

Influencia del tipo de muestra (m) y del tiempo hasta la obtención de resultados (TAT) en la implantación del diagnóstico de la mutación del gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) en la práctica clínica habitual: resultados del estudio REASON español

Martínez Aguillo, M¹; Gracia, M²; Majem, M³; Martínez Banaclocha, N⁴; Jurado, JM⁵; Gonzalez Larriba, JL⁶; Valdivia, J⁷; García, JM⁸; De Blas, MA⁹; Massuti, B¹⁰

¹Hospital de Navarra, Pamplona; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁴Hospital General Universitario de Elche Alicante; ⁵Hospital San Cecilio, Granada; ⁶Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁷Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; ⁸Consortio Sanitario Parc Taulí, Sabadell; ⁹AstraZeneca Farmacéutica, Madrid; ¹⁰Hospital General Universitario de Alicante

Introducción

- La presencia de mutaciones en el gen del EGFR (ej. Delecciones del exón 19 y mutación puntual del exón 21, L858R) aumenta la sensibilidad del tumor a los inhibidores de la tirosina kinasa (TKIs), permitiendo un tratamiento individualizado en CPNM avanzado .
- Aunque las muestras de biopsia se consideran el estándar para hacer el análisis mutacional, en muchas ocasiones se tienen que utilizar citologías por la falta de disponibilidad del tejido.
- El estudio REASON español (NTC01081496) es un estudio nacional de cohortes, observacional y multicéntrico, cuyo objetivo principal fue valorar la naturaleza y frecuencia de las mutaciones del gen EGFR en una muestra representativa de pacientes con CPNM avanzado en España.
- Otro de los objetivos del estudio REASON fue ampliar la información sobre las variables que afectan a la realización e implantación del análisis de la mutación del EGFR en la práctica clínica habitual (por ej. Tejidos vs citologías y tiempo de obtención del resultados (TAT)).

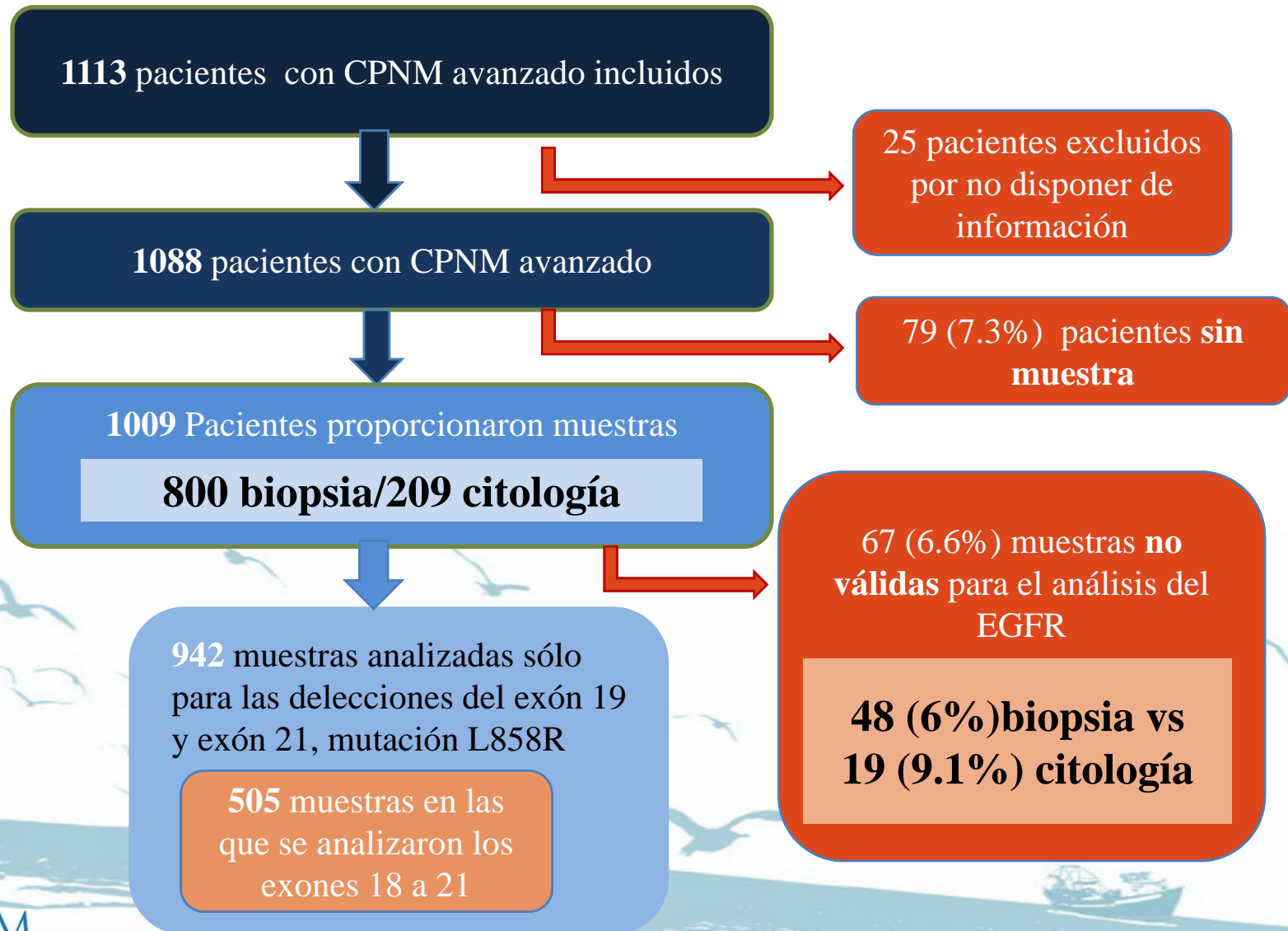
Material y métodos

- Se incluyeron de forma prospectiva los pacientes con CPNM avanzado de reciente diagnóstico que llegaron a 40 centros españoles durante un periodo de 6 meses cada uno.
- Desde marzo de 2010 hasta febrero de 2011 se incluyeron 1113 pacientes.
- El análisis de la mutación se realizó fundamentalmente a través de una plataforma diagnóstica centralizada que utilizó 2 laboratorios centrales o en los propios hospitales si ya tenían experiencia previa.

Principales metodologías usadas para la realización del análisis del EGFR según el tipo de muestra.

| Metodología | Exones analizados | Biopsia (n=800) | Citología (n=209) | Total (n=1009) |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| ARMS (Qiagen's Therascreen EGFR PCR Kit [®]) | 18 -21 | 343 (42.9%) | 107 (51.2%) | 450 (44.6%) |
| Secuenciación directa | 18 -21 | 79 (9.9%) | 8 (3.8%) | 87 (8.6%) |
| Análisis de longitud de productos de PCR fluorescentes | 19 | 389 (48.6%) | 89 (42.6%) | 478 (47.4%) |
| Discriminación alélica detectada por fluorescencia | L858R | 374 (46.7%) | 76 (36.4%) | 450 (44.6%) |
| PCR y restricción enzimática | L858R | 14 (1.7%) | 12 (5.7%) | 26 (2.6%) |

Diagrama de flujo de pacientes y muestras

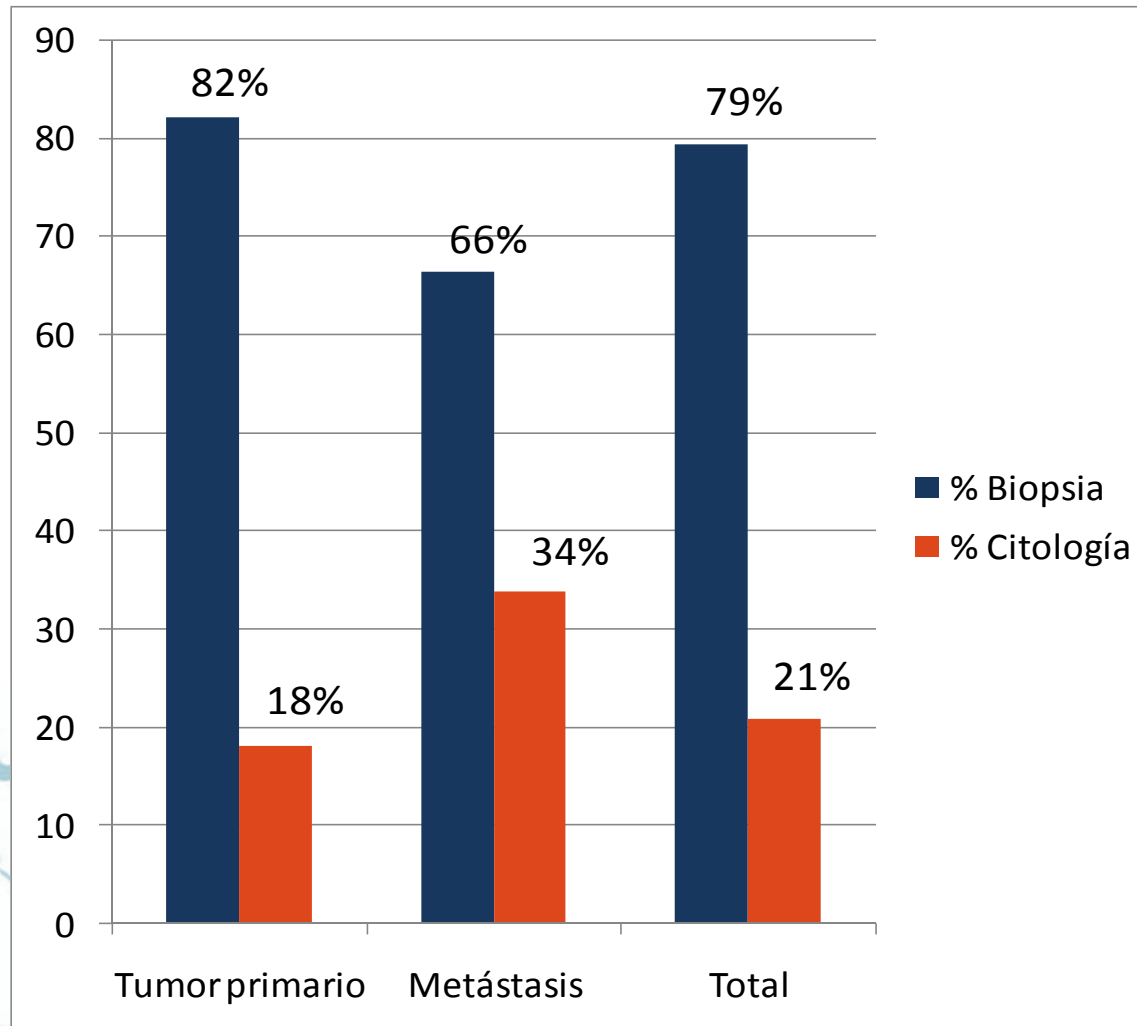


Características de los pacientes

| Variable | | Total pacientes 1009 |
|------------------|--------------------|-------------------------|
| Sexo | Hombre | 752 (74.53%) |
| | Mujer | 257 (25.47%) |
| Edad | Mediana de edad | 65 años |
| Hábito tabáquico | No fumadores | 148 (15.16%) |
| | Exfumadores | 444 (45.49%) |
| | Fumadores | 384 (39.34%) |
| Histología | Escamoso | 225 (22.3%) |
| | Adenocarcinoma | 583 (57.78%) |
| | Célula grande | 112 (11.10%) |
| | Bronquioloalveolar | 18 (1.78%) |
| | Adenoescamoso | 15 (1.49%) |
| | NOS | 35 (3.47%) |
| | Estadio | IIIB |
| | IV | 850 (84.24%) |
| | Desconocido | 21 (2.08%) |

| Variable | | Total pacientes 1009 |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Performance status | 0 | 203 (22.48%) |
| | 1 | 431 (47.73%) |
| | ≥ 2 | 269 (25.79%) |
| Comorbilidades | Mediana 2 | |
| | Hipertensión | 358 (35.5%) |
| | EPOC | 249 (24.75%) |
| | Cardiovascular | 167 (16.55%) |
| | Diabetes | 155 (15.36%) |
| Localizaciones metastásicas | Mediana 2 | |
| | Pulmón | 434 (43.01%) |
| | Ganglios | 347 (34.39%) |
| | Pleura | 250 (24.78%) |
| | Hueso | 243 (24.08%) |
| | Cerebro | 151 (14.97%) |
| | Hígado | 135 (13.32%) |

Tipo y origen de la muestra



Tiempo de obtención de resultados (TAT) según tipo de muestra y laboratorio

| Variable | Biopsia (N=800) | Citología (N=209) | Total (N=1009) |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------|
| TAT (días laborables) | 9.7 | 9.5 | 9.7 |
| | Laboratorio Central (N=832) | Propio hospital (N=177) | Total (N=1009) |
| TAT (días laborables) | 8.6 | 15.3 | 9.7 |

Frecuencia de mutaciones según el tipo de muestra y los exones analizados

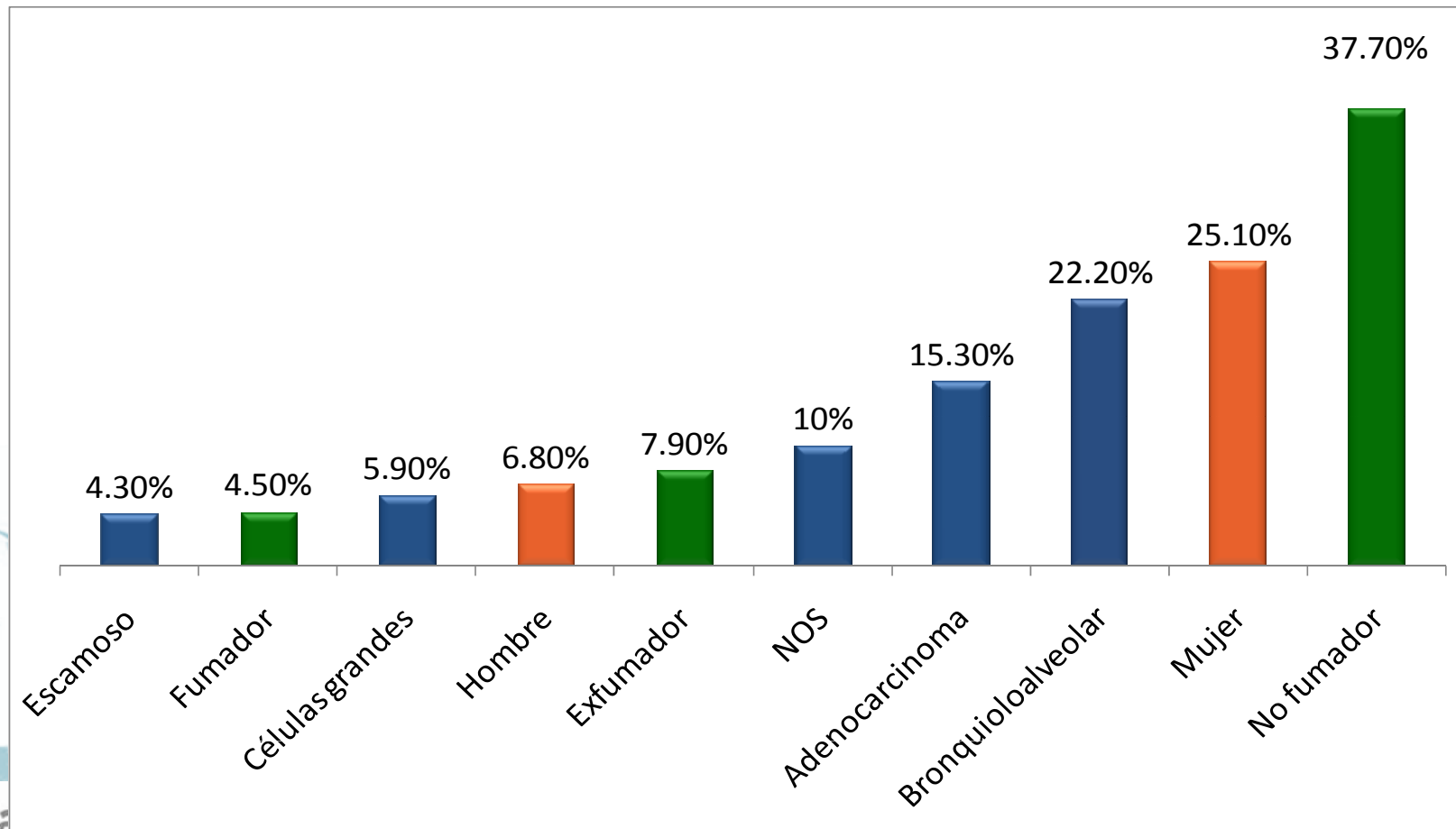
| Mutaciones sensibilizantes más frecuentes n (%) | | | |
|--|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Biopsia (N=752) | Citología (N=190) | Total (N=942) |
| Del 19 o L858R | 90/752 (12,0) | 19/190 (10) | 109/942 (11,6) |
| Del 19 | 73/90 (81,1) | 17/19 (89,5) | 90/109 (82,6) |
| L858R (exón 21) | 17/90 (18,9) | 2/19 (10,5) | 19/109 (17,4) |
| Otras mutaciones n (%) | | | |
| | Biopsia (N=395) | Citología (N=110) | Total (N=505) |
| Otras mutaciones | 15/395 (3,8) | 7 /110 (6,4) | 22/505 (4,4) |
| Exón 18 | 5 /15 (33,3) | 3/7 (42,9) | 8/22 (36,4) |
| Exón 20 | 6 /15 (40) | 1/7 (14,3) | 7 /22 (31,8) |
| Exón 21 (excepto L858R) | 4 /15 (26,7) | 3 /7 (42,9) | 7 /22 (31,8) |

Frecuencia de mutaciones según las características clínicas

N=942

Delecciones del exón 19 y mutaciones puntuales del exón 21 (L858R)

Global: 109 (11.6%)



Conclusiones

- La prevalencia de mutaciones sensibilizantes del EGFR en esta muestra representativa de pacientes españoles con CPNM avanzando de reciente diagnóstico es del 10% para citologías y 12% para tejidos (11.6% global)
- Alrededor del 90% de las citologías son idóneas para el análisis mutacional, lo que resulta comparable al porcentaje de muestras de tejido (94%) ($p=0.11$).
- La mediana del tiempo de obtención de resultados (TAT) no varía dependiendo del tipo de muestra (9.7 días para tejido vs 9.5 días para citología). Sin embargo, el TAT es significativamente menor cuando un laboratorio central realiza el análisis (8.5 días para laboratorio central vs 15.3 días para análisis en el propio laboratorio).
- Dada la similar idoneidad para el análisis molecular y frecuencia de mutaciones observada en muestras citológicas y de tejido, las citologías representarían una muestra apropiada para el análisis mutacional.
- El análisis molecular mediante una plataforma diagnóstica, garantiza un modelo de diagnóstico centralizado para su implantación en la práctica clínica rutinaria.

Agradecimientos

Pacientes y familiares

- Dr García Gomez. HGU Gregorio Marañón
 - Dr Domine. Fundacion Jimenez Diaz
 - Dr de Castro. Hospital La Paz
 - Dr Jimenez. Hospital de la Princesa
 - Dr Provencio. Hospital Puerta de Hierro

 - Dr Glez Larriba. Hospital Clínico de Madrid

 - Dra López. Hospital Severo Ochoa de Leganés
 - Dr Ponce. Hospital 12 de Octubre
 - Dra Viñolas. Hospital Clinic Barcelona
 - Dra Lianes. Hospital de Mataró
 - Dra Arriola. Hospital del Mar
 - Dr Bastus. Hosp. Mutua de Terrassa
 - Dr Bosh. Hospital Doctor Josep Trueta

 - Dra García. C. Sanitari Parc Taulí
 - Dra Majem. Hospital Sant Pau
 - Dra Martín Blanco. Hospital Sant Joan de Reus
 - Dr Guillem. IVO Valencia
 - Dra Insa. Hospital Clinico de Valencia
 - Dr Muñoz. Hospital Doctor Peset
 - Dr Gomez Codina. Hospital La Fe
 - Dr Juan. Arnau de Vilanova de Valencia
- Dr Massuti. HGU Alicante
 - Dra Martínez Banaclocha. HGU Elche
 - Dr Esteban. Hospital Central de Asturias
 - Dr Gomez. CHU de Albacete
 - Dr Codes. Hospital Virgen de la Macarena
 - Dra Bernabé. Hospital de Valme
 - Dr Moreno. Complejo Hospitalario de Jaén
 - Dr Barneto. Hospital Univ. Reina Sofía
 - Dr Jurado. Hospital Clínico Univ. San Cecilio
 - Dr Valdivia. Hospital Virgen de las Nieves
 - Dra Martínez Aguillo. Hospital de Navarra
 - Dr Martín. Hospital de Salamanca
 - Dr Artal. Hospital Miguel Servet
 - Dr Alonso. Hospital San Pedro Alcántara.
 - Dr Barón. CHU de Santiago
 - Dr Vazquez. Hospital Xeral Calde Lugo
 - Dr Lázaro. CHU de Vigo Hospital Xeral
 - Dr Constela. Complejo Hospitalario de Pontevedra
 - Dra López Brea. Hospital Univ. Marqués de Valdecilla

Data managers

Personal de laboratorio