

Fisiopatología de la inestabilidad de microsatélites en la secuencia del adenocarcinoma de colon: brechas de evidencia en la triple frontera.

Pathophysiology of microsatellite instability in the colon adenocarcinoma sequence: evidence gaps in the triple border.

Cristhian Enmanuel Ayala Giménez^{1 2}; Clarice Soares de Mesquita³; Luis Gustavo Ferreira Lima⁴; Mayra dos Reis Santana Borges⁵; Admyla Ananias de Sousa⁶; Gil Roberto Pinto Filho⁷; Rita de Cássia Araujo da Costa Brito⁸; Rubem Gabriel Maranhao Brito⁹; Samantha Rie Tanino Hatanaka¹⁰; Amanda Julia Schuster¹¹; Pamella Rafaely Freire¹²; Priscila Moreira Camargo¹³; Andressa Aparecida da Conceição do Nascimento¹⁴; Higor José Secundo de Almeida¹⁵; Eli Kamayo Oliveira Garcia¹⁶; Robert Andrés Ayala Giménez¹⁷

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal representa un desafío biológico y clínico debido a su marcada heterogeneidad molecular. La inestabilidad de microsatélites (MSI) por deficiencia del sistema de reparación de errores (MMR) determina alteraciones morfofuncionales específicas en el epitelio colónico. En la región transfronteriza de la Triple Frontera (Paraguay, Brasil, Argentina) existe un vacío en la caracterización epidemiológica y molecular de estas lesiones. **Metodología:** Para este análisis narrativo, se exploraron repositorios biomédicos de alto impacto, extrayendo datos principalmente de PubMed y SciELO. Se priorizaron estudios enfocados en mecanismos moleculares, correlatos histopatológicos y subtipos tumorales. **Resultados:** El análisis evidenció la transición

¹ Universidad Privada del Este, Facultad de Ciencias de la Salud, Presidente Franco, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-50240407>

² Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0007-50240407>

³ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0003-5471-5300>

⁴ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-4756-7998>

⁵ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-6122-4748>

⁶ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-5401-2377>

⁷ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-4315-0467>

⁸ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0003-6400-1926>

⁹ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0003-5113-5319>

¹⁰ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0003-5064-7486>

¹¹ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0006-7634-9980>

¹² Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0002-1995-7964>

¹³ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0009-8802-8748>

¹⁴ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0000-8676-923X>

¹⁵ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0004-1336-9891>

¹⁶ Universidad Internacional Tres Fronteras, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad del Este, Paraguay <https://orcid.org/0009-0008-7427-0325>

¹⁷ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Asunción, Paraguay <https://orcid.org/0000-0001-5952-6574>

conceptual desde el modelo secuencial clásico hacia trayectorias evolutivas convergentes (vía serrada, fenotipo CIMP). Las alteraciones morfofuncionales actúan como marcadores fenotípicos de la evolución molecular subyacente. **Conclusión:** Aunque la fisiopatología de la vía MSI/MMR está consolidada a nivel global, existe una crítica falta de cohortes locales en la Triple Frontera. Resulta imperativa la creación de un consorcio de investigación transfronterizo para mapear los perfiles moleculares y superar las asimetrías en el acceso a la patología molecular. **Palabras clave:** Cáncer colorrectal; Inestabilidad de microsatélites; Secuencia adenoma-carcinoma; Alteraciones morfofuncionales; Triple Frontera.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer represents a biological and clinical challenge due to its marked molecular heterogeneity. Microsatellite instability (MSI) resulting from mismatch repair (MMR) deficiency drives specific morphofunctional alterations in the colonic epithelium. In the Triple Frontier region (Paraguay, Brazil, Argentina), there is a significant gap in the epidemiological and molecular characterization of these lesions. **Methodology:** For this narrative analysis, high-impact biomedical repositories were explored, extracting data primarily from PubMed and SciELO, prioritizing studies on molecular mechanisms, histopathological correlates, and tumor subtypes. **Results:** The analysis highlighted the conceptual shift from the classical sequential model to convergent evolutionary trajectories (serrated pathway, CIMP phenotype). Morphofunctional alterations serve as phenotypic markers of underlying molecular evolution. **Conclusion:** While the pathophysiology of the MSI/MMR pathway is globally established, there is a critical lack of local cohorts in the Triple Frontier. Establishing a cross-border research consortium to map molecular profiles and overcome diagnostic access disparities is imperative. **Keywords:** Colorectal cancer; Microsatellite instability; Adenoma-carcinoma sequence; Morphofunctional alterations; Triple Frontier.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa uno de los mayores desafíos de la oncología contemporánea debido a su elevada incidencia, complejidad biológica y heterogeneidad molecular. Clásicamente, el desarrollo de las neoplasias colorrectales fue comprendido a través del modelo secuencial propuesto por Vogelstein y colaboradores, en el cual el epitelio colónico normal evoluciona progresivamente hacia adenoma y carcinoma mediante la acumulación ordenada de alteraciones genéticas —como mutaciones activadoras en el oncogén RAS, pérdidas cromosómicas en 18q y mutaciones en el gen supresor tumoral TP53—. Sin embargo, el avance del conocimiento demostró que la carcinogénesis colorrectal comprende múltiples trayectorias evolutivas convergentes, incluyendo la vía serrada y la vía caracterizada por la deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN (mismatch repair o MMR). [1-5]

La disfunción de las proteínas del sistema MMR (como MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6) culmina en el fenotipo de Inestabilidad de Microsatélites (MSI). Presente en

aproximadamente el 10% al 15% de los carcinomas colorrectales, la MSI puede deberse a alteraciones germinales, como ocurre en el síndrome de Lynch, o a mecanismos esporádicos, predominantemente por hipermetilación del promotor de MLH1 asociada al fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) y mutaciones en BRAF. Los tumores con alto nivel de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) presentan una elevada carga mutacional y una alta producción de neoantígenos, lo que desencadena una intensa respuesta inmunitaria tisular. Este perfil molecular se refleja directamente en alteraciones morfofuncionales del epitelio colónico —tales como la pérdida de polaridad celular, desorganización glandular, diferenciación mucinosa y una marcada presencia de infiltrado linfocitario intraepitelial—, además de conferir implicaciones pronósticas y predictivas cruciales para la respuesta a la inmunoterapia. [1,2-4,6-8]

A pesar de la consolidación de estos conceptos en la literatura internacional, la aplicación de estos marcadores moleculares y morfofuncionales en contextos poblacionales específicos permanece como un campo con importantes lagunas de conocimiento. En la región transfronteriza de la Triple Frontera (que abarca las ciudades de Ciudad del Este en Paraguay, Foz do Iguaçu en Brasil y Puerto Iguazú en Argentina), se carece de datos poblacionales y de cohortes moleculares integradas que caractericen la prevalencia real de la MSI, la precisión del diagnóstico inmunohistoquímico y la distribución local de los subtipos histopatológicos y genéticos. Factores como la movilidad poblacional, la diversidad ancestral y las asimetrías en el acceso a los servicios de salud y estudios de patología molecular hacen indispensable la investigación sistemática de esta temática en la región.

Ante este escenario, el presente estudio tiene como objetivo analizar la fisiopatología de la secuencia adenoma–carcinoma, con énfasis en la inestabilidad de microsatélites y las alteraciones morfofuncionales del epitelio colónico, examinando la evolución histórica de la evidencia, los debates actuales en la literatura, los relatos de casos clínicos relevantes y las lagunas de conocimiento aplicables al contexto epidemiológico y asistencial de la Triple Frontera.

METODOLOGÍA

El diseño consistió en un escrutinio narrativo de fuentes biomédicas. El objetivo central fue examinar exhaustivamente la fisiopatología de la secuencia adenoma–carcinoma colorrectal, el impacto de la inestabilidad de microsatélites y las alteraciones morfofuncionales asociadas

en el epitelio colónico. La estrategia de selección documental incluyó artículos originales, revisiones críticas y relatos de casos clínicos verificables, publicados en revistas con un sistema estricto de revisión por pares entre los años 1988 y 2026. Para garantizar la rigurosidad de la evidencia recopilada, las búsquedas se enfocaron en estudios indexados en PubMed y SciELO, o accesibles mediante su identificador de objeto digital (DOI). La elegibilidad de los documentos requirió su disponibilidad en inglés, español o portugués. Se descartaron sistemáticamente aquellas investigaciones carentes de un abordaje metodológico, molecular o histopatológico explícito. El rastreo bibliográfico se organizó combinando los siguientes descriptores y conceptos clave: secuencia adenoma–carcinoma, cáncer colorrectal, inestabilidad de microsatélites, reparación de errores de apareamiento, epitelio colónico, alteraciones morfofuncionales, vía serrada, síndrome de Lynch y Triple Frontera. Se otorgó prioridad a las investigaciones centradas en los mecanismos moleculares subyacentes, correlatos histopatológicos, clasificación de subtipos tumorales y sus implicaciones pronósticas. La delimitación geográfica abarcó el espacio transfronterizo integrado por Ciudad del Este (Paraguay), Foz do Iguaçu (Brasil) y Puerto Iguazú (Argentina). La información extraída se procesó a través de un análisis cualitativo y sistemático, estructurando el contenido bajo criterios temáticos y cronológicos. Cabe destacar que no se aplicaron técnicas de metaanálisis cuantitativo debido a la marcada heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos.

RESULTADOS

1. Vías de carcinogénesis y progresión genética El análisis de la literatura documenta tres vías principales de transformación del epitelio colónico:

- **Vía Clásica:** Definida funcionalmente por una alteración inicial de la vía APC/WNT, seguida por la activación de RAS y pérdida de funciones supresoras como TP53 [3,5,9,10].
- **Vía MSI/MMR:** Producida por la pérdida de función de las proteínas reparadoras del ADN [2,6,8,11-13]. La acumulación de deleciones en secuencias repetitivas inactiva genes reguladores (TGFBR2, BAX), resultando en una elevada carga mutacional y reclutamiento de linfocitos intraepiteliales [2,14].
- **Vía Serrada:** Progresión desde lesiones serradas sésiles y adenomas mediante la activación de MAPK, mutación de BRAF o KRAS, y el fenotipo metilador de islas

CpG (CIMP) [1,4,7]. Así como se observa en la tabla 1 y la figura 1.

CARACTERÍSTICA	VÍA CLÁSICA (INESTABILIDAD CROMOSÓMICA)	VÍA SERRADA (FENOTIPO CIMP)	VÍA DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (MSI-H / dMMR)
LESIÓN PRECURSORA	Epitelio normal → Adenoma → Carcinoma.	Pólipo hiperplásico → Lesiones serradas sésiles / Adenomas serrados tradicionales → Carcinoma.	Epitelio normal → Adenoma → Carcinoma.
EVENTOS MOLECULARES CLAVE	Alteración de la vía APC/WNT → Activación de RAS → Pérdida cromosómica en 18q → Mutaciones en TP53.	Activación de MAPK → Mutación de BRAF o KRAS → Fenotipo metilador de islas CpG (CIMP).	Disfunción de proteínas MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) por alteraciones germinales (Síndrome de Lynch) o hipermetilación del promotor de MLH1.
ALTERACIONES MORFOFUNCIONALES	Expansión clonal, displasia citológica, elongación o ramificación glandular, y pérdida parcial de maduración.	Arquitectura serrada, localización frecuentemente proximal, y abundante mucina.	Pérdida de polaridad celular, desorganización glandular, diferenciación mucinoso o medular, y marcada presencia de infiltrado linfocitario intraepitelial.
IMPACTO INMUNOLÓGICO Y CLÍNICO	Tumores predominantemente estables, relacionados al subtipo CMS2 (canónico).	Frecuente asociación con la mutación BRAF V600E; en una fracción, la metilación de MLH1 conduce a MSI-H.	Elevada carga mutacional, alta producción de neoantígenos, intensa respuesta inmunitaria tisular e implicaciones predictivas para la inmunoterapia (inhibidores de PD-1).

Tabla 1. Esquema conceptual de las trayectorias evolutivas del cáncer colorrectal. Se ilustran las principales diferencias moleculares y morfofuncionales entre el modelo secuencial clásico, la vía serrada y la deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento.

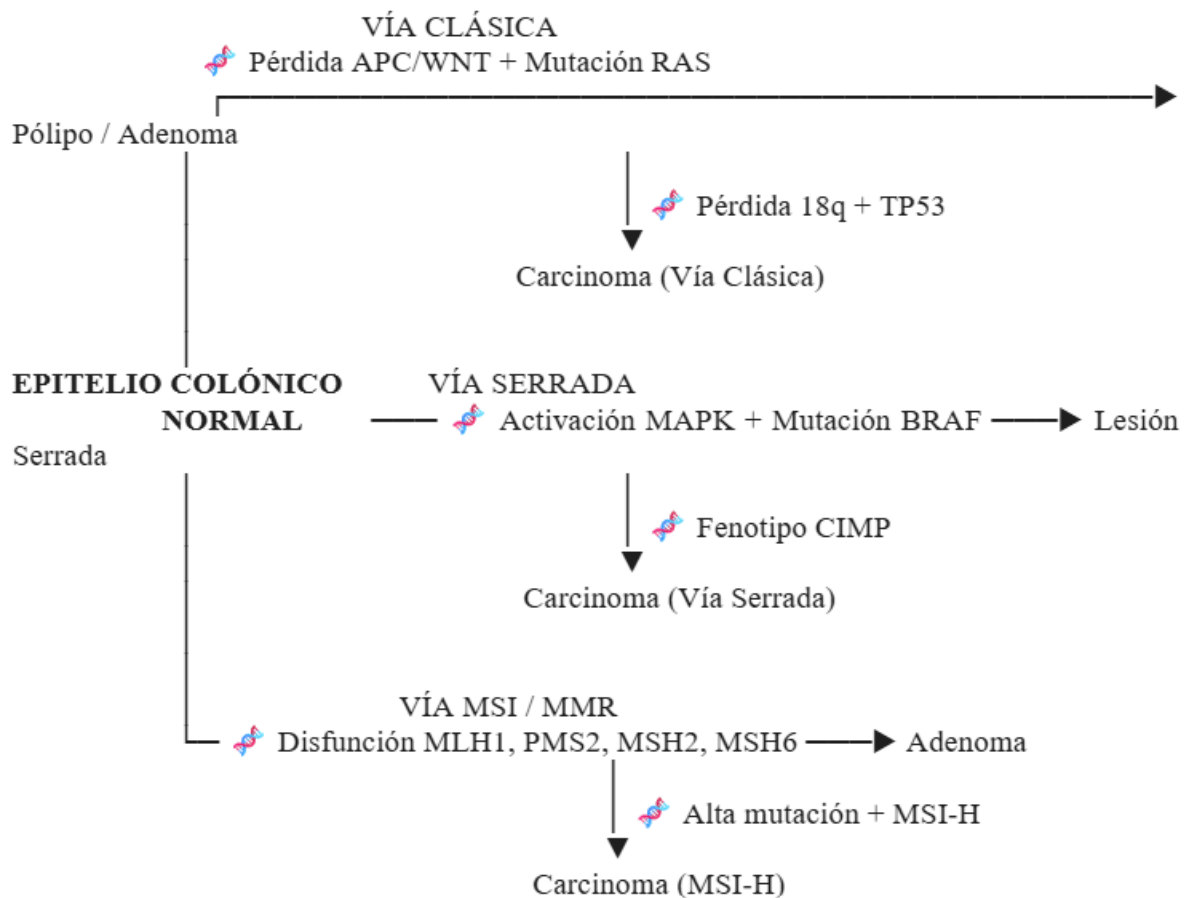


Figura 1. Trayectorias evolutivas convergentes en el cáncer colorrectal. Representación esquemática de las tres principales vías de carcinogénesis. La vía clásica se caracteriza por la inestabilidad cromosómica progresiva tras alteraciones en la vía APC/WNT; la vía serrada se distingue por la activación de MAPK y metilación epigenética (CIMP) a partir de lesiones hiperplásicas; y la vía MSI/MMR progresa debido a la pérdida de función de las proteínas reparadoras del ADN, derivando en un fenotipo hipermutable (MSI-H) de alta inmunogenicidad.

2. Alteraciones morfofuncionales y diagnóstico molecular

Las evidencias histopatológicas señalan que la transformación neoplásica modifica la arquitectura glandular, la relación núcleo/citoplasma, la adhesión intercelular y altera la polaridad apicobasal [10,14]. El estudio de Priolli et al. evidenció estadísticamente que la pérdida de diferenciación y polarización celular se correlaciona con las concentraciones plasmáticas del antígeno carcinoembrionario (CEA) y con la supervivencia [15].

Para el abordaje diagnóstico, la genómica integral consensuó la división en cuatro subtipos moleculares (CMS1 a CMS4): hipermutado/inmunogénico, canónico, metabólico y mesenquimal [9,16-18]. Las dos estrategias diagnósticas universales estandarizadas en la

literatura son la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para medir el fenotipo hipermutable y la inmunohistoquímica para orientar qué proteína MMR específica está deficiente [12,19].

DISCUSIÓN

1. Interpretación de la evolución molecular

Los resultados derivados de la literatura demuestran que el modelo genético de Fearon y Vogelstein no explica por sí solo los carcinomas MSI-H ni los tumores serrados [3,5,9,10]. La secuencia adenoma-carcinoma debe comprenderse como un conjunto de trayectorias mayoritarias, no como una regla universal estrictamente lineal, ya que se observa ramificación clonal y órdenes variables de mutación [1,4,5,7,10]. En este sentido, la desorganización de la polaridad y la pérdida de especialización glandular evidenciadas en los tejidos no son meros eventos aislados, sino manifestaciones fenotípicas directas de la evolución molecular descrita [15]. Este cambio de paradigma desplaza la visión morfológica secuencial hacia un modelo ecológico y evolutivo de la carcinogénesis [9,14,16,18].

2. Desafíos terapéuticos y pronósticos

El análisis de casos clínicos corrobora que la etiqueta MSI-H presenta un impacto predictivo complejo. Por una parte, el caso de Martinotti et al. ilustra que un carcinoma medular con características histológicas agresivas puede tener un infiltrado inflamatorio prominente (pérdida de MLH1) y presentar una evolución favorable sostenida tras quimioterapia [22]. Por el contrario, el reporte de Zhang et al., sobre una paciente con mutación germinal de MSH2 que progresó negativamente durante la terapia anti-PD-1, revela que la inmunoterapia enfrenta mecanismos de resistencia como la baja infiltración intratumoral de CD8 o ausencia de PD-L1 [20]. Adicionalmente, la evidencia de que las alteraciones MMR pueden detectarse en adenomas tempranos de 2 a 5 mm subraya que la inestabilidad genética inicia mucho antes de la fase invasiva [21].

3. Implicaciones epidemiológicas para la Triple Frontera

En la región de la Triple Frontera, la movilidad poblacional, la diversidad de ancestrías y la atención sanitaria fragmentada pueden alterar la distribución observada de los subtipos genéticos [9,14,16,18]. La revisión subraya brechas de evidencia prioritarias: existe una total

falta de datos sobre la prevalencia local de MSI/dMMR, escasa caracterización de lesiones precursoras, e incertidumbre sobre cómo la composición poblacional modifica el espectro de variantes germinales. Asimismo, la variabilidad en los métodos de diagnóstico histológico entre los tres países (Paraguay, Brasil y Argentina) perpetúa las desigualdades en el acceso al tratamiento.

CONCLUSIÓN

En respuesta a los objetivos planteados, este análisis demuestra que la fisiopatología de la secuencia adenoma-carcinoma no sigue una ruta biológica única, sino que abarca múltiples trayectorias convergentes. Se confirma que la inestabilidad de microsatélites (MSI) altera profundamente la biología del epitelio colónico, generando un microambiente tumoral altamente inmunogénico, y que las alteraciones morfofuncionales observadas son las expresiones fenotípicas directas de esta evolución molecular. La integración de estos hallazgos es crucial para entender los debates clínicos actuales, especialmente la variabilidad en la respuesta terapéutica.

En cuanto al contexto de la Triple Frontera, la revisión evidencia una crítica laguna de conocimiento. La ausencia de cohortes locales impide establecer la prevalencia real de estas alteraciones en la región. Por lo tanto, se concluye que es imperativa y urgente la conformación de una red de investigación clínica y patológica transfronteriza que articule esfuerzos entre Argentina, Brasil y Paraguay. Como primer paso práctico, resulta estratégica la articulación de convenios marco entre los núcleos de investigación de instituciones académicas con fuerte presencia local —como la Universidad Internacional Tres Fronteras (UNINTER), Universidad Politécnica y Artística (UPAP), la Universidad Privada del Este (UPE) y la Universidad Federal de Integración Latinoamericana (UNILA), junto con los centros oncológicos y laboratorios patológicos regionales. Solo mediante la generación de datos poblacionales propios será posible superar las asimetrías diagnósticas y aplicar estrategias de medicina de precisión acordes a la realidad epidemiológica local.

Agradecimientos: À Universidade Internacional das Três Fronteiras (UNINTER) pelo apoio institucional e incentivo à pesquisa translacional.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuições dos autores:

- Concepção/desenho da obra: C.E.A.G., R.A.A.G.
- Recolha/obtenção de dados/informações: C.S.M., L.G.F.L., M.D.R.S.B., A.A.S., G.R.P.F., R.C.A.C.B.
- Análise e interpretação dos dados: R.G.M.B., S.R.T.H., A.J.S., P.R.F., P.M.C., A.A.C.N., H.J.S.A., E.K.O.G.
- Redação do manuscrito: C.E.A.G., C.S.M., L.G.F.L.
- Revisão crítica do manuscrito: C.E.A.G., R.A.A.G.
- Aprovação da versão final do manuscrito: Todos os autores.

Financiamento: Este trabalho foi autofinanciado no âmbito dos programas de pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da UNINTER.

Disponibilidade dos dados:

☒ Os dados não estão disponíveis publicamente devido a restrições éticas/de privacidade e podem ser solicitados ao autor correspondente.

Declaração de pré-publicação: Este manuscrito não foi publicado anteriormente como pré-publicação.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial: Os autores declaram que a IA foi utilizada como ferramenta de apoio para revisão gramatical, edição de estilo e melhoria da clareza textual. A ferramenta não foi utilizada para gerar dados, realizar análises estatísticas, interpretar resultados de forma independente ou substituir o julgamento científico dos autores. Todo o conteúdo foi revisado, verificado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela integridade, precisão e originalidade da versão final do manuscrito.

REFERENCIAS

1. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 2013;62(3):367-86. doi:10.1111/his.12055.
2. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-86.e3. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.064.
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67. doi:10.1016/0092-8674(90)90186-I.
4. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2088-100. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.066.
5. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-32. doi:10.1056/NEJM198809013190901.
6. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 1994;368(6468):258-61. doi:10.1038/368258a0.

7. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(17):1307-13. doi:10.1093/jnci/93.17.1307.
8. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell.* 1993;75(6):1215-25. doi:10.1016/0092-8674(93)90330-S.
9. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330-7. doi:10.1038/nature11252.
10. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma–carcinoma sequence. *Br J Surg.* 2002;89(7):845-60. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02120.x.
11. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science.* 1993;260(5109):812-6. doi:10.1126/science.8484121.
12. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58(22):5248-57.
13. Kloor M, Huth C, Voigt AY, Benner A, Galetzka D, Wentzensen N, et al. Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):598-606. doi:10.1016/S1470-2045(12)70109-2.
14. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50(1):113-30. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x.
15. Priolli DG, Martinez CAR, Piovesan H, Cardinalli IA, Margarido NF, Waisberg J. Morphofunctional malignancy grading is a valuable prognostic factor for colorectal cancer. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):225-32. doi:10.1590/S0004-28032010000300003.
16. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350-6. doi:10.1038/nm.3967.
17. Komor MA, Pham TV, Hiemstra M, Piersma SR, Bolijn AS, Jimenez CR, et al. Consensus molecular subtype classification of colorectal cancer by noninvasive gene expression profiling. *BMC Cancer.* 2018;18:371. doi:10.1186/s12885-018-4269-8.
18. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, Senagore AJ, Qiu S, Szabo C, et al. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer and their clinical implications. *Int Biol Biomed J.* 2017;3(3):105-11.
19. Lindor NM, Pearce RM, Hiller J, Senter L, Hampel H, Bellcross C, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):1043-8. doi:10.1200/JCO.2002.20.4.1043.
20. Zhang Q, Hu J, Zhang Y, Li L, Wang T, Qian X. Case report: A colorectal cancer patient with microsatellite instability-high and MSH2 germline mutation failed to respond to anti-PD-1 immunotherapy. *Front Immunol.* 2022;13:953421. doi:10.3389/fimmu.2022.953421.

21. Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SI, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 2000;47(1):37-42. doi:10.1136/gut.47.1.37.
22. Martinotti M, Cirillo F, Ungari M, Tanzi G, Rolando G, Tarasconi A, et al. Microsatellite instability in medullary carcinoma of the colon. *Rare Tumors*. 2017;9(1):6541. doi:10.4081/rt.2017.6541.