



# **Evaluación de la aplicabilidad terapéutica en pacientes con cáncer colorrectal según su clasificación molecular.**

**Hospital de Clínicas, 2019 - 2023.**

**Ciclo de Metodología Científica II - 2023**

**Grupo 23**

**Investigadores:** Lucía Cardoso <sup>1</sup>, Lucas Godoy <sup>1</sup>, Eugenia Granja <sup>1</sup>, Valentina Guerrero <sup>1</sup>, Constanza Olase <sup>1</sup>, Fiorella Tomasulo <sup>1</sup>.

**Orientadores:** Lucía Fernández (Residente de la Clínica Quirúrgica "A") <sup>2</sup> Edward Delgado (Asistente de la Clínica Quirúrgica "A") <sup>2</sup> Carlos Barberousse (Profesor Agregado de la Clínica Quirúrgica "A") <sup>2</sup>.

**Institución:** Clínica Quirúrgica "A", Hospital de Clínicas.

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, 2023. 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
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Epidemiología.....	5
Topografía.....	6
Etiopatogenia.....	7
Grupos moleculares.....	9
Tratamiento.....	9
Objetivos.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
Metodología.....	13
Aspectos éticos.....	16
Resultados.....	17
Tabla 1.....	17
Gráfica 1.....	17
Tabla 2.....	18
Gráfico 2.....	18
Tabla 4.....	19
Gráfico 3.....	19
Tabla 5.....	19
Gráfico 4.....	20
Tabla 6.....	20
Gráfico 5.....	21
Tabla 6.....	21
Gráfico 6.....	21
Tabla 7.....	22
Gráfico 7.....	22
Discusión.....	23
Conclusiones y perspectivas.....	26
Referencias bibliográficas.....	27
Agradecimientos.....	30
Anexos.....	31
Anexo 1.....	31

## **Resumen**

El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia maligna compleja con fuerte interacción entre factores ambientales y alteraciones moleculares. A nivel mundial, es el segundo cáncer más frecuente. Uruguay tiene la mayor incidencia en Latinoamérica, lo cual evidencia un importante problema de salud pública debido a la gran carga económica que impone su abordaje. El avance tecnológico y el estudio sobre la genética del CCR permitió elaborar en el año 2015 el consenso de sub clasificación molecular del CCR (CMS) en base a sus características genéticas y epigenéticas estableciendo cuatro subgrupos, permitiendo tratamientos individualizados para mejorar la sobrevida de los pacientes.

**Objetivo:** Analizar la terapéutica oncoespecífica aplicada en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital de Clínicas y si se aplica teniendo en cuenta la clasificación molecular en el periodo enero 2019 - julio 2023.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda en historias clínicas registradas en bases de datos electrónicas y se procedió al análisis de los mismos a través del Software Epi Info, análisis estadístico "SISA", "Sample Size Calculators" y Microsoft Excel.

**Resultados:** Se recabó información de 107 pacientes, de los cuales se incluyeron 53. En cuanto a las variables grupo molecular y tratamiento dirigido, del total de la muestra, 19 (35,85%) obtuvo un tratamiento dirigido según el grupo molecular.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos en la investigación en cuanto al tratamiento dirigido constituyen una cifra significativa considerando la reciente implementación de la clasificación molecular, siendo fundamental continuar avanzando en esta línea para que se pueda lograr una mayor aplicación a futuro.

**Palabras claves:** Cáncer colorrectal, clasificación molecular, tratamiento dirigido, oncoespecífico , inestabilidad microsatelital, Uruguay, Hospital de Clínicas.

## **Abstract**

Colorectal cancer (CRC) is a complex malignant neoplasm with a strong interaction between environmental factors and molecular alterations. Worldwide, it is the second most common cancer. Uruguay has the highest incidence in Latin America, which shows an important public health problem due to the great economic burden that its approach imposes. The technological advance and the study on the genetics of CRC made it possible to develop in 2015 the Consensus Molecular Subtypes (CMS), based on their genetic and epigenetic characteristics, establishing four subgroups, allowing individualized treatments to improve patient survival.

**Objective:** Analyze the oncospecific therapy applied to patients with colorectal cancer at Hospital de Clínicas and whether it is applied considering the molecular classification in the period January 2019 - July 2023.

**Materials and methods:** A search was made in clinical records registered in electronic databases and they were analyzed using Epi Info Software, "SISA" statistical analysis, "Sample Size Calculators" and Microsoft Excel.

**Results:** Information was collected from 107 patients, of which 53 were included. Regarding the variables molecular group and targeted treatment, of the total sample, 19 (35.85%) obtained targeted treatment according to the molecular group.

**Conclusions:** The results obtained in the research regarding targeted treatment constitute a significant figure, considering the recent implementation of molecular classification, and it is essential to continue advancing in this direction so that greater application can be achieved in the future.

**Keywords:** Colorectal cancer, molecular classification, targeted treatment, oncospecific, microsatellite instability, Hospital de Clínicas, Uruguay.

## **Introducción**

### **Epidemiología**

El CCR es una neoplasia maligna invasiva que se desarrolla a partir de la mucosa del colon y el recto, clasificándose en su gran mayoría como adenocarcinomas. Constituye una enfermedad compleja que implica una fuerte interacción entre factores ambientales y diversas alteraciones a nivel molecular.<sup>1</sup>

A nivel mundial, el CCR es el segundo y tercer cáncer más frecuente en el sexo femenino y masculino respectivamente, representando un 9,7% del total. La tasa de incidencia estandarizada por edad (ASRi), es mayor en el sexo masculino (20,6 por 100.000 personas) que en el femenino (14,3 por 100.000).<sup>2</sup>

Estudios epidemiológicos previos han identificado factores de riesgo para el desarrollo de la patología, como antecedentes familiares de CCR, estilo de vida y hábitos dietéticos.<sup>2</sup>

La magnitud del problema del CCR en términos de su incidencia, está vinculada estrechamente a transiciones en el grado de desarrollo demográfico, socioeconómico y cultural considerando las cifras de diagnóstico y tratamiento como indicadores internacionales. En países en transición como es el caso de Uruguay, así como otros con mayores niveles socioeconómicos y culturales, la disminución de la incidencia y de la mortalidad podría deberse a la implementación de políticas de prevención primaria y a la introducción de la colonoscopia, que ha mejorado la detección y el tratamiento precoz.<sup>3</sup>

Lo mencionado anteriormente pone en evidencia la relevancia de esta patología, siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial por la gran carga económica que impone la utilización de servicios sanitarios para su abordaje y tratamiento. Profundizar acciones que contribuyan a la reducción de la incidencia y mortalidad por esta enfermedad podría lograr un impacto positivo a nivel local con medidas de prevención, la adopción de hábitos de vida saludable y en particular el desarrollo de un programa de tamizaje efectivo.<sup>4</sup>

En Uruguay, es el segundo cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte en ambos sexos.<sup>4</sup> Se diagnostican aproximadamente 1800 casos por año, ocurriendo el 90% en mayores de 50 años, lo que significa que fallecen aproximadamente 900 uruguayos por año por esta causa.<sup>3</sup> (Anexo 1)

Entre 2002 y 2017, el Registro Nacional de Cáncer de Uruguay (NCRU) registró 27.561 casos de CCR, lo que representa alrededor del 14% de todos los cánceres registrados en el país. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 73 años para el sexo femenino y de 71

años para el sexo masculino.<sup>5</sup> Es importante remarcar el aumento observado en la incidencia en adultos jóvenes de entre 40 y 49 años entre 2002 y 2017.<sup>4</sup>

Dentro de América Latina, Uruguay tiene las tasas más altas de CCR, y existe evidencia que sugiere que más de la mitad de los casos (54%) se detectan en etapas avanzadas, con una tasa de supervivencia a 5 años del 55% a pesar de que el CCR se puede tratar precozmente.<sup>6</sup>

### **Topografía**

Esta neoplasia maligna se origina en el tejido epitelial del colon y por tanto, puede desarrollarse a cualquier nivel del mismo siendo más frecuente la topografía izquierda.<sup>7</sup> Una investigación Alemana analizó una serie de pacientes con cáncer de colon (CC) (N=17.641), de estos, 8297 (47,0%) tenían cáncer de colon derecho (CCD) y 9.344 (53,0%) tenían cáncer de colon izquierdo (CCI). Se objetivó entonces que el CCI es el tumor más frecuente, similar a los datos epidemiológicos a nivel local en frecuencia.<sup>8</sup> Dependiendo de la topografía, en los últimos años se ha planteado que el comportamiento de la enfermedad difiere tanto en la progresión de la misma así como en la sobrevida global. La diferencia entre estos tumores se puede atribuir a múltiples razones como el origen anatómico y desarrollo, a distintos factores carcinogénicos, o una combinación de ambos. En cuanto al desarrollo embrionario implica que presenten diferencias a nivel topográfico, vascular y vías de diseminación linfática. En lo que respecta a los factores carcinogénicos, se reconoce como predisponente el microambiente intraluminal, donde la población bacteriana, la exposición a ácidos biliares y a diferentes nutrientes varían en función de la topografía.<sup>7</sup>

En los tumores derechos, existe mayor frecuencia de mutaciones relacionadas con la inestabilidad microsatelital, y en los tumores izquierdos, mutaciones relacionadas con la vía de inestabilidad cromosómica, como KRAS, APC, PIK3CA, p53 predominan, y las respuestas terapéuticas así como el pronóstico son diferentes.<sup>9</sup>

En cuanto al tratamiento, los pacientes con tumores de topografía izquierda se benefician más de las quimioterapias adyuvantes y de las terapias dirigidas y tienen un mejor pronóstico. Aquellos de topografía derecha no responden bien a las quimioterapias convencionales, pero demuestran resultados más prometedores con las inmunoterapias.<sup>7</sup>

## **Patogenia**

Analizando el origen de la patología, el 80% corresponde a tumores esporádicos mientras que los restantes 20% se asocian a un componente heredo-familiar donde se incluye el CCR familiar y los hereditarios (síndromes hereditarios polipósicos y no polipósicos).

Respecto a los síndromes no polipósicos, el más frecuente y estudiado es el síndrome de Lynch (HNPCC) y constituye la causa más frecuente de CCR hereditario (2-5%). Es una mutación genética autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo precoz de la patología, habitualmente antes de los 50 años con predominio en la topografía derecha del colon.<sup>10</sup> La sospecha clínica se basa en los criterios de Amsterdam: que haya más de 3 miembros de la familia con cáncer colorrectal o de otros cánceres asociados al síndrome (endometrio, ovario, intestino delgado, vías biliares, vías urinarias u otros); que haya familiares afectados en varias generaciones y que alguno de estos casos se haya diagnosticado antes de los 50 años de edad.

11

En cuanto a los síndromes polipósicos, el más frecuente es la poliposis adenomatosa familiar (FAP - poliposis asociada al gen MUTYH), mutación autosómica dominante del gen MUTYH, generando un crecimiento descontrolado de pólipos. Constituye hasta el 10% de las poliposis adenomatosas clásicas y el 40% de las atenuadas. La edad media de presentación es a los 50 años y las manifestaciones extracolónicas son poco frecuentes.<sup>10</sup> El diagnóstico es de sospecha frente a la presencia de más de 100 pólipos a nivel del colon, o también frente a la presencia de más de 10 a 30 pólipos sincrónicos en un paciente. El riesgo de desarrollo de cáncer a los 10 años de no ser tratado es cercano al 100%.<sup>12</sup>

A lo que respecta el CCR con componente familiar, constituye aproximadamente el 15% de los casos y se plantea en pacientes con cargados antecedentes familiares de CCR en los que no se puede establecer un síndrome genético conocido. El riesgo de CCR a los 40 años de edad en un individuo con un familiar de primer grado afectado es el mismo que el de la población general a los 50 años. Por eso, la mayoría de las guías recomiendan, en el contexto de CCR familiar, iniciar el cribado a los 40 años.<sup>13</sup>

## **Etiopatogenia**

Actualmente la teoría más aceptada es la secuencia adenoma-cáncer que explica un 80-85% de los CCR por el efecto acumulativo de alteraciones genéticas y epigenéticas. En el transcurso de varios años, esto conduce a la transformación del epitelio colónico normal en un pólipo

adenomatoso benigno, una displasia de bajo grado a una displasia de alto grado y, finalmente, cáncer.<sup>14,14,15</sup>

Los adenomas son las lesiones polipósicas precursoras pre malignas más frecuentes. Hasta el 40% de las personas de 60 años o más pueden presentar pólipos adenomatosos, con una tasa de transformación en CCR de aproximadamente el 0,25% por año.<sup>16</sup>

Desde el punto de vista molecular, la aparición del CCR es entonces consecuencia de una serie de cambios a nivel genético que implican la inactivación de genes supresores, activación de oncogenes y alteraciones en los genes encargados de la reparación del ADN.<sup>17</sup>

Los genes supresores tumorales son aquellos que normalmente suprimen y regulan el crecimiento tumoral. Para inactivarlos, ambas copias del gen deben perderse o mutarse. Los oncogenes se encargan de estimular el crecimiento celular. Su mutación genera un crecimiento constitutivamente activado, siendo la mutación de una sola copia suficiente para que esto ocurra. Por otra parte, la función de los genes reparadores del ADN es reparar las mutaciones que ocurren durante la división celular o como consecuencia de eventos que dañen el genoma.

17

El desarrollo del CCR por la vía de inestabilidad cromosómica o vía supresora (CIN), constituye la vía más importante de la carcinogénesis descrita en el CCR. Según el modelo propuesto por Vogelstein, se inicia por mutaciones en el gen APC, que forma parte de los genes supresores tumorales y conducen a la formación de un adenoma benigno en el epitelio intestinal. Es el evento más tempranamente identificado en el CCR esporádico, y se estima que más del 85% de los tumores colónicos presentan mutaciones somáticas en APC. Posteriormente ocurre una segunda mutación en el gen K-RAS, que aumenta la tasa de proliferación y causa la transformación celular hacia un adenoma avanzado, ocurriendo luego mutaciones en otros genes, DCC, SMAD y TP53, hasta que se avanza al CCR.<sup>18</sup>

Otra vía fundamental de la carcinogénesis del CCR es la denominada vía de inestabilidad microsatelital. Los microsatélites son secuencias altamente repetitivas que durante la replicación del ADN son muy propensas a desalinearse o aparearse incorrectamente, produciendo deleciones o inserciones en las secuencias microsatélites, que son corregidas por mecanismos de reparación de bases mal apareadas (MMR). La alteración de dichos mecanismos es lo que caracteriza a esta vía de la carcinogénesis, también conocida como vía mutadora, y ocurre en aproximadamente un 20% de los casos de CCR.<sup>18,19</sup>

Los genes más importantes del sistema MMR relacionados con el CCR son el MLH1 y el MSH2, en los cuales ocurre más del 90% de las mutaciones. Es importante destacar que las

mutaciones germinales en los genes MMR predisponen al cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch.<sup>18</sup>

Finalmente se debe destacar otra vía que participa en la carcinogénesis del CCR conocida como vía serrada. La misma es responsable del 35% de los CCR y se caracteriza por la metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores.<sup>20</sup>

### **Grupos moleculares**

La gran variabilidad genética y epigenética existente en esta patología ha llevado a desarrollar de esta manera diversas clasificaciones de los tumores en base a sus características. Se destaca la realizada en el año 2015 por un grupo de especialistas de varios países, que establecieron The Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC), donde se logró identificar 4 subtipos moleculares por consenso definidos en CMS 1 a 4, según las características clínico-patológicas, vías moleculares involucradas y estado mutacional de los genes KRAS, BRAF y PI3KCA, con el fin de favorecer el tratamiento clínico mejorando el pronóstico de cada paciente.<sup>21</sup>

El CMS 1 o MSI- Inmune presenta alta inestabilidad microsatelital (MSI), fenotipo con metilador de islas CpG (CIMP) presente y con BRAF mutado frecuentemente. Tiene baja alteración de número de copias somáticas (SCNA), infiltración inmune y peor pronóstico. Representa el 14% de los CRC. El CMS2 o canónico contribuyen al 37% de todos los subtipos de tumores. Estos tumores tienen SCNA alto, microsatélites estables, vía WNT & Myc activada alta expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con el gen TP53 mutado. El CMS3 o metabólico tiene un patrón genómico y epigenómico global con características mixtas. Alrededor del 30 % de los tumores son hipermutados, MSI moderada/baja y estado CIMP intermedio. Otro rasgo característico son las firmas metabólicas múltiples elevadas, la vía de señalización WNT/Myc moderadamente activada junto con KRAS mutado, PIK3CA e IGBP3 sobreexpresado. Un total del 13% de todos los tumores se clasificaron en este subtipo. El CMS4 o mesenquimal indica una regulación positiva destacada del gen involucrado en la transición EMT, la vía de remodelación de la matriz, la angiogénesis, la señalización de TGF $\beta$  y el sistema relacionado con la inflamación.<sup>22</sup>

### **Tratamiento**

Existen diferentes modalidades con diferentes respuestas. El mismo puede ser endoscópico, quirúrgico, u oncoespecífico con radioterapia o quimioterapia en sus diferentes modalidades.

Este se planifica en base a la localización y el estadio tumoral según la clasificación TNM que hace referencia a la estadificación de las fases de evolución del cáncer.

El tratamiento endoscópico se reserva a estadios muy precoces siendo en el resto el tratamiento quirúrgico y oncoespecífico de elección.<sup>23</sup>

Si bien la mayoría de los pacientes en nuestro medio se presentan con una enfermedad resecable al momento del diagnóstico (68%), estos son estadios avanzados de la enfermedad y casi el 33% de los pacientes sometidos a resección pretendidamente curativa recaerá con enfermedad recurrente secundaria o metástasis microscópicas ocultas no resecaadas. La terapia oncoespecífica con pretensión curativa se presenta en diferentes modalidades: neoadyuvancia, inducción y adyuvancia. Con respecto a la neoadyuvancia e inducción previas al tratamiento quirúrgico, se indica en pacientes de alto riesgo, estadio IV o con tumores de recto subperitoneal. Actualmente existe un aumento en el tratamiento neoadyuvante en pacientes estadio IIIb, sin embargo el mismo no es estandarizado. En relación a la terapia adyuvante, se indica a todo paciente con enfermedad en estadio III donde su riesgo de recurrencia se acerca al 50%, así como también para el estadio IV. Sin embargo, el papel de la terapia adyuvante en el CCR en estadio II es controversial y aproximadamente el 20 % de los pacientes con CC resecado recidivará. La quimioterapia adyuvante en pacientes en dicho estadio proporciona una mejora relativa en la supervivencia a 5 años que fue comparable a la observada en pacientes en estadio III (aproximadamente un 30 % de mejora relativa). Las recomendaciones actuales reservan la quimioterapia adyuvante para los cánceres de colon en estadio II de alto riesgo, que se definen por lesiones T4, <12 ganglios linfáticos extraídos, invasión linfovascular, obstrucción intestinal o perforación intestinal y mal diferenciados.<sup>23</sup>

Por otra parte, el mayor conocimiento molecular de la patología ha facilitando el comienzo del desarrollo de diferentes fármacos dirigidos a ciertas vías moleculares implicadas en el inicio y progresión del CCR. Los agentes dirigidos que se utilizan actualmente se pueden dividir en tres categorías: anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como cetuximab y panitumumab; anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como bevacizumab, aflibercept y ramucirumab; y finalmente los inhibidores de multikinásas como el regorafenib.<sup>24</sup>

El bevacizumab consiste en un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G humanizado dirigido contra el VEGF, que en condiciones normales cumple un rol importante en la angiogénesis. Se une de forma selectiva a VEGF impidiendo la unión del mismo a sus receptores específicos. Esto conduce a una reducción de la vascularización provocando una

disminución del crecimiento tumoral.<sup>25</sup> Su indicación es de primera o segunda línea, frente a un perfil molecular de KRAS o NRAS mutado y en pacientes con CCR metastásico se utiliza en combinación con poliquimioterapia asociado a los siguientes esquemas: FOLFOX (Ácido Folínico + 5 Fluorouracilo + Oxaliplatino), XELOX (Capecitabine + Oxaliplatino), FOLFIRI (Ácido folínico + 5-Fluorouracilo + Irinotecan), IFL (Irinotecan + 5-Fluorouracilo + Ácido folínico), XELIRI (Capecitabine + Irinotecan), Capecitabine, irinotecan dado que han demostrado prolongar la sobrevida de estos pacientes.<sup>26</sup>

Con respecto al Cetuximab es un antagonista del receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR). Este anticuerpo monoclonal quimérico reconoce y se une al dominio extracelular del EGFR con alta afinidad y lo bloquea, impidiendo de esta manera la auto-activación del mismo, disminuyendo así los factores que promueven la progresión tumoral, además de promover la inhibición del ciclo celular, y el aumento de la apoptosis, entre otros.<sup>27</sup> Se encuentra indicado de primera línea para el tratamiento del CCR izquierdo, metastásico, en tumores con sobreexpresión del EGFR y KRAS/NRAS salvaje, en combinación con planes de QT que contengan Irinotecan.<sup>26</sup>

Se ha reportado que los pacientes del grupo CMS 1 parecerían beneficiarse con el uso de inhibidores de checkpoints; los pertenecientes a CMS 2 mostrarían mayor respuesta a terapias con inhibidores EGFR, y los pacientes del CMS3 o metabólico, a terapia anti angiogénica (anti-VEGF), mientras que en el grupo CMS 4 ha sido descripta una buena respuesta a fármacos como el irinotecan.<sup>28</sup>

### **Justificación**

El CCR representa un importante problema de salud pública a nivel mundial dada su alta incidencia y mortalidad. Actualmente, Uruguay se posiciona como el país con mayor incidencia en Latinoamérica. El avance tecnológico y el estudio sobre la genética del CCR permitió elaborar en el año 2015 el consenso de sub clasificación molecular del CCR (CMS) en base a sus características genéticas y epigenéticas estableciendo cuatro subgrupos, esto ha permitido comenzar a diseñar distintos planes de tratamientos individualizados con el objetivo de favorecer el aumento en la sobrevida de los pacientes.

A nivel local, si bien recientemente se comenzó a utilizar la clasificación mencionada, éste será el primer estudio que buscará poner en evidencia si existen cambios en la táctica terapéutica teniendo en consideración el subtipo molecular en el CCR. Dicha investigación será de utilidad para evaluar la situación de nuestro país respecto a estándares internacionales.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

- Analizar la terapéutica oncoespecífica aplicada en los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Clínicas y si se aplica teniendo en cuenta la clasificación molecular en el periodo enero 2019- julio 2023.

### **Objetivos específicos**

- Describir la terapéutica aplicada según la clasificación molecular en el Hospital de Clínicas.
- Comparar las terapias aplicadas respecto a la evidencia científica disponible.
- Analizar consensos internacionales en relación a opciones terapéuticas según el grupo molecular y su aplicabilidad en nuestro país.

## **Metodología**

**Tipo y período de estudio:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en el cual se analizó la terapéutica aplicada a los pacientes diagnosticados con CCR que contaban con resultado de anatomía patológica en el Hospital de Clínicas en el período de enero de 2019 a julio del 2023.

**Población y muestra:** Con respecto a la población, se consideró a todos los pacientes diagnosticados con CCR asistidos en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” y clasificados previamente según subgrupo molecular en el periodo enero 2019- julio 2023. La muestra quedó conformada según se cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión:**

- Asistidos en el Hospital de Clínicas en el periodo comprendido entre enero 2019 – julio 2023.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal.
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente.
- Pacientes clasificados según subgrupo molecular del cáncer colorrectal.
- Pacientes con registro de tratamiento oncológico.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes sin información anatomopatológica ni estudios moleculares.

### **Variables:**

Se utilizó variables cualitativas (sexo, antecedente familiar de CCR, localización del tumor, estadio TNM, sub clasificación molecular, oportunidad quirurgica, tratamiento oncoespecifico, causas de no recibir tratamiento oncoespecifico, causas de recibir tratamiento oncoespecifico, tratamientos específicos para estadio IV metastásico) y cuantitativas (edad).

Los datos se recolectaron en Microsoft Excel donde se registraron las variables de interés del estudio.

La variable cuantitativa, se presentó de manera numérica mediante el cálculo de medias y desviaciones estándar. Gráficamente, se representó la información en un formato de gráficas de barras o columnas. Las variables cualitativas se organizaron en tablas de distribución, donde se incluyeron número de casos y frecuencia relativa porcentual. Estos datos se representan visualmente a través de gráficos de barras.

Para el análisis bivariado, se cruzó la variable subgrupo molecular según sexo, estadio TNM según clasificación molecular, y estadio TNM según tratamiento oncoespecifico. El análisis de

datos se llevó a cabo utilizando el software estadístico Epi Info. Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizó el test de Chi Cuadrado, pero como se trabajó con tablas de contingencia con valores de frecuencia muy pequeñas se aplicó el Test exacto de Fisher para obtener una mayor precisión; En el análisis bivariado, se entrecruzaron las variables “subgrupo molecular” con la variable “sexo”. Debido a la presencia de frecuencias reducidas en alguna de las celdas de la tabla de contingencia, se optó por utilizar el test exacto de Fisher para obtener resultados más precisos. Este análisis se llevó a cabo utilizando la plataforma de herramientas de análisis estadísticos SISA. El método estadístico empleado para la comparación de la variable “Terapia adyuvante” y “Terapia dirigida según grupo molecular” se llevó a cabo utilizando la plataforma de herramientas “Sample Size Calculators” con un nivel de significación del 5% y se calcularon los intervalos de confianza al 95% para las variables mencionadas anteriormente. Se dividió el tratamiento en 3 grupos: Tratamiento no dirigido (esquema clásico de quimioterapia), terapia dirigida según grupo molecular (esquema clásico de quimioterapia más Bevacizumab / Cetuximab) y sin tratamiento oncoespecífico.

Los datos recopilados se presentaron en forma de tablas, gráficos circulares y de barras.

Variable	Tipo	Dimensiones	Concepto	Operalización
Sexo	Cualitativa Dicotómica Nominal.		Características biológicas y fisiológicas que definen al individuo como hombre o mujer.	Masculino (M) Femenino (F)
Antecedentes familiares de CCR.	Cualitativa Dicotómica Nominal.		Presencia de familiares de primera línea que cuenten con diagnóstico de CCR.	Presente (P) Ausente (A)
Localización del tumor.	Cualitativa Dicotómica Nominal.		Sector del colon donde se topografía el tumor.	Colon derecho / ascendente. Colon izquierdo / descendente. Colon transversal. Recto. Sincrónico (+ de 1 localización).
Estadío TNM.	Cualitativa Nominal.		Sistema de estadificación del cáncer que toma en cuenta tamaño y extensión del tumor principal, su diseminación a ganglios linfáticos y presencia o ausencia de metástasis.	I II III IV
		T	Tamaño tumoral e invasión a estructuras adyacentes.	T1 T2 T3 T4
		N	Diseminación a ganglios linfáticos.	N0 N1 N2
		M	Presencia o ausencia de metástasis.	M0 M1
Sub clasificación molecular del CCR.	Cualitativa Dicotómica Nominal.		Sistema de clasificación basado en las características genéticas y epigenéticas del CCR.	CMS 1 CMS 2 CMS 3

				CMS 4 Indefinido
Edad al diagnóstico.	Cuantitativa Discreta.		Edad que tenía el paciente al momento de ser diagnosticado de CCR.	Mayores de 18 De 18 a 35 De 36 a 55 De 56 a 75 Mayores a 75
Oportunidad quirúrgica.	Cualitativa Nominal.		Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la cirugía.	Urgencia Coordinación No se opera
Tratamiento oncoespecífico adyuvante.	Cualitativa Nominal Dicotómica.		Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario.	Sí No
Causas de no recibir tratamiento oncoespecífico.	Cualitativa nominal.		Motivos por los que los pacientes no recibieron el tratamiento oncoespecífico.	Mal terreno Fallecido No requirió (Pertener al estadio TNM I; Pertener al estadio II con MSI) Abandonó Rechazó
Causa de recibir tratamiento oncoespecífico.	Cualitativa nominal.		Motivos por los que los pacientes recibieron el tratamiento oncoespecífico.	Pertener al estadio II sin MSI Pertener al estadio II de alto riesgo Pertener al estadio III Pertener al estadio IV (metastásico)
Tratamiento oncoespecífico adyuvante.	Cualitativa nominal.		Tratamiento oncoespecífico adyuvante.	Tratamiento A (QT esquema clásico SIN Bevacizumab/Cetuximab). Tratamiento B (QT esquema clásico CON Bevacizumab/Cetuximab). Sin tratamiento.

### **Recolección de datos:**

La técnica de recolección de datos consistió en la observación de las historias clínicas disponibles en la base de datos del Hospital de Clínicas. (Gestión Salud), en el Sistema de descripciones operatorias de ASSE y en la aplicación de Historias Clínicas Electrónicas Oncológicas (HCEO).

### **Plan de tabulación y análisis:**

Edad al diagnóstico (años)	Categorización	Causas de recibir tratamiento	Categorización	Estadio TNM	Categorización	Localización del tumor	Categorización
De 15 a 35	1	Pertener al estadio II sin MSI	1	I	1	Colon derecho / ascendente	1
De 36 a 55	2	Pertener al estadio II de alto riesgo	2	II	2	Colon izquierdo / descendente	2
De 56 a 75	3	Pertener al estadio III	3	III	3	Colon transverso	3
Mayores a 75	4	Pertener al estadio IV (metastásico)	4	IV	4	Recto	4
						Sincrónico (+ de 1 localización)	5

Sub Clasificación Molecular	Categorización	Causas de no recibir tratamiento onco-específico	Categorización	Oportunidad quirúrgica	Categorización	Sexo	Categorización
CMS 1	1	Mal terreno	1	Urgencia	1	Femenino	1
CMS 2	2	Fallecido	2	Coordinación	2	Masculino	2
CMS 3	3	No requirió	3	No se opera	3		
CMS 4	4	Abandonó	4				
Indefinido	5	Rechazó	5				

Tratamiento oncoespecífico adyuvante	Categorización	Tratamiento onco específico adyuvante	Categorización	Tratamiento neoadyuvancia	Categorización	Antecedente familiar de CCR	Categorización
Tratamiento A (QT esquema clásico SIN Bevacizumab/Cetuximab)	X	Presente	1	Presente	1	Si	1
Tratamiento B (QT esquema clásico CON Bevacizumab/Cetuximab)	Y	Ausente	2	Ausente	2	No	2
Sin tratamiento	Z						

### **Aspectos éticos**

La presente investigación se rigió sobre la normativa nacional vigente, el Decreto 158/019 sobre ética de la investigación en seres humanos, y la Ley de protección de datos N 18.331.

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

Por lo anteriormente expuesto, se solicitó una exención del consentimiento informado.

Dicha investigación fue aprobada por el comité de Ética del Hospital de Clínicas.

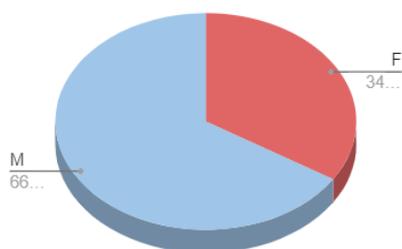
## Resultados

Se recabaron inicialmente 107 pacientes. De la totalidad, 54 no cumplieron con los criterios de inclusión por lo que fueron excluidos quedando con un N final de 53 pacientes. Las causas de exclusión se muestran en la tabla 1.

CAUSAS DE NO RECIBIR TTO	POBLACIÓN	%
Mal terreno	2	9,52%
Fallecido	1	4,76%
No requirió	14	66,67%
Abandonó	1	4,76%
Rechazó	3	14,29%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,00%</b>

**Tabla 1. Causas de exclusión del estudio.**

De los 53 pacientes estudiados, 18 eran del sexo femenino (34,0%) y 35 del sexo masculino (66%). Respecto a la edad, el rango de 15 a 35 años incluyó 3 pacientes (5,7%), de 36 a 55 años 12 pacientes (22,6%), de 56 a 75 años 29 pacientes (54,7%) mientras que los mayores a 75 años fueron 9 pacientes (17,0%). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 65 años.



**Gráfica 1. Distribución por sexo.**

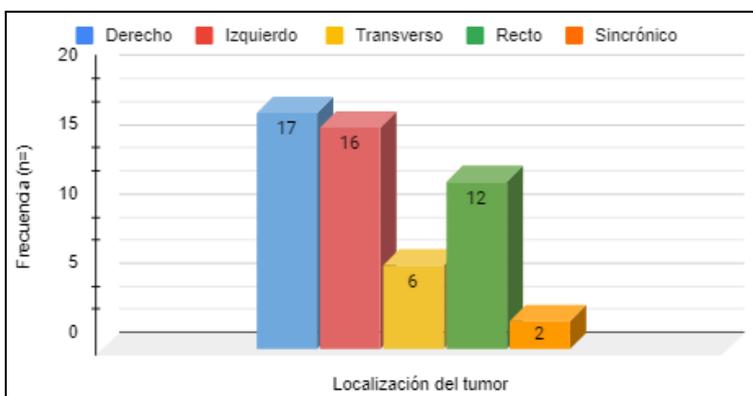
En cuanto a los antecedentes familiares de CCR, 49 individuos no presentaron (92,5%), mientras que 9 sí los presentaron (7,5%). Dentro de la totalidad de pacientes, 3 (5,6%) tenían síndrome genético conocido y uno de los pacientes presentaba síndrome de Lynch.

		Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)	Porcentaje Valido
<b>Edad</b>	De 15 a 35	3	5,7%	5,7%
	De 36 a 55	12	22,6%	22,6%
	De 56 a 75	29	54,7%	54,7%
	Mayores de 75	9	17,0%	17,0%
<b>Sexo</b>	F	18	34,0%	34,0%
	M	35	66,0%	66,0%
<b>Antecedentes de CCR</b>	Sí	4	7,5%	7,5%
	No	49	92,5%	92,5%

**Tabla 2. Datos epidemiológicos.**

La oportunidad quirúrgica de coordinación correspondió a 42 casos (79,2%), mientras que en 11 casos (20,8%) se realizó una intervención quirúrgica de urgencia.

La topografía de los tumores mostró que 34 casos (64,1%) correspondieron a tumores localizados del lado izquierdo, incluyendo tumores del colon transverso y recto. Si se analiza individualmente, los tumores topografiados en el colon derecho correspondieron a 17 casos (31,1%), los tumores topografiados en el colon izquierdo a 16 casos (30,2%), en el colon transverso 6 casos (1,3%), en el recto a 12 casos (22,6%) y se evidenció CCR sincrónico en 1 solo caso (3,8%).



**Gráfico 2. Localización del tumor.**

En cuanto al estadio TNM, 3 pacientes estaban en estadio 1 (5,7%), 20 pacientes en estadio 2 (37,7%), 10 pacientes en estadio 3 (18,9%) y 20 en estadio 4 (37,7%).

		Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)	Porcentaje Valido
Oportunidad quirúrgica	Urgencia	11	20,8%	20,8%
	Coordinación	42	79,2%	79,2%
Localización del tumor	Derecho	17	32,1%	32,1%
	Izquierdo	16	30,2%	30,2%
	Transverso	6	11,3%	11,3%
	Recto	12	22,6%	22,6%
	Sincrónico	2	3,8%	3,8%
TNM	I	3	5,7%	5,7%
	II	20	37,7%	37,7%
	III	10	18,9%	18,9%
	IV	20	37,7%	37,7%

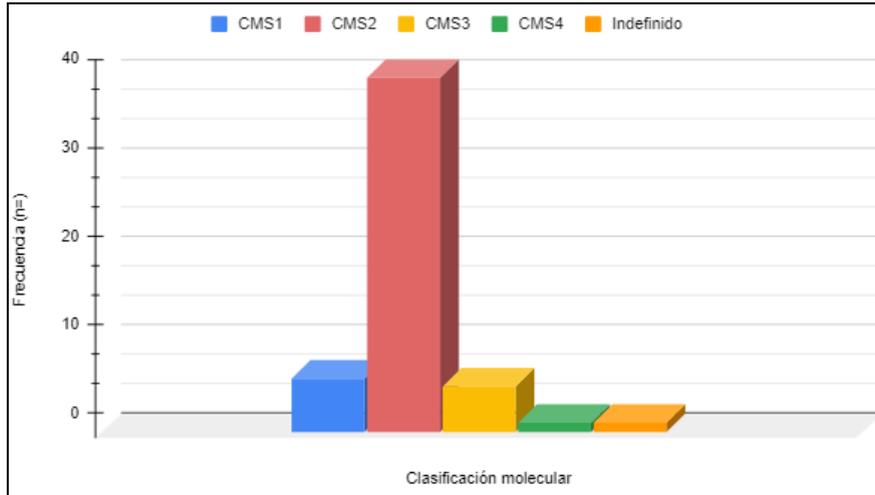
**Tabla 3. Oportunidad quirúrgica, localización del tumor y TNM.**

En relación a la clasificación molecular, el grupo más frecuente correspondió al CMS2 con 40 pacientes (75,5%) seguido por el CMS1 con 6 pacientes (11,3%). El CMS3 y el CMS4 presentaron 5 y 1 pacientes (9,4% y 1,9%) respectivamente. 1 paciente (1%) correspondió al

grupo de indefinidos.

		Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)	Porcentaje Valido
Clasificación molecular	CMS1	6	11,3%	11,3%
	CMS2	40	75,5%	75,5%
	CMS3	5	9,4%	9,4%
	CMS4	1	1,9%	1,9%
	Indefinido	1	1,9%	1,9%

**Tabla 4. Clasificación molecular.**

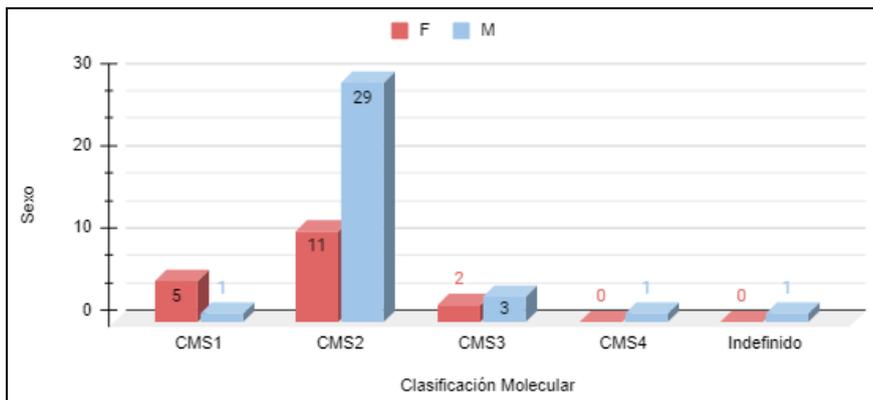


**Gráfico 3. Clasificación molecular.**

Al analizar las variables en su conjunto, en cuanto al grupo molecular y al sexo, el grupo CMS1 presentó 5 pacientes del sexo femenino y 1 paciente del sexo masculino, el CMS2 11 pacientes del sexo femenino y 29 del sexo masculino, el CMS3 2 pacientes del sexo femenino y 1 paciente del sexo masculino, mientras que el CMS4 no presentó ningún paciente de sexo femenino y 1 paciente de sexo masculino. Solo 1 paciente masculino (1,9%) fue de grupo indefinido.

		Sexo			
		F	M	Total	Total (%)
Clasificación Molecular	CMS1	5	1	6	11,3%
	CMS2	11	29	40	75,5%
	CMS3	2	3	5	9,4%
	CMS4	0	1	1	1,9%
	Indefinido	0	1	1	1,9%
	<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>53</b>	<b>100,0%</b>

**Tabla 5. Sexo y clasificación molecular.**



**Gráfico 4. Sexo en función de la clasificación molecular.**

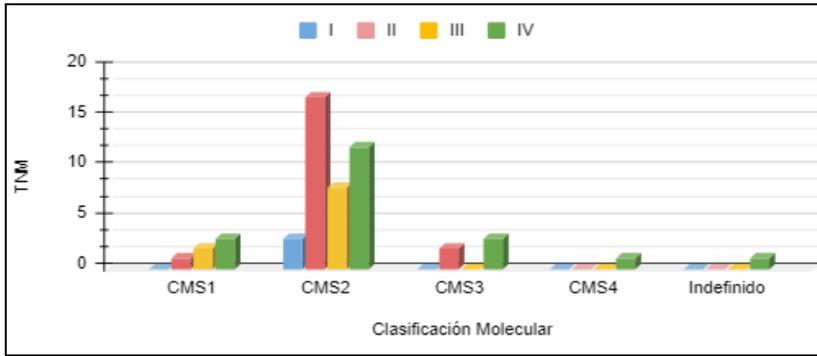
Se entrecruzaron ambas variables mediante un test exacto de Fisher para evaluar si existía relación entre las mismas y se observó que los valores de la tabla de contingencia arrojaron un valor de p de 0.03925. Considerando el nivel de significación previamente definido (0,05), se concluye que hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula, en favor de la hipótesis alternativa, existiendo asociación significativa entre el grupo molecular y el sexo.

Con respecto al análisis del grupo molecular según estadio oncológico, no es posible realizar una comparación por grupos dado el bajo N de la muestra. Sin embargo, se muestra en la tabla 6 la distribución según estadio tumoral y clasificación molecular.

		TNM					
		I	II	III	IV	Total	Total (%)
Clasificación Molecular	CMS1	0	1	2	3	6	11,3%
	CMS2	3	17	8	12	40	75,5%
	CMS3	0	2	0	3	5	9,4%
	CMS4	0	0	0	1	1	1,9%
	Indefinido	0	0	0	1	1	1,9%
	Total	3	20	10	20	53	100,0%

**Tabla 6. Clasificación molecular según TNM.**

Dentro del grupo CMS2 que resultó el más frecuente de la muestra, se encontró que un 42,5% fue diagnosticado en el estadio TNM 2, seguido de un 30% en TNM 4, 20% en TNM 3 y un 7,5% en TNM 1.

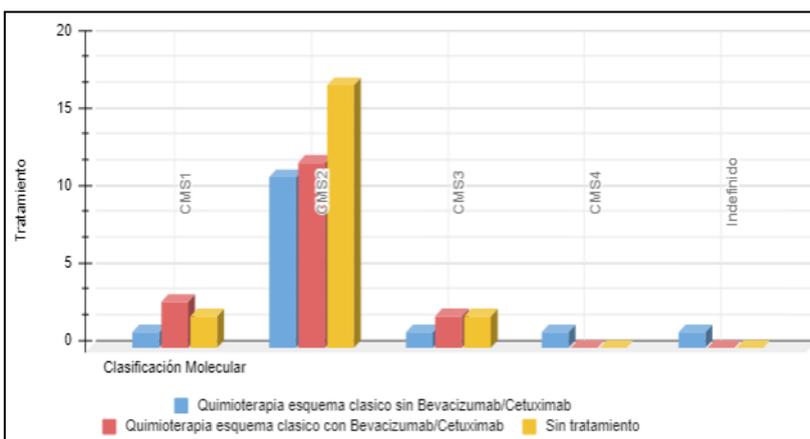


**Gráfico 5. TNM en función de la clasificación molecular.**

En cuanto al grupo molecular y el tratamiento recibido, se observó una predominancia de 39,6% pertenecientes al grupo “Sin tratamiento”, seguido de un 32,1% pertenecientes al “Quimioterapia esquema clásico con Bevacizumab/Cetuximab” y un 28,3% correspondiente al grupo “Quimioterapia esquema clásico sin Bevacizumab/Cetuximab”.

		Tratamiento			
		Quimioterapia esquema clasico sin Bevacizumab/Cetuximab	Quimioterapia esquema clasico con Bevacizumab/Cetuximab	Sin tratamiento	Total
Clasificación Molecular	CMS1	1	3	2	6
	CMS2	11	12	17	40
	CMS3	1	2	2	5
	CMS4	1	0	0	1
	Indefinido	1	0	0	1
<b>Total</b>		<b>15</b>	<b>17</b>	<b>21</b>	<b>53</b>

**Tabla 6. Tratamiento y clasificación molecular.**

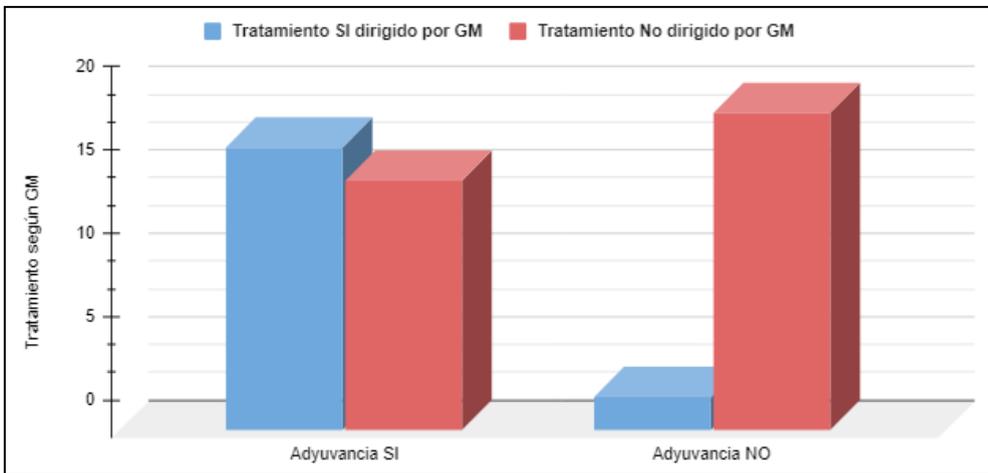


**Gráfico 6. Tratamiento en función de la Clasificación Molecular.**

En cuanto a las variables grupo molecular y tratamiento dirigido, del total de la población un 35,85% obtuvo un tratamiento dirigido según el grupo molecular con un IC [23,1% - 50,2%] al 95%.

		Dirigido por GM		Total
		Sí	No	
Adyuvancia	Sí	17(32,08%)	15(28,30%)	32(60,4%)
	No	2(3,77%)	19(35,85%)	21(39,6%)
	Total	19(35,85%)	34(64,15%)	53(100%)

**Tabla 7. Adyuvancia y Tratamiento Dirigido según Grupo Molecular.**



**Gráfico 7. Tratamiento dirigido por Grupo Molecular**

Dentro de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (60,4%), en un 32,08 % de los casos su tratamiento fue dirigido por el grupo molecular, mientras que un 28,30% no recibió una terapia dirigida por grupo molecular. En cuanto a los pacientes que no recibieron adyuvancia (39,6%), un 3,77 % recibieron terapia dirigida, mientras que un 35,85% no recibieron terapia dirigida.

## **Discusión**

Respecto a las características epidemiológicas, se evidenció mayor prevalencia en el sexo masculino que correspondió a 35 pacientes (66%), concordante con los datos epidemiológicos conocidos tanto a nivel mundial como en nuestro país.<sup>3</sup>

La edad al diagnóstico con mayor frecuencia fue en la franja etaria entre los 56 a 75 años (54,7%), apoyando los datos nacionales, que indican que la mitad de los diagnósticos se realizan en personas de entre 50 y 74 años.<sup>3</sup> A su vez, si se agrega la tercer franja (mayores de 75 años) se obtienen  $\frac{2}{3}$  del total de la muestra, evidenciando que la incidencia de esta patología se incrementa conforme aumenta la edad. A pesar de esto, un 28% de los pacientes resultaron menores de 55 años, porcentaje no despreciable vinculado al cambio epidemiológico que está transitando esta patología, donde se observa en los últimos años un progresivo aumento del diagnóstico a edades cada vez más tempranas, hecho que podría, según la literatura, estar en relación a factores socioculturales, estilos de vida, dietas altas en carnes rojas procesadas, azúcares refinados y bajo aporte de fibras, así como también el sedentarismo y el consumo de alcohol y tabaco.<sup>5</sup> Este cambio epidemiológico ha sido motivo de investigación en los últimos años dado el gran impacto que conlleva en los sistemas de salud, condicionando un peor pronóstico en este grupo etario.<sup>29</sup>

Por otra parte, el análisis de los antecedentes familiares de la enfermedad muestra que la mayoría no tenía antecedentes familiares. Si bien existen diferencias entre las fuentes bibliográficas en cuanto a la prevalencia de los cánceres esporádicos y los vinculados a un componente genético, está bien establecido que la amplia mayoría se corresponde a los del tipo esporádico. Una revisión de Venegas y cols. reportó que los casos esporádicos correspondieron a un 80% mientras que aquellos relacionados a un componente heredofamiliar representan entre un 20 a 25%.<sup>30</sup> Los resultados obtenidos en dicho estudio son muy similares a los de la presente investigación que muestran claramente la ausencia de antecedentes familiares en la mayoría de la muestra analizada, mientras que entre aquellos que refieren algún antecedente podrían eventualmente formar parte del grupo minoritario heredofamiliar.

El análisis realizado de los grupos moleculares mostró una clara prevalencia del grupo CMS2 obteniendo un 75,5% del total de los pacientes. Diversos estudios realizados a nivel internacional apoyan estos datos, tal como la investigación realizada en el año 2017 en Chile

dónde se caracterizó una muestra de 53 pacientes utilizando la clasificación molecular, en la cual el CMS2 predominó sobre el resto con un 31% del total.<sup>21</sup> Por otro lado, en el año 2018 en Países Bajos, se llevó a cabo una investigación donde se analizaron 48 pacientes. De estos, 15 pertenecieron al grupo CMS2, siendo este el más frecuente de la muestra.<sup>30</sup>

A nivel local, el estudio realizado en el Hospital de Clínicas en el año 2022 realizó la clasificación molecular de un grupo de 52 pacientes y encontró que el CMS2 representó el 80,8%, seguido por el CMS1 con un 11,5%.<sup>31</sup> Todos estos datos muestran concordancia con la presente investigación realizada en nuestro medio que cuenta con resultados muy similares.

En cuanto al grupo molecular y el sexo, se encontró que existe una asociación significativa entre estos, lo que indica que el sexo condiciona la pertenencia a un determinado grupo. Si se analizan los datos, el CMS2 tiene un predominio del sexo masculino con una relación cercana a 3 a 1 mientras que en el CMS1 predominan las mujeres con una relación 5 a 1. La literatura referente a caracterizaciones realizadas en otros países apoyan estos datos, con mayor frecuencia del sexo masculino en el CMS2 y del femenino en el CMS1<sup>21</sup>, así como el único estudio a nivel local que encontró predominancia masculina en CMS2 mientras que en CMS1 solo se encontraron pacientes del sexo femenino.<sup>31</sup>

En consideración a la asociación entre la clasificación molecular y el tratamiento, 19 pacientes (35,8%) recibieron tratamiento dirigido según su grupo molecular. La gran heterogeneidad tumoral a nivel genético genera que se presenten respuestas variables a las diferentes terapéuticas, existiendo pacientes que presentan eficacia disminuida a algunas de las mismas, lo que evidencia la gran relevancia de conocer el grupo molecular del paciente para permitir realizar una terapia dirigida.<sup>32</sup> En este sentido, se ha demostrado que la presencia de mutaciones de RAS y BRAF condicionan una peor respuesta a las terapias anti EGFR como Panitumumab o Cetuximab, siendo preferencial el uso de antiangiogénicos tales como Bevacizumab; mientras que la ausencia de mutaciones KRAS muestra una mejor respuesta a anticuerpos monoclonales anti-EGFR.<sup>9,33,34</sup>

En los resultados obtenidos en la investigación, se observó que dos pacientes pertenecientes al estadio II no tuvieron indicación de terapia adyuvante, debido a que su resultado a nivel molecular arrojó MSI. La literatura reporta que la presencia de MSI se ha asociado a un mejor pronóstico.<sup>9</sup> Esto tiene implicancias terapéuticas al momento de indicar adyuvancia en dicho

estadío, si bien existe controversia, se reserva para los que son estables desde el punto de vista microsatelital.<sup>23</sup> En este sentido, Sargent et al realizó un estudio retrospectivo que llegó a la conclusión de que la administración de la misma no tiene ventajas e incluso podría ser perjudicial para los pacientes que presentan MSI en este estadío.<sup>35,36</sup>

Por otra parte, si se analiza la cantidad de pacientes que recibieron tratamiento dirigido con esquema clásico y anticuerpos monoclonales (Cetuximab o Bevacizumab), los mismos correspondieron a 17 pacientes del total de los que obtuvieron terapia dirigida según su grupo molecular. Es importante mencionar en consideración a esto, que previo a la última actualización de la Normativa del Fondo Nacional de Recursos realizada en diciembre de 2022, únicamente se podía acceder a esta medicación por recurso de amparo. Actualmente, existen criterios de inclusión y exclusión, permitiendo facilitar el acceso a dichos tratamientos dirigidos.<sup>26</sup>

En el último tiempo y siguiendo el lineamiento sobre el avance de los tratamientos dirigidos, en Estados Unidos y Europa surge la medicación anti PD/1 conformada por anticuerpos monoclonales que actúan inhibiendo los puntos de control inmunitarios. Fue aprobado para pacientes con CCR clasificados con grupo molecular I que cuentan con alta MSI y deficiencia para reparar mutaciones en el ADN (dMMR). En Uruguay al día de hoy, únicamente se puede acceder por recurso de amparo.<sup>37,38</sup>

Finalmente, es relevante destacar la pérdida de aproximadamente el 50% de los pacientes a causa de no poder acceder a las historias clínicas completas, la cual supuso el segundo motivo más frecuente de exclusión. La razón es la existencia de un problema a la hora de registrar las mismas por parte del Sistema de Salud, lo que genera un gran impacto en el N final, por lo que sería pertinente el desarrollo de estudios posteriores que logren contar con una muestra de mayor tamaño.

### **Conclusiones y perspectivas**

Actualmente, en la práctica clínica existe una gran variedad de terapias oncoespecíficas para el tratamiento del CCR. La clasificación molecular realizada en 2015 se presenta como una valiosa herramienta al momento de realizar la toma de decisiones terapéuticas, dado que la respuesta a los tratamientos dirigidos se encuentra en estrecha relación con las diversas vías moleculares, las cuales varían en función al subgrupo del paciente condicionando su respuesta a la misma, lo cual impacta en la sobrevida. La importancia del estudio molecular radica en la posibilidad de identificar el tratamiento más adecuado, permitiendo su individualización.

Los resultados obtenidos en la investigación en cuanto al tratamiento dirigido evidenciaron que un 35,85% de la muestra se le indicó terapia dirigida, estos datos constituyen una cifra significativa considerando la reciente implementación de la clasificación molecular. El mayor nivel de avance tecnológico en países desarrollados ha permitido una mejor accesibilidad en la aplicación de la biología molecular en comparación con nuestra región. A pesar de esto, Uruguay ha comenzado a implementar estos avances de manera positiva contribuyendo al conocimiento y al manejo terapéutico, siendo fundamental continuar avanzando en esta línea para que se pueda lograr una mayor aplicación a futuro.

El presente estudio puede ser utilizado como modelo para la realización de nuevas investigaciones e incentivar a que otros centros de salud puedan aplicar la clasificación molecular y lograr de esa forma brindar una terapia más centrada en el paciente.

## **Referencias bibliográficas**

1. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* junio de 2022;36(3):393-414.
2. Li N, Lu B, Luo C, Cai J, Lu M, Zhang Y, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: A comparison among China, Europe, and northern America. *Cancer Lett.* diciembre de 2021;522:255-68.
3. Guía para el tamizaje del cáncer colo-rectal.pdf [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. 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>
4. RESUMENES ESTADÍSTICOS para los cánceres más frecuentes. [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/RESUMENES-ESTADISTICOS-para-los-canceres-mas-frecuentes--uc264>
5. Musetti C, Garau M, Alonso R, Piñeros M, Soerjomataram I, Barrios E. Colorectal Cancer in Young and Older Adults in Uruguay: Changes in Recent Incidence and Mortality Trends. *Int J Environ Res Public Health.* 3 de agosto de 2021;18(15):8232.
6. Reich M, Buki LP. Colorectal cancer screening in Uruguay: current assessment and roadmap for the future. *Psicol Reflex E Crítica Rev Semest Dep Psicol UFRGS.* 29 de junio de 2021;34:20.
7. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res.* agosto de 2018;11(4):264-73.
8. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* enero de 2010;53(1):57-64.
9. Humberto Afanador C, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón CM. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. *Biomédica.* 1 de mayo de 2022;42(Suppl 1):154-71.
10. Formas hereditarias de cáncer colorrectal [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570516301765>
11. Síndrome de Lynch [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12282/sindrome-de-lynch>
12. Kohen S, Hernández N, Ono A. Poliposis adenomatosa familiar: Presentación de un caso clínico. *Rev Médica Urug.* agosto de 2003;19(2):178-81.
13. Aproximación al cáncer colorrectal familiar [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570509005780>
14. Dhillon AS, Ibraheim H, Green S, Suzuki N, Thomas-Gibson S, Wilson A. Curriculum review: serrated lesions of the colorectum. *Frontline Gastroenterol.* 5 de junio de 2019;11(3):243-8.
15. Mulder JW, Offerhaus GJ, de Feyter EP, Floyd JJ, Kern SE, Vogelstein B, et al. The relationship of quantitative nuclear morphology to molecular genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *Am J Pathol.* octubre de

- 1992;141(4):797-804.
16. Vacante M, Ciuni R, Basile F, Biondi A. Gut Microbiota and Colorectal Cancer Development: A Closer Look to the Adenoma-Carcinoma Sequence. *Biomedicines*. 10 de noviembre de 2020;8(11):489.
  17. Clara Ivet Juárez Vazquez; Mónica Alejandra Rosales Reynoso. *Cáncer colorrectal (CCR): Alteraciones genéticas y moleculares*. Scielo. 2014;
  18. Rúa, K. A. P., & Peña, C. M. M. *Bases moleculares del cáncer colorrectal*. Iatreia. 2012;
  19. Jover R, Payá A. Inestabilidad de microsatélites en el cáncer colorrectal: concepto, métodos de detección y utilidad clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de diciembre de 2003;26(10):656-63.
  20. de Miguel TF. Características diferenciales de las principales vías de carcinogénesis en el cáncer colorrectal de aparición precoz según su localización.
  21. Wielandt AM, Villarroel C, Hurtado C, Simian D, Zamorano D, Martínez M, et al. Caracterización de pacientes con cáncer colorrectal esporádico basado en la nueva subclasificación molecular de consenso. *Rev Médica Chile*. abril de 2017;145(4):419-30.
  22. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. noviembre de 2015;21(11):1350-6.
  23. Feig BW, Ching CD, M. D. Anderson Cancer Center, editores. *The MD Anderson surgical oncology handbook*. Sixth edition. Philadelphia Baltimore New York London: Wolters Kluwer; 2019. 697 p.
  24. El Bali M, Bakkach J, Bennani Mechita M. *Colorectal Cancer: From Genetic Landscape to Targeted Therapy*. Yuchi A, editor. *J Oncol*. 6 de julio de 2021;2021:1-17.
  25. Rubiano JA, Garrido A, Castillo JS. Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. *Rev Colomb Cancerol*. diciembre de 2012;16(4):227-33.
  26. n\_trat\_cancolorrectal.pdf [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n\\_trat\\_cancolorrectal.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_trat_cancolorrectal.pdf)
  27. Russo V. PUESTA A PUNTO Y VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SNAPSHOT PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN LOS ONCOGENES KRAS Y NRAS.
  28. González M. J, Valenzuela T. G, Ahumada O. M, Barajas B. O, Marcelain C. K. Clasificación molecular del cáncer colorrectal, su impacto pronóstico y terapéutico: un paso crucial hacia la medicina personalizada. *Rev Hosp Clínico Univ Chile* [Internet]. 27 de febrero de 2020 [citado 25 de mayo de 2023];31(3). Disponible en: <https://revistahospitalclinico.uchile.cl/index.php/RHCUC/article/view/69859>
  29. Laudanno OMO. [Colorectal cancer in young people]. *Medicina (Mex)*. 2022;82(2):289-91.
  30. Vanegas Moreno, D. P., Ramírez López, L. X., Limas Solano, L. M., Pedraza Bernal, A. M., & Monroy Díaz, Á. L. Factores asociados a cáncer colorrectal. *Rev Médica Risaralda*. 2020;
  31. Giulianna Cura, Jonathan De León, Noelia Ferreira, Mariana Frizzi, Leandro Martínez ; Katerine Pintado; Giulianna Cura 1, Jonathan De León 1, et al. Clasificación molecular del cáncer colorrectal en pacientes del Hospital de Clínicas durante el periodo de 2019-2022 [Internet]. 1.ª ed. Montevideo; 2022. Disponible en: [file:///C:/Users/Usuario/Desktop/G70-2022%20%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Desktop/G70-2022%20%20(1).pdf)
  32. Blanco-Calvo M, Concha Á, Figueroa A, Garrido F, Valladares-Ayerbes M. Colorectal Cancer Classification and Cell Heterogeneity: A Systems Oncology Approach. *Int J Mol Sci*. 15 de junio de 2015;16(12):13610-32.
  33. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, et al. Mutant KRAS Codon 12 and 13 Alleles in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Assessment As Prognostic and Predictive Biomarkers of Response to Panitumumab. *J Clin Oncol*. 20 de febrero de 2013;31(6):759-65.

34. Cardone C, De Stefano A, Rosati G, Cassata A, Silvestro L, Borrelli M, et al. Regorafenib monotherapy as second-line treatment of patients with RAS-mutant advanced colorectal cancer (STREAM): an academic, multicenter, single-arm, two-stage, phase II study. *ESMO Open*. 1 de febrero de 2023;8(1):100748.
35. Perea J. Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? *REV ESP ENFERM DIG*. 2011;103.
36. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. marzo de 2010;7(3):153-62.
37. Núñez CDB, Sanz EG. NUEVOS TRATAMIENTOS ANTI-PD1 EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.
38. Bloqueo de PD-1 en la reparación de desajustes: cáncer de recto localmente avanzado y deficiente | *NEJM* [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2201445>

## **Agradecimientos**

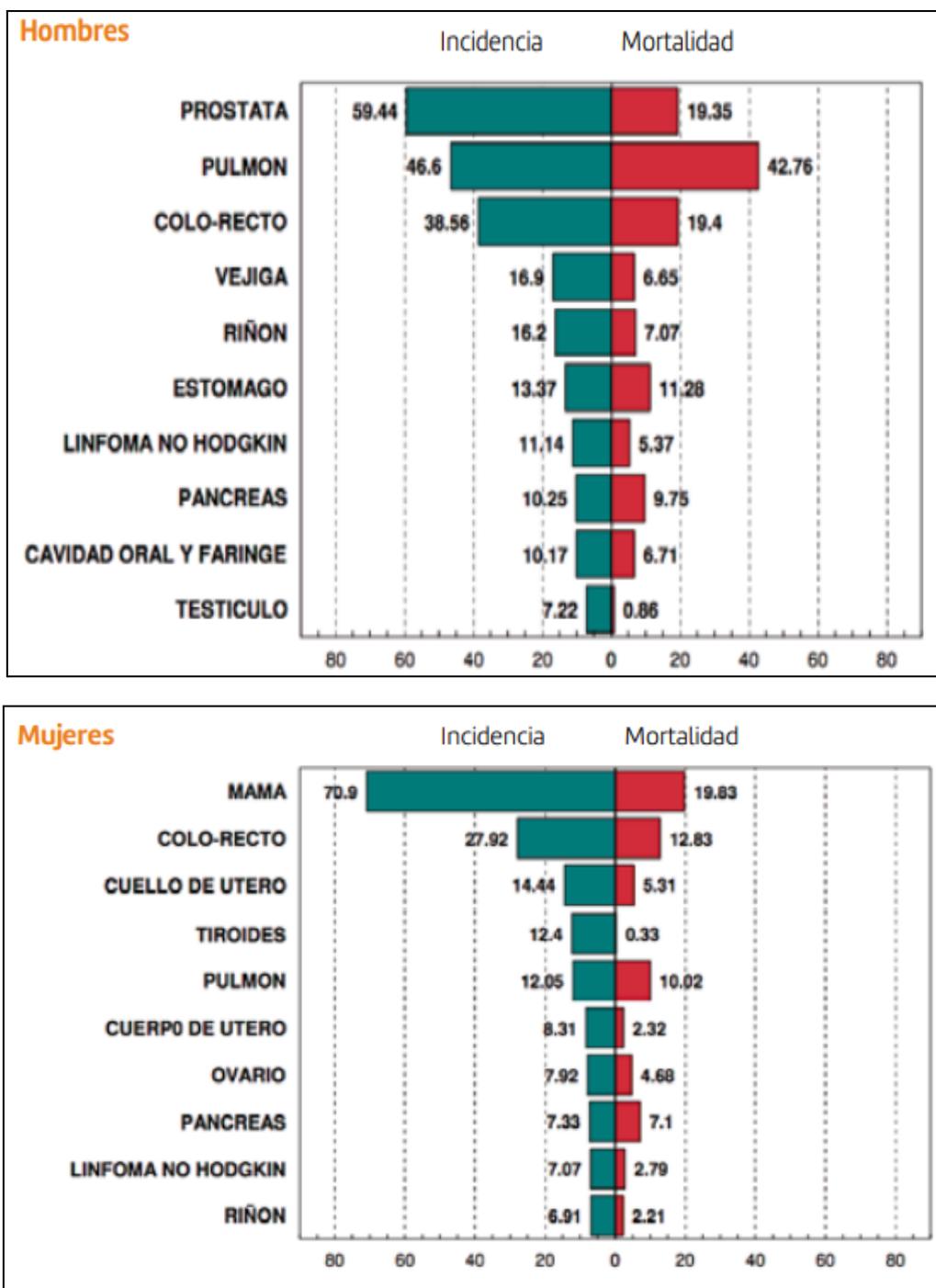
En esta instancia, en nombre de todos los estudiantes integrantes de la investigación, agradecemos a los orientadores Dr. Carlos Barberousse, Dr. Edward Delgado y Dra. Lucía Fernández, por el acompañamiento brindado durante este proceso. Destacamos la dedicación y el apoyo en el año transcurrido, la dirección del proyecto y el respeto por las ideas brindadas. Entendemos que un trabajo de investigación siempre es producto de un conjunto de esfuerzos correspondientes a varias personas con un objetivo en común.

Agradecemos también a la Clínica Quirúrgica "A" del Hospital de Clínicas por permitirnos hacer uso de sus instalaciones en todo momento, brindarnos apoyo informático, y reconocemos la confianza otorgada por el servicio de Oncología al autorizar el acceso a las historias clínicas de los pacientes estudiados, así como también destacar la responsabilidad por parte del mismo para lograr la obtención de datos que eran de gran utilidad para la investigación y que muchas veces eran de difícil acceso.

Hacemos especial mención al departamento de Bioética y de Métodos Cuantitativos, por la oportunidad de contar con asesorías, espacios que fueron de gran utilidad para poder llevar a cabo esta investigación.

## Anexos

### Anexo 1



Cáncer en Uruguay, principales localizaciones 2010-2014. Hombres y mujeres. (Fuente: Registro Nacional del Cáncer, CHLCC). Extraído de: Guía de práctica clínica para el tamizaje del cáncer colorrectal - MSP 2018.