

## DATOS GENERALES

**No. Interno:** PAN-AM-2269  
**Paciente:** LUIS ESPINOZA MICHICOL  
**Hospital:** HOSPITAL REGIONAL ISSSTE PUEBLA  
**Fecha de Recepción:** 19-12-2018  
**Fecha de Análisis:** 21-12-2018  
**Médico Solicitante:** RAQUEL NAVARRO ALVARADO  
**Origen de la Muestra:** BLOQUE DE PARAFINA Q18-4665  
**Sitio de lesión:** COLON

## SISTEMA DE ANÁLISIS MUTACIONAL

El análisis molecular para la detección cualitativa de mutaciones en los oncogenes KRAS, NRAS y BRAF se realiza por PCR automatizada con tecnología de micro fluidos Idylla (Biocartis) <sup>(1)</sup>. Este método es específico y sensible para detección de mutaciones somáticas asociadas al cáncer a partir del ADN genómico de biopsias tumorales. Esta tecnología tiene un límite de detección (LOD)  $\leq$  5% del alelo mutante inmerso en ADN genómico <sup>(2)</sup>.

## EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA

BIOPSIA DE COLON:  
ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO E INVASOR.

EN EL MATERIAL EXAMINADO HAY INFLAMACION EXTENSA Y CELULAS NEOPLASICAS ESCASAS LO QUE PUEDE AUMENTAR EL NUMERO DE FALSOS NEGATIVO EN LA DETERMINACION DE MUTACIONES.

## RESULTADO:

**KRAS NO MUTADO GENOTIPO WILD TYPE (WT)**  
**NRAS NO MUTADO GENOTIPO WILD TYPE (WT)**  
**BRAF NO MUTADO GENOTIPO WILD TYPE (WT)**  
**EGFR NO DETERMINADO**

## INTERPRETACIÓN:

**ES CANDIDATO A LA TERAPIA ANTI-EGFR**



QFB José Ali Flores Pérez  
Ced. 6535729  
Jefe de Laboratorio de Oncogenómica



Dr. en Cs. Horacio Astudillo de la Vega  
Ced. 5986301  
Director de Laboratorio

## LA IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS MUTACIONAL COMBINADO DE LOS GENES KRAS, NRAS, BRAF Y EGFR EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y RECTO METASTÁSICO.

Hoy en día el tratamiento del cáncer debe ser personalizado. En función de las alteraciones genético-moleculares tumorales se debe seleccionar la terapia ideal para cada paciente <sup>(3)</sup>.

Las células senescentes KRAS mutadas estimulan la proliferación celular, la transición epitelio-mesénquima y la invasión celular por liberación de citosinas pro-inflamatorias en su microambiente tumoral <sup>(4)</sup>.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha sido blanco terapéutico para el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR). Desde el año 2008 se demostró que las mutaciones en los "hot spots" de los genes KRAS y NRAS son importantes predictores de la respuesta a la terapia anti-EGFR, basada en anticuerpos monoclonales en el tratamiento del CCR <sup>(5, 6, 7, 8)</sup>.

Reportes recientes indican que la presencia de mutaciones específicas en los genes BRAF (pV600E, V600D, V600K y V600R) y EGFR (S492R y S492R2) podrían afectar la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR en aquellos pacientes con CCR que no se demostraron mutaciones en los "hot spots" convencionales para los genes KRAS y NRAS <sup>(9,10)</sup>.

Lo anterior demuestra la importancia del análisis multigénico (KRAS, NRAS, BRAF y EGFR) en pacientes con CCR.

Tabla 1. Polimorfismos analizados para el gen KRAS

Exón	Codón	Mutación
2	12	G12C (c.34G>T)
		G12R (c.34G>C)
		G12S (c.34G>A)
		G12A (c.35G>C)
		G12D (c.35G>A)
		G12V (c.35G>T)
3	59	G13D (c.38G>A)
		G13V (c.38G>T)
3	59	A59E (c.176C>A)
		A59G (c.176C>G)
		A59T (c.175G>A)
	61	Q61K (c.181C>A; c.180_181TC>AA)
		Q61L (c.182A>T)
		Q61R (c.182A>G)
4	117	K117N (c.351A>C; c.351A>T)
		K117N (c.351A>C; c.351A>T)
4	146	A146T (c.436G>A)

Tabla 2. Polimorfismos analizados para el gen NRAS

Exón	Codón	Mutación
2	12	G12C (c.34G>T)
		G12S (c.34G>A)
		G12D (c.35G>A)
		G12A (c.35G>C)
		G12V (c.35G>T)
		G13D (c.38G>A)
3	13	G13V (c.38G>T)
		G13R (c.37G>C)
3	59	A59T (c.175G>A)
		Q61K (c.181C>A)
		Q61L (c.182A>T)
	61	Q61R (c.182A>G)
		Q61H (c.183A>C; c.183A>T)
		Q61H (c.183A>C; c.183A>T)
4	117	K117N (c.351G>C; c.351G>T)
		K117N (c.351G>C; c.351G>T)
4	146	A146T (c.436G>A)
4	146	A146V (c.437C>T)

Tabla 3. Polimorfismos analizados para el gen EGFR

Exón	Codón	Mutación
2	492	S492R (c.1476C>A)
		S492R2(c.1474A>C)

Tabla 4. Polimorfismos analizados para el gen BRAF

Exón	Codón	Mutación
15	600	V600E (c.1799T>A; c.1799_1800delinsAA)
		V600D (c.1799_1800delinsAC)
		V600K (c.1798_1799delinsAA)
		V600R (c.1798_1799delinsAG)
		V600R (c.1798_1799delinsAG)

- Solassol, J., Vendrell, J., Märkl, B., Haas, C., Bellosillo, B., Montagut, C., ... Sillekens, P. (2016). Multi-Center Evaluation of the Fully Automated PCR-Based Idylla™ KRAS Mutation Assay for Rapid KRAS Mutation Status Determination on Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue of Human Colorectal Cancer. *PLoS ONE*, 11(9), e0163444.
- De Luca, C., Vigliar, E., d' Anna, M., Pisapia, P., Bellecicene, C., Malapelle, U., & Troncone, G. (2017). KRAS detection on archival cytological smears by the novel fully automated polymerase chain reaction-based Idylla mutation test. *CytoJournal*, 14, 5.
- Wang HL1, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol*. 2010 Jan;17(1):23-32.
- Palomba, G., Doneddu, V., Cossu, A., Paliogiannis, P., Manca, A., Casula, M., ... Palmieri, G. (2016). Prognostic impact of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal carcinomas: a population-based study. *Journal of Translational Medicine*, 14, 292.
- Stintzing, S., Heinemann, V., Jung, A., Moosmann, N., Hiddemann, W., & Kirchner, T. (2009). The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies: The Importance of KRAS Mutation Analysis and EGFR Status. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(12), 202-206.
- Yang ZY, Wu XY, Huang YF, Di MY, Zheng DY, Chen JZ, Ding H, Mao C, Tang JL. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Oct 15;133(8):1914-25.
- Douillard JY1, Oliner KS, Siena S, Taberero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Blasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wietzorek J, Sidhu R, Patterson SD. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
- Fornaro L1, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, Cremolini C, Schirripa M, Vivaldi C, Aprile G, Zaniboni A, Bracarda S, Fontanini G, Sensi E, Lupi C, Morvillo M, Zagonel V, Falcone A. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2062-7
- Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ, Yeh CY, Tsai WS, You JF, Hung HY, Tsai CN, Hsu A, Chen HC, Chen SJ, Yang TS. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2016 Apr 19;7(16):22257-70.
- Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, Crespo M, Pairet S, Iglesias M, Salido M, Gallen M, Marsters S, Tsai SP, Minoche A, Seshagiri S, Serrano S, Himmelbauer H, Bellmunt J, Rovira A, Settleman J, Bosch F, Albanell J. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med*. 2012 Jan 22;18(2):221-3.

"ESTE NO ES UN DOCUMENTO LEGAL O UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA SER UTILIZADA POR UN JUEZ. LOS RESULTADOS AQUÍ REFERIDOS CORRESPONDEN ÚNICAMENTE A LA MUESTRA ANALIZADA, LA CUAL FUE PROPORCIONADA POR EL MÉDICO TRATANTE, REFERIDOR Y/O PACIENTE. ESTE PANEL ESTÁ DISEÑADO PARA DETECTAR MUTACIONES SOMÁTICAS CON IMPACTO EN LA TERAPIA BLANCO, DICHA PRUEBA NO DEBE SER UTILIZADA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA ÚNICA, DEBE SER CORRELACIONADA CON LOS HALLAZGOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS. EL USO DE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN DECISIONES TERAPÉUTICAS ES RESPONSABILIDAD DEL MÉDICO. SE PROHÍBE LA REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL DE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE REPORTE SIN PREVIA AUTORIZACIÓN POR ESCRITO DE NANOPHARMACIA DIAGNÓSTICA S.A. DE C.V."

