

INCIDENCIA DE MECANISMOS DE ADICCIÓN ONCOGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULA PEQUEÑA TRIPLE NEGATIVO (EGFR WT, KRAS WT Y ALK NO TRANSLOCADO): ROS-1, HER2 Y BRAF

L.Vilà¹, M.Gil¹, A.Estival¹, L.Capdevila¹, T.Moran¹, M.Hardy-Werbin¹,
J.J.Garcia¹, A.Muñoz², M. Botia³, E.Carcereeny¹

¹Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia Badalona. Hospital
Universitari Germans Trias i Pujol. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital
Universitari Germans Trias i Pujol. ³Departamento de Biología Molecular. ICO
Badalona.

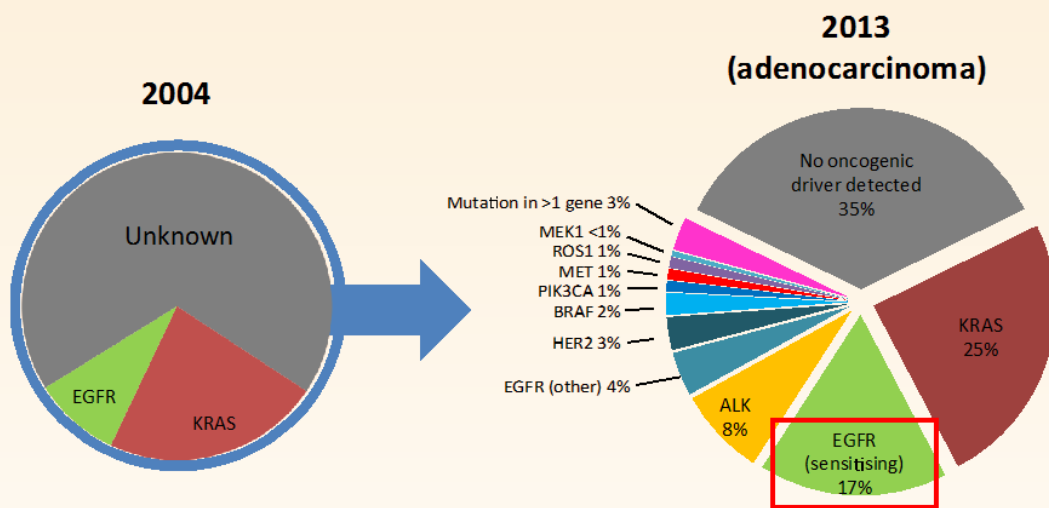


Introducción

El descubrimiento de mecanismos de adicción oncogénica ha supuesto un cambio de escenario del tratamiento del CPNCP.

El papel de las mutaciones de EGFR y de la translocación de ALK está bien establecido en la práctica clínica habitual en CPCNP.

Otras alteraciones moleculares menos frecuentes y potencialmente tratables en otros genes (ROS1, c-MET, RET, HER2, BRAF,...) han sido descritas en CPCNP.



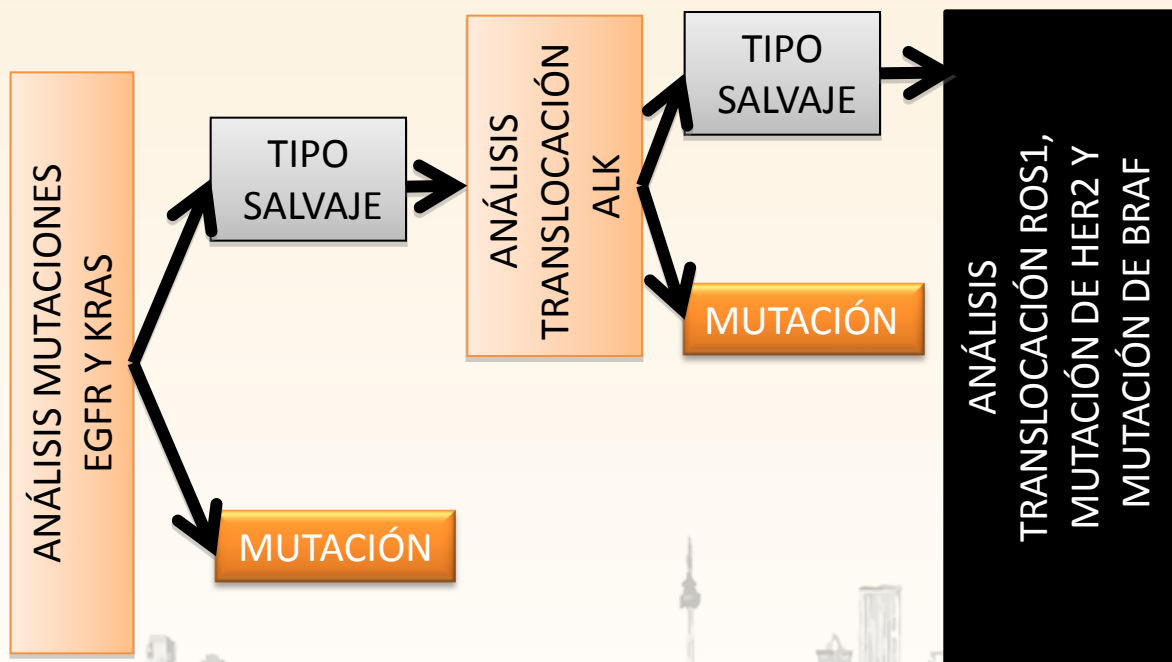
Mok, et al. N Engl J Med 2009; Rosell, et al. Lancet Oncol 2012 Zhou, et al. Lancet Oncol 2011J Med 2010; Sequist, et al. J Clin Oncol 2013; Pao & Girard. Lancet Oncol 2011; Johnson, et al. ASCO 2013; Mok et al ASCO 2014; Shaw et al NEJM

Objetivos

1. Estudio retrospectivo de la incidencia de alteraciones moleculares infrecuentes (translocación de ROS1, mutación de HER2 y mutación de BRAF) en pacientes con CPCNP con enfermedad avanzada entre Diciembre de 2011 a Julio de 2014.
2. Análisis de las características clínicas y del tumor de los pacientes testados.

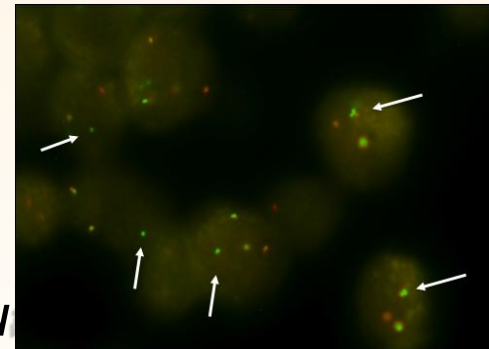
SELECCIÓN CLINICA

- NO ESCAMOSO
- CA. ESCAMOSO EN NO FUM./ EXFUM.
- ECOG PS 0-3
- ESTADIO AVANZADO O LOCALMENTE AVANZADO
- NO CANDIDATO A TRATAMIENTO LOCAL



Material y Métodos

- Muestras: bloques celulares o biopsias
- Microdissección láser y extracción de ADN tumoral
 - EGFR:
 - La delección del exón 19 se analizó por Análisis de Fragmentos (GeneScan).
 - La mutación del exón 21 por Discriminación Alélica (TaqMan Assay).
 - Las mutaciones se confirmaron por secuenciación de DNA
 - KRAS: secuenciación automática de ADN de codones 12 y 13 (Sanger)
 - HER-2: mutación de exón 20 (Sanger)
 - BRAF: TaqMan Assay
- Análisis directo de laminillas:
 - ALK: FISH o hibridación fluorescente *in situ*
 - ROS-1: FISH o hibridación fluorescente *in situ*



Resultados

		TOTAL(N: 101)	ROS1 (N:81)	HER2 (N:80)	BRAF (N: 80)
EDAD		61	58	63	63
SEXO	H	65 (64,3%)	57 (70,3%)	52 (65%)	52 (65%)
	M	36 (35,6%)	24 (29,6%)	28 (35%)	28 (35%)
HABITO TABAQUICO	F	38 (37,6%)	32 (39,5%)	33 (41,2%)	33 (41,2%)
	EXF	41 (40,5%)	37 (45,6%)	31 (38,7%)	31 (38,7%)
	NOF	22 (21,7%)	12 (14,8%)	16 (20%)	16 /20%)
ESTADIO	IIIA	7 (6,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IIIB	8 (7,9%)	8 (9,8%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IV	86 (85.1%)	68 (83,9%)	66 (82,5%)	66 (82,5%)
HISTOLOGIA	ADK	88 (87,1%)	72 (88,8%)	71 (88,7%)	71 (88,7%)
	ESC	5 (4,9%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	NOS	6 (5,9%)	6 (7,4%)	5 (6,2%)	5 (6,2%)
	CG	2 (1,9%)	0	2 (2,5%)	2 (2,5%)
TIPO MUESTRA	CITOL	29 (28,7%)	27 (33,3%)	23 (28,7%)	23 (28,7%)
	BIOPSIA	72 (71,2%)	54 (66,6%)	57 (71,2%)	57 (71,2%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	33 (32,6%)	28 (34,5%)	25 (31,2%)	25 (31,2%)
	OSEA	28 (27,7%)	21 (25,9%)	22 (27,5%)	22 (27,5%)
	SNC	30 (29,7%)	25 (30,8%)	27 (33,7%)	27 (33,7%)
	HEP	9 (8,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)

Resultados

		TOTAL(N: 101)	ROS1 (N:81)	HER2 (N:80)	BRAF (N: 80)
EDAD		61	58	63	63
SEXO	H	65 (64,3%)	57 (70,3%)	52 (65%)	52 (65%)
	M	36 (35,6%)	24 (29,6%)	28 (35%)	28 (35%)
HABITO TABAQUICO	F	38 (37,6%)	32 (39,5%)	33 (41,2%)	33 (41,2%)
	EXF	41 (40,5%)	37 (45,6%)	31 (38,7%)	31 (38,7%)
	NOF	22 (21,7%)	12 (14,8%)	16 (20%)	16 (20%)
ESTADIO	IIIA	7 (6,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IIIB	8 (7,9%)	8 (9,8%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IV	86 (85,1%)	68 (83,9%)	66 (82,5%)	66 (82,5%)
HISTOLOGIA	ADK	88 (87,1%)	72 (88,8%)	71 (88,7%)	71 (88,7%)
	ESC	5 (4,9%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	NOS	6 (5,9%)	6 (7,4%)	5 (6,2%)	5 (6,2%)
	CG	2 (1,9%)	0	2 (2,5%)	2 (2,5%)
TIPO MUESTRA	CITOL	29 (28,7%)	27 (33,3%)	23 (28,7%)	23 (28,7%)
	BIOPSIA	72 (71,2%)	54 (66,6%)	57 (71,2%)	57 (71,2%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	33 (32,6%)	28 (34,5%)	25 (31,2%)	25 (31,2%)
	OSEA	28 (27,7%)	21 (25,9%)	22 (27,5%)	22 (27,5%)
	SNC	30 (29,7%)	25 (30,8%)	27 (33,7%)	27 (33,7%)
	HEP	9 (8,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)

Resultados

		TOTAL(N: 101)	ROS1 (N:81)	HER2 (N:80)	BRAF (N: 80)
EDAD		61	58	63	63
SEXO	H	65 (64,3%)	57 (70,3%)	52 (65%)	52 (65%)
	M	36 (35,6%)	24 (29,6%)	28 (35%)	28 (35%)
HABITO TABAQUICO	F	38 (37,6%)	32 (39,5%)	33 (41,2%)	33 (41,2%)
	EXF	41 (40,5%)	37 (45,6%)	31 (38,7%)	31 (38,7%)
	NOF	22 (21,7%)	12 (14,8%)	16 (20%)	16 (20%)
ESTADIO	IIIA	7 (6,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IIIB	8 (7,9%)	8 (9,8%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IV	86 (85,1%)	68 (83,9%)	66 (82,5%)	66 (82,5%)
HISTOLOGIA	ADK	88 (87,1%)	72 (88,8%)	71 (88,7%)	71 (88,7%)
	ESC	5 (4,9%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	NOS	6 (5,9%)	6 (7,4%)	5 (6,2%)	5 (6,2%)
	CG	2 (1,9%)	0	2 (2,5%)	2 (2,5%)
TIPO MUESTRA	CITOL	29 (28,7%)	27 (33,3%)	23 (28,7%)	23 (28,7%)
	BIOPSIA	72 (71,2%)	54 (66,6%)	57 (71,2%)	57 (71,2%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	33 (32,6%)	28 (34,5%)	25 (31,2%)	25 (31,2%)
	OSEA	28 (27,7%)	21 (25,9%)	22 (27,5%)	22 (27,5%)
	SNC	30 (29,7%)	25 (30,8%)	27 (33,7%)	27 (33,7%)
	HEP	9 (8,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)

Resultados

		TOTAL(N: 101)	ROS1 (N:81)	HER2 (N:80)	BRAF (N: 80)
EDAD		61	58	63	63
SEXO	H	65 (64,3%)	57 (70,3%)	52 (65%)	52 (65%)
	M	36 (35,6%)	24 (29,6%)	28 (35%)	28 (35%)
HABITO TABAQUICO	F	38 (37,6%)	32 (39,5%)	33 (41,2%)	33 (41,2%)
	EXF	41 (40,5%)	37 (45,6%)	31 (38,7%)	31 (38,7%)
	NOF	22 (21,7%)	12 (14,8%)	16 (20%)	16 (20%)
ESTADIO	IIIA	7 (6,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IIIB	8 (7,9%)	8 (9,8%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IV	86 (85,1%)	68 (83,9%)	66 (82,5%)	66 (82,5%)
HISTOLOGIA	ADK	88 (87,1%)	72 (88,8%)	71 (88,7%)	71 (88,7%)
	ESC	5 (4,9%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	NOS	6 (5,9%)	6 (7,4%)	5 (6,2%)	5 (6,2%)
	CG	2 (1,9%)	0	2 (2,5%)	2 (2,5%)
TIPO MUESTRA	CITOL	29 (28,7%)	27 (33,3%)	23 (28,7%)	23 (28,7%)
	BIOPSIA	72 (71,2%)	54 (66,6%)	57 (71,2%)	57 (71,2%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	33 (32,6%)	28 (34,5%)	25 (31,2%)	25 (31,2%)
	OSEA	28 (27,7%)	21 (25,9%)	22 (27,5%)	22 (27,5%)
	SNC	30 (29,7%)	25 (30,8%)	27 (33,7%)	27 (33,7%)
	HEP	9 (8,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)

Resultados

		TOTAL(N: 101)	ROS1 (N:81)	HER2 (N:80)	BRAF (N: 80)
EDAD		61	58	63	63
SEXO	H	65 (64,3%)	57 (70,3%)	52 (65%)	52 (65%)
	M	36 (35,6%)	24 (29,6%)	28 (35%)	28 (35%)
HABITO TABAQUICO	F	38 (37,6%)	32 (39,5%)	33 (41,2%)	33 (41,2%)
	EXF	41 (40,5%)	37 (45,6%)	31 (38,7%)	31 (38,7%)
	NOF	22 (21,7%)	12 (14,8%)	16 (20%)	16 (20%)
ESTADIO	IIIA	7 (6,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IIIB	8 (7,9%)	8 (9,8%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)
	IV	86 (85,1%)	68 (83,9%)	66 (82,5%)	66 (82,5%)
HISTOLOGIA	ADK	88 (87,1%)	72 (88,8%)	71 (88,7%)	71 (88,7%)
	ESC	5 (4,9%)	3 (3,7%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
	NOS	6 (5,9%)	6 (7,4%)	5 (6,2%)	5 (6,2%)
	CG	2 (1,9%)	0	2 (2,5%)	2 (2,5%)
TIPO MUESTRA	CITOL	29 (28,7%)	27 (33,3%)	23 (28,7%)	23 (28,7%)
	BIOPSIA	72 (71,2%)	54 (66,6%)	57 (71,2%)	57 (71,2%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	33 (32,6%)	28 (34,5%)	25 (31,2%)	25 (31,2%)
	OSEA	28 (27,7%)	21 (25,9%)	22 (27,5%)	22 (27,5%)
	SNC	30 (29,7%)	25 (30,8%)	27 (33,7%)	27 (33,7%)
	HEP	9 (8,9%)	5 (6,1%)	7 (8,7%)	7 (8,7%)

ROS-1

N: 74 pacientes

Incidencia: 4,9%

2 pacientes tratadas con
Crizotinib. 2 RP con una
SLP de 11 meses

2 pacientes reciben
tratamiento dentro de EC
con iALK/ROS1 diferente
a crizotinib.

		ROS1 REORDENADO	ROS1 NO REORDENADO
EDAD MEDIA		60	58
SEXO	H	0	50 (71,4%)
	M	4 (100%)	20 (28,5%)
HABITO TABAQUICO	F	0	30 (42,8%)
	EXF	0	32 (45,7%)
	NOF	4 (100%)	8 (11,4%)
ESTADIO	IIIA	0	4 (5,7%)
	IIIB	0	8 (11,4%)
	IV	4 (100%)	58 (82,8%)
HISTOLOGIA	ADK	4 (100%)	63 (90%)
	ESC	0	2 (2,8%)
	NOS	0	5 (7,1%)
	CG	0	0
TIPO MUESTRA	CITOL	0	22 (31,4%)
	BIOPSIA	4 (100%)	48 (68,5%)
LOC METÁSTASIS	PULMON	2 (50%)	24 (34,2%)
	OSEA	1 (25%)	19 (27,1%)
	SNC	2 (50%)	20 (28,5%)
	HEP	1 (25%)	4 (5,7%)
	SEROSAS	2 (50%)	9 (12,8%)

HER-2

N: 65 pacientes

Incidencia: 1,25%

		HER2 MUTADO	HER2 WT
EDAD MEDIA		65	60
SEXO	H	0	40 (62,5%)
	M	1 (100%)	25 (39%)
HABITO TABAQUICO	F	0	25 (39%)
	EXF	0	32 (50%)
	NOF	1 (100%)	5 (7,8%)
ESTADIO	IIIA	0	7 (10,9%)
	IIIB	0	5 (7,8%)
	IV	1 (100%)	53 (82%)
HISTOLOGIA	ADK	1 (100%)	55 (85,9%)
	ESC	0	2 (3,1%)
	NOS	0	5 (7,8%)
	CG	0	2 (3,1%)
TIPO MUESTRA	CITOL	0	17 (26,5%)
	BIOPSIA	1 (100%)	47 (73,4%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	1 (100%)	20 (31,2%)
	OSEA	0	16 (25%)
	SNC	1 (100%)	22 (34,3%)
	HEP	0	6 (9,3%)

BRAF

N: 71 pacientes

Incidencia 3,2% de los casos

V600E en 100% de los casos

		BRAF MUTADO	BRAF WT
EDAD MEDIA		56	60
SEXO	H	1 (50%)	44 (63,7%)
	M	1 (50%)	25 (36,2%)
HABITO TABAQUICO	F	2 (100%)	26 (37,6%)
	EXF	0	29 (42%)
	NOF	0	14 (20,2%)
ESTADIO	IIIA	1 (50%)	6 (8,6%)
	IIIB	0	6 (8,6%)
	IV	1 (50%)	57 (82,6%)
HISTOLOGIA	ADK	2 (100%)	60 (88,4%)
	ESC	0	2 (2,8%)
	NOS	0	5 (7,2)
	CG	0	2 (2,(%)
TIPO MUESTRA	CITOL	0	24 (34,7%)
	BIOPSIA	2 (100%)	52 (75,3%)
LOC. METÁSTASIS	PULMON	1 (50%)	22 (31,8%)
	OSEA	0	19 (27,5%)
	SNC	0	22 (31,8%)
	HEP	0	6 (8,6%)

Rentabilidad de muestra

ROS1

MUESTRA	CITOL	27
	BIOPSIA	54

5 Citologías fueron insuficientes
2 Biopsias fueron insuficientes

Rentabilidad de Bloque citológico: 81,4%
Rentabilidad de Biopsia: 96,2%

HER 2

MUESTRA	CITOL	23
	BIOPSIA	57

5 Citologías fueron insuficientes
8 Biopsias fueron insuficientes

Rentabilidad de Bloque citológico: 78,2%
Rentabilidad de Biopsia: 85,9%

BRAF

MUESTRA	CITOL	23
	BIOPSIA	57

5 Citologías fueron insuficientes
4 Biopsias fueron insuficientes

Rentabilidad de Bloque citológico: 78,2%
Rentabilidad de Biopsia: 92,9%

Conclusiones

A pesar de la baja incidencia de estas alteraciones moleculares, la determinación de alteraciones en ROS1, HER2 y BRAF, podría incluirse en el algoritmo del diagnóstico molecular del CPNCP.

Su incidencia se puede ver incrementada si se realiza una selección molecular y clínica previa.

El uso de bloques citológicos para la determinación de las alteraciones moleculares puede ser una buena alternativa para situaciones en las que la obtención de una biopsia es difícil.

