

Painel multigênico em câncer de cólon

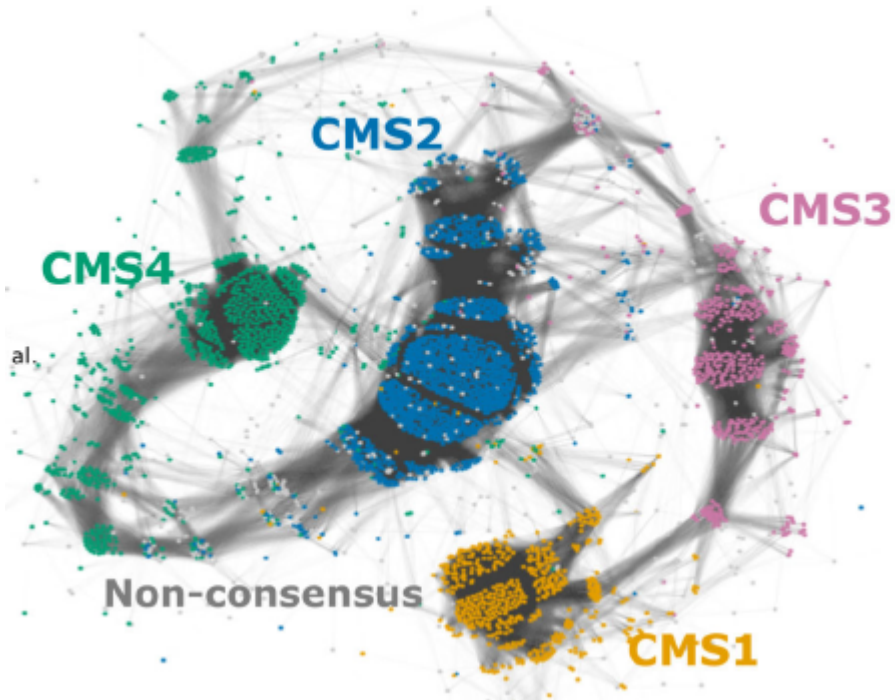
Como melhorar a precisão terapêutica?

Dr. Alexandre A. A. Jácome, PhD
Hospital Integrado do Câncer Mater Dei

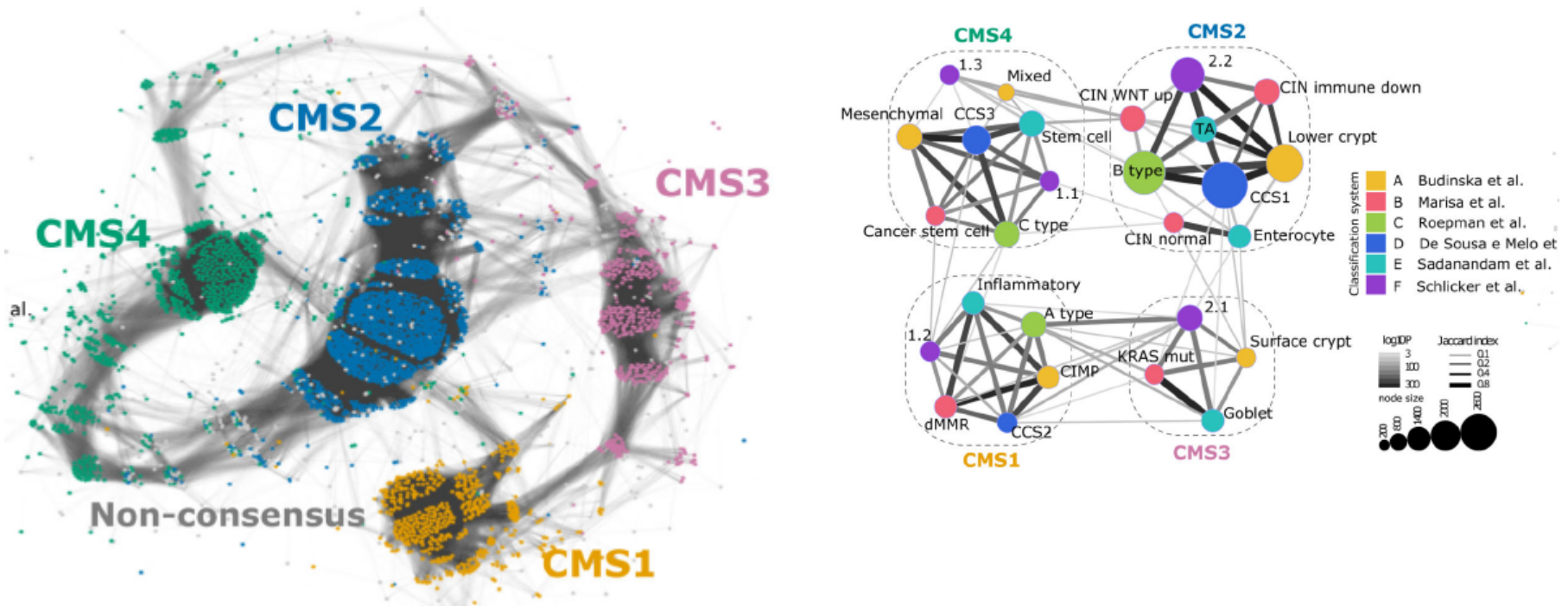
Introdução

- ✓ Independente do estadiamento do câncer de cólon, sabemos que estamos diante de doenças distintas.
- ✓ Com o maior refinamento do conhecimento da biologia molecular do câncer, estamos tentando nos aproximar do ideal de droga certa no paciente certo.
- ✓ O cenário de maior imprecisão terapêutica provavelmente situa-se na terapia adjuvante da doença estágio II.
- ✓ Temos o desafio de identificar a doença que cada paciente possui e, conseqüentemente, oferecer o tratamento direcionado para o seu subtipo molecular.

Subtipos moleculares



Subtipos moleculares



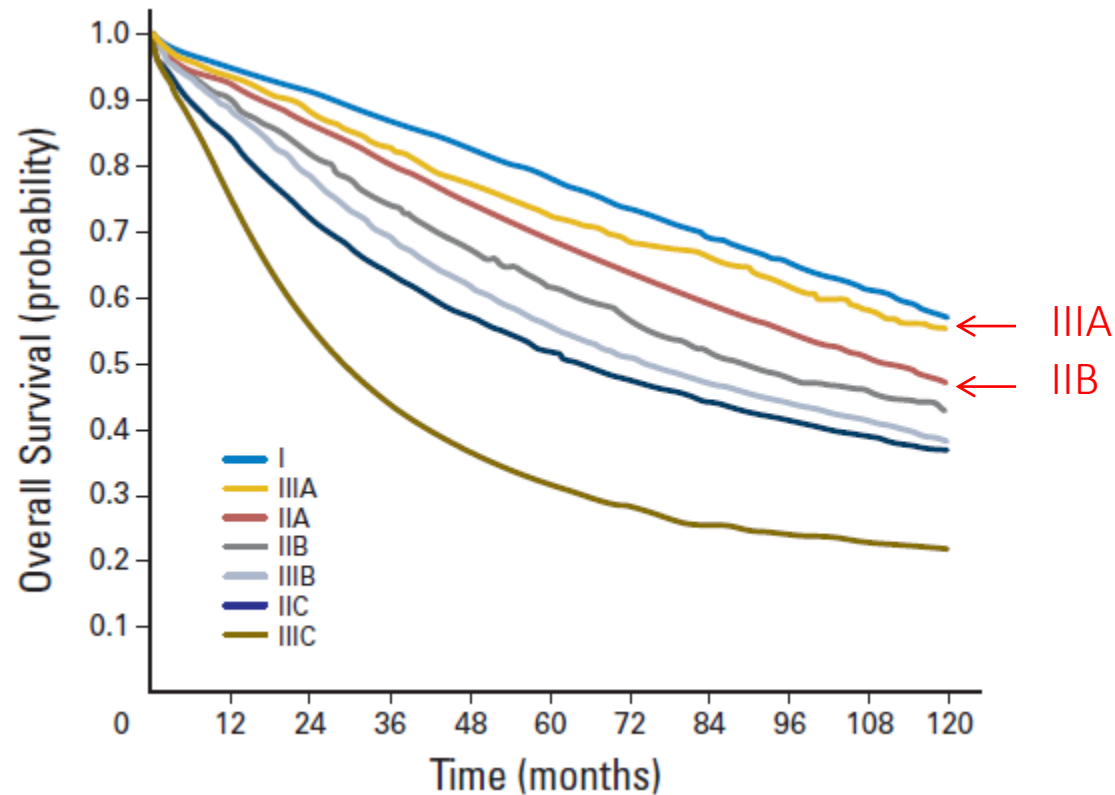
Subtipos moleculares

CMS1 MSI Immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

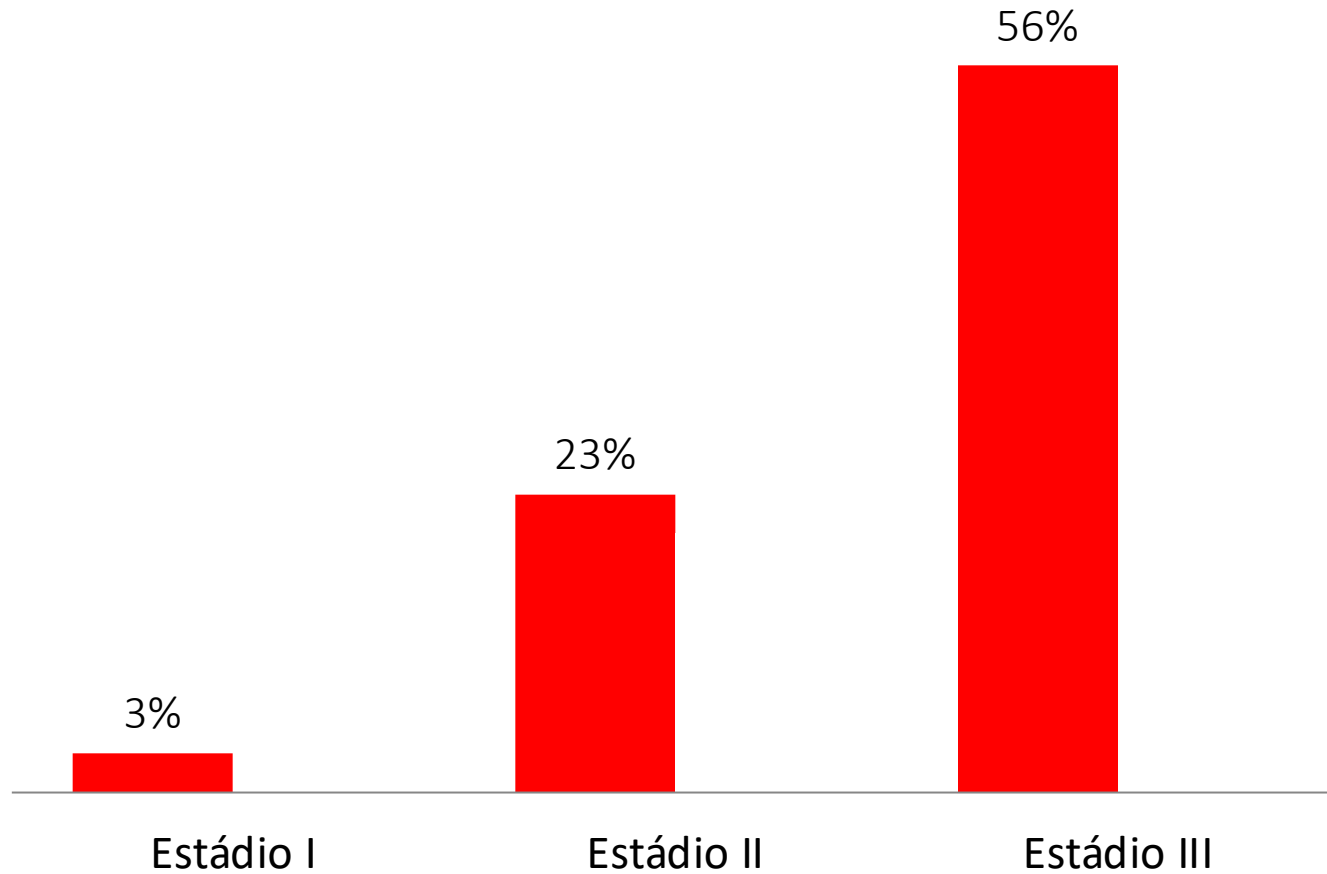
Estadiamento como valor prognóstico

Alguns pacientes com N+ apresentam melhor prognóstico que alguns com N-.

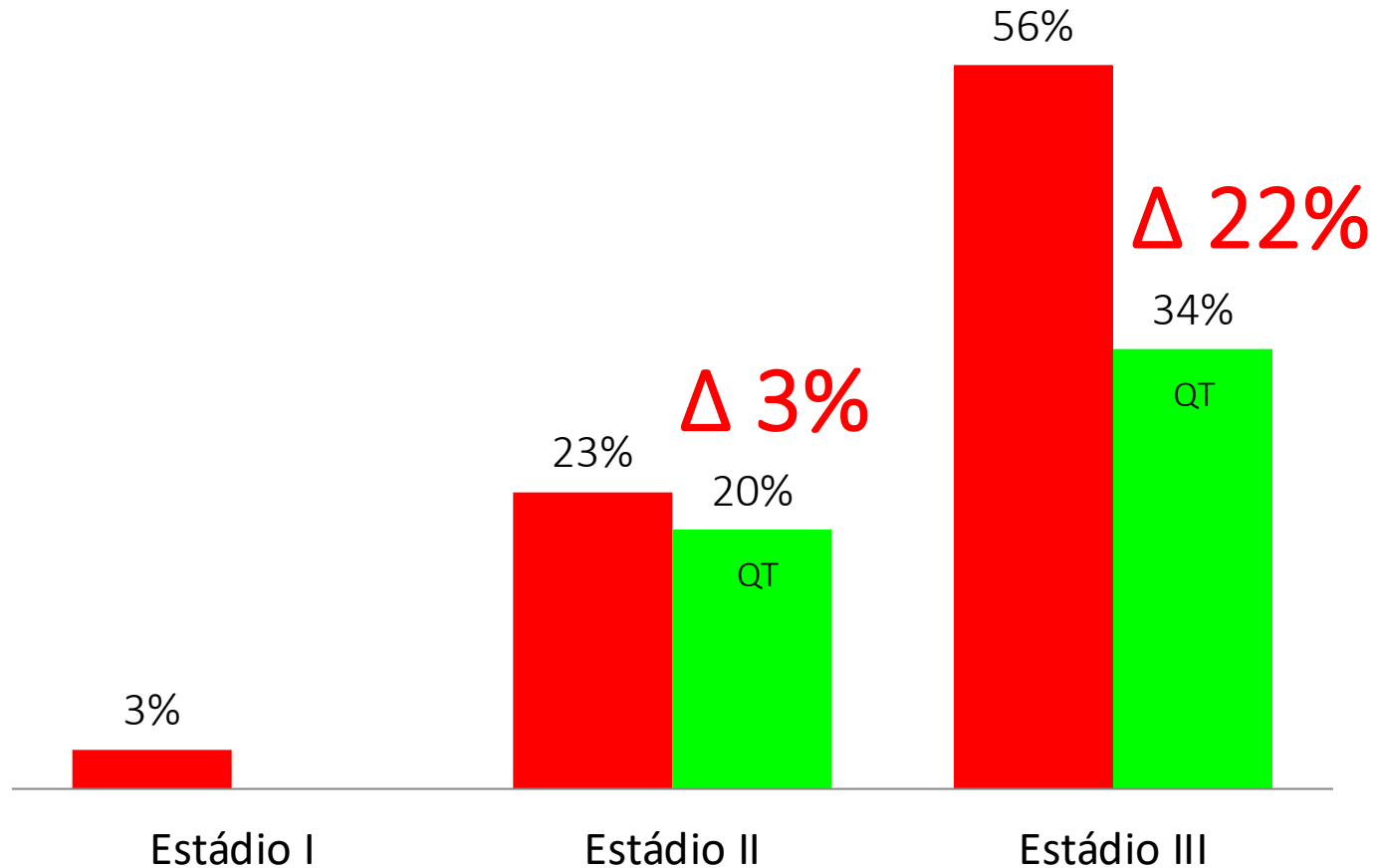
Razões?



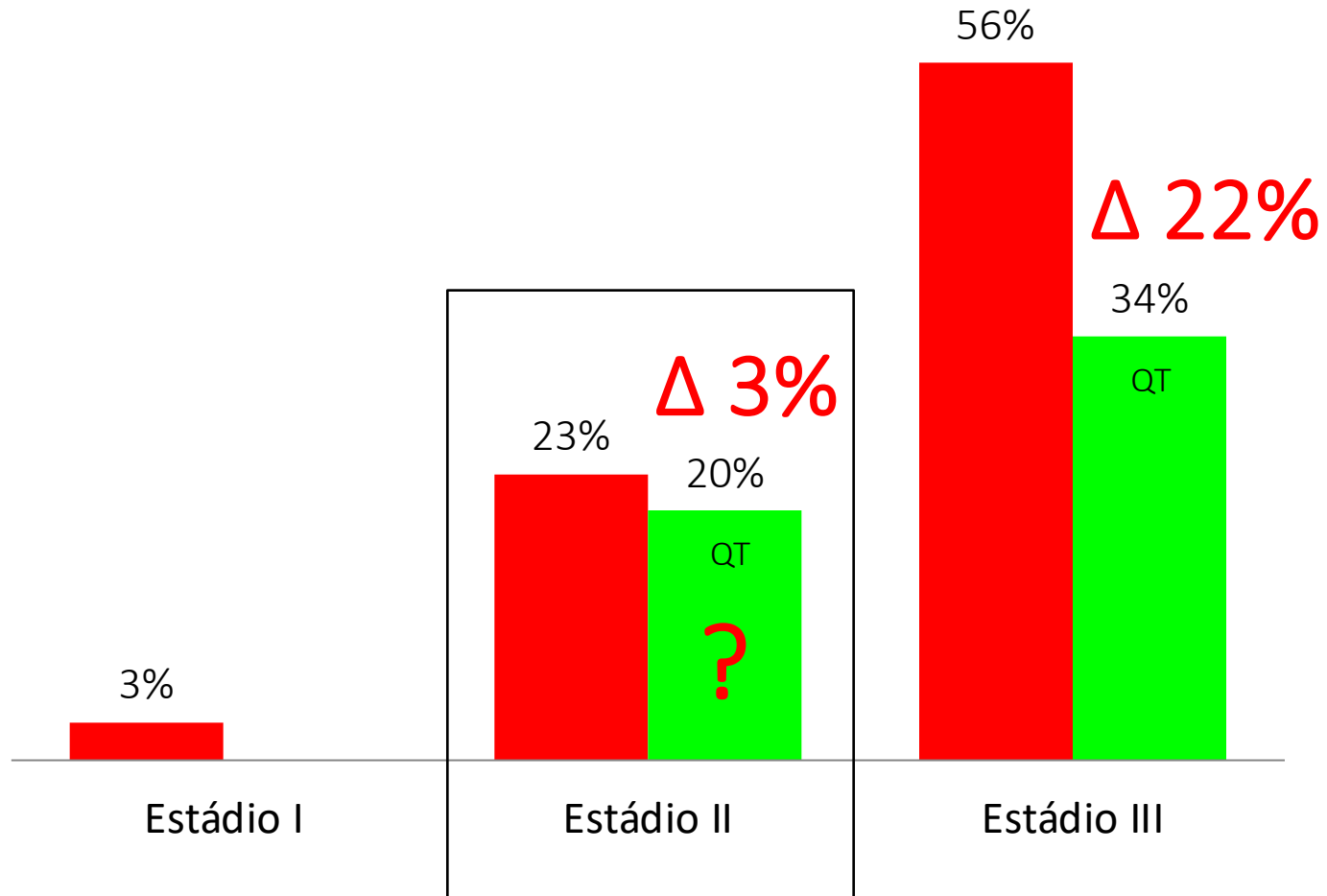
Taxas de recidiva em 5 anos



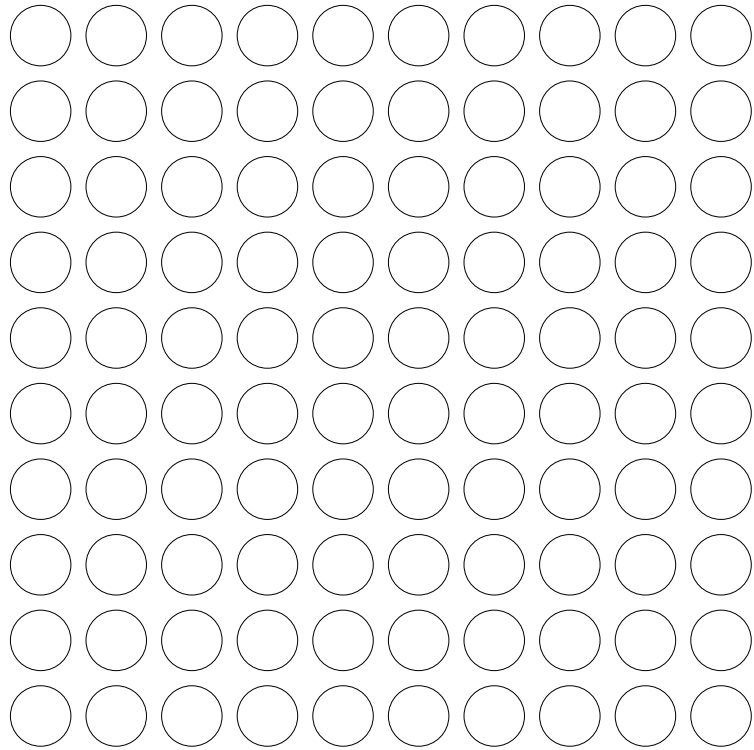
Taxas de recidiva em 5 anos



Taxas de recidiva em 5 anos

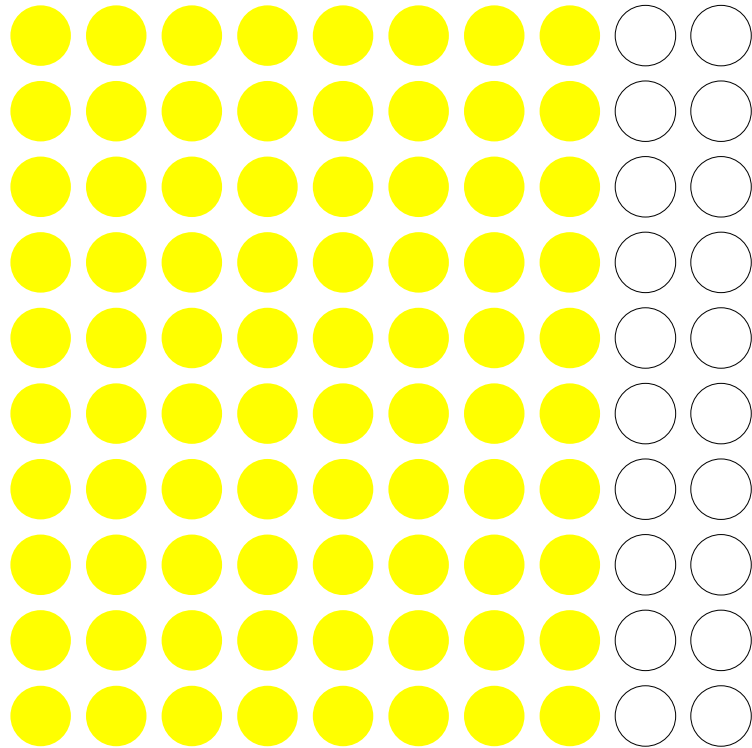


ImPrecisão terapêutica



100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

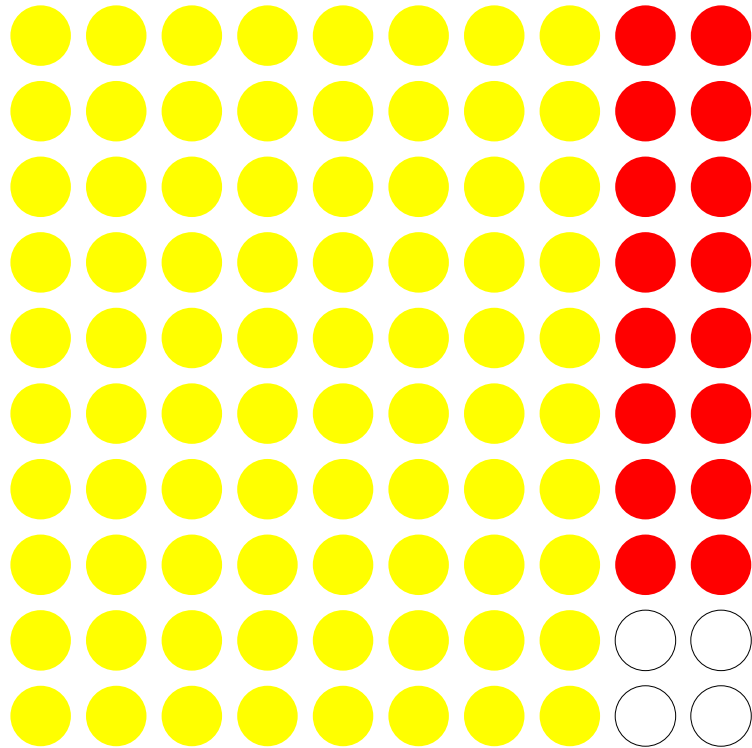
ImPrecisão terapêutica



● Curados apenas com cirurgia

100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

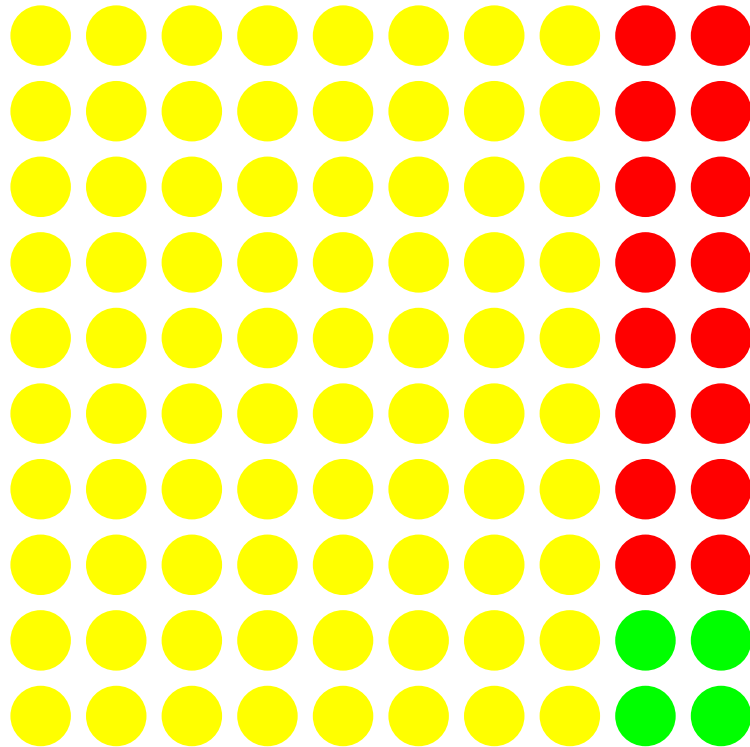
ImPrecisão terapêutica



- Curados apenas com cirurgia
- Recidiva mesmo após 5FU

100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

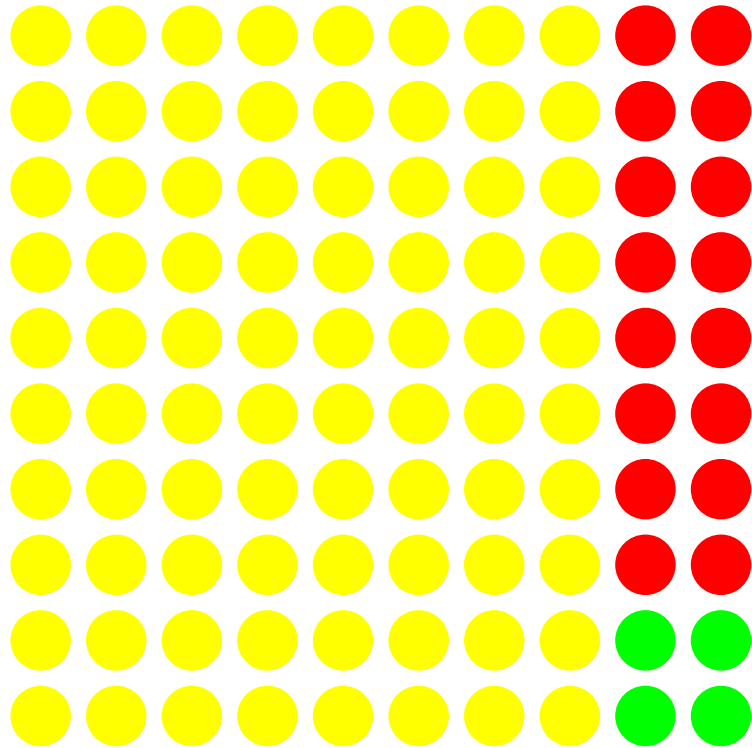
ImPrecisão terapêutica



- Curados apenas com cirurgia
- Recidiva mesmo após 5FU
- Curados pelo 5FU

100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

ImPrecisão terapêutica



- Curados apenas com cirurgia
- Recidiva mesmo após 5FU
- Curados pelo 5FU

Quem são estes pacientes?
Como identificá-los?

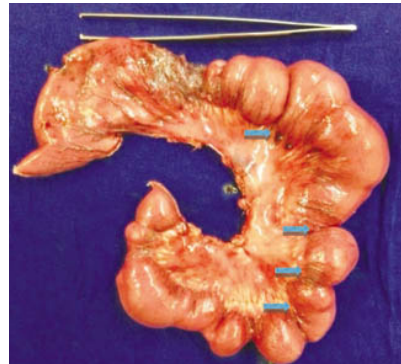
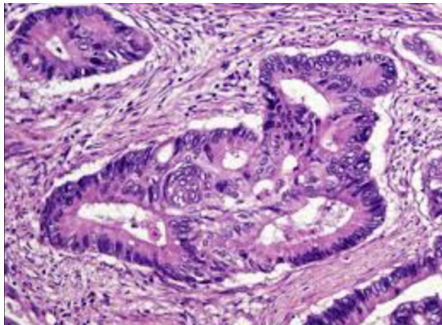
100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

Câncer de cólon estágio II

Câncer de cólon estágio II

Baixo risco

Alto risco



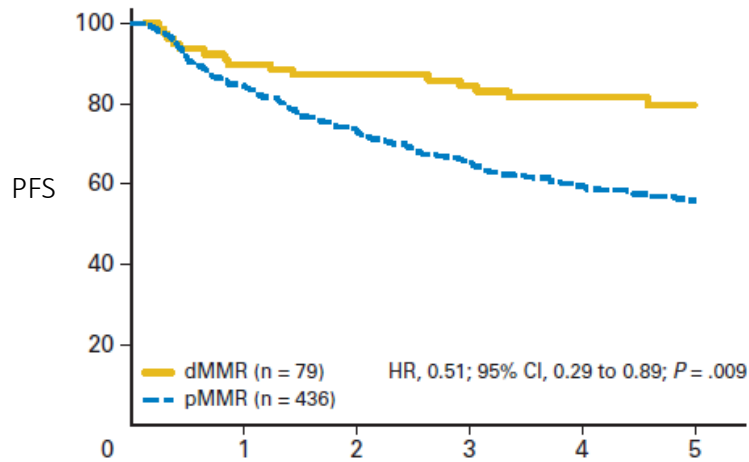
Critérios clínicos e patológicos

Critérios estabelecidos com **baixo nível de evidência**
Sem valor preditivo de resposta ao 5FU

Guideline	Definição
ASCO	T4, perfuração intestinal, G3, < 6 linfonodos dissecados
ESMO	T4, invasão perineural ou angiolinfática, perfuração ou obstrução intestinal, G3, < 12 linfonodos dissecados
NCCN	T4, invasão perineural ou angiolinfática, perfuração ou obstrução intestinal, margens exíguas ou indeterminadas ou positivas, G3 (excluindo MSI-H), < 12 linfonodos dissecados

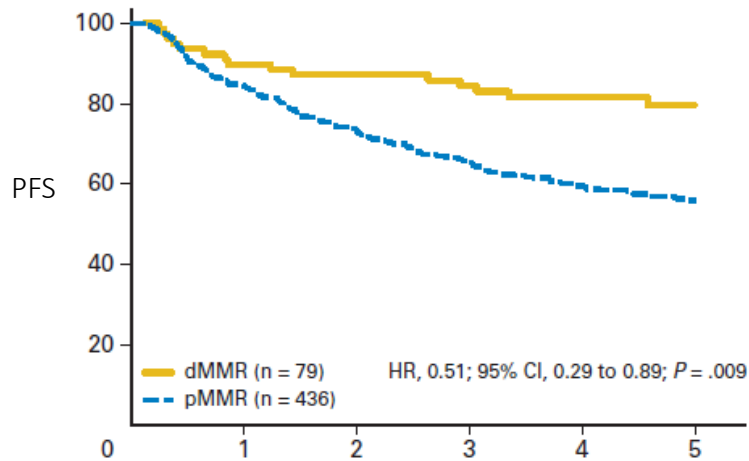
MMR status como valor prognóstico e preditivo

Cirurgia isolada

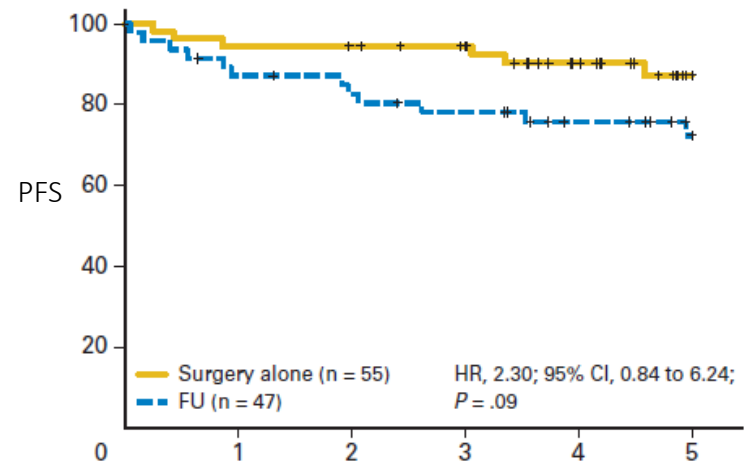


MMR status como valor prognóstico e preditivo

Cirurgia isolada

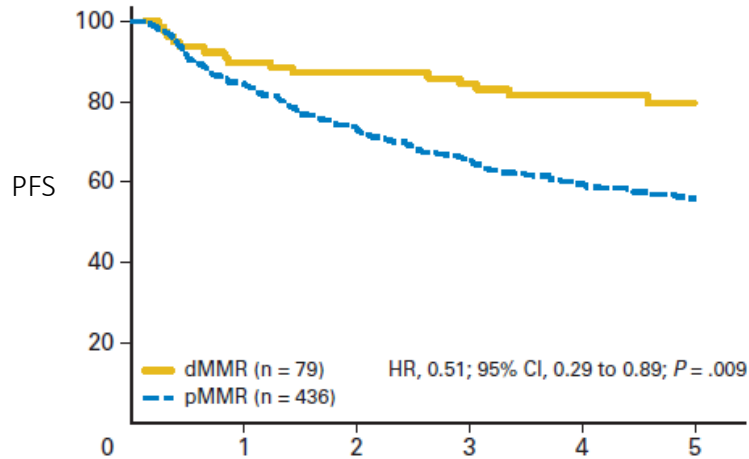


dMMR / MSI-H

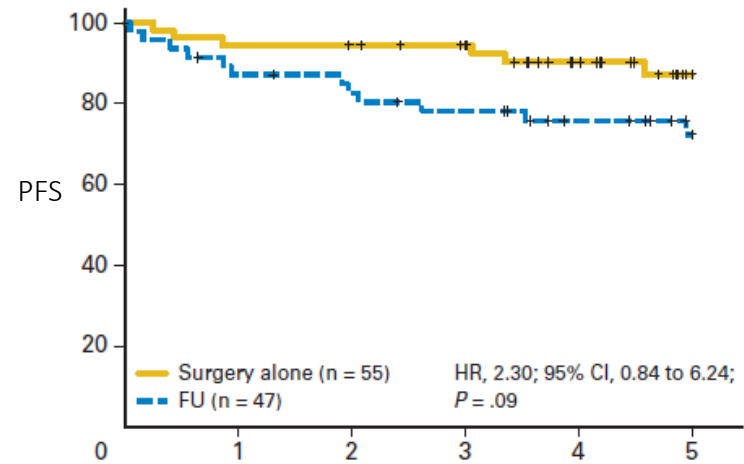


MMR status como valor prognóstico e preditivo

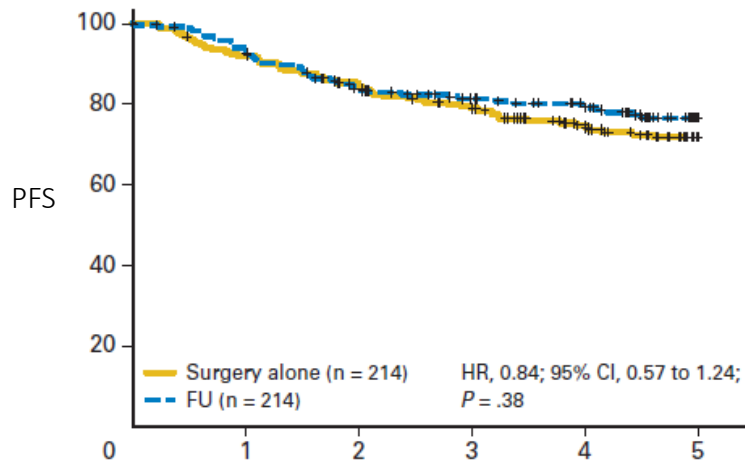
Cirurgia isolada



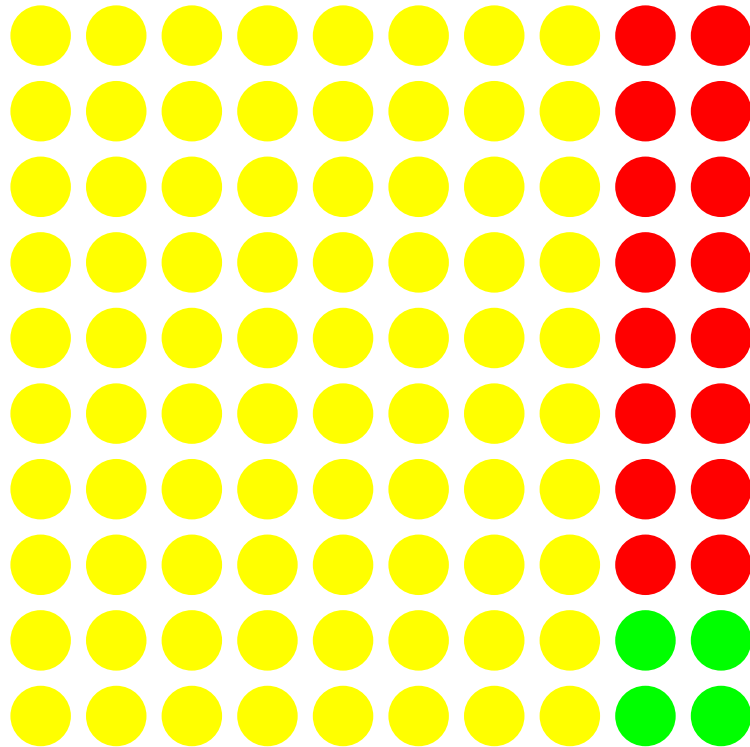
dMMR / MSI-H



pMMR / MSS



ImPrecisão terapêutica

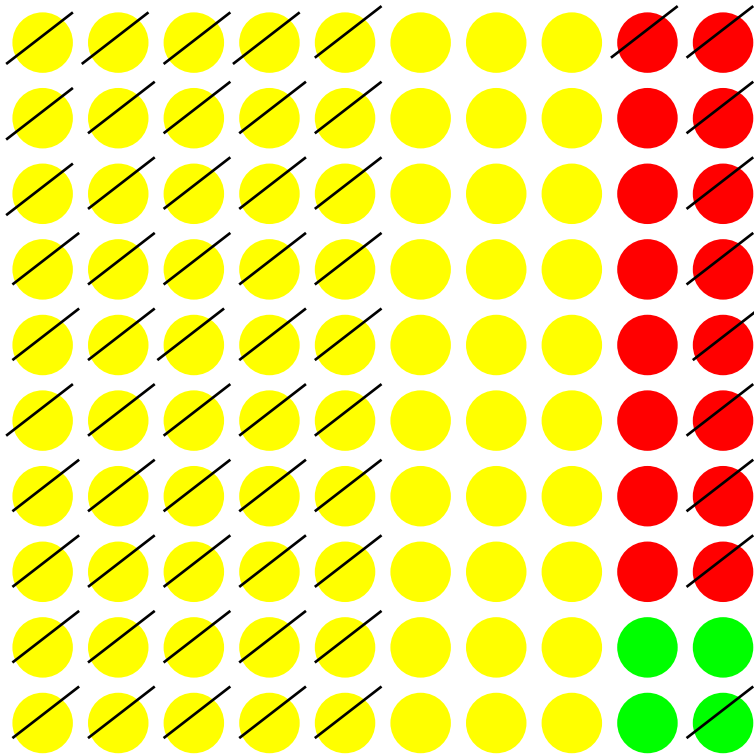


- Curados apenas com cirurgia
- Recidiva mesmo após 5FU
- Curados pelo 5FU

Quem são estes pacientes?

100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

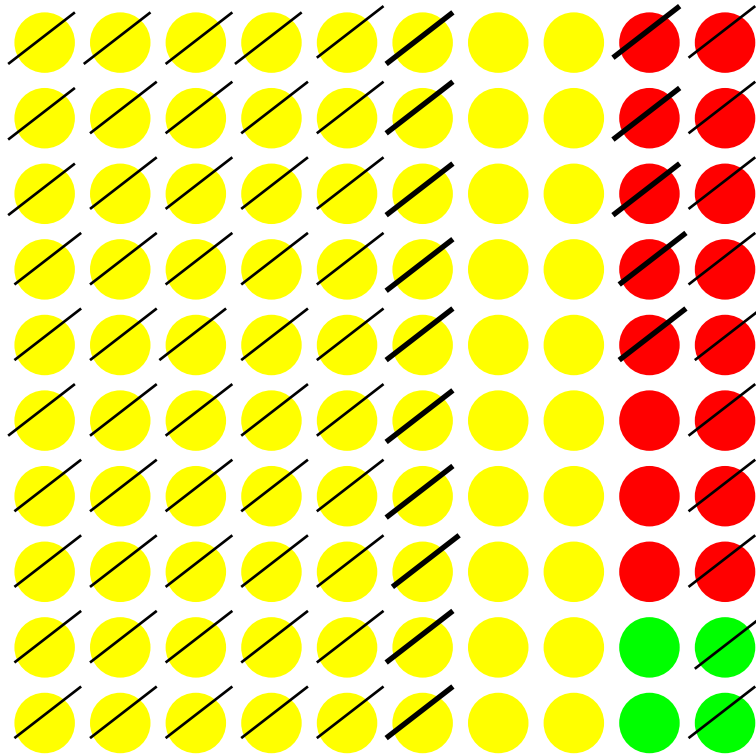
ImPrecisão terapêutica



- Curados apenas com cirurgia
- Recidiva mesmo após 5FU
- Curados pelo 5FU
- Baixo risco clínico / patológico

100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

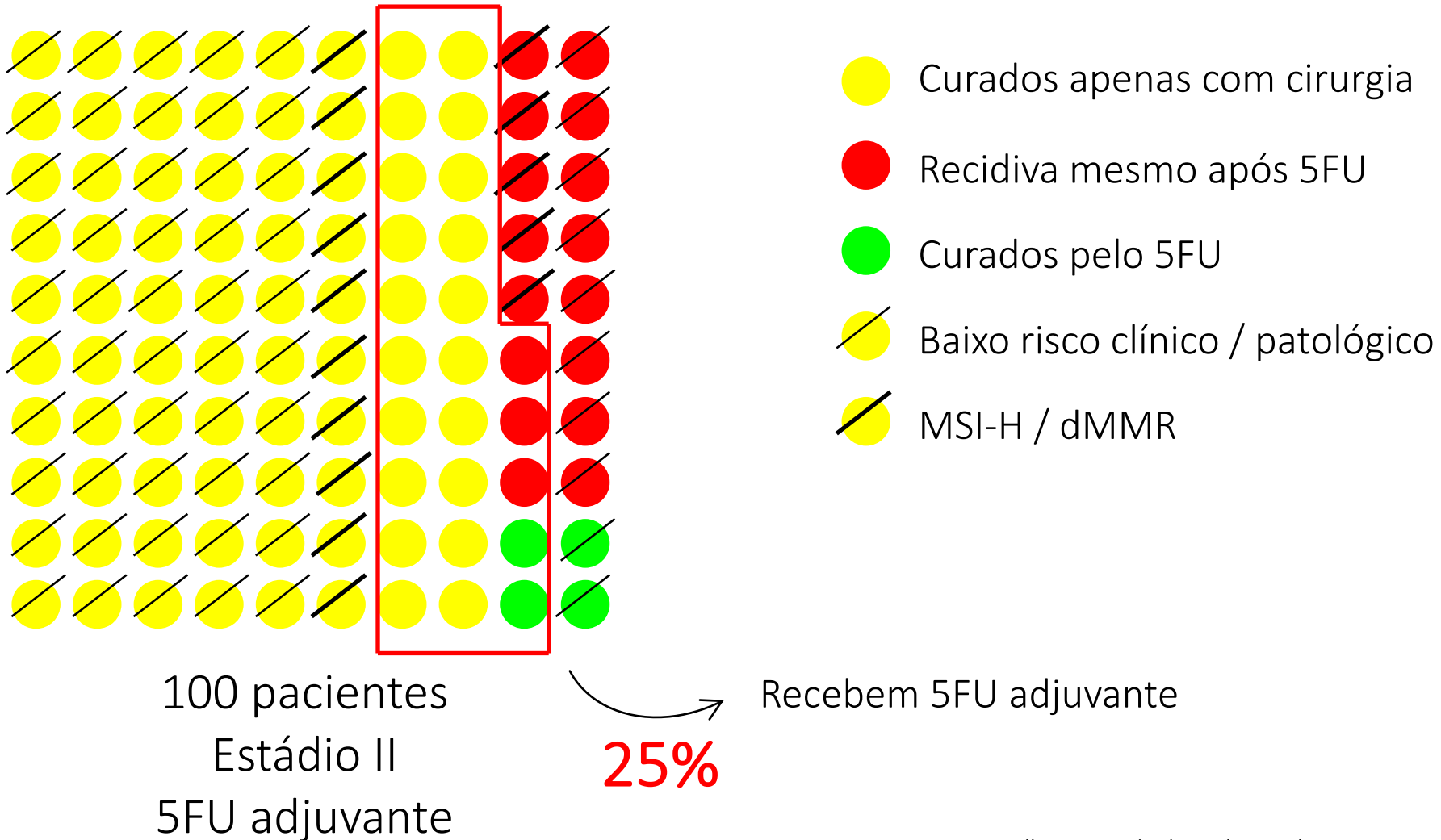
ImPrecisão terapêutica



- Curados apenas com cirurgia
- Recidiva mesmo após 5FU
- Curados pelo 5FU
- Baixo risco clínico / patológico
- MSI-H / dMMR

100 pacientes
Estádio II
5FU adjuvante

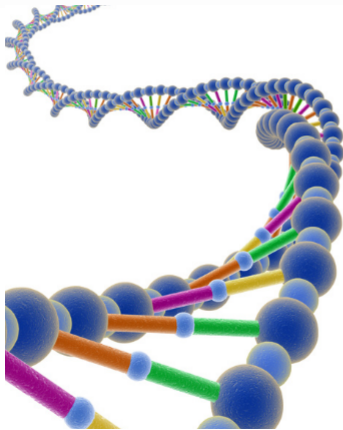
ImPrecisão terapêutica



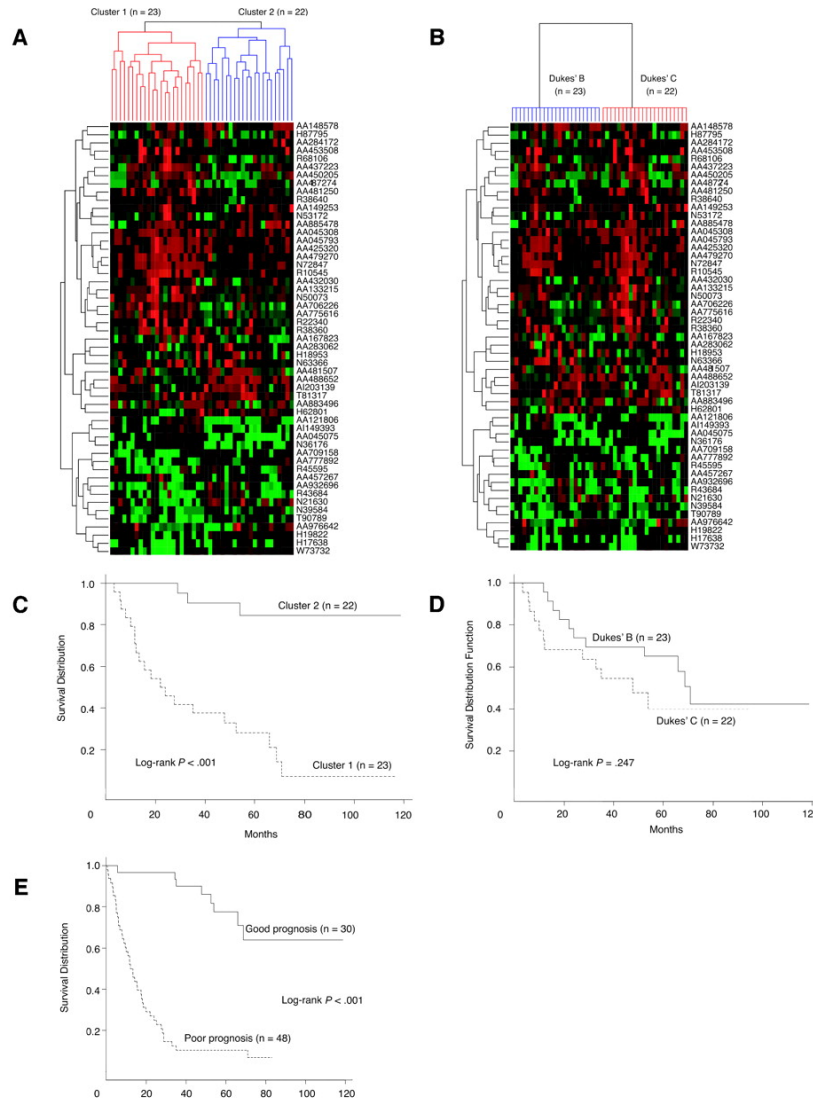


Things aren't what they seem.

Painel multigênico



Painel multigênico

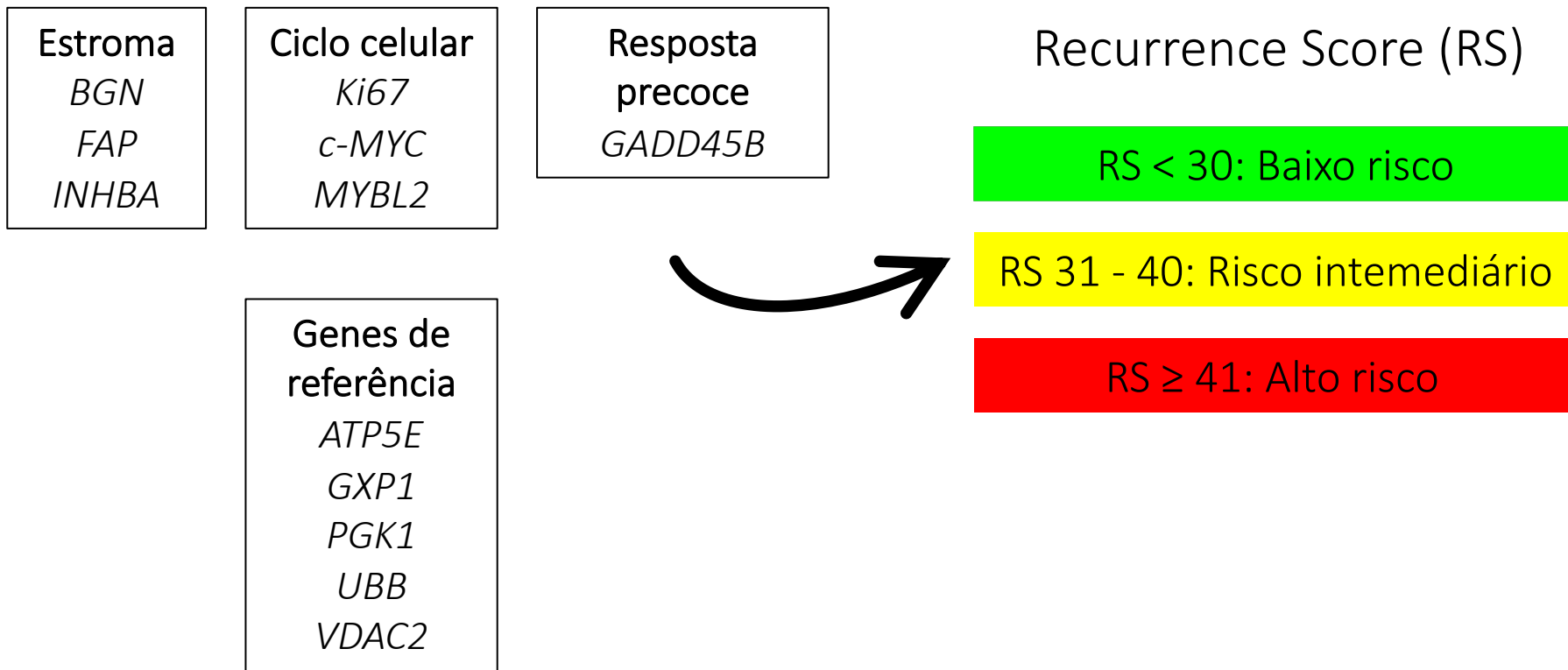


Genes x Recorrência

✓ Isolamento de genes associados a maior risco de recorrência

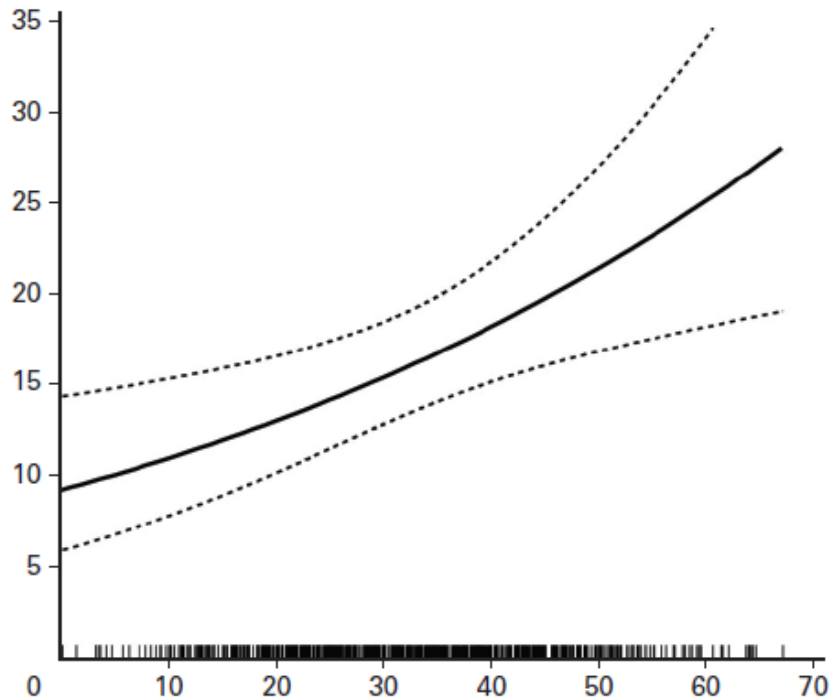
✓ Criação de plataformas gênicas

Oncotype DX



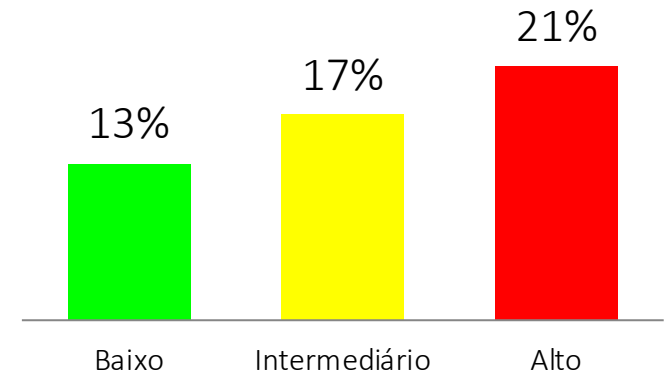
Painel com 12 genes

Oncotype DX no QUASAR trial

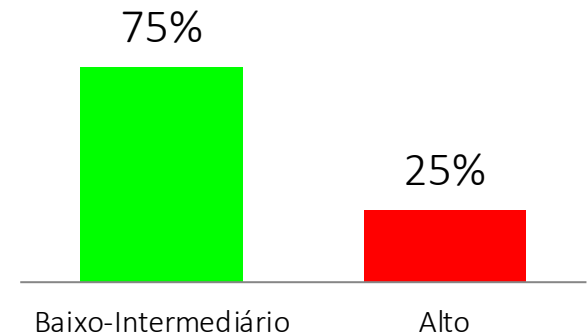


n: 1,436

Risco de recorrência em 3 anos

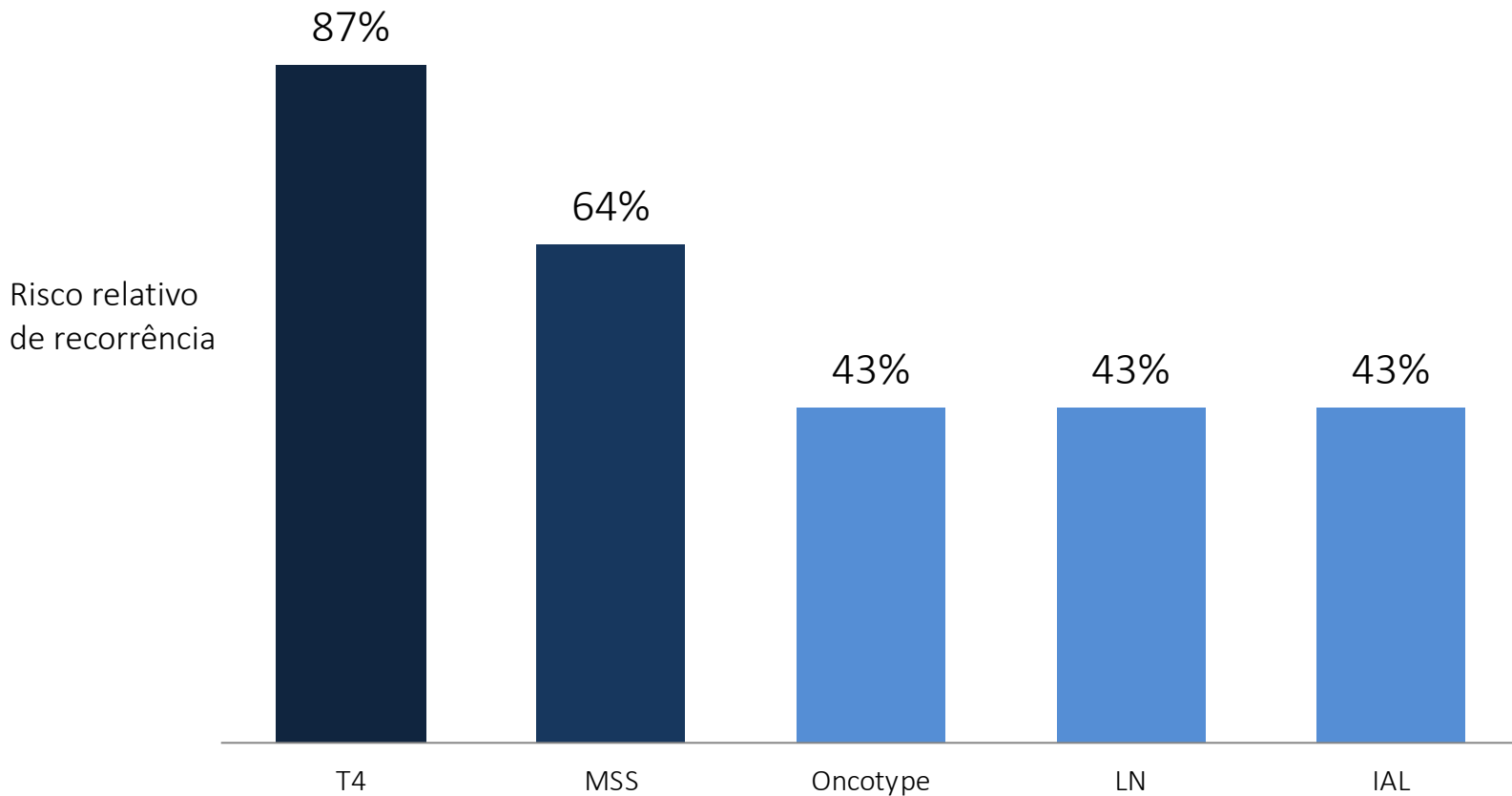


Proporção de pacientes



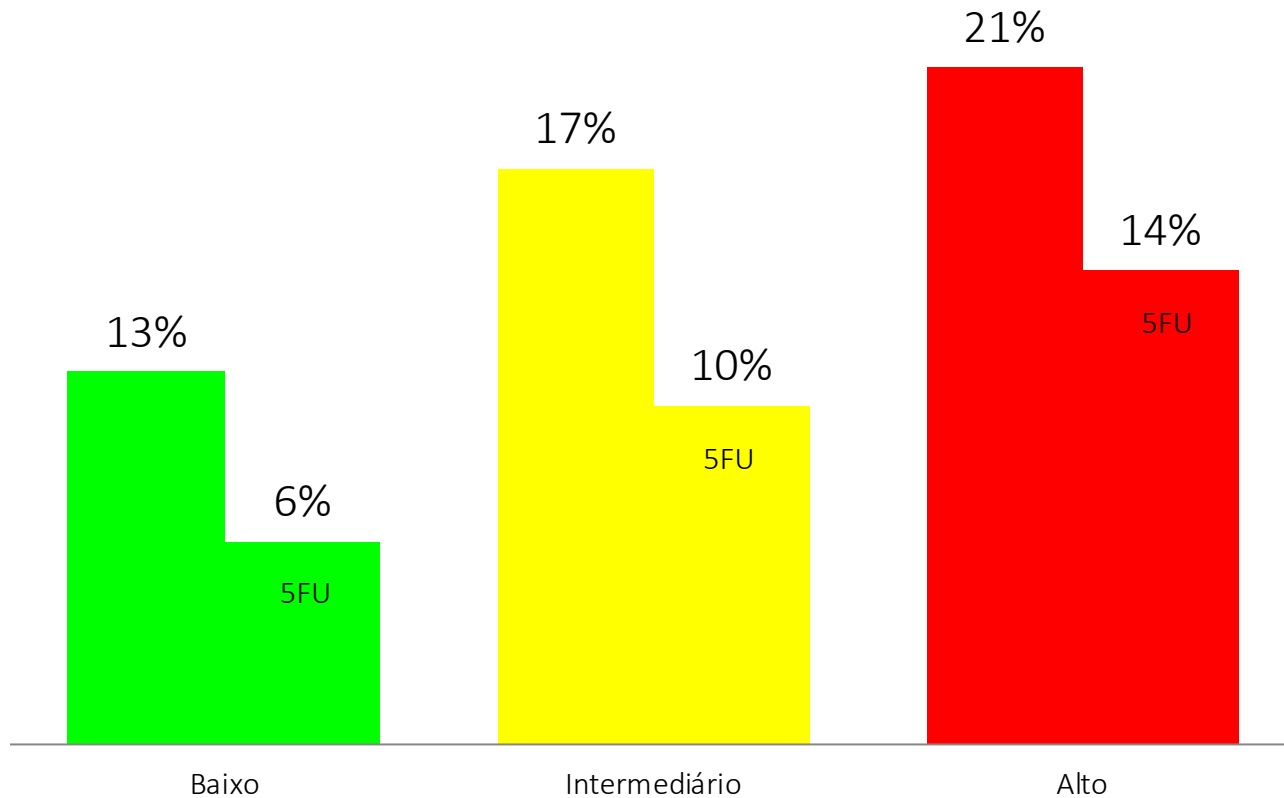
Oncotype DX no QUASAR trial

T4 e status MSI tiveram **maior** valor prognóstico



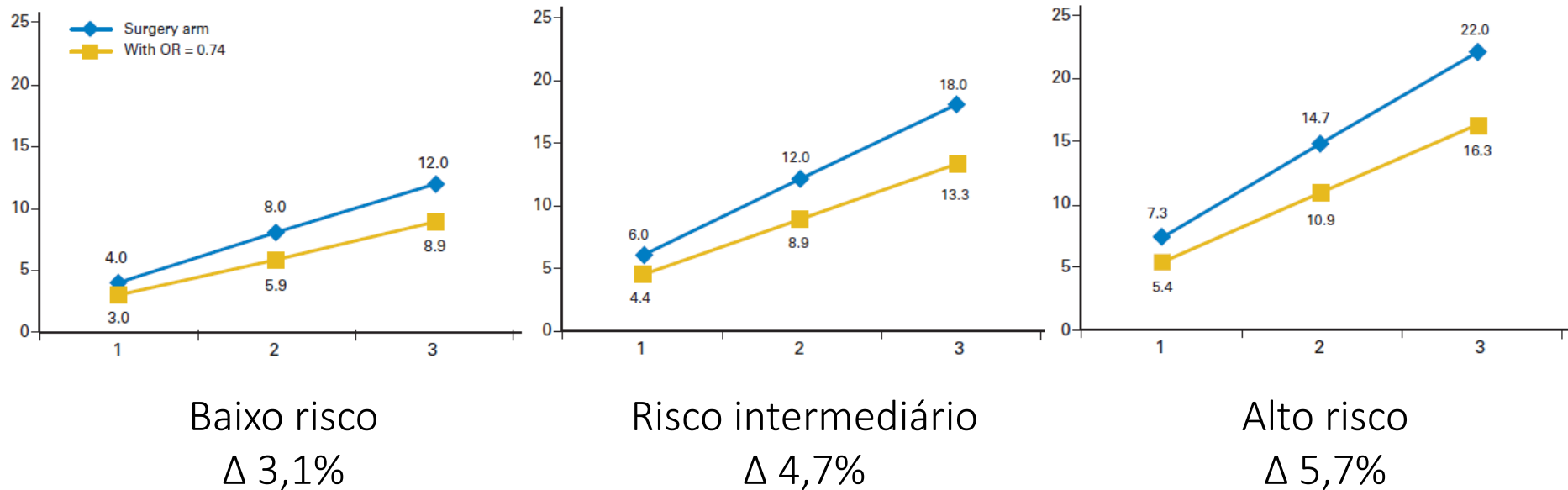
Oncotype DX no QUASAR trial

A ferramenta genética **não** foi preditiva de benefício ao 5FU
Benefício com magnitude semelhante em todas as categorias

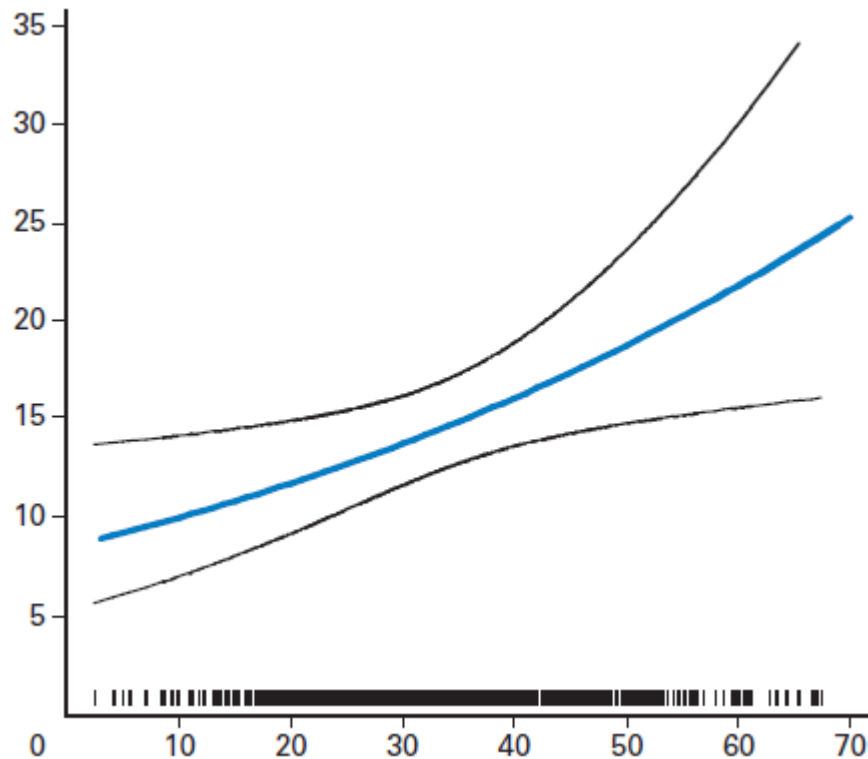


Oncotype DX no QUASAR trial

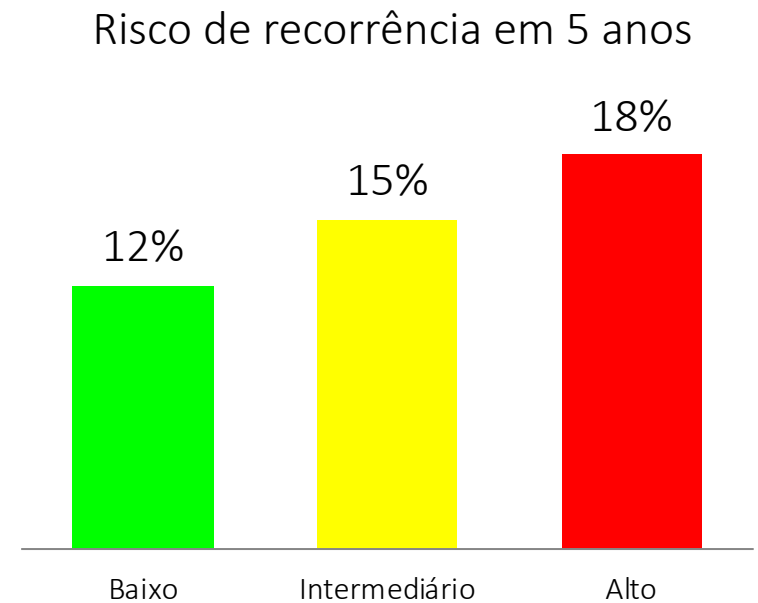
Redução de risco relativo semelhante =
Maior benefício absoluto no grupo **alto risco**



Oncotype DX no CALGB 9581 trial

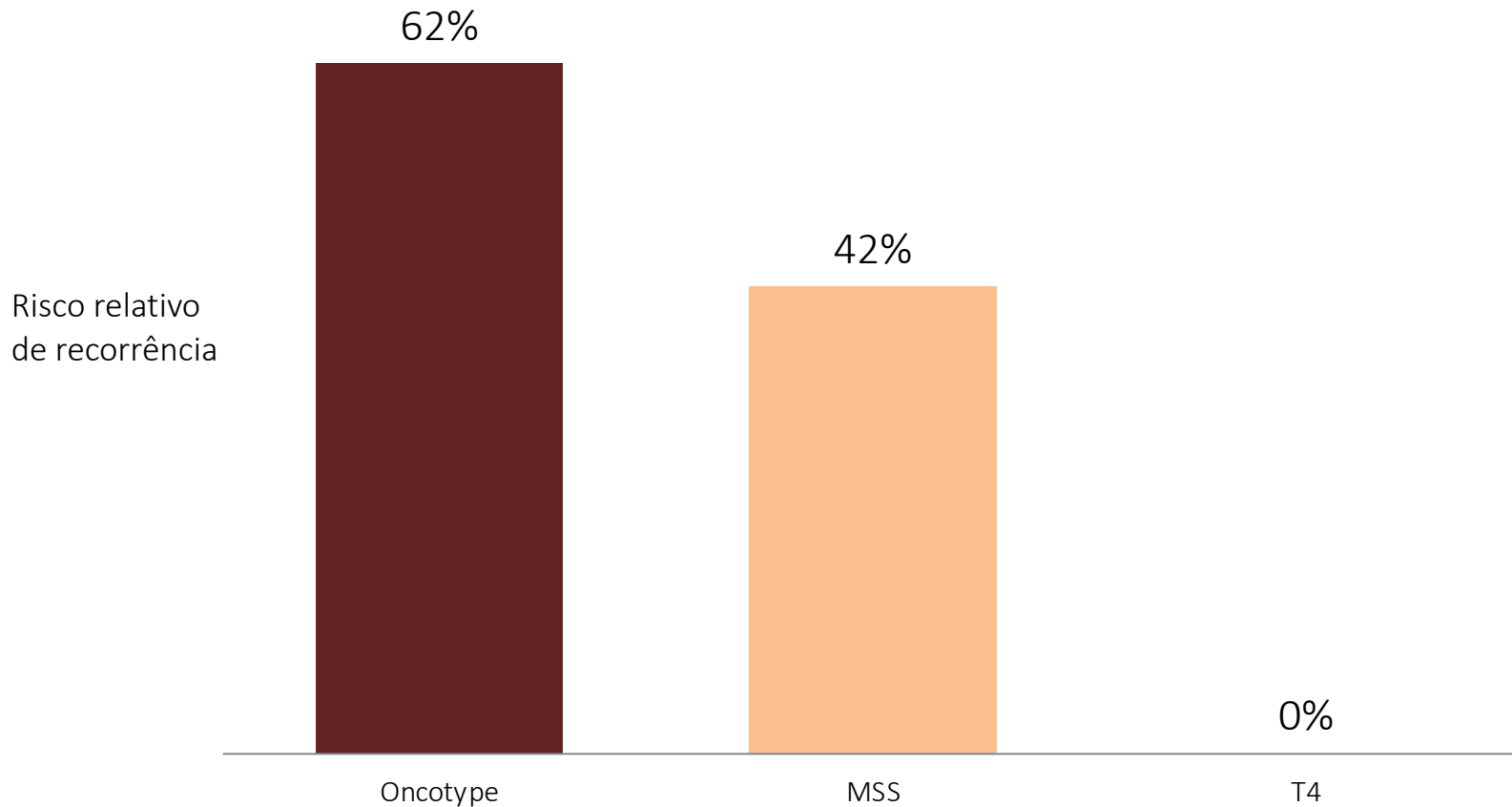


n: 690
Baixo risco



Oncotype DX no CALGB 9581 trial

Oncotype e status MSI tiveram **maior** valor prognóstico



Coloprint

<i>MCTP1</i>	<i>LIF</i>
<i>LAMA3</i>	<i>PLIN3</i>
<i>CTSC</i>	<i>HSD3B1</i>
<i>PYROXD1</i>	<i>ZBED4</i>
<i>EDEM1</i>	<i>PPARA</i>
<i>IL2RB</i>	<i>THNSL2</i>
<i>ZNF697</i>	<i>CA438802</i>
<i>SLC6A11</i>	<i>CYFIP2</i>
<i>IL2RA</i>	<i>PIM3</i>

Painel com 18 genes



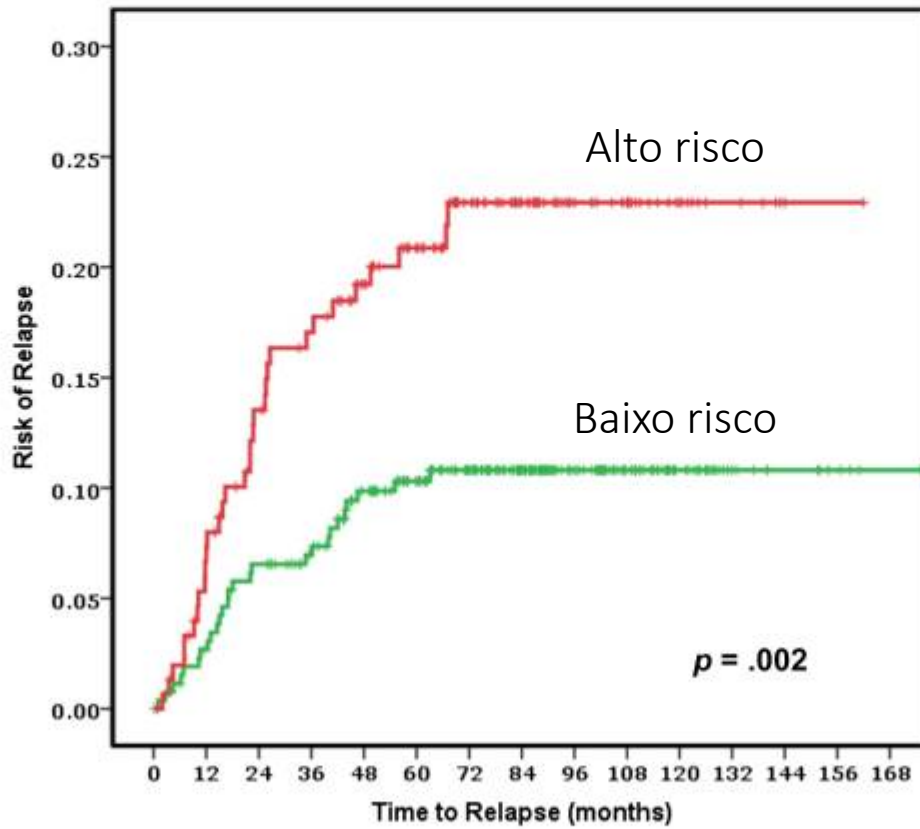
Recurrence Score (RS)

RS = 0: Baixo risco

RS ≥ 1: Alto risco

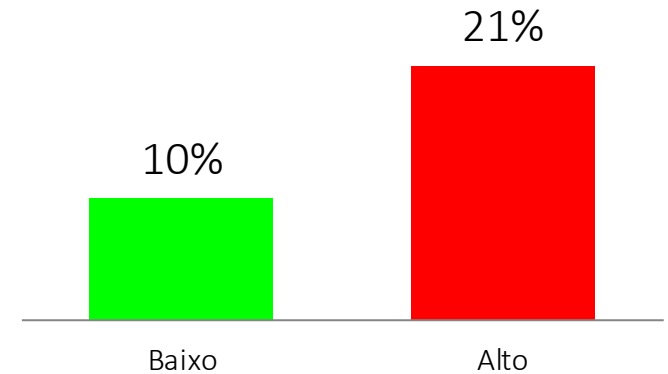
Validação do Coloprint

Análise multivariada: HR: 2.65 (IC 95% 1.40 – 5.02)

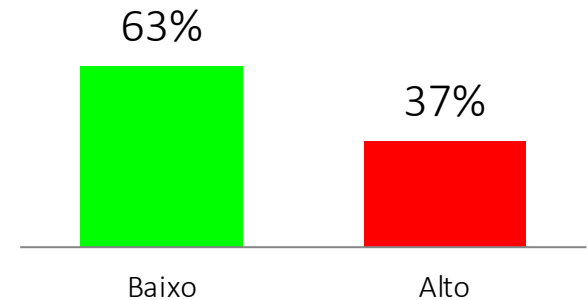


n: 416 estágio II

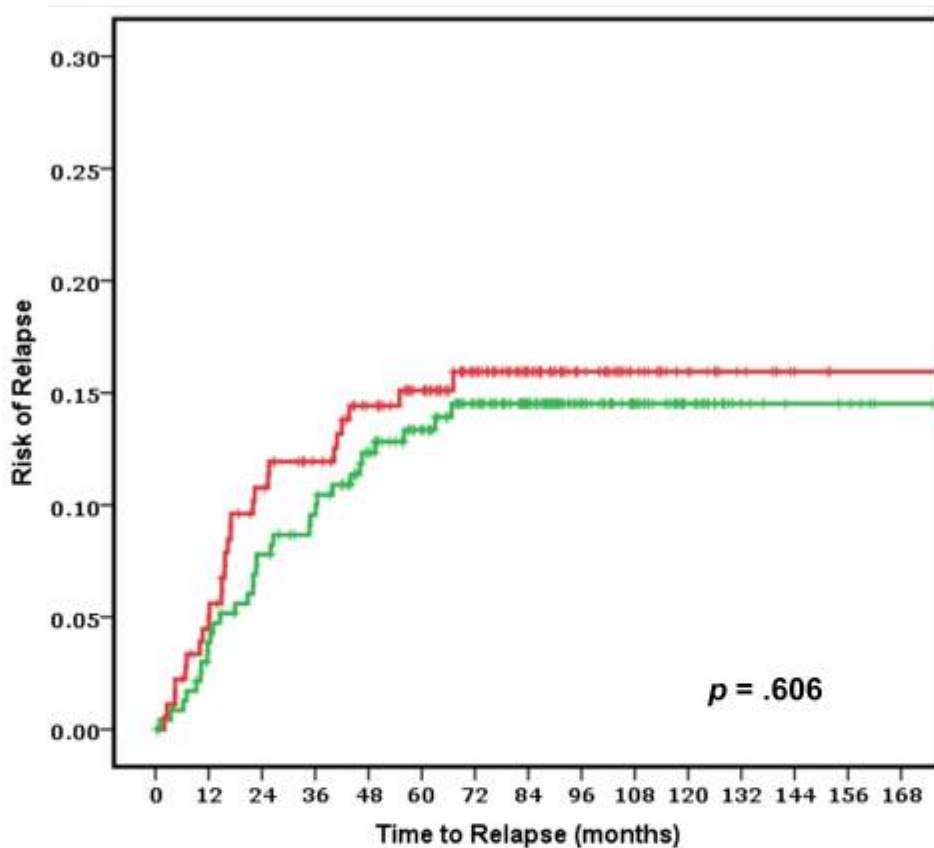
Risco de recorrência em 5 anos



Proporção de pacientes

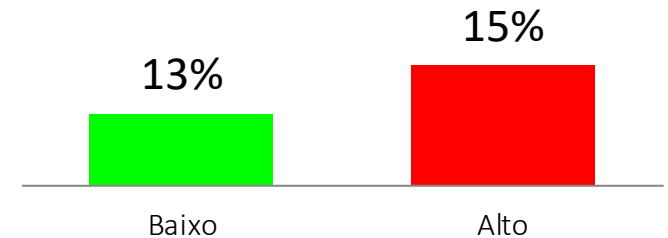


Validação do Coloprint

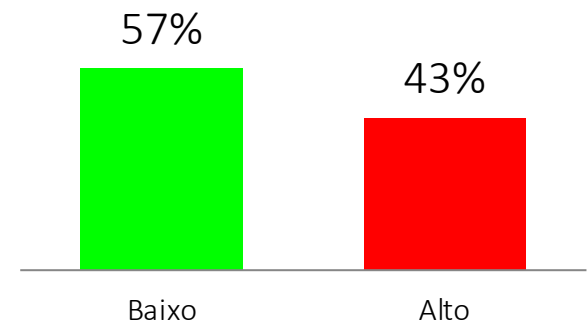


n: 416 estágio II

Risco de recorrência em 5 anos

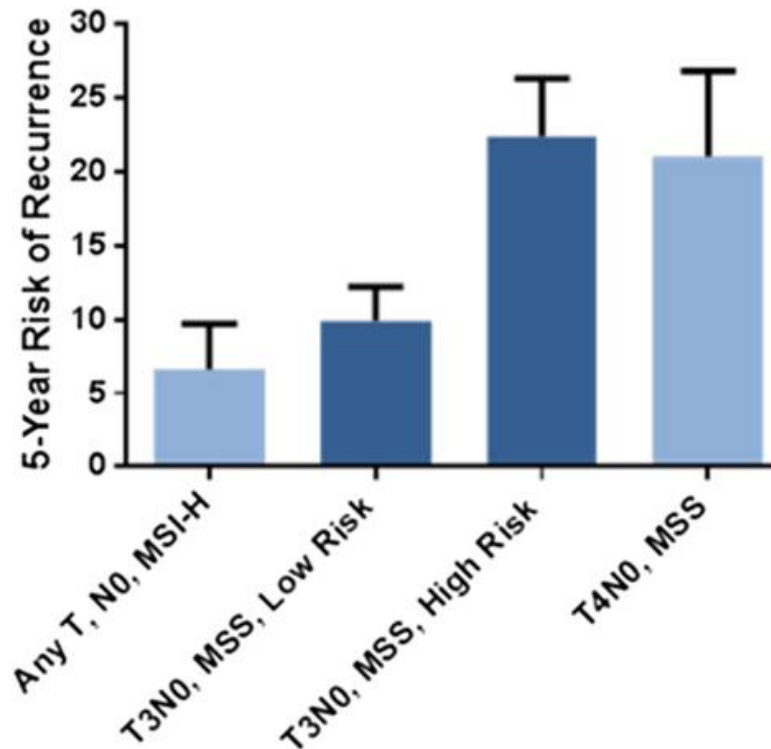


Proporção de pacientes



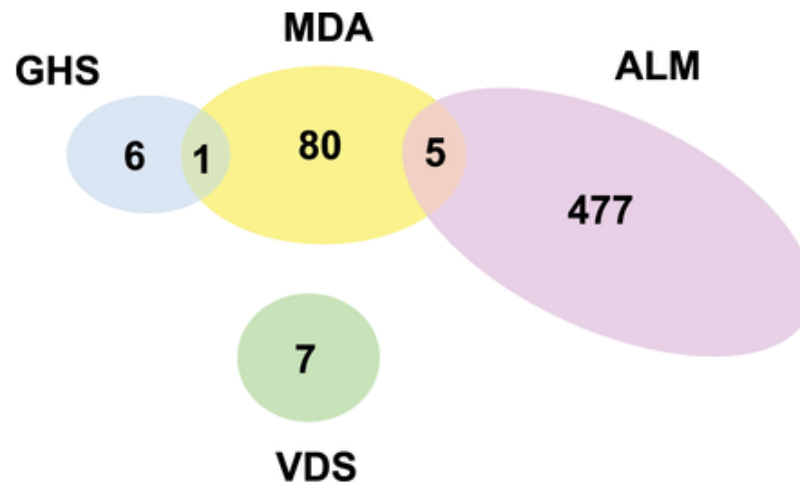
Validação do Coloprint

T4 e status MSI mantiveram importante valor prognóstico
O maior valor discriminatório foi em T3 MSS



Associação de plataformas

Plataformas				
Fabricante	Genomic Health	Veridex	MD Anderson	ALMAC
Técnica	RT-PCR	RT-PCR / microarray	Microarray	Microarray
Material	Parafina	Parafina / Tecido fresco	Tecido fresco	Parafina
Genes	7	6	85	634

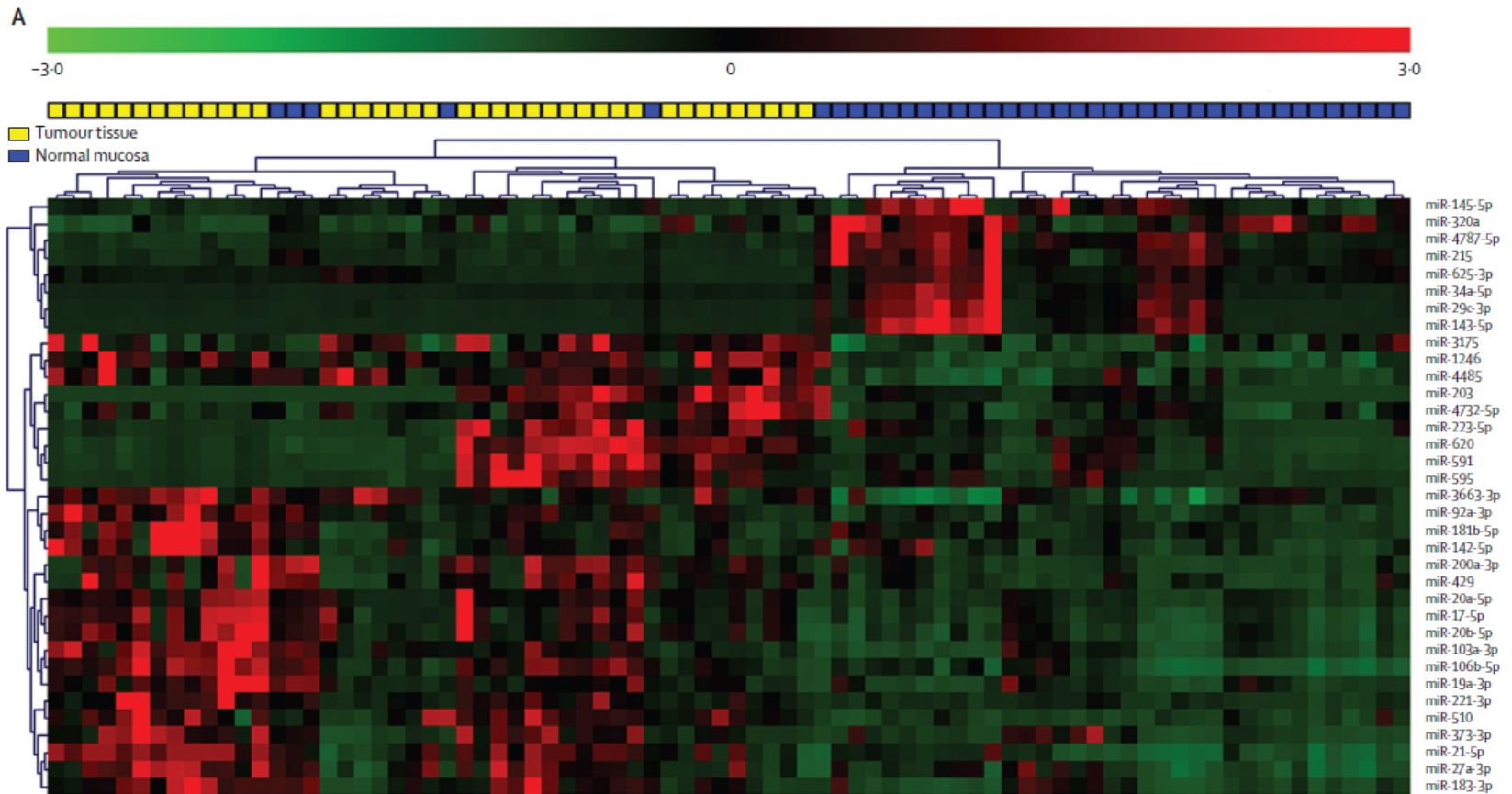
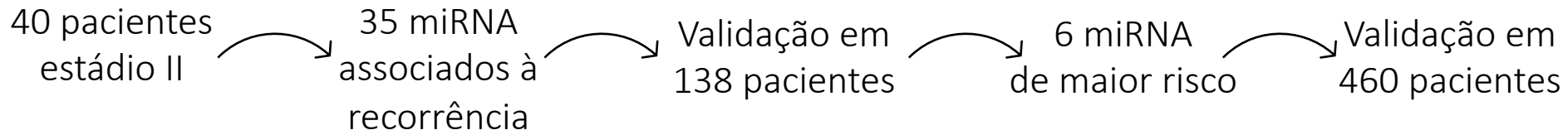


Associação de plataformas

Endpoint	Marker	AUC (ref. model) *	AUC gain*	P†
RFS		0.6723		
	aGHS		0.0136	.04
	aVDS		0.0185	.009
	aMDA		0.0085	.17
	ALM		0.0089	.16
	CS4		→ 0.0222	.0008
SAR		0.6406		
	aGHS		0.0192	.11
	aVDS		-0.0001	.79
	aMDA		0.0838	.0001
	ALM		0.0053	.54
	CS4		0.0443	.005
OS		0.6918		
	aGHS		0.0187	.005
	aVDS		0.0135	.03
	aMDA		0.0243	.001
	ALM		0.0140	.02
	CS4		→ 0.0403	.0001

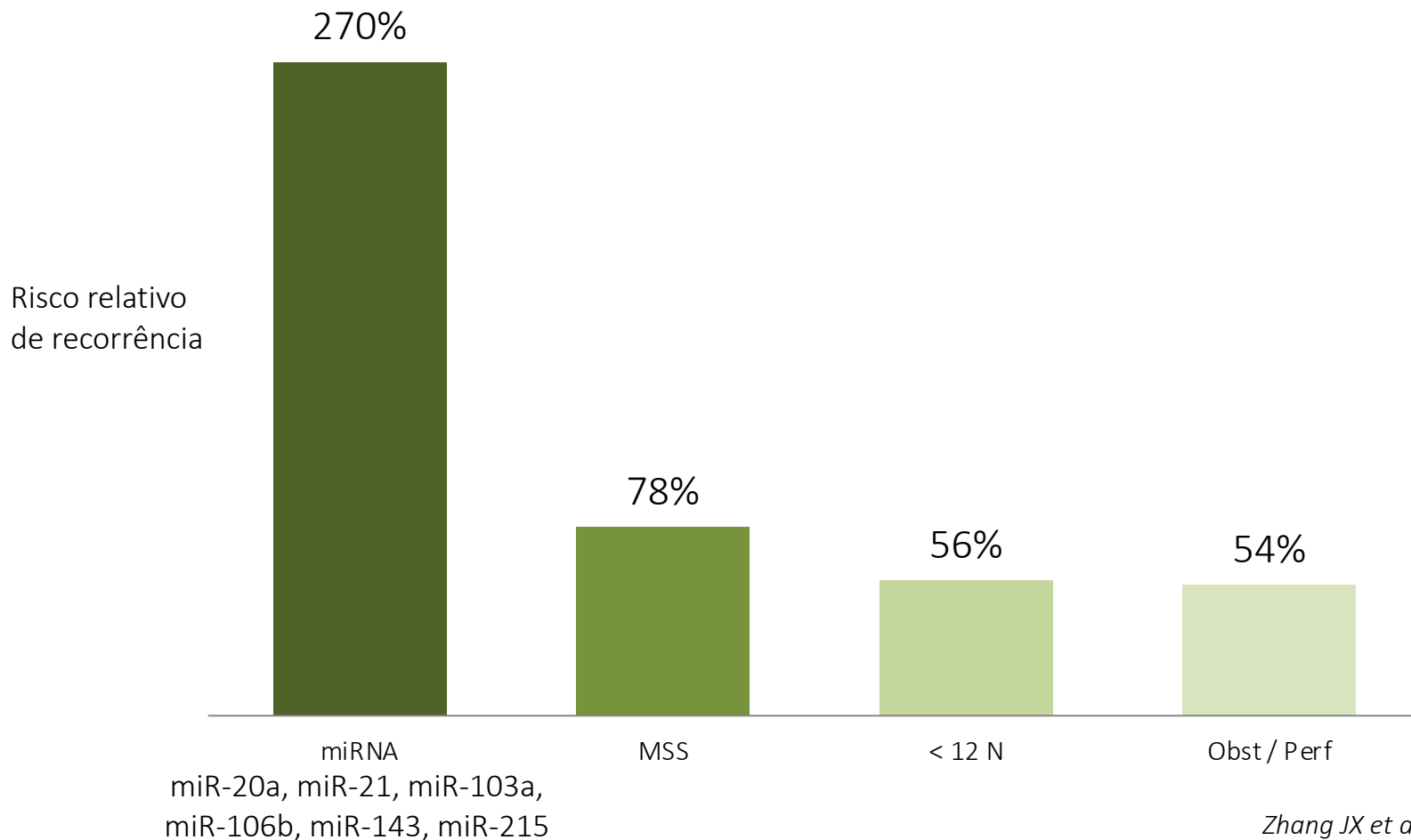
- ✓ Cada score apresentou associação estatisticamente significativa com risco de recorrência.
- ✓ A associação dos 4 scores apresentou maior acurácia na predição do risco de recorrência e na sobrevida global.

microRNA



microRNA

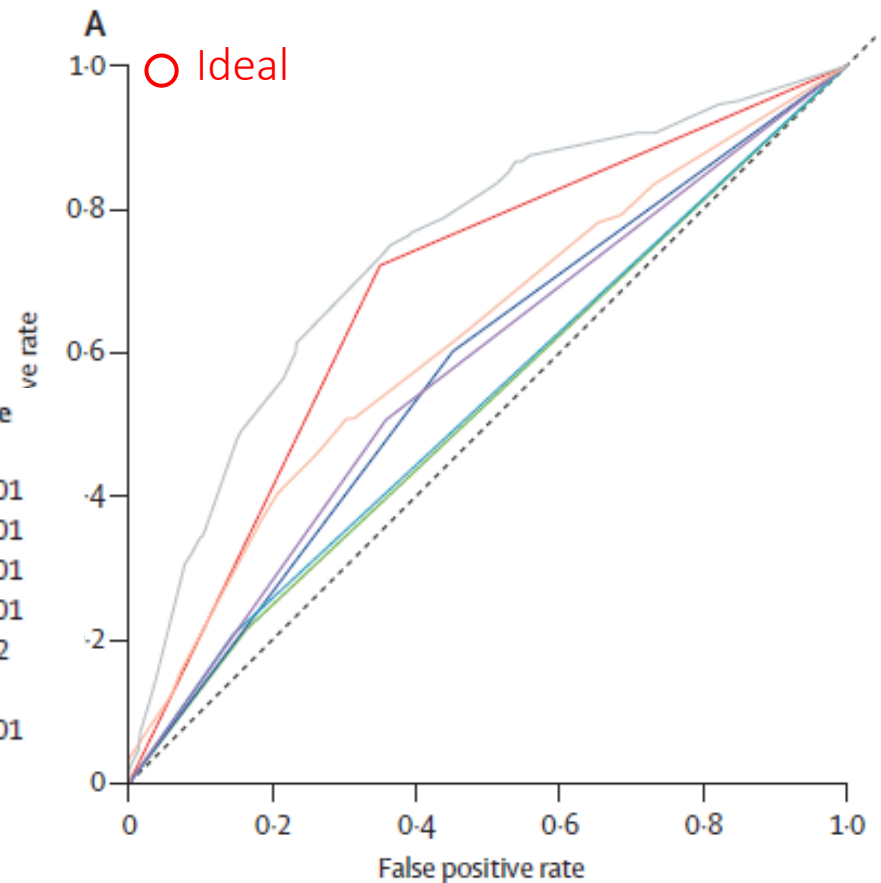
Pacientes com expressão dos 6 miRNA apresentaram significativo risco de recorrência em 5 anos



microRNA

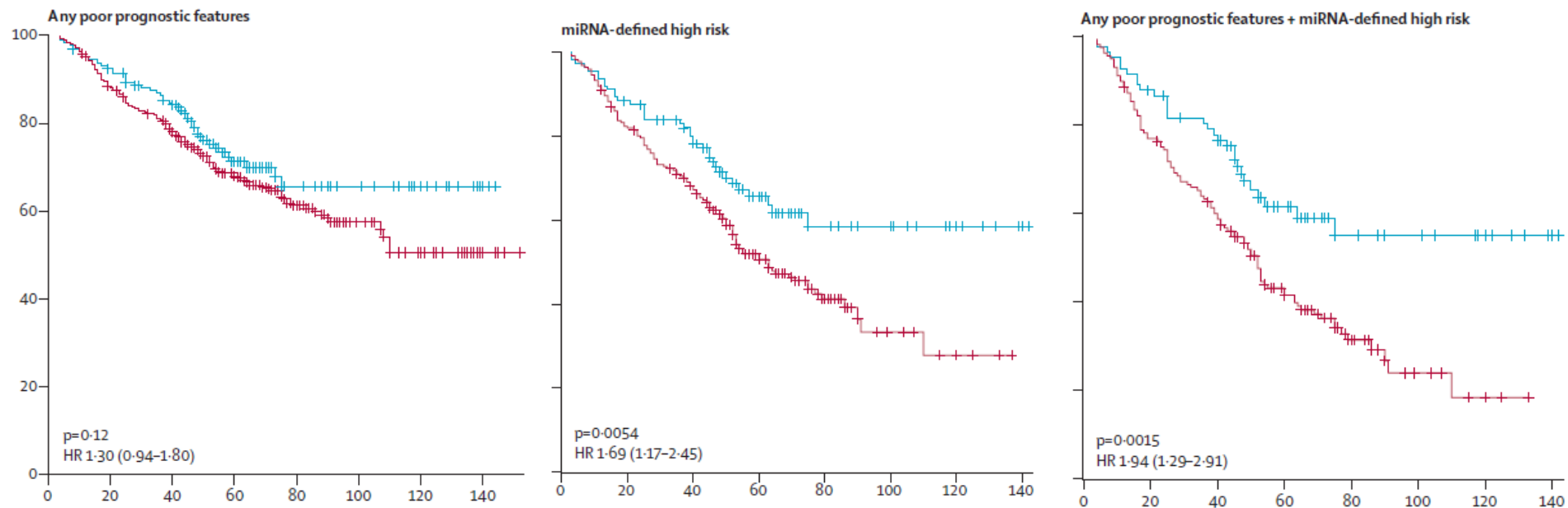
Análise da curva ROC revela maior acurácia para a combinação de métodos

	AUC at 5 years (95% CI)	p value
— Six-miRNA-based classifier	0.686 (0.647–0.727)	<0.0001
— IOP status	0.525 (0.500–0.559)	<0.0001
— TNM stage	0.575 (0.535–0.616)	<0.0001
— Tumour grade	0.531 (0.500–0.563)	<0.0001
— Nodes examined	0.574 (0.532–0.613)	<0.0001
— Combined clinical prognostic factors alone	0.621 (0.573–0.668)	0.042
— The classifier and clinical prognostic factors combined	0.741 (0.699–0.783)	<0.0001



microRNA

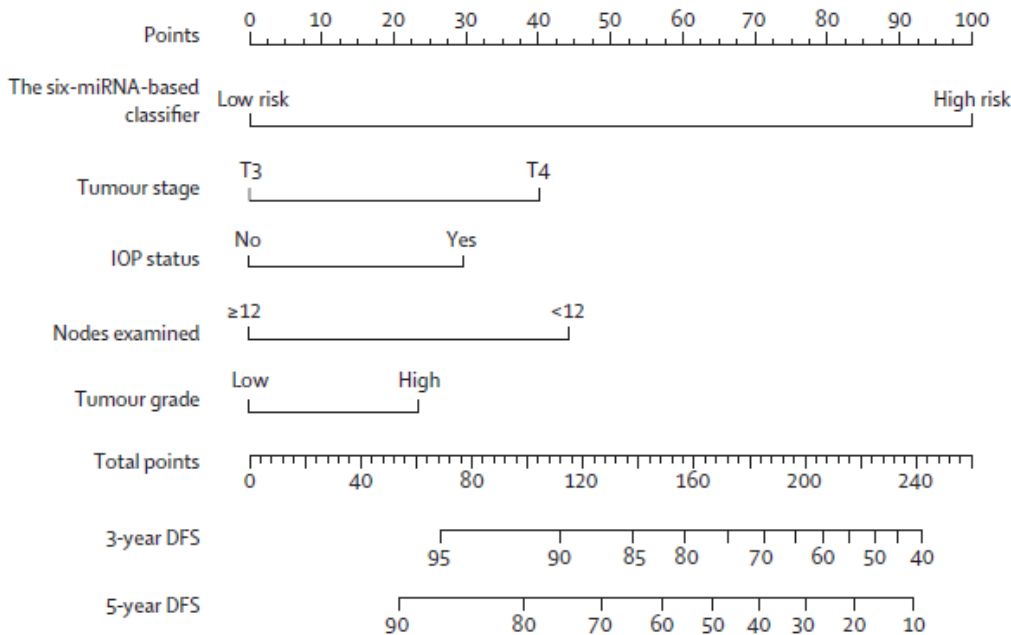
A associação de métodos (clínicos / patológicos / genéticos) apresentou melhor correlação com sobrevida



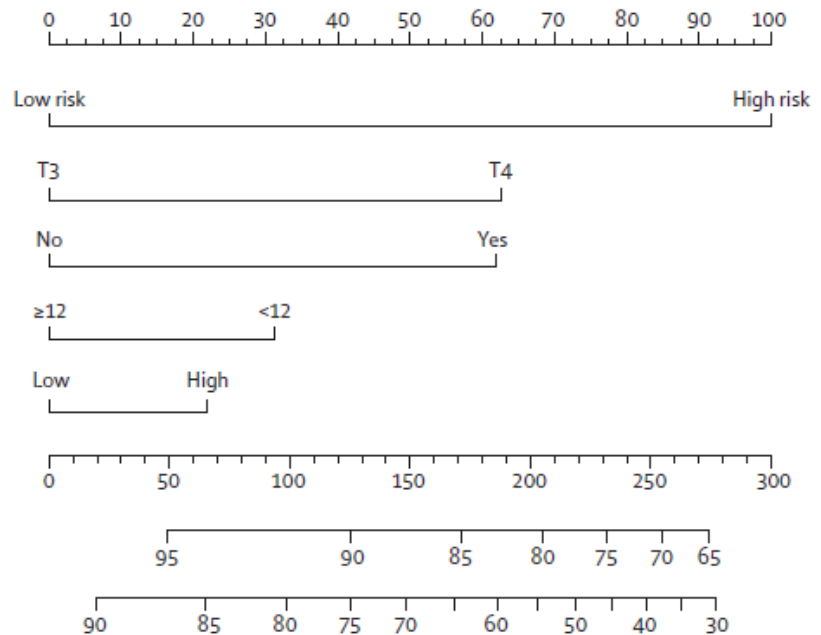
microRNA

Nomogramas (sem / com quimioterapia) com finalidade de prever sobrevida com intervenção terapêutica

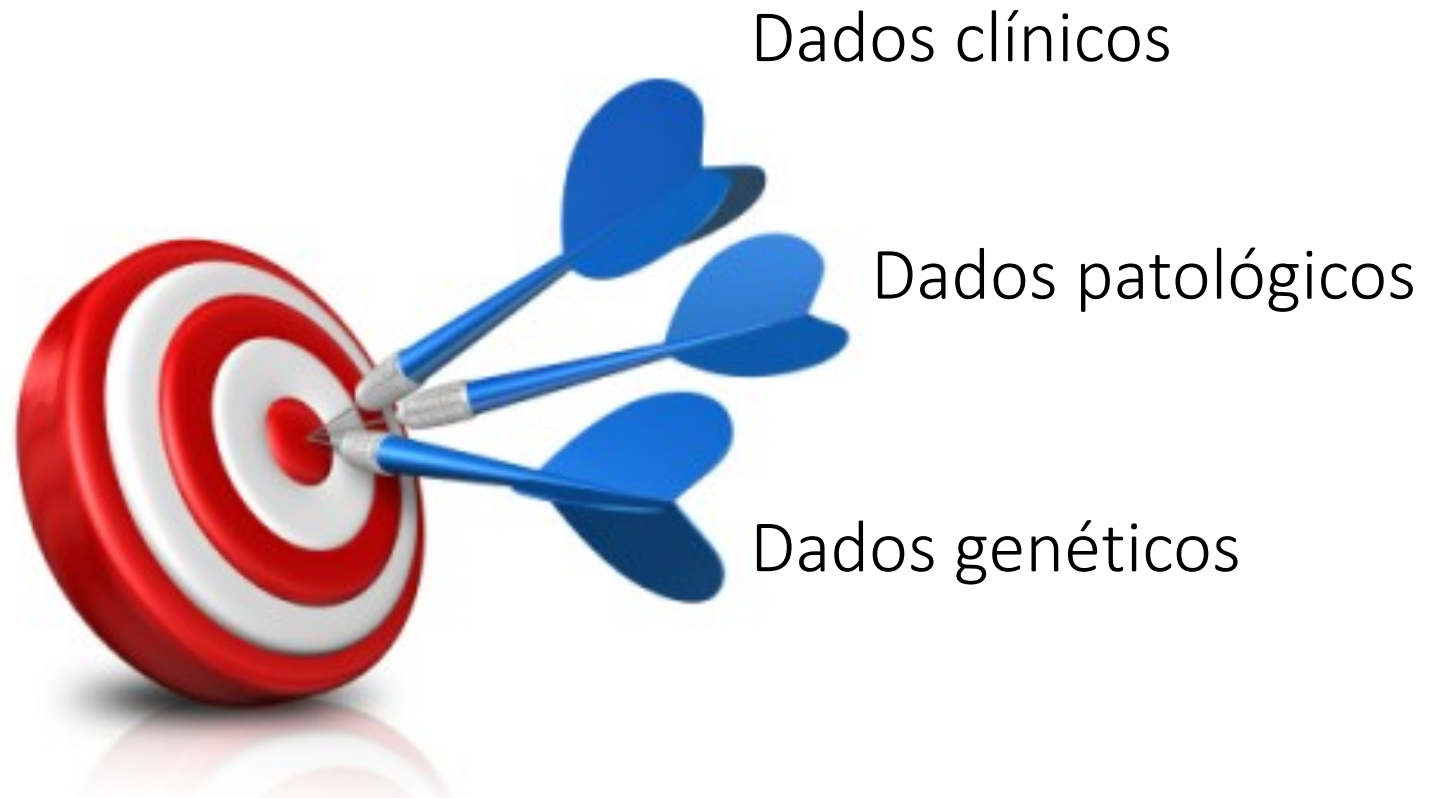
A Untreated nomogram



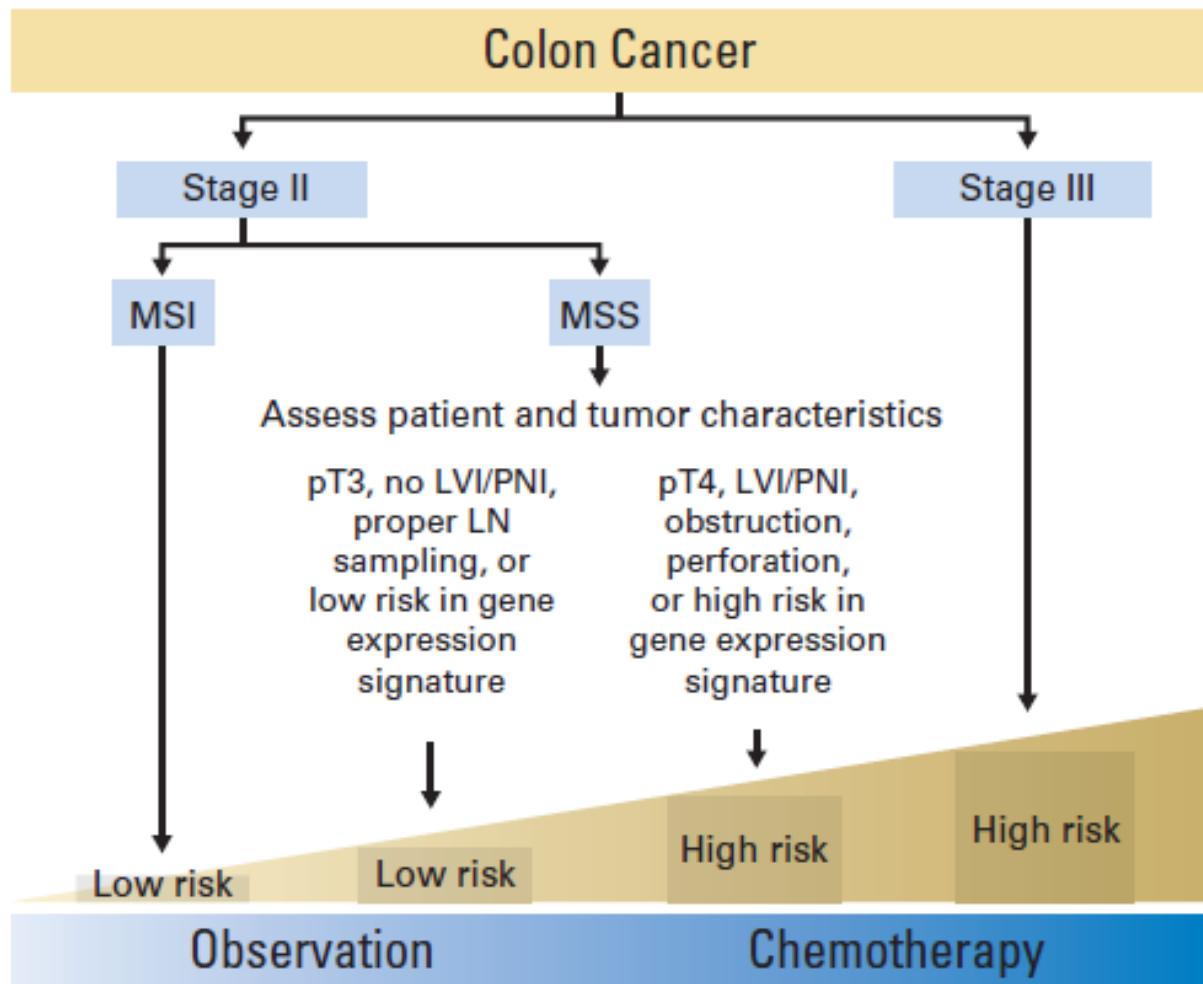
Treated nomogram



Perspectivas



Perspectivas



Perspectivas

Em andamento:

A Prospective Study for the Assessment of
Recurrence Risk in Stage II Colon Cancer Patients
Using ColoPrint (PARSC) (NCT00903565)

✓ 785 pacientes com estágio II

Conclusões

- ✓ Estamos caminhando no sentido de maior individualização terapêutica com o auxílio de ferramentas gênicas.
- ✓ Ainda não sabemos qual ferramenta utilizar e não há validação em estudos prospectivos randomizados.
- ✓ Muito provavelmente, em breve estaremos incorporando elementos gênicos em nossas decisões clínicas na terapia adjuvante do câncer de cólon estágio II.
- ✓ Temos o objetivo de selecionar o paciente certo com a droga certa, para evitar tanto o subtratamento quanto o supertratamento.