



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COMPORTAMIENTO DE LA INESTABILIDAD  
MICROSATELITAL EN TUMORES SÓLIDOS EN POBLACIÓN  
MEXICANA**

---

**TESIS**

Para obtener el grado de:

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

Presenta:

**Dra. Miriam Ixel Escamilla López**

Tutor de tesis:

**Dr. Daniel Motola Kuba**

Centro oncológico Integral Diana Laura Riojas de Colosio

Fundación Clínica Médica Sur

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, octubre 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Daniel Motola Kuba**

Tutor de tesis

Profesor titular del Curso de especialización en Oncología Médica

Fundación Clínica Médica Sur

## INDICE

---

Agradecimientos.....	Pág. 1
Antecedentes.....	Pág. 2
Planteamiento del problema.....	Pág. 7
Justificación.....	Pág. 8
Objetivo principal.....	Pág. 8
Objetivos específicos.....	Pág. 8
Hipótesis.....	Pág. 9
Material y métodos.....	Pág. 9
Métodos.....	Pág. 9
Criterios de inclusión.....	Pág. 9
Criterios de exclusión.....	Pág. 10
Consideraciones éticas.....	Pág. 10
Análisis estadístico.....	Pág. 10
Resultados.....	Pág. 11
Discusión.....	Pág. 14
Conclusiones.....	Pág. 16
Tablas.....	Pág. 17
Tabla 1. Características de la población estudiada.....	Pág. 17
Tabla 2. Resultados de análisis de inestabilidad microsatelital en población mexicana.....	Pág. 18
Tabla 3. Deficiencia de las proteínas de reparación del MMR.....	Pág. 19
Referencias bibliográficas.....	Pág. 20

## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, por su apoyo durante todos estos años de estudio, sin ellos el llegar hasta donde estoy habría costado el doble de trabajo.

Agradezco a mis hermanos, a Irving por mostrarme el camino de las ciencias médicas y a Omar por haber existido y enseñarme que la vida es muy corta para ponerte límites.

A toda mi familia, por que cada uno me demostró que siempre puedo contar con ellos cuando más los necesito.

A mis sobrinos por no dejarme olvidar como ser niña.

A mis maestros de la universidad, en Puebla y a los oncólogos del Centro Oncológico de Médica Sur por sus enseñanzas.

# COMPORTAMIENTO DE LA INESTABILIDAD MICROSATELITAL EN TUMORES SÓLIDOS EN POBLACIÓN MEXICANA.

## ANTECEDENTES

---

Los microsatélites son pequeños segmentos de ADN de 1-5 nucleótidos que se repiten en forma múltiple a lo largo del genoma, encontrándose más de 100,000 en total. El microsatélite más común en los humanos es una repetición de adenina-citocina. Existen microsatélites polimórficos, siendo estos los que presentan variaciones estables y heredables. Los microsatélites tienen elevada susceptibilidad a errores en el proceso de replicación, presentando incremento o disminución en su longitud en la línea germinal, lo cual se conoce como inestabilidad microsatelital (MSI). La inestabilidad de los microsatélites se origina como consecuencia de una deficiencia en el mecanismo postreplicativo de reparación de apareamientos erróneos, por deficiencia de la actividad de la polimerasa de ADN. La MSI se encuentra asociada al funcionamiento deficiente de la maquinaria enzimática de la reparación deficiente de errores del emparejamiento de nucleótidos, conocido como MMR. Existen 6 genes involucrados en el mecanismo de reparación del apareamiento de nucleótidos en los humanos MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS2, PMS1<sup>1</sup>(Sijmons and Hofstra)<sup>4</sup>. En su forma funcional, las proteínas de MMR forman hetero dímeros, formados por una proteína obligatoria y una proteína secundaria: MLH1-PMS2, y MSH2-MSH6, siendo MLH1 y MSH2 las proteínas obligatorias. La pérdida de las proteínas obligatorias resulta en la degradación proteolítica del hetero dímero completo, sin embargo, la pérdida de las proteínas secundarias no propicia la pérdida de este, probablemente por la interacción de las proteínas obligatorias con otras

componentes de MMR como MSH3, MLH3 y PMS1. La pérdida de la expresión de MLH1 puede relacionarse a la mutación germinal o por metilación de su promotor.

Durante la replicación normal del ADN, con un sistema de reparación MMR eficiente, los errores pequeños del apareamiento de bases del ADN son inicialmente detectados por los hetero-dímeros de MSH2-MSH6 y MSH2-MSH3, posteriormente los hetero dímeros de MLH1-PMS2 son reclutados para escisión y resíntesis de una cadena nueva y corregida<sup>5</sup>.

La pérdida de la estabilidad genómica representa un paso clave en las primeras etapas de la formación tumoral, permitiendo la ocurrencia de alteraciones cualitativas o cuantitativas de oncogenes y genes supresores de tumores, mediante la acumulación de errores genéticos, mediante inserciones y deleciones de nucleótidos (Sijmons and Hofstra)<sup>5</sup>.

La mayoría de las alteraciones oncogénicas de la deficiencia de MMR son mutaciones somáticas que ocurren como resultados de MSI. La MSI se considera potencialmente oncogénica cuando se afectan secuencias de reparación del ADN. La MSI produce la formación de neo-antígenos por las células, lo que produce la presencia de infiltrados linfocitarios en el tumor, representado por gran cantidad de linfocitos T citotóxicos, así como fenotipos de cT1 y TH1. La elevada expresión de cTL/TH1/ es considerada como factor predictor independiente de recurrencia y supervivencia global en algunos tipos de tumores<sup>4</sup>.

Las mutaciones en el ADN de los genes de MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) resultan en dos síndromes hereditarios tumorales: El síndrome de Lynch (conocido previamente

como cáncer de colon no polipósico hereditario) y el síndrome autosómico recesivo constitucional de MMR (Sijmons and Hofstra).

Se sabe que el síndrome de Lynch se asocia a un riesgo incrementado de cáncer de colon-recto y endometrio, así como cáncer renal, ovario, páncreas, gástrico, vejiga y mama, también es conocido de el alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias, más frecuentemente en mama y próstata. (Rosty et al.).

Las mutaciones en cada una de las proteínas de MMR confiere diferencias en su manifestación clínica, por ejemplo, las variantes que afectan MSH2 presentan incidencia mayor de tumores extra colónicos, los que afectan mayormente a MSH6 desarrollan tumores a mayor edad y los que afectan a MLH1 y MLH2 en edades más tempranas<sup>7</sup>. Se han identificado más de 1500 variantes de alteraciones de MMR, comprendiendo mayormente deleciones en MLH1 (50%) y MSH2 (39%) y menor frecuencia en MSH6 (7%) o PMS2 (1%). Algunos estudios han demostrado que las alteraciones en la vía de microARN, particularmente miR-155 y miR-21, pueden causar supresión de las proteínas de MMR, con MSI subsecuente<sup>5</sup>.

La detección de inestabilidad microsatelital en un tumor no es sinónimo de mutación, sin embargo, si constituye un reflejo en las deficiencias de los mecanismos de reparación o en la reparación del ADN. La identificación debe realizarse por medio de inmunohistoquímica (para detectar tumores con MMR deficiente) o PCR (para identificar tumores con MSI).

La IHQ funciona mediante la evaluación de placas de tejido para evaluar la presencia de las 4 proteínas de MMR. La IHQ no es costosa y está prácticamente disponible en todas las instituciones de salud, sin embargo, puede no identificar anomalías producidas

por proteínas no evaluadas o por mutaciones cualitativas más que cuantitativas (por ejemplo, más del 30% de las mutaciones de MLH1 son mutaciones sin sentido y por lo tanto no alteran la expresión de su proteína). Otra desventaja de la IHQ es que la evaluación puede resultar heterogénea de acuerdo con la muestra de tejido que se esté evaluando, haciéndolo poco reproducible. La sensibilidad de la prueba se incrementa cuando las cuatro proteínas de MMR son evaluadas, cuando se realiza la evaluación del promotor de metilación de MLH1 y al realizar la evaluación de la mutación de BRAF V600E <sup>5</sup>.

La evaluación de MSI por PCR es considerada el estándar de oro y compara directamente la falta de repeticiones de los microsatélites en el tejido germinal del paciente. Esto provee de una medición más adecuada de la actividad de las proteínas de MMR, con mejor reproducibilidad entre distintos centros de evaluación, y permite la identificación de anomalías no estructurales de las proteínas, así como la MSI producida por otros defectos que resultan en deficiencia de MMR<sup>5</sup>.

El 1998 los Institutos Nacionales de Cáncer (NCI) en los Estados Unidos de América propusieron una evaluación estandarizada de los microsatélites, de acuerdo con su identificación en pacientes con cáncer colo-rectal. Los tumores con IMS en más de 30-40% de sitios son considerados como MSI-alto (MSI-H), los que tuvieran menos de 30-40% mutaciones son considerados como bajo MSI (MSI-L) y los que no tienen mutaciones son considerados como estables (MSS). Sin embargo, existen muchos microsatélites a lo largo del genoma, y los investigadores argumentan que solo utilizando los criterios de NCI es controversial<sup>3</sup>(Colle et al.)<sup>5</sup>.

En parte por la falta de estandarización de las pruebas de evaluación, los reportes de IMS-H frecuentemente varía en la literatura, sin embargo, en general en carcinoma endometrial, gástrico y colorrectal son los que presentan mayor porcentaje, sin embargo, el tipo y subtipo histológico también presenta variaciones, por ejemplo, en el carcinoma endometrial endometroide se encuentra en 40-50% y en el seroso solo 2%. También las características poblacionales afectan la expresión, por ejemplo, el carcinoma gástrico en Asia lo presenta en el 8-12% de los casos y en países occidentales el 20-25%. Se puede encontrar diferencia de acuerdo con el estadio clínico, por ejemplo, en el cáncer colorrectal en estadio II es más frecuente, así como tumores que afectan el colon derecho<sup>6</sup>.

Hasta el momento no existe literatura médica en relación con el comportamiento de la MSI en tumores sólidos malignos diagnosticados en población mexicana.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

La presencia de MSI en tumores sólidos ha tomado gran importancia en los últimos años, principalmente en el desarrollo de la biología celular y de las posibilidades de tratamiento. Recientemente se ha determinado la presencia de MSI como factor pronóstico y como biomarcador de tratamiento en los tumores sólidos avanzados.

La evolución de las terapias blanco, con los inhibidores de puntos de control anti PD1 (como el Pembrolizumab), para estimular el sistema inmunológico en contra de los tumores y su beneficio clínico como tratamiento de segunda o tercera línea en enfermedad metastásica, ha permitido la primera aprobación de tratamiento oncológico basado en biomarcadores independientemente del sitio primario de la enfermedad.

Actualmente se desconoce la prevalencia de MSI en tumores sólidos en México, lo que supone gran importancia para el ofrecimiento de novedosas y más efectivas terapias para nuestros pacientes, por lo que se decidió determinar la prevalencia de MSI en pacientes mexicanos.

## **JUSTIFICACIÓN**

---

No existe hasta el momento un análisis del comportamiento de inestabilidad microsatelital en tumores sólidos en población mexicana, por lo que se desconoce cuántos pacientes pueden beneficiarse de tratamientos novedosos.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

---

Describir la prevalencia de la inestabilidad microsatelital en diferentes tumores sólidos en la población mexicana.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

---

- Reportar prevalencia de inestabilidad microsatelital por histología en un grupo de tumores sólidos en población mexicana.
- Reportar prevalencia de inestabilidad microsatelital por estadio clínico en un grupo de tumores sólidos en población mexicana.
- Reportar prevalencia de inestabilidad microsatelital por edad en un grupo de tumores sólidos en población mexicana.
- Reportar prevalencia de inestabilidad microsatelital por sexo en un grupo de tumores sólidos en población mexicana.
- Conocer cuál es la proteína de reparación del MMR más frecuentemente afectada en tumores sólidos en un grupo de tumores sólidos en población mexicana.

## HIPÓTESIS

---

La prevalencia de la inestabilidad microsatelital en tumores sólidos en la población mexicana es similar a la que se presenta en la población del resto del mundo, de acuerdo a tipo histológico, estadio clínico, sexo y edad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1. Métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, retrolectivo, transversal de pacientes mexicanos con diagnóstico de tumores sólidos malignos a quienes se les realizó inestabilidad microsatelital del 01 de enero de 2016 al 31 de mayo de 2018 en el hospital Médica Sur de México. Se revisaron los expedientes electrónicos y físicos para obtener los antecedentes heredo familiares, características clínicas y resultados de análisis histopatológicos y de inmunohistoquímica para inestabilidad microsatelital.

Se obtuvieron las siguientes variables de cada paciente:

- Sexo
- Sitio de tumor primario e histología
- Edad
- Estadio clínico
- Presencia o ausencia de expresión de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

### 2. Criterios de inclusión

- Pacientes mexicanos con diagnóstico de tumor sólido maligno con muestra de tejido a la que se le haya realizado inestabilidad microsatelital por IHQ.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.

### **3. Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cumplan con criterios de inclusión.

### **4. Consideraciones éticas.**

Se obtuvo aprobación por el comité de ética del hospital Médica Sur para realizar la investigación retrospectiva, observacional. Debido a que el estudio no tuvo involucro directo de los pacientes (sin revelar información personal) y al representar mínimo o nulo riesgo a los participantes, no se requirió consentimiento informado.

### **5. Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS para el cálculo de prevalencia y medianas.

## RESULTADOS

---

Se realizó la revisión de expedientes electrónicos y físicos de 64 pacientes mexicanos con diagnóstico de tumores sólidos malignos a quienes se realizó, por estudio de inmunohistoquímica, análisis de inestabilidad microsatelital, del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 al 31 de mayo de 2018 en el hospital Médica Sur. Las características de la población se muestran en la **tabla 1**. Se recabaron datos de 64 pacientes, de los cuales 36 fueron hombres (56.25%) y 28 mujeres (43.75%). La mediana de edad fue de 60 años (rango de 23 a 90 años). La localización del tumor primario más frecuentemente analizado fue en colon y recto con 23 casos (35.93%), en segundo lugar los tumores de intestino delgado con 4 casos (6.25%) de los cuales, dos se encontraron en duodeno (3.12%), uno en íleon (1.56%) y uno en yeyuno (1.56%); endometrio, páncreas y los tumores de esófago y estómago también con 4 casos (6.25% cada uno); los tumores de cabeza y cuello y ovario con 3 casos (4.68% cada uno); vía biliar, vejiga, parótida y sarcomas con dos casos (3.12% cada uno); finalmente melanoma, próstata, pulmón, peritoneo, globo ocular, mama, tiroides, pleura y ano con un caso (1.56% cada uno); se analizaron tres casos (4.68%) de primarios desconocidos. De los tipos histológicos analizados, 37 (57.81%) fueron adenocarcinomas, 6 (9.37%) carcinomas epidermoides, 4 (6.25%) carcinomas seroso papilar; los carcinomas uroteliales, carcinomas ductales, carcinoma de células claras y neuroendócrinos tuvieron 2 casos (3.12% cada uno); se analizó un caso (1.56%) de mesotelioma pleural, un meduloblastoma ocular (1.56%) y un tumor desmoplasmico primario de peritoneo (1.56%). Se analizaron 62 casos en estadio metastásico (96.87%) y dos

(3.12%) localmente avanzado (un caso de carcinoma epidermoide de esófago irresecable y un caso de adenocarcinoma de recto). Veintiocho (43.75%) de las muestras analizadas correspondían a tejido del tumor primario y treinta y seis (56.25%) a tejido de lesiones metastásicas.

La prevalencia de inestabilidad microsatelital en la población total estudiada fue de 10.93%, con prevalencia en hombres de 5.55% y en mujeres de 17.85%. Se encontraron 2 casos de IMS en hombres (28.57%) y 5 en mujeres (71.42%) (**tabla 2**). Cuatro de los casos (57.14%) se identificaron en mayores de 60 años, tres (42.85%) en edades entre 30 y 60 años, y no se identificó ningún caso en menores de 30 años. En dos de los casos de IMS se encontró deficiencia de una sola proteína (ambos con deficiencia de MSH2), tres casos con deficiencia en dos proteínas, un caso con deficiencia de tres proteínas y un caso, de un tumor seroso papilar de ovario, con deficiencia de las cuatro proteínas de reparación, que requirió doble verificación por inmunohistoquímica.

Se encontró la deficiencia de MSH2, MLH1 y PMS2 cada uno en cuatro tumores (75% de los casos en mujeres y 25% en hombres) y deficiencia de MSH6 en tres tumores (100% de los casos en mujeres) (**tabla 3**). En relación con la edad de presentación, 75% de los casos de deficiencia de MSH2, 50% de deficiencia de MLH1, 66% de deficiencia de MSH6 y 50% de deficiencia de PMS2 se encontraron en mayores de 60 años, el resto se encontró en edades entre 30 y 60 años. La deficiencia de MSH2 se encontró en un caso de adenocarcinoma de colon, un caso de adenocarcinoma de apéndice, un tumor folicular de tiroides y un caso de carcinoma seroso papilar de ovario. La deficiencia de MSH6 se encontró en dos casos de carcinoma seroso papilar de ovario y en un caso de adenocarcinoma de

apéndice. La deficiencia de MLH1 y de PMS2 se encontró en dos casos de carcinoma seroso papilar de ovario, un caso de adenocarcinoma gástrico y en un caso de carcinoma ductal de parótida.

En las asociaciones de deficiencias de las proteínas de MMR, se encontraron cuatro casos con asociación de PMS2 y MLH1 (57.14%), uno (14.28%) con deficiencia simultánea con MSH6 y otro (14.28%) con deficiencia simultánea de las cuatro proteínas. Y se encontró un caso con relación de deficiencia de MSH2 y MSH6 (14.28%).

De los 23 análisis de inmunohistoquímica de cáncer de colon y recto que se realizaron, nueve (39.13%) correspondieron a colon derecho, nueve (39.13%) a colon izquierdo y cinco (21.73%) a tumores de recto, encontrando inestabilidad microsatelital en un caso (4.34%) de adenocarcinoma de colón derecho (deficiencia de MSH2), con prevalencia del 4.3%.

Se analizaron cuatro casos de carcinoma de endometrio, de los cuales dos (50%) correspondieron a histología de células claras, un carcinoma endometroide (25%) y un carcinoma seroso papilar (25%). Dos de las muestras (ambos de células claras) correspondieron a muestras del tumor primario y dos (carcinoma endometroide y carcinoma seroso papilar) correspondieron a tumores metastásicos. No se encontraron casos de inestabilidad microsatelital.

## DISCUSIÓN

---

La inestabilidad microsatelital representa un análisis indispensable en tumores sólidos siendo que representa un factor predictivo y en algunos casos pronóstico a cierto tipo de tumores sólidos. La importancia de su análisis radica en la posibilidad de tratamiento con inmunoterapia en enfermedad avanzada posterior a la falla a tratamientos estándar, consiguiendo respuestas duraderas en algunos casos **(Smith et al.)**, asociada a pronóstico favorable relacionada con la elevada infiltración de linfocitos que indica un grado importante de respuesta inmunológica contra el tumor. Además, en cáncer de colon, la IMS tiene valor predictivo de resistencia a la terapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo **(Pancione et al.)**.

La inestabilidad microsatelital encontrada de forma global en tumores sólidos a nivel mundial es del 3.5%. En este análisis retrospectivo se encontró prevalencia de IMS-H (10.93%).

Los 5 tipos de tumores sólidos con mayor prevalencia de IMS son el carcinoma de tiroides (60%), tumores endometriales (20-30%), cáncer colo-rectal (12-15%), carcinoma gástrico (10-20%) y el carcinoma de ovario (10%) **(Chang et al.)**. De estos tipos de cáncer, encontramos prevalencia de 100% en cáncer de tiroides, 0% en cáncer de endometrio, 4.76% en cáncer colo-rectal, 25% en cáncer gástrico y 66% en cáncer de ovario.

Para el análisis específico de cada una de las proteínas, se ha reportado la deficiencia simultánea de MLH1 y PMS2, con expresión adecuada de MSH2 y MSH6 **(Chang et al.)**. De los 7 casos de IMS-H que encontramos en este estudio, se encontró en igual proporción la deficiencia de MLH1, PMS2 y MLH1, con

asociación de MLH1 y PMS2 en 4 de los casos (57.12%), uno de los casos con relación a deficiencia de MSH6 y otro caso con deficiencia simultánea con MSH6 y MSH2.

La inestabilidad microsatelital representa alrededor del 12-15% de los casos de cáncer de colon, con diferencias de incidencia y prevalencia de acuerdo con el sitio anatómico estudiado (con mayor proporción en colon derecho 22.3%, seguido de colon izquierdo 4.6% y en último lugar el recto 0.7%). Se ha reportado con mayor frecuencia la deficiencia simultánea de MLH1 y PMS2 (**Chang et al.**). Nosotros encontramos la presencia de IMS-H en un caso (4.34%) de los cánceres de colon analizados, que correspondió a la deficiencia de MSH2 con localización en colon derecho. Con lo que la distribución encontrada de acuerdo al sitio anatómico fue similar a la reportada de forma global, pero con menor porcentaje, sin embargo, la deficiencia específica de las proteínas de MMR fue diferente.

En relación con el carcinoma endometrial, se ha reportado la deficiencia de MMR en 20-30% de los casos del subtipo endometroide, con mayor pérdida en la expresión de MLH1 (**Kunitomi et al.**). En nuestro estudio, únicamente se analizó un caso de cáncer de endometrio de tipo endometroide, en el cual se encontró estabilidad de MMR.

Las debilidades del estudio se encuentran en su origen retrospectivo, por lo que los datos dependen de lo escrito en los expedientes, pudiendo caer en errores en la información. La población es pequeña, por lo que los estudios de inmunohistoquímica donde se encontró deficiencia de inestabilidad microsatelital representó una proporción pequeña y las comparaciones en diferentes grupos de estudio no es factible.

## CONCLUSIONES

---

La prevalencia de inestabilidad microsatelital en población mexicana con tumores sólidos malignos en el hospital Médica Sur es similar a la reportada en publicaciones internacionales, con similar comportamiento de acuerdo con grupo etareo, sexo, tipo histológico y estadio clínico.

## TABLAS

Tabla 1. Características de la población estudiada		
	Pacientes (n=)	%
<b>Género</b>		
Hombre	36	56.25
Mujer	28	43.75
Total	64	100
<b>Grupo etareo</b>		
<30 años	2	3.12
30-60 años	30	46.87
>60 años	32	50
Total	64	100
<b>Sitio de tumor analizado</b>		
Colon y recto	23	35.93
Intestino delgado	4	6.25
Endometrio	4	6.25
Páncreas	4	6.25
Esófago y estómago	4	6.25
Cabeza y cuello	3	4.68
Ovario	3	4.68
Vía biliar	2	3.12
Vejiga	2	3.12
Parótida	2	3.12
Sarcoma	1	1.56
Melanoma	1	1.56
Próstata	1	1.56
Pulmón	1	1.56
Peritoneo	1	1.56
Meduloepitelioma	1	1.56
Mama	1	1.56
Tiroides	1	1.56
Mesotelioma	1	1.56
Ano	1	1.56
Desconocido	3	3.12
Total	64	100
<b>Tipo histológico analizado</b>		
Adenocarcinoma	37	57.81
Carcinoma epidermoide	6	9.37
Carcinoma urotelial	2	3.12
Carcinoma ductal	2	3.12
Carcinoma folicular	1	1.56
Carcinoma de células claras	2	3.12
Carcinoma seroso papilar	4	6.25
Carcinoma neuroendócrino	2	3.12
Carcinoma adenoideo quístico	1	1.56
Leiomioma	1	1.56
Mesotelioma	1	1.56
Tumor desmoplásico	1	1.56
Meduloepitelioma	1	1.56
Melanoma	1	1.56
Carcinoma endometroide	1	1.56
Desconocido	1	1.56
Total	64	100

<b>Tabla 2. Resultados de análisis de inestabilidad microsateletal en población mexicana</b>				
	IMS presente		IMS no presente	
	(n=)	%	(n=)	%
<b>Genero</b>				
Hombre	2	5.55	34	94.44
Mujer	5	17.85	23	82.14
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>10.93</b>	<b>57</b>	<b>89.06</b>
<b>Grupo etareo</b>				
<30 años	0	0	2	3.12
30-60 años	3	4.68	27	42.18
>60 años	4	6.25	28	43.75
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>10.93</b>	<b>57</b>	<b>89.06</b>
<b>Tumor analizado</b>				
Colon y recto	1	1.56	21	32.81
Intestino delgado	1	0	4	6.25
Endometrio	0	0	4	6.25
Páncreas	0	0	4	6.25
Esófago y estómago	1	1.56	3	4.68
Cabeza y cuello	0	0	3	4.68
Ovario	2	3.12	1	1.56
Vía biliar	0	0	2	3.12
Vejiga	0	0	2	3.12
Parótida	1	1.56	1	1.56
Sarcoma	0	0	1	1.56
Melanoma	0	0	1	1.56
Próstata	0	0	1	1.56
Pulmón	0	0	1	1.56
Peritoneo	0	0	1	1.56
Meduloepitelioma	0	0	1	1.56
Mama	0	0	1	1.56
Tiroides	1	1.56	0	0
Mesotelioma	0	0	1	1.56
Ano	0	0	1	1.56
Desconocido	0	0	3	4.68
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>10.93</b>	<b>57</b>	<b>89.06</b>
<b>Tipo histológico analizado</b>				
Adenocarcinoma	3	4.68	34	53.12
Carcinoma epidermoide	0	0	6	9.37
Carcinoma urotelial	0	0	2	3.12
Carcinoma ductal	1	1.56	1	1.56
Carcinoma folicular	1	1.56	0	0
Carcinoma de células claras	0	0	2	3.12
Carcinoma seroso papilar	2	3.12	2	3.12
Carcinoma neuroendócrino	0	0	2	3.12
Carcinoma adenoideo quístico	0	0	1	1.56
Leiomiocarcinoma	0	0	1	1.56
Mesotelioma	0	0	1	1.56
Tumor desmoplásico	0	0	1	1.56
Meduloepitelioma	0	0	1	1.56
Melanoma	0	0	1	1.56
Carcinoma endometroide	0	0	1	1.56
Desconocido	0	0	1	1.56
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>10.93</b>	<b>57</b>	<b>89.06</b>

<b>Tabla 3. Deficiencia de las proteínas de reparación del MMR</b>								
	MSH2		MLH1		MSH6		PMS2	
	(n=)	%	(n=)	%	(n=)	%	(n=)	%
<b>Genero</b>								
Hombre	1	25	1	25	0	0	1	25
Mujer	3	75	3	75	3	100	3	75
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b>Grupo etareo</b>								
<30 años	0	0	0	0	0	0	0	0
30-60 años	1	25	2	50	1	33.3	2	50
>60 años	3	75	2	50	2	66.6	2	50
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b>Tumor analizado</b>								
Colon y recto	1	25	0	0	0	0	0	0
Intestino delgado	1	25	0	0	1	33.3	0	0
Esófago y estómago	0	0	1	25	0	0	1	25
Ovario	1	25	2	50	2	66.6	2	50
Parótida	0	0	1	25	0	0	1	25
Tiroides	1	25	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b>Tipo histológico analizado</b>								
Adenocarcinoma	2	50	1	25	1	33.3	1	25
Carcinoma ductal	0	0	1	25	0	0	1	25
Carcinoma folicular	1	25	0	0	0	0	0	0
Carcinoma seroso papilar	1	25	2	50	2	66.6	2	50
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Chang, Liisa, et al. *Microsatellite Instability : A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy*. Vol. 00, no. 00, 2017, pp. 1–7.
- Colle, Raphaël, et al. “Immunothérapie et Patients Traités Pour Cancer Avec Instabilité Des Microsatellites.” *Bulletin Du Cancer*, vol. 104, no. 1, Société Française du Cancer, 2017, pp. 42–51, doi:10.1016/j.bulcan.2016.11.006.
- Kunitomi, Haruko, et al. *New Use of Microsatellite Instability Analysis in Endometrial Cancer ( Review )*. 2017, pp. 3297–301, doi:10.3892/ol.2017.6640.
- Pancione, Massimo, et al. *Genetic and Epigenetic Events Generate Multiple Pathways in Colorectal Cancer Progression*. Vol. 2012, 2012, doi:10.1155/2012/509348.
- Rosty, Christophe, et al. “High Prevalence of Mismatch Repair Deficiency in Prostate Cancers Diagnosed in Mismatch Repair Gene Mutation Carriers from the Colon Cancer Family Registry.” *Familial Cancer*, vol. 13, no. 4, 2014, pp. 573–82, doi:10.1007/s10689-014-9744-1.
- Sijmons, Rolf H., and Robert M. W. Hofstra. “Review: Clinical Aspects of Hereditary DNA Mismatch Repair Gene Mutations.” *DNA Repair*, vol. 38, Elsevier B.V., 2016, pp. 155–62, doi:10.1016/j.dnarep.2015.11.018.
- Smith, David C., et al. *New England Journal*. 2012, pp. 2443–54.