

Cáncer Colorectal: características de la expresión del oncogen K-ras

Autores Adriana Romero,¹ Walter Orlandi,¹ Juan Carlos González¹

Afiliación ¹Servicio y Cátedra de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas (HUC). Caracas-Venezuela. Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(2):48-53. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Adriana Romero. Servicio y Cátedra de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas (HUC). Caracas-Venezuela. adriana.romeroaure@gmail.com

Correos Autores: adriana.romeroaure@gmail.com; walterorlandio21@gmail.com; gonzalezdj@gmail.com

Fecha de recepción: 05 de abril de 2016. Fecha de revisión: 30 de abril de 2016. Fecha de Aprobación: 09 de mayo de 2016.

Resumen

Introducción: El cáncer de colon ocupa el cuarto lugar como causa de muerte por cáncer en adultos. **Objetivo:** Describir características de la expresión del oncogen *K-ras* en pacientes con cáncer colorectal (CCR) que acudieron a consulta de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en el período enero-julio 2014. **Metodología:** Estudio de corte transversal, descriptivo y prospectivo. La población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de CCR por colonoscopia e histología con evaluación molecular del *K-ras*. **Resultados:** de 35 pacientes 57,14% fueron del sexo masculino y 42,86% del femenino con edad media de 57±17 años; el 100% de la muestra por histología correspondió a ADC predominando el tipo moderadamente diferenciado (40,00%). 28 pacientes (80%) no presentó mutación del *K-ras* mientras que 7 (20,00%) sí, de los cuales 6 (85,71%) reportó mutación en el codón 12 y 1 en el 13 (14,28%); en 4 de los 7 pacientes (57,14%) la mutación estuvo en el colon izquierdo. **Conclusiones:** la mutación del *K-ras* predomina en el sexo masculino con edad media de 57 años estando presente en 20% de la población; la mutación en el codón 12 es más frecuente asociada al colon izquierdo y el CCR más común es el ADC bien diferenciado.

Palabras clave: *K-ras*, cáncer colorectal, oncogen, mutación.

COLORECTAL CANCER: CHARACTERISTICS OF THE EXPRESSION OF *K-RAS* ONCOGENE

Summary

Introduction: Colon cancer ranks fourth leading cause of cancer death in adults. **Objective:** To describe characteristics of the expression of *K-ras* oncogene in patients with colorectal cancer (CRC) who attended the outpatient Gastroenterology of the University Hospital of Caracas (HUC) in the period from January-July 2014. **Methodology:** Transversal, descriptive and prospective court. The study population consisted of patients diagnosed with CRC by colonoscopy and histology with molecular evaluation of *K-ras*. **Results:** Of the 35 patients 57,14% were male and 42,86% female with a mean age of 57±17 years old; 100% of the sample corresponded to ADC histology predominating moderately differentiated rate (40.00%). 28 patients (80%) had no mutation of *K-ras* while 7 (20,00%) did, of which 6 (85,71%) reported mutation at codon 12 and 1 in the 13 (14,28%); in 4 of 7 patients (57,14%) mutation was in the left colon. **Conclusions:** *K-ras* mutation predominates in males with an average age of 57 years old and is present in 20% of the population; mutation in codon 12 is most frequently associated with the left colon and the most common type of CRC by histology is the well differentiated ADC.

Key words: *K-ras*, colorectal cancer, oncogene, mutation.

Introducción

El cáncer de colon (CC) es uno de los cánceres del tracto gastrointestinal (TGI) más frecuentes en Venezuela, ocupando el cuarto lugar como causa de muerte por cáncer en adultos; puede presentarse en forma de sangrado rectal, cambios en el hábito intestinal, anemia resultante de pérdida de sangre crónica y dolor abdominal; la obstrucción intestinal es común cuando el tumor está situado en el colon izquierdo y la perforación ocurre en raras ocasiones; por esta razón se han realizado numerosos intentos para detectar los tumores en estadios tempranos. Uno de los grandes avances en la genética molecular de los tumores colorectales es la identificación de mutaciones en el oncogen *K-ras*. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de CC y de recto se encuentran los modificables: obesidad, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, terapia de reemplazo hormonal, sedentarismo, dieta rica en carnes rojas o carne procesada, consumo de alcohol, tabaquismo, bajo consumo de frutas y vegetales; y los no modificables: edad mayor de 50 años, antecedentes familiares (cáncer, pólipos, síndrome de Lynch, adenomatosis polipoidea familiar) y antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal.¹

El *K-ras* es un gen crítico en el desarrollo de una gran variedad de cánceres; pertenece a la familia de los genes *ras* (*K-ras*, *N-ras* y *H-ras*) que codifican a las proteínas pequeñas de unión al nucleótido de guanina; es un elemento clave de las vías de señalización celular, como la MAPK, KAK-STAT y PI3K y juega un papel importante en una variedad de procesos celulares, incluyendo la proliferación y la apoptosis. La proteína *K-ras* actúa como un transductor de señal fundamental para un número de receptores celulares, incluyendo al receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE). Las mutaciones en el gen *K-ras* son comunes en varios tipos de cáncer, incluyendo: páncreas (65%), colon (40%), pulmón (20%) y ovario (15%).^{2,3}

En los tumores existen diferentes formas del gen *K-ras* que codifican ya sea una proteína normal no mutada conocida como *K-ras* salvaje (tipo natural) o una proteína anormal mutada conocida como *K-ras* mutada. El estatus de este gen (Salvaje o mutado) puede ser indicativo de pronóstico y predictivo de respuesta a ciertos fármacos. En los tumores con *K-ras* salvaje, la proteína se activa temporalmente en respuesta a ciertos estímulos, tal como la señalización del RFCE; y con el gen mutado la proteína se encuentra permanentemente activada sin la necesidad de estímulos, teniendo como consecuencia el crecimiento y propagación tumoral sin regulación. En el CCR hasta un 65% de los pacientes presentan la versión de *K-ras* salvaje y el resto la versión mutada del gen, por lo que actualmente ha aumentado la relevancia de los biomarcadores, incluyendo el papel del *K-ras* en este tipo de cáncer y otros asociados al RFCE. La mayoría de las mutaciones *K-ras* identificadas (85%) está confinada a los codones 12 y 13, el resto al codón 61 y recientemente un estudio japonés demostró la presencia de tres mutaciones en el codón 19 de este mismo gen.⁴

El CCR es la mayor causa de morbilidad y mortalidad asociada a cáncer en América del Norte, Europa y otras regiones donde los estilos de vida y los hábitos alimenticios son similares; es la cuarta causa más común de casos nuevos diagnosticados en EEUU precedido del cáncer de mama, próstata y pulmón. El CCR constituye 10% de casos nuevos diagnosticados en hombres y 11% en mujeres. En Venezuela, la segunda causa de mortalidad en la población se debe al cáncer, dentro del cual el CCR ocupa el cuarto lugar según el último reporte anual de mortalidad para el año 2012 publicado por el Ministerio Popular Para la Salud (MPPS).^{5,6,7}

Las células cancerígenas en el colon se caracterizan por cambios fenotípicos hereditables que son el resultado de alteraciones cuantitativas y cualitativas en la expresión del gen. Los cambios genéticos que pueden estar implicados en el desarrollo de CCR están categorizados en tres grandes clases: alteraciones en los proto-oncogenes, pérdida de la actividad genética supresora del tumor y anomalías en los genes implicados en la reparación del ADN incompatible.

Los adenomas y carcinomas nacen en el contexto de inestabilidad del genoma en el cual las células epiteliales adquieren un número de mutaciones necesarias para alcanzar el estado de neoplasia. La desestabilización del genoma es un prerrequisito para la formación del tumor, lo cual comúnmente corresponde a la inestabilidad del cromosoma con posterior pérdida del alelo, amplificaciones cromosómicas y translocaciones.

Los proto-oncogenes celulares son genes humanos evolucionados conservados que contienen secuencias de ADN homólogas a las de los retrovirus transformados, muchos de ellos juegan un papel en la transducción de señal y en la regulación normal del crecimiento celular, una activación inapropiada de los mismos puede llevar a la transmisión anormal de los mensajes reguladores desde la superficie de la célula hasta el núcleo, lo cual lleva a una proliferación anormal y eventualmente al desarrollo del tumor. Se han descrito tres genes humanos *ras* (*K-ras*, *N-ras* y *H-ras*) que codifican a la proteína de unión nucleótido guanina que regula las vías de señalización intracelular; aproximadamente el 65% de los CR esporádicos tienen puntos de activación mutados en un gen *ras*, más frecuente en el *K-ras*. La mayoría de las mutaciones *ras* parecen ocurrir durante los estadios intermedios del crecimiento del adenoma. La mutación del gen *ras* fue encontrada en un 47% de los carcinomas, en 58% de los adenomas >1cm y en el 10% de los <1cm, lo cual sugiere que las activaciones tempranas contribuyen a la formación de neoplasia. Alteraciones en la señal de transducción puede conllevar al crecimiento anormal celular y por lo tanto participar en la transformación neoplásica.⁵

La detección temprana del CCR a través de pruebas de despistaje en la población en riesgo ayuda a disminuir las causas de morbilidad y mortalidad por esta patología. Al comprobar por métodos invasivos de imagen la presencia de lesiones precancerígenas y/o sospechosas de cáncer con posterior toma de biopsia de las mismas, se puede realizar en ellas una evaluación molecular del gen *K-ras* que ayude a determinar mediante el aislamiento del ADN de la muestra del tumor si se encuentran mutaciones o no en los codones 12, 13 y 61 de este gen. Los resultados de esta prueba pueden dar indicio de la gravedad de la enfermedad, pronóstico de evolución de la misma e incluso ayudan en la escogencia de medicamentos adecuados para una condición en particular (farmacogenética).^{9,10}

La activación del oncogen *K-ras* ha sido implicada en la carcinogénesis del CCR, donde se encuentra mutado del 30-60% de los adenocarcinomas. El desarrollo del CCR es un proceso multifactorial caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas, donde el gen *K-ras* participa en la transición de adenoma intermedio a carcinomas esporádicos en el CCR. Este gen se ha encontrado mutado en el 10-15% de los adenomas <1cm y en el 30-60% >1cm; por lo que se estima que el gen *K-ras* mutado contribuye a la formación de carcinoma.¹⁰

La mayoría de los CCR ocurren de forma esporádica en ausencia de síndromes familiares adenomatosos bien definidos. Como la mayoría de los cánceres de otros órganos, existen condiciones asociadas con riesgo de desarrollo de tumor; ocurre un conjunto bien descrito de alteraciones genéticas que conducen a neoplasias malignas colorectales la base anatomopatológica de este modelo es la secuencia adenoma-carcinoma que implica: -las

poblaciones que tienen una prevalencia alta de adenomas experimentan una alta probabilidad de desarrollar CCR y viceversa, -la distribución del adenoma dentro del colon y el recto es más o menos comparable a la del CCR, -la incidencia máxima de pólipos adenomatosos es anterior en algunos años a la incidencia máxima de CCR, -cuando el carcinoma invasivo se identifica en una etapa precoz existe con frecuencia tejido adenomatoso adyacente, -el riesgo de cáncer guarda relación directa con el número de adenomas y por tanto la presencia de cáncer es casi cierta en los pacientes con síndromes de poliposis familiar; -y que los programas de seguimiento periódico de los pacientes para detectar el desarrollo de adenomas y eliminar todos los sospechosos, reduce la incidencia de CCR.¹¹

Reportes epidemiológicos, patológicos y genéticos soportan el concepto que más del 95% de los CCR en países occidentales se desarrollan a partir de adenomas, clasificándose como de bajo y de alto grado; aproximadamente del 5-7% de los adenomas tienen alto grado de displasia y del 4-7% tienen carcinoma invasivo al momento de realizar la resección endoscópica. La probabilidad del desarrollo de displasia de alto grado aumenta con el tamaño del pólipo y el componente veloso. La prevalencia de adenomas implica que la población afectada es de 5-7 años más joven que la que tiene carcinoma. A medida que los adenomas crecen desarrollan signos de malignidad; necesitando de 10-12 años para experimentar estos cambios. Existen variaciones geográficas en la incidencia de CCR que parecen tener más relación con el ambiente que con los factores genéticos; entre estos, factores dietéticos, tales como consumo excesivo de grasa; baja ingesta de frutas, vegetales, fibra, algunas vitaminas (A, E, C, y folato), minerales (calcio, selenio); medicamentos (aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, reemplazo hormonal en mujeres con menopausia); consumo de tabaco, ingesta excesiva de alcohol y obesidad.¹²

El desarrollo de CCR es un proceso multifactorial caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas. El modelo de Fearon y Vogelstein explica la participación del gen de la poliposis adenomatosa del colon en la formación del adenoma y la del oncogen *K-ras* en la transición de adenoma intermedio a carcinoma en CCR esporádico. Se han encontrado mutaciones del oncogen *K-ras* en 10-15% de los adenomas <1cm, de 30-60% en los >1cm y en un 30-60% de los adenocarcinomas, lo que implica que el gen *K-ras* mutado contribuye a la formación de carcinoma. La proteína *ras* se activa transitoriamente como respuesta a señales extracelulares tales como factores de crecimiento, citoquinas y hormonas que estimulan a los receptores de la superficie celular. El funcionamiento del *ras* es un intercambio entre un estado inactivo, en donde la proteína se encuentra unida a guanosine-difosfato (GDP) y un estado activo donde ocurre la conversión a guanoside-trifosfato (GTP); este intercambio está regulado por dos tipos de proteínas: el factor de intercambio $GDP \pm GTP$ que cataliza el intercambio $GDP \pm GTP$ y la proteína activadora de GTPasa que intercambia la capacidad intrínseca de *ras* a hidrólisis del GTP a GDP, lo que conlleva al estado inactivo del *ras*. Los genes activados y mutados del *ras* tienen una actividad GTPasa intrínseca alterada que reduce el mecanismo de activación de la proteína. Aproximadamente el 90% de las mutaciones se encuentran en los codones 12 (salvaje GGT), 13 (salvaje GGC) del exón 1; y 5% en el codón 61 (salvaje CAA) en el exón 2.¹¹

Los cuatro principales y más importantes factores de riesgo para el desarrollo de CCR son: edad avanzada, antecedente personal de neoplasia CR, antecedente familiar de neoplasia CR y enfermedad inflamatoria intestinal. La incidencia de la enfermedad, la cual es mayor en hombres que en mujeres, es bastante baja en individuos <50 años sin factores de riesgo específicos; después de los 50 años la incidencia se duplica cada década, aumentando de 0.2 casos por 1000 habitantes a los 50 años a 2.8 casos por 1000 habitantes a la edad de los 70.¹²

La colonoscopia es el procedimiento de elección con una sensibilidad de 98% para el diagnóstico de CCR, caracterización y tratamiento de los pólipos adenomatosos. Los signos y síntomas más tempranos de esta enfermedad son: cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal persistente, rectorragia (macroscópica u oculta en heces) y anemia por deficiencia de hierro de origen desconocido. Los signos y síntomas tardíos son: dolor abdominal severo, obstrucción intestinal, perforación, masa abdominal palpable y pérdida de peso. Las guías actuales para el diagnóstico temprano del CCR en individuos asintomáticos incluyen que a toda aquella persona >50 años, hombre o mujer, debe ser sometida a estudios de despistaje tales como: sangre oculta en heces (FOBT, por sus siglas en inglés) anualmente; a una prueba de inmunoquímica fecal (FIT, siglas en inglés) anualmente; test de ADN en heces; sigmoidoscopia flexible cada 5 años; colon por enema con bario cada 5 años; colonoscopia cada 10 años; o colonografía virtual cada 5 años.^{6,12}

Esta investigación tiene como objetivo determinar las características de la expresión del oncogen *K-ras* en pacientes con diagnóstico de CCR que acudieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre enero-julio 2014, para así comprobar la mutación del gen y su influencia en el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos y en la respuesta a los mismos.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo.

La población estuvo constituida por aquellas personas que asistieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del HUC, en el período enero-julio 2014, identificando en ellas factores de riesgo, antecedentes personales y familiares, resultados de laboratorio, conclusiones de estudio de colonoscopia, resultados de histología y la evaluación molecular del gen *K-ras* en las biopsias tomadas. La muestra es no probabilística tipo discrecional.

Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de CCR a quienes se les realizó colonoscopia con toma de muestra de la lesión, estudio histológico y posterior evaluación molecular del gen *K-ras* en el corte histológico.

En la recolección de datos se utilizó como instrumento una ficha la cual contiene: edad, sexo, número de historia, ubicación del tumor (colon ascendente, transversal, descendente, sigmoide o recto), tipo de muestra, número de muestra, diagnóstico, diagnóstico de biopsia y evaluación molecular del gen *K-ras*. Dichos datos fueron obtenidos mediante la realización de historias médicas e indicación de estudios de imagen, histológica y evaluación molecular a través de la evaluación de las muestras histológicas a través de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Una vez realizado el seguimiento de la muestra a estudiar, los datos obtenidos se registraron en la ficha de recolección de datos para su procesamiento estadístico. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, las cuales se presentan en tablas y gráficos (diagrama sectorial) de acuerdo a los resultados recolectados.

Resultados

Participaron 35 pacientes con diagnóstico de CCR a quienes posterior a la realización de colonoscopia y toma de biopsia para reporte histológico, se realizó una evaluación molecular del gen *K-ras* en las mismas, mediante el aislamiento del ADN de las muestras del tumor, amplificación del gen, secuenciación de los productos amplificados y análisis por bioinformática para determinar si se encontraban mutaciones en los codones 12, 13 y 61 del gen.

De los 35 pacientes, 20 (57,14%) fueron del sexo masculino y 15 del femenino (42,86%) (Figura 1); con una edad media de 57 ± 17 (Cuadro 1)

En relación a las características de la muestra según localización del tumor hubo mayor afectación en el colon izquierdo (68,6%) que en el derecho, estando representado en un 40% en el colon sigmoides y 28,6% en el descendente (Figura 3).

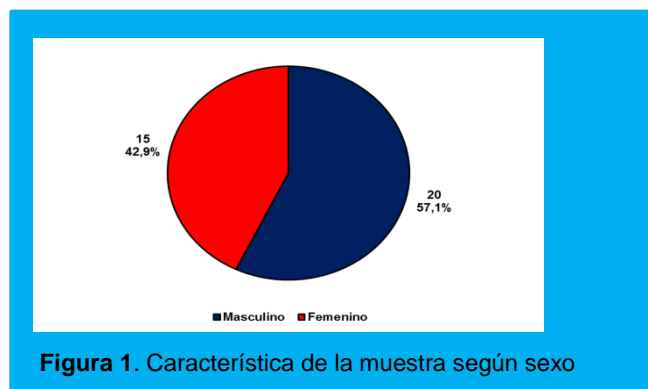


Figura 1. Característica de la muestra según sexo

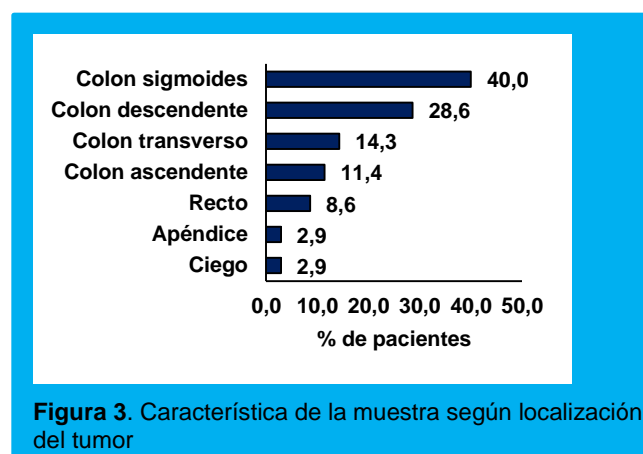


Figura 3. Característica de la muestra según localización del tumor

Cuadro 1 Características de la muestra según edad y sexo

Variables	Estadísticos
n	35
Edad (*)	57 ± 16
Sexo	
Masculino	20
Femenino	15

(*) media \pm desviación estándar

Un total de 28 pacientes (80%) no presentó mutación del gen *K-ras* mientras que 7 (20%) sí (Figura 4); de los cuales 6 (85,71%) reportó mutación en el codón 12, específicamente G12D (aspartato) y en 1 (14,28%) en el codón 13, G13D (aspartato); en 5 de los 7 pacientes (71,5%) la mutación correspondió al colon izquierdo (sigmoides y descendente) donde 4 fueron en el codón 12 y 1 en el 13; 2 pacientes (28,5%) correspondieron al colon derecho (ascendente) con mutación en el codón 12 (Cuadro 2).

En cuanto a las características histológicas según grado de diferenciación del CCR, la totalidad de los casos correspondieron a adenocarcinomas (ADC) de los cuales 8 (22,9%) reportó poco diferenciado, 14 (40,00%) moderadamente diferenciado y 13 (37,1%) bien diferenciado (Figura 2).

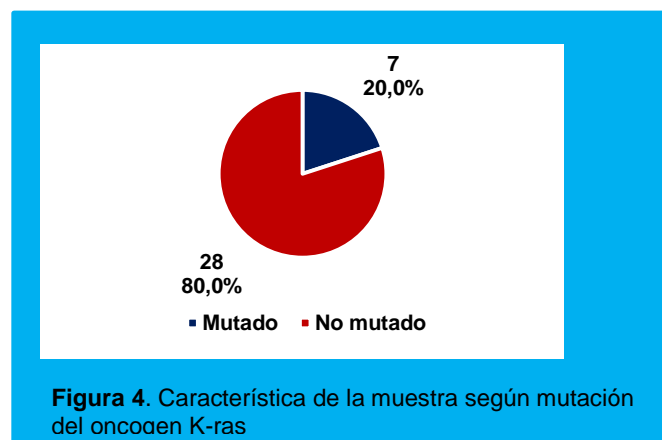


Figura 4. Característica de la muestra según mutación del oncogen K-ras

Discusión

La determinación del gen *K-ras* en el CCR se ha convertido en una herramienta importante para el manejo médico del paciente. Las mutaciones en los codones 12 y 13 son un predictor negativo de la respuesta a los anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-RFCE) en este tipo de cáncer; hasta un 65% de los pacientes presentan la versión *K-ras* salvaje mientras que el restante 35% la versión mutada del gen, por lo que la determinación del mismo es un importante biomarcador en los pacientes con CCR.¹³

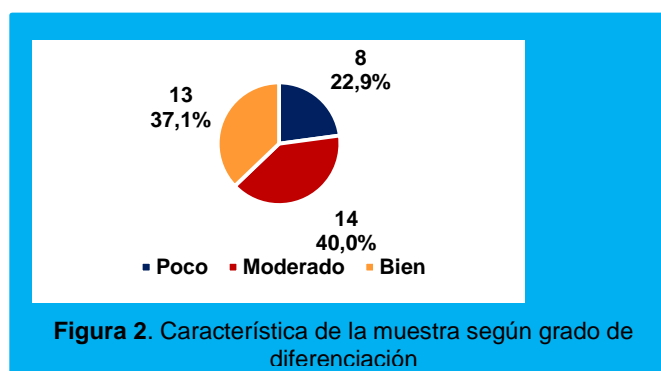


Figura 2. Característica de la muestra según grado de diferenciación

Cuadro 2 Características de la muestra según mutación, no mutación y localización del oncogén K-ras

Localización	Mutación oncogén K-ras				p
	Mutado	No mutado	Mutado	No mutado	
Recto	0	0,0	3	10,7	0,880
Colon Sigmoides	2	28,6	12	42,9	0,796
Colon descendente	3	42,9	7	25,0	0,640
Colon Transverso	0	0,0	5	17,9	0,546
Colon Ascendente	2	28,5	2	7,1	0,353
Ciego	0	0,0	1	3,6	1,000
Apéndice	0	0,0	1	3,6	1,000

En el 2009, en Venezuela, Rojas et al., realizaron un estudio en Maracaibo cuya objetivo fue identificar los tipos de mutación *K-ras* en pacientes con diagnóstico de CCR y relacionarlos con el grado de diferenciación histológica y con el estadio clínico. Encontraron mutaciones en los codones 12 y 13 en el 23,33% de los pacientes, de estos 28,57% en el codón 12, en el codón 13 se encontró un 57,14% y 14,29% para ambos codones. Fueron más frecuentes en el colon izquierdo con 78,57% y según la clasificación histológica en los ADC bien diferenciados (58,70%) y en los mucinosos (28,57%).¹; resultados similares a los de este estudio donde se encontró que en el 20% de la población se evidenció una mutación del gen, siendo más frecuente en el colon izquierdo (68,6%). La diferencia de ambos estudios estuvo en el reporte del codón mutado, ya que en esta investigación se determinó que la mutación más frecuente se ve en el codón 12 (85,71%); y que en la totalidad de la muestra el hallazgo histológico en un 100% fue para ADC.

Por otra parte, Roa y et al., en el 2013, publicaron un estudio en Chile llamado mutación del gen *K-ras* en el CCR, enfocado en determinar frecuencia, tipo y distribución de esta mutación en la población en estudio. La muestra estuvo conformada por 109 pacientes de los cuales 56 (51,3%) correspondieron a mujeres y 53 por hombres (48,7%). La totalidad de los casos correspondieron a ADC; en 46 casos (42,2%) se demostró mutación del gen *K-ras*, mientras que en el resto no. Las mutaciones comprometieron al codón 12 en 37 casos (80,4%) y al codón 13 en 9 casos (19,6%). La mayor frecuencia de mutaciones se observó entre los 40 y 49 años. Las mutaciones más frecuentes fueron en la secuencia G12D (aspartato) (39,1%), la G12V (valina) (24,2%) y la G13D (aspartato) (19,5%).¹⁴ Resultados diferentes a los de este estudio donde la población más afectada fue la del sexo masculino (57,14%) observando una mayor frecuencia de mutaciones entre los 31 y 70 años de edad, concluyendo que la mutación más frecuente fue la del codón 12 en la secuencia G12D en un 85,7% de los casos. El único resultado similar fue el porcentaje de mutación para el codón 13 en un 14,28% correspondiendo para la secuencia G13D.

En el 2014, se publicó un estudio por Zahrani et al., en Arabia Saudita enfocado en determinar las características clínico-patológicas de la mutación del gen *K-ras* en el CCR. Estudiaron a 150 pacientes con hallazgo de ADC por histología, en los cuales

determinaron el estatus del gen *K-ras*; la mutación se comprobó en el 56% de los pacientes, de los cuales 48,7% correspondió al codón 12, más común en la secuencia G12V y G12D (35,6% para cada uno); la mutación en el codón 13 estuvo presente en un 7,3%, con una mayor frecuencia en la secuencia G13D (90,9%). En cuanto a la ubicación anatómica, se observó mayor frecuencia en el colon izquierdo (sigmoides).¹⁵ Los resultados fueron similares a los de la presente investigación donde también se obtuvo una mayor frecuencia de ADC con mutación del gen *K-ras* en el codón 12 (G12D) con una ubicación anatómica correspondiente al colon izquierdo (sigmoides), sin embargo en la población solo se obtuvo 20% de mutación del gen.

El análisis molecular del oncogén *K-ras* permitió evidenciar mutaciones que sirven como parámetro pronóstico en el CCR. La frecuencia de mutaciones encontradas en este trabajo son similares a algunas de las reportadas a nivel mundial, sin embargo nuevas investigaciones prospectivas sobre este tema en condiciones estrictamente controladas, con un mayor número de pacientes y en un período mayor de estudio, serán necesarias para comprobar la efectividad del *K-ras* como biomarcador en aquellos pacientes con CCR quienes serían candidatos para inicio de terapia anti-RFCE.

Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación indican que el CCR es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino con una edad media de 57 ± 17 ; que el tipo de CCR más frecuente según histología es el ADC moderadamente diferenciado y que la mutación del gen *K-ras* es más común en el colon izquierdo (sigmoides) con mutación en el codón 12, específicamente en la secuencia G12D, sin embargo solo el 20% de los pacientes presentaron mutación de este gen.

Debido a los hallazgos obtenidos en el estudio, los cuales refuerzan los resultados de otras investigaciones, es importante considerar la caracterización de la expresión del oncogén *K-ras* en aquellos pacientes con diagnóstico de CCR para individualizar la terapia, ya que se ha comprobado que el estatus de este gen ha marcado un aumento en la eficacia en el tratamiento con anti-RFCE de primera línea de esta patología, tomando en consideración que la mutación del mismo es un valor predictivo negativo para la eficacia del tratamiento.

Clasificación del Trabajo

AREA: Gastroenterología

TIPO: Clínico

TEMA: Cáncer Colorectal.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Estrada, P., Rojas A., Zabala, W., Borjas, L., Soca, L. Frecuencia y asociación clinicopatológico de las mutaciones del oncogen *K-ras* en pacientes venezolanos con cáncer colorectal. *Invest Clin.* 2009;50(1):55-63.
2. Wang, HL. Lopategui J. *K-ras* Mutation testing in human cancers: The Pathologists role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol.* 2010;17(1):23-32.
3. Anderson, S. Laboratory methods for *K-ras* mutation analysis. *Expert RevMol Diag.* 2011;11(6):635-642.
4. Van Cutsem, E., *K-ras* Status and efficacy in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The Crystal experience. *J Clin Oncol.* 2008;26(155):1.
5. Bresalier, R. Feldman, M., Friedman, L., Sleisenger, M. *Gastrointestinal and Liver disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Elsevier (Philadelphia). 2002:2215-2261.
6. American Cancer Society. *Cancer: Facts & Figures 2013.* Atlanta: American Cancer Society; 2013. p. 12-60.
7. Ministerio Popular Para la Salud. *Anuario de mortalidad 2012.* República Bolivariana de Venezuela: MPPS. 2014. p. 26-27.
8. Diehl, F., Li, M., Dressman, D. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *PNAS.* 2005; 102(5):16368-16373.
9. Información científica [actualizado 1 de jul 2013; citado 3 de jul 2013] Laboratorio de Genética Molecular. Disponible en: <http://www.genmolab.com>
10. Brink, M., Goeij, A., Weijnenberg, M., Roemen, G. *K-ras* oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Carcinogenesis.* 2003; 24(4):703 -710.
11. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional.* Elsevier (Barcelona). 2005:861-872.
12. DiMarino, A., Benjamin, S. *Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach.* Philadelphia: Slack Incorporation; 2002:815-834.
13. Anderson, S. Laboratory methods for *K-ras* mutation analysis. *Expert RevMol Diag.* 2011;11(6):635-642.
14. Roa, I., Sánchez, T., Majlis, A., Schalper, K. Mutación del gen *K-ras* en el cáncer de colon y recto. *Rev med Chil.* 2013;141(9):310-319.
15. Zahrani, A., Kandil, M., Badar, T., Abdelsalam, M., Al-Faiar, A., Ismail, A. Clinical and pathological study of *K-ras* mutations in colorectal tumors in Saudi Arabia. *Tumori.* 2014;100(1):75-79.

