



Artículo de revisión

Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS)

Histopathologic characteristics of microsatellite instability in colorectal cancer

Rafael Baracaldo MD^a
Laura Peña MD^a
Omar Gómez MD^a
José Fernando Polo MD^b
Patricia López MD^c
Rafael Parra-Medina MD^c

^aPatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^bServicio de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospitales de San José, Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia.

^cFundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El carcinoma colorrectal es una de las neoplasias con mayor incidencia a nivel mundial. Algunos de los tipos tienen componente hereditario y asociación con defectos en la reparación génica a nivel replicacional, por mutaciones en los genes encargados (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), llamándose esto la inestabilidad microsatelital. Esta situación se acompaña de mayor predisposición a desarrollar carcinoma colorrectal y algunos extracolónicos que incluyen cáncer de estómago, endometrio, ovarios y tracto urinario, entre otros. Es importante, entonces, evaluar la presencia de la inestabilidad microsatelital a nivel histopatológico conociendo que hay ciertos hallazgos que hacen sospechar la presencia de estas alteraciones genéticas, tales como la presencia de linfocitos intraepiteliales, infiltrado inflamatorio *Crohn-like*, el subtipo histológico y la localización. El objetivo de este artículo es revisar en detalle algunas características de las variables mencionadas, así como resaltar la importancia de otras variables histopatológicas con impacto pronóstico.

Palabras clave: carcinoma colorrectal; inestabilidad microsatelital; histopatología.

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: julio 3 de 2019
Fecha aceptado: octubre 28 de 2019

Autor para correspondencia:
Dr. Rafael Baracaldo
raficobar@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.172

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in the world. Some have a heritable component and are associated with a genetic defect in replication error repair due to MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes mutations known as microsatellite instability. This entails a greater predisposition to CRC and other extracolonic cancers including stomach, endometrium, ovary and urinary tract cancers, among other. Thus, it is important to detect histologic microsatellite instability through certain findings such as intraepithelial infiltrating lymphocytes, Crohn-like inflammatory reaction, histologic subtype and anatomical location leading to suspect the presence of genetic alterations. The objective of this article was to examine some features of said variables in detail and highlight the importance of other histopathologic variables with prognostic significance.

Key words: colorectal carcinoma; microsatellite instability; histopathology.

© 2019 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal (CCR) es la cuarta causa de muerte a nivel mundial, con mayor incidencia y mortalidad en el sexo masculino. Se estima que cerca de 77/ 1000 pacientes mueren al año por este tumor en el mundo. La probabilidad de desarrollar CCR antes de los 79 años es mayor en los hombres que en las mujeres (1 de cada 27 hombres y 1 de cada 43 mujeres).¹ En Colombia es la tercera causa, seguida por los carcinomas de próstata y pulmón.¹

Entre 70% y 80% de los CCR son esporádicos, los restantes tienen un componente hereditario. En la etiología de ambos subtipos está presente la inestabilidad microsatelital (IMS), la cual se observa en aproximadamente 15% de los CCR esporádicos, causada por el defecto en la reparación de genes.² Alrededor de 20% a 30% de los CCR tienen un componente hereditario. Se han establecido dos grupos, la forma no polipósica y la poliposis. El CCR no relacionado con la poliposis (HNPCC) está asociado con mecanismos de reparación del DNA, siendo la causa principal el síndrome de Lynch (SL) (3-4%). La otra variante (cerca de 1%) se refiere a la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que se caracteriza por la formación de múltiples pólipos potencialmente malignos en el colon. Un pequeño subconjunto de 1% a 2% de los casos de CCR surge como consecuencia de inflamación crónica (enfermedades inflamatorias intestinales).³

El SL es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia incompleta, que presenta predisposición a CCR en edades tempranas, debido principalmente a mutaciones en los genes de reparación del DNA como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Estos pacientes muestran deficiencia en dichos genes dada por la presencia de IMS, que viene siendo el eslabón fundamental en este síndrome.⁴ Tienen un alto riesgo de desarrollar CCR (25-70%) y otros carcinomas extracolónicos como por ejemplo cáncer de endometrio (30-70%), estomago, ovarios, tractos urinario y hepato biliar, cerebro y piel.⁵

Los genes de reparación son los encargados de mantener el DNA íntegro durante la replicación, corrigiendo alteraciones en el apareamiento de nucleótidos generadas por el clivaje del DNA anómalo. Un sistema de reparación comprometido lleva a acumulación acelerada de mutaciones somáticas, resultando en carcinogénesis. Los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 son los productores de las proteínas encargadas de la reparación. Así que un defecto en estos genes, lleva a mutaciones en secuencias repetitivas simples (llamadas microsatélite), las cuales causan la IMS caracterizada por expansión o contracción anormal de estas repeticiones, presentadas en su mayoría en intrones.⁶

La presencia de IMS se puede determinar por inmunohistoquímica (IHQ) o por PCR. En los laboratorios de patología el método más utilizado es por IHQ, el cual evalúa la presencia o ausencia de la expresión de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La expresión nuclear de todos los marcadores permite designarlo como un sistema de reparación intacto (eficiente). La ausencia de expresión nuclear de alguno de los marcadores permite clasificar al adenocarcinoma como con un sistema de reparación deficiente⁷ (**figura 1 A-C**).

Se ha adoptado un punto de corte empírico para la IMS de 30%, dando tres posibles resultados: inestabilidad alta (>30%), inestabilidad baja (<30%) y estabilidad microsatelital (0%).⁸ Las mutaciones más frecuentes son las de MSH2 y MLH1 con una frecuencia de 40% a 60% y de 40% a 50 %, respectivamente. Los otros dos genes tienen porcentajes menores dados por MSH6 (10-20%) y PMS2 (2%).⁹ Aproximadamente 80% de los CCR con inestabilidad se deben a la hipermetilación del MLH1, mientras que 20% se asocia con mutaciones germinales de los genes MMR (*Mismatch repair*). Con esto se puede decir que los pacientes sin un defecto germinal en el gen MMR pero con inestabilidad y pérdida de las proteínas de expresión MMR están cerca a tener un SL, siempre y

cuando se hayan descartado otras causas de inestabilidad como la metilación del promotor MLH1.¹⁰ Se ha observado que aquellos pacientes con alteración en MLH1 se les deben realizar la mutación BRAF V600E, asociada con estudios de hipermetilación de MLH1, para determinar si corresponde a un caso esporádico o hereditario.¹¹ En la (figura 2) se presenta un algoritmo bastante útil para pruebas de IMS y las probables opciones diagnósticas asociadas con SL.¹²

Existen características histopatológicas que hacen sospechar la presencia de IMS tales como la presencia de linfocitos intraepiteliales, infiltrado tipo Crohn y el subtipo histológico.¹³ Por tal motivo, el objetivo del presente artículo es revisar las características histopatológicas presentes en el CCR con inestabilidad microsatelital, así como también algunas variables independientes con factor pronóstico, debido a que la detección de IMS es importante tanto para pronóstico como para tratamiento.¹³

MÉTODOS

Revisión no sistemática de la literatura. Mediante búsqueda en bases de datos indizadas como en Pubmed, Science Direct, Clinical Key y Lilacs. y en literatura gris utilizando palabras clave y términos MESH en español y en inglés como colorectal carcinomal, microsatellite instability, prognostic, histopathology, realizando cruces entre ellas y con los siguientes: tumour budding, venous invasion, perineural invasion y lymph node ratio. Se filtraron los artículos teniendo en cuenta artículos de revisión, artículos de investigación. Además, se consultaron algunas guías y protocolos internacionalmente reconocidos en la patología, como las guías/protocolos del Colegio Americano de Patología (CAP).

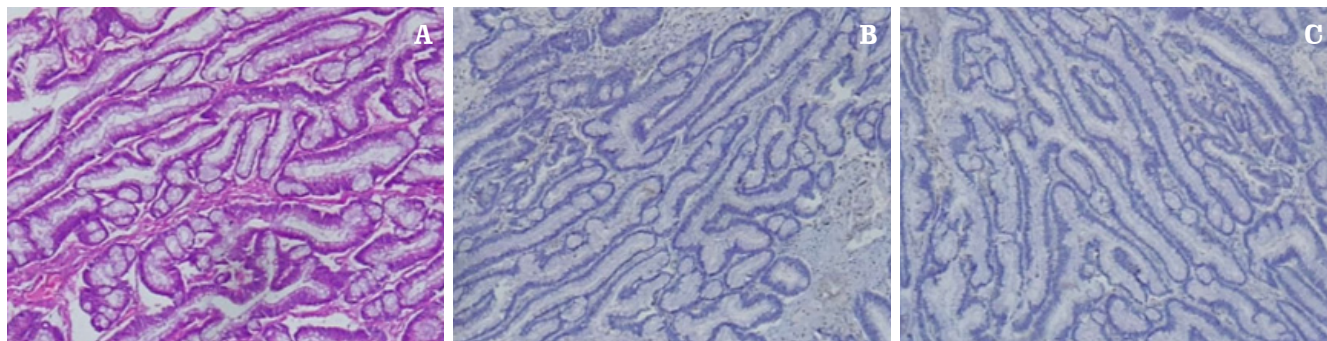


Figura 1 A-C. (A) Imagen con hematoxilina-eosina (HE) de un adenocarcinoma de colon bien diferenciado. La inmunomarcación negativa de la misma lesión para MLH1 (B) y PMS2 (C). La ausencia de expresión nuclear de estas proteínas indica un sistema de reparación del DNA deficiente.

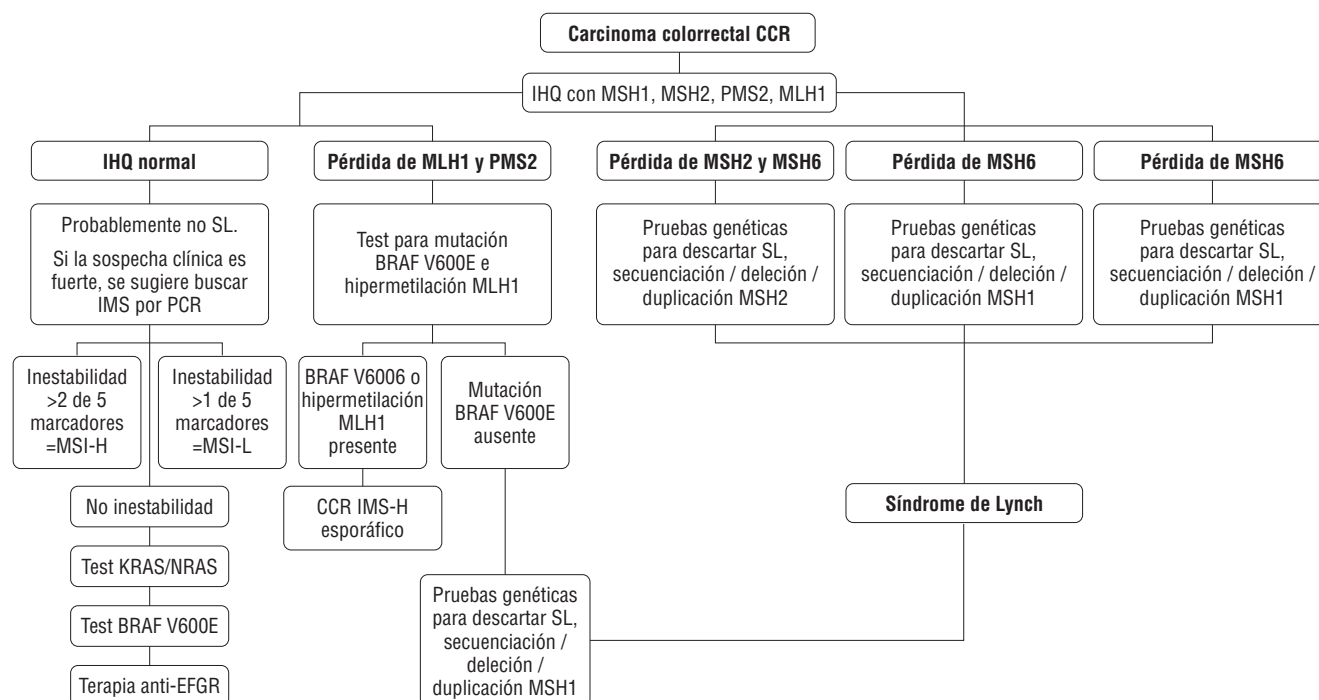


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de inestabilidad microsatélite y probable asociación con Síndrome de Lynch. Tomado de Marginean (51)

RESULTADOS

Linfocitos intraepiteliales

Según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) se puede definir el infiltrado linfocitario intraepitelial como el movimiento de una célula inmune desde el torrente sanguíneo hasta el tumor, creyéndose así que es un signo de respuesta por parte del sistema inmune contra el tumor. Así la reacción linfocitaria en especímenes colorrectales resecaados por carcinoma ha sido reconocida como respuesta inmune del huésped a las células tumorales.⁸

Estos linfocitos intraepiteliales son en esencia de dos tipos: a) linfocitos T CD4+ tipo ayudadores (*helper*) y b) linfocitos T CD8+ citotóxicos. La función principal de los CD4+ corresponde a promover los CD8+.¹⁴ El sistema inmune reconoce pobremente las neoplasias, pero en los carcinomas IMS con linfocitos infiltrando tumor se ha mostrado que los mecanismos de citotoxicidad T están activados.¹⁵

Al estar estas células inmunes en contacto directo con el tumor, difieren fenotípica y funcionalmente de los linfocitos estromales (peritumorales) y de los de sangre periférica.¹⁶ Los estromales son en la mayoría CD4+ mientras que los intratumorales son en la mayoría CD8+, dándole a estos últimos un rol específico en la respuesta inmunitaria mencionada, motivo por el cual se reseña que los linfocitos intratumorales (TILs, según sus siglas en inglés) están asociados con mejor supervivencia, pero no se puede decir lo mismo de los linfocitos estromales.¹⁷ Jakubowska y col. señalan que el tiempo de supervivencia de los pacientes fue estadísticamente menor en pacientes sin linfocitos intratumorales en el centro de la lesión tumoral, en comparación con los que sí tenían la presencia ($P=0.049$; $HR=1.45$), confirmando esto aún más que la infiltración linfocitaria intratumoral está asociada con la invasión y progresión de la enfermedad.¹⁸

Si el tumor no presenta la adecuada reacción/estimulación inmune, la invasión vascular, linfática y perineural será más evidente llevando a la diseminación del mismo.¹⁸ Páges y col. demostraron así mismo que la presencia de un alto grado de infiltrado inmune se asoció con una menor cantidad de procesos metastásicos incluyendo émbolos vasculares, invasión linfática y perineural.¹⁹ Así mismo, Wook y col. en un estudio de 546 pacientes y durante un seguimiento de 54 meses hallaron que el grupo de pacientes con infiltrado intratumoral bajo tuvieron tasas de supervivencia y de periodo libre de enfermedad baja ($P=0.05$) respecto al grupo con un mayor infiltrado intratumoral.²⁰ Klintrup y col. hallaron una relación significativa de un infiltrado inflamatorio de bajo grado y una pobre supervivencia en un estudio con 372 pacientes.²¹

Por otro lado, se ha observado que la destrucción de las células tumorales por la quimioterapia causa la liberación de antígenos tumorales generando una mayor respuesta inmune dirigida contra la neoplasia, la cual es mayor en pacientes cuyo estatus inmune fue previamente activado

(alto infiltrado intratumoral) antes del tratamiento, así que se resalta que una reacción inmune mayor contra la neoplasia previa al manejo se asocia con mayor eficacia de la quimioterapia. Shibutani y col. observaron diferencias en el tiempo medio de supervivencia global entre pacientes con alto infiltrado inflamatorio versus aquellos en el que es bajo, tiempos de 35.5 meses versus 22.4 meses ($p=0.0221$) respectivamente.²² Por lo tanto, los tumores con abundante presencia de linfocitos T CD8+ previo a la neoadyuvancia son más sensibles a la IMS, en comparación con los que no presentan respuesta inflamatoria anterior.²³

Infiltrado Crohn-like

La reacción de tipo *Crohn-like* consiste en agregados linfoides embebidos en un estroma colagenoso entre la muscular propia o el tejido fibroadiposo pericólico, su nombre se deriva de la similitud morfológica con los agregados linfoides transmurales que constituyen una característica histopatológica de la enfermedad de Crohn.²⁴ Esta presencia de nódulos linfoides en la periferia del tumor refleja la actividad del sistema linfático contra el tumor⁸ (**figura 3**). A lo largo del tiempo el número de agregados linfoides se ha usado como criterio estándar; en varios estudios se consideraba reacción *Crohn-like* cuando se encontraban al menos 3 o 4 agregados linfoides nodulares. En otros estudios dos o más o un mínimo de 3 agregados linfoides, asociado además, al tamaño del agregado mayor, asociando un agregado mayor de 1 mm con mejor pronóstico.⁸ Lo anterior, indica a dicha reacción como una respuesta inmune antitumoral que es marcadamente característica.⁸

De Smedet y col. mostraron que los tumores con IMS tienen aumento de linfocitos T citotóxicos en el tumor y peritumorales, reportando incluso aumento de macrófagos comparado con tumores estables.¹⁴ Esta reacción *Crohn-like* se clasifica en tres grados con base en el número y tamaño de los linfocitos y la cantidad de centros germinales, de la siguiente forma: Grado 0 sin linfocitos, grado 1 ocasionales, pequeño con raros o ausentes centros germinales y grado 2 numerosos y grandes linfocitos con centros germinales frecuentes.⁸

Ahora bien, la correlación significativa entre reacción linfocítica aumentada y buen pronóstico se refleja en varias actividades que involucran los sistemas linfoides incluyendo infiltración linfocítica peritumoral e intratumoral así mismo hiperplasia linfoide en los ganglios linfáticos.⁸ En general la respuesta inmune del huésped, se ha relacionado con la supervivencia asociada con IMS.²⁵ La reacción celular inflamatoria peritumoral tiene una influencia positiva en el pronóstico del paciente con carcinoma rectal.²⁰ Se ha observado en algunos estudios que la asociación entre mejor pronóstico y tumores con IMS se debe al alto infiltrado inflamatorio local y su respuesta inmunitaria al tumor.¹⁴ Svennevig y col. demostraron mejor pronóstico en CCR en pacientes con infiltrado linfocitario presente, desde entonces

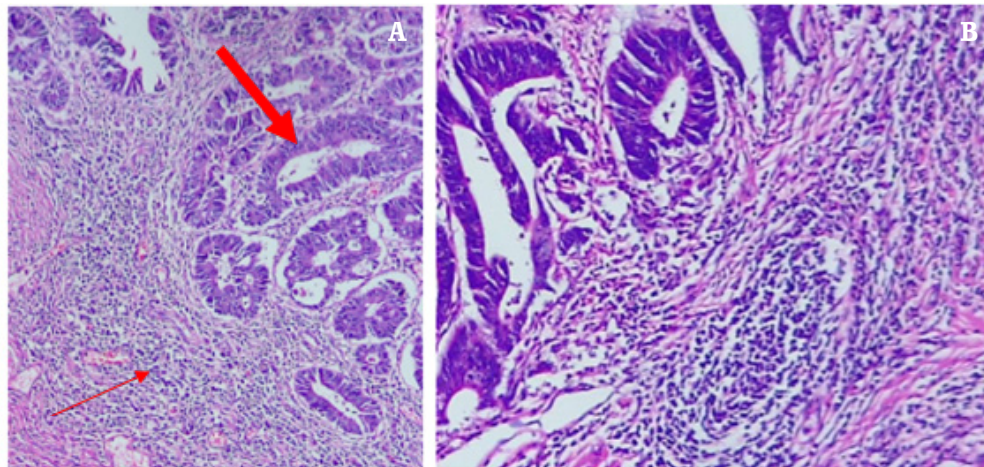


Figura 3. (A) Imagen con H-E de un adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado señalado con la flecha gruesa. La flecha delgada muestra nódulos linfáticos transmurales, conocido este fenómeno como infiltrado peritumoral (infiltrado *Crohn-like*). **(B)** Acercamiento (40X) de figura A donde es más evidente el infiltrado inflamatorio mononuclear intratumoral.

la correlación entre supervivencia y número de linfocitos intratumorales ha sido mencionada en varios estudios,²⁶ donde muestran que el número de mononucleares fue mayor en los pacientes libres de enfermedad a cinco años. En ellos el recuento fue de 147+/-116 células por campo, comparado con 106+/-60 células por campo en quienes presentaban tumor, lo que indica una correlación positiva entre la reacción inmunitaria y el pronóstico.²⁷

El infiltrado de tipo *Crohn-like* está presente cuando hay una IMS alta, lo cual hace pensar que el impacto pronóstico esté basado en esta inestabilidad, ya que por lo regular se considera la inestabilidad alta como un factor pronóstico favorable en carcinoma colorrectal.²⁸

Subtipo histológico

De los subtipos histológicos aceptados por la OMS, en la literatura reporta algunos que se asocian con niveles altos de IMS, como el carcinoma medular que en cerca de 95% cursa con alta tasa de mutación BRAF y baja mutación KRAS.²⁹ Se ubica de preferencia en el colon proximal con una incidencia que aumenta con la edad y tiene predominio en mujeres.³⁰ Este tipo de tumor se caracteriza a la histopatología por un crecimiento sólido en nidos, patrón organoide o trabecular sin evidencia inmunohistoquímica de diferenciación neuroendocrina.³¹

Otro subtipo histológico asociado con IMS es el carcinoma mucinoso, que se caracteriza por la presencia de más del 50% de lagos de mucina. Algunos estudios lo han asociado con pobre pronóstico.³⁰ Es más frecuente en el colon derecho y menor prevalencia en hombres.³⁰ Los carcinomas mucinosos que muestran alta IMS son considerados de bajo grado, mientras los que son estables o muestran baja inestabilidad son considerados de alto grado.³⁰ También se han reportado subtipos histopatológicos raros asociados con IMS como carcinoma adenoescamoso asociado a adenocarcinomas mucinosos.³²

Localización del tumor

En cuanto a la edad y género se ha visto que el carcinoma proximal es más común en mujeres de edad avanzada; se ha evidenciado que entre más distal se localice el tumor, menor edad tendrán los pacientes.³³ Hay potenciales explicaciones para estos hallazgos como por ejemplo diferencias moleculares, diferencias en el tiempo de tránsito intestinal, tiempo de exposición fecal, limitaciones de la colonoscopia y las conexiones linfáticas.³³

Los tumores en el colon derecho tienen menor incidencia, son más grandes y de peor pronóstico. Los de colon izquierdo, muestran una mayor incidencia, son más frecuentes en hombres y de mejor pronóstico.³⁴

Respecto a la asociación entre IMS y la lateralidad, Greenson y col. resaltan en su análisis multivariado que la localización del tumor hacia el colon derecho es un predictor con significado estadístico de inestabilidad microsatélital con una sensibilidad de 70.4% y una especificidad de 62.9% como valores predictivos de IMS, y en análisis multivariado de predictores histológicos de IMS con un OR 2.23 (IC al 95 % de 1.5 – 3.3).¹³

OTRAS VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS CON IMPACTO PRONÓSTICO

Angioinvasión

Es bastante común en la literatura y en los reportes de patología que la invasión linfática y vascular se haya unido semánticamente siendo referida como "invasión linfovascular" o simplemente como invasión vascular. A pesar de esto, cada una es una variable independiente con impacto pronóstico tanto en lesiones tempranas como avanzadas, motivo por el cual debe conocerse y reportarse de la manera más adecuada.³⁰ Es conocido que la invasión vascular, sin necesidad de estar acompañada por otro

parámetro, se asocia con peor pronóstico.³⁵ La invasión linfática, así como la vascular se diagnostican cuando las células tumorales están presentes en vasos con un recubrimiento endotelial así esté ausente la capa muscular.³⁰

Kirsch³⁶ ha reportado que el acuerdo interobservador entre reportes de patólogos generales y gastropatólogos fue mejorado con el uso de la tinción para hebras elásticas. Messenger y col. recomiendan su realización rutinaria en todos los cortes tumorales o en los bloques que muestren todo el espesor tumoral.³⁷ Datos de este estudio muestran que la detección de la invasión venosa con el signo de la "lengua que protruye" o el signo de la "arteriola huérfana" mostraron una sensibilidad de 77.8% y una especificidad de 91.1% con la tinción elástica como la prueba de oro entre los métodos de detección.

La invasión vascular/linfática lleva por si misma el riesgo de metástasis a nivel nodal y extranodal. El pronóstico de los pacientes posterior a la resección quirúrgica depende de manera importante del número de ganglios linfáticos comprometidos por metástasis. Según la AJCC más de 12 evaluados han probado ser un factor pronóstico significativo en carcinomas localmente avanzados.³⁸

Se encuentra en algunos apartes de la literatura que la relación de ganglios linfáticos o LNR (lymph node ratio, por sus siglas en inglés) se define como el número de ganglios linfáticos comprometidos por lesión metastásica dividido sobre el número total de ganglios resecados.³⁹ Según Zhang Ming-Ran y col. en su metaanálisis muestran que un mayor LNR se asocia con menor supervivencia (HR=1.91; IC a 95% de 1.71-2.14; p=0.0000), demostrando así el peso de LNR en el pronóstico, motivo por el cual es recomendable tenerlo en cuenta como un parámetro pronóstico e incluso como un predictor de pobre supervivencia.³⁹

Se ha observado que el recuento de ganglios linfáticos al momento de la disección es mayor en carcinomas colorrectales con IMS. Es posible que esto se deba a la inmunogenicidad mencionada en carcinomas con IMS y su reacción inmune asociada genere un aumento del tamaño de los ganglios facilitando su detección.⁴⁰ Belt y col. observaron una asociación entre IMS y mayor número de ganglios comprometidos, definido como más de 10 nodos linfáticos.⁴¹

Invasión perineural

La invasión perineural (IPN) se define como la invasión o diseminación a lo largo de fascículos nerviosos.³⁰ La incidencia de IPN en CCR es de aproximadamente 20%.⁴² La presencia de IPN ha sido asociada con tumores agresivos, invasión linfática y vascular, patrón de crecimiento tumoral, así como pobre diferenciación tumoral.^{29-31,33-43} La AJCC considera la presencia de IPN como un factor pronóstico negativo de similar importancia a la invasión linfática-vascular, el cual indica un carcinoma de comportamiento especialmente agresivo.³⁸ Al-Sukhni y col. señalan que la tasa de supervivencia global a cinco años para los pacientes sin IPN fue de 71% versus 50% de los pacientes con IPN

presente, apoyando que es un factor independiente de pobre pronóstico en supervivencia en CCR.⁴⁴ Alotaibi y col. señalan que la presencia de IPN es un factor pronóstico negativo en supervivencia global a cinco años (HR 1.518, IC al 95 % p=0.001).⁴⁵ Knijn y col. observaron el pronóstico negativo de la IPN para recurrencia y supervivencia con un HR=1.85 (IC al 95 % 1.63-2.12, P < 0.001).⁴²

Budding tumoral

El *budding* tumoral (BT) o gemación focal es la presencia de células tumorales aisladas o en pequeños grupos de más de cinco células situadas en el frente infiltrante del tumor.⁴⁶ en donde pequeños grupos de menos de cinco células tumorales se "desprenden" de la neoplasia principal e invaden el estroma circundante.⁴⁷

Este proceso representa la desdiferenciación de las células epiteliales en fenotipos más agresivos mediante un proceso conocido como transición mesenquimal-epitelial, tal mecanismo permite a las células epiteliales polarizadas que normalmente interactúan con la membrana basal, estar sujetas a múltiples cambios bioquímicos que le permiten asumir un fenotipo mesenquimal. El proceso se completa con la degradación de la membrana basal y la formación de células mesenquimales que pueden migrar lejos de la capa epitelial de la cual fueron originadas.⁴⁸

Labalde y col. demostraron que existe relación entre la presencia de BT y metástasis a ganglios linfáticos (p=0.027) e invasión linfática (p=0.02). Además que existe relación entre el grado de BT y la presencia de reacción linfocítica tumoral (p=0.004).⁴⁶

Ueno y col. presentan un protocolo para cuantificar el BT y subclasificarlo en alto y bajo grado, siendo el alto grado más de 25 células tumorales por campo en una magnificación de 250X.⁴⁹ Graham y col. establecieron niveles para delimitar un BT alto y bajo, dejando el alto como más de 10 nidos tumorales en un campo de 20X, y un bajo nivel de BT menos de 10 nidos tumorales en un campo del mismo poder. Sin embargo, el Colegio Americano de Patólogos (CAP), reseña los puntos de corte de la siguiente manera, bajo de 0-4, intermedio de 5-9 y alto mayor a 10 en un campo de área de 0.785 mm².³¹

Señalan también que los tumores con alto BT son más asociados a estabilidad microsatélite (p=0.05) y son más frecuentemente caracterizados por mutaciones KRAS, un bajo nivel o ausencia de budding se asoció con un mayor número de linfocitos infiltrando tumor, mientras que para el infiltrado Crohn-like no hubo relación significativa.⁵⁰ Se concluye entonces así que el BT es un factor pronóstico adverso independiente.⁵⁰

Por otro lado, Rieger y col. mencionan que la cuantificación de los BT tiene relevancia en el manejo clínico, la enumeración de estos nidos ayuda a mejorar la estratificación de riesgo en pacientes con carcinomas endoscópicamente resecados, dirigiendo la decisión de un mayor procedimiento. Así como también la detección de

estos en biopsias prequirúrgicas puede indicar un aumento en el riesgo de metástasis linfática y resistencia a la terapia neoadyuvante en pacientes con CCR.⁵¹

CONCLUSIONES

En el presente artículo se resaltan diferentes hallazgos histopatológicos con relevancia en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con CCR. Se destaca la importancia de la actividad inmunitaria a nivel linfocitario y su asociación con la neoplasia, bien sea intratumoral o peritumoral, es válido decir que la presencia de estos hallazgos son factores pronósticos favorables para el paciente. Otro hallazgo para destacar es la adecuada identificación de los subtipos histológicos, en especial los tipos medular y mucinoso, ya que son estos los que han demostrado asociación con IMS, así como la localización en el colon derecho.

Existen otros hallazgos histopatológicos con importancia pronóstica en los CCR, como la invasión tumoral a nivel linfático o vascular, así como la perineural, estas variables pueden asociarse a comportamientos tumorales más agresivos. Todos estos factores previamente resaltados y señalados de manera independiente, al momento de la evaluación histopatológica deben ser examinados de manera integral y asociados inclusive entre ellos mismos, todo con el fin de conocer pronóstico para el paciente y brindarle oportunamente el mejor desenlace.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015;1(4):505-27. Epub 2015/07/17.
2. Xiao H, Yoon YS, Hong S-M, Roh SA, Cho D-H, Yu CS, et al. Poorly differentiated colorectal cancers: correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival. *American journal of clinical pathology*. 2013;140(3):341-7.
3. Müller ME, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2016;469(2):125-34.
4. Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, Diodoro M, Casini B, Sperduti I, et al. Early-onset colorectal cancer patients without family history are "at very low risk" for lynch syndrome. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2014;33:1. Epub 2014/01/05.
5. Sie AS, Mensenkamp AR, Adang EM, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N. Fourfold increased detection of Lynch syndrome by raising age limit for tumour genetic testing from 50 to 70 years is cost-effective. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(10):2001-7. Epub 2014/08/02.
6. Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015;109(3):151-8.
7. Alonso-Espinaco V, Giraldez MD, Trujillo C, van der Klift H, Munoz J, Balaguer F, et al. Novel MLH1 duplication identified in Colombian families with Lynch syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(2):155-60. Epub 2011/01/15.
8. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, et al. Objective criteria for crohn-like lymphoid reaction in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):434-41. Epub 2013/03/26.
9. Cini G, Carnevali I, Quaia M, Chiaravalli AM, Sala P, Giacomini E, et al. Concomitant mutation and epimutation of the MLH1 gene in a Lynch syndrome family. *Carcinogenesis*. 2015;36(4):452-8. Epub 2015/03/07.
10. Koelzer VH, Steuer K, Gross UC, Zimmermann D, Paasinen-Sohns A, Mertz KD, et al. Colorectal Choriocarcinoma in a Patient with Probable Lynch Syndrome. *Frontiers in oncology*. 2016;6:252. Epub 2016/12/15.
11. Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2012;14(2):91-103. Epub 2012/01/21.
12. Marginean EC, Melosky B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part I-Colorectal Cancer: Microsatellite Instability, Testing, and Clinical Implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(1):17-25. Epub 2017/11/18.
13. Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(1):126-33. Epub 2008/10/03.
14. Roseweir AK, McMillan DC, Horgan PG, Edwards J. Colorectal cancer subtypes: Translation to routine clinical pathology. *Cancer treatment reviews*. 2017;57:1-7. Epub 2017/05/16.
15. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *The American journal of pathology*. 2001;158(2):527-35. Epub 2001/02/13.
16. Baker K, Zlobec I, Tornillo L, Terracciano L, Jass JR, Lugli A. Differential significance of tumour infiltrating lymphocytes in sporadic mismatch repair deficient versus proficient colorectal cancers: a potential role for dysregulation of the transforming growth factor-beta pathway. *Eur J Cancer*. 2007;43(3):624-31. Epub 2007/01/16.

17. Takemoto N, Konishi F, Yamashita K, Kojima M, Furukawa T, Miyakura Y, et al. The correlation of microsatellite instability and tumor-infiltrating lymphocytes in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and sporadic colorectal cancers: the significance of different types of lymphocyte infiltration. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004;34(2):90-8. Epub 2004/04/07.
18. Jakubowska K, Kisielewski W, Kanczuga-Koda L, Koda M, Famulski W. Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma. *Oncology letters*. 2017;14(6):6421-32. Epub 2017/11/21.
19. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *Journal of leukocyte biology*. 2008;84(4):981-7. Epub 2008/06/19.
20. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg*. 2012;147(4):366-72. Epub 2012/04/18.
21. Klintrup K, Makinen JM, Kauppila S, Vare PO, Melkko J, Tuominen H, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(17):2645-54. Epub 2005/10/22.
22. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Iseki Y, Matsutani S, et al. Tumor-infiltrating Lymphocytes Predict the Chemotherapeutic Outcomes in Patients with Stage IV Colorectal Cancer. *In Vivo*. 2018;32(1):151-8. Epub 2017/12/25.
23. Matsutani S, Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Nakao S, et al. Significance of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Cancer science*. 2018;109(4):966-79. Epub 2018/02/22.
24. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Human pathology*. 1995;26(1):31-8. Epub 1995/01/01.
25. Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(8). Epub 2016/05/14.
26. Deschoolmeester V, Baay M, Lardon F, Pauwels P, Peeters M. Immune Cells in Colorectal Cancer: Prognostic Relevance and Role of MSI. *Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society*. 2011;4(3):377-92. Epub 2011/05/28.
27. Svennevig JL, Lunde OC, Holter J, Bjorgsvik D. Lymphoid infiltration and prognosis in colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 1984;49(3):375-7. Epub 1984/03/01.
28. Kim JH, Kim KJ, Bae JM, Rhee YY, Cho NY, Lee HS, et al. Comparative validation of assessment criteria for Crohn-like lymphoid reaction in colorectal carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(1):22-8. Epub 2014/10/18.
29. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum: a systematic review and meta-analysis. *Human pathology*. 2016;53:91-6. Epub 2016/03/24.
30. Schneider NI, Langner C. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. *Cancer management and research*. 2014;6:291-300. Epub 2014/07/26.
31. Kakar S, Shi M C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. 8 ed. Washington, DC: College of American Pathologists; 2017. p. 28.
32. Parra-Medina R, Lopez-Correa P, Gutierrez V, Polo F. Colonic adenosquamous carcinoma and mucinous adenocarcinoma with microsatellite instability. *The Malaysian journal of pathology*. 2018;40(2):199-202. Epub 2018/09/03.
33. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Colon carcinoma--classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?--Analysis of 29,568 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(2):134-9. Epub 2011/01/05.
34. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(3):300-8. Epub 2014/12/04.
35. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):385-94. Epub 2004/08/10.
36. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(2):200-10. Epub 2012/10/31.
37. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Human pathology*. 2012;43(7):965-73. Epub 2012/03/13.
38. American Joint Committee on Cancer. *The AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed: Springer International Publishing; 2017.
39. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, Li Y, Yang L, Yu YY, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(45):72898-907. Epub 2016/09/24.
40. Arnold A, Kloor M, Jansen L, Chang-Claude J, Brenner H, von Winterfeld M, et al. The association between microsatellite instability and lymph node count in colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;471(1):57-64. Epub 2017/05/26.
41. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, Brosens RP, Tijssen M, van Essen HF, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(4):1222-30. Epub 2011/10/13.
42. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(1):103-12. Epub 2015/10/02.

43. Ozturk MA, Dane F, Karagoz S, Tural D, Selcukbiricik F, Demirelli F, et al. Is perineural invasion (PN) a determinant of disease free survival in early stage colorectal cancer? *Hepato-gastroenterology*. 2015;62(137):59-64. Epub 2015/04/29.
44. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017;37:42-9. Epub 2016/09/08.
45. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim SB, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(6):1626-34. Epub 2017/01/11.
46. Labalde M M, Labrador V FJ, Golitsin D A, Pinto G S, Carlin G J, García-Parreño J J. Tumor budding y el cáncer colorrectal. *Rev Chil Cir*. 2014;66(6):556-61.
47. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Archiv* : an international journal of pathology. 2016;468(4):397-408. Epub 2015/11/29.
48. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(6):1420-8. Epub 2009/06/03.
49. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40(2):127-32. Epub 2002/04/16.
50. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Laird PW, Weisenberger DJ, et al. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(10):1340-6. Epub 2015/07/23.
51. Rieger G, Koelzer VH, Dawson HE, Berger MD, Hadrich M, Inderbitzin D, et al. Comprehensive assessment of tumour budding by cytokeratin staining in colorectal cancer. *Histopathology*. 2017;70(7):1044-51. Epub 2017/01/07.

