

# ESTUDIO MASIVO DE LOS POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II-III, TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE BASADA EN OXALIPLATINO

J. Feliu<sup>1</sup>, J. Moreno<sup>1</sup>, J. Aparicio<sup>2</sup>, J. Gallego-Plazas<sup>3</sup>, R. Yaya<sup>4</sup>, J. Maurel<sup>5</sup>, AB Custodio<sup>1</sup>,  
A. Calatrava<sup>4</sup>, E. Burgos<sup>1</sup>, P. Lapunzina<sup>6</sup>

<sup>1</sup>S. Oncología Médica y A. Patológica del H. Universitario La Paz. Madrid

<sup>2</sup>S. Oncología Médica. H. Universitario La Fé de Valencia

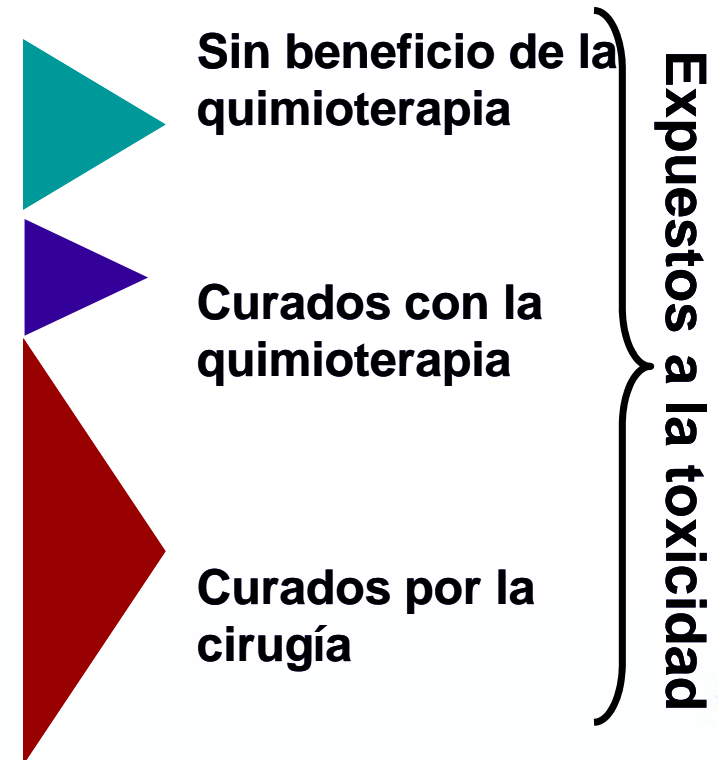
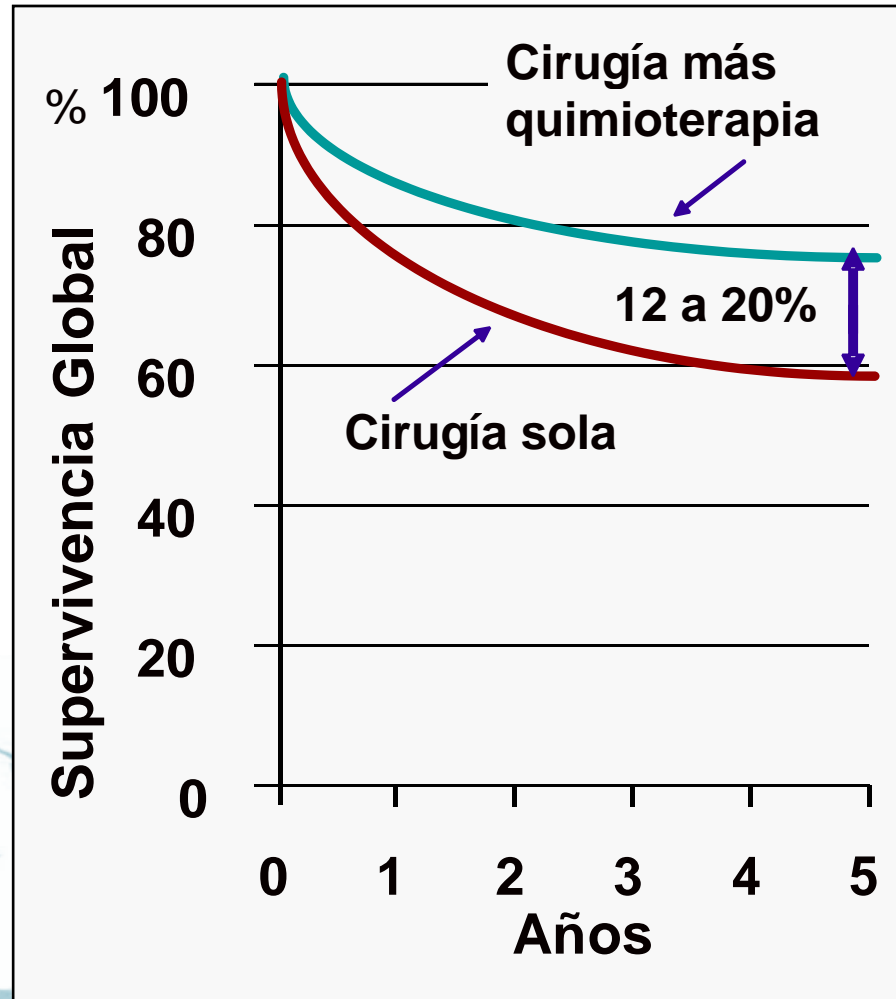
<sup>3</sup>S. Oncología Médica. H. Universitario de Elche

<sup>4</sup>S. Oncología Médica y A. Patológica del Instituto Valenciano de Oncología

<sup>5</sup>S. Oncología H. Clínico de Barcelona

<sup>6</sup>Instituto de Genética del H. Universitario La Paz. Madrid

# INTRODUCCIÓN



# OBJETIVOS

- Principal:
  - Identificar los polimorfismos relacionados con la eficacia del tratamiento adyuvante basado en oxaliplatino (SLE a 3 años)
- Secundarios:
  - Elaborar un sistema predictivo que permita identificar a aquellos pacientes que se van a beneficiar con el tratamiento adyuvante
  - Identificar los polimorfismos relacionados con la toxicidad del tratamiento (Póster 314)

# PACIENTES Y MÉTODOS

- Pacientes diagnosticados y operados de cáncer de colon en estadio III o en estadio II con factores de mal pronóstico
  - Tumor T4
  - Debut como obstrucción o perforación
  - Infiltración perineural, permeación vascular o de vasos linfáticos
  - Tumores pobremente diferenciados
  - Haber resecado menos de 12 ganglios linfáticos
- Haber recibido QT adyuvante con FOLFOX oXELOX
- Haber iniciado el tratamiento entre Enero 2004 y Junio 2008 (seguimiento mínimo de 3 años)
- Disponer de muestra parafinada de tejido tumoral
- Análisis de 60 SNPs en 31 genes (MassARRAY –SEQUENOM) (Centro Nacional de Genotipado- CEGEN)

## GENES ESTUDIADOS

Categoría	Gen
Sensibilidad/ Resistencia 5FU	TS DPD MTHFR OPRT
Sensibilidad/ Resistencia al Oxaliplatino	GSTP1 ERCC1 ERCC2/XPD ERCC5/XPG ERCC6 XRCC1 XRCC2 RAD23B MGMT
Angiogénesis	VEGF IL 8

Categoría	Gen
Transporte y metabolismos	MDR1 ABCG2 SULTIA1 SULTIA2 GNAS1
Vía EGFR	EGF EGFR AKT1 AKT2
Otros	MMP1 MMP3 XPA XPC Ciclin H ICAM1 IGFR1

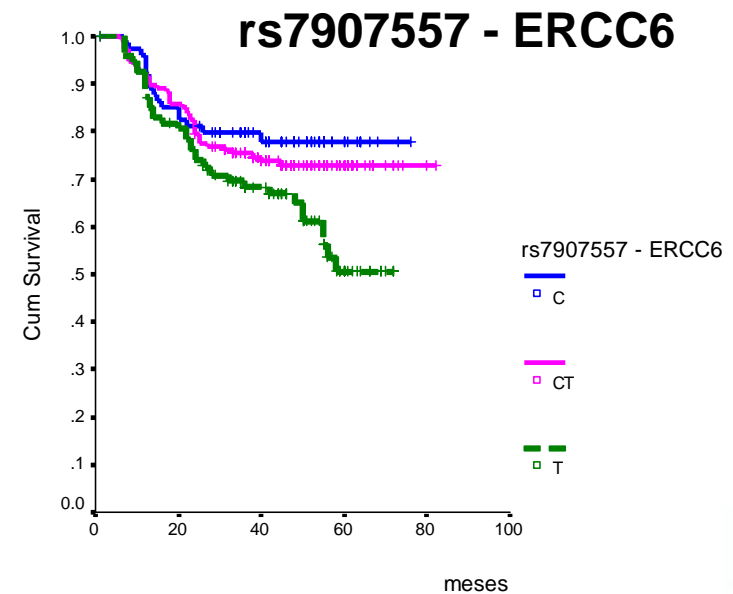
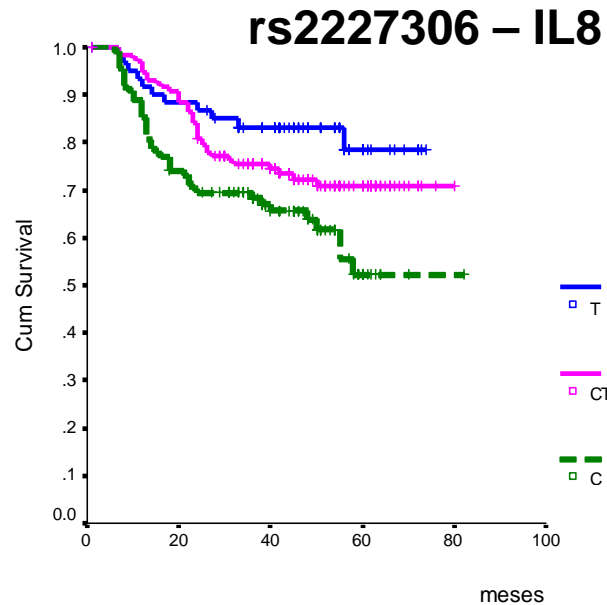
## CARACTERÍSTICAS DE LOS 392 ENFERMOS

Variable	Número (%)
Edad (media y rango)	61.5 (23-85)
Sexo	
Hombre	204 (52%)
Mujer	188 (48%)
Estadio	
II	108 (28%)
III	284 (72%)
Tipo de quimioterapia	
FOLFOX 4	212 (54%)
XELOX	180 (46%)
Nº Ganglios resecaados (media y rango)	15 (0-75)
Grado de diferenciación	
Bien	59 (15%)
Moderadamente	282 (72%)
Pobremente	51 (13%)
Me	<b>SLE a 3 años del 74%</b>

# RESULTADOS: Análisis Univariante

	n	(% )	B	SE	P valor	HR	95.0% CI for HR			n	(% )	B	SE	P valor	HR	95.0% CI for HR	
							LI	LS								LI	LS
<b>rs1801133 - MTHFR</b>					0.011				<b>rs3093030 - ICAM1</b>					0.124			
C	132	42.17				1			C	99	31.73				1		
CT	142	45.37	0.015	0.241	0.951	1.015	0.633	1.628	CT	147	47.12	-0.488	0.239	0.041	0.614	0.384	0.981
T	39	12.46	0.788	0.288	0.006	2.199	1.25	3.867	T	66	21.15	-0.274	0.285	0.337	0.76	0.435	1.329
<b>rs2147072 - RAD23B</b>					0.098				<b>rs3213255 - XRCC1</b>					0.066			
G	65	20.90				1			C	40	13.20				1		
AG	148	47.59	0.651	0.311	0.036	1.917	1.042	3.527	CT	143	47.19	0.945	0.433	0.029	2.574	1.102	6.009
A	98	31.51	0.4	0.336	0.233	1.492	0.773	2.881	T	120	39.60	0.661	0.444	0.136	1.937	0.811	4.623
<b>rs2227306 - IL8</b>					0.013				<b>rs3218536 - XRCC2</b>					0.066			
C	108	35.64				1			G	257	80.31				1		
CT	134	44.22	-0.473	0.229	0.039	0.623	0.398	0.976	AG	62	19.38	0.453	0.239	0.058	1.573	0.985	2.51
T	61	20.13	-0.902	0.34	0.008	0.406	0.208	0.79	A	1	0.31	1.489	1.009	0.14	4.431	0.613	32.025
<b>rs2228527 - ERCC6</b>					0.098				<b>rs4073 - IL8</b>					0.099			
A	184	58.23				1			A	74	24.03				1		
AG	109	34.49	0.283	0.224	0.207	1.327	0.855	2.061	AT	143	46.43	0.54	0.307	0.078	1.717	0.941	3.133
G	23	7.28	0.709	0.349	0.042	2.033	1.025	4.031	T	91	29.55	0.687	0.324	0.034	1.988	1.054	3.751
<b>rs2304186 - AKT2</b>					0.118				<b>rs4150360 - ERCC5</b>					0.066			
G	84	27.10				1			C	66	21.57				1		
GT	147	47.42	-0.319	0.244	0.192	0.727	0.45	1.174	CT	147	48.04	-0.397	0.252	0.115	0.672	0.41	1.102
T	79	25.48	-0.613	0.304	0.044	0.542	0.299	0.982	T	93	30.39	-0.689	0.3	0.022	0.502	0.279	0.905
<b>rs2607739 - LSM3</b>					0.085				<b>rs7907557 - ERCC6</b>					0.043			
C	111	36.75				1			T	95	29.87				1		
CT	115	38.08	-0.506	0.247	0.04	0.603	0.372	0.978	CT	148	46.54	-0.455	0.23	0.047	0.634	0.404	0.995
T	76	25.17	-0.424	0.274	0.121	0.654	0.382	1.119	C	75	23.58	-0.657	0.299	0.028	0.518	0.288	0.932
<b>rs2733534 - XPC</b>					0.013												
G	97	31.70				1											
CG	133	43.46	0.056	0.272	0.838	1.057	0.621	1.801									
C	76	24.84	0.69	0.275	0.012	1.994	1.162	3.421									

# RESULTADOS MULTIVARIANTE

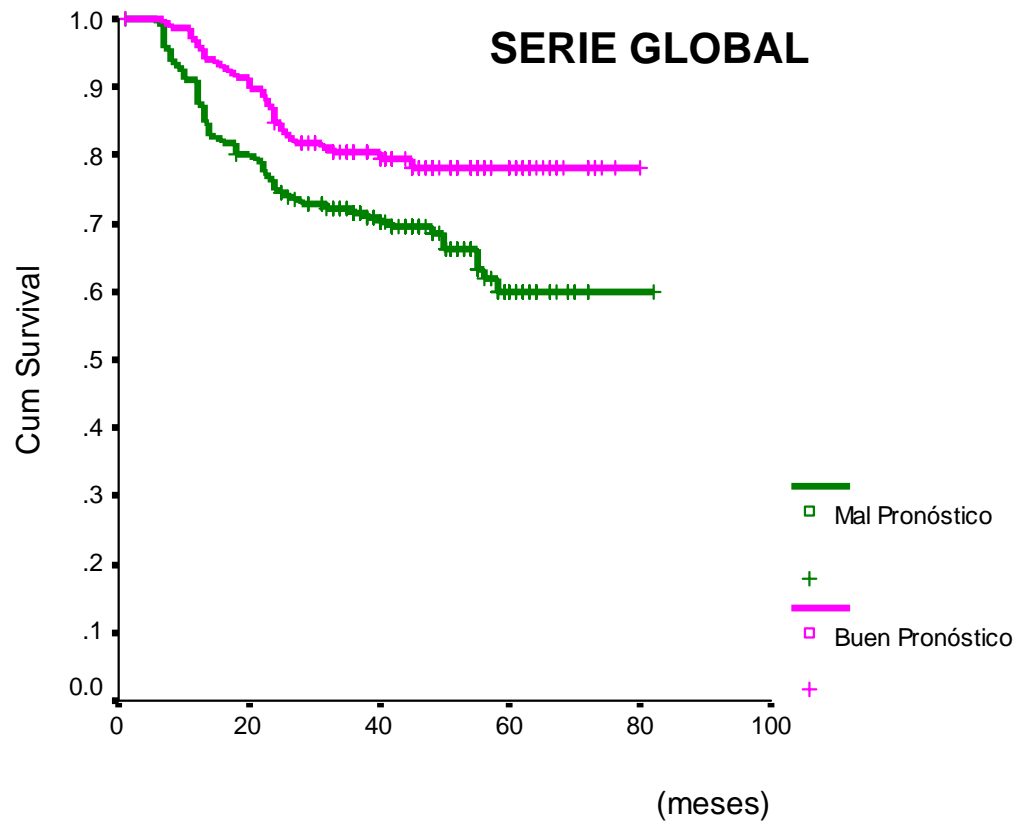


Genotipo y frecuencia (%)	SLE a 3 años	p
C/C (35.6%)	68%	
C/T (44.3%)	75%	0.082
T/T (20.1%)	83%	0.016

Genotipo y frecuencia	SLE a 3 años	p
T/T (29.9%)	68%	
C/T (46.5%)	75%	0.037
C/C (23.6%)	80%	0.015

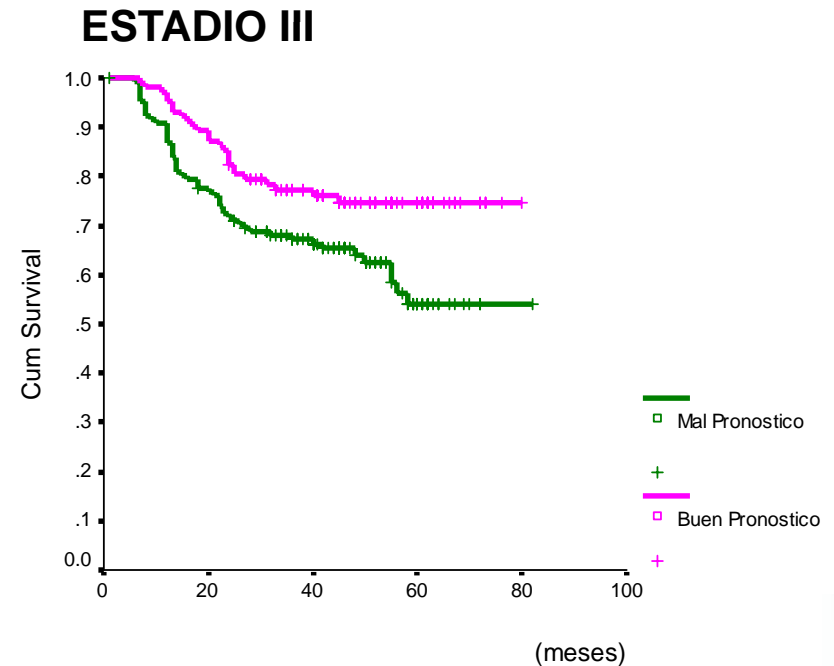
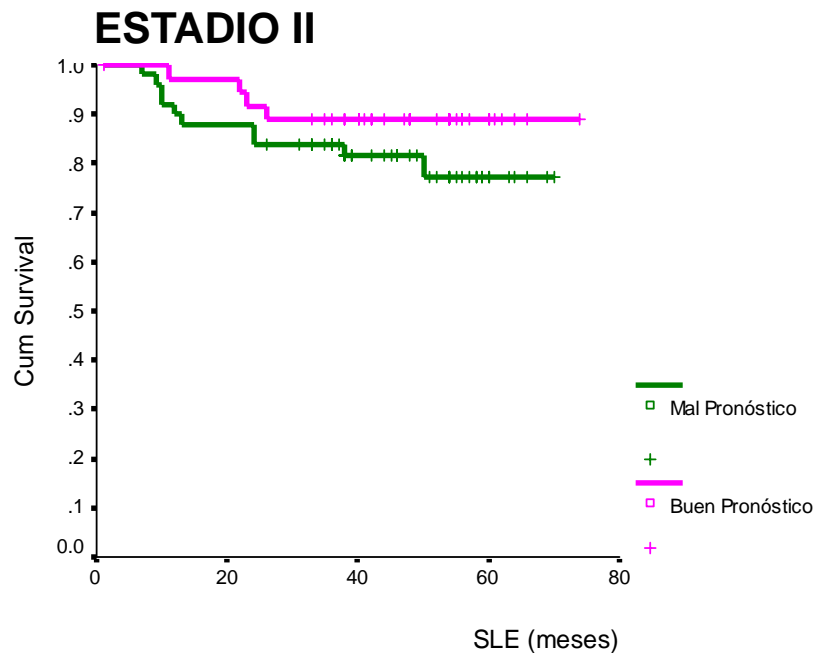


# Combinación de SNPs de IL-8 y ERCC-6



Genotipo y frecuencia (%)	SLE a 3 años (%)	P
C/T ó T/T de IL-8 y C/T o C/C de ERCC (42%)	80.3	0.0095
C/C en IL-8 ó T/T en ERCC6 (58%)	71.7	

# Combinación de SNPs de IL-8 y ERCC-6 y Estadios II-III



Genotipo y frecuencia (%)	SLE a 3 años (%)	P
C/T ó T/T de IL-8 y C/T o C/C de ERCC (53%)	89.1	0.252
C/C en IL-8 ó T/T en ERCC6 (47%)	84.2	

Genotipo y frecuencia (%)	SLE a 3 años (%)	P
C/T ó T/T de IL-8 y C/T o C/C de ERCC (41.6%)	77.2	0.0181
C/C en IL-8 ó T/T en ERCC6 (58.4%)	67.3	

# RESULTADOS MULTIVARIANTE

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
SNP MALPRON	.678	.275	6.078	1	.014	1.969	1.149	3.374
ESTADIO	.739	.348	4.514	1	.034	2.093	1.059	4.138
PERM NERV	1.027	.386	7.083	1	.008	2.791	1.311	5.945
PERFOR	1.002	.337	8.840	1	.003	2.724	1.407	5.273
GL RESEC	-.020	.015	1.897	1	.168	.980	.953	1.009
PERM LINF	.171	.304	.318	1	.573	1.187	.654	2.154
PERM VASC	-.012	.367	.001	1	.974	.988	.481	2.028
CEA	.002	.007	.081	1	.776	1.002	.988	1.016
TIPO QT	.062	.279	.267	1	.529	1.112	.753	1.671

# CONCLUSIONES

- En los pacientes con cáncer de colon estadio II/III tratados de forma adyuvante con FOLFOX / XELOX los polimorfismos de IL-8 y los de ERCC-6 se relacionan con la SLE
- Los polimorfismos relacionados con el 5FU (TS, DPD...) no tuvieron valor pronóstico en el análisis multivariable
- Los polimorfismos de la IL-8 y ERCC-6 permiten identificar un grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída
- Suministran una información adicional al estadio TNM