

Aplicació d'una signatura pronòstica de 3 proteïnes per la millora de l'estratificació clínica del pacient amb hepatoblastoma

Marina Simon; Mikel Azkargorta; Laura Guerra; Lara Nonell; Manuel López Santamaría; Marta Garrido; María Vázquez; Diego Plaza; Francisco Hernandez; Marta Mendiola; Marie Annick Buendia; Félix Elortza; Isabel Ojanguren; Ramon Bartolí; Ramon Planas; Maria-Rosa Sarrias; Margarita Sala; Carolina Armengol

Childhood Liver Oncology Group (c-LOG)

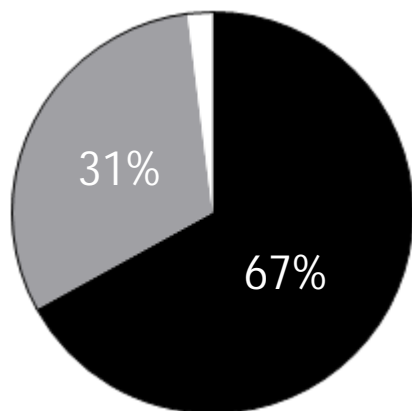


Introducció: l'Hepatoblastoma

INCIDÈNCIA ANUAL

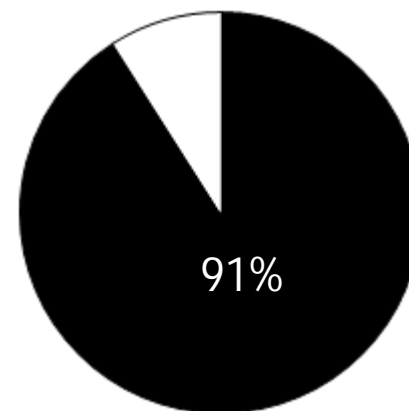
1.5 casos/milió infants

Tumors hepàtics en menors de 20 anys



■ Hepatoblastoma
■ Carcinoma Hepatocel·lular
□ Altres

Tumors hepàtics en menors de 5 anys



■ Hepatoblastoma
□ Altres

Introducció: l'Hepatoblastoma

INCIDÈNCIA ANUAL

1.5 casos/milió infants

FACTORS DE RISC

95% esporàdics
5% associats a factors genètics

Introducció: l'Hepatoblastoma

INCIDÈNCIA ANUAL

1.5 casos/milió infants

FACTORS DE RISC

95% esporàdics
5% associats a factors genètics

PRONÒSTIC

Prognostic Strata	PRETEXT 1/2/3	PRETEXT 4	Age > 5yrs	AFP > 1.2x10 ⁶	Multi-focal	M+	AFP < 100	SCU
1: good	+	-	-	-	-	-	-	-
2: intermediate	+/-	at least one				-	-	-
3: poor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	at least one		

Abreviacions: PRETEXT: Extensió del tumor pre-tractament; AFP: Alfa-fetoproteïna; M: Metastasis; SCU: Cèl·lules petites i indiferenciades

(Maibach et al, European Journal of Cancer, 2012)

Introducció: l'Hepatoblastoma

INCIDÈNCIA ANUAL

1.5 casos/milió infants

FACTORS DE RISC

95% esporàdics
5% associats a factors genètics

PRONÒSTIC

Prognostic Strata	PRETEXT 1/2/3	PRETEXT 4	Age > 5yrs	AFP > 1.2x10 ⁶	Multi-focal	M+	AFP < 100	SCU
1: good	+	-	-	-	-	-	-	-
2: intermediate	+/-	at least one				-	-	-
3: poor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	at least one		

Abreviacions: PRETEXT: Extensió del tumor pre-tractament; AFP: Alfa-fetoproteïna; M: Metastasis; SCU: Cèl·lules petites i indiferenciades

(Maibach et al, European Journal of Cancer, 2012)

TRACTAMENT

Quimioteràpia + Cirurgia

Introducció: l'Hepatoblastoma

INCIDÈNCIA ANUAL

1.5 casos/milió infants

FACTORS DE RISC

95% esporàdics
5% associats a factors genètics

PRONÒSTIC

Prognostic Strata	PRETEXT 1/2/3	PRETEXT 4	Age > 5yrs	AFP > 1.2x10 ⁶	Multi-focal	M+	AFP < 100	SCU
1: good	+	-	-	-	-	-	-	-
2: intermediate	+/-	at least one				-	-	-
3: poor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	at least one		

Abreviacions: PRETEXT: Extensió del tumor pre-tractament; AFP: Alfa-fetoproteïna; M: Metastasis; SCU: Cèl·lules petites i indiferenciades

(Maibach et al, European Journal of Cancer, 2012)

TRACTAMENT

Quimioteràpia + Cirurgia

SUPERVIVÈNCIA

OS 3 anys > 75%

(Maibach et al, European Journal of Cancer, 2012)

Introducció: l'Hepatoblastoma

INCIDÈNCIA ANUAL

1.5 casos/milió infants

FACTORS DE RISC

95% esporàdics
5% associats a factors genètics

PRONÒSTIC

Prognostic Strata	PRETEXT 1/2/3	PRETEXT 4	Age > 5yrs	AFP > 1.2x10 ⁶	Multi-focal	M+	AFP < 100	SCU
1: good	+	-	-	-	-	-	-	-
2: intermediate	+/-	at least one				-	-	-
3: poor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	at least one		

Abreviacions: PRETEXT: Extensió del tumor pre-tractament; AFP: Alfa-fetoproteïna; M: Metastasis; SCU: Cèl·lules petites i indiferenciades

(Maibach et al, European Journal of Cancer, 2012)

TRACTAMENT

Quimioteràpia + Cirurgia

SUPERVIVÈNCIA

OS 3 anys > 75%

(Maibach et al, European Journal of Cancer, 2012)

CARACTERÍSTIQUES MOLECULARS

Activació de la via Wnt/B-Catenina >80% casos

(Buendia, Journal of Hepatology, 2014)

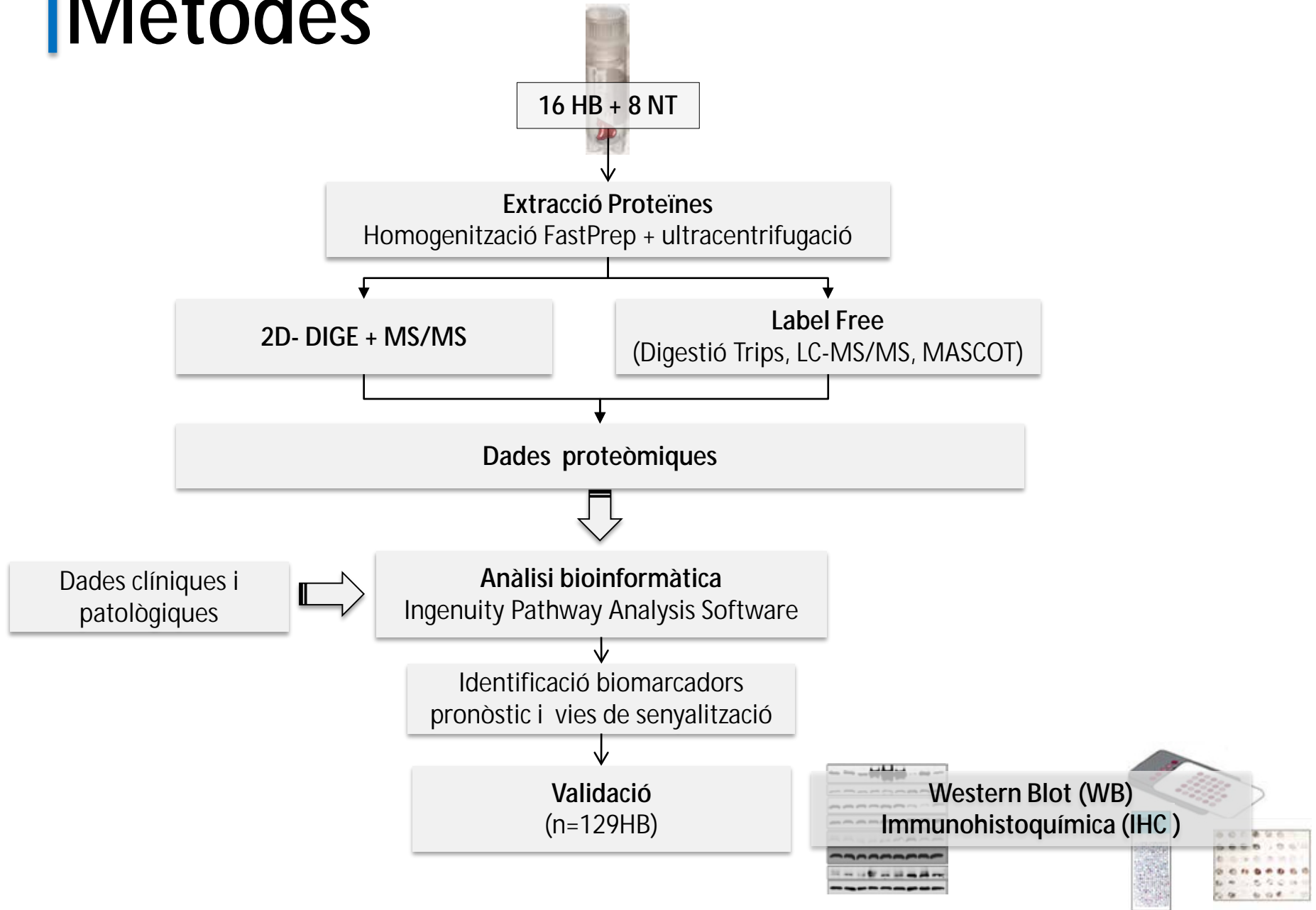
Identificació de 2 subclasses pronòstiques: C1 i C2

(Cairo-Armengol et al, Cancer Cell 2008)

| Objectius

- Definir una **signatura pronòstica** a nivell proteic, de fàcil incorporació a la pràctica clínica, mitjançant l'estudi proteòmic de les dues subclasses moleculars d'HB.
- Identificar **vies de senyalització** implicades en l'agressivitat tumoral.

Mètodes

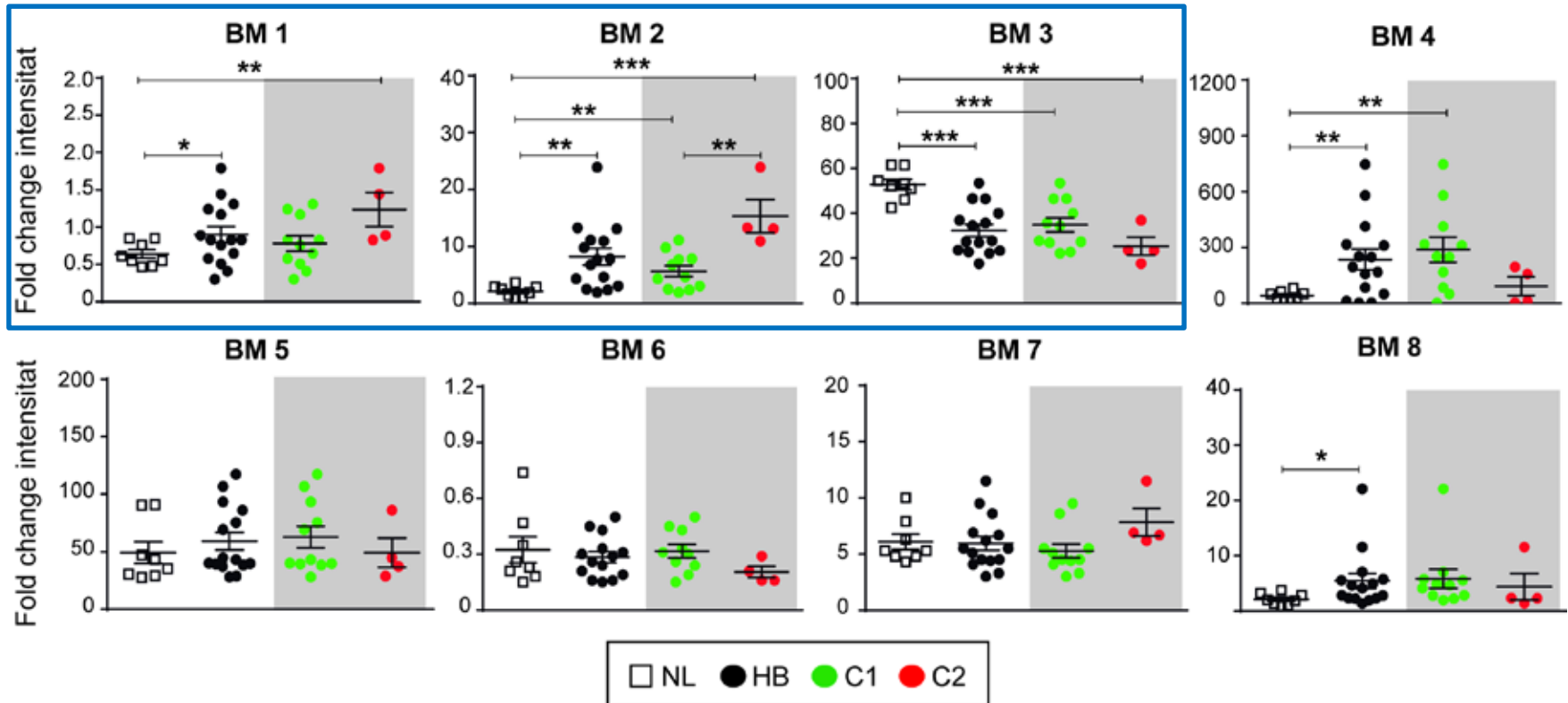
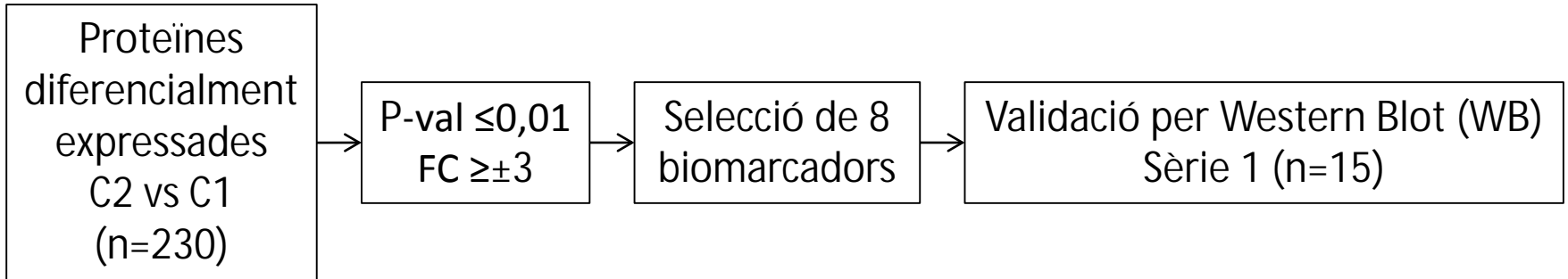


Pacients

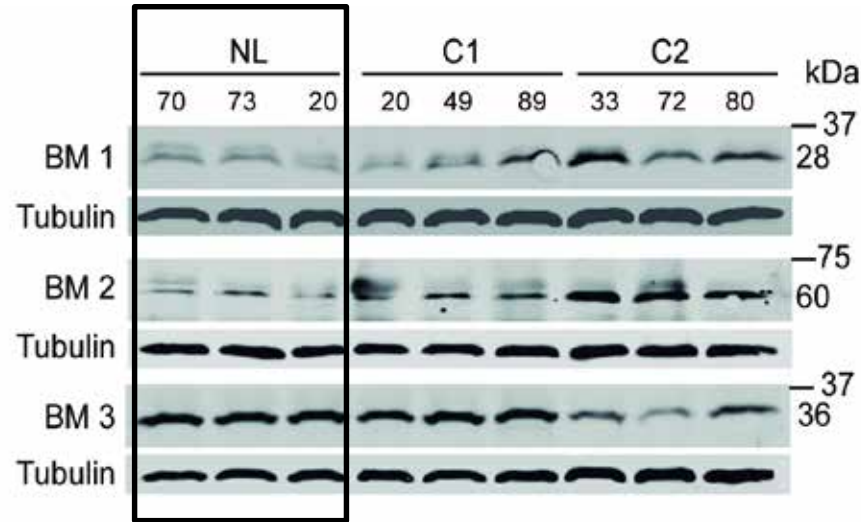
	N=145 HB	
	Sèrie 1 Estudi Proteòmic (n=16)	Sèrie 2 Estudi IHQ (n=129)
Edat, mesos (mediana, [rang])	29 [12-204]	13 [0.26-159]
Sèrum AFP, ng/mL (rang)	448-1.708.400	107-7.627.330
Quimioteràpia pre-operatòria (S/N/NA)	15/1/0	109/15/5
Estadi tumoral		
Estadi PRETEXT (I-II/III-IV/NA)	7/9	53/52/24
Metàstasis al diagnòstic (S/N/NA)	5/11/0	17/101/11
Multifocalitat (S/N/NA)	7/9/0	62/52/15
Histologia		
HB: Epitelial/Mixt/NA	13/3/0	74/49/6
Component Epitelial majoritari: Fetal/No-fetal	10/6/0	83/35/11
Classificació clínica (Good/Intermediate/Poor) [% Poor]	6/5/5 [31%]	28/62/20 [18%]
Classificació signatura 16-gens (subtipus molecular C1/C2)	11/5	-
Seguiment, mesos (mitjana)	45.7	78.3
Morts per càncer [%]	6 [37.5%]	10 [9%]

Abreviacions: IHQ, Immunohistoquímica; NA, no disponible

Resultats: Selecció i validació de biomarcadors (BM)



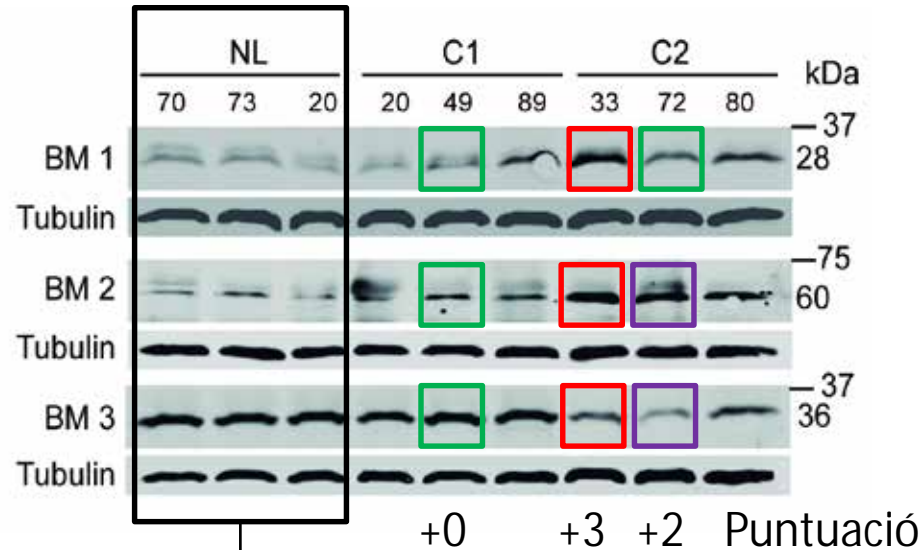
Resultats: Definició cut-offs d'expressió proteica (WB)



Mitjana expressió NL

BM	Cut-off	Puntuació
1	$> \text{NL} \times 2$	+ 1
2	$> \text{NL} \times 2$	+ 1
3	$< \text{NL} / 2$	+ 1

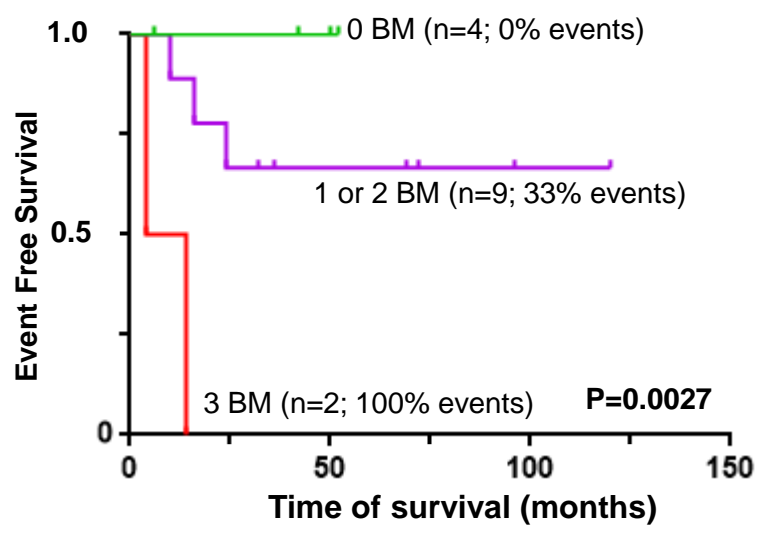
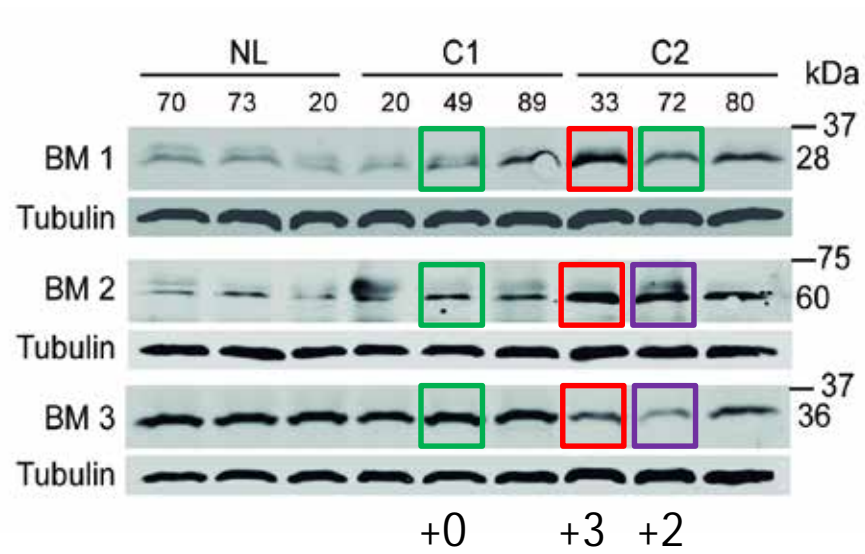
Resultats: Definició cut-offs d'expressió proteica (WB)



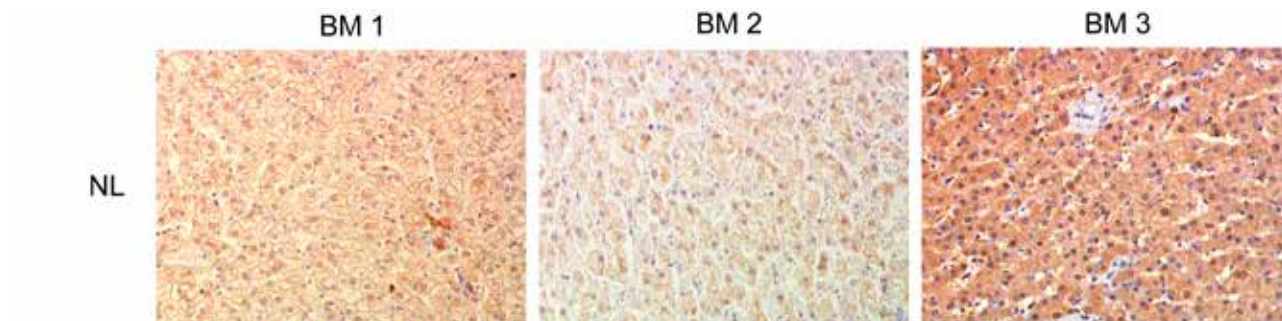
Mitjana expressió NL

BM	Cut-off	Puntuació
1	$> \text{NL} \times 2$	+ 1
2	$> \text{NL} \times 2$	+ 1
3	$< \text{NL} / 2$	+ 1

Resultats: Definició cut-offs d'expressió proteica (WB)



Resultats: Validació dels 3 biomarcadors (IHO)

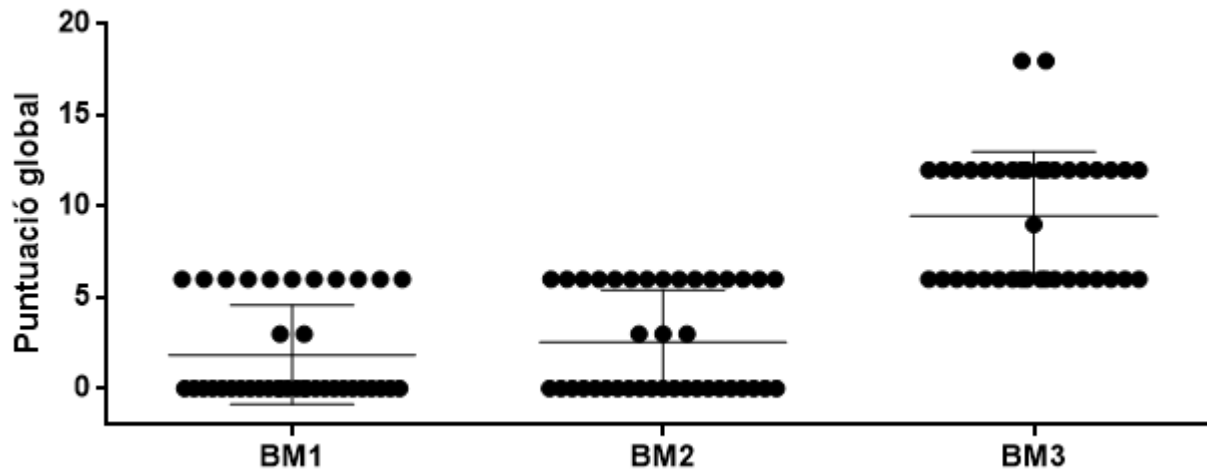
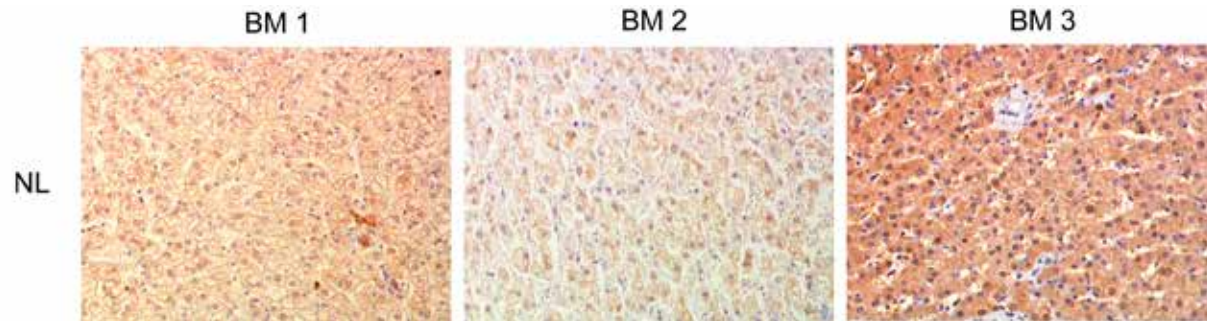


% de cèl·lules positives	Score %
0	0
<5%	1
5-19%	2
20-39%	3
40-59%	4
60-79%	5
80-100%	6

Intensitat tinció	Score intensitat
Baix	1
Moderat	2
Alt	3

Puntuació global = Score % x Score intensitat (rang: 0-18)

Resultats: Definició de cut-offs (IHQ)



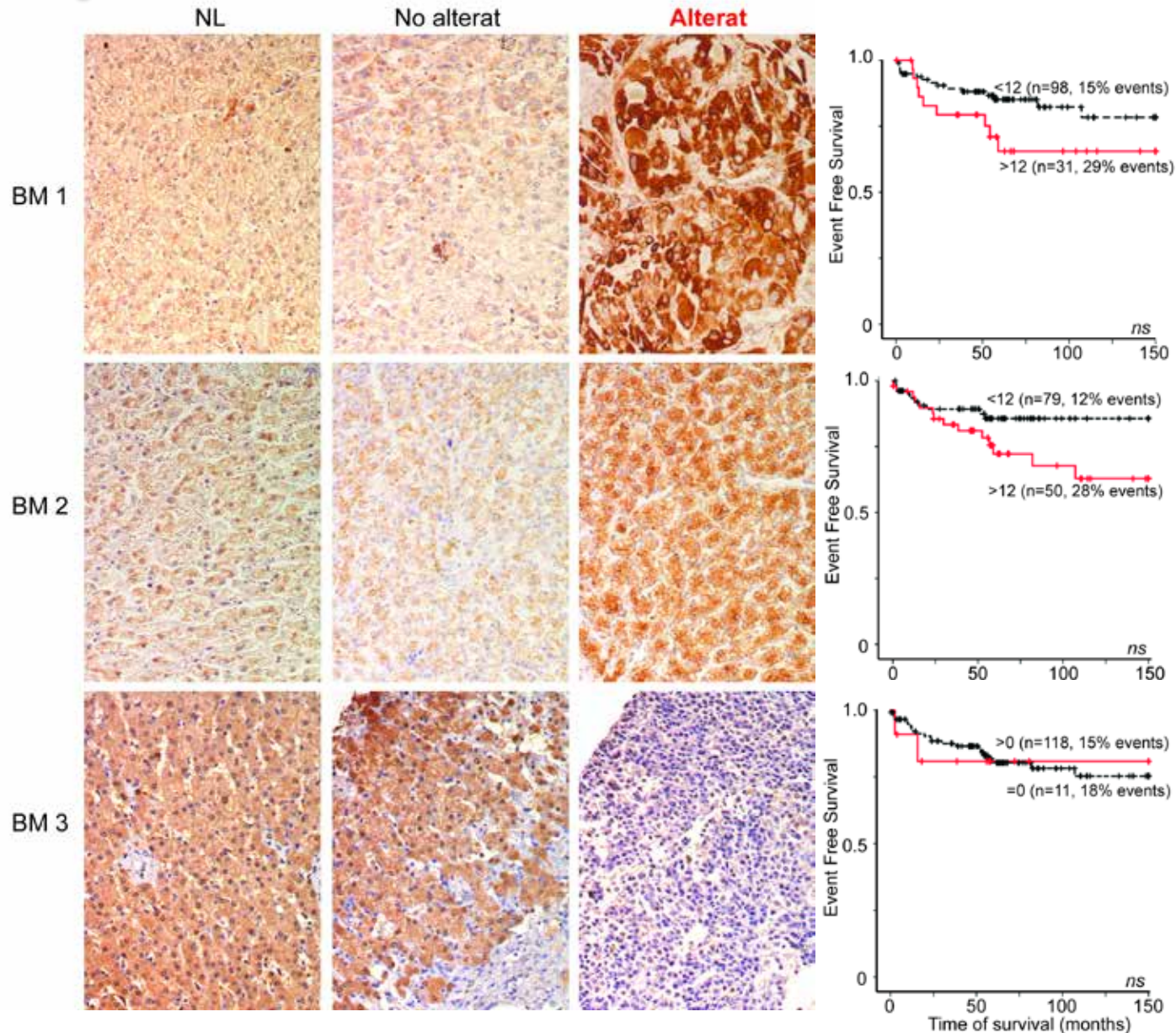
Criteri	2 x màx NL	2 x màx NL	Mín NL/2
Cut-off	> 12	> 12	= 0
Puntuació	+ 1	+ 1	+ 1

Resultats: Definició de la signatura proteica

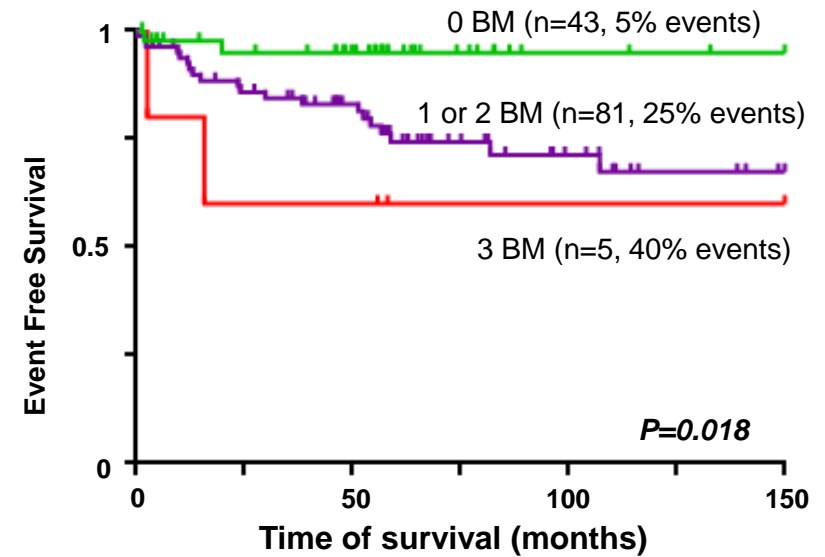
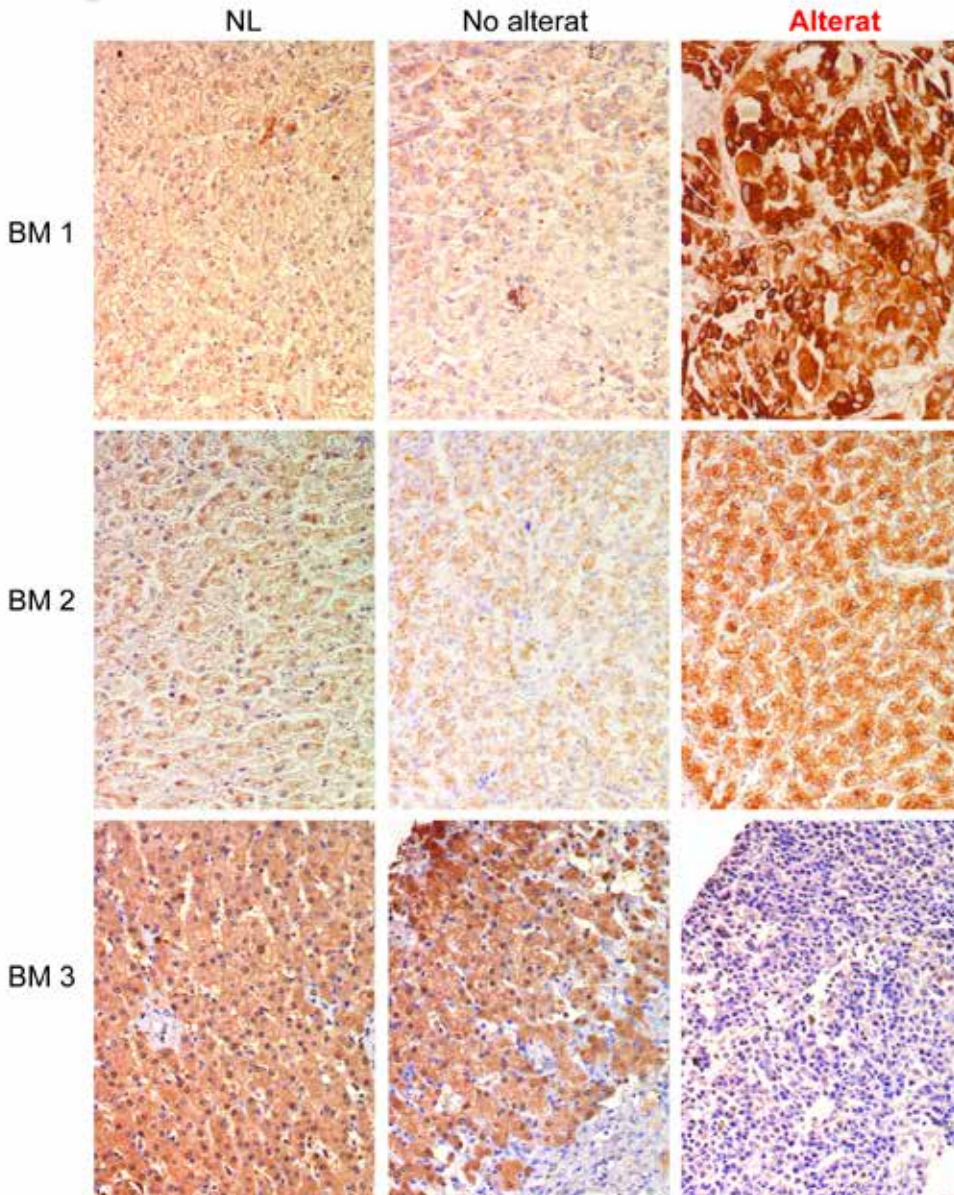
Biomarcador	1	2	3
Criteri	2 x màx NL	2 x màx NL	Mín NL/2
Cut-off	> 12	> 12	= 0
Puntuació	+ 1	+1	+1

Suma = signatura
[0-1-2-3]

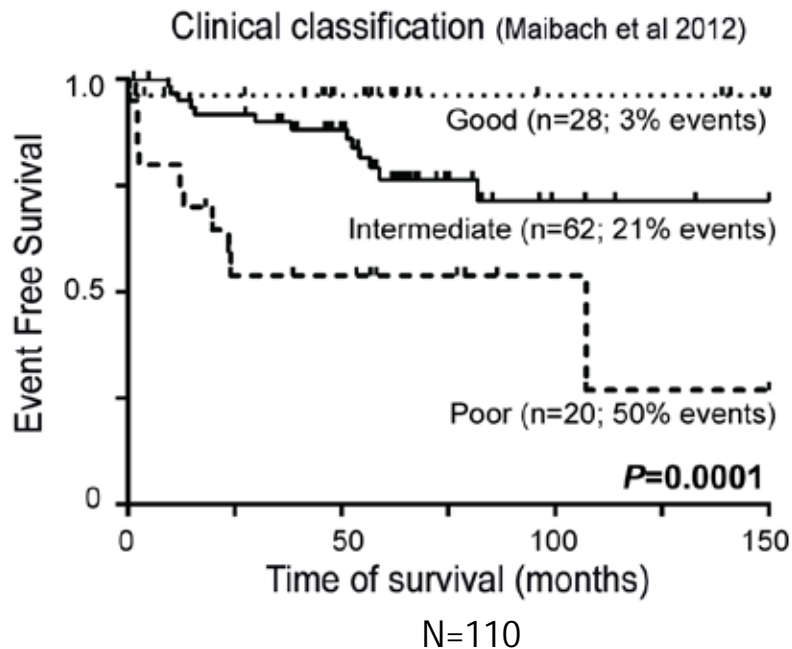
Resultats: Efecte de la signatura en la supervivència



Resultats: Efecte de la signatura en la supervivència

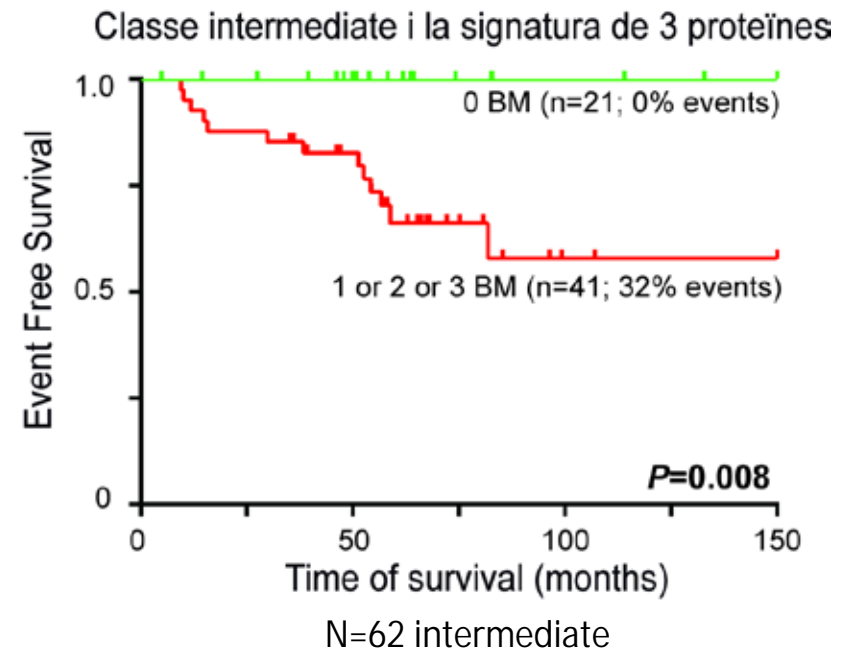
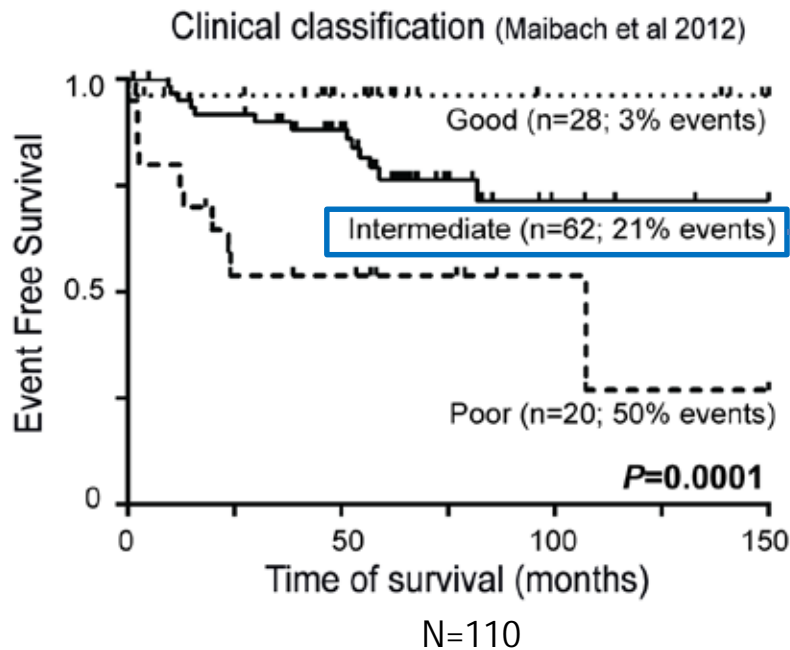


Resultats: Signatura 3 proteïnes i classificació clínica

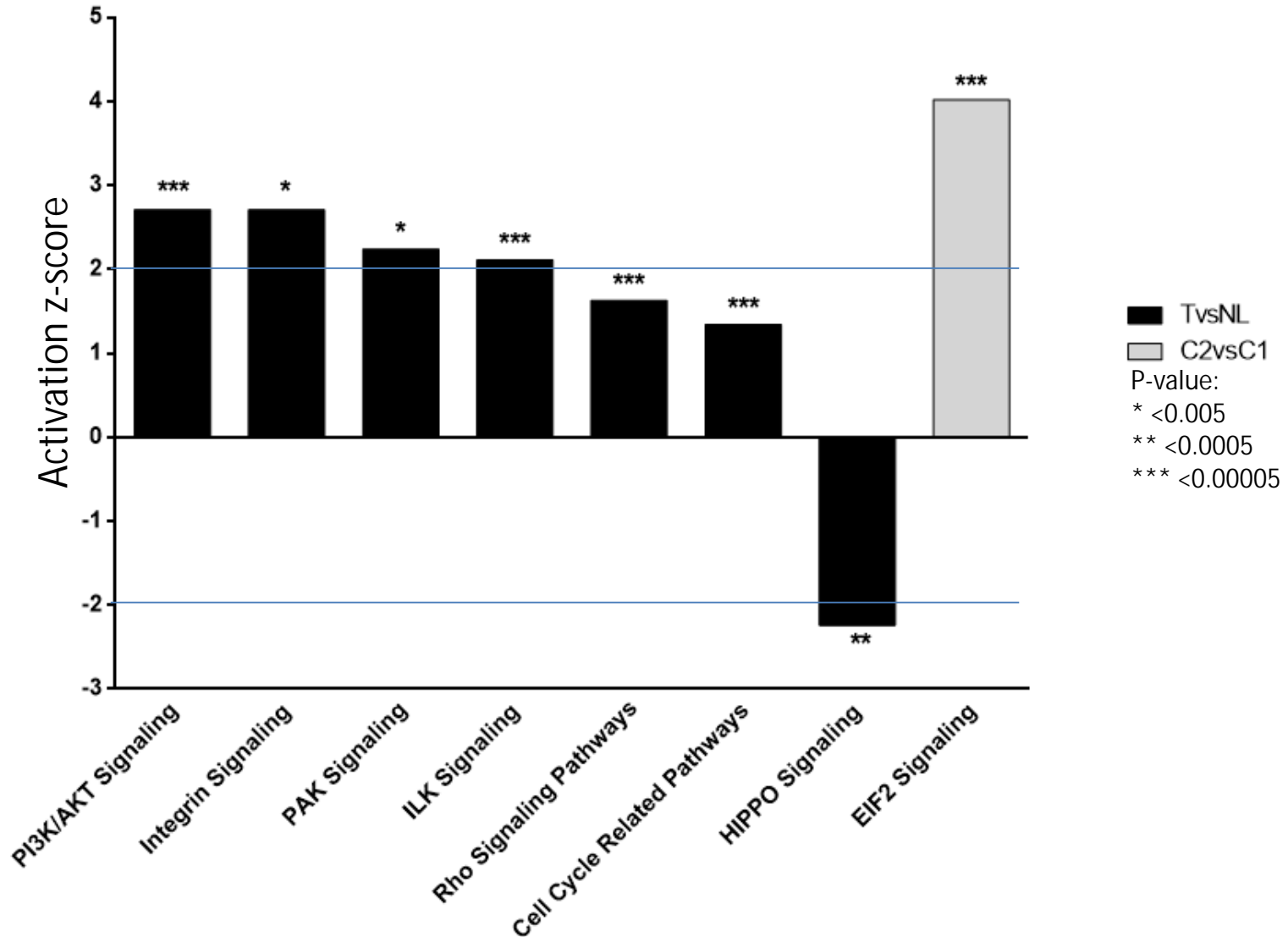


Prognostic Strata	PRETEXT 1/2/3	PRETEXT 4	Age > 5yrs	AFP > 1.2×10^6	Multi-focal	M+	AFP < 100	SCU
1: good	+	-	-	-	-	-	-	-
2: intermediate	+/-	at least one				-	-	-
3: poor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	at least one		

Resultats: Signatura 3 proteïnes i classificació clínica

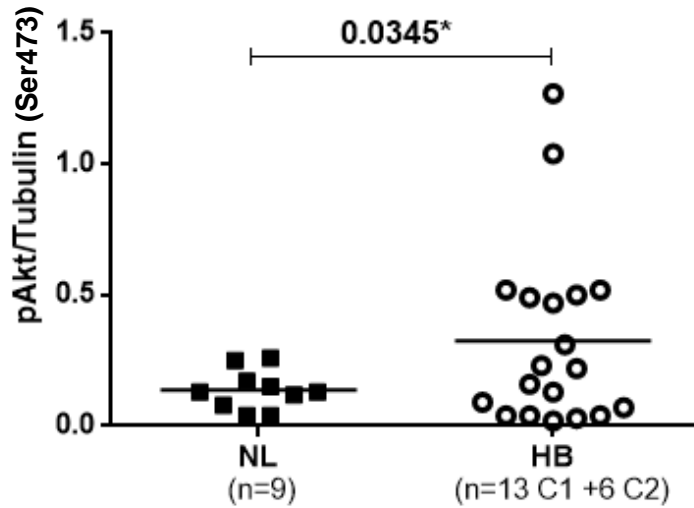


Resultats: Anàlisi de vies de senyalització

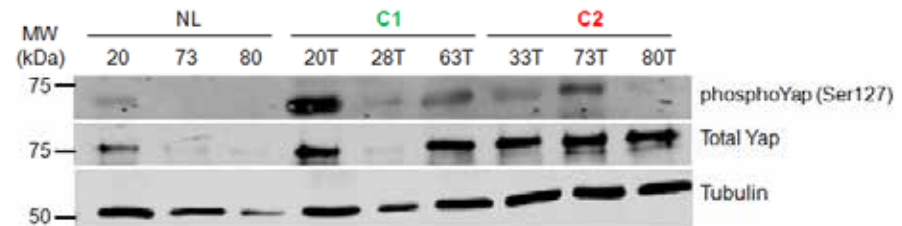
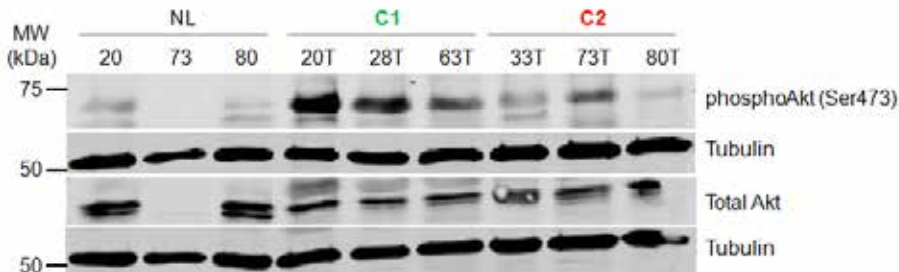
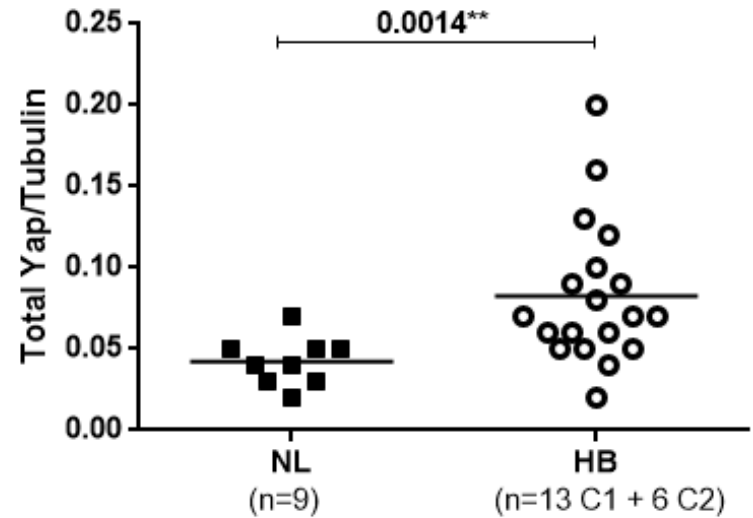


Resultats: Anàlisi de vies de senyalització

PI3K/Akt pathway



HIPPO pathway



Conclusions

- A partir de l'estudi proteòmic de 145 HBs hem identificat i validat una signatura pronòstica de 3 proteïnes que millora l'actual estratificació clínica.
- L'anàlisi de vies de senyalització de les dades proteòmiques a més, ha permès identificar les vies PI3K/Akt, Hippo i EIF2 desregulades en l'Hepatoblastoma.

Agraiments



Childhood Liver Oncology Group

Carolina Armengol
Laura Royo
Margarita Sala
Ramon Planas

Innate Immunity Group

Maria Rosa Sarrias
Lucía Sanjurjo
Gemma Aran



Grupo Español para el Estudio de los Tumores de Hígado (GEETHI)

Carolina Armengol
M^a Elena Mateos
Cristina Beléndez
Marta Garrido
Diego Plaza
Purificación García
Manuel López Santamaría



Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)

Marta Garrido
Joan Carles Ferreres
Alexandra Navarro
Constantino Sábado



IMIM (Barcelona)

Lara Nonell



CIC bioGUNE (Bilbao)

Mikel Azkargorta
Felix Elortza



SIOPEL group

Margaret Childs
Rudolf Maibach



Institut Pasteur (Paris)

Marie Annick Buendia



Hôpital de Bicêtre (Paris)

Monique Fabre



Hong Kong University

Irene OL Ng



University of Gdansk (Poland)

Piotr Czauderna
Maciej Murawski

