

Clasificación molecular del cáncer colorrectal en pacientes del Hospital de Clínicas durante el periodo de 2019-2022

Ciclo de Metodología Científica II-2022

Grupo 70

Autores: Giulianna Cura ¹ ; Jonathan De León ¹ ; Noelia Ferreira ¹ ; Mariana Frizzi ¹ ;
Leandro Martínez ¹ ; Katerine Pintado ¹

Orientadores: Carlos Barberousse ² ; Edward Delgado ² ; Lucía Fernández ²

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, 2022. Facultad de Medicina, UDELAR.
Montevideo, Uruguay.
2. Clínica Quirúrgica A, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay.

Índice de contenidos

Resumen	3
Introducción	5
Objetivos	11
Metodología	11
Aspectos Éticos:	15
Resultados:	16
Discusión:	20
Conclusiones y perspectivas:	22
Bibliografía	23
Agradecimientos:	26

Índice de tablas

Tabla 1: Datos perdidos y válidos recolectados de historias clínicas.	16
Tabla 2: Distribución de pacientes según cada variable a estudiar.	17
Tabla 3: Distribución de pacientes con CCR según grupo molecular.	18
Tabla 4: Media de edad al diagnóstico de CCR según grupos moleculares	18
Tabla 5: Prueba de Chi cuadrado CSM/TNM. CSM/Localización. CSM/Metástasis. Prueba ANOVA: Comparación de medias de edad de cada grupo molecular.	19

Índice de gráficos

Figura 1: Número estimado de casos nuevos en 2020, Uruguay	6
Figura 2: Distribución de pacientes con CCR según grupo molecular	18
Figura 3: Comparacion de sexo y CCR	19

Resumen

A nivel mundial el cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud frecuente y en aumento, Uruguay tiene la mayor incidencia de CCR de Latinoamérica ²⁵ . El avance del conocimiento científico en esta área ha destacado la importancia de la clasificación molecular del cáncer colorrectal debido a su potencial para comprender la heterogeneidad que tiene esta patología. Es así que en 2015, un grupo de expertos elabora el consenso de sub clasificación molecular del CCR (CMS) que describe cuatro grupos tomando en cuenta el perfil fenotípico de los tumores.

Objetivo: Conocer la epidemiología y grupos moleculares involucrados en los CCR asistidos en el Hospital Universitario “Dr. Manuel Quintela” en el período de enero 2019 a julio de 2022.

Materiales y métodos: Se hizo una búsqueda en historias clínicas registradas en una base de datos electrónica y se procedió al análisis de los mismos a través del software IBM SPSS.

Resultados: Se identificaron 80 pacientes operados de CCR en el periodo estudiado, de los cuales 48 eran hombres (60%) y 32 mujeres (40 %). La edad promedio en años al momento del diagnóstico fue de 65. 4 tenían antecedentes familiares de CCR. 29 tumores estaban ubicados en el recto (36,6%), 24 en el colon izquierdo (30%), 6 en el transversal (7,5%), 21 en el derecho (30%).

En 52 pacientes se logró conocer el resultado de la inmunohistoquímica, 6 eran del grupo CSM1 (11,5 %) 42 eran del grupo CSM2 (80,8%), 1 era del grupo CSM3 (1,9%), y no se registraron pacientes del CSM4. Por otro lado, 3 pacientes presentaron un fenotipo no clasificable en los cuatro grupos del consenso. (5,8%).

Conclusiones: Se observó una marcada prevalencia del grupo molecular CSM2 en esta muestra, lo cual concuerda con estudios similares en otros países ^{27, 28, 29}. No encontramos asociación entre grupos moleculares y ninguna otra variable, excepto “sexo” que fue estadísticamente significativa su relación.

Palabras Clave: Cáncer colorrectal, Consenso de subclasificación molecular de cáncer de colon 2015, Inestabilidad microsatelital, Hospital de Clinicas, Uruguay, Epidemiología, Clasificación.

Abstract:

Worldwide colorectal cancer (CRC) is a frequent and increasing health problem, Uruguay has the highest incidence of CRC in Latin America. The advancement of scientific knowledge in this area has highlighted the importance of the molecular classification of colorectal cancer due to its potential to understand the heterogeneity of this pathology. Thus, in 2015, a group of experts developed the CRC Molecular Subclassification (CMS) consensus that describes four groups taking into account the phenotypic profile of tumors.

Objective: To know the epidemiology and molecular groups involved in CRC assisted at the University Hospital "Dr. Manuel Quintela" from January 2019 to July 2022

Materials and methods: A search was made in clinical records registered in an electronic database and they were analyzed using the IMB SPSS software.

Results: 80 patients operated on for CRC were identified in the period studied. of which 48 were men (60%) and 32 women (40%). The average age in years at the time of diagnosis was 64.63, 4 had a family history of CRC. 29 tumors were located in the rectum (36.6%), 24 in the left colon (30%), 6 in the transverse (7.5%), 21 in the right (30%). In 52 patients it was possible to know the result of the immunohistochemistry, 6 were from the CSM1 group (11.5%), 42 were from the CSM2 group (80.8%), 1 was from the CSM3 group (1.9%), and no registered patients from the CSM4. On the other hand, 3 patients presented a phenotype that could not be classified in the four consensus groups. (5.8%).

Conclusions: A marked prevalence of the CSM2 molecular group was observed in this sample, which is consistent with similar studies in other countries. We found no association between molecular groups and any other variable, except "sex" which was statistically significant relationship.

Keywords: Colorectal cancer, Consensus on molecular subclassification of colon cancer 2015, Microsatellite instability, Hospital de Clinicas, Uruguay, Epidemiology, Classification.

Introducción

El CCR ocupa el cuarto puesto en incidencia y el tercero en mortalidad a nivel mundial en adultos frente a otros tipos de cánceres⁽¹⁾, afectando fundamentalmente a personas mayores de 50 años. Sin embargo, en los últimos años, se ha podido corroborar un aumento de casos en pacientes menores de 50 años y un descenso en mayores de 50, relacionado principalmente con la mejora en las políticas de tamizaje, tratamiento en etapas precoces, y cambios en el estilo de vida, hecho registrado sobre todo en países desarrollados.

Se estima que en Estados Unidos hasta el 35 % de estos cánceres en adultos jóvenes están asociados con los síndromes CCR hereditarios, Uruguay no ha sido la excepción: un estudio realizado en el año 2021 por un equipo del Registro nacional del cáncer ha demostrado un aumento en la incidencia a edades más tempranas del CCR con aumentos anuales del 3,1 en hombres y 2,1 % en mujeres.⁽²⁾

Estos cambios epidemiológicos observados en los últimos años, llaman la atención y ponen en evidencia la relevancia cada vez más creciente del rol de la biología molecular en la etiopatogenia de esta enfermedad y la importancia del estudio de la misma. Así mismo ha llevado a cambios en el abordaje de la patología, por ejemplo; dentro de estos el Colegio Estadounidense de Gastroenterología ahora sugiere que la detección del CCR comience a los 45 años en personas de riesgo promedio, siendo anteriormente la recomendación a partir de los 50 años.^{(3) (4) (5)}

Concomitantemente en los últimos años se ha establecido la importancia de la topografía tumoral respecto a las vías moleculares asociadas y al pronóstico de estos pacientes planteando la posibilidad de mayor individualización en el tratamiento.

Debido a lo anteriormente mencionado, desde hace años se ha venido demostrando la importancia de la clasificación molecular del cáncer colorrectal para definir el tratamiento más conveniente para cada paciente y su respectivo pronóstico, independientemente de su clasificación TNM.

Ya en 1999 se encontraba el artículo escrito por Jass JR “Hacia una clasificación molecular del cáncer colorrectal” y en 2008 The Journal of Molecular Diagnostics escribía en su artículo: La clasificación molecular del cáncer colorrectal está evolucionando. A medida que mejora

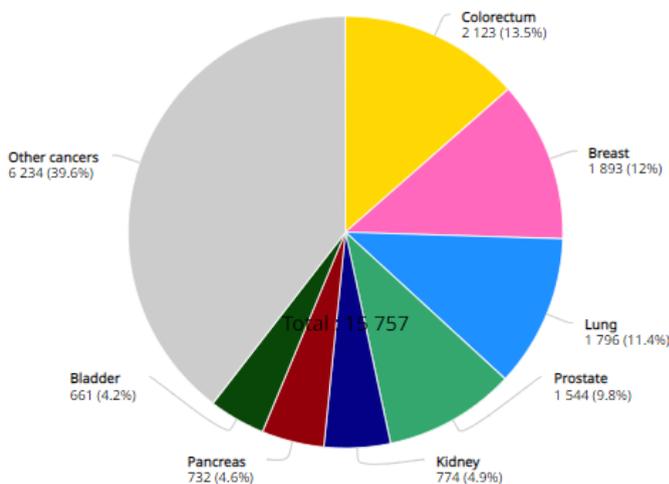
nuestra comprensión de la carcinogénesis colorrectal, estamos incorporando nuevos conocimientos al sistema de clasificación⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾. En el año 2022 una revisión sistemática realizada por el Instituto Oxford evaluó el potencial pronóstico y predictivo de los distintos grupos moleculares para guiar futuras estrategias terapéuticas, siendo esta una utilidad clínica directa de la clasificación⁽⁹⁾

Por lo tanto, se destaca que es de suma importancia conocer la epidemiología y los grupos moleculares de los CCR involucrados en el Hospital de Clínicas. Este estudio puede aportar conocimiento relevante en nuestro medio al categorizarlos de acuerdo a la clasificación establecida por el consenso de sub clasificación molecular de CCR de 2015⁽¹⁰⁾, e incluso en un futuro pueda aportar información que influya en cambios positivos en cuanto al tratamiento de esta patología.

Epidemiología:

El CCR es una entidad heterogénea a nivel mundial, es el tercer cáncer más frecuente en incidencia, se estima que representó un 10% de los casos de cáncer totales en el año 2020), teniendo mayor incidencia y mortalidad en los hombres. Se ha observado su asociación a varios factores de riesgo: las dietas altas en carnes rojas y procesadas, azúcar y bajas en fibras, el sobrepeso/obesidad, el alcoholismo, y el tabaquismo. El factor de riesgo de mayor peso es la edad, el 65% de los casos se presenta en pacientes mayores de 65 años; sin embargo, en algunos países la incidencia está aumentando en grupos etarios más jóvenes como ya fue mencionado.⁽²⁾

Estimated number of new cases in 2020, Uruguay, both sexes, all ages



Uruguay tiene la mayor incidencia de CCR de Latinoamérica⁽¹¹⁾, se estima que en el año 2020 el 13,5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados fueron CCR, convirtiéndolo en el cáncer de mayor incidencia cuando se toma en cuenta la población

FIGURA 1: NÚMERO ESTIMADO DE CASOS NUEVOS EN 2020, URUGUAY¹

independientemente del sexo.⁽¹²⁾

Clasificación del CCR según su etiopatogenia

Podemos clasificar en 3 grupos al CCR teniendo en cuenta su etiopatogenia: Esporádicos, hereditarios y familiares.

El esporádico es el más frecuente, con una prevalencia aproximada del 70% de todas las presentaciones. Las mutaciones puntuales afectan a células individuales y sus descendientes. Se hace referencia al CCR esporádico cuando el mismo se desarrolla en un paciente que no hereda una mutación conocida que le otorgue un riesgo más elevado de presentar el mismo y en el que no se reconocen síndromes hereditarios conocidos.

Por otra parte, en el CCR hereditario, predominan los factores genéticos con síndromes conocidos que asocian un mayor riesgo de cáncer. Aproximadamente el 5% de los casos se corresponden con la presentación hereditaria. Se han establecido dos grupos para clasificar la presentación hereditaria del CCR, siendo estos los síndromes poliposicos y no poliposicos. Dentro de los síndromes poliposicos predomina la Poliposis Adenomatosa Familiar, mientras que en el grupo de CCR hereditario no polipósico encontramos al Síndrome de Lynch, de suma relevancia, siendo un síndrome que ha sido modelo clásico para el estudio de cáncer de colon, con una etiopatogenia y criterios diagnósticos conocidos, y en el cual el screening mediante colonoscopia cobra vital importancia, dado que su detección y tratamiento precoz se asocia con una reducción de más del 50 % tanto en incidencia de CCR como en mortalidad.^{(13)(14) (15)}

El CCR familiar representa aproximadamente el 25% de todos los casos. Se clasifican como CCR familiar a aquellos en los cuales existen antecedentes familiares de CCR, pero no se han clasificado como hereditarios.⁽¹⁶⁾

Etiopatogenia:

Vías de la carcinogénesis

Para que un epitelio normal tenga transformación maligna, requiere de un proceso de afectación secuencial en los genes que controlan la proliferación y muerte celular. Es decir

necesita la afectación de un primer gen que lleva a una desregulación de la proliferación, generando la suma de errores de forma consecutiva. Esto incluye la activación excesiva de oncogenes, la inactivación de genes supresores tumorales, y fallos en el sistema de reparación del ADN.

Se han descrito tres grandes vías de la carcinogénesis, que no son excluyentes: *La vía supresora (de la inestabilidad cromosómica), la vía mutadora (de la inestabilidad microsatelital), y la vía metiladora (fenotipo metilador de islas CpG).*

Reafirmando el concepto de una enfermedad heterogénea tanto en su etiopatogenia, presentación clínica y pronóstico.

- Vía de la inestabilidad cromosómica:

Se cree que esta vía comienza con la pérdida del gen APC (supresor tumoral). Esto lleva a una acumulación de errores subsecuentes a nivel molecular. Para ello se debe pasar por varios puntos de control necesarios. A las neoplasias generadas por esta vía también se las denomina tumores con estabilidad de microsatélite, para diferenciarlos de los que tienen inestabilidad microsatelital.

Esta vía representa la mayor cantidad de casos de CCR, siendo en su gran mayoría esporádicos, aunque también pueden ser hereditarios. La mutación del gen APC es la descrita clásicamente en la secuencia adenoma-cáncer siendo la vía de adenoma-carcinoma, donde la mucosa colorrectal se caracteriza por presentar inestabilidad genética que produce cambios, primero hiperplásicos, después adenomatosos y posteriormente carcinoma in situ e invasor a medida que va sumando alteraciones en el ADN en un proceso que lleva de 8 a 10 años.

En esta vía se describen clásicamente la activación de oncogenes (KRAS y MIC) e inactivación de genes supresores (APC, p53, DCC, SMAD 2 y 4).

- Vía de la inestabilidad microsatelital (IMS):

Los microsatélites son secuencias cortas y repetitivas que están distribuidas a lo largo de todo el ADN y son reflejo de estabilidad genómica de la molécula. En esta vía la afectación es a nivel de genes "reparadores" de ADN. Cuando ocurre un error durante la duplicación del ADN, los encargados de repararlo son las proteínas generadas a partir de estos genes mismatch repair (MMR), MLH1, MSH2, PMS2, MSH6. Al haber afectación en alguno de estos genes, la

reparación de estos errores no puede realizarse debidamente, generando una duplicación que va sumando mutaciones a lo largo de los sucesivos ciclos celulares, desencadenando el desarrollo de esta patología.

Está presente en un 15% de los CCR , pudiendo producirse de dos formas diferentes. Una forma, la que sucede en los casos de síndrome de Lynch, cuya base molecular serían mutaciones a nivel germinal de cualquiera de los genes relacionados con el sistema de reparación del ADN (generalmente MSH2 y MSH6). La otra forma en la que se genera la IMS es debido a la hipermetilación a nivel de la región promotora de los genes del sistema de reparación del ADN (con mayor frecuencia a nivel de *MLH1* o *PMS2*).⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

- Vía serrada o fenotipo metilador:

Ocurre una metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores, lo que provoca un silenciamiento epigenético de varios genes. Los genes se expresan cuando están desmetilados, por lo tanto la metilación de los sitios CpG genera la inactivación del gen. Se cree que participa en cerca de un 35% de todos los CCR. Se le denomina vía Serrada porque presenta una lesión precursora Serrada. Se sospecha que esta vía comienza por la mutación del gen BRAF.^{(16) (17) (18)(19)}

Integración del consenso de subclasificación molecular de cáncer colorrectal

Debido a la gran heterogeneidad dentro de la enfermedad y sus posibles causas, surgió la necesidad de crear una clasificación definida por las características clínicas, anatomopatológicas, vías moleculares y expresión genética.⁽²⁰⁾

En 2015, un grupo de expertos analizó seis algoritmos de clasificación de CCR independientes entre sí y en base a distintas variables tomadas de cada criterio surgió el Consenso Molecular de Cáncer Colorrectal (*The Colorectal Cancer Subtyping Consortium* (CRCSC), el cual identifica cuatro categorías moleculares que abarcan la mayoría de los CCR de la población: **CMS1** o *MSI-Immune* (con un perfil de hipermetilación e hipermutación, mayor porcentaje de MSI, silenciamiento de MLH1, alto CIMP, BRAF mutado e infiltrado inmune por activación fuerte e inestable de microsatélites), **CMS2** o *canónico* (constituyendo un grupo más grande, con CNA alto, microsatélites estables, vía WNT y MYC activada y EGFR elevado con el gen TP53 mutado), **CMS3** o *metabólico* (con alta mutación en el gen KRAS, desregulación epitelial y metabólica

evidente), y **CMS4** o *mesenquimal* (contiene un fenotipo metilador alto de CpG, fuerte infiltración estromal, activación prominente del factor TGF-beta y características angiogénicas). Sin embargo, hay un porcentaje de tumores que se comportan de manera mixta y posiblemente se trate de un fenotipo de transición o como obra de la heterogeneidad intratumoral.⁽¹⁸⁾

El objetivo de esta nueva clasificación es proporcionar un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento dirigido, individualizando los casos de CCR y comprenderlos dentro de cuatro categorías firmes⁽²¹⁾. Se trata de un modelo independiente de la clasificación TNM.⁽²²⁾ Un estudio realizado en 2019 en la India analizó distintos tratamientos en base a los grupos moleculares, concluyendo que cada uno tiene distinta sensibilidad a los mismos. Por ejemplo, el subtipo CMS2 fue el que mejor respondió a inhibidores anti- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), mientras que CMS1 y CMS4 muestran mejor respuesta a proteínas de choque térmico (HSP). El subtipo CMS4 muestra una quimiorresistencia distinta frente a una combinación de fármacos 5-fluorouracilo (5-FU) y lumespib.⁽¹⁷⁾

Detección, diagnóstico y tratamiento

El sistema de salud de Uruguay ofrece exámenes de screening para detección de CCR: la prueba de sangre oculta en heces (PSI), y la videocolonoscopia (VCC). A pesar de ser gratuitos, sólo el 42% de la población objetivo se han realizado la prueba al no ser obligatoria.⁽²³⁾

La confirmación diagnóstica se consigue a partir de los estudios anatomopatológicos de la biopsia. Estos, combinados con los estudios imagenológicos, son los que van a informar el estadio TNM del paciente. La T corresponde a la invasión del tumor en la pared intestinal, la N a la afectación de ganglios linfáticos, y la M a la presencia o no de metástasis a distancia. Así, se permite establecer un pronóstico para la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, actualmente el único con pretensión curativa es la extracción del tumor de forma quirúrgica. La quimioterapia se puede utilizar de forma neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral previo a la cirugía, o adyuvante luego del tratamiento quirúrgico para disminuir el riesgo de recidiva.^{(24) (25)}

Objetivos

Objetivo general: Realizar una clasificación molecular del cáncer colorrectal según una base de datos de pacientes *con CCR* en el Hospital de Clínicas durante el periodo de enero de 2019 hasta julio de 2022 en base al consenso molecular de subtipos de cáncer colorrectal de 2015

Objetivos específicos:

- Relacionar los distintos grupos moleculares descritos del CCR con la presentación clínica anatomopatológica y pronóstico en cada grupo.
- Conocer y comparar subtipos moleculares implicados en CCR en pacientes jóvenes.
- Comparar los resultados locales con la epidemiología de otros países.

Metodología

Tipo y periodo de estudio

Se propuso un estudio de tipo observacional, de corte transversal, retrospectivo, en el cual se analizaron los resultados de anatomía patológica contenidos en historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en el Hospital de Clínicas en el periodo de enero 2019- a julio de 2022.

Población y muestra:

Se consideraron los pacientes diagnosticados con CCR que se asistieron en el Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela, que tuvieron el resultado de inmunohistoquímica realizada por anatomía patológica.

Tipo y método de muestreo:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, mediante la revisión de historias clínicas disponibles en la base de datos del Hospital de Clínicas.

La muestra quedó definida como Pacientes diagnosticados con CCR que se asistieron en el Hospital Universitario durante el periodo 1/01/2022 - 31/07/2022

Sesgo: Esta investigación no contó con una muestra suficientemente grande, esto condicionó la realización de los análisis estadísticos. A su vez, al tratarse de una investigación basada en datos que estaban registrados en historias clínicas, tiene importancia la cantidad de información registrada en las mismas, para poder acceder a esta, se tuvieron que analizar

exhaustivamente historias clínicas electrónicas, en físico y recurrir al departamento de Oncología del hospital para recolectar los datos faltantes. A pesar de estos intentos no se logró obtener registro de algunos datos de interés, limitando aún más las conclusiones. Por este motivo, y al ser el primer estudio realizado en base a la clasificación molecular en nuestro país, se cree importante la realización de una caracterización similar en otros centros asistenciales para poder ampliar el conocimiento a nivel de todo el país teniendo así conclusiones estadísticas de mayor impacto.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal
- Asistidos en el Hospital de Clínicas en el periodo comprendido entre 2019 - 2022
- Que cuenten con resultado de anatomía patológica y tamizaje para inestabilidad microsatelital

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 15 años.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se utilizaron variables cuantitativas (edad) y cualitativas (sexo, antecedente familiar de CCR, localización del tumor, estadio TNM, SCM, oportunidad quirúrgica), los resultados fueron comparados utilizando test de chi cuadrado y ANOVA y expresados en forma de tablas y gráficos.

Variable	Tipo	Concepto	Operalización
Sexo	Cualitativa Dicotómica Nominal	Características biológicas que definen al individuo como hombre o mujer	Femenino (F) Masculino (M)
Antecedente familiar de CCR	Cualitativa Dicotómica Nominal	Presencia de familiares con diagnóstico de CCR	Presente (P) Ausente (A)
Localización del tumor	Cualitativa Dicotómica Nominal	Sector del colon donde se asienta la lesión analizada.	Colon derecho Colon izquierdo Colon transversal Recto
Estadio TNM	Cualitativa Nominal	Sistema de estadificación del cáncer que toma en cuenta tamaño y extensión del tumor principal, su diseminación a órganos linfáticos y presencia o no de metástasis	I II III IV
T	Cualitativa Nominal	Infiltración tumoral	T1 T2 T3 T4
N	Cualitativa Nominal	Compromiso ganglionar	N0 N1 N2
M	Cualitativa Nominal	Presencia o ausencia de metástasis a distancia	M0 M1
Sub Clasificación molecular del CCR	Cualitativa Dicotómica Nominal	Sistema de clasificación del CCR basado en el perfil fenotípico de los tumores	CMS1 CMS2 CMS3 CMS4 Indefinido
Edad al diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Edad que tenía el paciente al momento de ser diagnosticado con CCR	mayores de 15 años
Oportunidad quirúrgica	Cualitativa Nominal	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico y la cirugía	Urgencia Coordinación No se opera

Recolección y fuentes de datos:

Se utilizaron fuentes secundarias

La técnica de recolección fue: observación

Mecanismo de recolección: Formulario de recolección

Paciente	Sexo	Antecedente familiar ccr	Localización del tumor	Estadio TNM	T	N	M	SCM	Edad del diagnóstico	Edad del diagnóstico (rango)	Oportunidad quirúrgica
1											
2											
...											
X											

Plan de tabulación y análisis:

Las variables fueron agrupadas y llevadas a números en una hoja de cálculo con el fin de ser procesadas en el software de análisis estadístico SPSS, adjuntándose abajo el plan de tabulación:

Localización del tumor	Categorización
<i>Colon derecho</i>	1
<i>Colon izquierdo</i>	2
<i>Colon transverso</i>	3
<i>Recto</i>	4

Sexo	Categorización
Femenino	1
Masculino	2

Antecedente familiar de CCR	Categorización
Si	1
No	2

Estadio TNM	Categorización
I	1
II	2
III	3
VI	4

Edad del diagnóstico (años)	Categorización
De 15 a 35	1
De 36 a 55	2
De 56 a 75	3
Mayores de 75	4

Sub Clasificación molecular del CCR	Categorización
<i>CMS1</i>	1
<i>CMS2</i>	2
<i>CMS3</i>	3
<i>CMS4</i>	4
<i>Indefinido</i>	5

Oportunidad quirúrgica	Categorización
<i>Urgencia</i>	1
<i>Coordinación</i>	2
<i>No se opera</i>	3

Aspectos Éticos:

El presente estudio se rigió sobre todo en la normativa nacional vigente, Decreto 158/019, Ley de protección de datos N 18.339.

Los datos fueron anonimizados, asignando a cada paciente un número identificador. Este número no será revelado a nadie que no forme parte del grupo de investigación, manteniendo su confidencialidad.

Resultados:

Se recolectaron un total de 80 pacientes, de los cuales: 28 no contaban con datos de IHQ, 1 no contaba con datos de oportunidad quirúrgica y 3 no contaban con datos sobre el TNM (1 no contaba con TNM, 2 con T, 3 con N, 1 con M.). (Tabla 1.)

		Estadísticos										
		Grupo edad	Edad	Sexo	AF	Localizacion	Oportunidad	Clasificación molecular	TNM	T	N	M
N	Válido	80	80	80	80	80	79	52	79	78	77	79
	Perdidos	0	0	0	0	0	1	28	1	2	3	1

Tabla 1: Datos perdidos y válidos recolectados de historias clínicas en hospital universitario.

De los 80 pacientes con CCR, 48 eran hombres (60%) y 32 mujeres (40%). La edad promedio en años al momento de diagnóstico fue de 64, de los cuales 4 tenían antecedentes familiares de CCR y 76 no lo tenían. En cuanto a la localización tumoral; 29 tumores estaban ubicados en el recto (36,6%), 24 en el colon izquierdo (30%), 6 en el transversal (7,5%), y 21 en el derecho (30%). Del total de pacientes; 20 (25,3%) fueron operados de urgencia, 51 de coordinación (74,7%) y un dato no se encontró en la historia clínica. Con respecto al TNM, 6 pacientes estaban en estadio 1 (7,6%), 26 pacientes en estadio 2 (32,9%), 19 pacientes en estadio 3 (24,1%), y 28 pacientes en estadio 4 (35,4%), y un dato perdido. Con respecto a la infiltración tumoral, un caso era T1, (1,3%), 9 eran T2 (11,5%), 43 eran T3 (55,1%), y 25 tumores eran T4 (32,1%), Con respecto a la presencia de compromiso ganglionar, 39 pacientes eran N0 (50,6%), 32 pacientes eran N1 (41,6%), 6 pacientes eran N2 (7,8 %). Con respecto a las metástasis, 50 no presentaron metástasis (63,3%) y 29 tenían metástasis constatadas (36,7). Un paciente quedó perdido en el sistema. (tabla 2)

Sexo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	32	40,0	40,0	40,0
	M	48	60,0	60,0	100,0
	Total	80	100,0	100,0	

Localización					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Derecho	21	26,3	26,3	26,3
	Izquierdo	24	30,0	30,0	56,3
	Transverso	6	7,5	7,5	63,7
	Recto	29	36,3	36,3	100,0
	Total	80	100,0	100,0	

Oportunidad					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Urgencia	20	25,0	25,3	25,3
	Coordinación	59	73,8	74,7	100,0
	Total	79	98,8	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,3		
Total		80	100,0		

TNM					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	6	7,5	7,6	7,6
	2	26	32,5	32,9	40,5
	3	19	23,8	24,1	64,6
	4	28	35,0	35,4	100,0
	Total	79	98,8	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,3		
Total		80	100,0		

T					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	1	1,3	1,3	1,3
	2	9	11,3	11,5	12,8
	3	43	53,8	55,1	67,9
	4	25	31,3	32,1	100,0
	Total	78	97,5	100,0	
Perdidos	Sistema	2	2,5		
Total		80	100,0		

N					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	39	48,8	50,6	50,6
	1	32	40,0	41,6	92,2
	2	6	7,5	7,8	100,0
	Total	77	96,3	100,0	
Perdidos	Sistema	3	3,8		
Total		80	100,0		

M					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	50	62,5	63,3	63,3
	1	29	36,3	36,7	100,0
	Total	79	98,8	100,0	
Perdidos	Sistema	1	1,3		
Total		80	100,0		

Tabla 2: Distribución de pacientes según cada variable a estudiar.

De los 52 pacientes que se logró conocer el resultado de la inmunohistoquímica, 6 eran del grupo CSM1 (11,5%), 42 eran del grupo CSM2 (80,8%), 1 era del grupo CSM3 (1,9%), y 3 pacientes tenían un tumor indefinido, no correspondiendo a ningún grupo molecular (5,8%) (tabla 3)(gráfico 1). Ninguna de las historias revisadas tenían pacientes con CCR perteneciente al grupo CSM4. La media de edad al diagnóstico de CCR en el CMS1 fue de 54, con un desvío estándar de 27,993 y un error estándar de 11, 428; en el CMS2 la media fue de 65,71 con un desvío estándar 12,646 y con un error estándar de 1, 951; en el grupo de pacientes que tenían cáncer indefinido la media fue de 64,17, desvío estándar de 14,951 y el error estándar de 2,073. El único paciente perteneciente al grupo 3 tenía 51 años al momento del diagnóstico (tabla 4).

Clasificación molecular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CMS1	6	7,5	11,5	11,5
	CMS2	42	52,5	80,8	92,3
	CMS3	1	1,3	1,9	94,2
	Indefinido	3	3,8	5,8	100,0
	Total	52	65,0	100,0	
Perdidos	Sistema	28	35,0		
Total		80	100,0		

Tabla 3: Distribución de pacientes con CCR según grupo molecular.

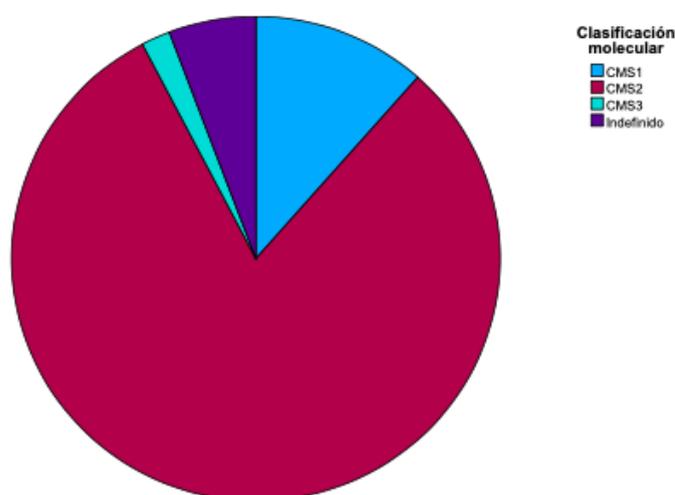


Figura 2: Distribución de pacientes con CCR según grupo molecular

	N	Media	Desv. estándar	Error estándar	95% de intervalo de confianza para la media	
					Límite inferior	Límite superior
CMS1	6	54,00	27,993	11,428	24,62	83,38
CMS2	42	65,71	12,646	1,951	61,77	69,65
CMS3	1	51,00
Indefinido	3	67,33	,577	,333	65,90	68,77
Total	52	64,17	14,951	2,073	60,01	68,34

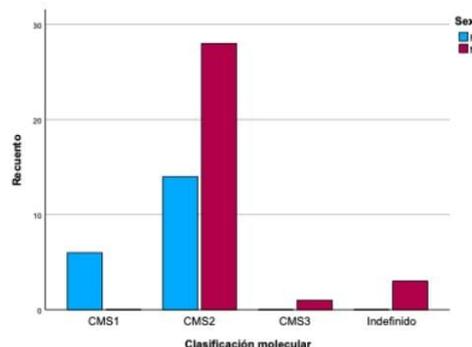
Tabla 4: Media de edad al diagnóstico de CCR según grupos moleculares

CMS y sexo: se realizó una prueba de chi cuadrado para evaluar la relación entre los grupos moleculares con las distintas variables, se observó que existe una relación estadísticamente significativa entre el grupo molecular y el sexo, siendo más común el grupo CMS1 en mujeres y CMS2 en hombres con un valor de significancia de 0,006 (figura 2)

TABLA DE CONTINGENCIA CLASIFICACIÓN MOLECULAR/SEXO.

Clasificación molecular		Sexo		Total
		F	M	
CMS1		6	0	6
CMS2		14	28	42
CMS3		0	1	1
Indefinido		0	3	3
Total		20	32	52

GRÁFICO DE BARRAS. COMPARACIÓN DE SEXO SEGÚN GRUPO MOLECULAR



PRUEBA DE CHI CUADRADO CSM/SEXO.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,567 ^a	3	,006
Razón de verosimilitud	15,826	3	,001
Asociación lineal por lineal	5,792	1	,016
N de casos válidos	52		

Figura 3: Relación CSM/sexo.

Al cruzar el resto de datos se observó que no hay asociación estadísticamente significativa entre las variables CMS/TNM. CMS/localización. CMS/metástasis.CMS/edad. (tabla 5)

PRUEBA DE CHI CUADRADO CSM/TNM

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,003 ^a	9	,911
Razón de verosimilitud	4,110	9	,904
Asociación lineal por lineal	,641	1	,423
N de casos válidos	51		

PRUEBA DE CHI CUADRADO CSM/METÁSTASIS

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,400 ^a	3	,494
Razón de verosimilitud	2,634	3	,452
Asociación lineal por lineal	,149	1	,700
N de casos válidos	51		

PRUEBA DE CHI CUADRADO CSM/LOCALIZACIÓN

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,718 ^a	9	,133
Razón de verosimilitud	13,817	9	,129
Asociación lineal por lineal	,482	1	,487
N de casos válidos	52		

PRUEBA DE ANOVA DONDE SE COMPARA

LA MEDIA DE EDAD AL MOMENTO DEL

DIAGNÓSTICO SEGÚN GRUPOS MOLECULARES.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	924,204	3	308,068	1,412	,251
Dentro de grupos	10475,238	48	218,234		
Total	11399,442	51			

Tabla 5: Prueba de Chi cuadrado CSM/TNM. CSM/Localización. CSM/Metástasis. Prueba ANOVA: comparación de medias de edad de cada grupo molecular.

Discusión:

Hoy en día se sabe que el CCR es una enfermedad heterogénea, compuesta por diversas vías mutagénicas y gran interacción con factores ambientales y geográficos, entre otros. A pesar de tratarse de estadios TNM similares al momento del diagnóstico, no todos responden de la misma forma a la terapia instaurada. Por otro lado, se ha visto distinta agresividad de los tumores a pesar de clasificarse en los mismos estadios. Ésto es prueba de que debe ampliarse la investigación a futuro y caracterizar más las bases moleculares de estos cánceres con el objetivo de proporcionar un tratamiento dirigido, individualizado, efectivo y eficiente, con resultados favorables a largo plazo. En los últimos años se han sumado varias investigaciones que parten de las bases moleculares propuestas por el consenso de Clasificación Molecular del Cáncer Colorrectal en 2015, caracterizando diferentes poblaciones en varios países.

A pesar de que la investigación se realizó en un solo centro asistencial, sus características son acordes con los datos epidemiológicos de CCR en Uruguay: más hombres son diagnosticados con CCR que mujeres, con una mayor incidencia en edades avanzadas tal como se menciona en la guía para el tamizaje de cáncer colorrectal en nuestro país. Se encontró que la media para la edad al diagnóstico es de 64 años, estando incluido dentro de las edades de mayor incidencia. En estudios internacionales se ha visto una predominancia de estadios locorregionales al momento del diagnóstico sobre las metástasis a distancia, lo cual es similar a nuestros resultados.⁽²⁵⁾

En cuanto a la distribución de los grupos moleculares en nuestro estudio, hay una predominancia del tipo 2 (80,8%), éste es seguido por el tipo 1 (11,5%), luego el tipo 3 (1,9%), los pacientes indefinidos fueron 5,8% (aquellos a los que no se les puede asignar un grupo molecular), y no hubo ningún paciente del grupo 4. Respecto a los pacientes con grupo molecular indefinido, es probable que se deba a tumores indiferenciados al momento de realizar la prueba.

En el grupo CSM2 prevalecen los hombres y el CSM1 se encontró solo en mujeres.

Si bien la muestra inicial se redujo ya que muchos pacientes no tenían resultados de pruebas inmunohistoquímicas en sus historias clínicas, la predominancia del grupo 2 concuerda con otros estudios internacionales^{(26) (27) (28)}.

En la subtipificación de consenso en México se vio que en una muestra de 3104 pacientes el 13% no corresponden a ningún subtipo (no clasificables), el 14% correspondió al subtipo CSM1, los cuales a su vez fueron más frecuentes en las mujeres, lo que coincide con nuestra muestra. El 37 % se clasificó en el subtipo CSM2. El 13 % se clasificó en subtipo CMS3 y el 23 % en subtipo CSM4.⁽²⁶⁾

Por otro lado en un estudio realizado en Chile se logró subclasificar a los pacientes y la prevalencia para cada subgrupo fue: 19% para CSM1, 31% para CSM2, 29% en CSM3, y 21% en CSM4.⁽²⁷⁾

En un estudio publicado en Barcelona, la prevalencia del subtipo CSM1 fue de 14%, del subtipo CSM2 fue de 37%, el grupo CSM3 fue del 13% y por último en el subtipo CSM4 fue de 23%.⁽²⁸⁾

A partir de los estudios realizados en diferentes partes del mundo, se logró llegar a la conclusión que el subtipo molecular CSM2 es el que tiene mayor prevalencia en los pacientes con CCR, tal como en esta investigación. En la muestra observada no se encontraron pacientes pertenecientes al subtipo CSM4, sin embargo es un subtipo muy frecuente en las investigaciones mencionadas.

El fenotipo más frecuente en Uruguay es el grupo 2, cuyas mutaciones presentan CNA alto, microsatélites estables, vía WNT y MYC activada y EGFR elevado con el gen TP53 mutado. Este subtipo es el que mejor responde a terapias clásicas con inhibidores anti-EGFR y HER2. Sin embargo, existen otros fármacos disponibles como terapia dirigida de mayor costo que su efectividad dependerá del tipo de mutación y por lo tanto del subtipo molecular, por ejemplo el Cetuximab⁽²⁹⁾, por lo que conocer el grupo molecular de los pacientes con CCR permitiría dirigir la terapia farmacológica a aquellos que presentarán mejores resultados, mejorando así la relación costo-efectividad, generando un impacto positivo en el tratamiento a los pacientes con CCR en Uruguay y mejorando la morbimortalidad.

Conclusiones y perspectivas:

Se logró evidenciar que en nuestra muestra el fenotipo que más destaca por su frecuencia es el CSM2, seguido por el CSM1, luego el CSM3 y no se obtuvieron pacientes con el fenotipo CSM4.

En cuanto a la variable edad, no se encontró una relación significativa con el grupo molecular, sin embargo las pacientes más jóvenes de nuestra muestra (20 y 21 años respectivamente) pertenecían al grupo CSM1. No se puede asegurar que haya una asociación entre ambas variables debido al pequeño tamaño muestral, siendo necesario estudios posteriores sobre el tema con muestras de mayor tamaño.

No se obtuvieron asociaciones significativas entre el grupo molecular con las otras variables de estudio, excepto con la variable sexo, presentando una asociación entre el sexo femenino y el grupo CSM1, y una asociación entre el CSM2 y el sexo masculino.

Esto se asemeja a resultados de otros países, si bien es importante destacar la ausencia de fenotipo CSM4 en esta muestra, contrastado con los resultados en otros estudios.

Bibliografía

1. Cancer Today [Internet]. [citado 27 de mayo de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=41&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D
2. Musetti C, Garau M, Alonso R, Piñeros M, Soerjomataram I, Barrios E, et al. Colorectal Cancer in Young and Older Adults in Uruguay: Changes in Recent Incidence and Mortality Trends. *International Journal of Environmental Research and Public Health* Article [Internet]. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph18158232>
3. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2021 Mar 1 [citado 28 de mayo de 2022];116(3):458–79. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/03000/ACG_Clinical_Guidelines__Colorectal_Cancer.14.aspx
4. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors - UpToDate [Internet]. [citado 27 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>
5. Colorectal Cancer Statistics | How Common Is Colorectal Cancer? [Internet]. [citado 28 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>
6. Bali M el, Bakkach J, Mechita MB. Colorectal Cancer: From Genetic Landscape to Targeted Therapy. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/9918116>
7. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. Vol. 10, *Journal of Molecular Diagnostics*. Association of Molecular Pathology; 2008. p. 13–27.
8. Jass JR. Towards a molecular classification of colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 1999 14:4 [Internet]. 1999 Dec 1 [citado 28 de mayo 2022];14(4):194–200. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s003840050211>
9. Ten Hoorn S, de Back TR, Sommeijer DW, Vermeulen L. Clinical value of consensus molecular subtypes in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2022;114(4):503–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/inci/djab106>

10. Sociedad Española de Patología Digestiva. J, Lomas M, Hidalgo M. Revista española de enfermedades digestivas. [Internet]. Vol. 103, Revista Española de Enfermedades Digestivas. Editorial Garsi; 2004 [citado 28 de mayo 2022]. 29–35 p. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082011000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=en
11. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer - Mayo 2022 [Internet]. [citado 30 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--Mayo-2022-uc108>
12. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [citado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=858&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
13. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022 Mar 15;14(3):654–63.
14. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017.
15. Perrod G, Rahmi G, Cellier C. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives. Vol. 33, *Digestive Endoscopy*. Blackwell Publishing; 2021. p. 520–8.
16. Cruz-Bustillo Clarens D. Genética molecular del cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2004 [citado el 25 de mayo de 2022];96(1):48–59. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082004000100007&script=sci_arttext&tlng=es
17. Singh MP, Rai S, Pandey A, Singh NK, Srivastava S. Molecular subtypes of colorectal cancer: An emerging therapeutic opportunity for personalized medicine. *Genes and Diseases*. 2021 Mar 1;8(2):133–45.
18. Bali M el, Bakkach J, Mechita MB. Colorectal Cancer: From Genetic Landscape to Targeted Therapy. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/9918116>
19. Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? [Internet]. [citado 2022 May 28]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082011000100006&script=sci_arttext&tlng=es

20. María Wielandt A, Villarroel C, Hurtado C, Simian Daniela, Zamorano Diego, Martínez Ma, et al. Caracterización de pacientes con cáncer colorrectal esporádico basado en la nueva subclasificación molecular de consenso Characterization of patients with sporadic colorectal cancer following the new Consensus Molecular Subtypes (CMS). *Rev Med Chile*. 2017;145:419–30.
21. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. Disponible en: http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms
22. Müller MF, Ashraf &, Ibrahim EK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 1956.
23. Gub.uy. [citado el 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20el%20tamizaje%20del%20c%C3%A1ncer%20colo-rectal.pdf>
24. Reich M, Buki LP. Colorectal cancer screening in Uruguay: current assessment and roadmap for the future. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41155-021-00178-9>
25. Cancer of the colon and rectum - cancer stat facts [Internet]. SEER. [cited 2022Nov13]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
26. Medigraphic.com. [citado el 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2018/gm185j.pdf>
27. María Wielandt A, Villarroel C, Hurtado C, Martínez M, Castro M, Vial T, et al. Caracterización de pacientes con cáncer colorrectal esporádico basado en la nueva subclasificación molecular de consenso [Internet]. Scielo.cl. [citado el 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v145n4/art01.pdf>
28. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(11):1350–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3967>
29. Lenz H-J, Ou F-S, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, et al. Impact of consensus molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: Results from CALGB/SWOG 80405 (alliance). *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 13 de noviembre de 2022];37(22):1876–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042420/>

Agradecimientos:

Expresamos un profundo agradecimiento a los orientadores—Dr. Carlos Barberousse, Dr. Edward Delgado— y a la residente Dra. Lucía Fernández por el tiempo y apoyo brindado para llevar a cabo este proyecto de investigación, fundamental para nuestra formación académica. Así mismo, un reconocimiento al servicio de la Clínica Quirúrgica A del Hospital de Clínicas por permitirnos el ingreso a las instalaciones y la utilización del equipo informático para acceder a las historias clínicas, al Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas y al servicio de archivos médicos por brindarnos su disponibilidad y espacio para poder seguir recabando información fundamental para este proyecto.