

# O PAPEL DAS 4 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS (RAS, BRAF, HER2 E MSI) EM CÂNCER COLORRETAL

Renata D'Alpino Peixoto

Oncologista e Coordenadora de Tumores Gastrointestinais e Neuroendócrinos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - Oncoclínicas



**OSWALDO CRUZ**  
HOSPITAL ALEMÃO

CCR: câncer colorretal

PR-VEC-BRA-000050 – Aprovado em março de 2018. Material promocional aprovado de acordo com as regulamentações locais, destinado apenas aos profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. A Amgen recomenda o uso de seus medicamentos, de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos profissionais da saúde ao SIC (Serviço de Informações Científicas), através o número gratuito 0800 742 0800 e e-mail [sicbrasil@amgen.com](mailto:sicbrasil@amgen.com). Esse material contém informações sobre terapias ou medicamentos ainda não aprovados no Brasil. Tais informações refletem, exclusivamente, a experiência clínica do autor e são de responsabilidade do mesmo. A Amgen apenas recomenda o uso de seus medicamentos de acordo com a aprovação regulatória local.

# CONFLITO DE INTERESSE

De acordo com as resoluções do Conselho Federal de Medicina e RDC 102/2000 da ANVISA e do Código de Conduta da Interfarma, declaro que:

**Não existem conflitos de interesse**



# ANTIGAMENTE

- CCR era apenas um: CCR

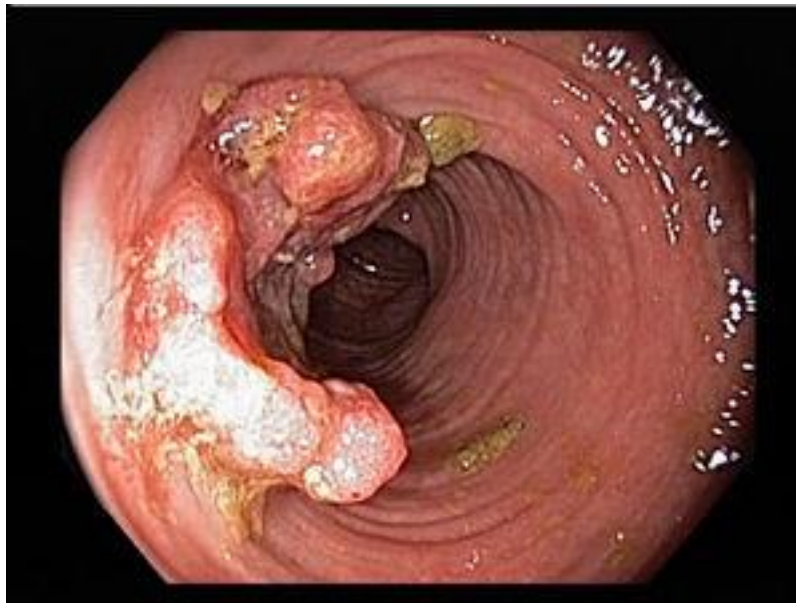


Foto extraída do google imagens

E tratar também era muito fácil pro oncologista: só tinha 5-FU

# MAS...

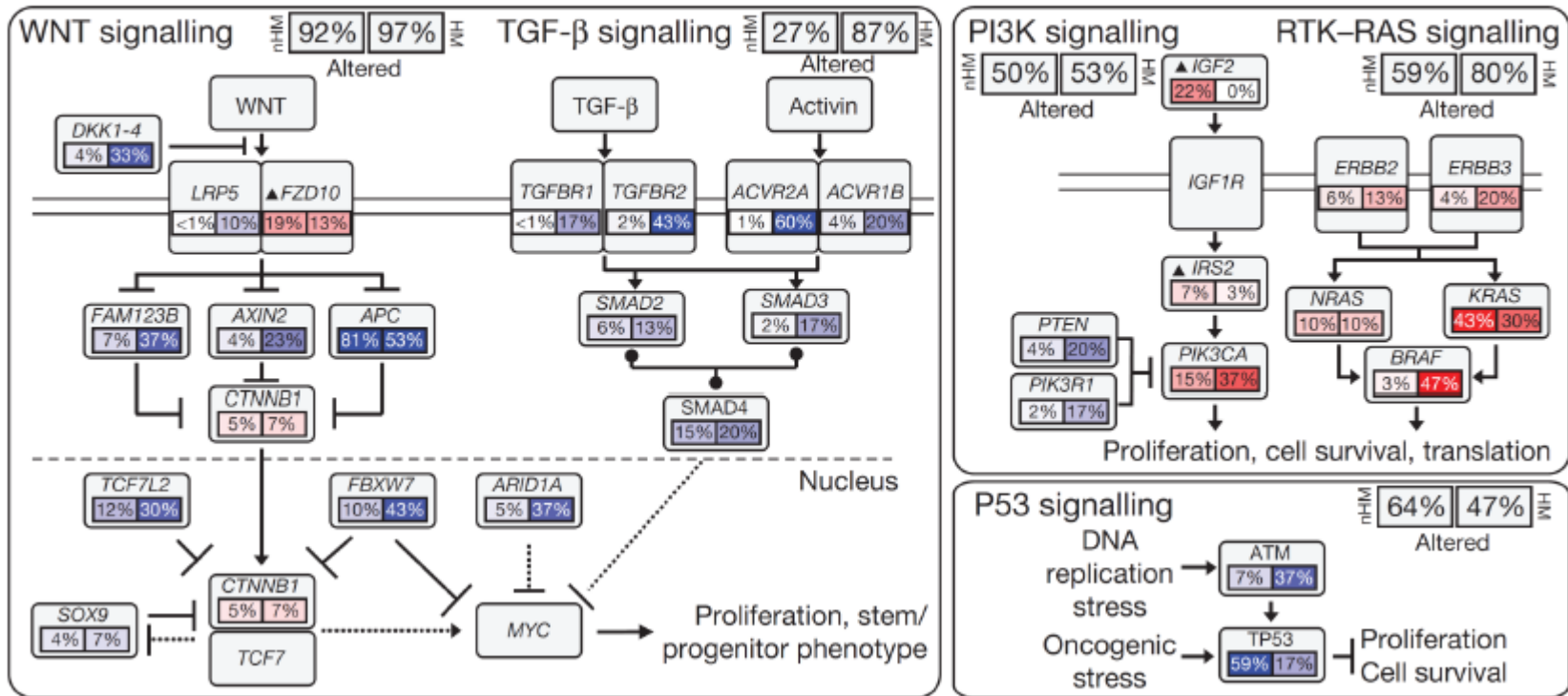
- Os tempos mudaram



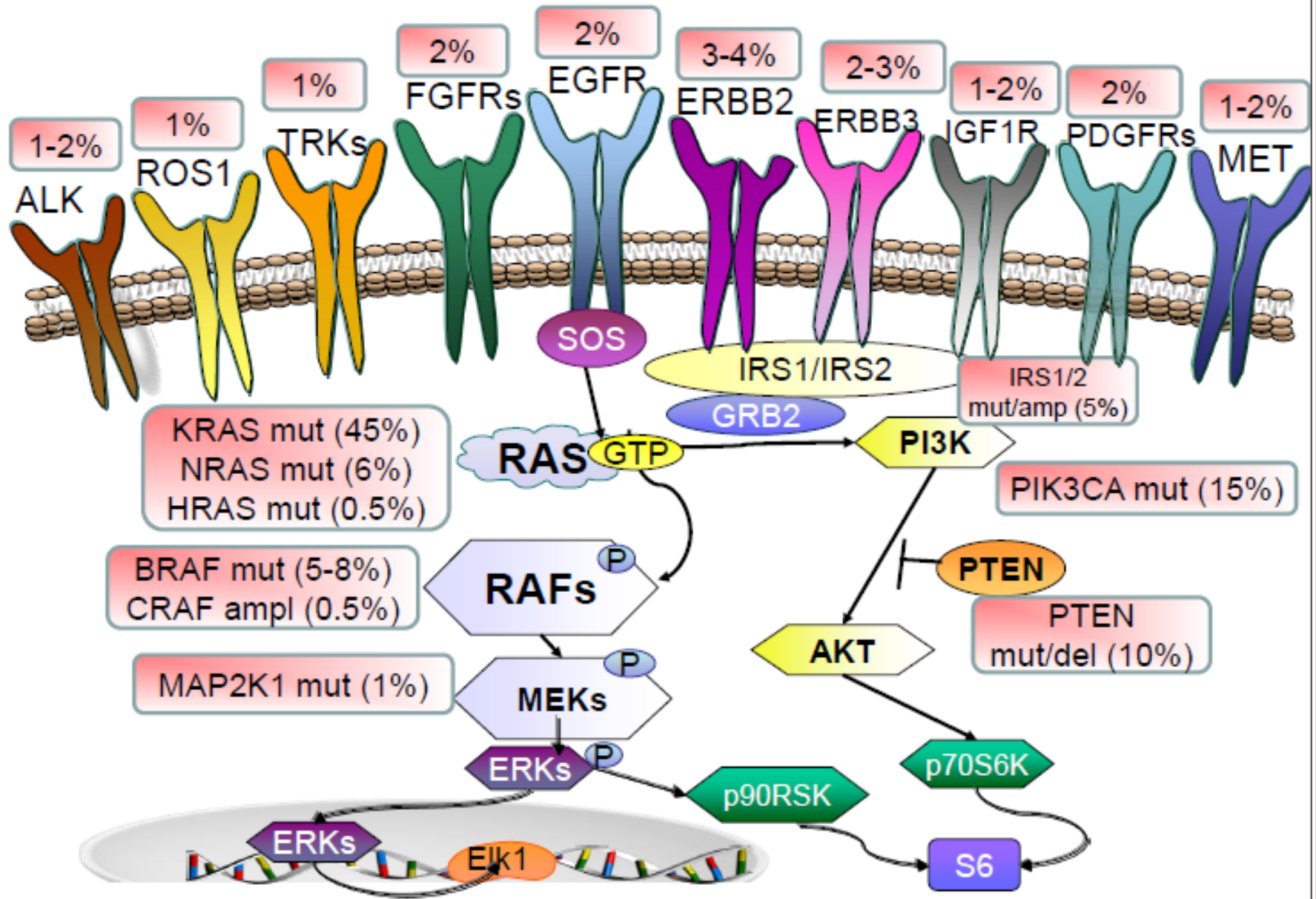
## Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer

The Cancer Genome Atlas Network\*

### Deregulation of signalling pathways in CRC

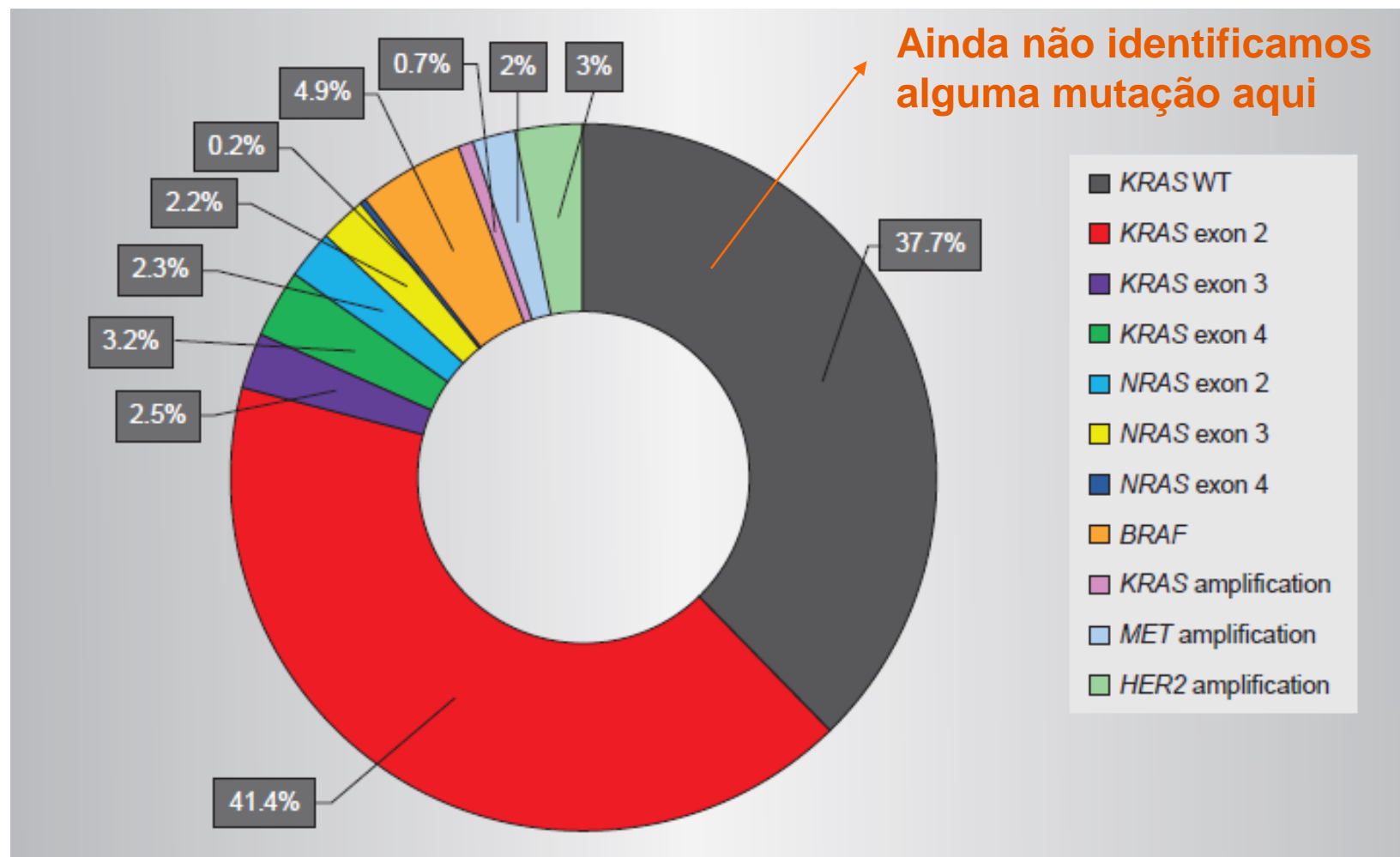


# Deregulation of RTK-RAS-PI3K signaling in CRC





# VÁRIOS CCRs

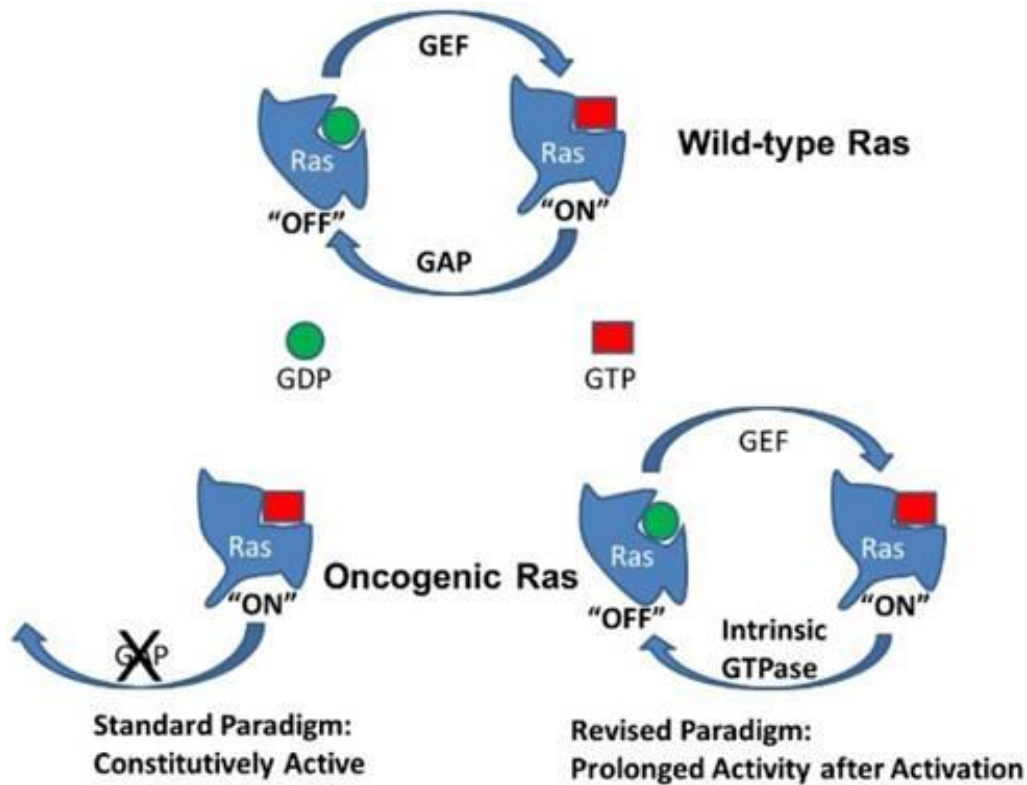


RAS





# RAS



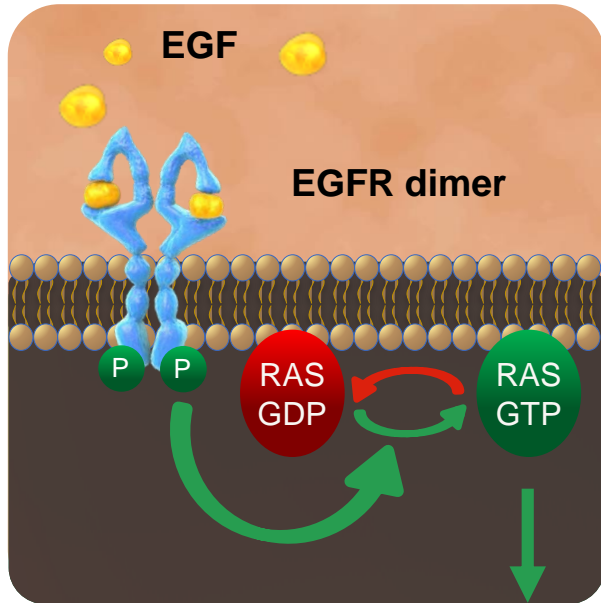
Numa situação normal (RAS wt), o sítio de ligação com a guanina no RAS fica ocupado pela GDP ("off")

Quando o sítio de ligação com a guanina no RAS é ocupado pela GTP, o RAS se torna ativo ("on").

No RAS mutado, ele fica constitucionalmente no mode "on".

# RAS: BIOMARCADOR PREDITIVO PARA O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-EGFR

## EGFR signalling via RAS

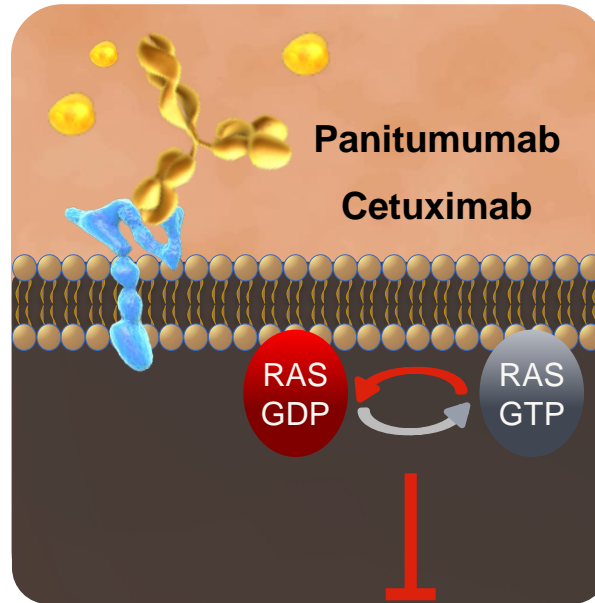


RAS effector pathways

e.g. Tumour proliferation

## Panitumumab inhibition of EGFR signalling

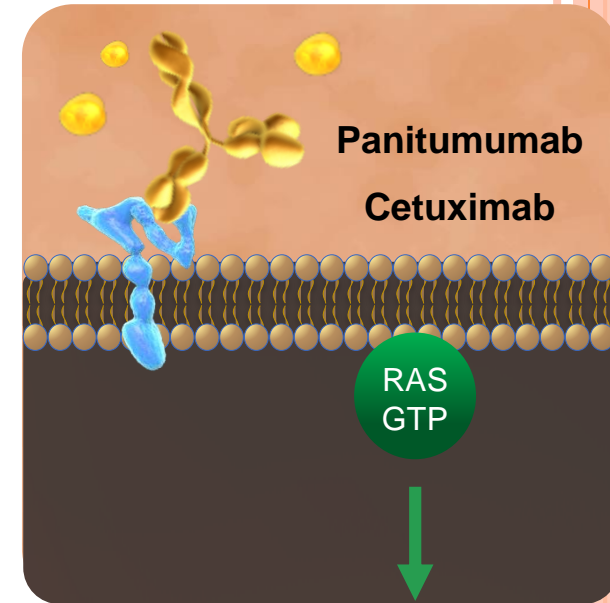
RAS WT



Attenuation of signalling

Inhibition of tumour proliferation

RAS MT



Constitutive signalling

Tumour proliferation

1. Schubbert S, et al. *Nat Rev Cancer* 2007;7:295–308;
2. Foon KA, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:984–990;
3. Berg M, et al. *Discov Med* 2012;14:207–214;
4. Custodio A, et al. *Rev Oncol Hematol* 2013;85:45–81.

EGF, epidermal growth factor; MT, mutant; WT, wild type.  
Example signalling pathways, simplified for illustrative purposes.

# Anti-EGFR Therapy in the 1<sup>st</sup> Line Treatment of MCRC

	First-Line (KRAS-WT)			
	PRIME (n = 512)		CRYSTAL (n = 666 )	
	FOLFOX PMAB	FOLFOX	FOLFIRI CMAB	FOLFIRI
PFS KRAS-WT	9.6m* HR=0.8	8m	9.9 m* HR = 0.69	8.4m
PFS RAS WT	10.1m* HR=0.78	7.9m	11.4 m* HR = 0.56	8.4m
OS KRAS-WT	23.8m* HR=0.83	19.4m	23.5m* HR = 0.8	20m
OS RAS WT	25.8* HR=0.77	20.2	28.4* HR = 0.69	20.2
OS RAS/RAF WT	28.3* HR = 0.74	20.9	-	-

Prime Study: Anti-EGFR therapy associated with a negative impact on PFS and OS in *KRAS*-MT or *RAS*-MT CRC in the setting of FOLFOX

CRYSTAL Study: Anti-EGFR therapy associated with no improvement in PFS and OS in *KRAS*-MT or *RAS*-MT CRC in the setting of FOLFIRI

Table adapted from

1. Douillard HY, et al. *N Engl J. Med.* 2013; 369(11):1023-1034.

2. Ciardiello F, et al. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 5s abstr3506

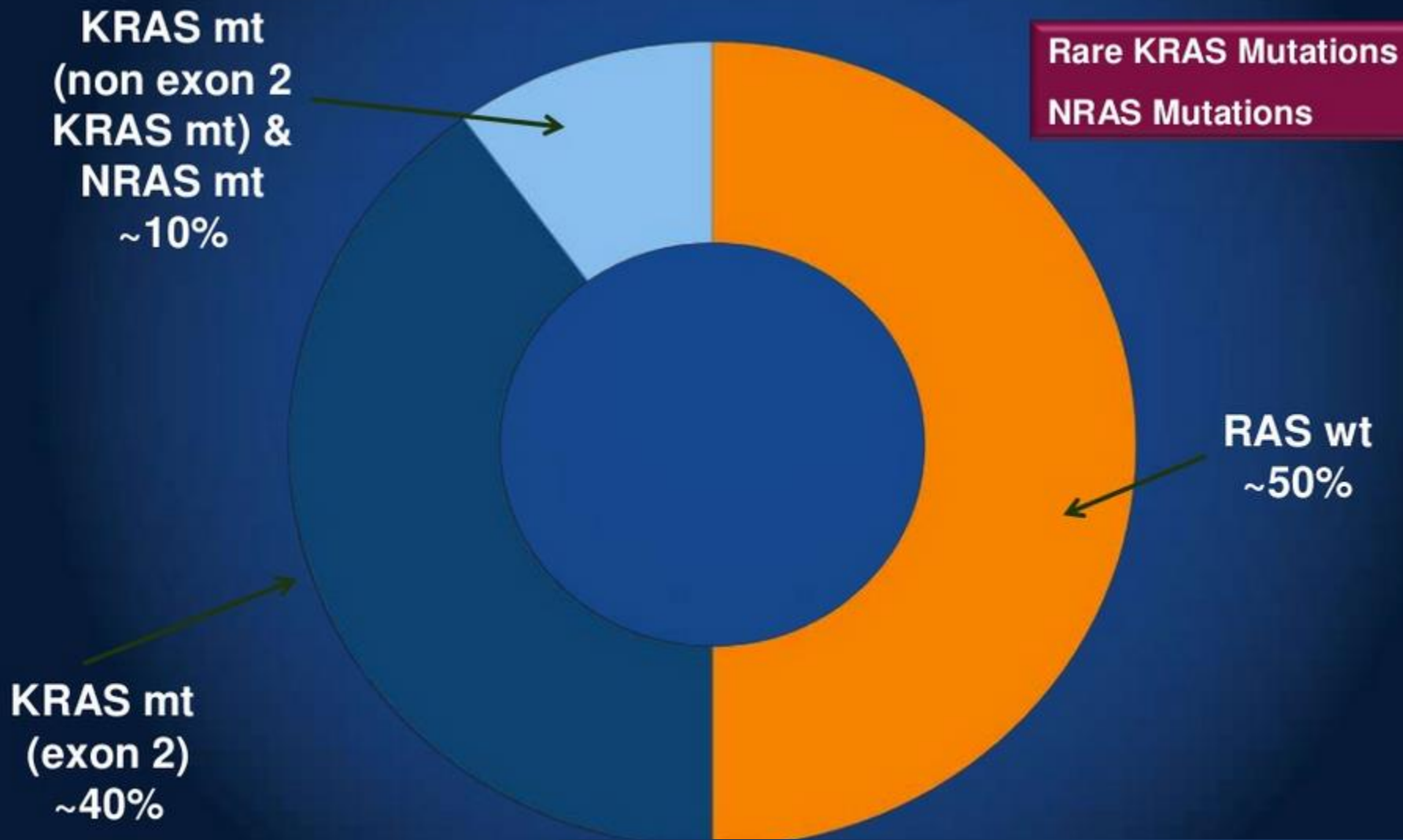


Figura adaptada de  
1. Douillard JY. ASCO 2013. Abstract 3620; 2. Oliner KS. ASCO 2013. Abstract 3511

### PRIME trial

108 pts (17%) sem mutação do éxon 2 do KRAS tinham outras mutações no KRAS (éxons 3 e 4) ou em NRAS éxons 2, 3, e 4

DE ACORDO COM OS GUIDELINES DA ESMO E  
ASCO

*Gene regions to test in CRC are  
exon 2, 3, and 4 of KRAS and  
NRAS*



# IMPORTÂNCIA PRÁTICA DE CONHECER O STATUS DO RAS

- Pacientes com RAS mutado não devem receber em nenhuma linha panitumumabe ou cetuximabe
- Há dados sólidos de ganho de SG do uso de panitumumabe ou cetuximabe na primeira-linha de pacientes com CCR do lado esquerdo, RAS selvagem



# META-ANÁLISE AVALIANDO A IMPORTÂNCIA DA LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO, RAS SELVAGEM

European Journal of Cancer 70 (2017) 87–98



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)



Original Research

The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials

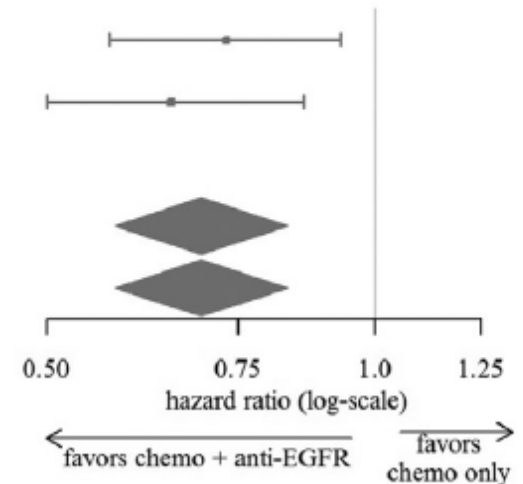


Julian Walter Holch <sup>a,b,\*</sup>, Ingrid Ricard <sup>c</sup>, Sebastian Stintzing <sup>a,b</sup>,  
Dominik Paul Modest <sup>a,b</sup>, Volker Heinemann <sup>a,b</sup>



### Left-sided colorectal cancer

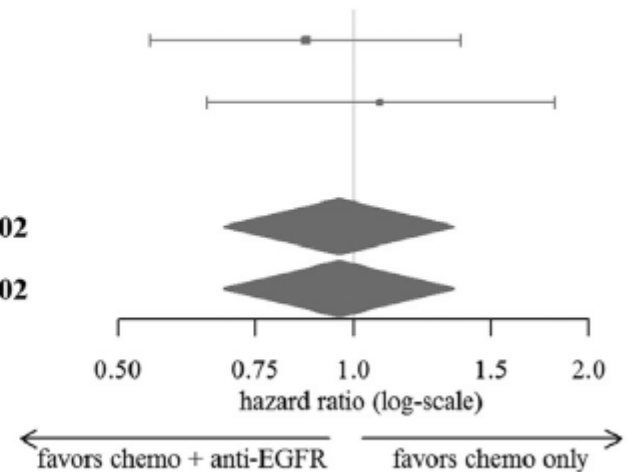
study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
PRIME	328	55.1	0.73	( 0.57 , 0.93 )	
CRYSTAL	280	44.9	0.65	( 0.5 , 0.86 )	
<b>Summary (FE)</b>			<b>0.69</b>	<b>( 0.58 , 0.83 )</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Summary (RE)</b>			<b>0.69</b>	<b>( 0.58 , 0.83 )</b>	<b>&lt;0.0001</b>



Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ , 95% CI = ( 0% , 99.7% )  
P-value = 0.533 (  $\chi^2$  test )

### Right-sided colorectal cancer

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
PRIME	88	55.7	0.87	( 0.55 , 1.37 )	
CRYSTAL	84	44.3	1.08	( 0.65 , 1.81 )	
<b>Summary (FE)</b>			<b>0.96</b>	<b>( 0.68 , 1.35 )</b>	<b>0.802</b>
<b>Summary (RE)</b>			<b>0.96</b>	<b>( 0.68 , 1.35 )</b>	<b>0.802</b>

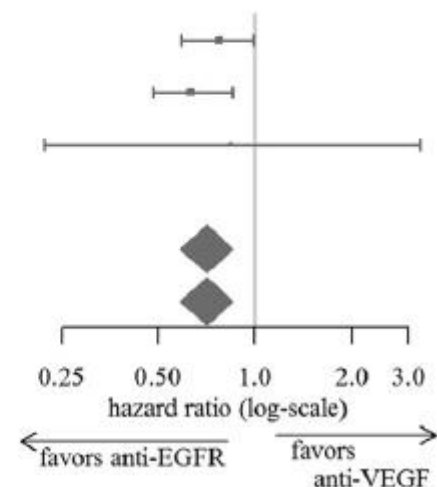


Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ , 95% CI = ( 0% , 99.7% )  
P-value = 0.537 (  $\chi^2$  test )

### Left-sided colorectal cancer

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	325	53.8	0.77	( 0.59 , 0.99 )	
FIRE-3	306	44.2	0.63	( 0.48 , 0.85 )	
PEAK	107	2	0.84	( 0.22 , 3.27 )	
<b>Summary (FE)</b>			<b>0.71</b>	<b>( 0.58 , 0.85 )</b>	<b>0.0003</b>
<b>Summary (RE)</b>			<b>0.71</b>	<b>( 0.58 , 0.85 )</b>	<b>0.0003</b>

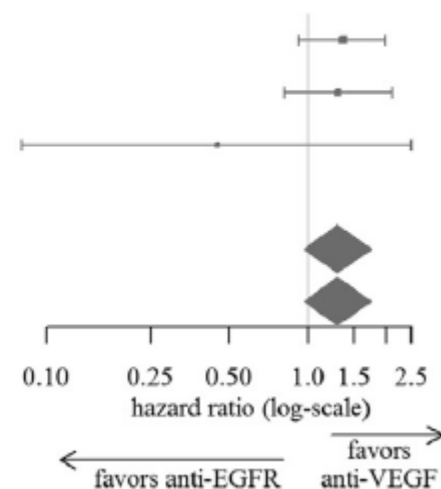
Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ , 95% CI = ( 0% , 95.1% )  
P-value = 0.575 (  $\chi^2$  test )



### Right-sided colorectal cancer

study	n	Weight (%)	OS HR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	149	59.5	1.36	( 0.93 , 1.99 )	
FIRE-3	88	37.6	1.31	( 0.81 , 2.11 )	
PEAK	36	2.9	0.45	( 0.08 , 2.49 )	
<b>Summary (FE)</b>			<b>1.3</b>	<b>( 0.97 , 1.74 )</b>	<b>0.081</b>
<b>Summary (RE)</b>			<b>1.3</b>	<b>( 0.97 , 1.74 )</b>	<b>0.081</b>

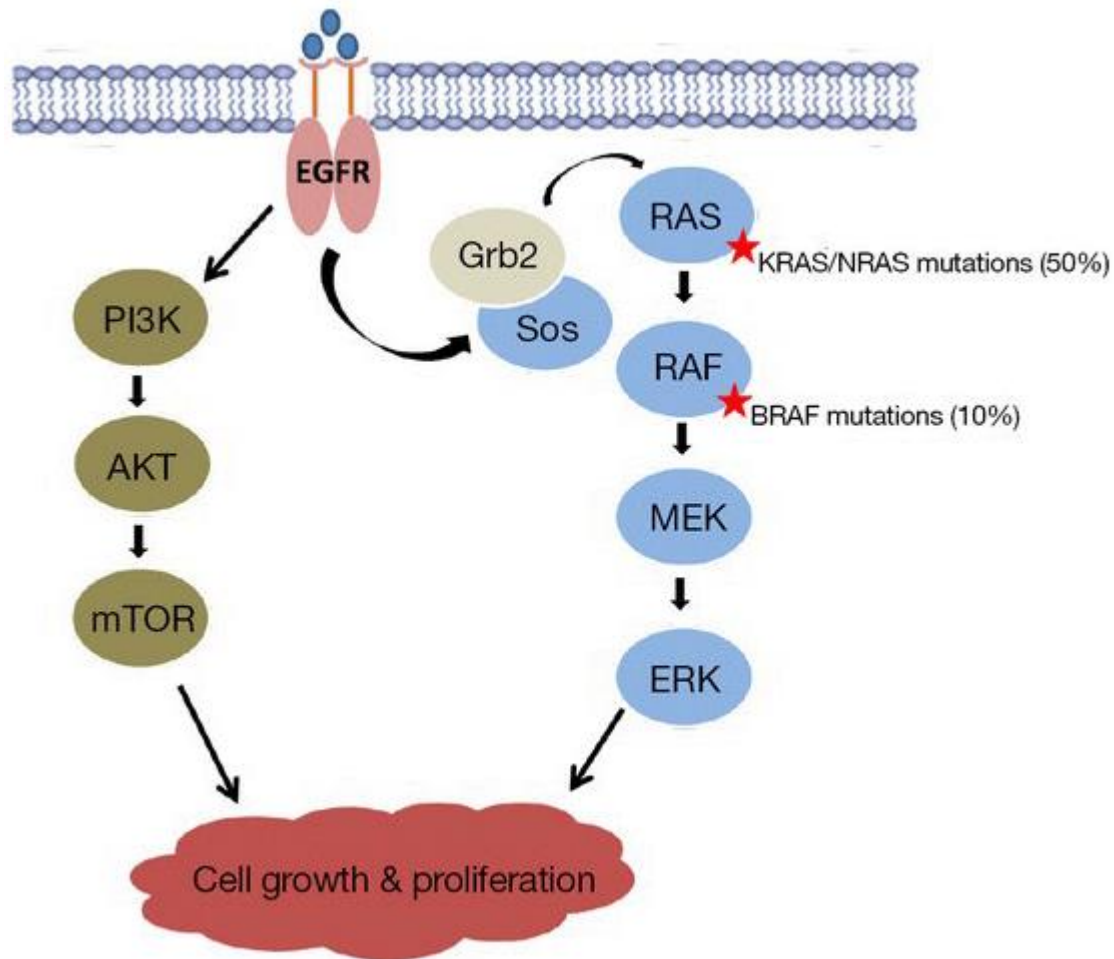
Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ , 95% CI = ( 0% , 99.4% )  
P-value = 0.468 (  $\chi^2$  test )



BRAF



# B-RAF



# B-RAF

5 a 10%

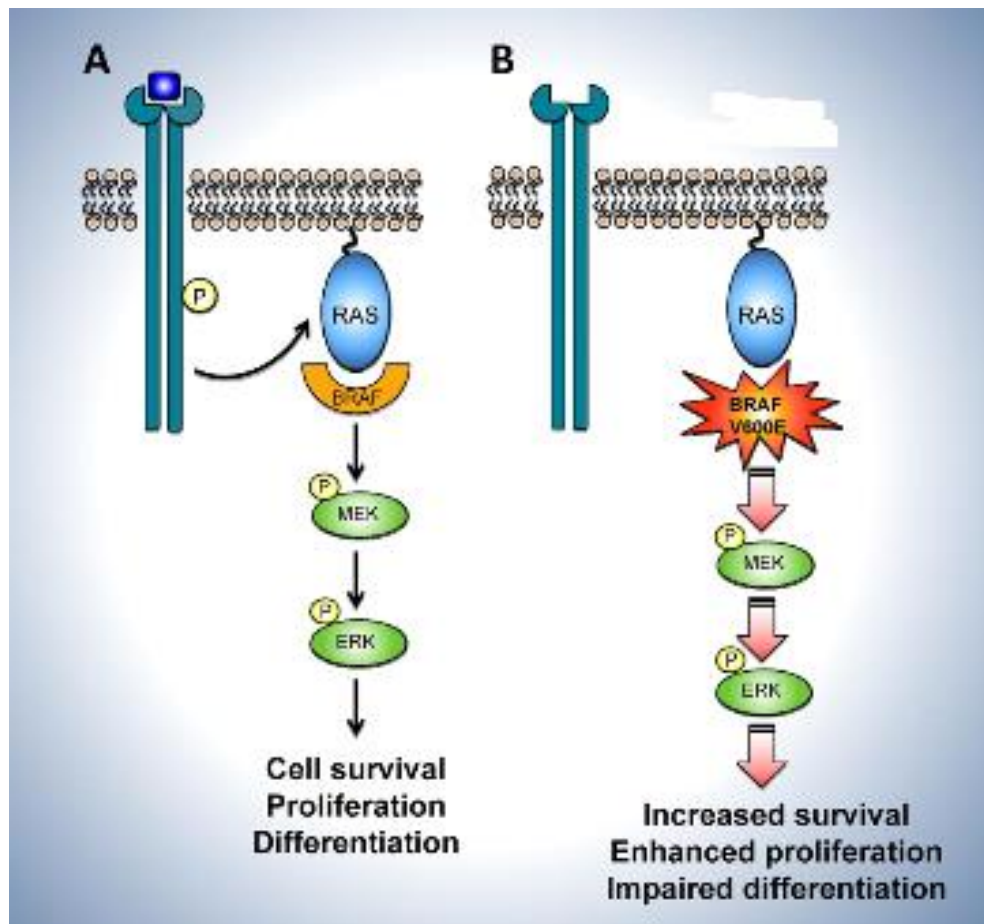
Maioria V600E (~80%)

~60% com MSI-H

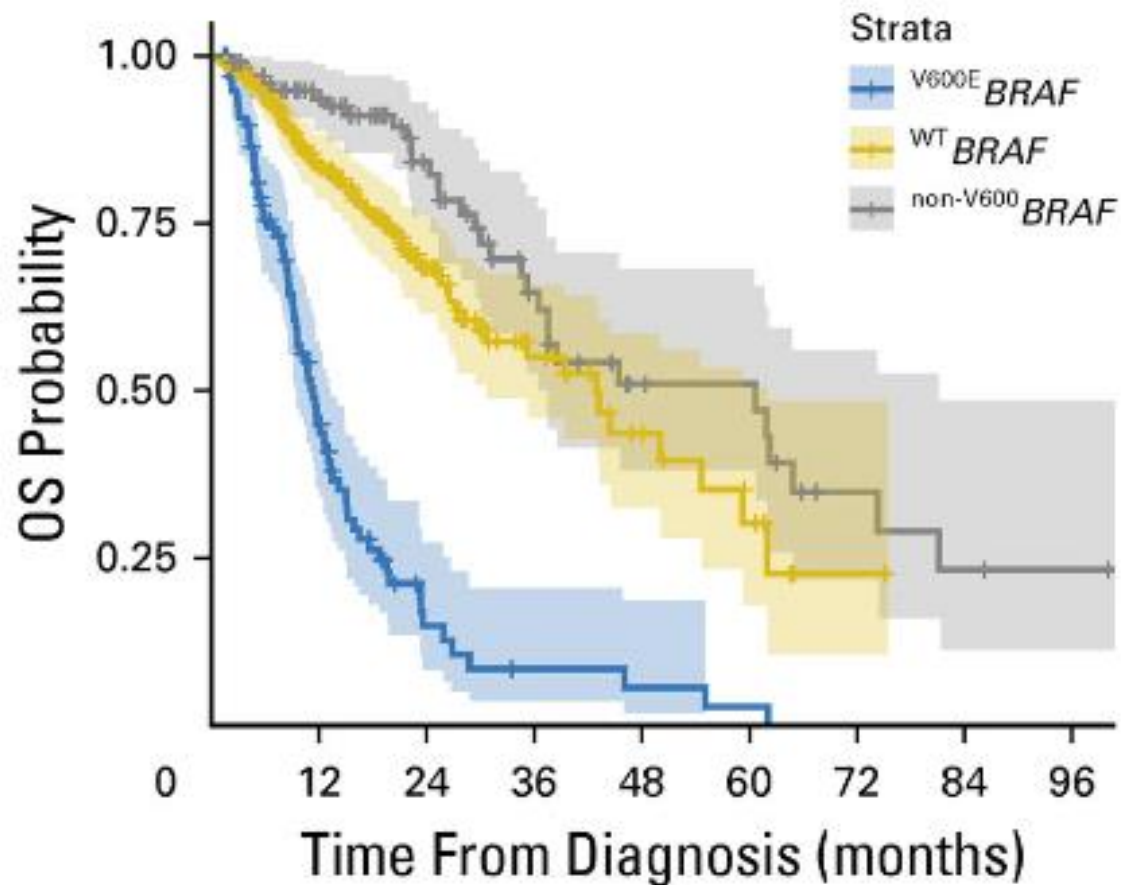
Praticamente mutuamente exclusiva em relação a mutação do RAS

Parece conferir resistencia a terapia anti-EGFR

Menor SG e SLP nos pts com V600E



# B-RAF - PROGNÓSTICO



# B-RAF – PREDITIVO PARA USO DE ANTI-EGFR?

- Numa análise retrospectiva de 649 pts com CCR metastático tratados com QT + cetuximabe:
  - B-RAF mutado em 4,7% dos pts
  - Resposta: 38% em pts RAS WT e BRAF WT
  - Resposta: 8,3% nos BRAF mutados

Lancet Oncol 2010;11:753–762

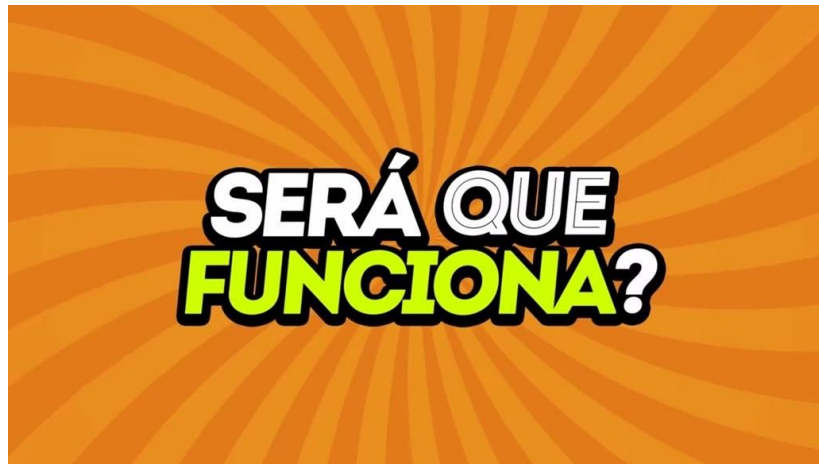


Foto extraída do google imagens





# STATUS DO B-RAF E ATIVIDADE DA TERAPIA ANTI-EGFR

Study	Arms	Frequency of BRAF mutants	BRAF-mutant OS (median)	BRAF-wt OS (median)
<b>First-line settings</b>				
CAIRO2 (22,59)	XELOX + bevacizumab	45/519 (8.7%)	15.0 months	24.6 months
	XELOX + bevacizumab + cetuximab		15.2 months	21.5 months
COIN (32)	XELOX or FOLFOX	102/1,316 (7.8%)	10.0 months	20.1 months (KRAS/NRAS/BRAF-wt)
	XELOX or FOLFOX + cetuximab		7.2 months	19.9 months (KRAS/NRAS/BRAF-wt)
NORDIC VII (33)	FLOX +/- cetuximab	55/457 (12.0%)	9.5 months	22.0 months
CRYSTAL (36)	FOLFIRI	60/999 (6.0%)	10.3 months	21.6 months (KRAS/BRAF-wt)
	FOLFIRI + cetuximab		14.1 months	25.1 months (KRAS/BRAF-wt)
PRIME post hoc analysis (35)	FOLFOX4	53/619 (9.0%)	9.2 months	15.8 months
	FOLFOX4 + panitumumab		10.5 months	14.5 months
<b>Second-line settings</b>				
20050181 post hoc analysis (42)	FOLFIRI	45/541 (8.3%)	5.7 months	15.4 months (RAS/BRAF-wt)
	FOLFIRI + panitumumab		4.7 months	18.7 months (RAS/BRAF-wt)
PICCOLO (41)	Irinotecan	68/460 (14.8%)	HR 1.56 (95% CI, 1.03–2.37; P=0.035) of BRAF-mutant vs. KRAS/NRAS/BRAF-wt	
	Irinotecan + panitumumab		HR 1.84 (95% CI, 1.10–3.08; P=0.029) of BRAF-mutant vs. KRAS/NRAS/BRAF-wt	

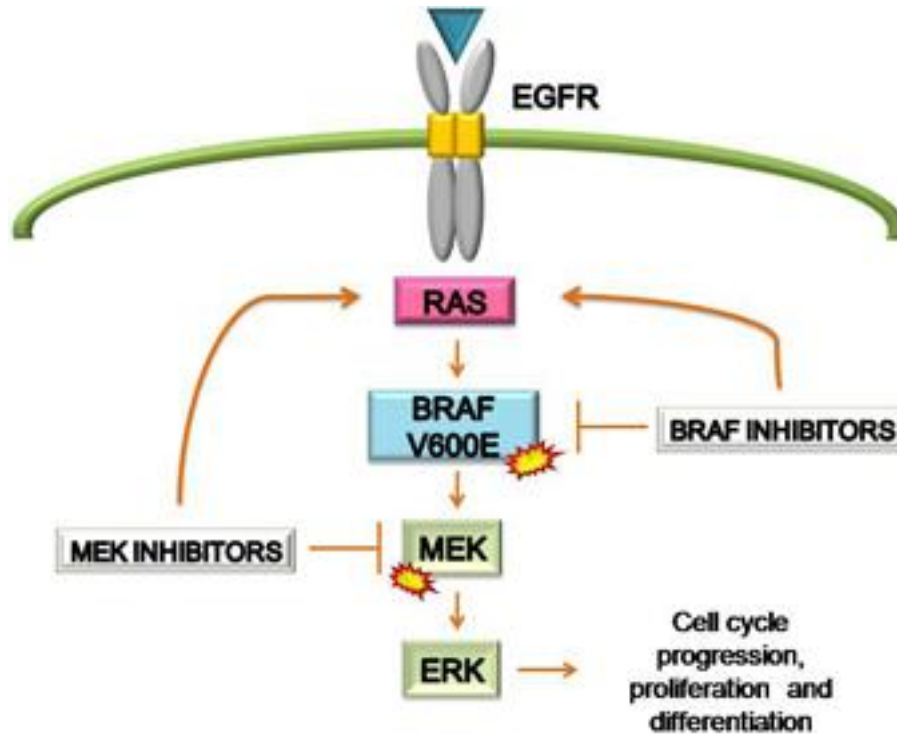
# STATUS DO B-RAF E ATIVIDADE DA TERAPIA ANTI-EGFR

- Metanálise de estudos de fase II (n=1) e III (n=9) em diversas linhas que tiveram como braco QT + panitumumabe ou cetuximabe ou terapia anti-EGFR isolada
- No total 463 pts com tumores RAS-wt/BRAF-mut
- Não houve melhora de SLP (HR 0,88; p=0,33), SG (HR 0,91; p=0,63) e ORR (RR 1,31; p=0,25) com adição de terapia anti-EGFR quando comparado ao grupo controle

Eur J Cancer. 2015 Mar;51(5):587-94

Foto extraída do google imagens

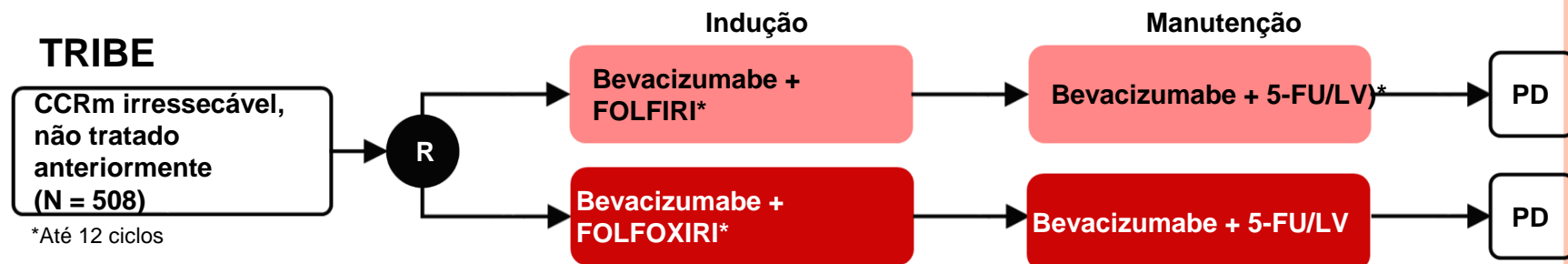




Mecanismos de resistência a terapia anti-EGFR através da via de sinalização da MAPK

Diversos estudos em andamento combinando terapia anti-EGFR + inibidor de BRAF + inibidor de MEK

# B-RAF E FOLFOXIRI NA 1ª LINHA



## Mediana da SG, meses

	n	Bevacizumabe + FOLFIRI	Bevacizumabe + FOLFOXIRI*	HR (IC 95%)	P Valor
RAS e BRAF WT	93	33,5	41,7	0,77 (0,46–1,27)	
RAS MT	236	23,9	27,3	0,88 (0,65–1,18)	0,522*
<b>BRAF MT</b>	<b>28</b>	<b>10,7</b>	<b>19,0</b>	<b>0,54 (0,24–1,20)</b>	

# E DROGAS ALVO NOS CCR B-RAF MUTADOS?

Table 6 Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer

Study	n= size	Arm (s)	ORR	PFS	OS
Kopetz <i>et al.</i> (62)	21	Vemurafenib	5%	Median 2.1 months	Median 7.7 months
Falchook <i>et al.</i> (63)	9	Dabrafenib	11.1%	NR	NR
Infante <i>et al.</i> (64)	28 (KRAS- or BRAF-mutant)	Trametinib	0%	NR	NR
Hong <i>et al.</i> (65)	17	Vemurafenib + cetuximab + irinotecan	35%	Median 7.7 months	NR
Hyman <i>et al.</i> (66)	27	Vemurafenib + cetuximab	4% (95% CI, <1–20)	Median 3.7 months (95% CI, 1.8–5.1)	Median 7.1 months (95% CI, 4.4–not reached)
Tabernero <i>et al.</i> (67)	14	Vemurafenib + cetuximab	SD 60% at week 8, SD 66.6% at week 16	NR	NR
Yaeger <i>et al.</i> (68)	15	Vemurafenib + panitumumab	16.7%	Median 3.2 months (95% CI, 1.6–5.3)	Median OS 7.6 months (95% CI, 2.1–not reached)
Corcoran <i>et al.</i> (69)	43	Dabrafenib + trametinib	12%	Median 3.5 months (95% CI, 3.4–4.0)	NR
Schellens <i>et al.</i> (70)	54	Encorafenib + cetuximab (A); encorafenib + cetuximab + alpelisib (B)	A: 23%; B: 32%	A: median 3.7 months; B: median 4.3 months	NR
Van Cutsem <i>et al.</i> (71)	55	Dabrafenib + panitumumab (D + P); dabrafenib + trametinib + panitumumab (D + T + P)	D + P: 10% (95% CI, 1.2–31.7); D + T + P: 26% (95% CI, 12.5–43.3)	D + P: median 3.5 months (95% CI, 2.8–5.8); D + T + P: median 4.1 months (95% CI, 2.6–5.5)	NR

Tabela adaptada de Gong J, et al. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Oct;7(5):687-704

Algumas moléculas citadas ainda não estão aprovadas para uso no Brasil

# COMO MELHOR TRATAR TUMORES B-RAF MUTADOS NA 2ª LINHA?

## Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in *BRAF*-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406)

Scott Kopetz,<sup>1</sup> Shannon McDonough,<sup>2</sup> Heinz-Josef Lenz,<sup>3</sup> Anthony Magliocco,<sup>4</sup> Chloe Atreya,<sup>5</sup> Luis A. Diaz Jr.,<sup>6</sup> Carmen Allegra,<sup>7</sup> Kanwal Raghav,<sup>1</sup> Van Morris,<sup>1</sup> Stephen Wang,<sup>8</sup> Christopher Lieu,<sup>9</sup> Katherine A. Guthrie,<sup>2</sup> Howard S. Hochster<sup>10</sup>

<sup>1</sup>The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; <sup>2</sup>Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; <sup>3</sup>USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA; <sup>4</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL; <sup>5</sup>University of California, San Francisco, San Francisco, CA; <sup>6</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>7</sup>University of Florida, Gainesville, FL; <sup>8</sup>Kaiser Permanente, Sacramento, CA; <sup>9</sup>University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, Aurora, CO; <sup>10</sup>Yale Cancer Center, New Haven, CT

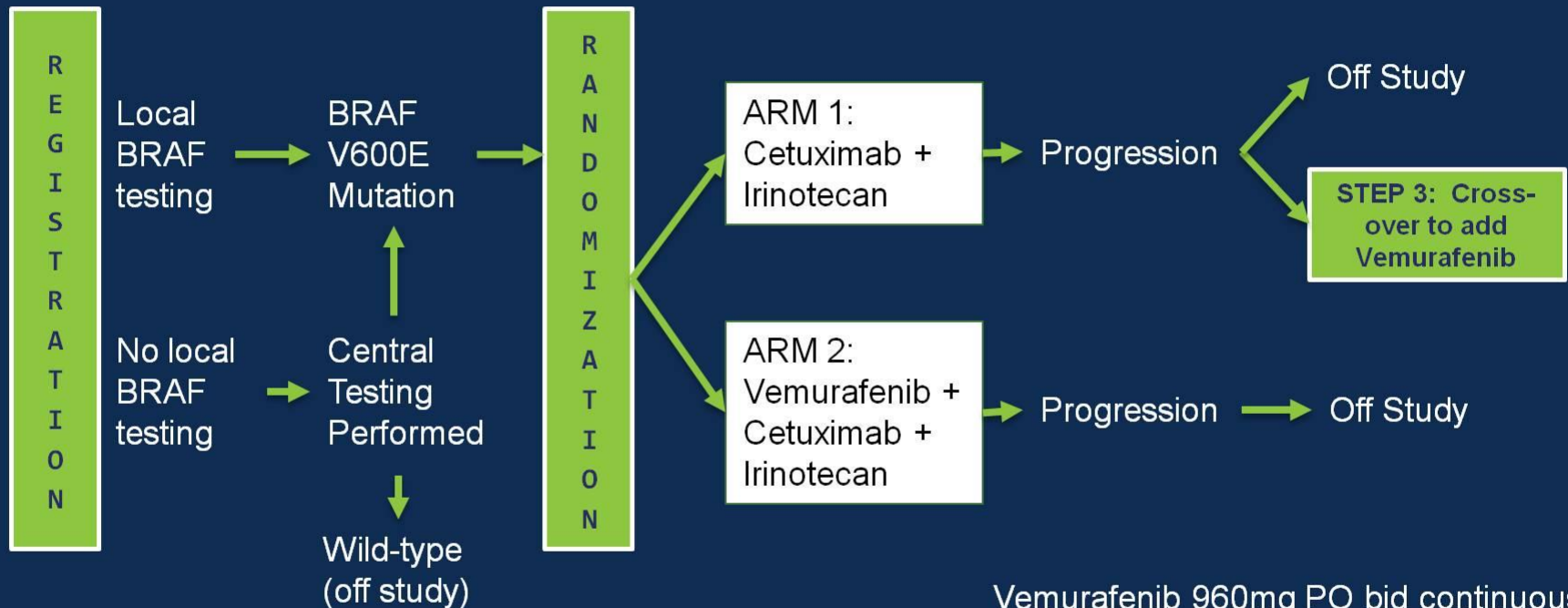


# ESTUDO S1406

Pacientes com CCR metastático BRAF mutado e que haviam progredido a 1 ou 2 linhas

## Study Design

End-point: SLP



Vemurafenib 960mg PO bid continuous  
Cetuximab 500mg/m<sup>2</sup> IV q2weeks  
Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup> IV q2weeks



# ESTUDO S1406

## Demographics

	Cetuximab + Irinotecan (n=50) <sup>a</sup>	Vemurafenib + Cetuximab + Irinotecan (n=49) <sup>a</sup>
Median age, years (range)	62 (31–83)	60 (34–83)
Female, n (%)	37 (74%)	21 (43%)
Race, n (%)		
White	49 (98%)	43 (88%)
Black	0 (0%)	1 (2%)
Asian	1 (2%)	4 (8%)
Hispanic Ethnicity, n (%)	2 (4%)	2 (4%)
ECOG PS, n (%)		
0	23 (46%)	24 (49%)
1	27 (54%)	25 (51%)
Prior irinotecan treatment (%)	19 (38%)	20 (41%)
Prior regimens: 1 prior regimen for mCRC	26 (52%)	27 (55%)
2 prior regimens for mCRC	17 (34%)	19 (39%)
Failed adjuvant within 6 months	7 (14%)	3 (6%)

<sup>a</sup>106 patients were randomized; 7 patients were deemed ineligible due to: inadequate hematologic function (3), not having BRAF V600E mutation (3), and receiving chemotherapy within 14 days prior to randomization (1). In the eligible patients, BRAF V600E was centrally confirmed by NGS in all tested patients (n=72)

## Grade 3/4 Adverse Events

	Cetuximab + Irinotecan (n=46)*	Vemurafenib + Cetux + Irino (n=46)*
Anemia	0 (0%)	6 (13%)
Dehydration	3 (7%)	5 (11%)
Diarrhea	6 (13%)	11 (24%)
Febrile Neutropenia	2 (4%)	5 (11%)
Fatigue	7 (15%)	7 (15%)
Neutropenia	3 (7%)	15 (33%)
Rash	3 (7%)	2 (4%)
Hypomagnesemia	2 (4%)	0 (0%)
Nausea	1 (2%)	9 (20%)
Arthralgia	0 (0%)	3 (7%)
<b>Discontinued due to AE</b>	<b>3/50 (6%)</b>	<b>8/49 (16%)</b>

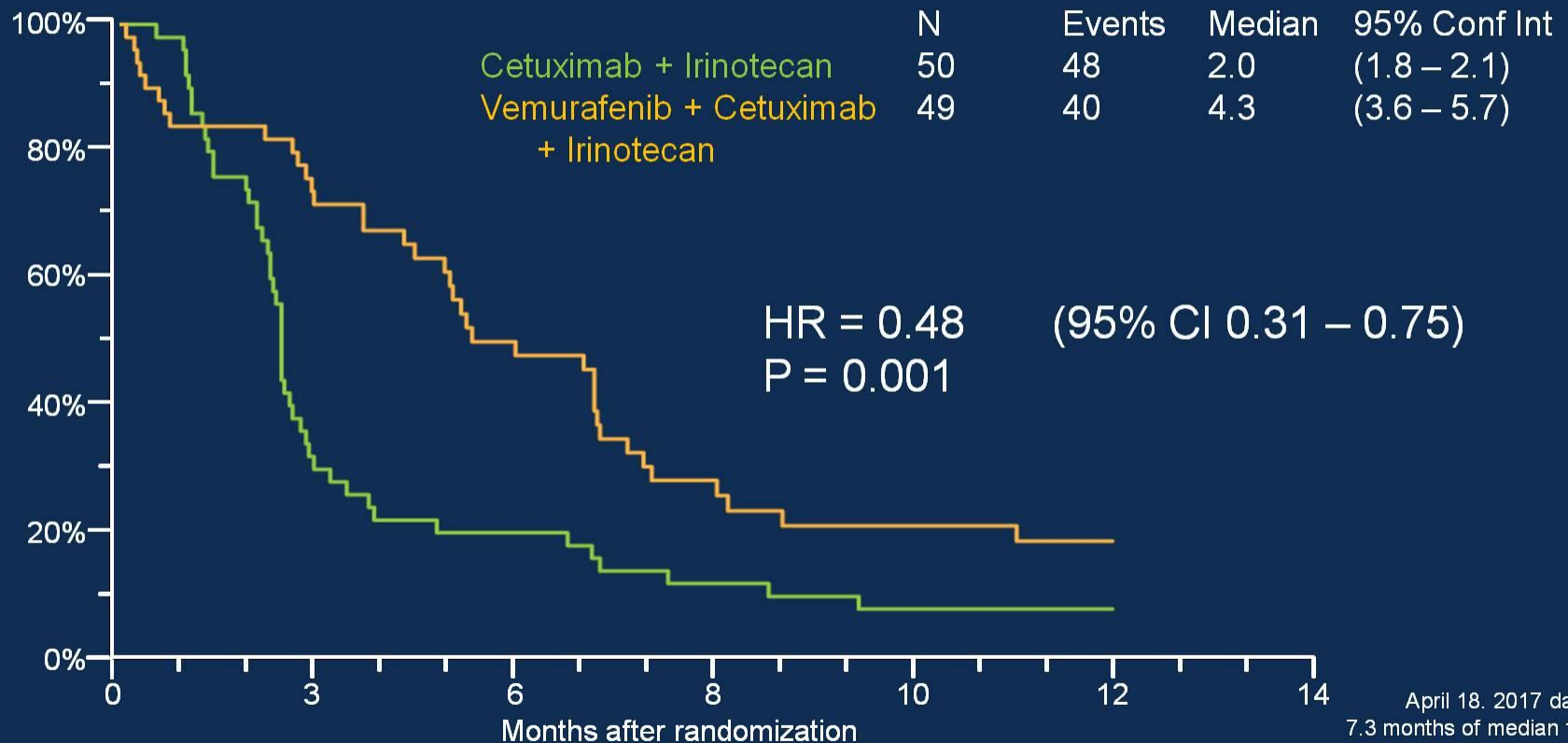
\*Seven patients did not start treatment, primarily due to decline in PS before treatment initiated, and are not included in the safety cohort.

\*Median duration of treatment is 47 days and 88 days

April 18, 2017 data cutoff

# ESTUDO S1406

## Primary Endpoint: Progression-free survival



# ESTUDO S1406

## Response Rate

	Cetuximab + Irinotecan (n=47) <sup>a</sup>	Vemurafenib + Cetuximab + Irinotecan (n=44) <sup>a</sup>	P-value <sup>c</sup>
Partial response <sup>b</sup>	4%	16%	P=0.001
Stable disease	17%	50%	
Progression <sup>c</sup>	66%	18%	

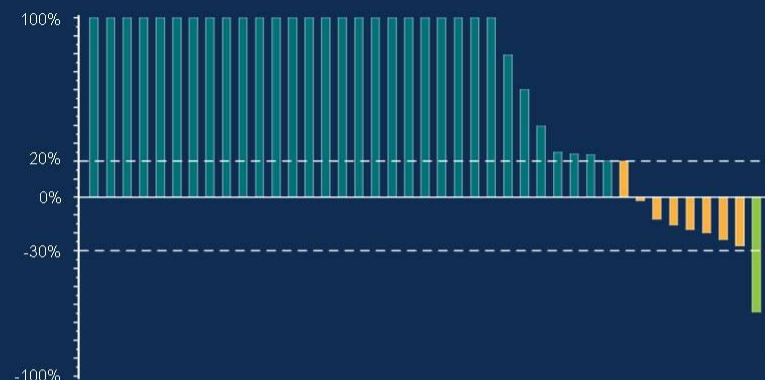
**Disease Control Rate**

22%

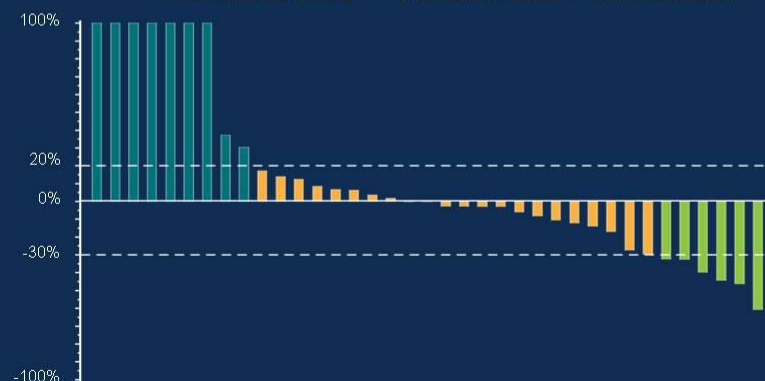
67%

<sup>a</sup>93 patients had measurable disease; <sup>b</sup>Confirmed and unconfirmed; PR for patients previously treated with irinotecan was 0% and 18%, respectively; <sup>c</sup>Including symptomatic deterioration; <sup>c</sup> Chi-squared

Cetuximab + Irinotecan



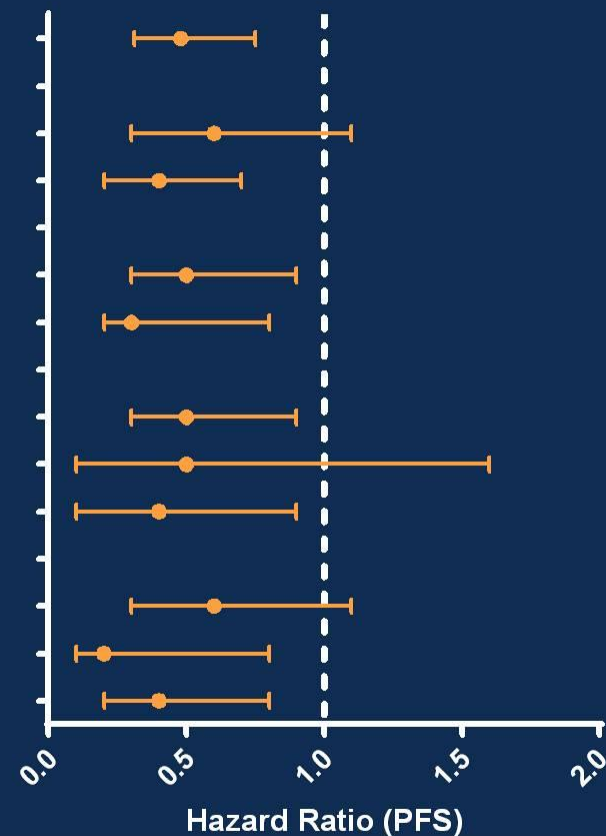
Vemurafenib + Cetuximab + Irinotecan



# Subgroup Analyses

<b>Overall</b>	N=99	HR = 0.48	95% CI: 0.31 - 0.75
<b>Prior Irinotecan</b>			
Yes	N=39	HR = 0.4	95% CI: 0.3 - 1.1
No	N=60	HR = 0.6	95% CI: 0.2 - 0.7
<b>Tumor Location</b>			
Right	N=65	HR = 0.5	95% CI: 0.3 - 0.9
Left/Rectum	N=34	HR = 0.3	95% CI: 0.2 - 0.8
<b>Microsatellite Status</b>			
MSS	N=59	HR = 0.5	95% CI: 0.3 - 0.9
MSI-H	N=13	HR = 0.5	95% CI: 0.1 - 1.6
Missing	N=27	HR = 0.4	95% CI: 0.1 - 0.9
<b>PIK3CA Mutation</b>			
Wild-type	N=53	HR = 0.6	95% CI: 0.3 - 1.1
Mutated*	N=13	HR = 0.2	95% CI: 0.1 - 0.8
Missing	N=33	HR = 0.4	95% CI: 0.2 - 0.8

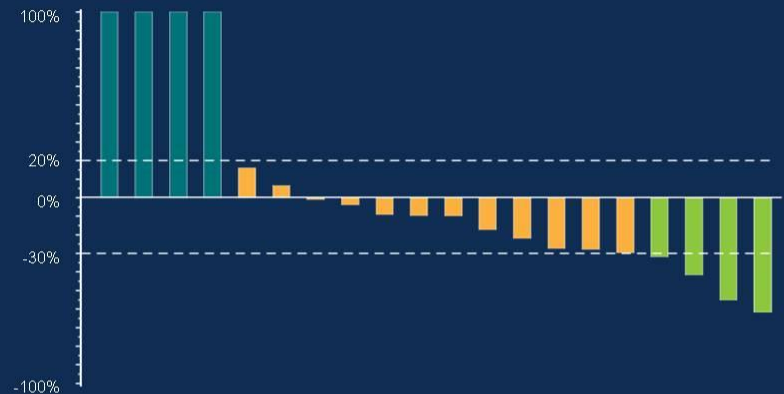
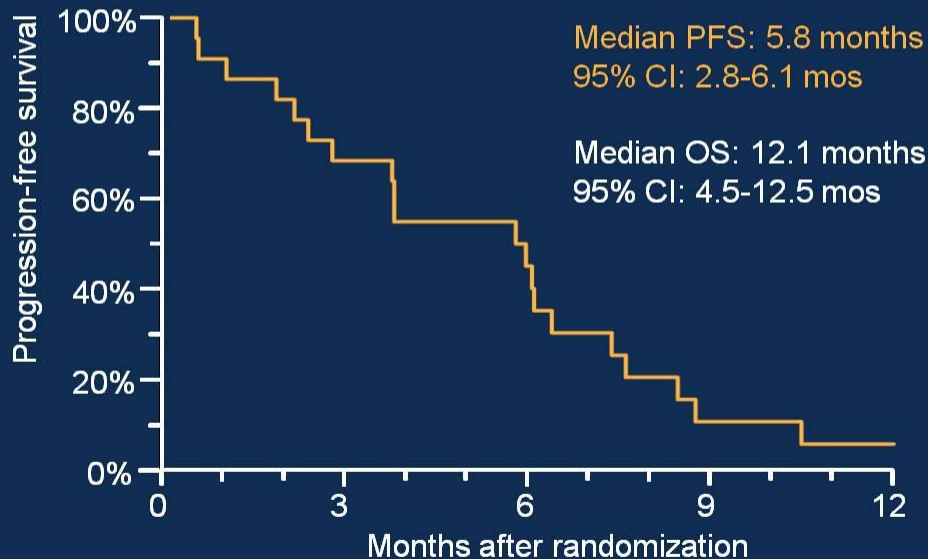
\*Full gene sequencing





## Crossover to VIC after progression

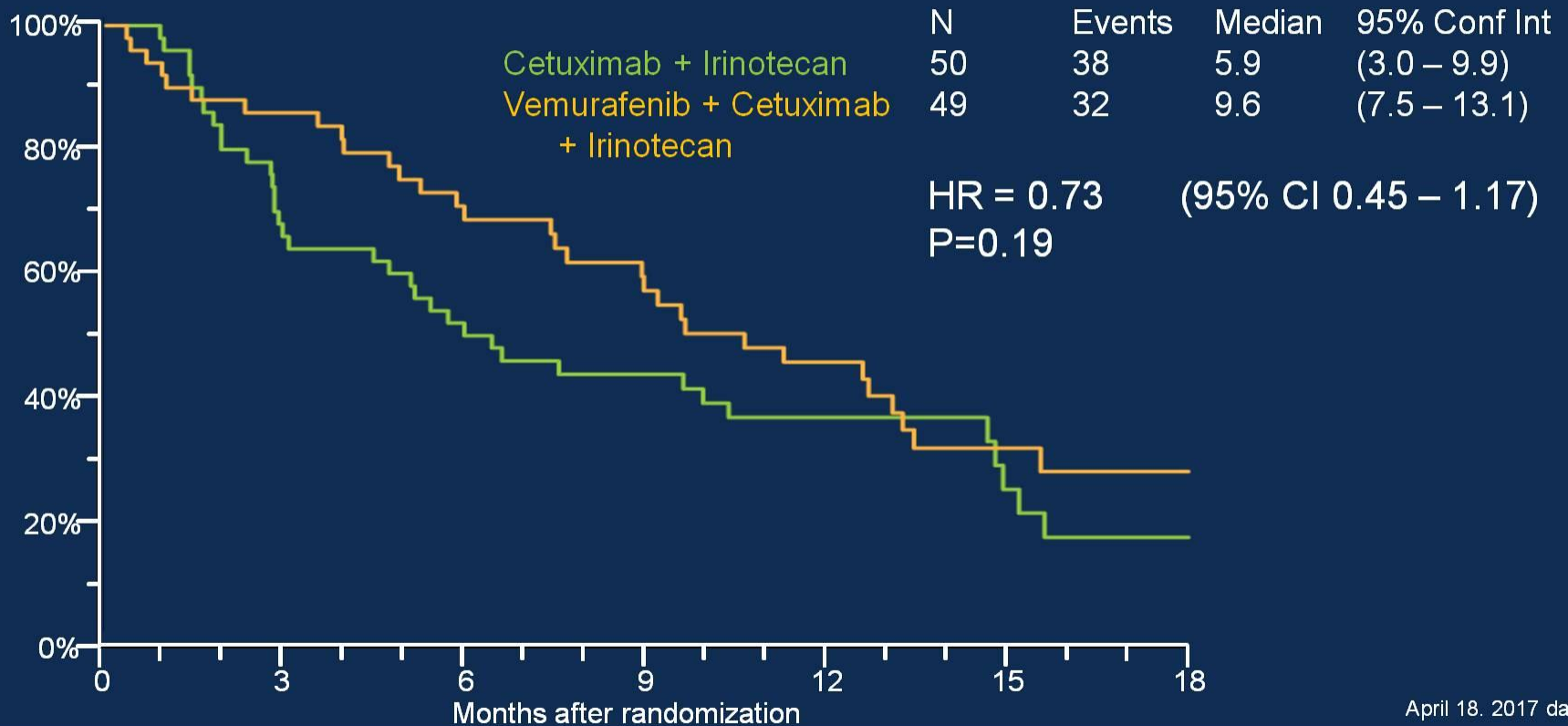
- Patients with radiographically documented progression on IC crossed over to receive VIC
- 48% of patients treated on IC arm crossed over



	Crossover (n=24) <sup>a</sup>
Partial response	17%
Stable disease	55%
<b>Disease control rate</b>	<b>72%</b>

<sup>a</sup>2 patients did not progress prior to crossover; 4 did not have measurable disease; these patients are excluded from response rates

## Secondary Endpoint: Overall Survival



April 18, 2017 data cutoff



DE ACORDO COM OS GUIDELINES DA ESMO E ASCO

*Gene regions to test in CRC are exon 2, 3, and 4 of KRAS and NRAS and exon 15 of BRAF*

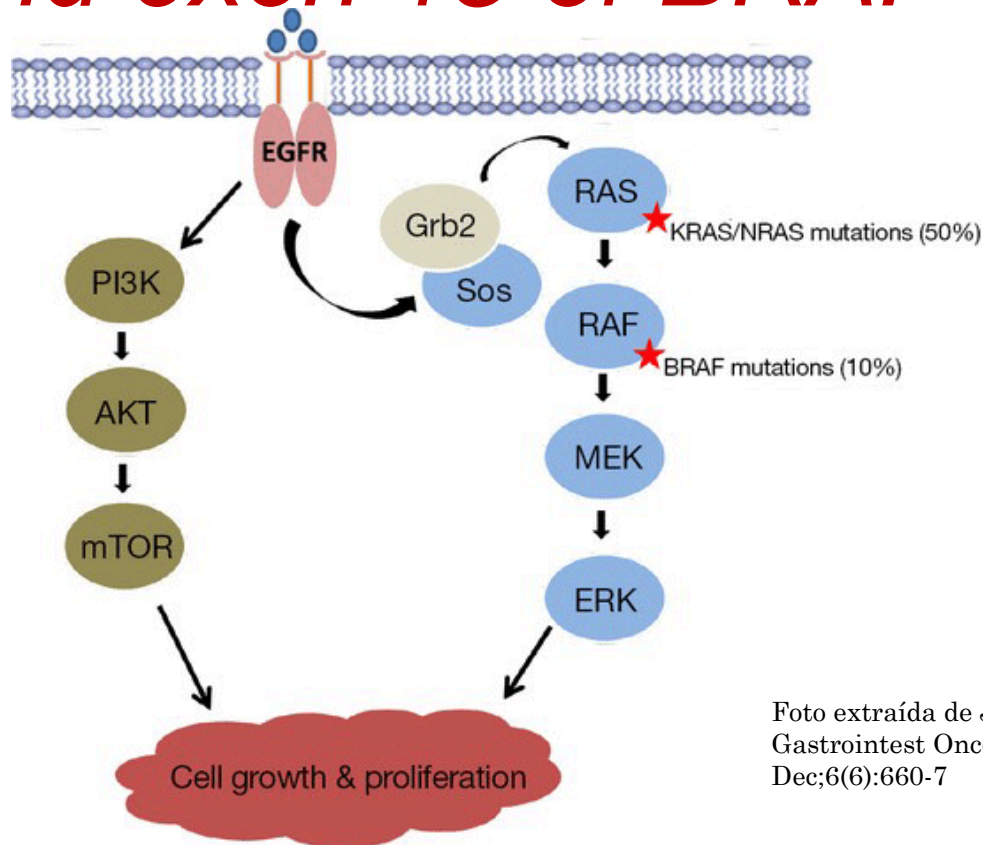


Foto extraída de J  
Gastrointest Oncol, 2015  
Dec;6(6):660-7



# INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITE (MSI)





# MSI

- Genes de “mismatch repair” (MMR) → responsáveis por corrigir erros de pareamento das bases de nucleotídeos, pequenas inserções ou deleções durante a replicação do DNA
- **MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6, MLH3**
- Células c/ deficiência de MMR acumulam erros no DNA → MSI
  - Mutação germinativa → síndrome de Lynch
  - Esporádico → alterações epigenéticas (hipermetilação dos promotores de ambos alelos do gene MLH1, silenciando o gene)

**15% dos adenocarcinomas de cólon esporádicos**



# MSI

- Diversos genes que regulam o crescimento celular contêm microssatélites na região promotora → estão mais susceptíveis à mutação
- Célula fica vulnerável
- Importância de saber se há MSI-H
  - Lynch? Esporádico?
  - Melhor prognóstico em estadio II
  - Menor benefício com fluoropirimidina adjuvante
  - Pior prognóstico em estadio IV
  - Atividade de inibidores de checkpoint em estadio IV



# MSI – COMO TESTAR?

- Desde 1998 testava-se a presença de MSI usando 5 painéis (marcadores) específicos (seqüências repetidas de mono ou dinucleotídeos: BAT26 and BAT25, D2S123, D5S346 e D17S250)
  - Compara-se o tumor com o tecido normal
    - MSI-H:  $\geq 30\%$  dos marcadores usados estão instáveis
    - MSH-L: 10%-20% dos marcadores instáveis
    - MSS: todos os marcadores estáveis
- IHQ p/ as principais proteínas de mismatch repair (MLH1, MSH2, MSH6, e PMS2) → se ausência de uma delas, testar Lynch com o teste genético
  - PCR p/ o gene específico (leva 6 semanas)

# CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES MSI-H

- Localização mais proximal
- Diferenciação pobre
- Histologia mucinosa
- Infiltração linfocítica peritumoral
- Alta carga mutacional → avaliado pelo Foundation One (Tumor Mutational Burden)





# CORRELAÇÃO ENTRE MSI-H E TMB

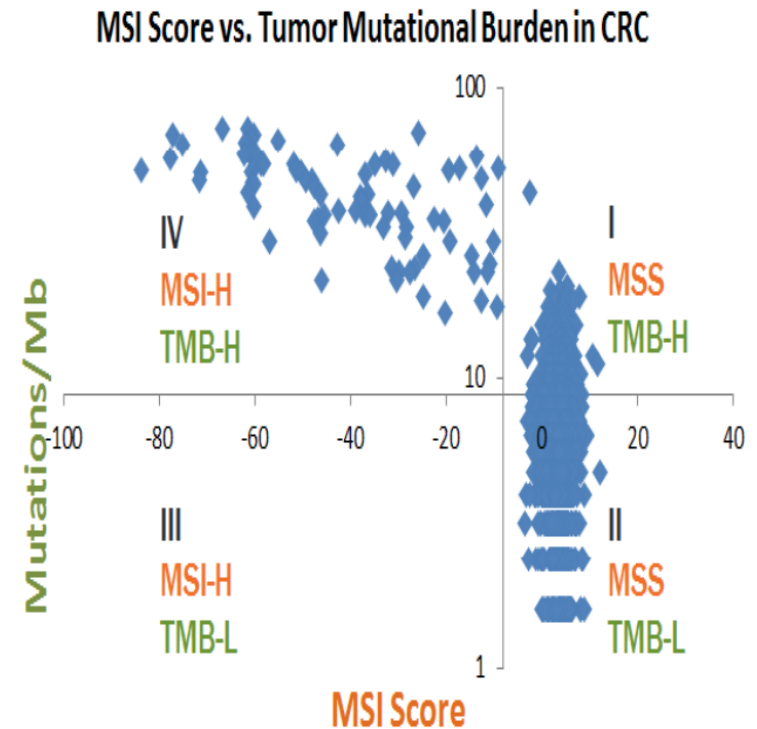
**1934 de 2013 (95,2%) dos casos eram MSS**

**1510 de 1934 (78,1%) MSS eram TMB low**

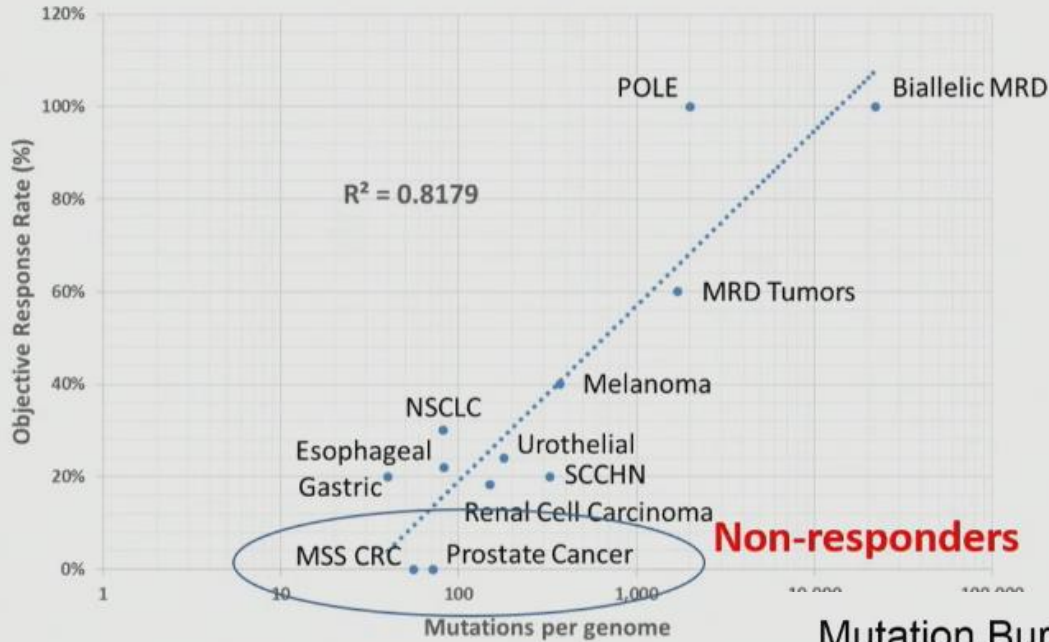
**79 dos 2013 (3,9%) dos casos eram MSI-H**

**79 of 79 (100%) dos casos MSI-H eram TMB high**

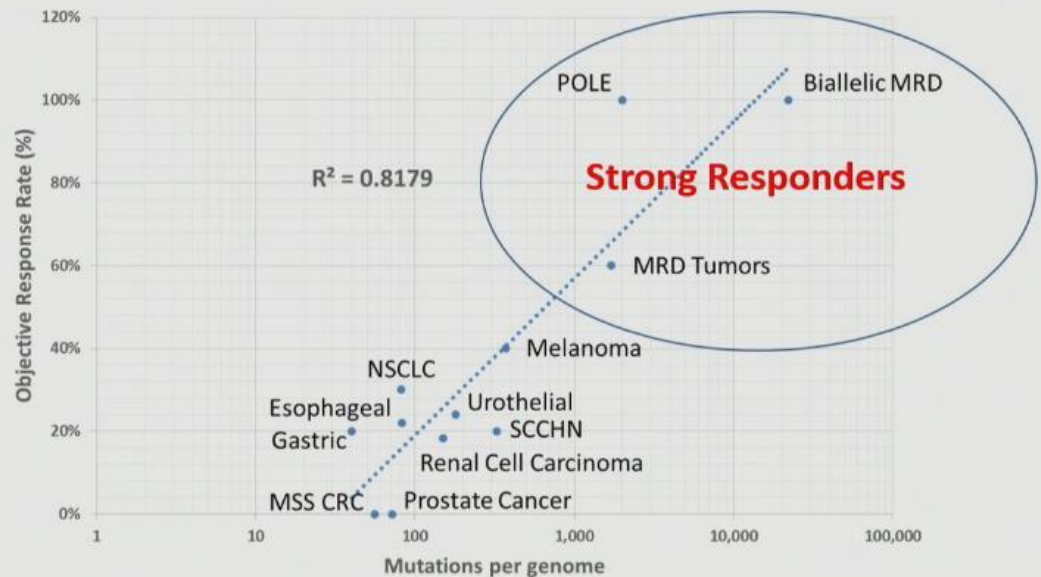
**424 de 1934 (21,9%) dos casos MSS eram TMB high**



# Mutation Burden vs. Response to PD-1 Blockade



# Mutation Burden vs. Response to PD-1 Blockade



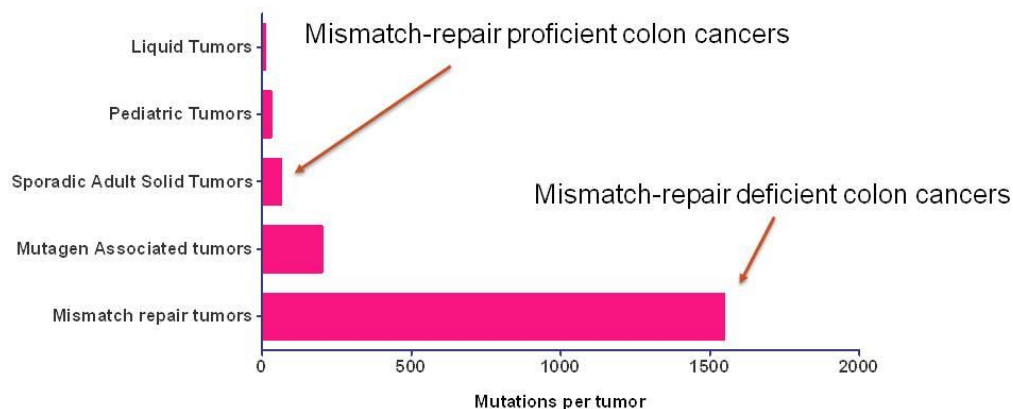
# O 1º ESTUDO COM INIBIDOR DE CHECKPOINT EM MCRC

- ~4% dos pts com CCRm tem MSI por dMMR
  - Menos responsivos à QT

Ann Oncol 25:1032, 2014 ; Clin Cancer Res 20:5322, 2014

- Altos níveis de neoantígenos e TILs
- Hiperexpressão de PD-1 e PD-L1

## Mutations per tumor



Mutações somáticas levam à proteínas mutantes que são reconhecidas como antígenos imunogênicos “não-próprios”

Prevalência de mutações somáticas é maior em pts com dMMR

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring, A.D. Skora, B.S. Luber, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower, A. Zaheer, G.A. Fisher, T.S. Crocenzi, J.J. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg, A. de la Chapelle, M. Koshiji, F. Bhajee, T. Huebner, R.H. Hruban, L.D. Wood, N. Cuka, D.M. Pardoll, N. Papadopoulos, K.W. Kinzler, S. Zhou, T.C. Cornish, J.M. Taube, R.A. Anders, J.R. Eshleman, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr.

# O 1º ESTUDO COM INIBIDOR DE CHECKPOINT EM MCRC

## Study Design

### Colorectal Cancers

Cohort A

**Deficient in  
Mismatch Repair  
(n=25)**

Cohort B

**Proficient in  
Mismatch Repair  
(n=25)**

### Non-Colorectal Cancers

Cohort C

**Deficient in  
Mismatch Repair  
(n=21)**

- 
- Anti-PD1 (Pembrolizumab) – 10 mg/kg every 2 weeks
  - Primary endpoint: immune-related 20-week PFS rate and response rate
  - Mismatch repair testing using standard PCR-based test for detection of microsatellite instability

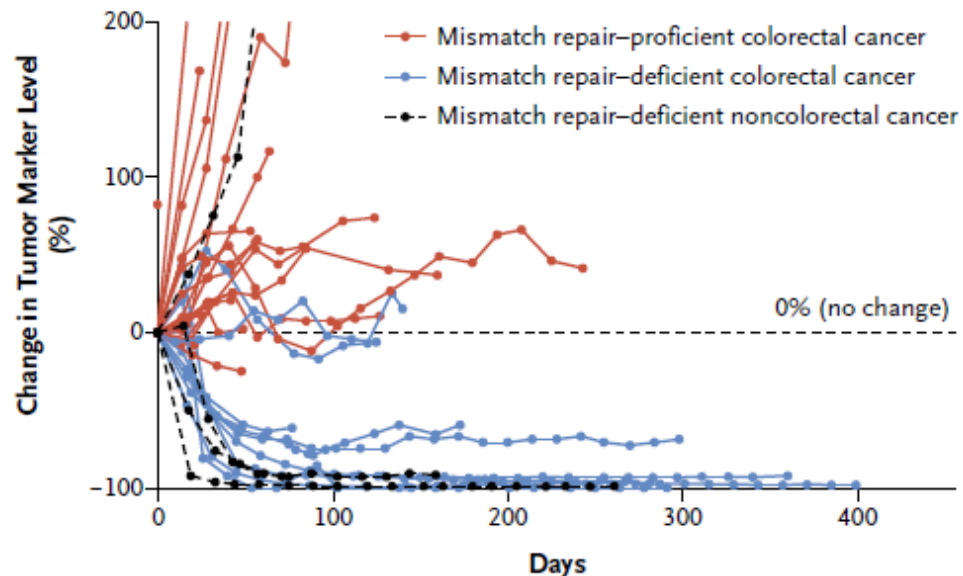
A molécula citada ainda não possui aprovação para o tratamento de CCR no Brasil.

## Objective Responses

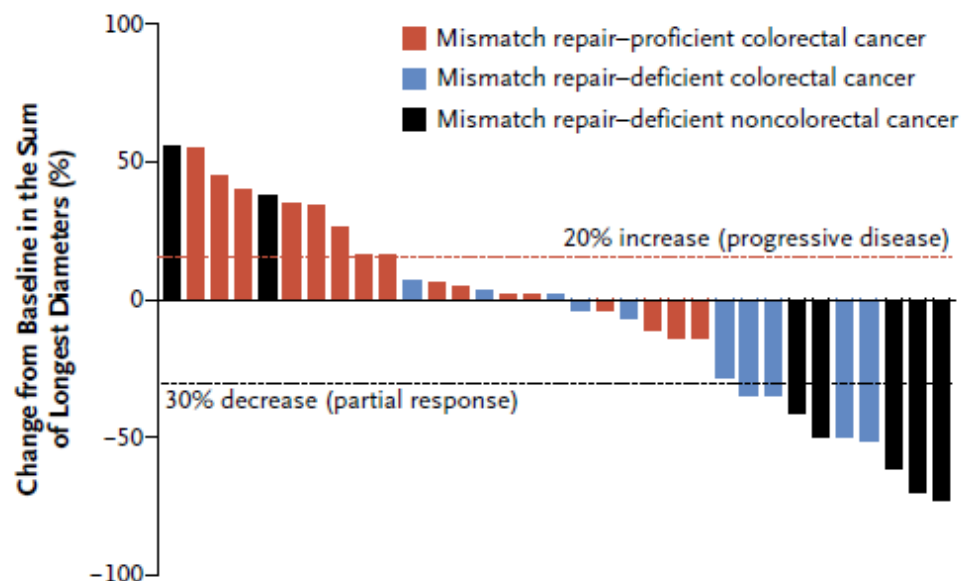
	MMR-deficient CRC	MMR-proficient CRC	MMR-deficient non-CRC
<b>N</b>	13	25	10
<b>Objective Response Rate</b>	62%	0%	60%
<b>Disease Control Rate</b>	92%	16%	70%

	dMMR (n=28)	pMMR (n=25)
ORR	57%	0%
DCR	89%	16%
mPFS	NR	2.3 months
mOS	NR	5.9 months

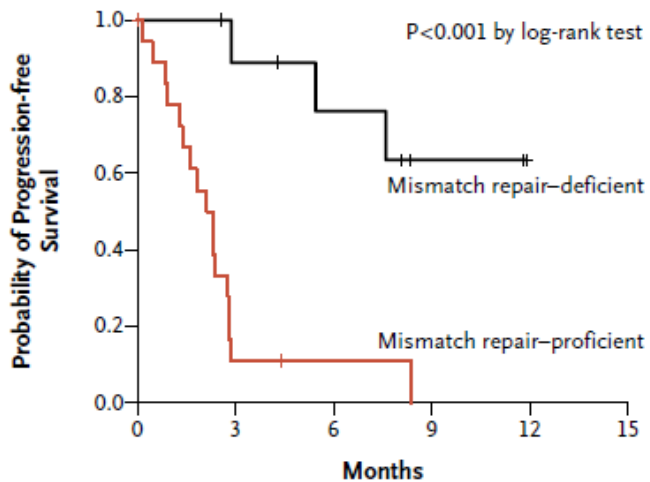
### A Biochemical Response



### 3 Radiographic Response



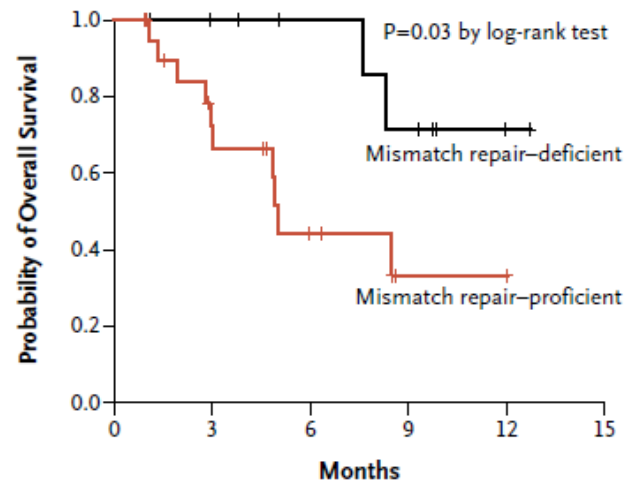
**A Progression-free Survival in Cohorts with Colorectal Cancer**



**No. at Risk**

Mismatch repair-deficient	11	8	6	2	0	0
Mismatch repair-proficient	21	2	1	0	0	0

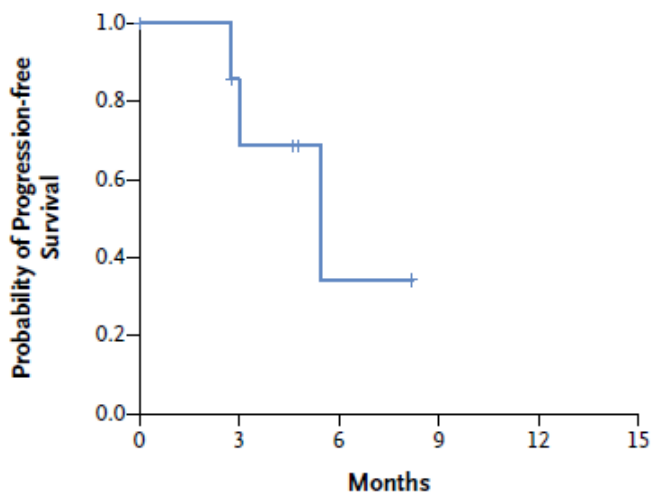
**B Overall Survival in Cohorts with Colorectal Cancer**



**No. at Risk**

Mismatch repair-deficient	11	9	7	5	1	0
Mismatch repair-proficient	21	12	5	1	1	0

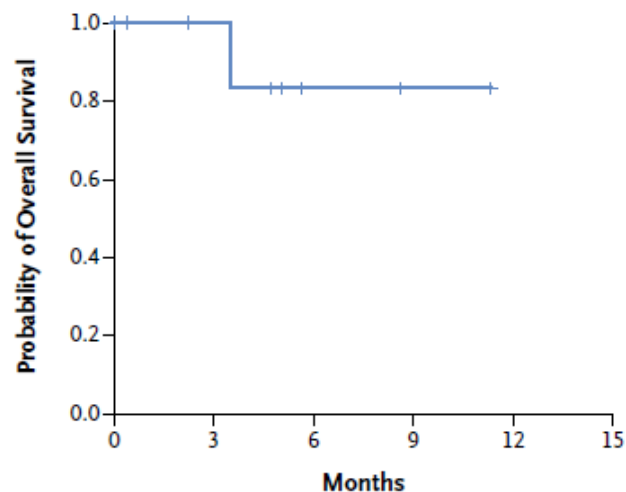
**C Progression-free Survival in Cohort with Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancer**



**No. at Risk**

	9	5	1	0	0	0
--	---	---	---	---	---	---

**D Overall Survival in Cohort with Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancer**



**No. at Risk**

	9	6	2	1	0	0
--	---	---	---	---	---	---

# INIBIDOR DE CHECKPOINT EM TUMORES MSI-H

Science

REPORTS

Cite as: D. T. Le *et al.*, *Science*  
10.1126/science.aan6733 (2017).

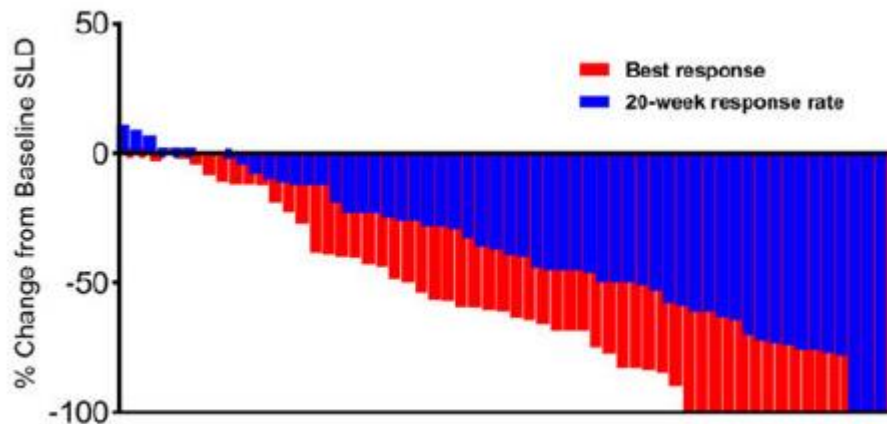
## Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

- 86 pts com tumores instáveis (MSI-H) incluídos entre Setembro de 2013 e Setembro de 2016 (testados por PCR ou IHQ)
- 12 tipos diferentes de tumores
- Todos haviam recebido pelo menos uma linha de tratamento e haviam progredido → Pembrolizumabe
- 48% tinham síndrome de Lynch (HNPCC)





# INIBIDOR DE CHECKPOINT EM TUMORES MSI-H

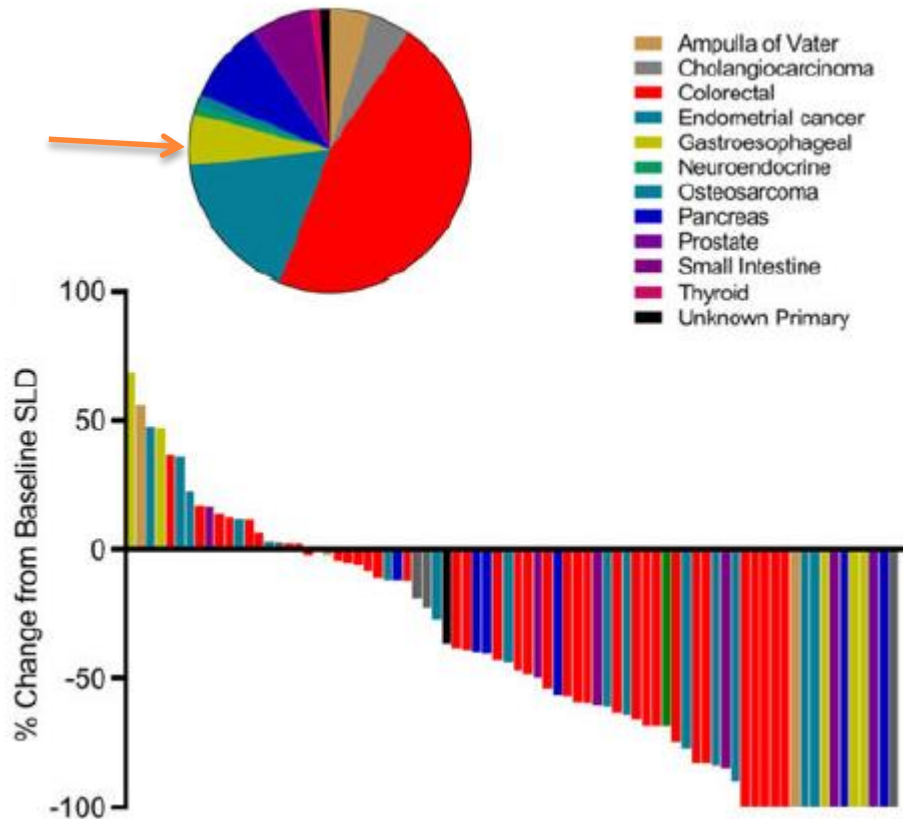


Type of response	Patients ( <i>n</i> = 86)
Complete response	18 (21%)
Partial response	28 (33%)
Stable disease	20 (23%)
Progressive disease	12 (14%)
Not evaluable	8 (9%)
Objective response rate 95% CI	53% 42% to 64%
Disease control rate 95% CI	77% 66% to 85%
Median progression-free survival time 95% CI	NR 14.8 months to NR
2-year progression-free survival rate 95% CI	53% 42% to 68%
Median overall survival time 95% CI	NR NR to NR
2-year overall survival rate 95% CI	64% 53% to 78%

Science. 2017 Jul 28;357(6349):409-413



# INIBIDOR DE CHECKPOINT EM TUMORES MSI-H



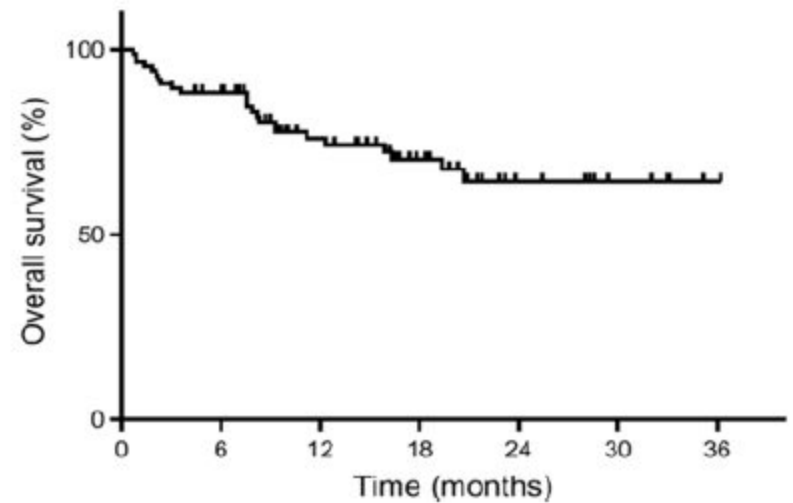
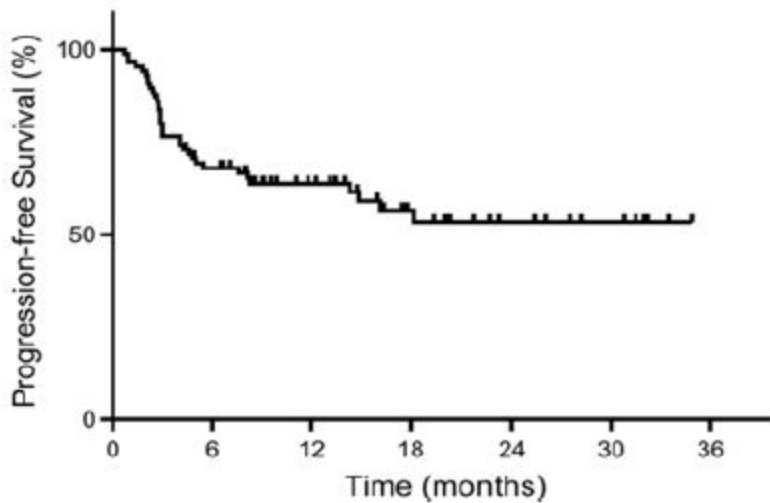
Taxas de resposta similares entre CCR (52%) e não-CCR (54%)

Taxas de resposta similares entre dMMR germinativa (46%) ou esporádica (59%)



# INIBIDOR DE CHECKPOINT EM TUMORES MSI-H

Medianas de SLP e SG ainda não foram alcançadas



Taxa de SG em 2 anos: 64%



# HER2



# HER-2

- 3% de todos os CCR são HER-2 amplificados
  - 5% dos RAS selvagens
    - Mecanismo de resistência à terapia anti-EGFR
    - Sensibilidade à terapia anti-HER2
- Alguns pts (~4%) com CCR tem mutação de HER-2
  - Sensibilidade à terapia anti-HER2 desconhecida



# HER-2

10.358 pts com tumores gastrointestinais que fizeram Foundation One → comparados com banco de dados do The Cancer Genome Atlas (TCGA)

	HER2 Mutation		HER2 Gene Amplification	
	FO	TCGA	FO	TCGA
Colorectal	<b>4.8 %</b> n=5,127	<b>4.0 %</b> n=224	<b>3.0 %</b> n=5,127	<b>3.6 %</b> n=224
Anal	<b>2.2 %</b> n=178	NA	<b>0.6 %</b> n=178	NA
Small Intestine	<b>7.0 %</b> n=387	NA	<b>1.3 %</b> n=387	NA
Gastric	<b>8.8 %</b> n=888	<b>4.8 %</b> n=289	<b>5.6 %</b> n=888	<b>12.9 %</b> n=289
Esophageal	<b>21.5 % *</b> n=918	<b>3.4 %</b> n=146	<b>20.0 % *</b> n=918	<b>1.6 %</b> n=185
Hepatocellular Carcinoma	<b>1.0 %</b> n=395	<b>0 %</b> n=193	<b>0.8 %</b> n=395	<b>0.8 %</b> n=377
Biliary/Gallbladder	<b>12.6 %</b> n=435	NA	<b>8.5 %</b> n=435	NA
Pancreatic Adenocarcinoma	<b>3.1 %</b> n=1,938	<b>1.4 %</b> n=146	<b>2.5 %</b> n=1,938	<b>6.2 %</b> n=146
Pancreatic Neuroendocrine	<b>0.6 %</b> n=159	NA	<b>0 %</b> n=159	NA

# HER-2+ - Estudo HERACLES

Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial

## THE LANCET *Oncology*

Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial

807

*Lancet Oncol* 2016; 17: 738-46

## HER2 Amplification for Colorectal Cancer Enhanced Stratification

- Fase 2, aberto
- proof-of-concept
- KRAS exon 2 (codons 12 e 13) NÃO MUTADO
- Refratário a cetuximabe ou panitumumabe
- ECIII e IV (90%)
- ECOG 0-1
- IHQ e FISH

- End-point primário: proporção de pacientes que atingiram resposta objetiva (RC ou RP)
- Avaliar segurança e eficácia

683 pts fizeram o screening → 23 HER2+ (5,3%) → 22 no estudo



# HER2- ESTUDO HERACLES

	Patients given trastuzumab and lapatinib (n=27)	
Complete response	1 (4%, -3 to 11)	} 30%
Partial response	7 (26%, 9 to 43)	
Stable disease ≥16 weeks*	8 (30%, 13 to 47)	
Stable disease <16 weeks	4 (15%, 1 to 27)	
Objective response	8 (30%, 14 to 50)	
Disease control†	16 (59%, 39 to 78)	
Duration of response (weeks)	38 (24 to 94+)	
Time to response (weeks)	8 (3 to 16)	

Data are n (%; 95% CI) or median (range). Response data are best response according to RECIST 1.1. RECIST=Response Criteria Evaluation in Solid Tumors.  
\*Including one unconfirmed partial response according to RECIST 1.1. †Defined as complete plus partial responses plus stable disease >16 weeks.

**Table 2: Responses to treatment**

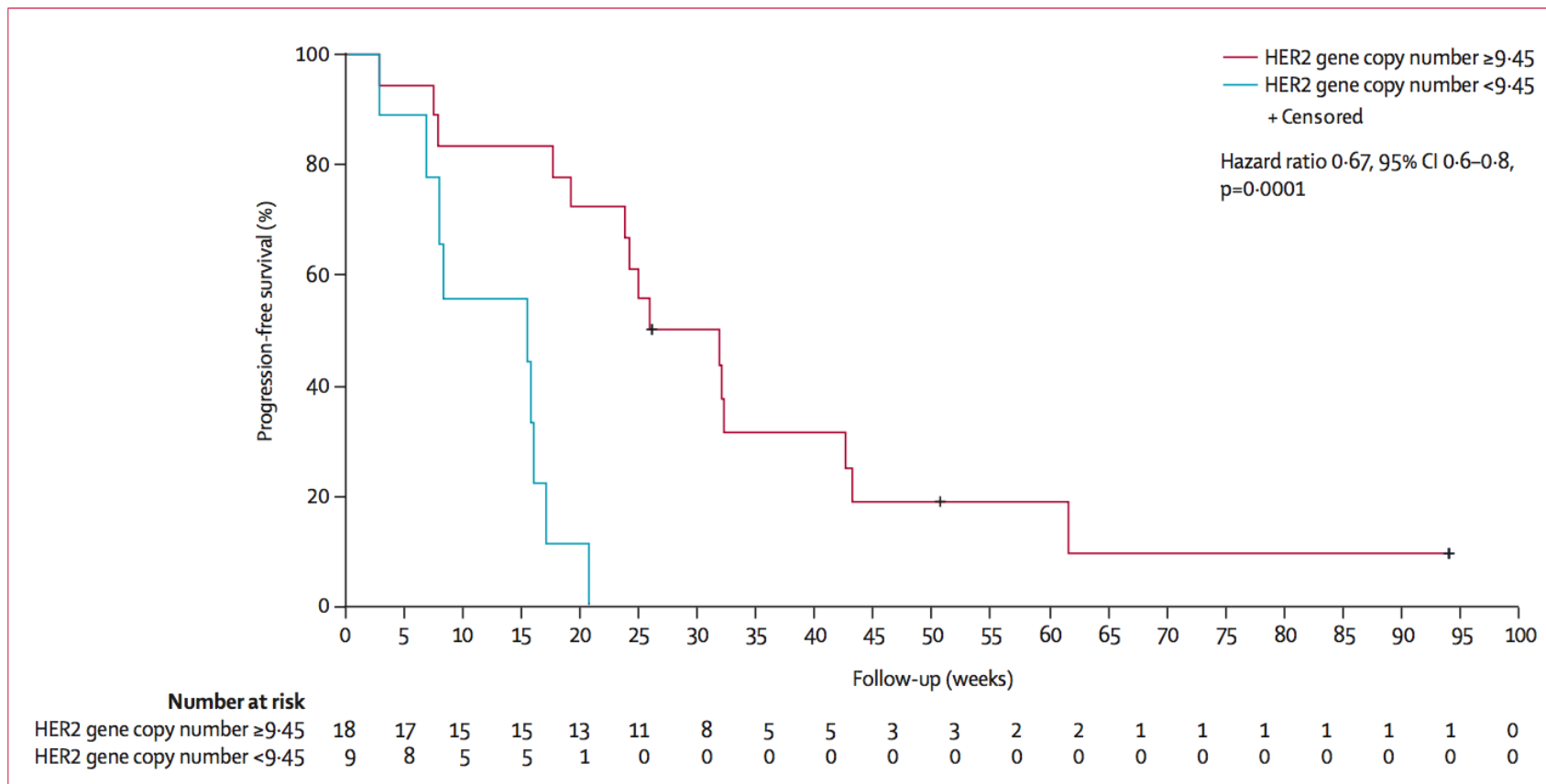
# HER2- ESTUDO HERACLES



Gráfico adaptado de *Lancet Oncol* 2016 Jun;17(6):738-46



# HER2- ESTUDO HERACLES



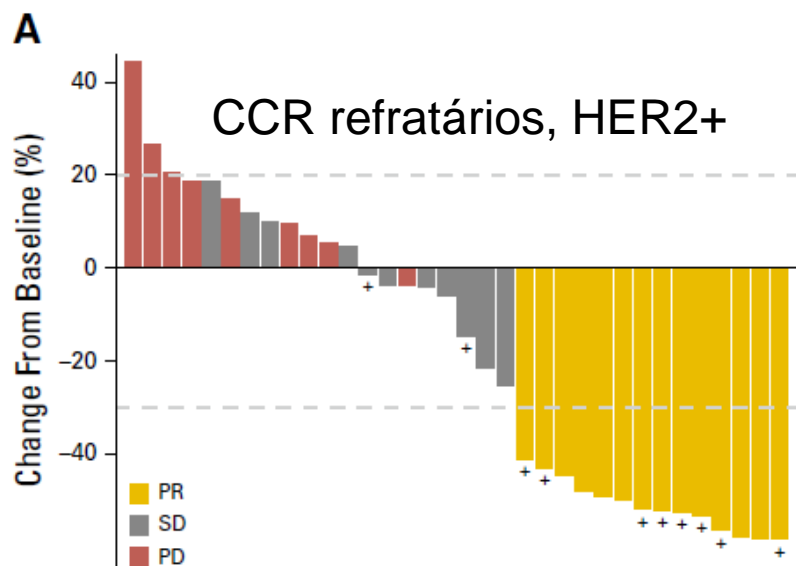
**Figure 2: Progression-free survival by HER2 gene copy number variation**

Data from three patients, who remained in follow-up for progression-free survival at the time of data cutoff, were censored.

## Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study

John D. Hainsworth, Funda Meric-Bernstam, Charles Swanton, Herbert Hurwitz, David R. Spigel, Christopher Sweeney, Howard Burris, Ron Bose, Bongin Yoo, Alisha Stein, Mary Beattie, and Razelle Kurzrock

Pertuzumabe + Trastuzumabe nos pts com tumores HER2 amplificados, hiperexpressos ou mutados



**Table 3.** Efficacy of Treatment With Trastuzumab Plus Pertuzumab in Patients With HER2 Amplification/Overexpression

Primary Site	No. of Patients	Response, No. (%)			ORR, % (95% CI)
		CR	PR	SD > 120 Days	
Colorectal	37	0	14 (38)	4 (11)	38 (23 to 55)
Lung, non-small-cell	16	0	2 (13)	2 (13)	13 (2 to 38)
Bladder	9	1 (11)	2 (22)	2 (22)	33 (8 to 70)
Pancreas	9	0	2 (22)	1 (11)	22 (3 to 60)
Biliary	7	0	2 (29)	3 (38)	29 (4 to 71)
Ovary	8	0	1 (13)	0	13 (0 to 53)
Uterus	7	0	0	0	0
Salivary gland	5	0	4 (80)	0	80 (28 to > 99)
Other (11 sites)*	16	1 (6)	1 (6)	3 (19)	13 (2 to 38)
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>2 (2)</b>	<b>28 (25)</b>	<b>16 (14)</b>	<b>26 (19 to 35)</b>

Gráficos adaptados de John D, et al. 2018 (36); 532-542

As moléculas citadas ainda não possuem aprovação para o tratamento de CCR no Brasil..

## E APENAS PARA APIMENTAR UM POUCO...

- Questão da heterogeneidade intratumoral → diferenças genéticas entre as células neoplásicas de um mesmo tumor
- Heterogeneidade pode vir de:
  - Populações geneticamente distintas (clones)
  - Diversos graus de diferenciação celular



## APIMENTANDO UM POUCO MAIS...

- O background genético de um tumor é apenas parcialmente responsável por seu perfil de expressão gênica e comportamento clínico
- As rotas de progressão tumoral e microambiente tumoral também são fundamentais



Foto extraída do google imagens



RESUMINDO:

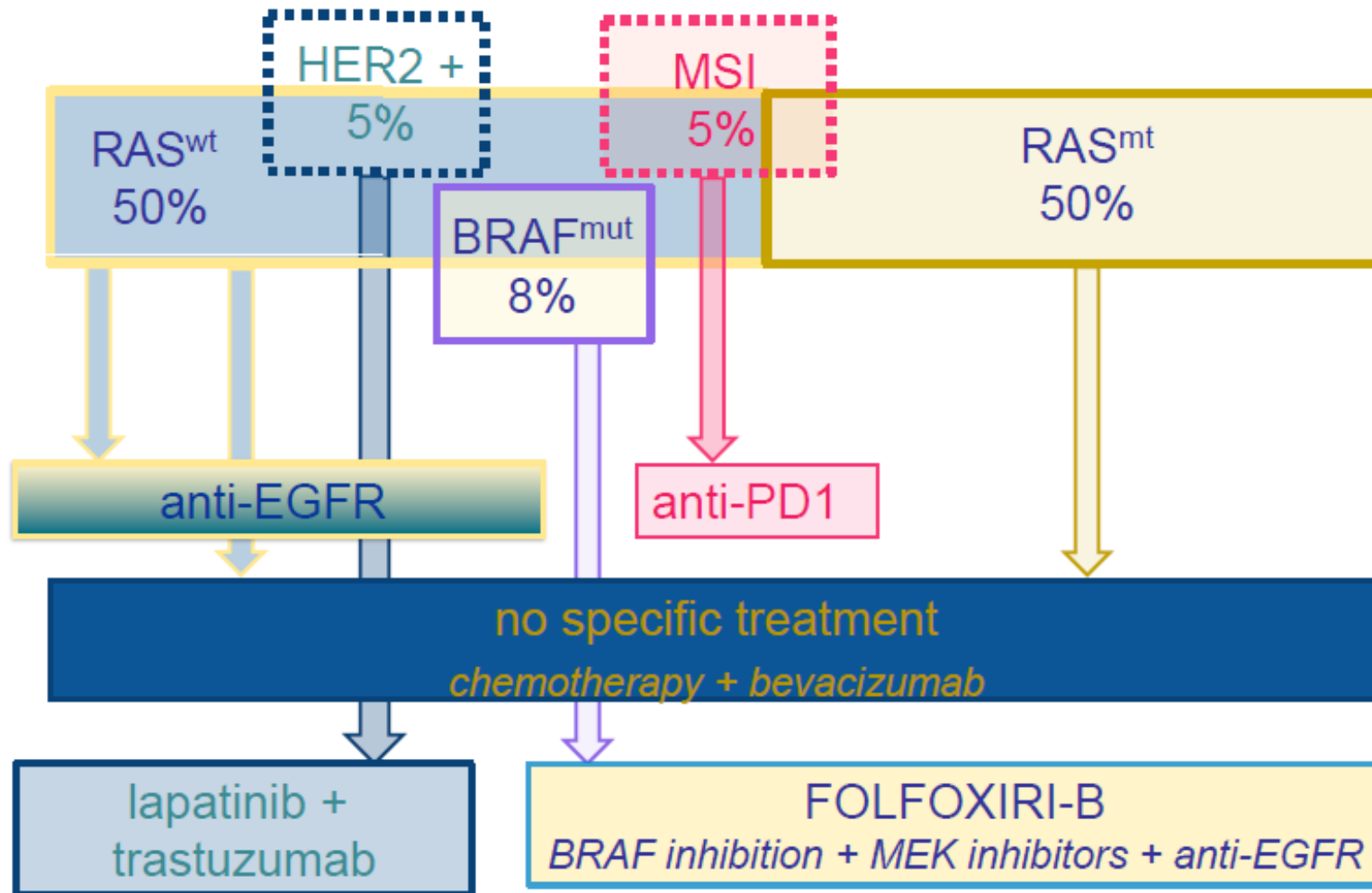


Foto extraída do google imagens





# UMA NOVA ERA EM CCRM



Punt C et al. Nature Rev Clin Oncol 2016

As moléculas citadas ainda não possui aprovação para o tratamento de CCR no Brasil.

# MINI BULA

- o **VECTIBIX®** (panitumumabe). **INDICAÇÕES:** tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCRm) *RAS* tipo selvagem: em 1ª linha em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI, em 2ª linha em combinação com FOLFIRI para pacientes que receberam quimioterapia de 1ª linha à base de fluoropirimidina (excluindo irinotecano) e em monoterapia após falha com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. **CONTRA-INDICAÇÕES:** pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade graves ou potencialmente fatais aos componentes da formulação, pacientes com pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar e em < 18 anos. Combinação com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em pacientes com CCRm com *RAS* tipo mutado ou com *status* de *RAS* desconhecido. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Reações severas na pele ou que determinaram risco de vida foram reportadas, respectivamente, em 34% e em < 1% dos pacientes que receberam VECTIBIX em combinação com quimioterapia. Caso um paciente desenvolva reações dermatológicas de grau ≥3, ou reações que sejam consideradas intoleráveis, recomendada se: 1ª ocorrência - Parar 1 ou 2 doses, se houver melhora (< grau 3), continuar infusão com 100% da dose original; se não houver recuperação, descontinuar. 2ª ocorrência - Parar 1 ou 2 doses, se houver melhora, continuar infusão com 80% da dose original; se não houver recuperação, descontinuar. 3ª ocorrência - Parar 1 ou 2 doses, se houver melhora, continuar infusão com 60% da dose original; se não houver recuperação, descontinuar. 4ª ocorrência – descontinuar. Os pacientes com reações dermatológicas graves ou toxicidade de tecidos moles ou que apresentam piora das reações enquanto estão recebendo VECTIBIX devem ser monitorados para reações inflamatórias ou infecciosas, com início imediato de tratamento apropriado. Caso ocorra toxicidade dermatológica ou de tecidos moles de intensidade grave, interromper o tratamento. Em caso de aparecimento ou piora de sintomas pulmonares, o tratamento com VECTIBIX deve ser interrompido e a investigação dos sintomas iniciada. Se DPI for diagnosticada, VECTIBIX deve ser permanentemente descontinuado e o paciente deve ser tratado. Pacientes com histórico de DPI ou fibrose pulmonar, os benefícios de terapia com panitumumabe *versus* os riscos de complicações pulmonares devem ser cuidadosamente considerados. Foi observada hipomagnesemia importante (grau 4). Monitorar os pacientes antes do início do tratamento e periodicamente durante e até 8 semanas após o término do tratamento para hipomagnesemia e hipocalcemia. Foram observados alguns episódios de hipocalcemia. Recomenda-se reposição dos eletrólitos, quando necessário. Durante o período pós-comercialização, foram relatadas algumas reações graves relacionadas à infusão. Se ocorrer reação grave ou potencialmente fatal durante ou após a infusão VECTIBIX deve ser permanentemente descontinuado. Em caso de reações relacionadas à infusão leves ou moderadas, a velocidade de infusão deve ser reduzida durante a sessão e nas sessões subsequentes. Foi observada insuficiência renal aguda em pacientes com diarreia e desidratação graves. Pacientes recebendo VECTIBIX em combinação com regime IFL (5-FU em *bolus*, leucovorin e irinotecano) apresentaram alta incidência de diarreia grave, evitar a administração de VECTIBIX em combinação com IFL. Diminuição do tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) e aumento da mortalidade foram observados em pacientes recebendo VECTIBIX em combinação com bevacizumabe e quimioterapia. VECTIBIX em combinação com quimioterapia a base de oxaliplatina em pacientes com CCRm com *status* de *RAS* mutado ou desconhecido é contraindicada. Pacientes com sinais ou sintomas sugestivos de ceratite aguda devem ser imediatamente encaminhados a um oftalmologista e se houver confirmação deste diagnóstico, interromper VECTIBIX. Pacientes com índice de capacidade funcional ECOG 2 devem ser avaliados quanto ao risco-benefício da combinação de VECTIBIX com quimioterapia. Eventos adversos sérios foram reportados em pacientes idosos recebendo VECTIBIX em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX *versus* quimioterapia isolada. VECTIBIX tem potencial de causar riscos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Mulheres com potencial de gestação, devem tomar medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento e por 2 meses após a última dose. Se VECTIBIX for usado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser avisada do risco potencial de aborto espontâneo ou do risco potencial para o feto. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com VECTIBIX e por 2 meses após a última dose. O panitumumabe pode ter impacto sobre a fertilidade da mulher. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. É contraindicado para pacientes < 18 anos. Se os pacientes tiverem sintomas relacionados ao tratamento que afetam sua visão e/ou capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não dirijam veículos ou usem máquinas até o desaparecimento do efeito. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** a farmacocinética do irinotecano e de seu metabólito ativo, SN-38, não é alterada pela administração concomitante de VECTIBIX e regimes contendo irinotecano (IFL ou FOLFIRI) não afetam a farmacocinética do panitumumabe. Foram observadas reduções da SLP e da sobrevida global em pacientes com tumor *RAS* mutado que receberam panitumumabe e FOLFOX. **POSOLOGIA:** Antes de iniciar o tratamento, o *status* de *RAS* tipo selvagem (*KRAS* e *NRAS*) deve ter sido estabelecido, um método validado para detecção de mutações de *KRAS* e *NRAS*. A dose recomendada é de 6 mg/kg de peso corporal, administrada a cada 2 semanas. Deve ser diluído em solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% para uma concentração final que não exceda 10 mg/mL. Deve ser administrado por uma infusão intravenosa (IV) com o uso de uma bomba de infusão. O tempo de infusão recomendado é de aproximadamente 60 minutos. Doses superiores a 1.000 mg devem ser infundidas durante aproximadamente 90 minutos. Não deve ser administrado por injeção IV ou em *bolus*. Não administrar caso observe-se descoloração. Retirar a quantidade necessária de VECTIBIX para uma dose de 6 mg/kg e diluir em um volume total de 100 mL. Doses superiores a 1.000 mg devem ser diluídas em 150 mL de solução de NaCl 0,9%. A solução diluída deve ser misturada com ligeira inversão, sem agitação. **REAÇÕES ADVERSAS:** Muito comuns: anemia, hipocalcemia, diminuição do apetite, hipomagnesemia, insônia, conjuntivite, dispnéia, tosse, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, estomatite, obstipação, dermatite acneiforme, exantema, eritema, prurido, pele seca, fissuras cutâneas, acne, alopecia, dor nas costas, fadiga, febre, astenia, inflamação da mucosa, edema periférico, perda de peso e paroníquia. Comuns: exantema pustuloso, celulite, infecção do trato urinário, foliculite, infecção localizada, leucopenia, hipersensibilidade, hipocalcemia, desidratação, hiperglicemia, hipofosfatemia, ansiedade, cefaleia, vertigem, blefarite, crescimento de cílios, aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular, olhos secos, prurido e irritação nos olhos, taquicardia, trombose venosa profunda, hipotensão, hipertensão, rubor, embolia pulmonar, epistaxe, hemorragia retal, boca seca, dispepsia, úlcera aftosa, queilite, refluxo gastroesofágico, úlcera e esfoliação cutâneas, exantema esfoliativo, dermatite, exantema papular, pruriginoso, eritematoso, generalizado, macular e maculo-papular, lesão e toxicidade cutâneas, crosta, hipertricrose, onicoclase, distúrbios na unha, hiperidrose, síndrome mão-pé, dor nas extremidades, no peito, dor, calafrios, baixos níveis de magnésio no sangue. MS 1.0244.0002. **Venda sob prescrição médica.** AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Distribuição

exclusiva

à

classe

médica.

(MB-VEC

04-2)



OBRIGADA !!!

○ [renatadalpino@gmail.com](mailto:renatadalpino@gmail.com)

○ 11-97258-4321

