

Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

SEOM 2014.



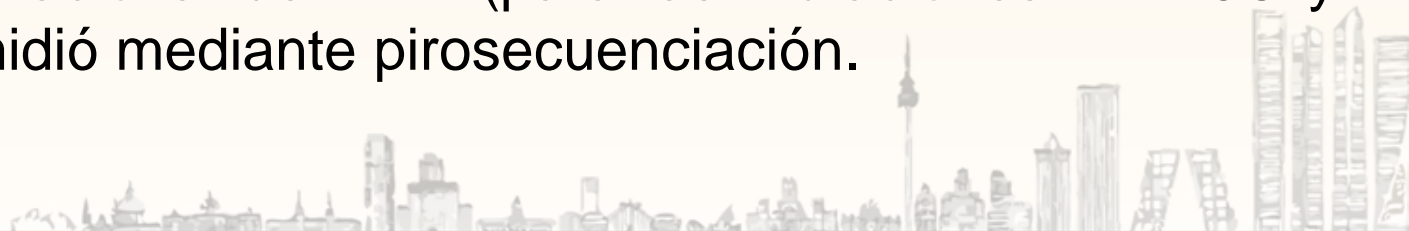
Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

- 6º neoplasia maligna más frecuente.
- SM 60% a los 5 años.
- Factores de riesgo.



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

- Estudio retrospectivo que incluyó a 50 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Se estudiaron 26 pacientes con estadios avanzados de la enfermedad tratados con cetuximab, contra un control de 24 pacientes no tratados con cetuximab.
- Se determinó MET total y fosforilado mediante IHQ.
- El nivel de expresión génica de HGF se midió mediante PCR cuantitativa a tiempo real.
- El número de copias de MET se determinó mediante SISH.
- El análisis mutacional de MET (para las mutaciones Y1248C y Y1253D) se midió mediante pirosecuenciación.



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

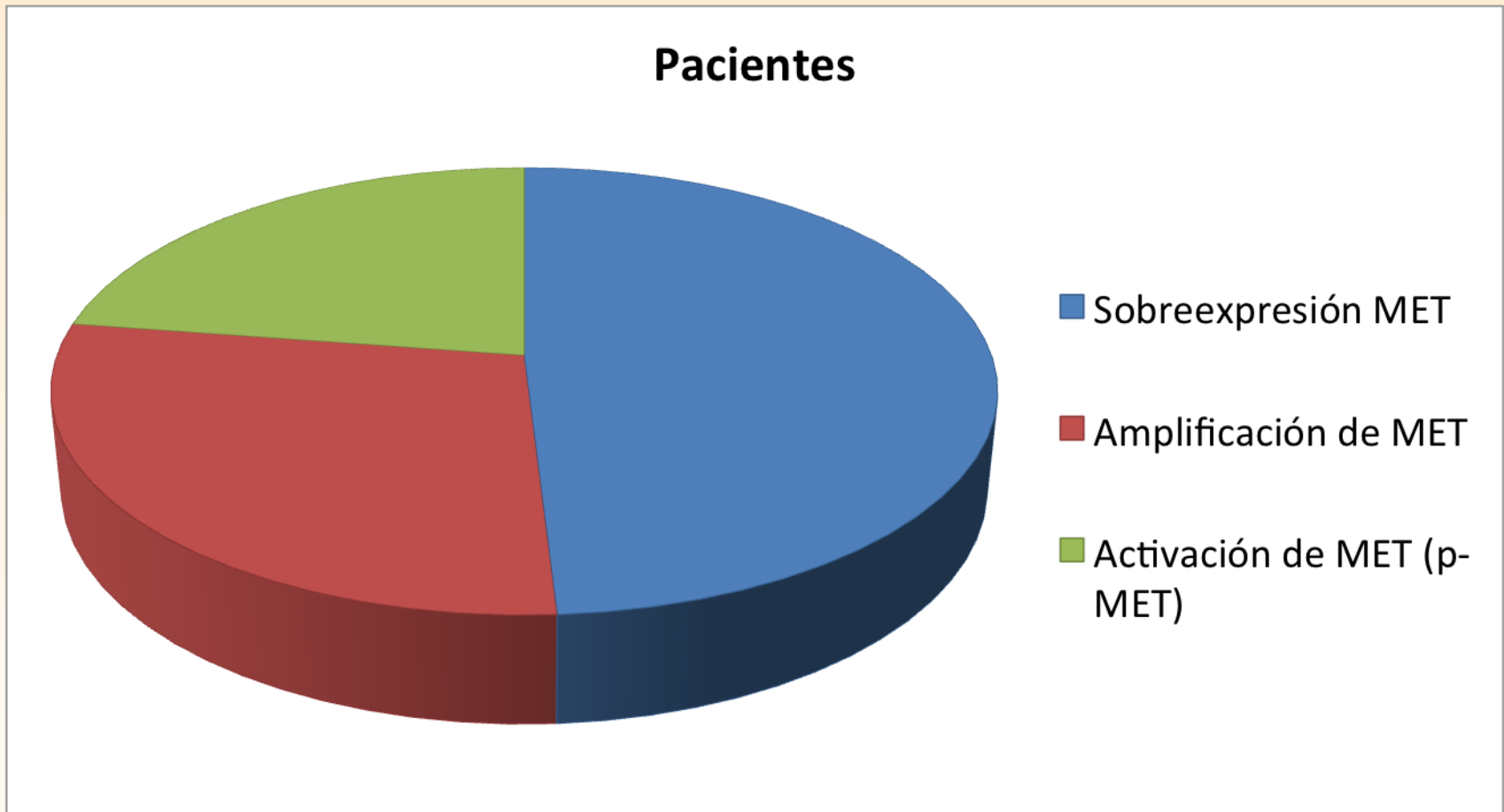
Características clínicas de los pacientes tratados con Cetuximab.

	n	%
Mediana de edad	47-78	60,5
Sexo		
Masculino	25	96,2
Femenino	1	3,8
PS		
0	2	7,7
1	24	92,3
Hábito tabáquico		
Exfumador	17	65,4
Fumador	8	30,8
No-fumador	1	3,8
Tumor primario		
Laringe	8	30,8
Orofaringe	8	30,8
Cavidad oral	6	23,0
Hipofaringe	4	15,4
Tratamiento		
Cetuximab	11	42,3
Cetuximab/Platino-5FU	12	46,2
Cetuximab/Taxano	3	11,5
Toxicidad cutánea		
Grado 1	4	22,2
Grado 2	10	55,6
Grado 3	4	22,2



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Distribución de las alteraciones detectadas en relación con c-MET



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Correlación entre biomarcadores.

	Sobreexpresión de MET	Sobreexpresión de p-MET	Sobreexpresión de HGF	Amplificación de MET
Sobreexpresión de MET		0,013	0,517	0,004
Sobreexpresión de p-MET	0,013		0,001	0,047
Sobreexpresión de HGF	0,517	0,001		0,786
Amplificación de MET	0,004	0,047	0,786	



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Correlación entre biomarcadores.

	Sobreexpresión de MET	Sobreexpresión de p-MET	Sobreexpresión de HGF	Amplificación de MET
Sobreexpresión de MET		0,013	0,517	0,004
Sobreexpresión de p-MET	0,013		0,001	0,047
Sobreexpresión de HGF	0,517	0,001		0,786
Amplificación de MET	0,004	0,047	0,786	



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

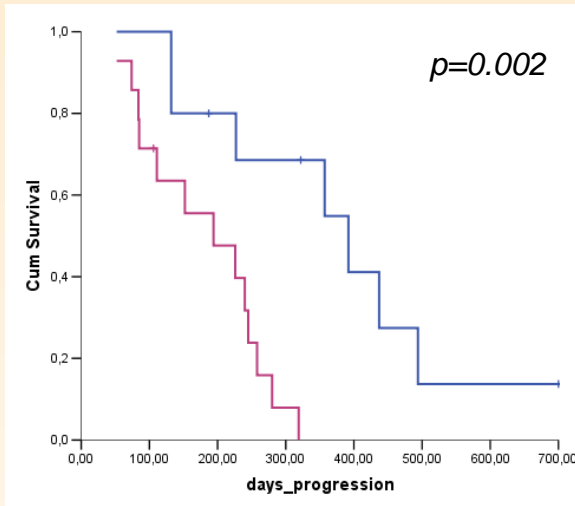
Correlación entre biomarcadores.

	Sobreexpresión de MET	Sobreexpresión de p-MET	Sobreexpresión de HGF	Amplificación de MET
Sobreexpresión de MET		0,013	0,517	0,004
Sobreexpresión de p-MET	0,013		0,001	0,047
Sobreexpresión de HGF	0,517	0,001		0,786
Amplificación de MET	0,004	0,047	0,786	

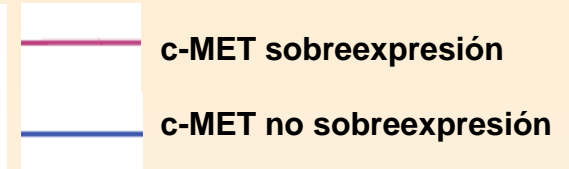
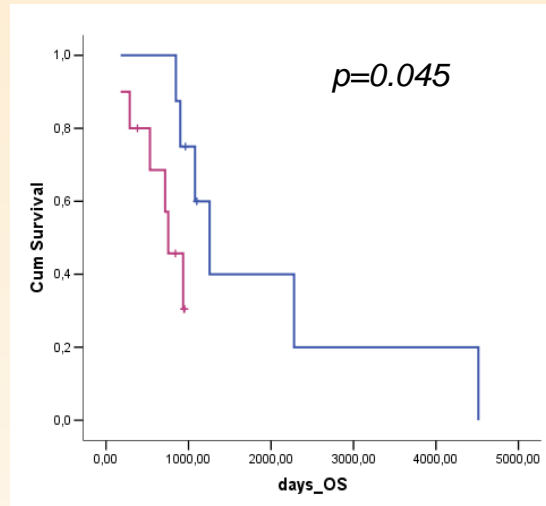


Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

A) Supervivencia libre de progresión

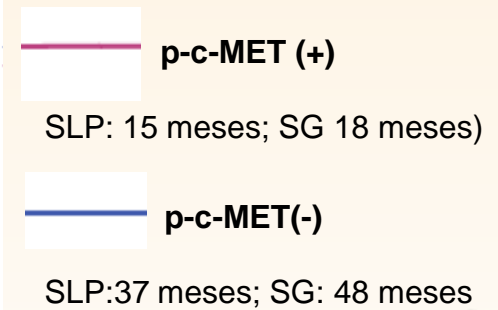
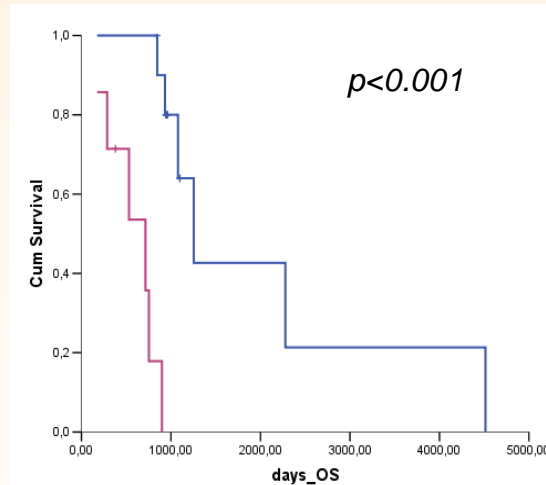
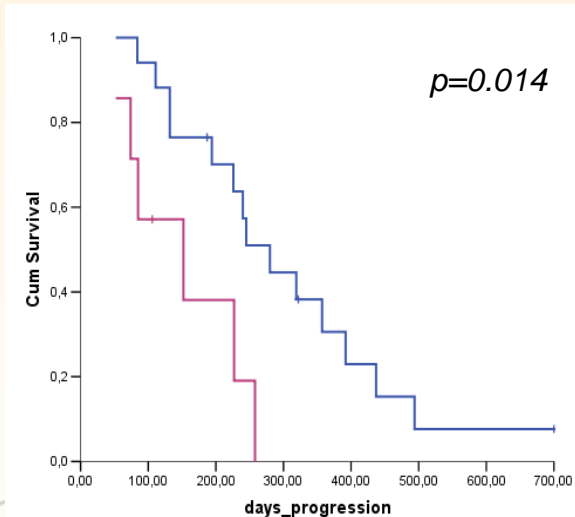


B) Supervivencia global



c-MET

p-c-MET



Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Análisis multivariante

	SLP HR	95% IC	P	SG HR	95% IC	P
Hábito tabáquico			0,268			
Exfumadores	1			ND		
Fumadores	2,2	0,2-20		ND		
No-fumadores	0,4	0,2-1,9		ND		
Tumor primario			0,184			0,389
Laringe	1			1		
Orofaringe	0,3	0,5-2,2		3,6	0,1-171,3	
Cavidad Oral	2,8	0,4-10,2		0,1	0,0-1,7	
Hipofaringe	2,1	0,3-8,3		1,6	0,1-148,1	
Grado Histológico			0,090			0,719
Bien diferenciado	1			1		
Moderadamente diferenciado	4,6	2,5-7,6		0,0	0,0-1,0	
Indiferenciado	3,2	2,3-8,5		0,2	0,0-7,6	
Sobreexpresión de MET	7,6	4,6-10,4	0,060	0,1	0,0-1,2	0,070
Activación de MET (p-MET)	6,5	1,5-8,9	0,002	0,1	0,0-0,9	0,022
Sobreexpresión HGF	6,6	1,2-8,4	0,059	0,2	0,1-1,7	0,110

Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Análisis multivariante

	SLP HR	95% IC	P	SG HR	95% IC	P
Hábito tabáquico			0,268			
Exfumadores	1			ND		
Fumadores	2,2	0,2-20		ND		
No-fumadores	0,4	0,2-1,9		ND		
Tumor primario			0,184			0,389
Laringe	1			1		
Orofaringe	0,3	0,5-2,2		3,6	0,1-171,3	
Cavidad Oral	2,8	0,4-10,2		0,1	0,0-1,7	
Hipofaringe	2,1	0,3-8,3		1,6	0,1-148,1	
Grado Histológico			0,090			0,719
Bien diferenciado	1			1		
Moderadamente diferenciado	4,6	2,5-7,6		0,0	0,0-1,0	
Indiferenciado	3,2	2,3-8,5		0,2	0,0-7,6	
Sobreexpresión de MET	7,6	4,6-10,4	0,060	0,1	0,0-1,2	0,070
Activación de MET (p-MET)	6,5	1,5-8,9	0,002	0,1	0,0-0,9	0,022
Sobreexpresión HGF	6,6	1,2-8,4	0,059	0,2	0,1-1,7	0,110

Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Análisis multivariante

	SLP HR	95% IC	P	SG HR	95% IC	P
Hábito tabáquico			0,268			
Exfumadores	1			ND		
Fumadores	2,2	0,2-20		ND		
No-fumadores	0,4	0,2-1,9		ND		
Tumor primario			0,184			0,389
Laringe	1			1		
Orofaringe	0,3	0,5-2,2		3,6	0,1-171,3	
Cavidad Oral	2,8	0,4-10,2		0,1	0,0-1,7	
Hipofaringe	2,1	0,3-8,3		1,6	0,1-148,1	
Grado Histológico			0,090			0,719
Bien diferenciado	1			1		
Moderadamente diferenciado	4,6	2,5-7,6		0,0	0,0-1,0	
Indiferenciado	3,2	2,3-8,5		0,2	0,0-7,6	
Sobreexpresión de MET	7,6	4,6-10,4	0,060	0,1	0,0-1,2	0,070
Activación de MET (p-MET)	6,5	1,5-8,9	0,002	0,1	0,0-0,9	0,022
Sobreexpresión HGF	6,6	1,2-8,4	0,059	0,2	0,1-1,7	0,110

Bloqueo dual HGF/MET en carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Conclusiones:

- La sobreexpresión de MET confiere un peor pronóstico en cuanto a SLP ($p=0,002$) y SG ($p=0,045$), resultados estadísticamente significativos.
- La expresión de p-MET también se asocia con un peor desenlace en cuanto a SG ($p<0,001$).
- Los pacientes con sobreexpresión de p-MET tienen peor pronóstico (SLP: 15 meses; SG 18 meses) en comparación con aquellos que no lo tienen (SLP:37 meses; SG: 48 meses) $p=0,014$.
- El análisis multivariante confirma el valor de p-MET como factor pronóstico negativo independiente de SLP (HR: 6,5; CI95%: 1,5-8,9) y SG (HR=0,1; CI95%: 0,0-0,9).
- No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión de HGF con parámetros clínico-patológicos.