

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



“PATRÓN DE EXPRESIÓN DE MTOR EN CARCINOMA COLORRECTAL”

POR

DR. LUIS MARIO COLÍN LUGO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**MONTERREY, N.L, MÉXICO
DICIEMBRE 2025**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



“PATRÓN DE EXPRESIÓN DE MTOR EN CARCINOMA COLORRECTAL”

POR

DR. LUIS MARIO COLÍN LUGO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**


DIRECTOR: DR. MED. JUAN PABLO FLORES GUTIÉRREZ

CODIRECTOR: DR. RODOLFO FRANCO MÁRQUEZ


MONTERREY, N.L, MÉXICO
DICIEMBRE 2025

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA
"PATRÓN DE EXPRESIÓN DE MTOR EN CARCINOMA COLORRECTAL"

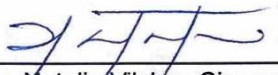
Aprobación de Tesis



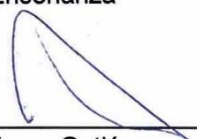
Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Director de tesis




Dr. Rodolfo Franco Márquez
Codirector de tesis



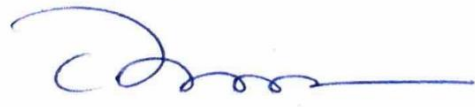
Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coordinadora de Enseñanza



Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefa del Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

"PATRÓN DE EXPRESIÓN DE MTOR EN CARCINOMA COLORRECTAL"

PRESENTADA POR:

DR. LUIS MARIO COLÍN LUGO

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA
PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ
ELEUTERIO GONZÁLEZ", BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. MED JUAN PABLO
FLORES GUTIÉRREZ Y LA CODIRECCIÓN DEL DR. RODOLFO FRANCO
MÁRQUEZ.



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefa del Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología

DICIEMBRE 2025

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por todo su apoyo durante mi formación.

A mis amigos, por estar siempre.

A mis profesores por todo su tiempo y dedicación en mi enseñanza.

A mis compañeros de residencia de quienes aprendí mucho, en especial a mis compañeras de generación que siempre fueron un ejemplo a seguir.

A todo el personal técnico y de laboratorio, por hacer posible este trabajo.

Contenido

1.	RESUMEN	1
1.1.	Introducción	1
1.2.	Material y métodos	1
1.3.	Resultados	2
1.4.	Conclusión	2
2.	MARCO TEÓRICO	3
2.1.	CARCINOMA COLORRECTAL	3
2.1.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2.1.2.	ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS	3
2.2.	VÍA PI3K-AKT-MTOR.	5
3.	JUSTIFICACIÓN	9
4.	HIPÓTESIS	10
5.	OBJETIVOS.....	11
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	12
6.1.	TIPO DE ESTUDIO	12
6.2.	LUGAR DE TRABAJO.....	12
6.3.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	12
6.4.	POBLACIÓN.....	13
6.5.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	13
6.6.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
6.7.	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	13
6.8.	VARIABLES.....	13
6.9.	PROCESAMIENTO	14
6.10.	ANÁLISIS.....	15
6.11.	PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	16
7.	RESULTADOS	16
7.1.	Lateralidad y edad.	16

7.2.	Grado histológico.	20
7.3.	Estadio patológico.	22
8.	DISCUSIÓN	24
9.	CONCLUSIONES.....	27
10.	BIBLIOGRAFÍA	29

Lista de abreviaturas

mTOR.....	Diana de rapamicina en mamíferos.
PI3K.....	Fosfatidilinositol 3-quinasa
AKT.....	Proteína quinasa B
TSC.....	Complejo de esclerosis tuberosa.
Rheb.....	Homólogo de ras enriquecido en cerebro.
EGFR.....	Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Lista de tablas

Tabla 1...Variables.....	14
Tabla 2...Tabla de distribución mayores y menores.....	18
Tabla 3...Tabla de distribución de expresión por edad.....	19
Tabla 4...Tabla de distribución de expresión por lateralidad.....	19
Tabla 5...Regresión logística binaria grado histológico.....	21
Tabla 6... Expresión del anticuerpo según estadio patológico.....	22
Tabla 7...Regresión logística binaria estadio patológico.....	24

Lista de figuras.

Figura 1...Subtipos moleculares.....	5
Figura 2...Porcentajes por edades y lateralidad.....	17
Figura 3...Distribución de positivos por grupos.....	17
Figura 4...Expresión del anticuerpo según el grado histológico...	20
Figura 5...Expresión del anticuerpo según estadio patológico.....	23

1. RESUMEN

1.1.Introducción

El carcinoma colorrectal es el cáncer más común en el sistema digestivo, a su vez es el segundo cáncer más común en mujeres y el tercero más común en hombres. En México, el cáncer de colon y recto es la principal causa de mortalidad por tumores malignos. Las alteraciones genéticas frecuentes en cáncer colorrectal, como mutaciones en PIK3CA, la pérdida de función de PTEN y la activación constitutiva de AKT, conllevan a la activación sostenida de ambas mTORC1 y mTORC2, la vía mTOR ha surgido como un blanco prometedor en el contexto del carcinoma colorrectal en forma de monoterapia o en combinación con quimioterapia tradicional y terapias dirigidas.

1.2.Material y métodos

Se realizó una búsqueda en el sistema de almacenamiento local del departamento de patología del hospital universitario (PATHOX) para buscar todos los casos de resecciones de pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal durante el periodo 2019 – 2025, se dividieron por casos mayores y menores de 50 años, por lateralidad (izquierdo y derecho), grado histológico y estadio patológico, se realizaron microarrays a los cuales se les realizó hematoxilina y eosina y mTOR por inmunohistoquímica, se evaluó su expresión y se realizaron pruebas estadísticas.

1.3.Resultados

En este estudio se encontró una tendencia a la sobreexpresión en pacientes menores de 50 años (OR 0.70) y en lateralidad izquierda (OR: 1.59) sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos. No se evidenció una asociación entre el grado histológico y el estadio patológico con la sobreexpresión de mTOR por medio de inmunohistoquímica.

1.4.Conclusión

En este estudio, se evaluó la expresión inmunohistoquímica de mTOR en una cohorte de carcinoma colorrectal con el objetivo de determinar la frecuencia de la expresión de esta proteína y su relación con variables clínicas y patológicas. Se encontró una proporción de casos con tinciones positivas para mTOR; se encontró que la expresión de mTOR no se asoció de forma estadísticamente significativa con el grado histológico ni con el estadio patológico según los análisis bivariados y los modelos de regresión logística. De manera descriptiva, se observó que la positividad fue más frecuente en tumores del colon izquierdo y en pacientes menores de 50 años, lo cual concuerda con los resultados de otros estudios similares recientes. La falta de significancia estadística podría deberse a los problemas con la metodología empleada, tales como el pequeño tamaño muestral y la baja frecuencia de positividad. En conjunto, estos resultados proporcionan datos relevantes sobre la expresión de mTOR en el carcinoma colorrectal en nuestra población y respaldan la necesidad de estudios con mayor

poder estadístico y enfoques moleculares en el futuro para definir su valor pronóstico y terapéutico.

2. MARCO TEÓRICO

2.1.CARCINOMA COLORRECTAL

2.1.1.EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma colorrectal es el carcinoma más común en el sistema digestivo, así mismo es el segundo tipo de cáncer más común en personas del sexo femenino y el tercer tipo más común en personas del sexo masculino. La incidencia varía, presentando tasas más altas en países desarrollados.

La incidencia del carcinoma colorrectal en países de ingresos bajos y medios está en aumento, a diferencia de los países con tasas de ingresos altos en donde la incidencia ha permanecido estable o en deceso, aunque se han registrado aumentos en adultos jóvenes en países de primer mundo en años recientes.

El carcinoma colorrectal es la primera causa de mortalidad debido a neoplasias malignas en México. Durante el año 2022 se registraron 16,082 casos de los cuales 8,283 fallecieron.

La mayoría de los casos de esta neoplasia ocurren en la edad adulta y en personas de edad avanzada. El 70% son esporádicos, el 20% se relacionan con factores familiares como historial de otros tipos de cáncer en la familia y el 10% se relacionan con factores hereditarios como síndrome polipósico familiar y síndrome de Lynch.

2.1.2.ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El carcinoma colorrectal está directamente asociado a los estilos de vida clásicos en lugares con altos recursos. Por un lado, hay factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad, como una dieta rica en carnes frías,

embutidos y rojas, el consumo regular de alcohol, la inactividad física y el exceso de grasa corporal. Por otro lado, simples acciones diarias, como el bajo consumo de fibra en la dieta y la ingesta regular de productos lácteos, falta de ejercicio y tomar antiinflamatorios no esteroides durante mucho tiempo. Vale la pena notar el factor genético: el fenómeno más fuerte aquí es, por supuesto, la predisposición a través de la poliposis adenomatosa familiar, que se traduce en un alto riesgo a lo largo de la vida. La inflamación intestinal crónica también es significativa. Otros factores son relativamente raros: irradiación pélvica y enfermedad sistémica concomitante.

La mayoría de los carcinomas colorrectales se desarrollan por la vía convencional adenoma–carcinoma. Se caracteriza por la acumulación progresiva de mutaciones genéticas y epigenéticas que va desde la mucosa normal al adenoma de colón y, luego, al carcinoma. Principalmente, esta vía es parte de un proceso de inestabilidad cromosómica. Sin embargo, una parte menor de los casos, desarrollará vías alternativas de inestabilidad hipermutante o ultramutante. Estas últimas están relacionadas con inestabilidad de microsatélites. Las mutaciones genéticas más comunes son las de APC, KRAS, TP53, SMAD4 y PIK3CA, los genes de reparación de ADN, POLE, y las mutaciones alternativas en la vía serrada, las cuales aparentemente causan mutaciones en BRAF, y varias reacciones de hipermetilación epigenética. En suma, todas esas vías moleculares son responsables de la heterogeneidad biológica y la progresión del cáncer colorrectal.

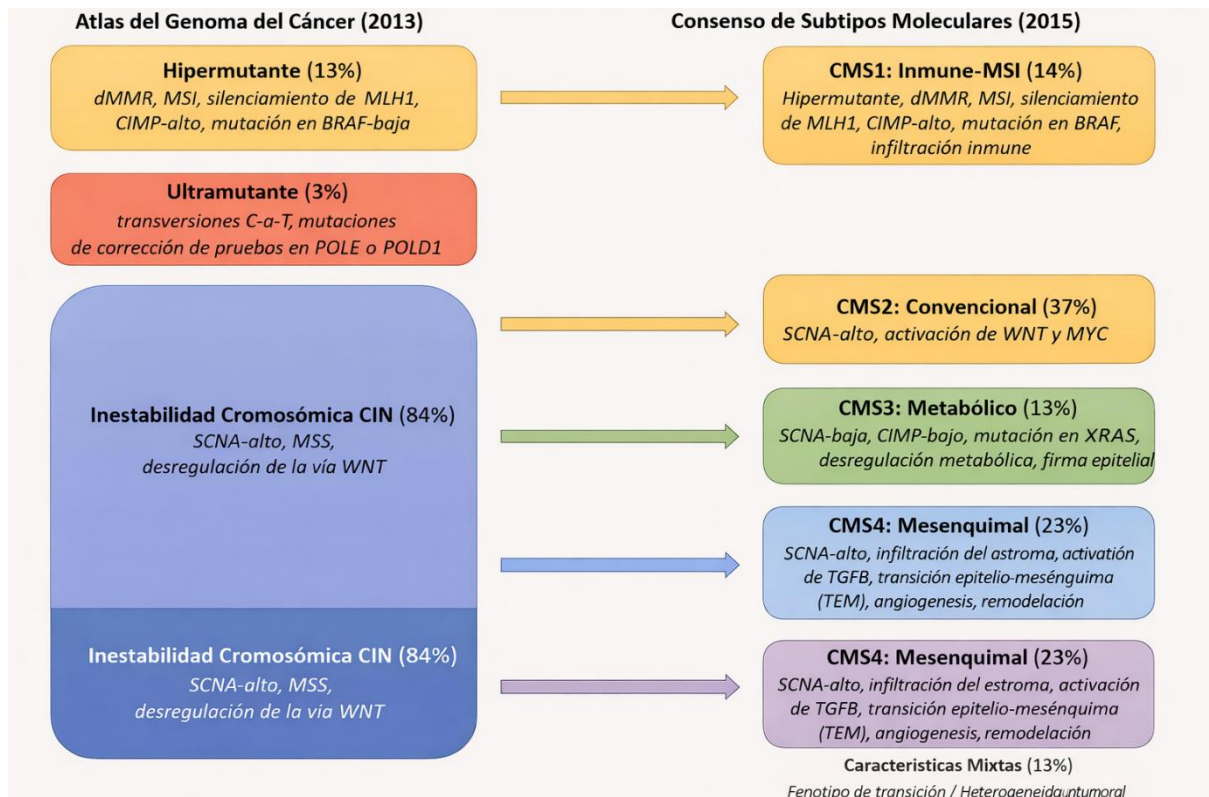


Figura 1. Subtipos moleculares de carcinoma colorrectal.

2.2.VÍA PI3K-AKT-MTOR.

La señalización molecular transductora es un mecanismo fundamental para que las células vivas se comuniquen internamente y con su entorno a través de señales químicas o físicas, preservando así su estructura e iniciando respuestas fisiológicas. En el cuerpo humano, una estructura multicelular compleja, existe una red coordinada y amplia de vías de señalización necesarias para su salud, supervivencia y funcionalidad. Estas vías permiten al cuerpo mantener la homeostasis en respuesta a diversos estímulos internos y externos, tanto en condiciones normales como patológicas, a lo largo de las diferentes etapas de la vida. La desregulación de la señalización celular se relaciona con el desarrollo de varias enfermedades, como cáncer, infecciones, inflamación crónica, trastornos neurológicos, metabólicos y cardiovasculares, debido a factores como alteraciones genéticas, factores de transcripción, reguladores de empalme y

cromatina, así como niveles anormales de moléculas señalizadoras, lo que interrumpe las redes reguladoras esenciales para la función y comunicación celular².

La vía de señalización molecular PI3K-AKT-mTOR regula funciones clave en la biología celular, como la proliferación, crecimiento, metabolismo, angiogénesis y evasión de la apoptosis. En condiciones normales, esta vía se activa en respuesta a señales externas como factores de crecimiento, hormonas y nutrientes, manteniendo una regulación cuidadosa.

Sin embargo, en el contexto del cáncer, esta vía suele presentar desregulaciones debido a alteraciones genéticas o epigenéticas, incluyendo mutaciones activadoras en PIK3CA, el gen que codifica la subunidad catalítica de PI3K, así como la pérdida o inactivación de PTEN, un importante inhibidor de esta vía que actúa como supresor tumoral, y amplificaciones o mutaciones en AKT que incrementan su actividad. La hiperactivación de mTOR, un regulador clave del crecimiento celular y la biosíntesis, puede desempeñar un papel fundamental en la transformación maligna de las células.

Estas alteraciones pueden promover una señalización constitutiva que favorece la proliferación, la resistencia a la muerte celular, la angiogénesis y la capacidad de invasión.

El crecimiento celular se regula principalmente mediante la activación de mTORC1 mediada por AKT, lo que tiene efectos significativos en la vía de señalización de PI3K-AKT-mTOR y en la regulación de la supervivencia celular, el crecimiento y el metabolismo en células cancerosas. Las mutaciones en la vía PI3K-AKT-mTOR pueden llevar a la liberación del complejo TSC de Rheb, activando así mTORC1 e impulsando la metástasis y la invasión de las células tumorales en nuevos tejidos sanos¹.

Actualmente se piensa que los tumores se diseminan a través de células somáticas, lo que representa el proceso de oncogénesis. Debido a la desregulación de su función de autodetección, las células no logran identificar sus propias mutaciones, impidiendo su división oportuna y permitiendo su replicación y reproducción con mutaciones, lo que conlleva a su acumulación. Además, las deficiencias autoinmunes, los trastornos endocrinos y otros estímulos adversos también favorecen el proceso de carcinogénesis.

Una característica clave de las células cancerosas es su proliferación descontrolada, siendo la tasa de proliferación determinante en el tipo de terapia tumoral. Los EGFR regulan esta proliferación a través de vías de transducción de señales. La vía de señalización PI3K/Akt ha demostrado afectar el ciclo celular al modular sus dianas posteriores, promoviendo así la proliferación de células tumorales⁴.

La apoptosis es un proceso de muerte celular autónomo. Una apoptosis anormal y un crecimiento descontrolado permiten la rápida proliferación de células cancerosas. La señalización PI3K/Akt bloquea la expresión de proteínas proapoptóticas, disminuyendo la muerte celular programada y aumentando la supervivencia de las células cancerosas.⁵

En la terapia tumoral, la resistencia a los fármacos oncológicos es la principal causa del fracaso terapéutico y promueve indirectamente la progresión tumoral. La desregulación de la señalización PI3K/Akt también juega un papel crucial en la resistencia a los fármacos oncológicos. Asimismo, se ha comprobado que el enfoque individual de los componentes de la vía de señalización PI3K/Akt puede servir para superar la resistencia a los fármacos en la terapia oncológica⁶.

Las alteraciones genéticas frecuentes en cáncer colorrectal, como mutaciones en PIK3CA, la pérdida de función de PTEN y la activación constitutiva de AKT,

conlleven a la activación sostenida de ambas mTORC1 y mTORC2. Esta activación favorece el crecimiento tumoral, ya que aumenta la síntesis proteica, la proliferación celular y la angiogénesis, y además, contribuye a evitar la apoptosis.

Desde el punto de vista terapéutico, la vía mTOR ha surgido como un blanco prometedor en el contexto del carcinoma colorrectal en forma de monoterapia o en combinación con quimioterapia tradicional y terapias dirigidas. La comprensión completa del rol de mTOR en carcinoma colorrectal es esencial para la investigación de biomarcadores pronósticos y predictivos y el descubrimiento de terapias más eficaces.

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que se tiene el conocimiento de que el carcinoma colorrectal sobre expresa la proteína mTOR sobre todo cuando este se presenta de lado izquierdo, no se ha estudiado la expresión en la población de nuestro medio. Este estudio podría contribuir al conocimiento y predicción de la eficacia de blancos terapéuticos en nuestra población.

4. HIPÓTESIS

Nula: mTOR no se sobre expresa en el carcinoma colorrectal en nuestro medio.

Alternativa: mTOR se sobre expresa en el carcinoma colorrectal en nuestro medio.

5. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar la expresión de mTOR en carcinoma colorrectal en nuestro medio.

Objetivos específicos: Determinar si existe una relación entre la edad, la localización (lateralidad) el grado histológico y el estadio patológico con la sobreexpresión de mTOR.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1.TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo y observacional.

6.2.LUGAR DE TRABAJO

El estudio se realizó en el departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

6.3.TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó el motor de búsqueda del sistema PATHOX, programa en el que se almacena toda la información pertinente a los casos/especímenes ingresados al Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "José Eleuterio González". Se recopilaron todos los casos diagnosticados como carcinoma colorrectal que hayan tenido resección desde el 1 de enero del 2019 al 31 de septiembre del 2025 los cuales fueron un total de 92 casos.

Para la obtención de la muestra, se aplicó la fórmula para el cálculo de muestras en poblaciones finitas, ya que el número total de sujetos disponibles es limitado y conocido, debido a que fueron los casos totales encontrados en el sistema de PATHOX.

Se utilizó un nivel de confianza del 95% ($Z = 1.96$). Asimismo, se estableció un error máximo permitido del 5%, se asumió una variabilidad máxima ($p = 0.5$).

Bajo estas condiciones, se aplicó la fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2(N - 1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

Sustituyendo los valores ($N = 92$, $Z = 1.96$, $p = 0.5$, $q = 0.5$ y $e = 0.05$), se obtuvo un tamaño de muestra estimado de 74.4 sujetos, que al redondearse se establece en 75 personas.

6.4. POBLACIÓN

Casos con diagnóstico de carcinoma colorrectal

6.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos con diagnóstico de carcinoma colorrectal y que se hayan sometido a resección. El diagnóstico debe haber sido emitido por el Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "José Eleuterio González".

Casos que dispongan de bloques de parafina representativos del carcinoma para estudios de inmunohistoquímica.

Casos que dispongan de laminillas para la obtención de parámetros histológicos.

6.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Casos con diagnóstico de carcinoma colorrectal que no cuenten con bloques de parafina o en el caso de que el material sea escaso o se encuentre en mal estado.

Casos que no cuenten con laminillas para la obtención de parámetros histológicos.

6.7. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Casos con material insuficiente posterior a realizar la obtención del tejido de los bloques de parafina por medio de la técnica de microarreglos.

6.8. VARIABLES

Se determinaron las siguientes variables:

Edad, sitio de origen del carcinoma, grado histológico y estadio patológico porcentaje y expresión de positividad del anticuerpo mTOR, intensidad de expresión de mTOR.

Variable	Tipo de variable	Clasificación	Escala de medición
Edad (Mayores y menores de 50 años)	Cuantitativa	Continua	Razón
Sitio de origen del carcinoma (lateralidad)	Cualitativa	Nominal	Nominal
Estadio patológico	Cualitativa	Nominal	Nominal
Grado histológico	Cualitativa	Nominal	Nominal
Porcentaje de células positivas para mTOR	Cuantitativa	Ordinal	Ordinal
Intensidad de expresión de mTOR	Cuantitativa	Ordinal (negativo, débil, moderado, fuerte)	Ordinal

Tabla 1 Variables.

6.9.PROCESAMIENTO

Se realizaron microarreglos tomando un fragmento de tejido tumoral de 3 milímetros del bloque de parafina previamente evaluado, seleccionando el área con mayor tejido tumoral y menor cantidad de necrosis o tejido no tumoral. Cada

microarreglo consistirá en 16 casos y un caso control, organizados en 4 hileras, con 4 casos en las hileras y una hilera extra con 1 caso como control.

Se obtuvo una laminilla teñida con hematoxilina y eosina para utilizarla como control y evaluación del tejido de cada bloque de microarreglos.

Se realizó el marcador de inmunohistoquímica mTOR.

Se utilizó como control tejido de colon no tumoral.

Todos los bloques y laminillas recolectadas volvieron a ser almacenados en el archivo de bloques y laminillas del Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "José Eleuterio González", en donde continuarán siendo almacenadas según su tiempo de antigüedad. La NOM-037-SSA3-2016 establece que este tipo de material debe ser resguardado en un archivo propio del laboratorio. El Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "José Eleuterio González" almacena bloques de parafina y laminillas por 10 años y posteriormente son depurados. Únicamente se utilizaron los bloques de parafina que tengan cantidad suficiente de muestra, de tal forma que no se acabó la muestra al ser utilizada en este estudio.

6.10. ANÁLISIS

Se describió la expresión del marcador por inmunohistoquímica de mTOR de la siguiente manera:

Los resultados de la tinción se clasificaron en tres grupos. Los tumores sin tinción se consideraron p-mTOR "negativos". Los tumores con tinción 1+ o 2+ en hasta el 50% de las células o tinción 3+ en hasta el 20% de las células se consideraron "débilmente positivos". Los tumores con tinción 2+ en >50% o tinción 3+ en >20% se consideraron "fuertemente positivos".

Todos los casos fueron evaluados por dos patólogos y un residente. Los casos en donde existió una discrepancia en la puntuación otorgada se presentaron ante un tercer patólogo para lograr un consenso con la puntuación.

6.11. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Se analizaron los resultados obtenidos mediante estadística descriptiva.

Se incluyeron intervalos de confianza del 95% para demostrar significancia estadística.

Se aplicaron pruebas de chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y regresión logística binaria para comparar si existen diferencias significativas según edad, sitio de origen del carcinoma (lateralidad), grado histológico y estadio patológico en comparación con los resultados de la expresión de mTOR.

7. RESULTADOS

7.1.Lateralidad y edad.

En el análisis descriptivo de grupos por edad (mayores y menores de 50 años) y lateralidad, 37,4 % de los casos fueron mayores de 50 años de lado izquierdo (34), 30,8% de los casos fueron mayores de 50 años de lado derecho (28), 20,9% de los casos fueron menores de 50 años de lado izquierdo (19) y 11,0% de los casos fueron menores de 50 años de lado derecho (10).

Porcentaje por edades y lateralidad (Total de casos)

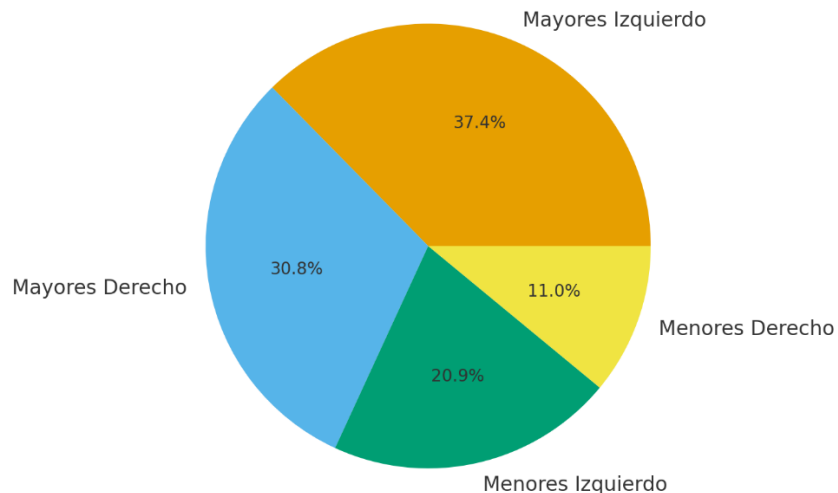


Figura 2. Porcentajes por edades y lateralidad.

En el análisis descriptivo de patrón de expresión de positivos, 38,1 % de los casos fueron mayores de 50 años de lado izquierdo, 23,8% de los casos fueron mayores de 50 años de lado derecho, 28,6% de los casos fueron menores de 50 años de lado izquierdo y 9,5% de los casos fueron menores de 50 años de lado derecho.

Distribución de Positivos por grupo

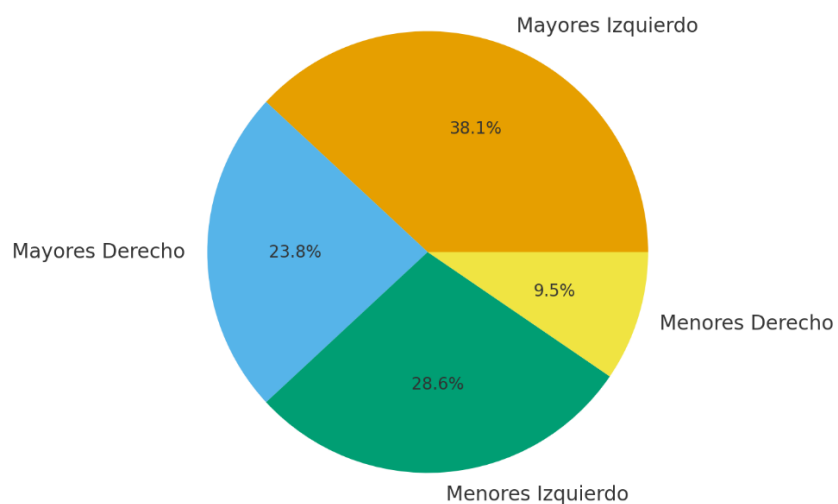


Figura 3. Distribución de positivos por grupos.

En el análisis descriptivo de patrón de expresión de negativos, 37,1 % de los casos fueron mayores de 50 años de lado izquierdo, 32,9% de los casos fueron mayores de 50 años de lado derecho, 18,6% de los casos fueron menores de 50 años de lado izquierdo y 11,4% de los casos fueron menores de 50 años de lado derecho.

Grupo poblacional	Positivos	Negativos	Total
Mayores izquierdo	8	26	34
Mayores derecho	5	23	28
Menores izquierdo	6	13	19
Menores derecho	2	8	10
Total	21	70	91

Tabla 2 Tabla de distribución mayores y menores de 50 años.

El análisis global mediante prueba de chi cuadrada de Pearson para la comparación entre los cuatro grupos poblacionales (tabla 4×2) no evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el grupo y el resultado ($\chi^2 = 1.26$; gl = 3; $p = 0.738$).

Edad	Positivos	Negativos	Total
Mayores	13	49	62
Menores	8	21	29

Tabla 3 Distribución por edad.

Posteriormente, se realizó un análisis estratificado. Al agrupar los casos por edad, los pacientes mayores presentaron 13 casos positivos (21.0%) y los pacientes menores 8 casos positivos (27.6%). La comparación entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas ni mediante chi cuadrada ($\chi^2 = 0.19$; $p = 0.666$) ni con la prueba exacta de Fisher ($p = 0.594$).

Lateralidad	Positivos	Negativos	Total
Izquierdo	14	39	53
Derecho	7	31	38

Tabla 4 Distribución de expresión por lateralidad.

De manera similar, el análisis por lateralidad mostró 14 casos positivos (26.4%) en el lado izquierdo y 7 casos positivos (18.4%) en el lado derecho. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, tanto con la prueba de chi cuadrada ($\chi^2 = 0.41$; $p = 0.522$) como con la prueba exacta de Fisher ($p = 0.454$).

En conjunto, los resultados indican que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad, la lateralidad o su combinación y la

positividad del evento analizado, sugiriendo que las diferencias observadas en las proporciones se deben al azar.

7.2.Grado histológico.

Para el análisis estadístico inferencial entre el grado histológico y la sobreexpresión, fueron clasificados según el grado histológico en tres grupos: grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado) y grado 3 (poco diferenciado). La expresión del anticuerpo evaluado se comparó entre los distintos grados de diferenciación tumoral utilizando test de chi cuadrada y prueba exacta de fisher.

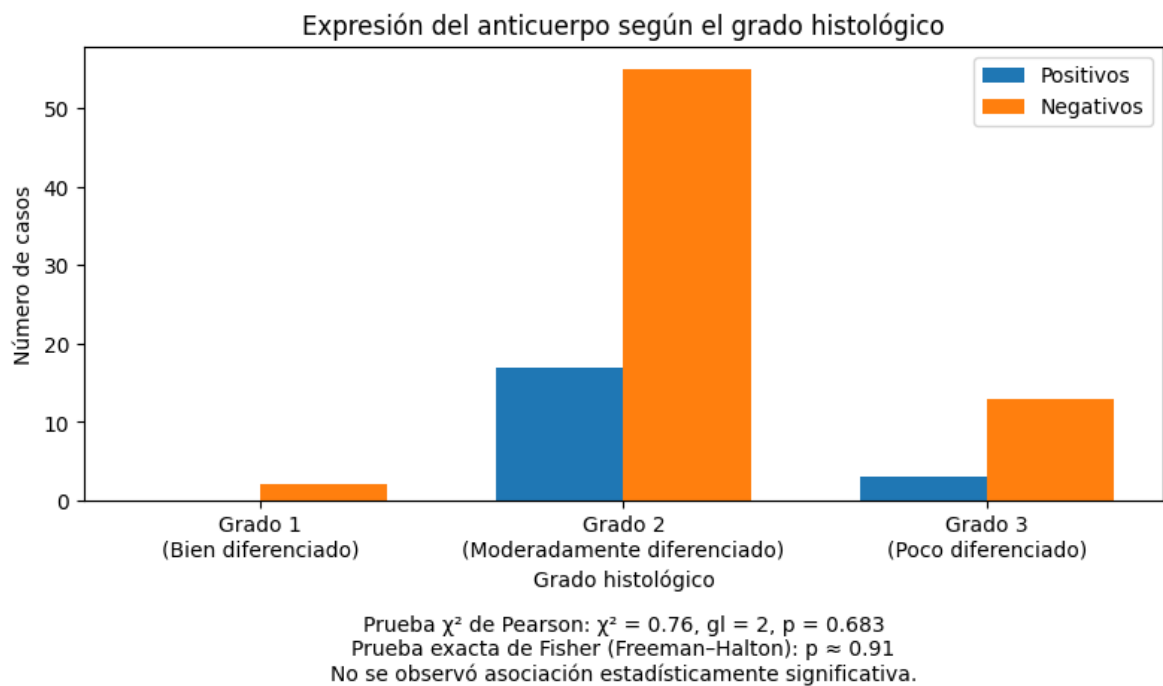


Figura 4 Expresión del anticuerpo según grado histológico.

El grupo con mayor número absoluto de casos correspondió al grado 2, en el cual se identificaron 17 casos positivos (23.6%) y 55 negativos (76.4%). En el grado 3, se observaron 3 casos positivos (18.8%) y 13 negativos (81.2%), mientras que en el grado 1 no se identificaron casos positivos, con 2 casos negativos (100%).

El análisis estadístico mediante la prueba de χ^2 de Pearson no mostró una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico y la positividad al anticuerpo ($\chi^2 = 0.76$; gl = 2; p = 0.683). Dado el bajo número de casos en el grupo de grado 1, se realizó adicionalmente la prueba exacta de Fisher (extensión de Freeman–Halton), la cual confirmó la ausencia de significancia estadística (p \approx 0.91).

En conjunto, estos resultados indican que la expresión del anticuerpo no se asocia de manera significativa con el grado de diferenciación tumoral en la población analizada.

Se ajustó un modelo de regresión logística binaria, considerando la positividad al anticuerpo (sí/no) como variable dependiente y el grado histológico como variable independiente ordinal (grado 1 = 1, grado 2 = 2, grado 3 = 3).

Variable	Coeficiente (β)	Error estándar	z	p	IC 95%
Constante	-1.16	1.33	-0.88	0.382	-3.77 a 1.45
Grado histológico	-0.041	0.607	-0.07	0.946	-1.23 a 1.15

Tabla 5 Regresión logística binaria.

Mediante un modelo de regresión logística binaria, el grado histológico no se asoció de manera significativa con la positividad al anticuerpo (OR = 0.96; IC 95%: 0.29–3.16; p = 0.946). El análisis no evidenció una tendencia lineal en la expresión del anticuerpo conforme aumenta el grado de diferenciación tumoral, y el ajuste global del modelo fue limitado (pseudo $R^2 = 0.00005$).

7.3. Estadio patológico.

Para el análisis estadístico inferencial entre el estadio patológico y la sobreexpresión del anticuerpo mTOR se dividieron 4 grupos (Grupo 1: Estadio patológico pT1, Grupo 2: Estadio patológico pT2, Grupo 3: Estadio patológico pT3, Grupo 4: Estadio patológico pT4).

Estadio patológico	Positivos (n)	Negativos (n)	Total (n)
pT1	0	1	1
pT2	1	9	10
pT3	12	33	45
pT4	7	27	34
Total	20	70	90

Tabla 6 Expresión del anticuerpo según estadio patológico.

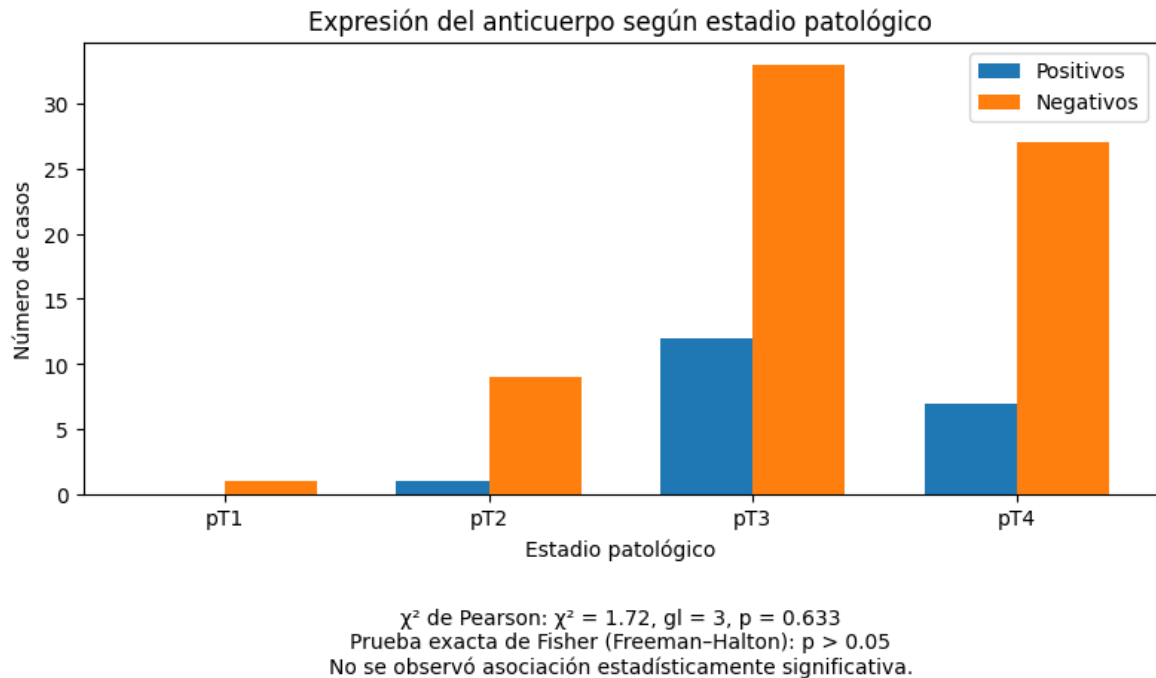


Figura 5 Expresión del anticuerpo según estadio patológico.

Al analizar la relación entre el estadio patológico y la expresión del anticuerpo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La prueba de χ^2 de Pearson no evidenció asociación ($\chi^2 = 1.72$; gl = 3; p = 0.633). Dado el bajo número de casos en algunos subgrupos, se realizó adicionalmente la prueba exacta de Fisher (extensión de Freeman–Halton), la cual confirmó la ausencia de significancia estadística (p > 0.05).

Se ajustó un modelo de regresión logística binaria, considerando la positividad al anticuerpo (sí/no) como variable dependiente y el estadio patológico como variable independiente ordinal (pT1 = 1, pT2 = 2, pT3 = 3, pT4 = 4).

Variable	Coeficiente (β)	Error estándar	z	p	IC 95%
Constante	-1.75	1.26	-1.39	0.164	-4.22 a 0.72
Estadio patológico	0.15	0.38	0.41	0.683	-0.58 a 0.89

Tabla 7 Regresión logística binaria estadio patológico.

El estadio patológico no se asoció de manera significativa con la probabilidad de positividad al anticuerpo ($p = 0.683$). El coeficiente estimado fue positivo, aunque de magnitud pequeña, y su intervalo de confianza incluyó el valor nulo, lo que indica ausencia de una tendencia lineal estadísticamente significativa en la expresión del anticuerpo conforme aumenta el estadio tumoral.

8. DISCUSIÓN

Desde hace décadas se tiene conocimiento de la proteína mTOR y la implicación de la vía de señalización PI3K-AKT-mTOR en diversos tipos de carcinomas, hablando específicamente de su implicación en carcinoma colorrectal en estudios previos se había demostrado una tendencia a la sobreexpresión de mTOR en carcinoma colorrectal en colon izquierdo.

Este estudio sugiere que existe en nuestro medio una tendencia a la sobreexpresión de lado izquierdo concordante con estudios previos realizados en poblaciones distintas a la de nuestra región. Además se observó una tendencia a la sobreexpresión en personas menores de 50 años respecto a personas mayores de 50 años.

En cuanto al grado histológico la ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico y la expresión del anticuerpo en la presente cohorte debe interpretarse a la luz de diversas consideraciones metodológicas y biológicas. En primer lugar, el tamaño muestral reducido en determinados subgrupos, particularmente en los tumores bien diferenciados, limita de manera sustancial el poder estadístico del análisis y reduce la capacidad para detectar diferencias reales entre los grupos comparados. Esta limitación se refleja en la presencia de frecuencias esperadas bajas, lo que obliga a interpretar los resultados con cautela aun cuando se emplean pruebas exactas.

Asimismo, la distribución asimétrica de la muestra, con un predominio marcado de tumores moderadamente diferenciados, puede haber condicionado la sensibilidad del análisis comparativo, ya que los grupos minoritarios aportan información limitada a la estimación de asociaciones. En este contexto, incluso diferencias biológicamente relevantes podrían no alcanzar significancia estadística.

Otro aspecto relevante es la baja frecuencia global de positividad al anticuerpo observada en la cohorte, lo cual disminuye la probabilidad de identificar asociaciones estadísticamente significativas, particularmente cuando las diferencias proporcionales entre los grados histológicos son discretas y no siguen un gradiente claro de acuerdo con el nivel de diferenciación tumoral.

En cuanto al estadio patológico en la presente cohorte, la expresión del anticuerpo no mostró una asociación estadísticamente significativa con el estadio patológico tumoral (pT1–pT4). Tanto la prueba de χ^2 de Pearson como la prueba exacta de Fisher confirmaron la ausencia de diferencias significativas en la distribución de casos positivos y negativos entre los distintos estadios, lo que sugiere que la expresión del anticuerpo es relativamente independiente de la extensión tumoral evaluada mediante el sistema pT.

No obstante, estos resultados deben interpretarse considerando varias limitaciones metodológicas. En primer lugar, la presencia de subgrupos con tamaño muestral muy reducido, particularmente el estadio pT1, limita el poder

estadístico para detectar asociaciones reales. Esta restricción conduce a frecuencias esperadas bajas, lo que reduce la sensibilidad de las pruebas basadas en aproximaciones asintóticas y obliga a complementar el análisis con pruebas exactas, las cuales, si bien son más robustas, tienden a comportarse de manera conservadora en tablas de contingencia de mayor dimensión.

Adicionalmente, la distribución asimétrica de los casos entre los estadios patológicos, con un predominio de tumores en estadios avanzados (pT3 y pT4), puede haber condicionado la capacidad del análisis para identificar gradientes o tendencias en la expresión del anticuerpo a lo largo de la progresión tumoral. A pesar de que se observaron diferencias numéricas en las proporciones de positividad entre los estadios, estas no fueron lo suficientemente amplias ni consistentes como para alcanzar significancia estadística.

Desde una perspectiva biológica, la ausencia de asociación sugiere que la expresión del anticuerpo podría no estar directamente relacionada con el tamaño o la extensión local del tumor, sino depender de otros factores no evaluados en este estudio, tales como alteraciones moleculares específicas, características del microambiente tumoral o mecanismos regulatorios independientes del estadio anatómico. Este hallazgo es consistente con la hipótesis de que ciertos marcadores inmunohistoquímicos reflejan procesos biológicos específicos que no necesariamente se correlacionan con la progresión tumoral medida por parámetros morfológicos convencionales.

En conjunto, los resultados del análisis por estadio patológico refuerzan la noción de que, al menos en esta población, el estadio pT considerado de manera aislada no constituye un determinante principal de la expresión del anticuerpo. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estudios futuros con mayor tamaño muestral, distribución más equilibrada entre estadios y análisis multivariados, que permitan integrar variables histopatológicas, moleculares y clínicas, con el fin de esclarecer el papel biológico y potencial relevancia pronóstica del anticuerpo analizado.

9. CONCLUSIONES

En el presente estudio se evaluó la expresión inmunohistoquímica de mTOR en una cohorte de carcinoma colorrectal de nuestro medio, con el objetivo de determinar su frecuencia y su posible asociación con variables clínicas y patológicas como la edad, la lateralidad, el grado histológico y el estadio patológico. Los resultados obtenidos permiten establecer que, si bien se identificó expresión de mTOR en una proporción de los casos analizados, no se demostraron asociaciones estadísticamente significativas entre la positividad del marcador y el grado de diferenciación tumoral ni con el estadio patológico, tanto en los análisis bivariados como en los modelos de regresión logística binaria.

No obstante, desde un punto de vista descriptivo, se observó una tendencia a una mayor expresión de mTOR en carcinomas localizados en el colon izquierdo y en pacientes menores de 50 años, hallazgos que son concordantes con lo previamente descrito en la literatura internacional. Estas observaciones, aunque no alcanzaron significancia estadística, sugieren la posible existencia de patrones biológicos diferenciados según la localización tumoral y el grupo etario, los cuales podrían estar relacionados con mecanismos moleculares específicos de la carcinogénesis colorrectal.

La ausencia de asociaciones estadísticamente significativas entre la expresión de mTOR y el grado histológico o el estadio patológico podría explicarse por limitaciones metodológicas, principalmente el tamaño muestral reducido en ciertos subgrupos, la distribución asimétrica de los casos y la baja frecuencia global de positividad al anticuerpo, factores que disminuyen el poder estadístico para detectar diferencias reales. Asimismo, estos hallazgos apoyan la noción de que la expresión de mTOR podría reflejar procesos moleculares independientes de la progresión tumoral evaluada mediante parámetros morfológicos convencionales.

En conjunto, los resultados de este estudio aportan información relevante sobre el comportamiento de la expresión de mTOR en carcinoma colorrectal en nuestra población, contribuyendo al conocimiento local de este marcador y sentando las

bases para futuras investigaciones. Se recomienda la realización de estudios prospectivos con mayor tamaño muestral, incorporación de análisis moleculares complementarios y evaluación de desenlaces clínicos, que permitan esclarecer el valor pronóstico y predictivo de mTOR, así como su potencial utilidad como blanco terapéutico en el manejo del carcinoma colorrectal en nuestro medio.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Liu, Y., Xu, C., Chen, L., Zhang, Z., Xu, Z., & Zhang, B. (2023). *PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer*. Molecular Cancer, 22(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- 2.- Omolekan TO, Chamcheu JC, Buerger C, Huang S. PI3K/AKT/mTOR Signaling Network in Human Health and Diseases. Cells. 2024 Sep 6;13(17):1500. doi: 10.3390/cells13171500. PMID: 39273070; PMCID: PMC11394329.
- 3.- He, Y., Sun, M. M., Zhang, G. G., Yang, J., Chen, K. S., Xu, W. W., ... Li, B. (2021). *Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 6, 425. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>
- 4.- Shin, I. et al. PKB/Akt media la progresión del ciclo celular mediante la fosforilación de p27(Kip1) en la treonina 157 y la modulación de su localización celular. *Nat. Med.* **8** , 1145–1152 (2002).
- 5.- Datta, SR et al. La fosforilación de Akt en BAD acopla las señales de supervivencia a la maquinaria de muerte celular intrínseca. *Cell* **91** , 231–241 (1997).
- 6.- Brognard, J., Clark, A. S., Ni, Y. & Dennis, P. A. Akt/protein kinase B is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation. *Cancer Res.* **61**, 3986–3997 (2001).
- 7.- Chen, J., Guo, F., Shi, X., Zhang, L., Zhang, A., Jin, H., & He, Y. (2014). BRAF V600E mutation and KRAS codon 13 mutations predict poor survival in Chinese colorectal cancer patients. BMC Cancer, 14, 802. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-802>
- 8.- Sanaei, M.-J., Bagheri Saghchy Khorasani, A., Pourbagheri-Sigaroodi, A., Shahrokh, S., Zali, M. R., & Bashash, D. (2022). The PI3K/Akt/mTOR axis in colorectal cancer: Oncogenic alterations, non-coding RNAs, therapeutic opportunities, and the emerging role of nanoparticles. *Journal of Cellular Physiology*, 237(3), 1720-1752. <https://doi.org/10.1002/jcp.30655>
- 9.- Peng, Y., Wang, Y., Zhou, C., Mei, W., & Zeng, C. (2022). *PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway?* Frontiers in Oncology, 12, 819128. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>

- 10.- Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149:274–293. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
- 11.- Duvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, Triantafellow E, Ma Q, Gorski R, Cleaver S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell*. 2010;39:171–183. doi: 10.1016/j.molcel.2010.06.022.
- 12.- Hietakangas V, Cohen SM. TOR complex 2 is needed for cell cycle progression and anchorage-independent growth of MCF7 and PC3 tumor cells. *BMC Cancer*. 2008;8:282. doi: 10.1186/1471-2407-8-282.
- 13.- Wander SA, Hennessy BT, Slingerland JM. Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy. *J Clin Invest*. 2011;121:1231–1241. doi: 10.1172/JCI44145.
- 14.- Melling, N., Simon, R., Izbicki, J. R., Terracciano, L. M., Bokemeyer, C., Sauter, G., & Marx, A. H. (2015). Expression of phospho-mTOR kinase is abundant in colorectal cancer and associated with left-sided tumor localization. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(6), 7009–7015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525925/>