el 100% de los casos que reportamos en esta cohorte corresponden al grupo MSI-H sin estudio adicional para Lynch en el 81.6% del grupo a riesgo. El patrón de pérdida de proteínas MMR, afectó en su mayoría MLH-1 y PMS2, acorde con estudios genéticos de poblaciones similares [18], siendo además el de mayor interés para tamización tanto personal como familiar, por asociarse con mucho más riesgo de malignidad durante todo el periodo vital si se corrobora mutación de línea germinal como causa. En ese orden de ideas, nuestro reporte sirve como sustento para justificar la adopción protocolaria de tamización genética al encontrar alteración de MLH-1 por inmunohistoquímica, bien sea por secuenciamiento genético o por estudio de BRAF como se propone en algoritmos de manejo internacional [12], ya que al tratarse de la alteración más frecuente y de mayor riesgo, las implicaciones para los familiares en primer grado del caso índice respecto a vigilancia e intervención reductoras de riesgo, son de interés en salud pública. Es entonces prudente considerar cambiar la práctica de estudio de BRAF únicamente para

pacientes estadio IV en quienes se considere el uso de terapia anti EGFR en nuestro sistema de salud.

Dentro de las debilidades del estudio se debe mencionar su limitación al tratarse de una cohorte retrospectiva, cuyos datos de supervivencia tienen serias limitantes para extrapolar a la población Colombiana general debido a que el 90% de los pacientes contaban con aseguramiento al régimen de salud contributivo, lo que limita el impacto de factores de mal pronóstico no biológicos como nivel socioeconómico, barreras de acceso al sistema de salud y explicando en parte las diferencias en supervivencia reportadas en el estudio de Costa Rica.

Al partir como criterio de inclusión, que los pacientes fueran operados y el espécimen quirúrgico analizado dentro de la institución garantizó la universalidad en los estudios de inmunohistoquímica, pero no descartamos que esta sea la causa de que la gran mayoría de pacientes de nuestra cohorte hayan sido tratados para tumores de colon izquierdo y recto, ya que la colectomía izquierda y procedimientos de escisión mesorectal sean técnicamente más demandantes y pacientes con tumores derechos se les ofrezcan tratamientos quirúrgicos en instituciones de menor nivel de complejidad, lo que de corroborarse, podría significar una subestimación en la prevalencia MSI-H aquí reportada.

Otra limitante es el tamaño de la muestra, puesto que solo se ve representado un porcentaje pequeño de la población local y esto pueda explicar la ausencia de poder estadístico en los análisis de supervivencia y demás resultados oncológicos.

Los datos encontrados respecto a mutación KRAS y BRAF no los consideramos relevantes debido al protocolo institucional actual de solo medición a pacientes metastásicos.

Esta es la cohorte de mayor tamaño que se acerque a describir la prevalencia de tumores de colon y recto MSI-H en población local, lo que ayuda a llenar vacío en el conocimiento de casos autóctonos y permite analizar la aplicabilidad de estudios internacionales relacionados con este tema, así como diseñar estrategias de tamización y consejería genética en los nuestros pacientes.

En conclusión, la prevalencia de tumores MSI-H en la población institucional es menor a la estimación para la población colombiana reportada en otros estudios y va acorde con la mayoría de la literatura occidental; y si bien se asocia a una tendencia a mejor supervivencia global, los resultados carecen de poder estadístico.

La generalización de estos datos para el resto de la población debe ser abordado con cautela considerando las limitantes descritas.

Se debe promover la aplicación generalizada de protocolos de consejería genética y detección de síndrome de Lynch por el mayor riesgo observado dentro de los pacientes con tumores MSI-H.

## Bibliografía

1. The global cancer observatory, Colombia, Source: GLOBOCAN 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-factsheets.pdf>, Accessed April, 2020.
2. Piñeros Petersen M. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá, D.C.: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología;2010.
3. Castañeda C, et al. Aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Imprenta Nacional de Colombia; 2013.
4. Bravo, L, Muñoz, N. Epidemiology of cancer in Colombia. Colombia Médica, North America, 49, apr. 2018. Available at: <<http://uvsalud.univalle.edu.co/colombiamedica/index.php/comedica/article/view/3877/3538>>. Date accessed: 24 May. 2020.
5. Bravo LE, et al. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience. Colombia médica.2012; 43(4): 246-255.datos cali. incidencia 15.8 / 100 000 y mujeres 14.1 / 100 000.
6. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999 Aug 3;96(16):9212–7.
7. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. Gastroenterology. 2020 Jan;158(2):291–302.
8. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015;21:1350-1356.
9. Petrelli F, Ghidini M, Cabiddu M, Pezzica E, Corti D, Turati L, et al. Microsatellite Instability and Survival in Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res. 2019 Dec;39(12):6431–41.
10. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. Curr Treat Options in Oncol. 2015 Jul;16(7):30.



11. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):502–26.
12. Sinicrope FA. Lynch Syndrome–Associated Colorectal Cancer. Solomon CG, editor. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 23;379(8):764–73.
13. McCabe M, Perner Y, Magobo R, Magangane P, Mirza S, Penny C. Microsatellite Instability assessment in Black South African Colorectal Cancer patients reveal an increased incidence of suspected Lynch syndrome. *Scientific Reports* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 May 1];9(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-51316-4>.
14. De Jesus-Monge WE, Gonzalez-Keelan C, Zhao R, Hamilton SR, Rodriguez-Bigas M, Cruz-Correa M. Mismatch repair protein expression and colorectal cancer in Hispanics from Puerto Rico. *Familial Cancer*. 2010 Jun;9(2):155–66.
15. Ye J-X. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(5):1595.
16. Montenegro Y, Ramírez-Castro JL, Isaza LF, Bedoya G, Muñetón-Peña CM. Microsatellite instability among patients with colorectal cancer. *Rev Med Chil*. 2006;134:1221–9.
17. Ruiz Amaya, Diego Alberto (2017) Análisis de la expresión por inmunohistoquímica de MLH1, MSH2, PMS2 y MSH6 en cortes histológicos de casos de Carcinoma Colorrectal sin mutación de KRAS (exón 2 codón 12 y 13). Otra thesis, Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá.
18. Rossi BM, Palmero EI, López-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spirandelli F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer*. 2017 Dec;17(1):623.
19. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-

- Smolkin R, Ventura CB and Nowak JA: Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from The American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 35(13): 1453-1496, 2017. PMID: 28165299. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9807.
20. Allan R-E, Luis R-P, Juan P. Microsatellite instability in Costa Rican patients with colorectal adenocarcinoma and its association with overall survival and response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Cancer Epidemiology*. 2020 Apr;65:101680.
  21. López-Correa PE, Lino-Silva LS, Gamboa-Domínguez A, Zepeda-Najar C, Salcedo-Hernández RA. Frequency of Defective Mismatch Repair System in a Series of Consecutive Cases of Colorectal Cancer in a National Cancer Center. *J Gastrointest Canc*. 2018 Sep;49(3):379–84.
  22. C.M. Egoavil, P. Montenegro, J.L. Soto, et al., Clinically important molecular features of Peruvian colorectal tumours: high prevalence of DNA mismatch repair deficiency and low incidence of KRAS mutations, *Pathology* 43 (2011) 228–233, <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e3283437613>.
  23. Gupta R, Sinha S, Paul RN. The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Current Problems in Cancer*. 2018 Nov;42(6):548–59.
  24. Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Annals of Oncology*. 2014 May;25(5):1032–8.
  25. Wielandt AM, Hurtado C, Moreno C M, Villarroel C, Castro M, Estay M, et al. Characterization of Chilean patients with sporadic colorectal cancer according to the three main carcinogenic pathways: Microsatellite instability, CpG island methylator phenotype and Chromosomal instability. *Tumour Biol*. 2020 Jul;42(7):101042832093849.