

## LOS NIVELES SÉRICOS DE DDT Y DDE SE ASOCIAN A LA ACTIVACIÓN DEL GEN *K-ras* EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

M. Porta, M. Jariod, N. Malats, M. Santiago-Silva, A. Carrato,  
L. Guarner, J. Rifà, A. Salas, J.M. Corominas, J. Grimalt y  
F.X. Real, por los Investigadores del Estudio PANKRAS II

IMIM / UAB / UPF  
Hospital Mutua de Terrassa  
Hospital Son Dureta, Mallorca

CID-CSIC, Barcelona  
Hospital General de Elche  
Hospital Vall d'Hebron

Financiación: FIS (92/0007, 97/1138) y Fundación Salud 2000

## Antecedentes / 2

- Es posible que algunos compuestos organoclorados actúen como **promotores tumorales**.
- **No existen datos** acerca de la relación entre los niveles séricos de compuestos organoclorados y las mutaciones en el gen *K-ras* / la activación de oncogenes.

## Antecedentes / 1

- Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la **exposición laboral al DDT** (2,2-bis(*p*-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano) podría aumentar el riesgo de cáncer de páncreas exocrino (CPE), pero los datos no son concluyentes.
- El DDT y su principal metabolito, el DDE (1,1-dicloro-2,2-bis(*p*-clorofenil)etano), se acumulan en la **cadena trófica**.

## Objetivo

- Analizar si existe relación entre los niveles de DDT y sus metabolitos y la presencia de mutaciones en el codon 12 del gen *K-ras* en el CPE.

## Métodos /1

- Los 185 pacientes con cáncer de páncreas exocrino del Estudio PANKRAS II incluyen a 27 casos de CPE sin la mutación en el gen *K-ras* y a 94 casos mutados.
- De entre ellos, se seleccionaron 17 casos de CPE sin la mutación y se emparejaron por edad, sexo y hospital con 34 casos de CPE mutados.
- El conjunto de 51 casos se comparó asimismo con 26 controles hospitalarios convencionales.

## Métodos / 2

- Las muestras de suero se disgregaron con ácido sulfúrico en presencia de n-hexano.
- Los concentrados hexánicos se analizaron por cromatografía de gases con detección de captura de electrones.
- Se verificó la identidad de los compuestos por cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas y detección de iones negativos mediante ionización química.

## Métodos / 3

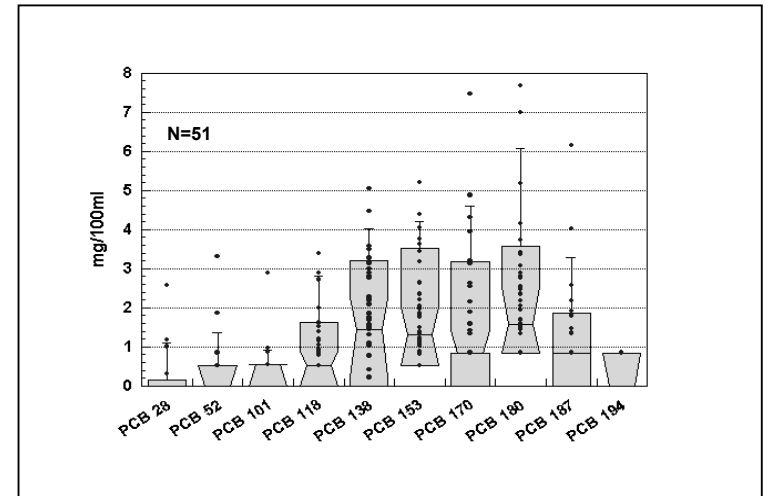
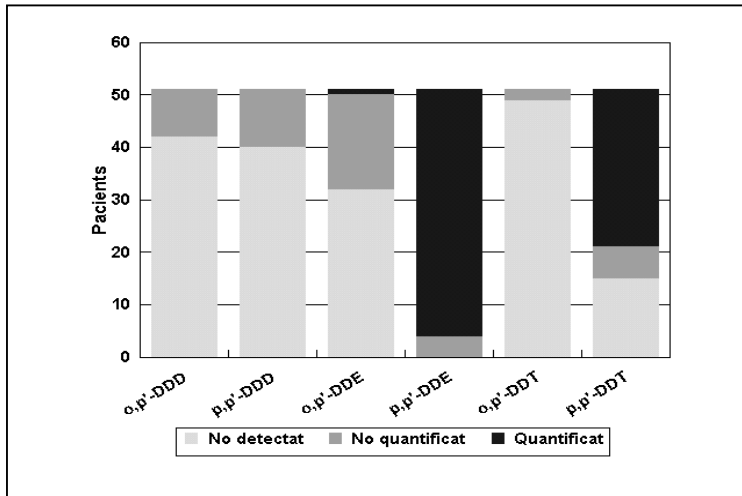
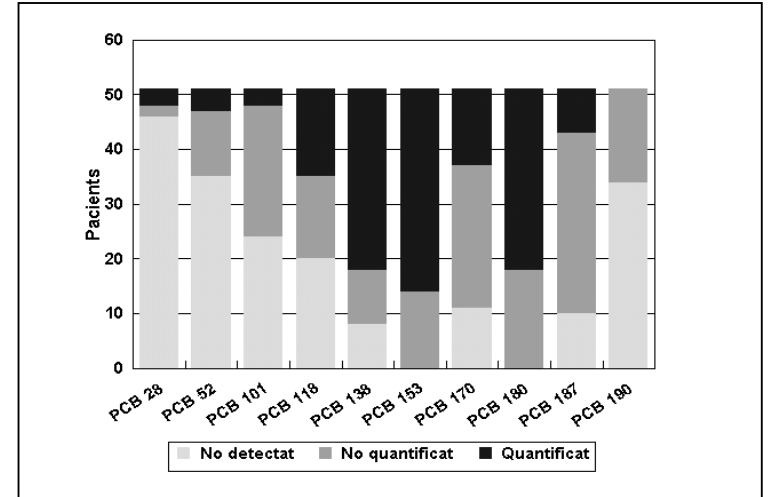
- Ajuste individual por lípidos totales :  
 $LT = 2.27 * (\text{Colesterol Total}) + (\text{Triglicéridos}) + 62.3$   
OC ajustado por LT [ $\mu\text{g} / \text{g}$  lípido] =  $(\text{Organoclorado} [\text{ng/mL}] * 100) / (LT [\text{mg}/100 \text{ mL}])$
- DNA amplificado de tejido parafinado y mutaciones en codon 12 de *K-ras* detectadas mediante RFLP.
- Técnicas estadísticas convencionales, incluyendo regresión logística no condicional.

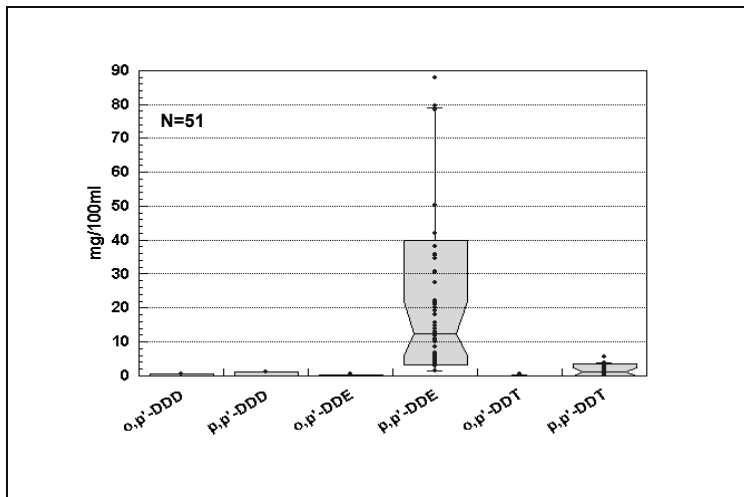
## Results

- Mean age of the 51 patients was 65.9 years (SD 11.9), 54.9% were males, and 57% had ever smoked.
- There were no statistically significant differences between the 34 *K-ras* mutated cases and the 17 wild-type cases with respect to age, gender, smoking, alcohol and coffee drinking.
- Cholesterol (mean, 214.1 mg/100 mL, SD 110.7) and triglycerides (mean 179.9, SD 101.7) did not differ either between the two types of cases.

# Results

- All 51 cases had detectable levels of p,p'DDE,
- 36 cases (71%) had detectable levels of p,p'DDT.
- Only one third or less of subjects had detectable levels of p,p'DDD, o,p'DDE, o,p'DDT or o,p'DDD; furthermore, their levels were quantifiable in less than 2% of cases: these 4 compounds will no longer be considered.





### Crude\* results for *p,p'*DDT

Tertiles of <i>p,p'</i> DDT	OR	(95% CI)	P trend
Nd+DNq	1.00		0.014
≤ 0.253 μg/g lipid	5.33	(1.15 - 24.68)	
> 0.253 μg/g lipid	8.66	(1.55 - 48.41)	

\*All estimates derived from values individually-adjusted by total lipids. ND: Non detected. DNq: Detected, non quantifiable.

### Serum values of *p,p'*DDT among cases of EPC with and without a mutation in the *K-ras* gene

	Mutated (n=34)	Wild-type (n=17)	OR	P-value (OR 95% CI)
Mean±SD (ng/ml)	1.72±1.46	0.61±0.95		0.006†
Median	1.37	0.20		0.014§
<b>Tertiles</b>				
Nd+DNq	9 (26.5)	12 (70.6)	1.00	0.014¶
≤1.87 ng/ml	12 (35.3)	3 (17.6)	5.33	(1.15-24.68)
>1.87 ng/ml	13 (38.2)	2 (11.8)	8.66	(1.55-48.41)

†Student's *t*-test. §Mann-Whitney's U test. ¶Test for linear trend.  
Nd: Non detected. DNq: Detected, non quantifiable.

### Results for *p,p'*DDT adjusted by age and sex\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDT	OR	(95% CI)	P for trend
Nd+DNq	1.00		0.010
≤ 0.253 μg/g lipid	10.33	(1.46 - 72.88)	
> 0.253 μg/g lipid	14.75	(1.91 - 113.9)	

\*Estimates derived from values individually-adjusted by total lipids.  
ND: Non detected. DNq: Detected, non quantifiable.

### Results for *p,p'*DDT adjusted by age, sex and total PCBs\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDT	OR	(95% CI)	P for trend
Nd+DNq	<b>1.00</b>		<b>0.011</b>
≤ 0.253 μg/g lipid	<b>10.77</b>	(1.47 - 78.94)	
> 0.253 μg/g lipid	<b>14.72</b>	(1.86 - 116.2)	

\*All estimates derived from values individually-adjusted by total lipids. ND: Non detected. DNq: Detected, non quantifiable.

### Serum values of *p,p'*DDT among 51 cases of EPC and 26 hospital controls

	Cases (n=51)	Controls (n=26)	P-value
Mean±SD (ng/ml)	1.35±1.40	0.53±0.67	0.001*
Median	1.20	0.20	0.047§

\*Student's *t*-test. §Mann-Whitney's U test.

### Results for *p,p'*DDT adjusted by age, sex, total PCBs, smoking, coffee and alcohol\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDT	OR	(95% CI)	P for trend
Nd+DNq	<b>1.00</b>		<b>0.014</b>
≤ 0.253 μg/g lipid	<b>12.47</b>	(1.33 - 116.5)	
> 0.253 μg/g lipid	<b>14.70</b>	(1.73 - 124.9)	

\*All estimates derived from values individually-adjusted by total lipids. ND: Non detected. DNq: Detected, non quantifiable.

### Serum values of *p,p'*DDE among cases of EPC with and without a mutation in the *K-ras* gene

	Mutated (n=34)	Wild-type (n=17)	OR	P-value (OR 95% CI)
Mean±SD (ng/ml)	22.45±22.23	11.51±10.08		0.020†
Median	14.79	6.82		0.067§
Tertiles				
Nd+DNq	8 (23.5)	9 (52.9)	<b>1.00</b>	<b>0.038¶</b>
≤1.87 ng/ml	12(35.3)	5 (29.4)	<b>2.70</b>	(0.66-11.09)
>1.87 ng/ml	14(41.2)	3 (17.6)	<b>5.25</b>	(1.09-25.21)

†Student's *t*-test. §Mann-Whitney's U test. ¶Test for linear trend.  
Nd: Non detected. DNq: Detected, non quantifiable.

### Crude results for *p,p'*DDE\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDE	OR	(95% CI)	P for trend
≤ 1.052 µg/g lipid	<b>1.00</b>		<b>0.034</b>
1.053 - 2.556 µg/g	<b>1.27</b>	(0.33 - 4.93)	
> 2.556 µg/g lipid	<b>6.67</b>	(1.15 - 38.6)	

\*Estimates derived from values individually-adjusted by total lipids.

### Results for *p,p'*DDE adjusted by age, sex and total PCBs\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDE	OR	(95% CI)	P for trend
≤ 1.052 µg/g lipid	<b>1.00</b>		<b>0.049</b>
1.053 - 2.556 µg/g	<b>1.20</b>	(0.29 - 5.05)	
> 2.556 µg/g lipid	<b>6.37</b>	(1.01 - 40.1)	

\*Estimates derived from values individually-adjusted by total lipids.

### Results for *p,p'*DDE adjusted by age and sex\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDE	OR	(95% CI)	P for trend
≤ 1.052 µg/g lipid	<b>1.00</b>		<b>0.042</b>
1.053 - 2.556 µg/g	<b>1.21</b>	(0.30 - 4.95)	
> 2.556 µg/g lipid	<b>6.33</b>	(1.07 - 37.3)	

\*Estimates derived from values individually-adjusted by total lipids.

### Results for *p,p'*DDE adjusted by age, sex, total PCBs, smoking, coffee and alcohol\*

Tertiles of <i>p,p'</i> DDE	OR	(95% CI)	P for trend
≤ 1.052 µg/g lipid	<b>1.00</b>		<b>0.042</b>
1.053 - 2.556 µg/g	<b>0.88</b>	(0.17 - 4.50)	
> 2.556 µg/g lipid	<b>7.31</b>	(1.07 - 49.9)	

\*Estimates derived from values individually-adjusted by total lipids.

### Serum values of *p,p'*DDE among 51 cases of EPC and 26 hospital controls

	Cases (n=51)	Controls (n=26)	P-value
Mean±SD (ng/ml)	18.80±19.65	9.41±7.25	0.003*
Median	12.49	7.59	0.030§

\*Student's *t*-test. §Mann-Whitney's U test.

## Conclusión

- Compuestos organoclorados como el DDT y el DDE podrían estar implicados en la **etiopatogenia** del CPE y, en particular, en la vía etiopatogénica que comprende la activación del gen *K-ras*.
- Elucidar posibles **mecanismos** requerirá nuevos estudios moleculares, genéticos, de experimentación animal, clínicos y epidemiológicos, pero la refutación o replicación de estos hallazgos al nivel epidemiológico-molecular es prioritaria.

## Conclusión

Compuestos organoclorados como el DDT y el DDE podrían estar implicados en la **etiopatogenia** del CPE y, en particular, en la vía etiopatogénica que comprende la activación del gen *K-ras*.