

Prevalencia de la mutación del gen Ras en tumores colorrectales en Córdoba. Estudio Multicéntrico.

AREVALO ROJAS, Jean; BENGIO, Verónica; PILNIK, Norma.
Hospital Tránsito Cáceres de Allende; Hospital Córdoba.

INTRODUCCIÓN

El gen Kras provee instrucciones para la producción de una proteína llamada Kras, parte de una vía de señalización intracelular RAS/MAPK. La mutación del Kras tiene implicancias pronósticas y terapéuticas en diversos tumores como el cáncer colorrectal. Se expresa entre el 30 y 50% de los casos, además existen algunas diferencias respecto a localización, edad y sexo.

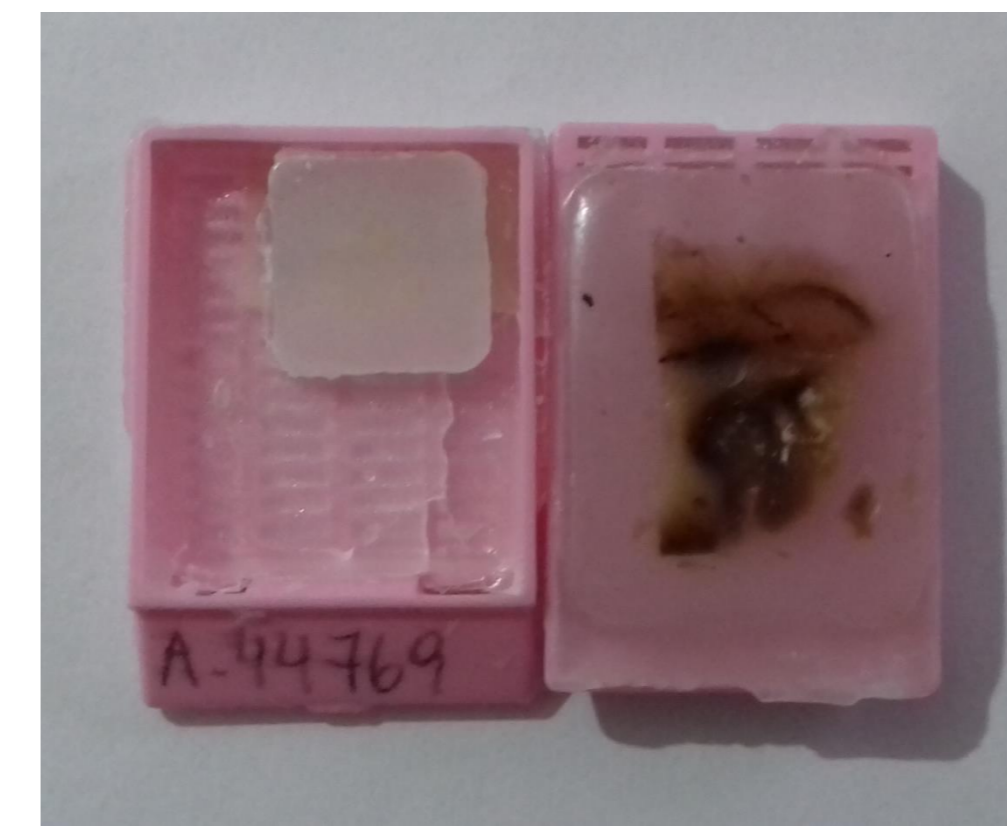
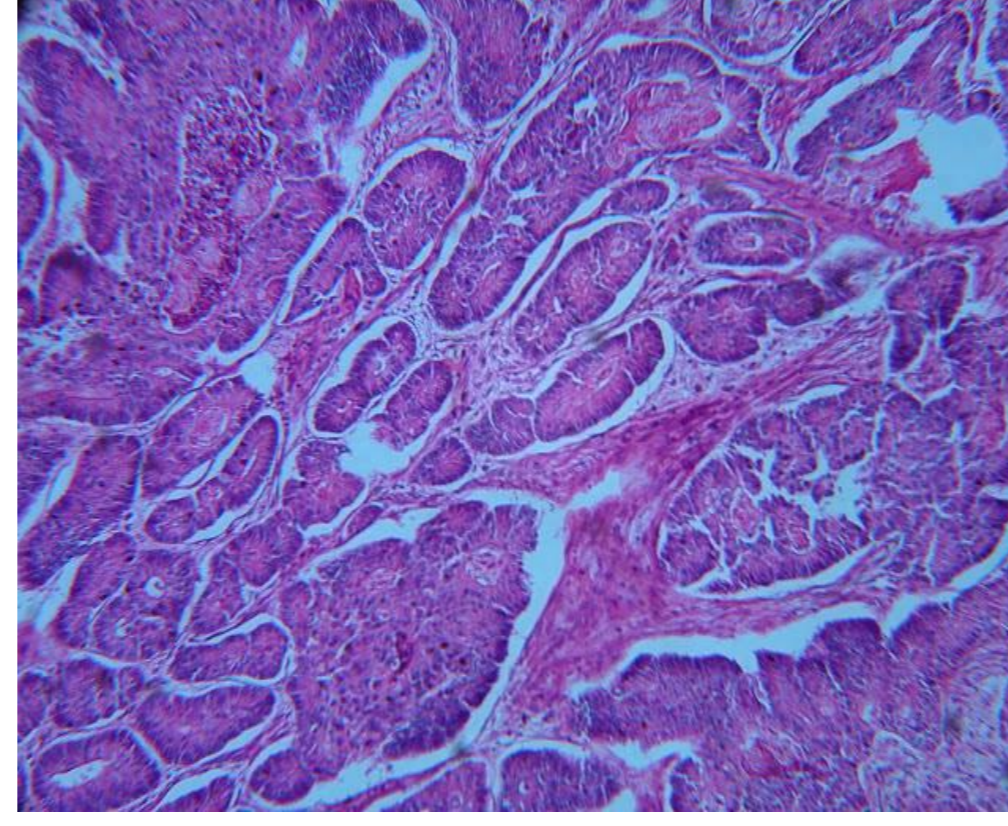
OBJETIVOS

Analizar la prevalencia de la mutación Kras. Correlacionar la presencia de la mutación con el sexo, la edad y estudiar su asociación con la localización en los tumores colorrectales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 79 biopsias en pacientes con cáncer colorrectal durante el período 2015-2018. Se analizó el perfil molecular de las muestras. La mutación del gen Kras se estudió mediante el kit Kras y Nras de Entrogen, para detectar alteraciones genéticas de los codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146 por medio de técnica PCR. Los perfiles mutacionales se correlacionaron con edad, sexo y localización. Para el análisis estadístico se utilizó el software Infostat y Microsoft Excel. Se obtuvo frecuencia porcentual de la mutación y se aplicaron tablas de contingencia para establecer la relación de la mutación KRAS con las variables. Análisis estadístico no paramétrico (Prueba Chi-cuadrado) con un valor de $p=0,05$ (CI 95%).

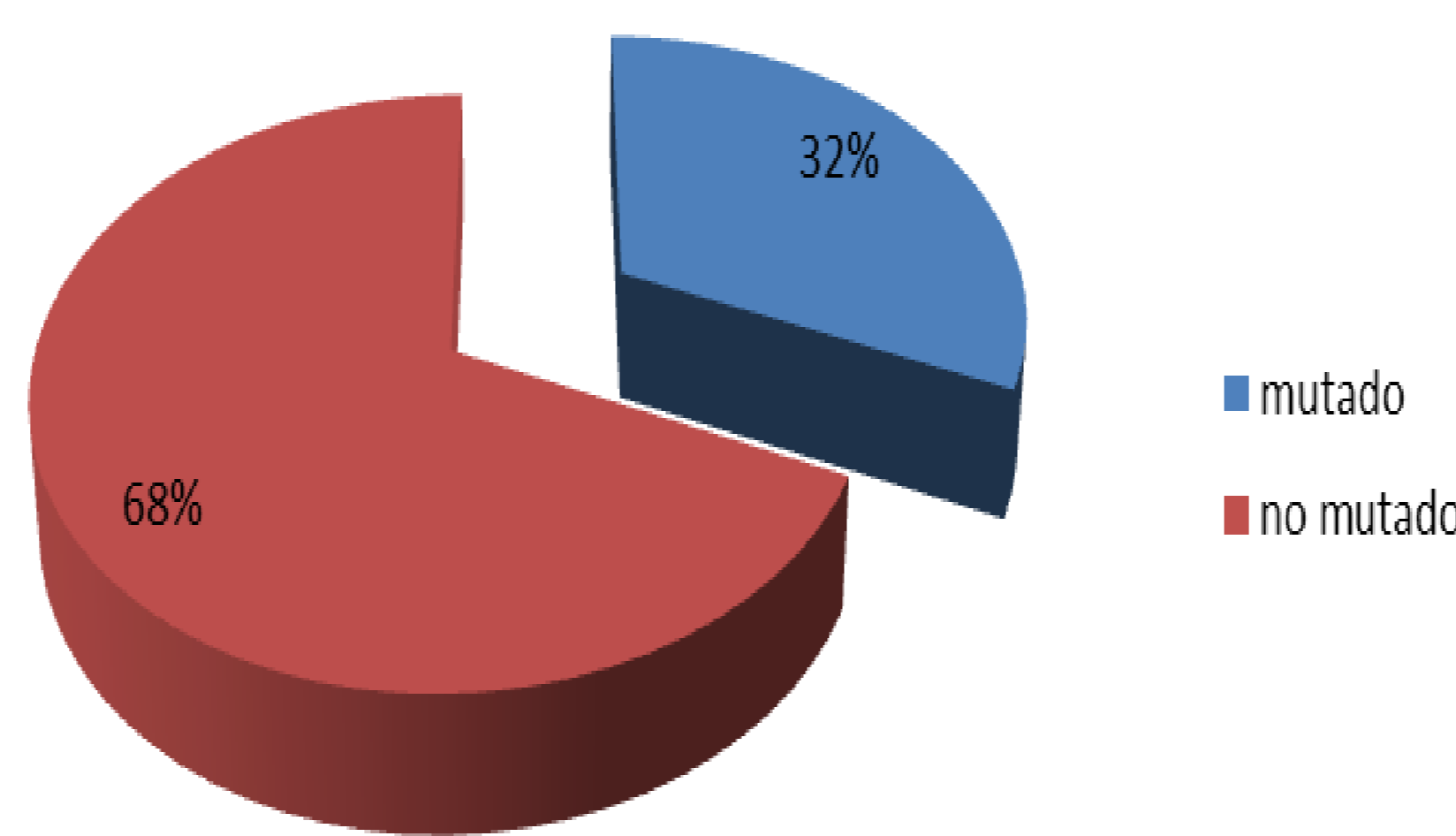
RESULTADOS



Resumen		7841-17	
Nombre del Paciente		Medico Solicitante	Jean Arevalo Rojas
Fecha de Nacimiento		Institución	HTCA
Sexo	F		
Test	Kras/Nras. Detección de alteraciones genéticas en los exones 2, 3 y 4		
Resultado	Se detectó una mutación en el codón 61 del gen Kras		
Terapia anti-EGFR	No existe potencial beneficio asociado		

MUTACION	Unidad de Detección	MUTACION	100 (%)
KRAS G12A	2/31	KRAS G13S	0
KRAS G12V	2/61	KRAS G137V	0
KRAS G12S	1/64	KRAS G137E	0
KRAS G12I	3/78	KRAS G137L	0
KRAS G12E	2/20	KRAS G137R	0
KRAS G12N	2/48	KRAS G137K	0
KRAS G12Y	1/47	KRAS G137M	0

Kras/Nras



Distribución según edad

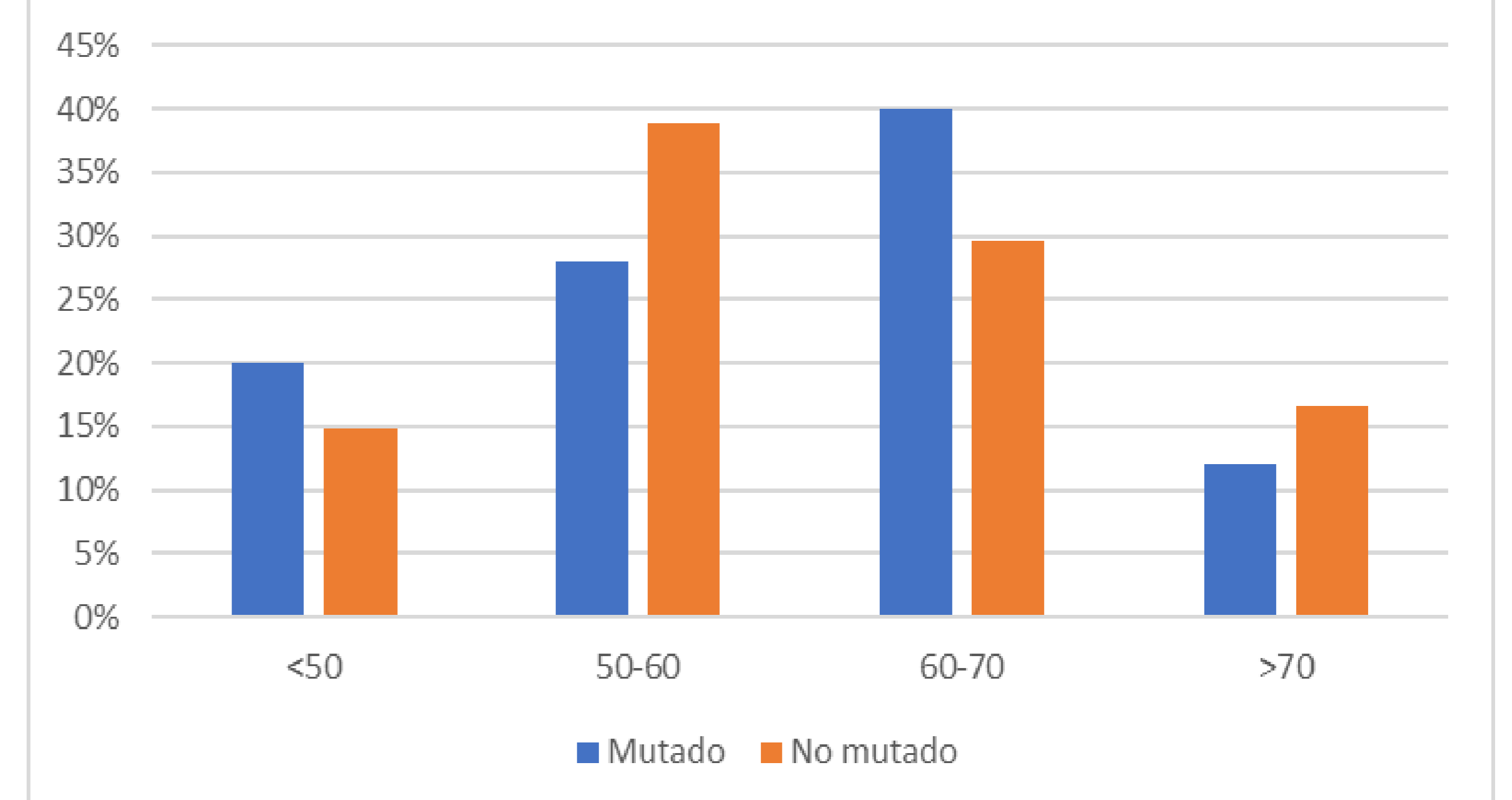


Figura 1. Estatus KRAS vs Edad. Presencia de la mutación principalmente en el rango etario 60-70 años con el 40% vs 30% no mutado y en el grupo <50 años con el 20% mutado vs 15% no mutados. No significancia estadística ($P=0,64$).

Distribución según sexo

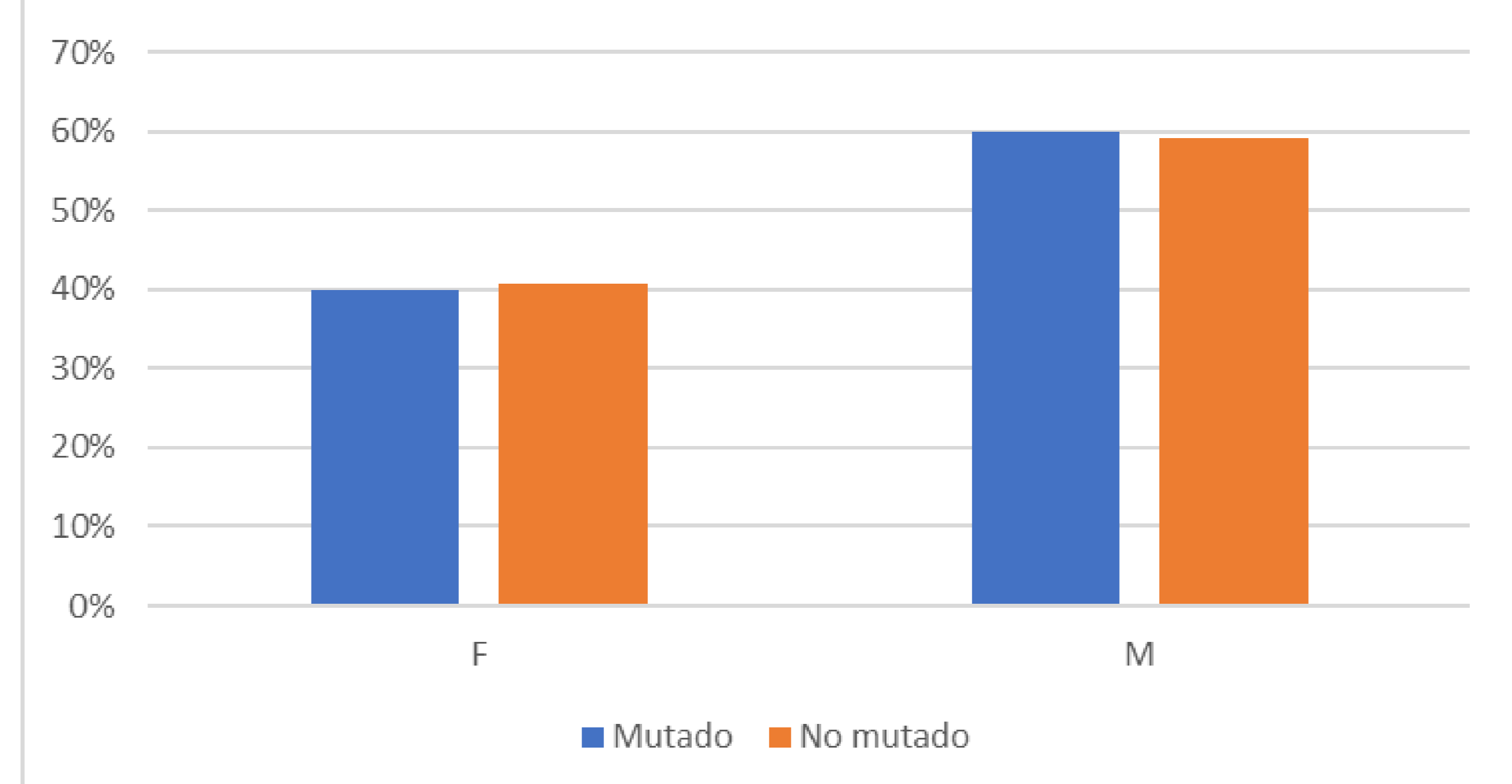
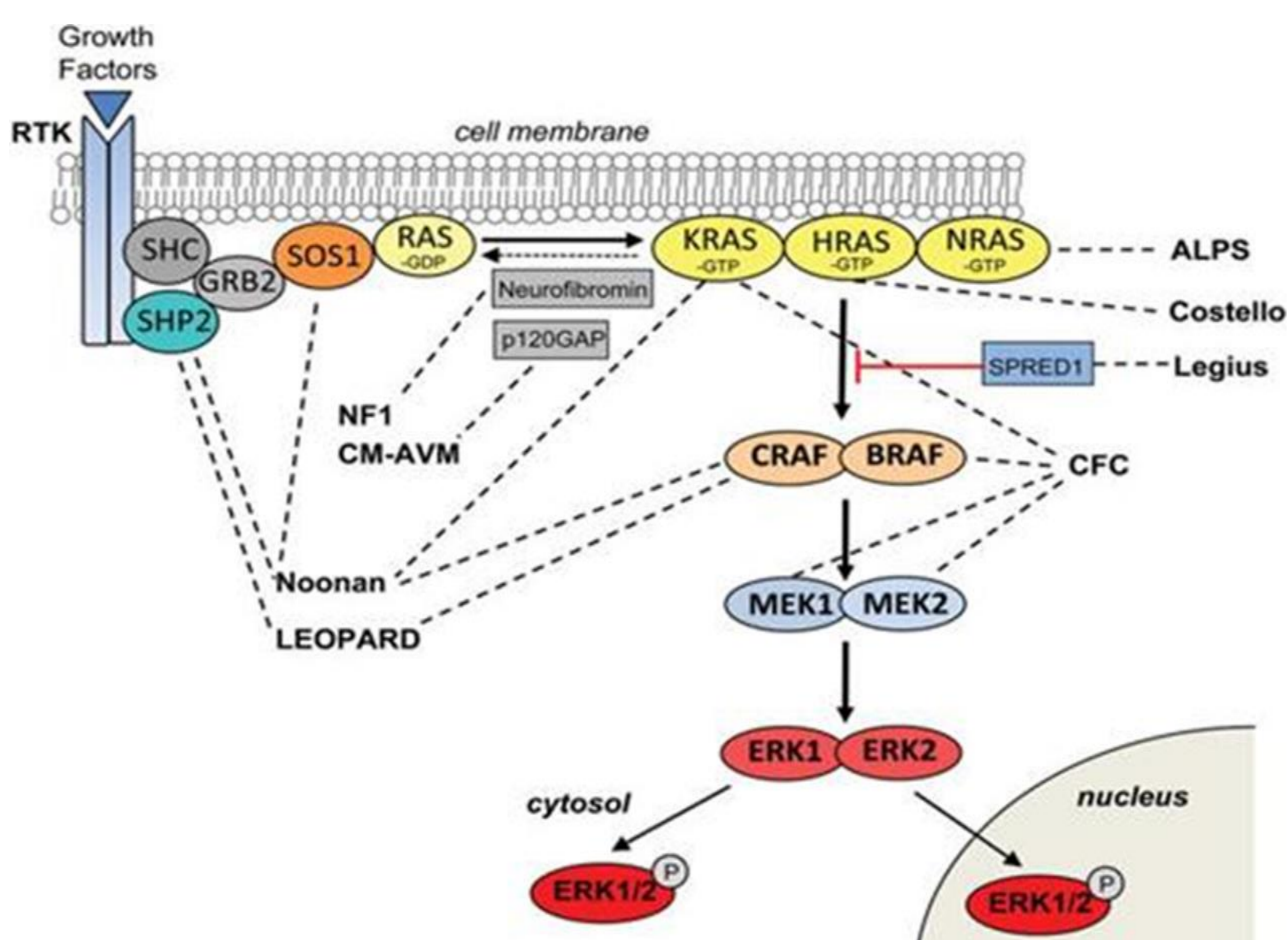
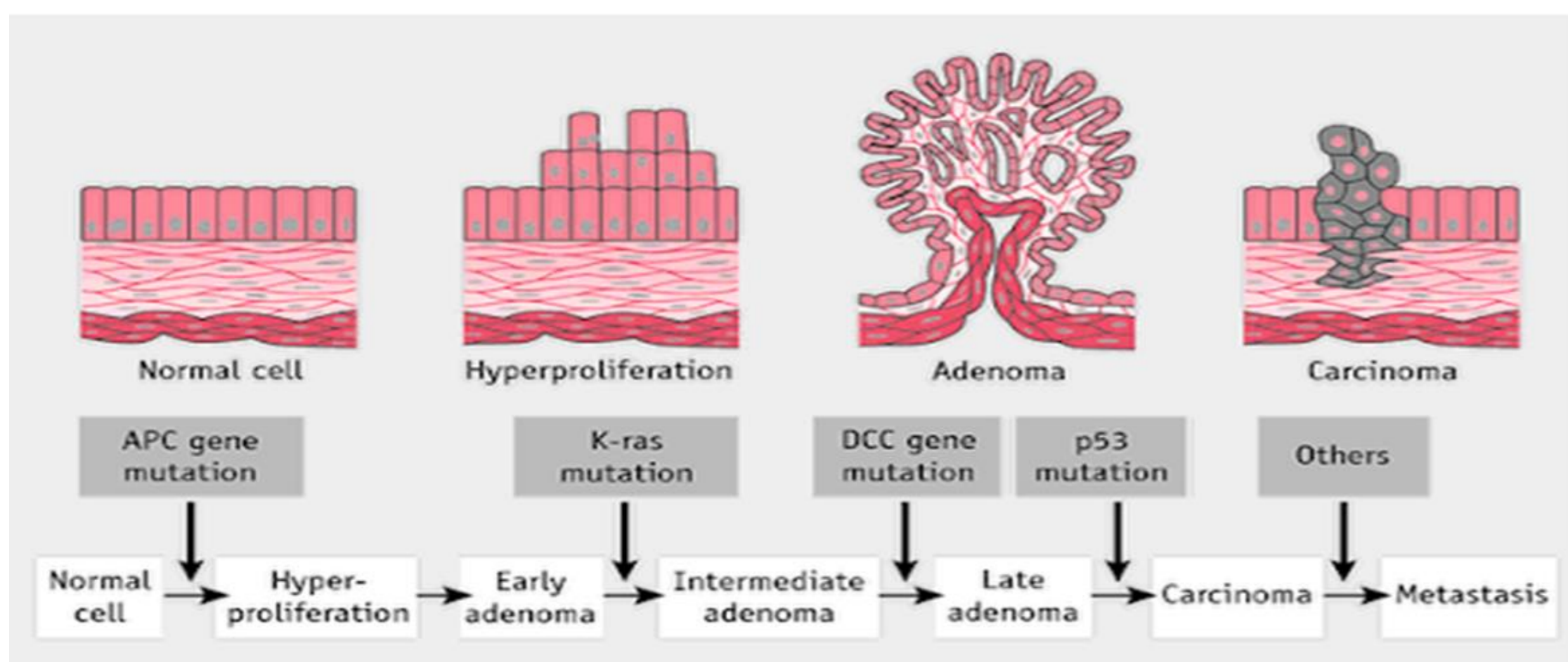


Figura 2. Estatus KRAS vs Sexo. En el grupo M se observó el 60% de mutados vs 59% no mutados y en el grupo F; 40% vs 41% respectivamente. No significancia estadística ($P=0,95$).



Derecho

n=25

Mutado 36%

No mutado 30%

Izquierdo

n=54

Mutado 64%

No mutado 70%

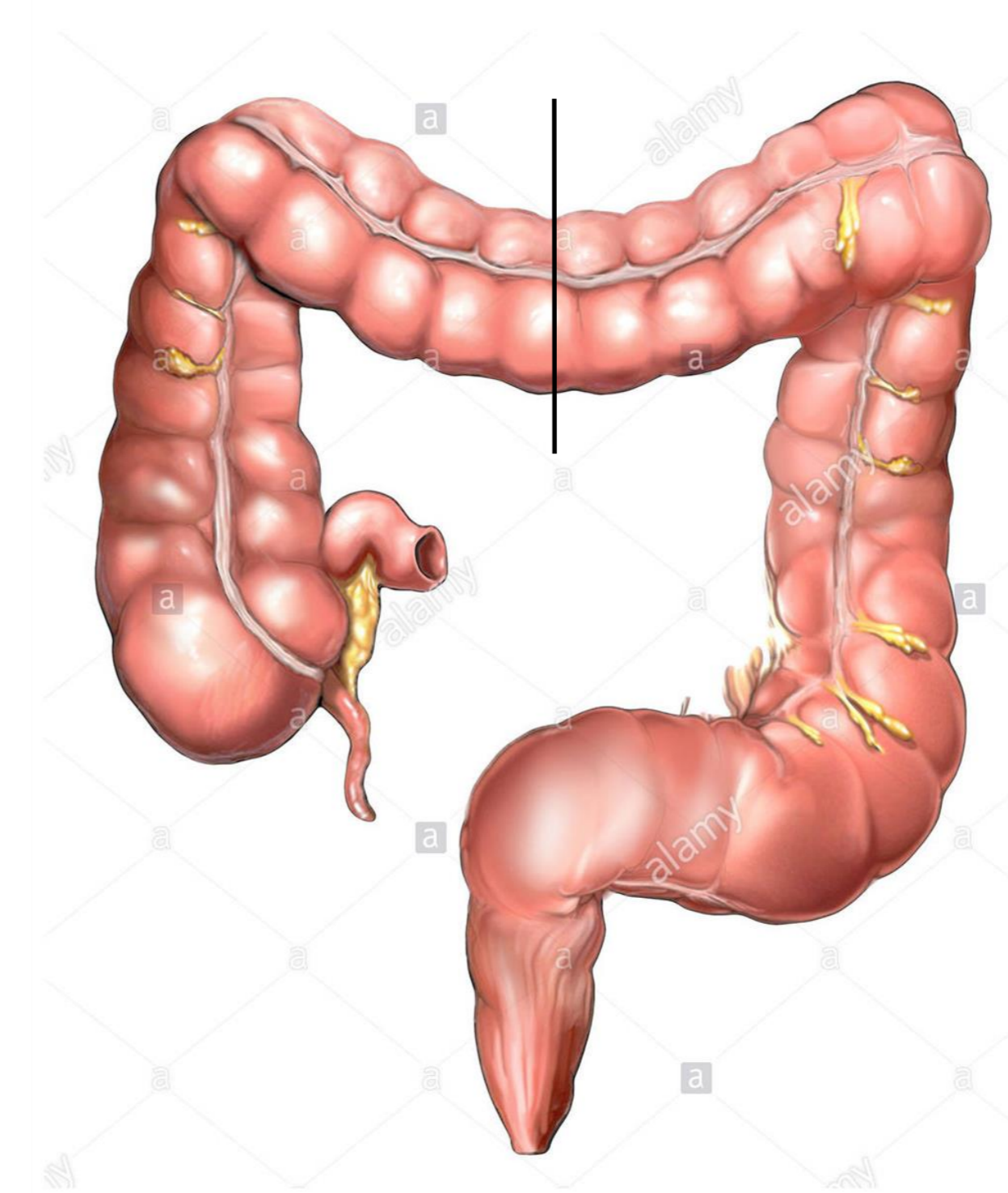


Figura 3. Estatus KRAS vs localización tumoral. Se observó un predominio de la mutación en los tumores del lado derecho respecto a los tumores izquierdo con un 36% de mutados vs un 30% no mutado. Estadísticamente no significativo ($P=0,57$).

CONCLUSIÓN

Los resultados mostraron una prevalencia de la mutación Kras y su relación con la edad y sexo, comparable con los datos publicados en la población occidental. No hay en nuestra muestra, prevalencia de la mutación en el lado derecho como se observa en otros estudios, probablemente debido al tamaño de la misma.

Bibliografía

- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive use of primary tumor side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713-29.
- Chang CC, Lin PC, Lin CC, Lan YT, Lin HH, Lin CH, Yang SH, Liang WY, Chen WS, Jiang JK, Lin JK, Chang SC. Molecular and Clinicopathological Differences by Age at the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 5;18(7). pii: E1441. doi: 10.3390/ijms18071441.
- Gremer L, Merbitz-Zahradnik T, Dvorsky R, Cirstea IC, Kratz CP, Zenker M, Wittinghofer A, Ahmadian MR. Germline KRAS mutations cause aberrant biochemical and physical properties leading to developmental disorders. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32(1):33-43. doi: 10.1002/humu.21377. Epub 2010 Dec 9.
- Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98.
- Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Villauer AN, Raghav K, Dasari A, Morris VC, Advani S, Menter DC, Eng C, Shaw K, Broderick R, Roubert MJ, Liu Y, Morris JS, Luthra R, Meric-Bernstam F, Overman MJ, Maru D, Kopetz S. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 1;24(5):1062-1072. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2484. Epub 2017 Nov 27.
- McCleary NJ, Sato K, Nishihara R, Inamura K, Morikawa T, Zhang X, Wu K, Yamauchi M, Kim SA, Sukawa Y, Mima K, Qian ZR, Fuchs CS, Ogino S, Meyerhardt JA. Prognostic Utility of Molecular Factors by Age at Diagnosis of Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 15;22(6):1489-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0946. Epub 2015 Oct 21.
- Venook A, Niedzwiecki D, Ou F, Sargent D, Innocenti F, Frith B, et al. Impact of primary tumor location on Overall Survival and Progression with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Analysis of all RAS wt subgroup on CALS19/SWOG S0405 (Alliance). *JCO* 2016;34:Supplemental Abstract 3504.
- Wangefjord S, Sundström M, Zendeckroth N, Lindquist KE, Nordin B, Jirstrom K, Eberhard J. Sex differences in the prognostic significance of KRAS codons 12 and 13, and BRAF mutations in colorectal cancer: a cohort study. *Biol Sex Differ*. 2013 Sep 10;4(1):17. doi: 10.1186/2042-6110-4-17.