Medicina de Precisión en Cáncer De Mama;

Un reto para la Academia

Conferencia de entrada Académico Correspondiente

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Dr. Antonio Llombart Cussac

Jefe Servicio Oncología Médica

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Antonio Llombart MD, PhD
Conflictos de interes (2016 – 2018)

- Stock, patents and intellectual property with MedSIR
- Consultant for AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Roche, Lilly, PUMA Bio and TESARO
- Research fundings from Eisai, Roche, Genentech, Pfizer, MSD, Pierre Fabre, Ferrer-incode, Genomic-health, Lilly, TESARO, Astra-Zeneca.

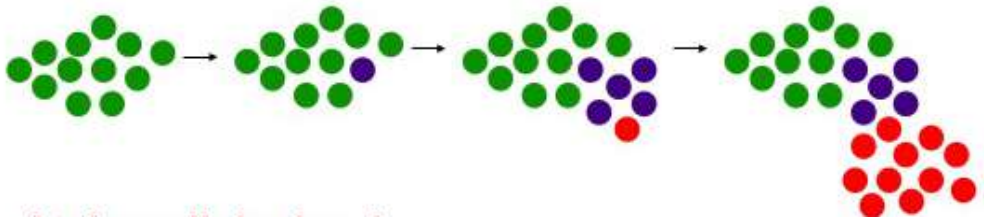
Cáncer: Enfermedad del genoma

Ser humano: Mismo código genético en todas las células de un individuo y “siempre” diferente entre individuos (Genética)

- 23.000 genes - total de información: 3.200 Mb

Cáncer: Proceso generado por un **acumulo de mutaciones** en nuestro código genético en una **célula concreta** (Genómica). Dichas alteraciones modifican la expresión de los genes que codifican las proteínas en la célula => Generan **proteínas con una función alterada**

- **Más de 500 genes** con reconocido potencial carcinogénico



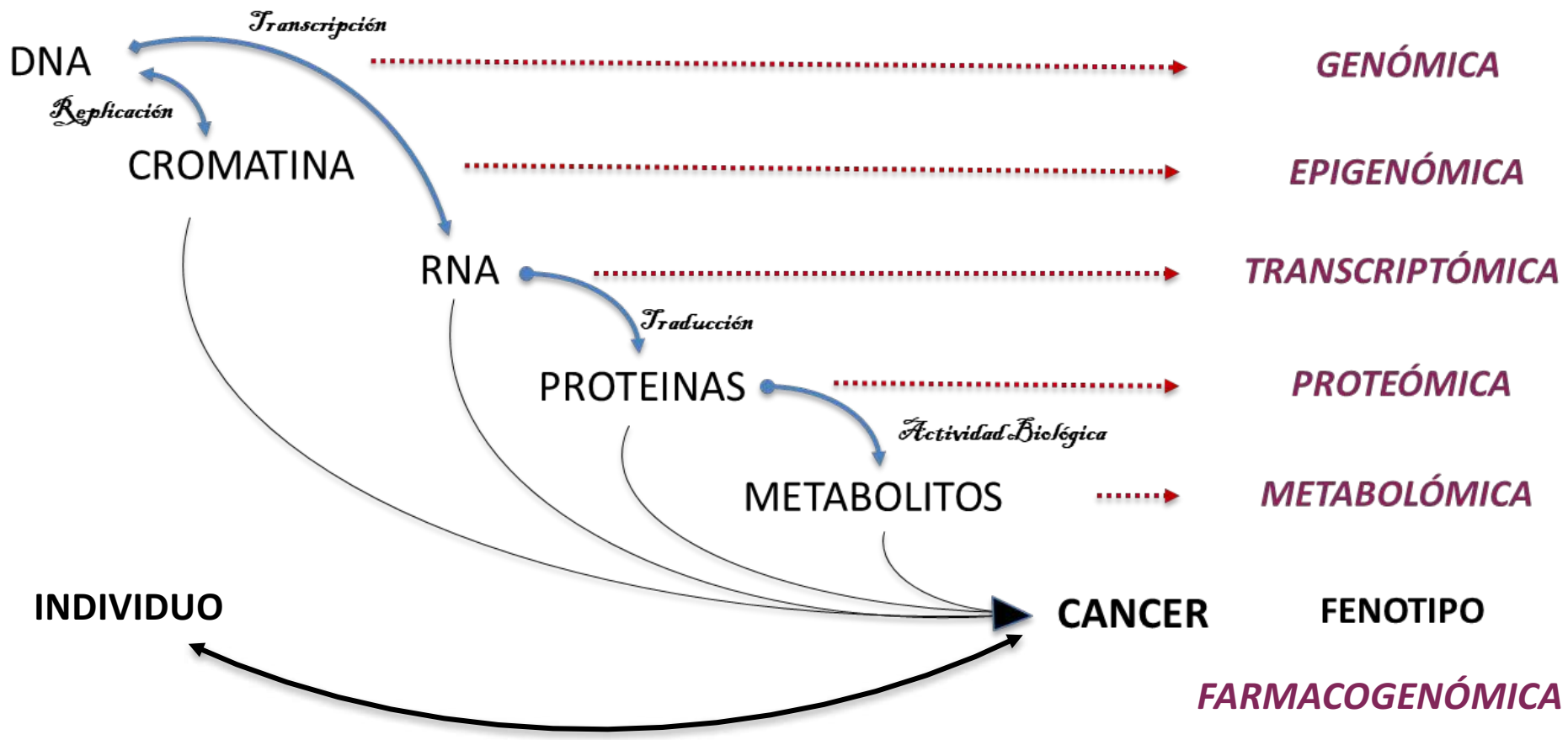
Cáncer: Alteraciones Genómicas

Encontramos alteraciones en la expresión genómica de varios tipos; las más frecuentes son las mutaciones (cambios en un único o pequeño número de pares de bases). Otras: reordenamientos, hipermetilaciones, silenciamientos, etc.

Tipos de alteración:

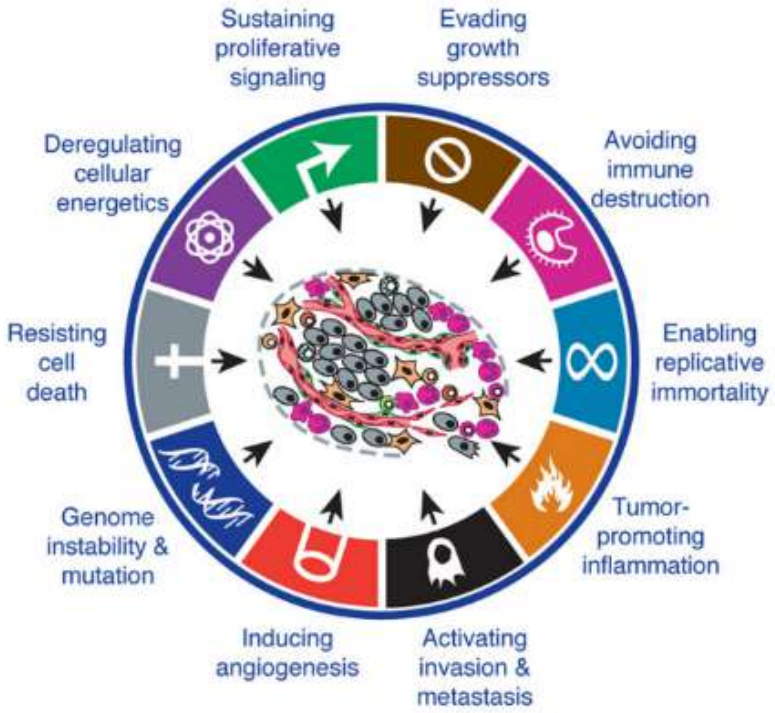
- **Alteración - Mutación conductora (*driver*)**: Confiere a una célula una ventaja fundamental para su transformación neoplásica
  - **Mutación accionable**: Aquella que además tiene un abordaje de tratamiento (mutaciones diana)
- **Alteración - Mutación pasajera**: No confiere ninguna ventaja añadida sea la célula normal o maligna. Característicamente en las células tumorales estas mutaciones están muy presentes

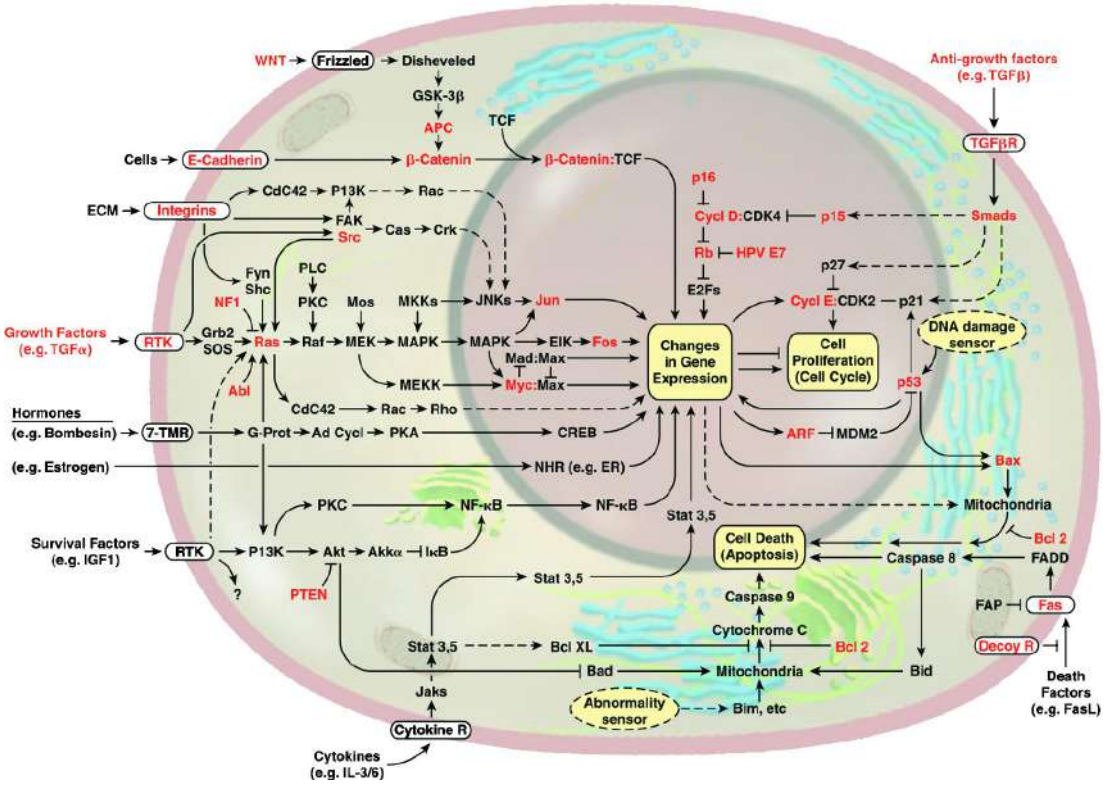
Cáncer: Cadena de mecanismos biológicos



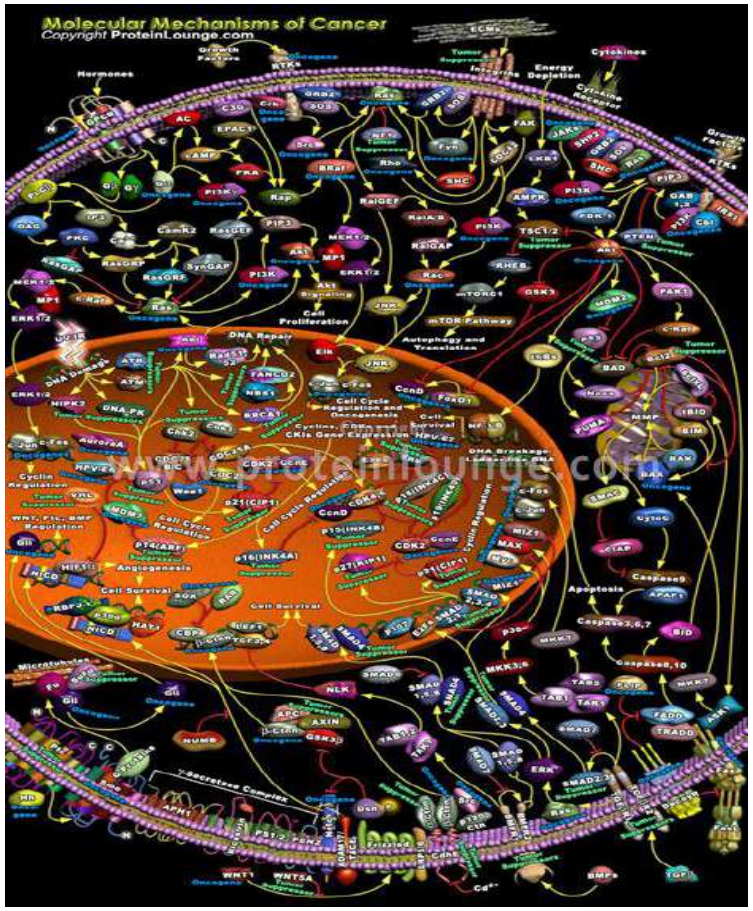
Cáncer
Conceptos Básicos

Reduccionismo en Cáncer: Forma de clasificar sistemas complejos





Reduccionismo en Cáncer: Imposible integrar todos los mecanismos de forma congruente

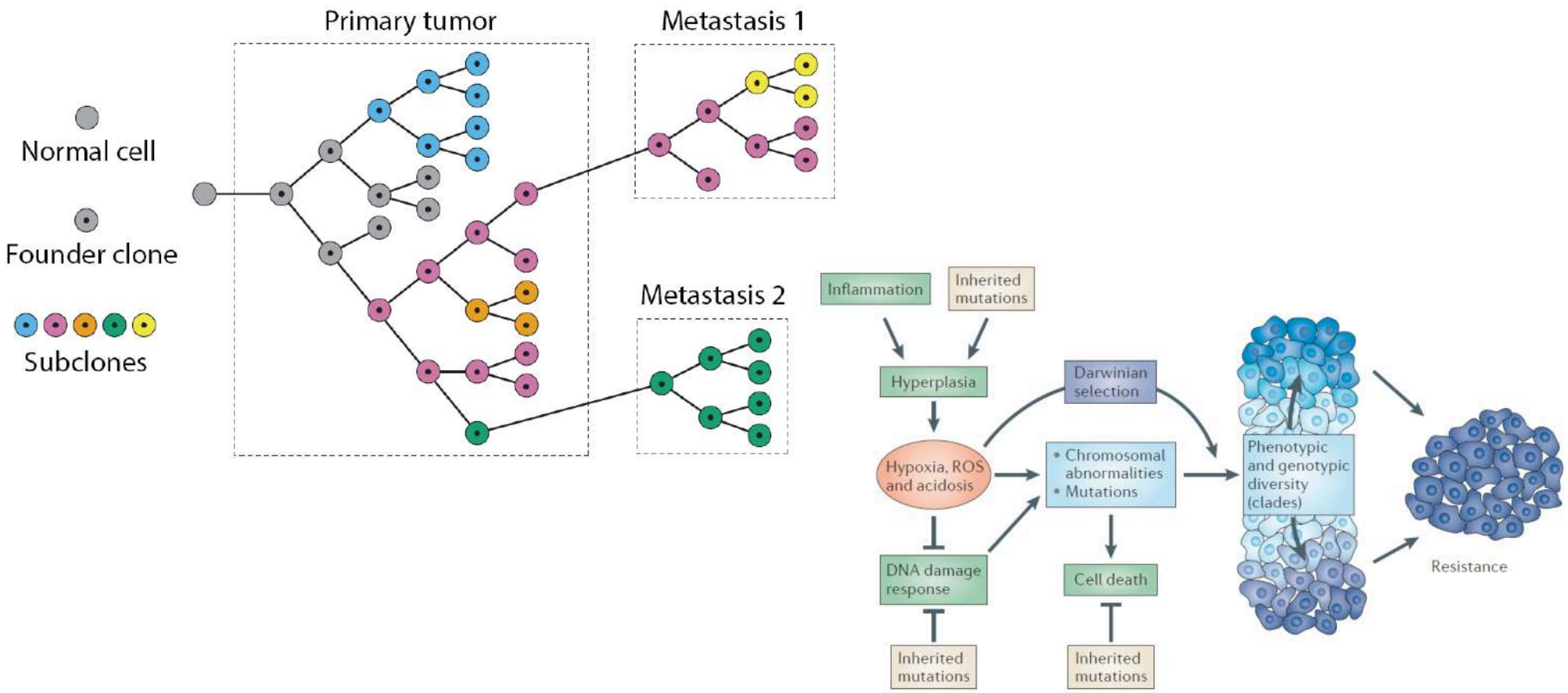


- En cada tumor varias rutas (driver-mutations) están necesariamente afectadas
- El tumor se verá influenciado por el huésped
  - Microambiente tumoral
  - Sistema inmune
  - Anoxia (oxigenación)
- Los tratamientos también inducirán cambios en el tumor y se ven alterados por el huésped (farmacogenómica)

Intrínsecamente todo complejo "tumor – huésped" es una enfermedad rara

Cáncer
Conceptos Básicos

Cáncer: Enfermedad con evolución Darwiniana
(fenómeno agravado por el huésped y tratamientos)



Evolución de la Medicina

PASADO	PRESENTE
Basada en Síntomas	Cohortes Estadística
Medicina intuitiva	Medicina Basada en la evidencia
Observación personal "arte"	Modelo Científico Ensayo Clínico

El reduccionismo como principio rector en medicina

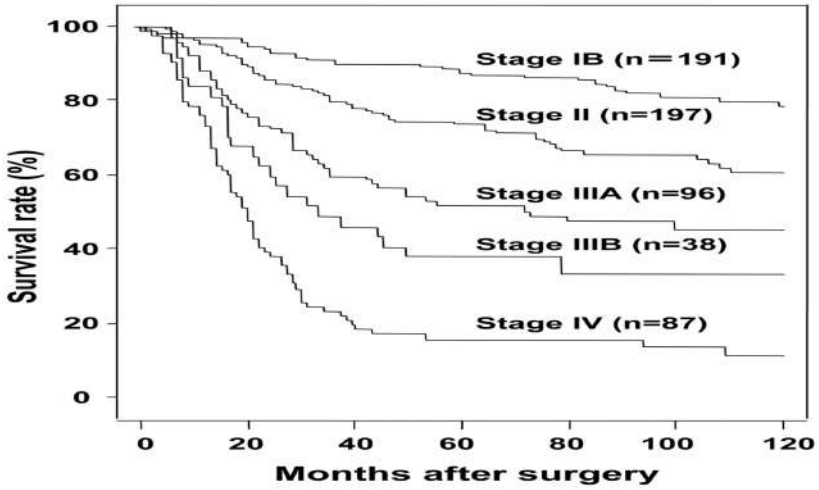
- El reduccionismo ha sido tremendamente útil en medicina; permitiendo organizar y clasificar todas las enfermedades, así como definir las distintas terapias.
- Muy eficaz en patologías “sencillas”:
  - Infecciones del tracto urológico / Apendicitis / fractura de cadera
- Menos efectivo cuando el acto de dividir un problema en sus partes conduce a la pérdida de información vital sobre el todo (sistemas complejos)
  - Cáncer / Diabetes / Alzheimer / Asma

Cáncer
Conceptos Básicos

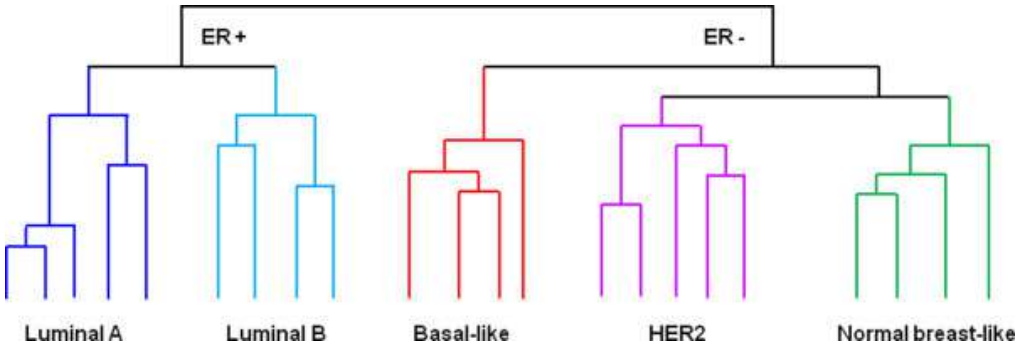
Clasificación Actual del Cáncer (Mama)

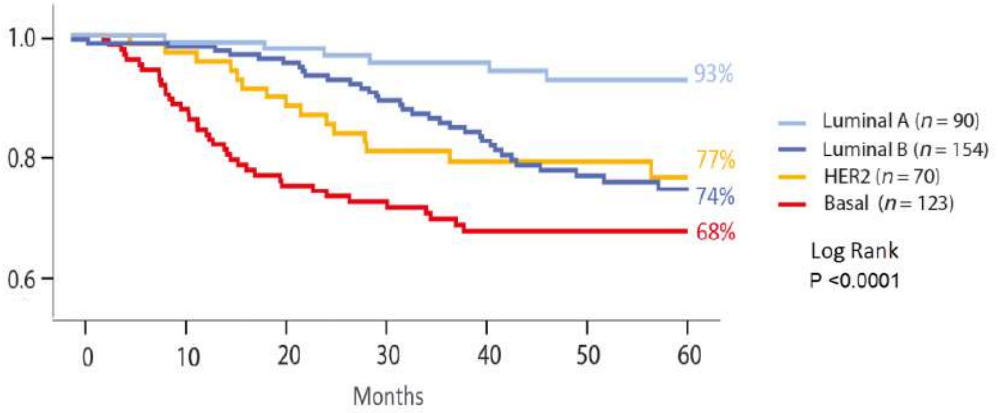
Anatómica: TNM

Tumor size **T**	Tumor size < 2 cm	Tumor size 2-5 cm	Tumor size > 5 cm	Tumor extends to skin or chest wall
Lymph Nodes **N**	**N0** No lymph node metastasis	**N1** Metastasis to ipsilateral, movable, axillary LNs	**N2** Metastasis to ipsilateral fixed axillary, or IM LNs	**N3** Metastasis to infraclavicular/ supraclavicular LN, or to axillary and IM LNs
Metastasis **M**	**M0** No distant metastasis	**M1** Distant metastasis	LNs= Lymph Nodes; IM= Internal Mammary	



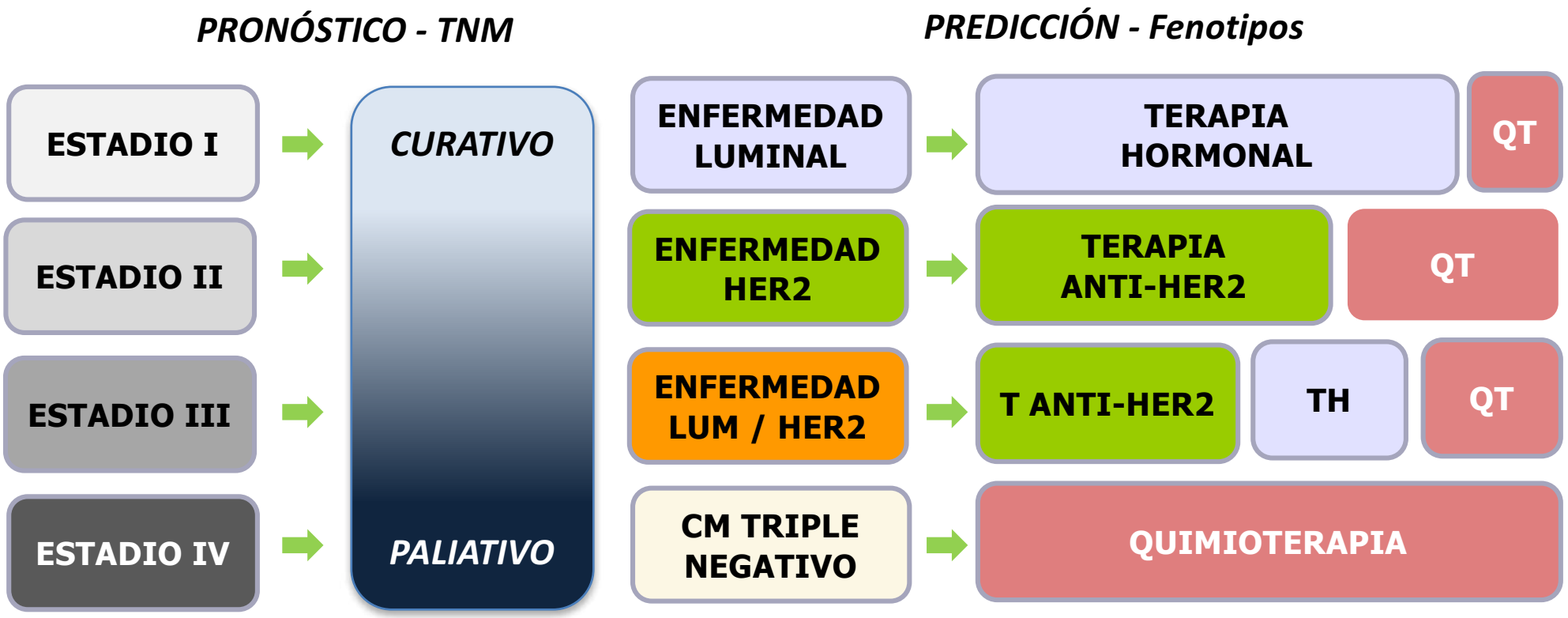
Molecular: Fenotipos





Cáncer
Conceptos Básicos

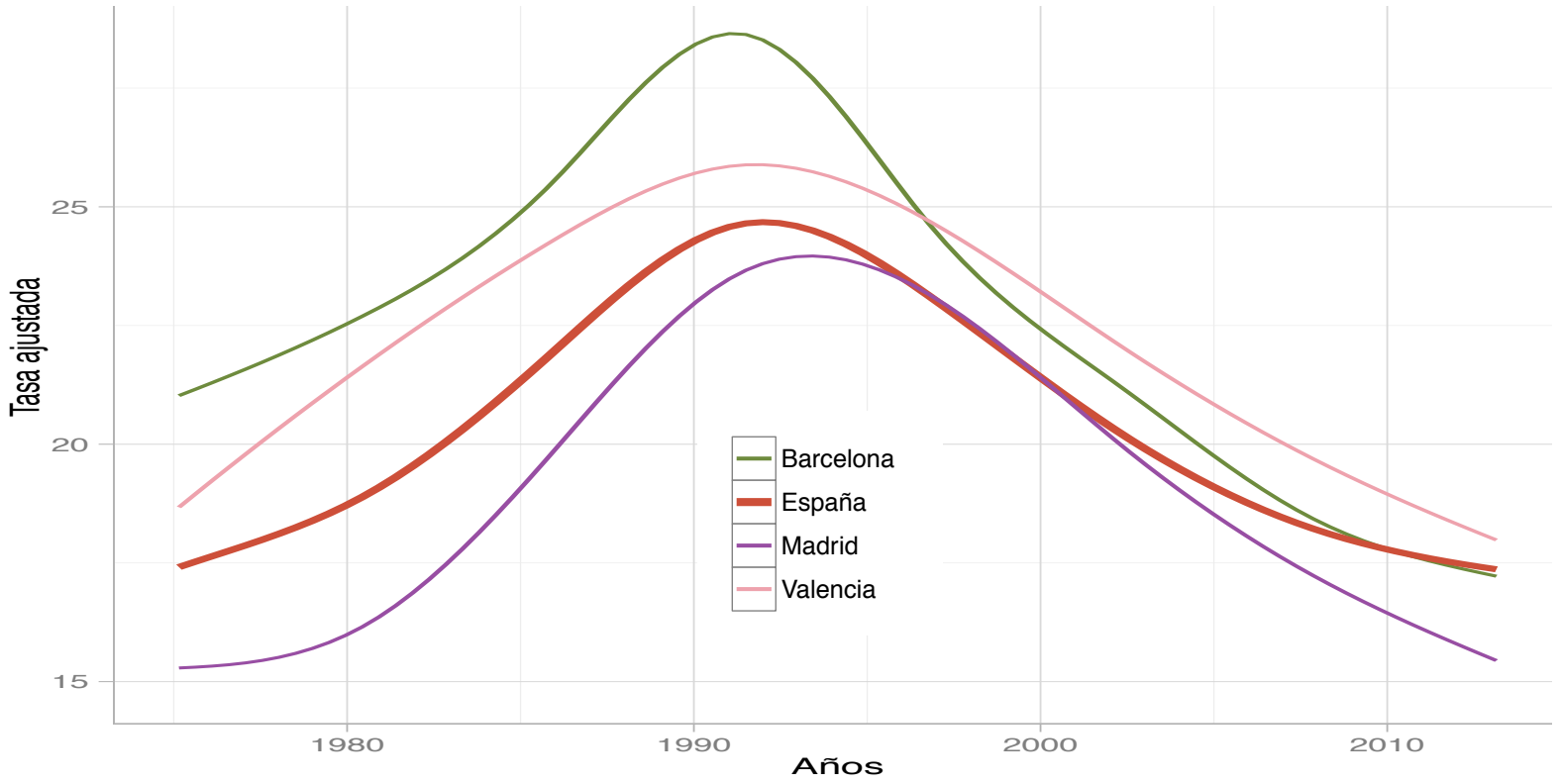
Cáncer de mama: Tratamientos ajustados a Marcadores Pronósticos y Predictivos



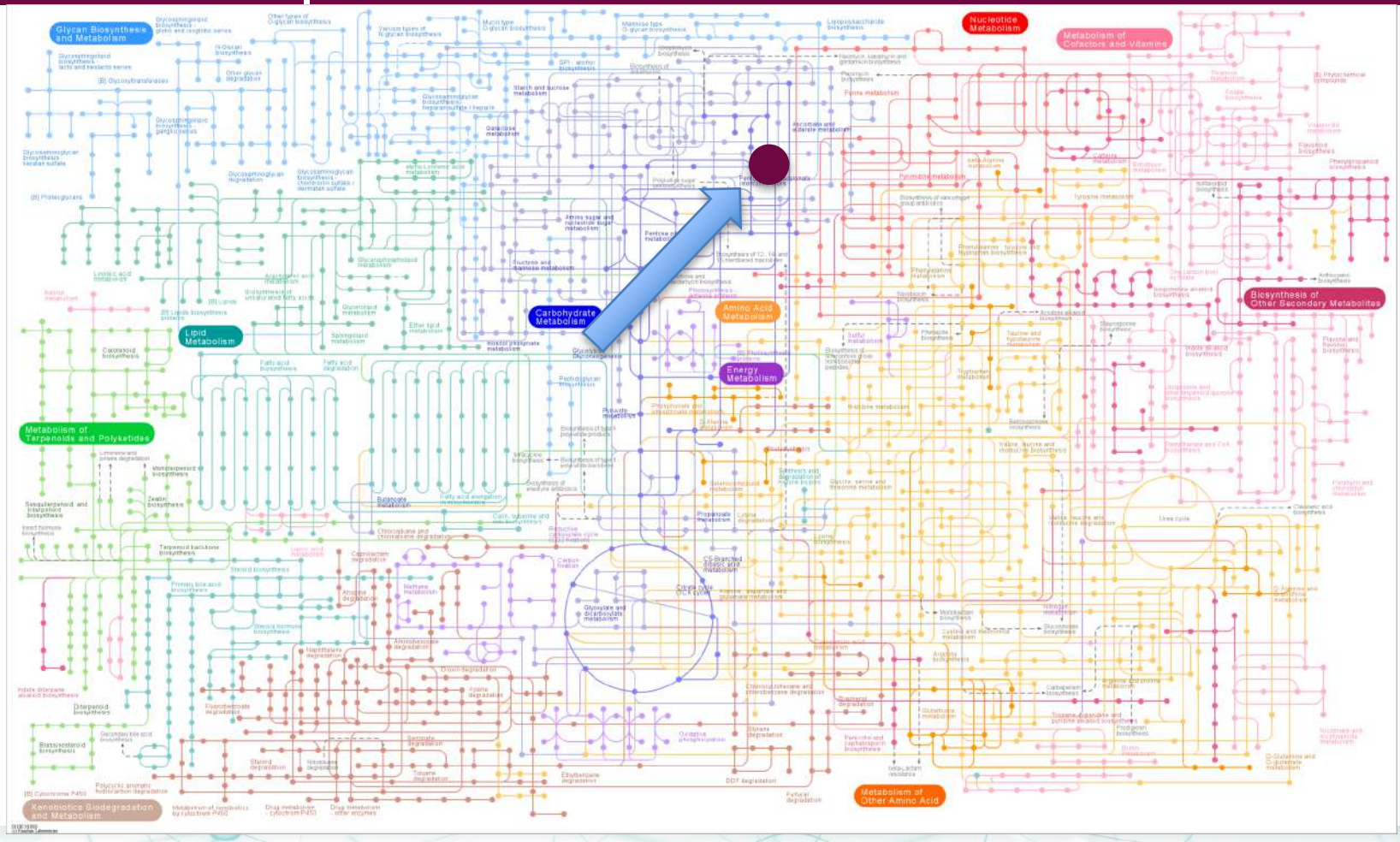
Cáncer de Mama
Conceptos Básicos

Cáncer de mama: Incremento de la supervivencia ligada a una mejor selección de tratamientos

Tasas Mortalidad por Cáncer de mama ajustada por 100,000 habitantes
Fuente: Instituto Salud Carlos III

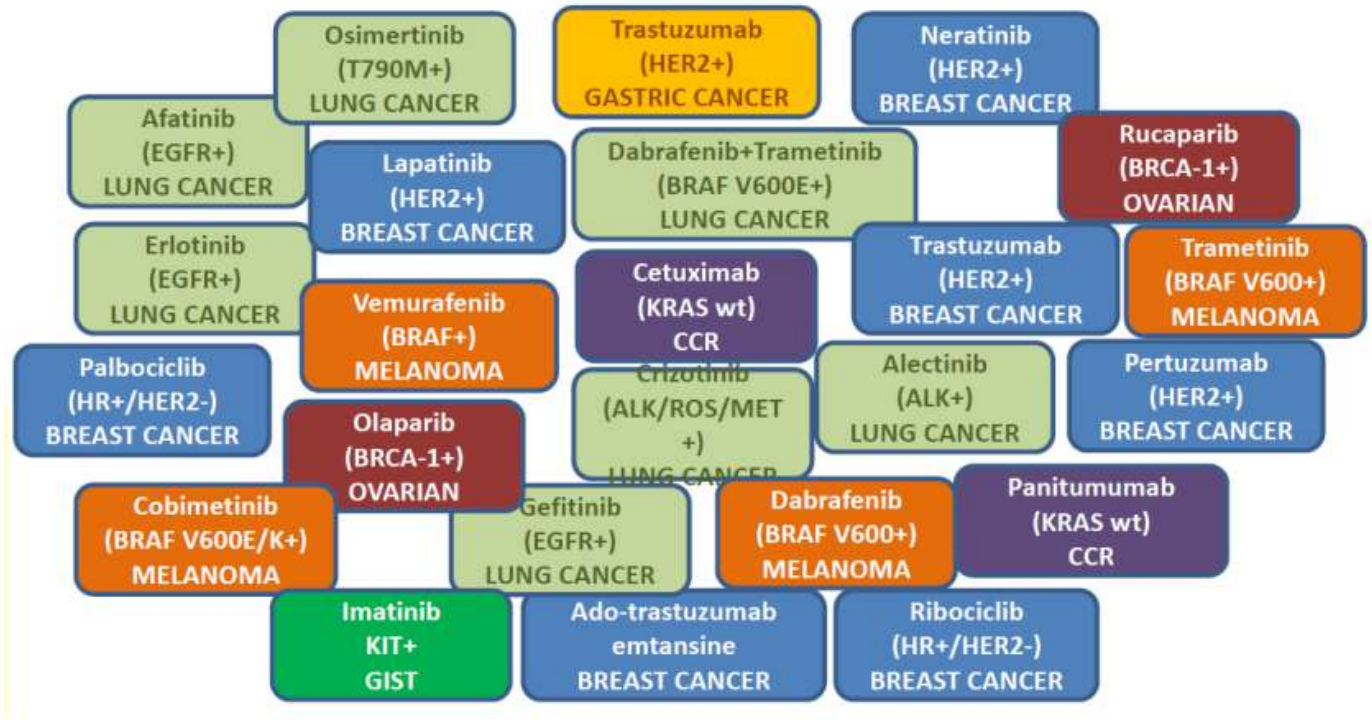


Genóma tumoral:
Búsqueda de mutaciones driver selectivas



Cáncer
Conceptos Básicos

Terapias dirigidas en Cáncer
Base de los Fármacos Aprobados

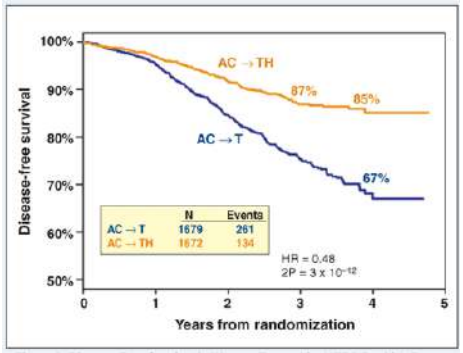


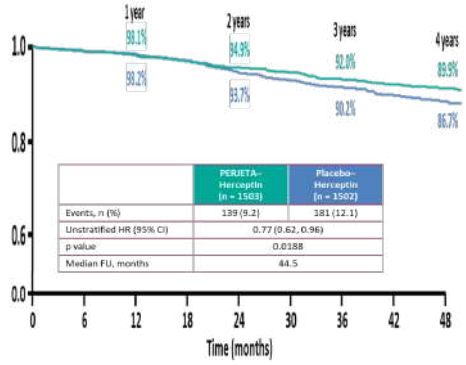
Cáncer de Mama	
Trastuzumab	HER2[+]
Pertuzumab	HER2[+]
Lapatinib	HER2[+]
TDM1	HER2[+]
Palbociclib	RE[+]
Ribociclib	RE[+]
Everolimus	RE[+]
Olaparib	BRCA1/2
Abemaciclib	RE[+]
Alpelisib	PI3K[+]
DS8201	HER2[+]

Cáncer
Conceptos Básicos

Mejoría de la supervivencia - Cáncer de mama Fenotipo HER2[+] y terapias dirigidas

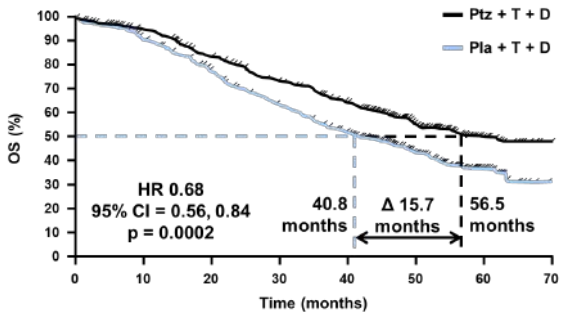
ENFERMEDAD PRECOZ (ESTADIOS I – III)





Supervivencia a 10 años			
Estadio	**I**	**II**	**III**
2001	90%	65%	45%
2015	97%	85%	72%

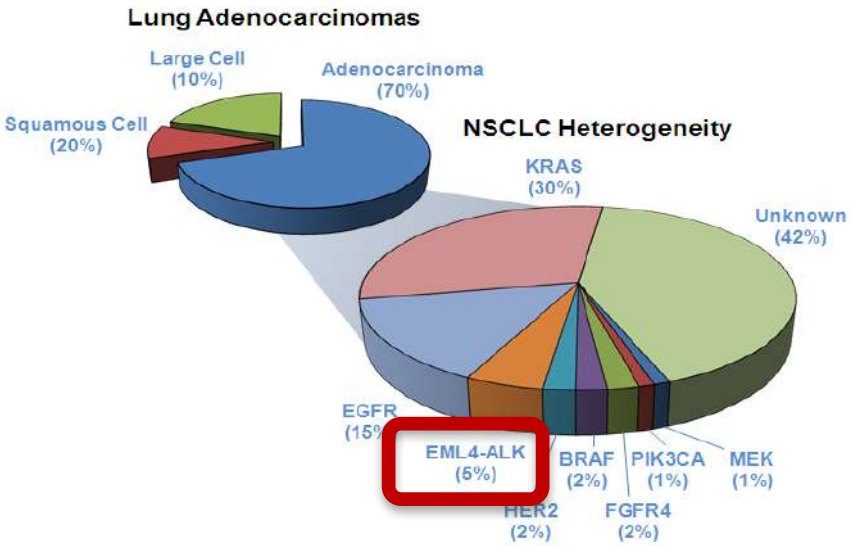
ENFERMEDAD AVANZADA (ESTADIOS IV)

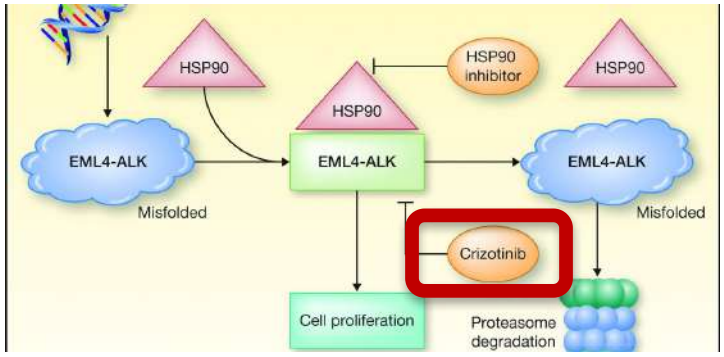


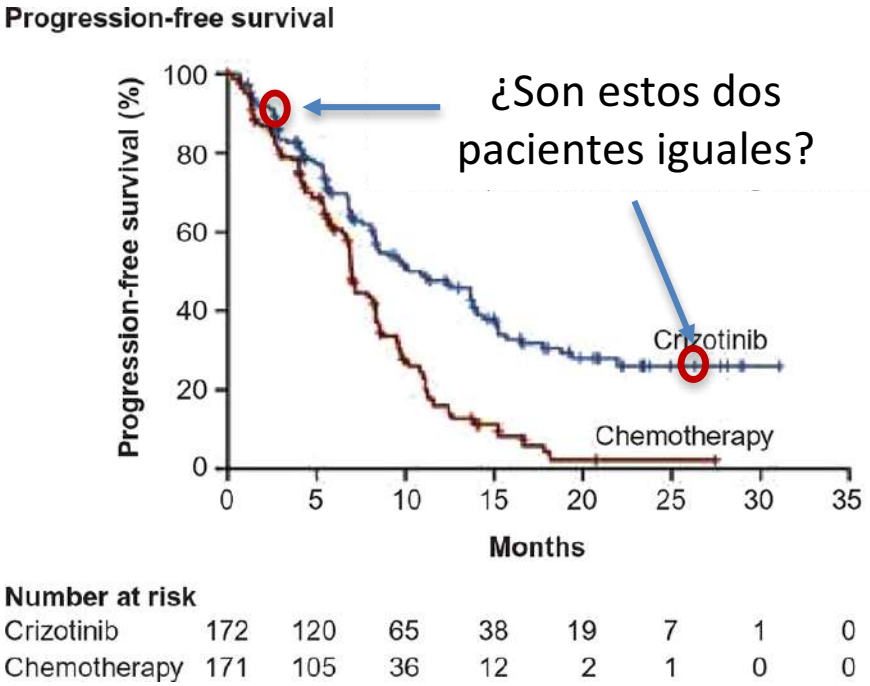
Expectativa de Supervivencia		
	Terapia dirigida	meses
2001	-	18
2005	Trastu (T)	31
2012	T + Pertu (P)	56
2018 (?)	T + P + TDM1 +	> 70

Cáncer
Conceptos Básicos

Mutaciones de ALK y Crizotinib (Inhibidor ALK) en Cáncer de Pulmón







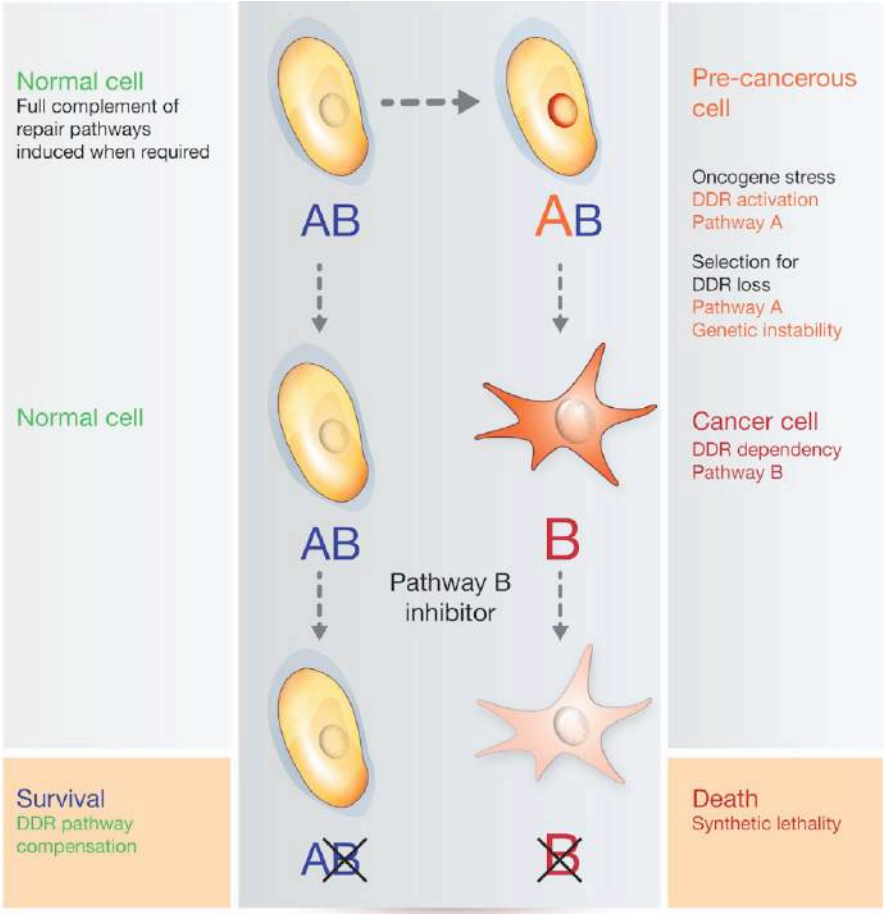
¿Es esto medicina de precisión o profundizamos en la “medicina reduccionista”?

Cáncer
Conceptos Básicos

Mutaciones de BRCA1/2 e Inhibidores de PARP: Concepto de Letalidad sintética

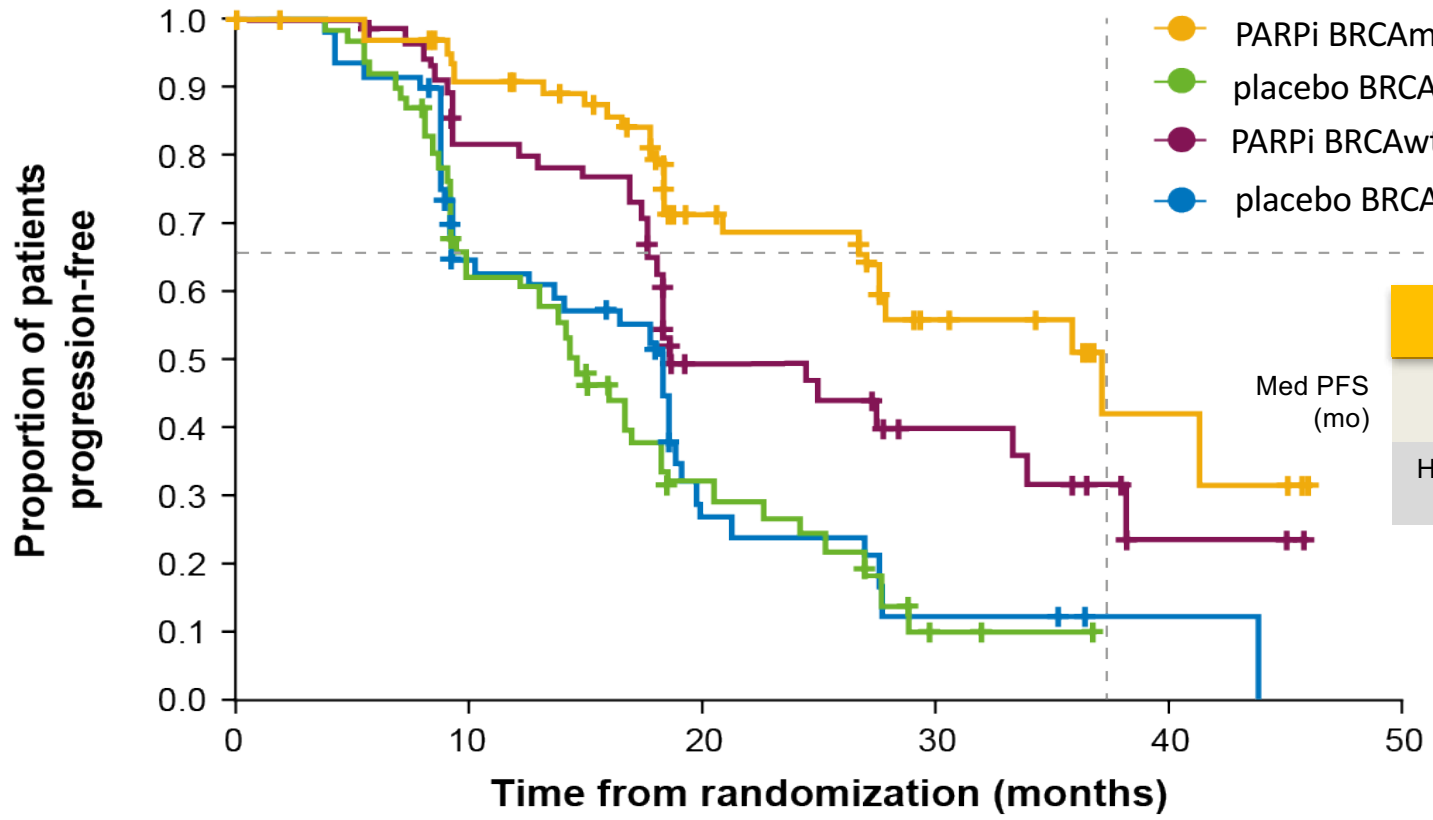
- Dos mecanismos globales de reparación del DNA: BRCA y PARP
- Existen tumores con alteración de uno de los mecanismos (mutación de BRCA): El tumor se altera por la perdida de BRCA pero subsiste gracias a PARP
- Si bloqueamos el segundo mecanismo (PARP) las células mueren (letalidad sintética)

Actualmente 4 fármacos en desarrollo frente a PARP



Cáncer
Conceptos Básicos

Olaparib (Inhibidor PARP) en Cáncer de Ovario en función de mutaciones de BRCA

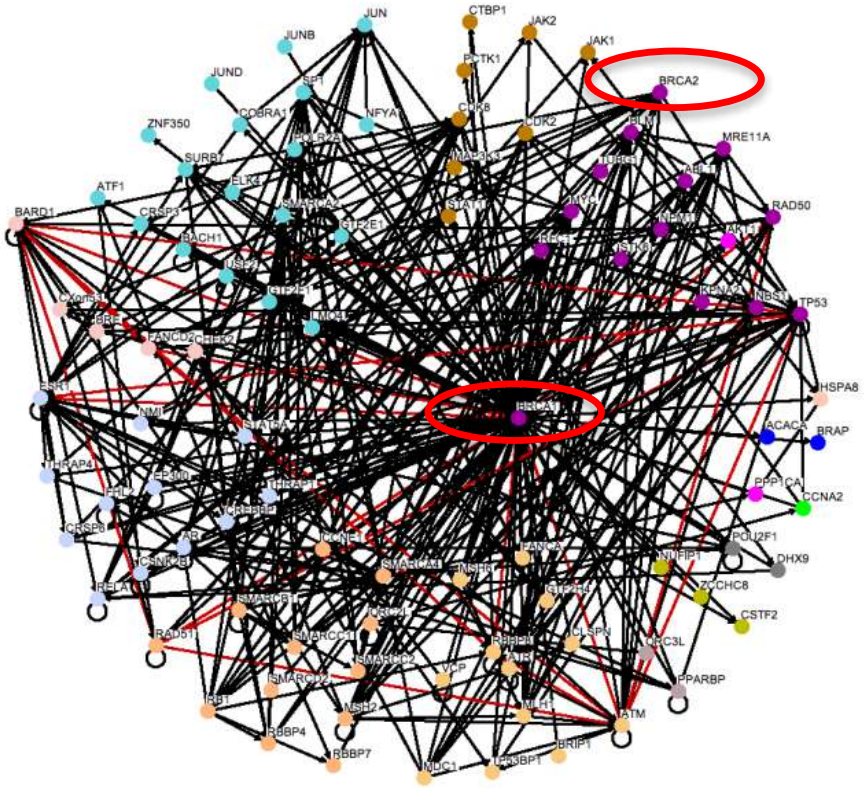


	*BRCA*m (n=136)		*BRCA*wt (n=118)	
Med PFS (mo)	11.2	4.3	7.4	5.5
	HR 0.18 (95% CI 0.10-0.31) *P*<0.0001		HR 0.54 (95% CI 0.34-0.85) *P*=0.0075	

*BRCA*m, *BRCA* mutation; *BRCA*wt, *BRCA* wild type; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival

Ledermann JA *et al. Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852–861

Mapa de las interacciones moleculares de BRCA1-2



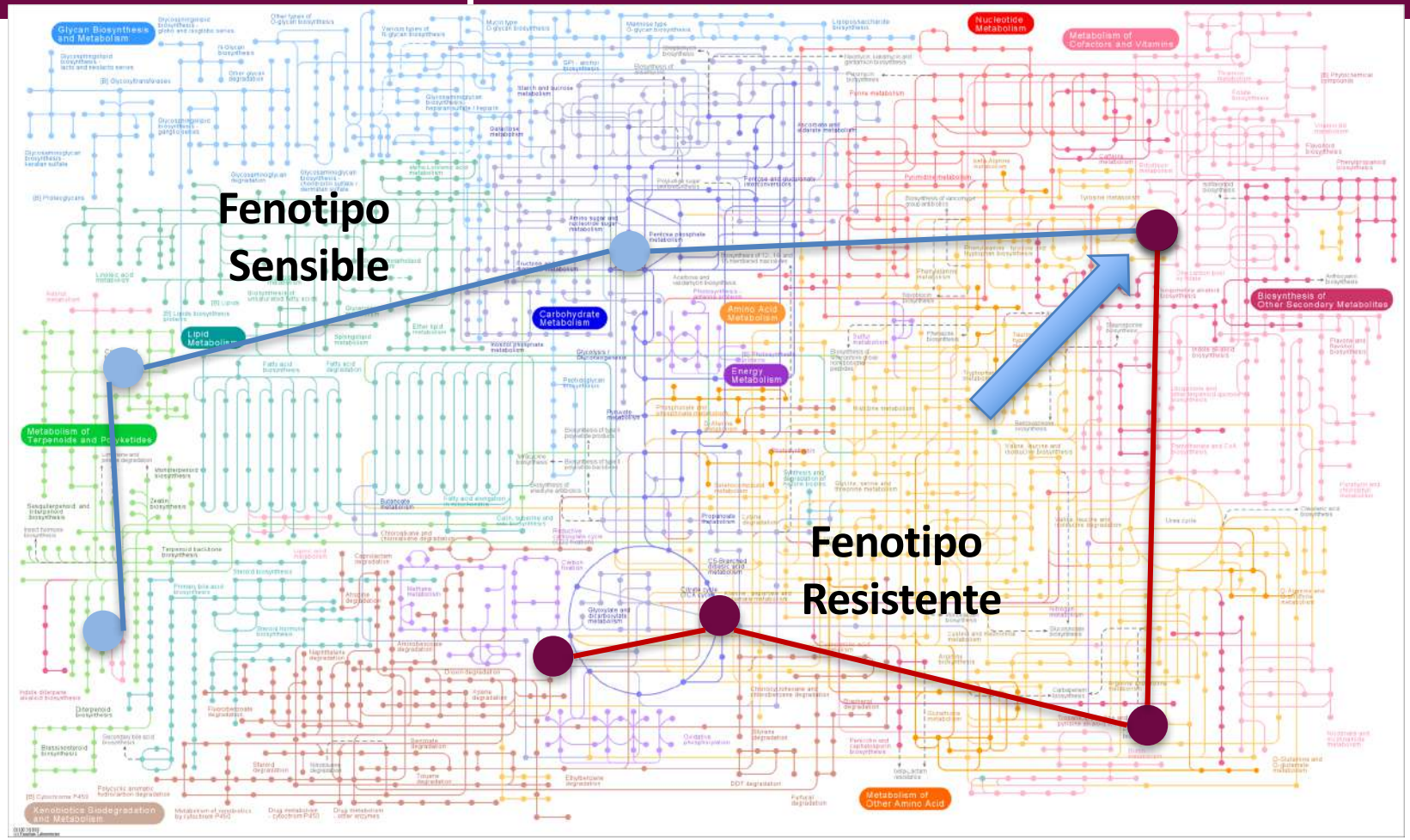
OSPREY: software platform for visualization and manipulation of complex interaction networks

Más de 90 genes están implicados en mecanismos de reparación del DNA; BRCA es tan solo un mecanismo finalista.

Las mutaciones especificas de BRCA1-2 solo detectan una proporción de los tumores con mecanismos de reparación del DNA alterados.

- ✓ ¿Cómo podemos mejorar el poder de predicción en la sensibilidad a inhibidores de PARP?
- ✓ ¿Qué peso especifico tiene cada uno de los genes implicados?

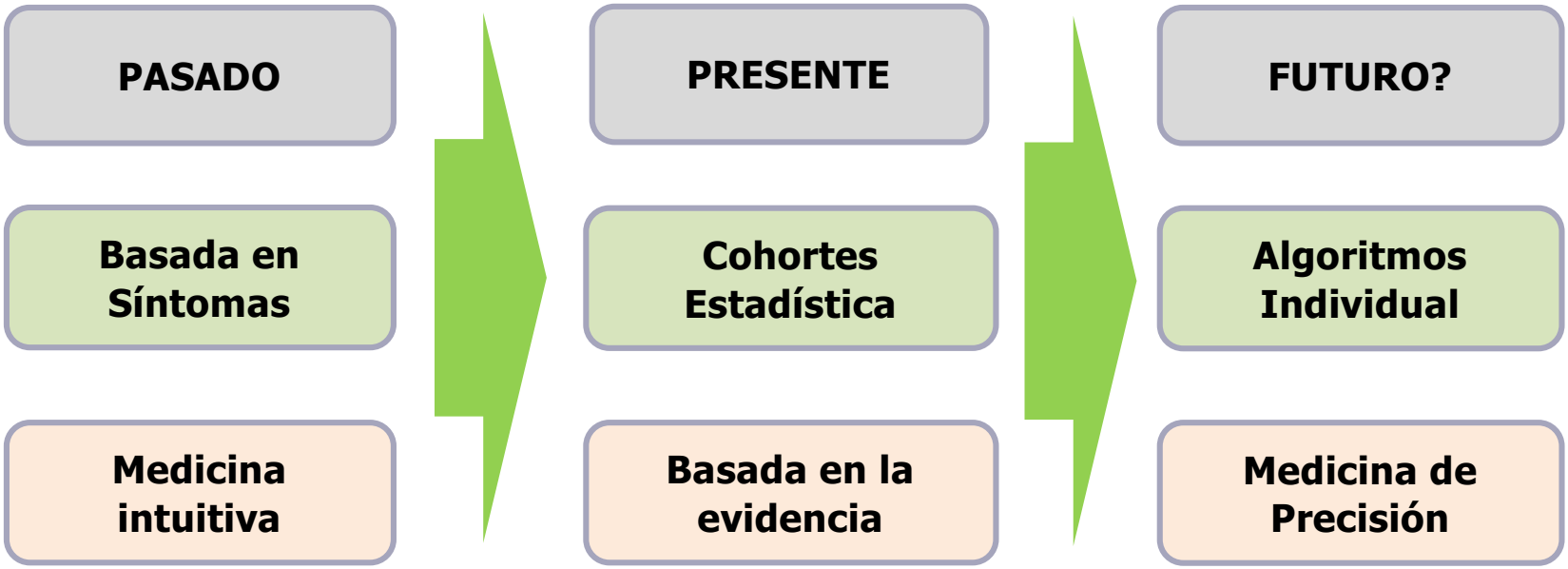
Las limitaciones del sistema actual
La mutación selectiva es insuficiente



Fenómenos de sensibilidad o resistencia gobernados por patrones moleculares

Cada tumor es molecularmente único

Evolución de la Medicina
El futuro inmediato



Cambio en el modelo de Sociedad

Empresas lideres por sectores económicos en España en 1980 y 2018

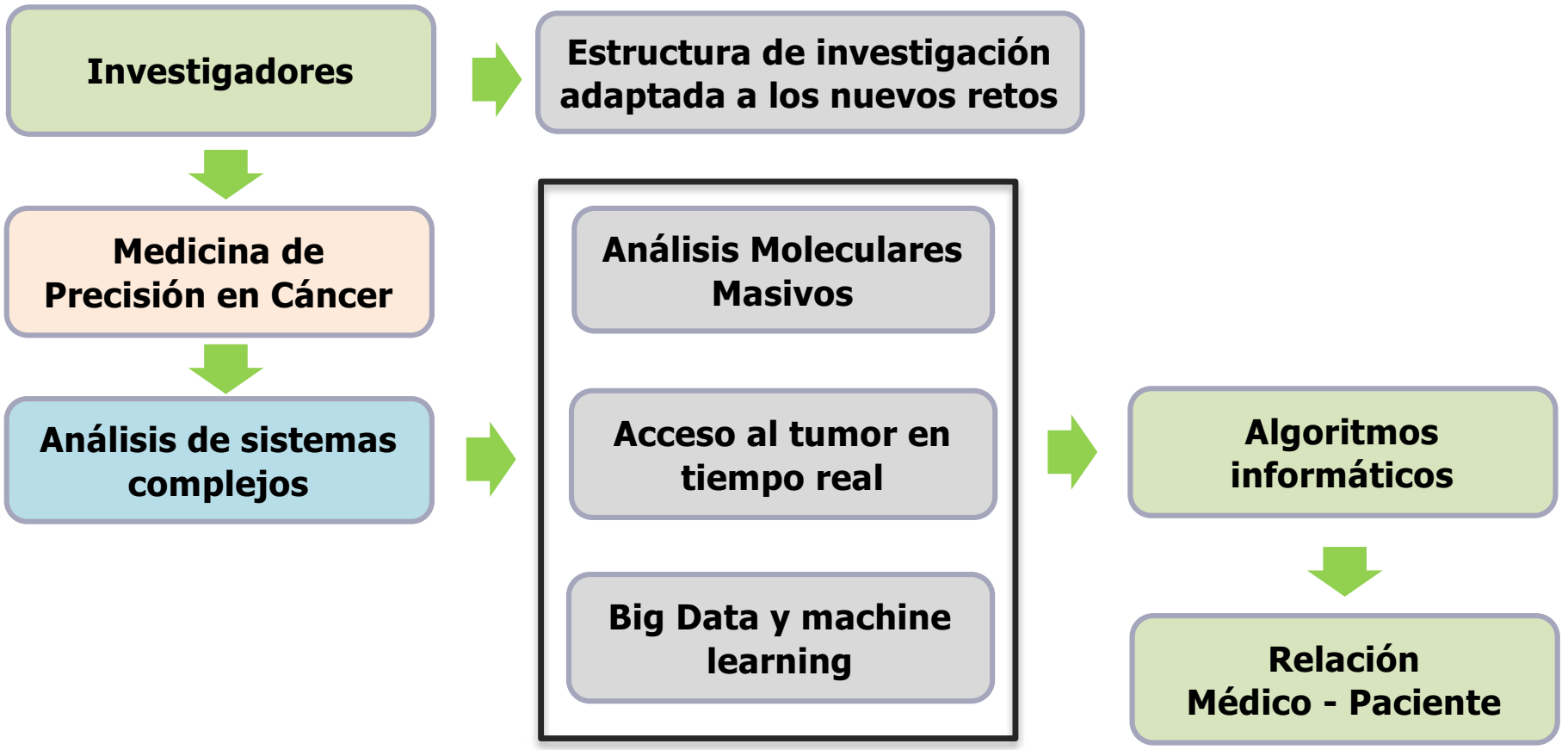
Ambito	1990	2018	Características
Hostelería	Melia	Trivago	No dispone de hoteles
Vivien			tos
Trans			ea
Trans			sporte
Cine			
Músi			
Comu			ucción
Telefonía	Telefónica	Skype – Wassup	No tienen red propia
Transacciones	B. Santander	Paypal	No tiene dinero físico
Comercio Minorista	El Corte Ingles	Amazon	No requiere de tiendas

Cambio en el modelo asistencial:

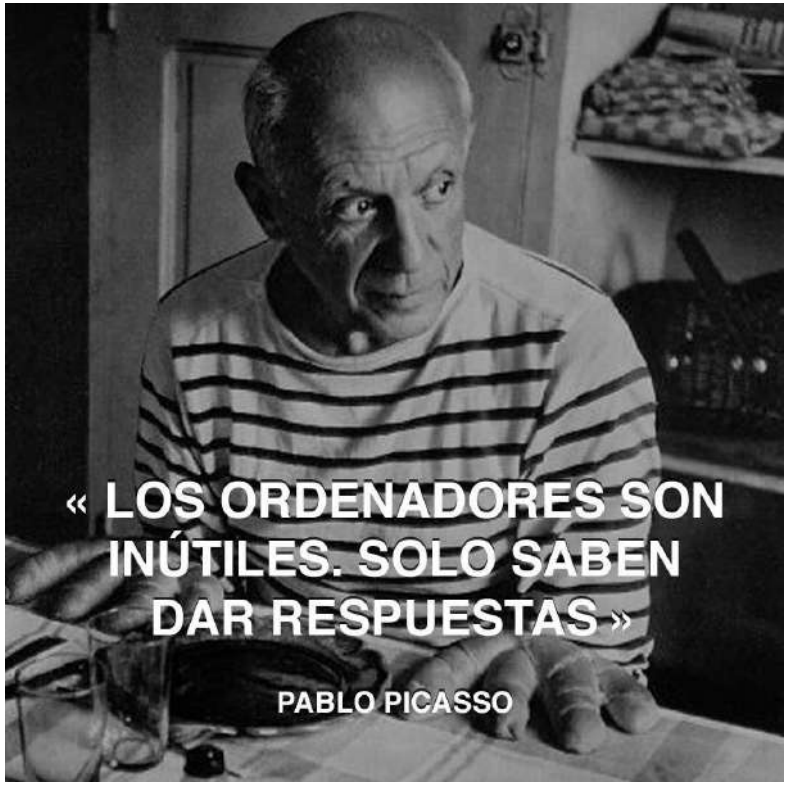
Gestión de la información y

Empoderamiento del paciente

Evolución de la Oncología Médica



Pensamiento científico moderno



Cambio de Modelo de Investigación

Investigación Clínica en Europa y US
Grupos Cooperativos

"Origen: generar estructura de investigación en una patología concreta"

- Origen años 80 – 90 ante la ausencia de interés de los propios centros
- Dimensión nacional
- Patología de interés muy bien definida
- Conocimiento científico adecuado a las necesidades clínicas
- Implementar estructura adecuada - básica a operacional (CRO)
- Gestión científica por juntas y comités
- Investigadores involucrados en la negociación
- Ejemplos en España: SOLTI, GEICAM, GECP, TTD, etc.
- Liderazgo científico es España hasta 2010

Cambio de Modelo de Investigación

Investigación Clínica
Limitaciones de los Grupos Cooperativos

- El grupo gestiona la idea – desaparece el concepto de liderazgo científico
- Cobra valor el "volumen de pacientes" – liderazgo por reclutamiento
- Tiempos inadecuados (discusión del concepto en comités) – diseño perfecto
- Gestión total de la investigación – estructura de CRO
- Limitadas a nivel regional – nacional, o consorcios internacionales (BIG, EORTC…)

Desde 2005: Redefinición global de la industria farmacéutica (comercial / científica)

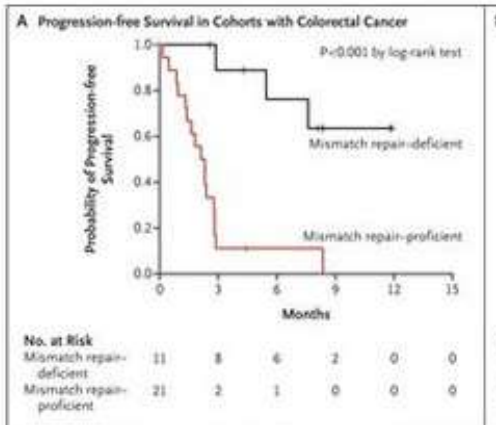
- ➢ Incremento significativo de recursos en investigación, pero
- ➢ Negociación a nivel central (competitivo e internacional)
- ➢ Preferencia por respuestas a problemas globales (no locales)

Cambio de Modelo de Investigación

Terapias definidas por características moleculares frente a la concepción clásica órgano-especifica

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature



Biomarkers:

microsatellite instability-high (MSI-H) or

mismatch repair deficient (dMMR)

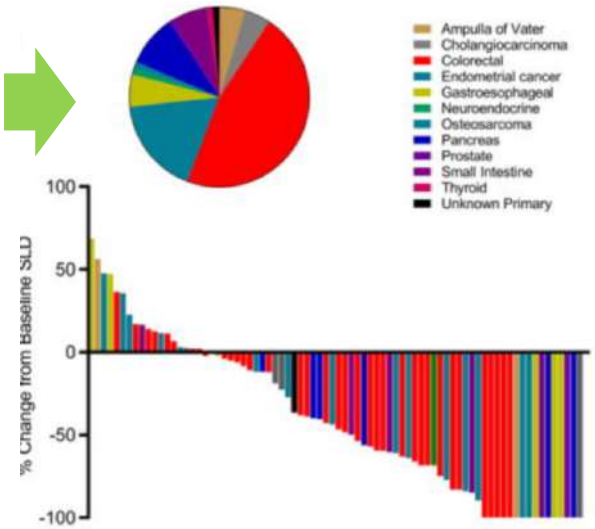


Table 1 | **Selected tissue-agnostic drugs in clinical development**

Agent	Company	Target	Indication
Pembrolizumab	Merck & Co.	PD1	MSI-H (MMR-deficient) solid tumours
Larotrectinib	Loxo Oncology, Bayer	TRK	Solid tumours with NTRK fusions
Entrectinib	Ignyta, Roche	TRK, ALK, ROS1	Solid tumours with NTRK fusions
Merestinib	Eli Lilly	MET, TRK	Solid tumours with NTRK rearrangements
Atezolizumab	Genentech/Roche	PDL1	Solid tumours with MSI-H, high mutation burden or alteration DNA proofreading genes
TPX-0005	TP Therapeutics	TRK, ALK, ROS1	Solid tumours with NTRK, ALK and ROS1 rearrangements
LOXO-195	Loxo Oncology	TRK	Solid tumours with NTRK fusions, including those resistant to larotrectinib
LOXO-292	Loxo Oncology	RET	Solid tumours with RET rearrangements
RXDX-105	Ignyta, Roche	RET	Solid tumours with RET fusions
LY3300054	Eli Lilly	PDL1	Monotherapy in MSI-H solid tumours; various combination cri
PLX8394	Plexxikon/Daiichi Sankyo	Mutant BRAF and wild-type CRAF	Solid tumours with BRAF mutation
PLX9486	Plexxikon	KIT	Solid tumours with KIT mutations

Le DT, NEJM 2015

Le DT, Science 2017

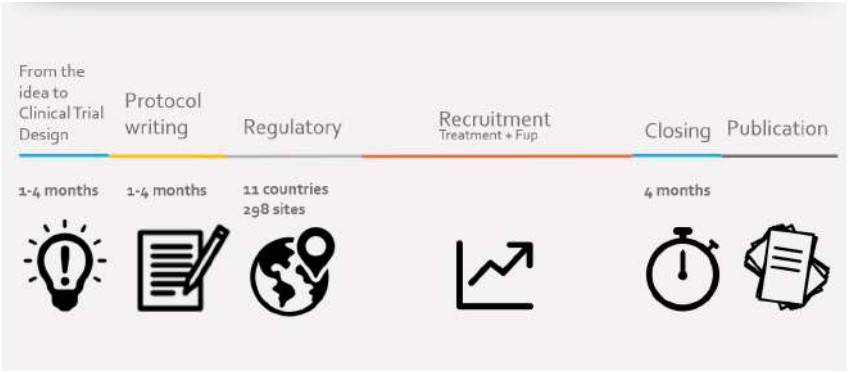
Garber L. *Nature reviews Drug Discovery 2018*

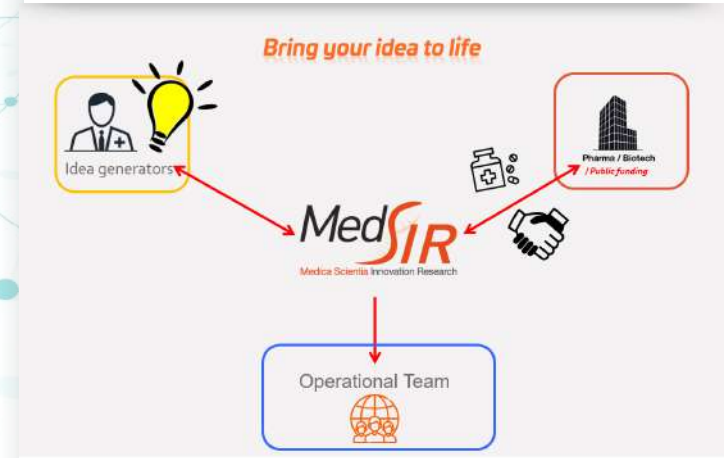
Cambio de Modelo de Investigación

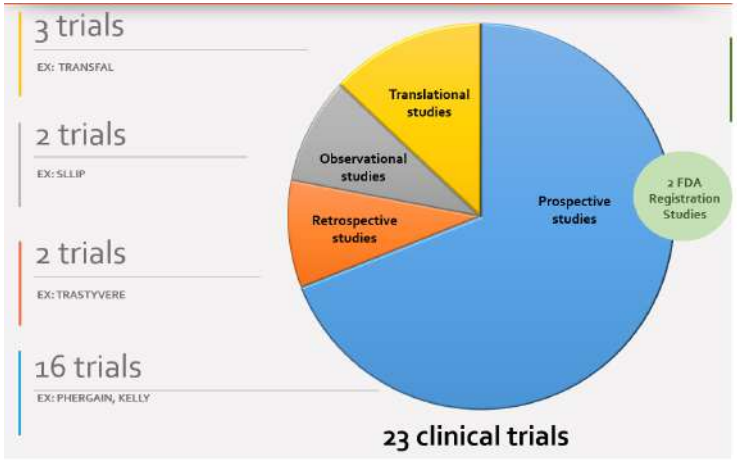
Nuevos Modelos de Investigación

Founded in April 2012
in Barcelona, Spain

Core business is the creation of strategic ideas for clinical development in Oncology...







Cambio de Modelo de Investigación

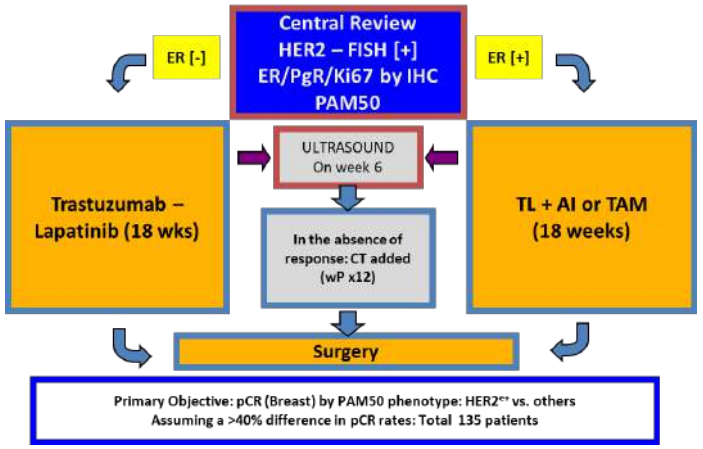
Nuevos Modelos de Investigación

30.000.000 € en proyectos en 5 años

Colaboraciones con laboratorios básicos – traslacionales en instituciones publicas (> 6.000.000 €)

- VHIO
- H. Ramon y Cajal
- H. La Paz
- Bath University
- Institut Curie
- Hospital del Mar
- Hospital Clinic Barcelona
- H.Arnau de Vilanova, Valencia
- Vanderbilt University
- M.D. Anderson Cancer Center

HER2: Utilidad de la plataforma PAM50
Estudio PAMELA: Trastuzumab & lapatinib



Overall Intrinsic Subtypes

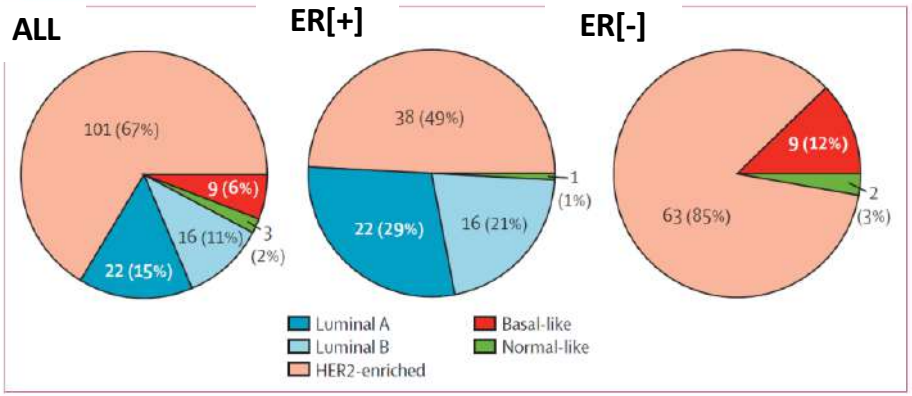
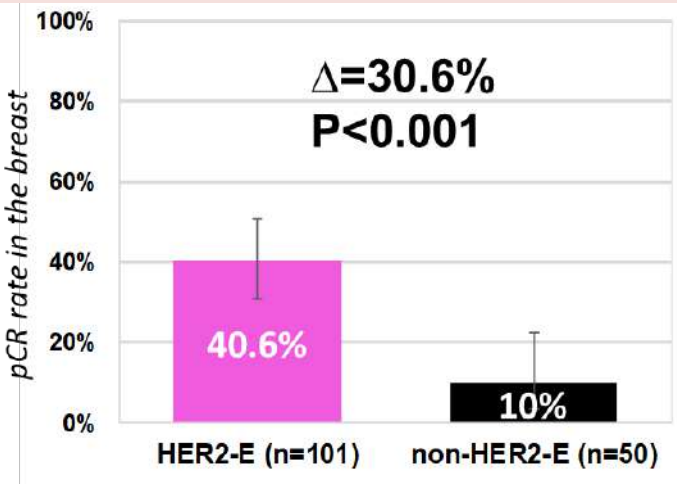


Figure 2: Distribution of intrinsic molecular subtypes at baseline
(A) All patients (n=151). (B) Patients with hormone receptor-positive disease (n=77). (C) Patients with hormone receptor-negative disease (n=74).

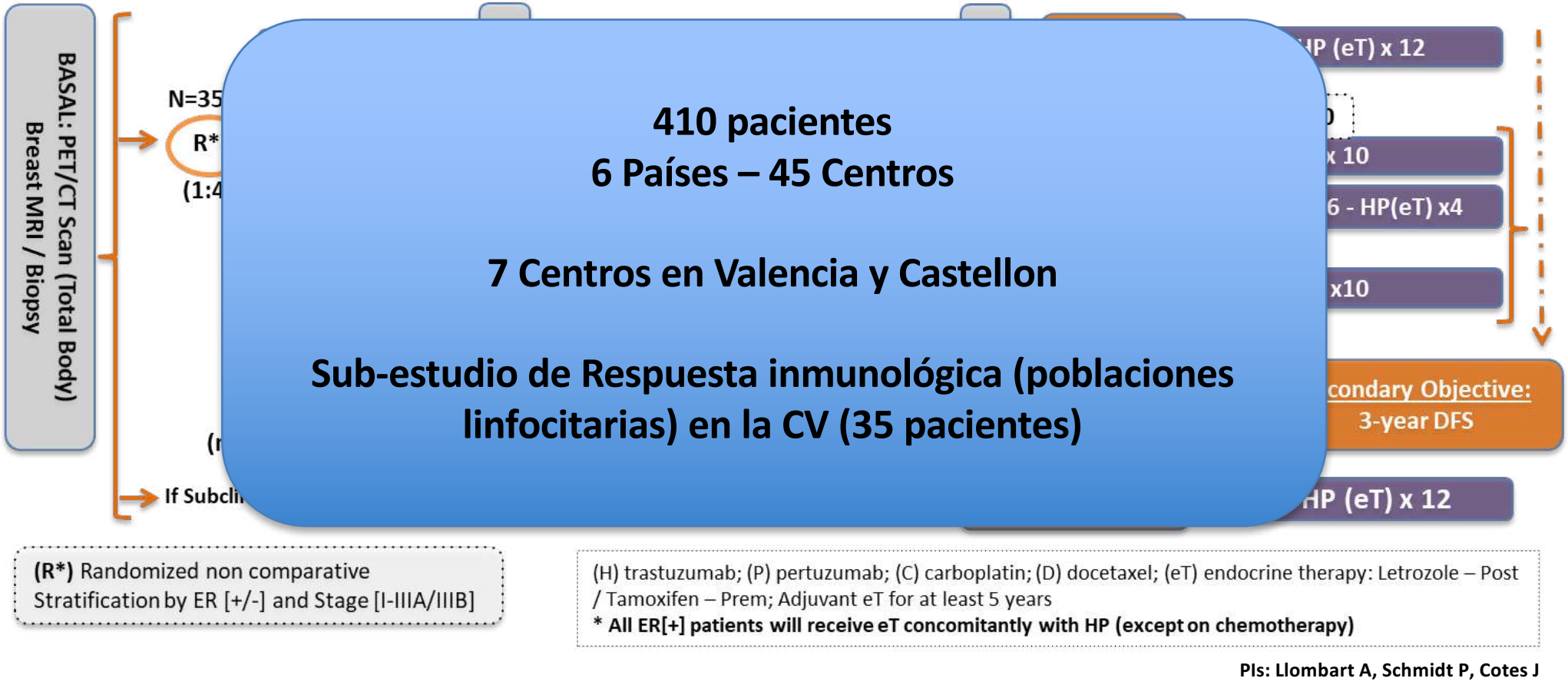
	Nº	pCR	%
Total	151	46	30% (23-39)
Luminal A	22	0	0%
Luminal B	16	2	13% (4-36)
HER2-enriched	101	41	41% (31-51)
Basal-like	9	1	11% (2-44)
Normal-like	3	2	67% (21-94)

Table 2: Pathological complete response at the time of surgery, by intrinsic molecular subtype assessed at baseline



Llombart A *et al. Lancet Oncol* 2017

RCp guiada por PET-SCAN
PHERGAIN study: Trastuz. & pertuzumab



(R*) Randomized non comparative
Stratification by ER [+/-] and Stage [I-IIIA/IIIB]

(H) trastuzumab; (P) pertuzumab; (C) carboplatin; (D) docetaxel; (eT) endocrine therapy: Letrozole – Post / Tamoxifen – Prem; Adjuvant eT for at least 5 years
*** All ER[+] patients will receive eT concomitantly with HP (except on chemotherapy)**

PIs: Llombart A, Schmidt P, Cotes J

III. Aplicaciones de Big Data

Watson is a Cognitive System

- Analyses human language to identify inferences between text passages
- Can demonstrate human-like accuracy
- Performs at speeds far faster, and at a scale far bigger, than a human

Big Data & Analytics

Watson Decision Advisor helping oncologists treat cancer

Attacking the cause of ¼ of deaths

Clinical Topics / Oncology

IBM's Watson Expands Access to Precision Medicine for Veterans With Cancer

By U.S. Medicine October 12, 2016

Business problem:
Need better individualized cancer treatment plans

BIG DATA

El 'big data' y la IA se unen en Savana: la red médica mundial solidaria

El objetivo de sus creadores es ponerla a disposición de aquellos facultativos que prestan servicio en lugares desfavorecidos y aislados, con difícil acceso al conocimiento médico

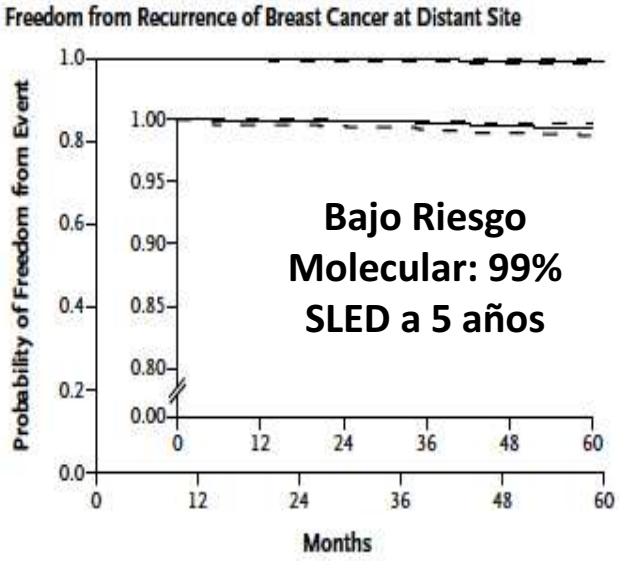
Nuevas Tecnologías

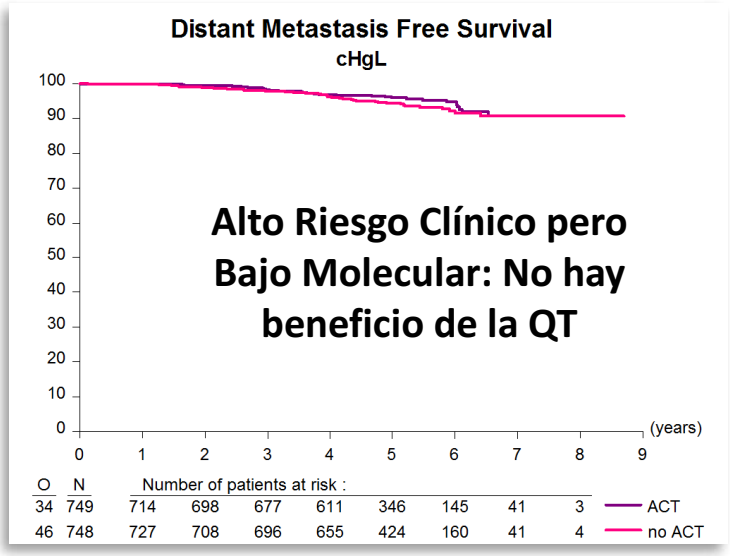
III. Machine Learning
Algoritmos presentes: Plataformas Moleculares

Oncotype Dx[1,2]	Endopredict[3]	PAM50[4]	Mammaprint[5]
16+5 genes	8 genes	50 genes	70 genes

Utiles en Ca Mama Luminal (RE[+], HER2[-]) estadios I - II

Valor Pronostico: Riesgo de recaida	Valor Predictivo: Beneficio de la Quimioterapia





III. Machine Learning
Plan Oncologico de acceso a Test Moleculares CV

Resultados con Mammaprint entre 2013 y 2015 (542 casos)

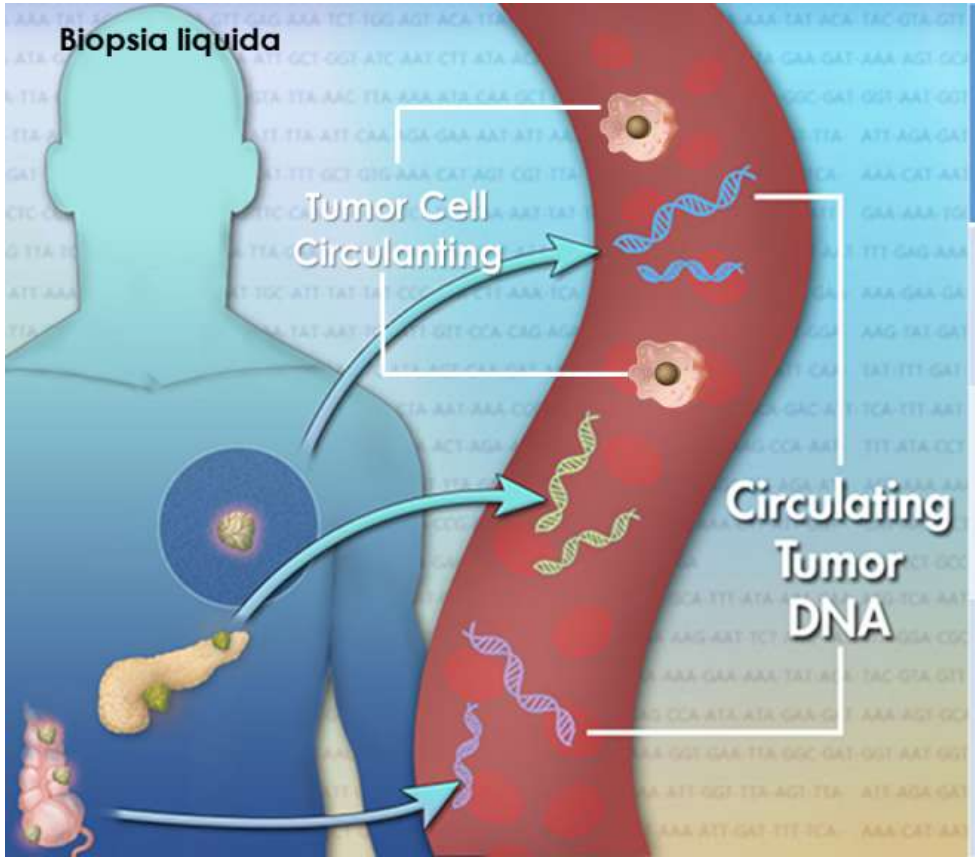
CRITERIO INICIAL	RESULTADO TEST	N (%)	QT	No QT
QT + HT 343 (63%)	ALTO RIESGO	130 (38%)	124	**216 (63%)**
	BAJO RIESGO	213 (62%)	3	
HT 199 (37%)	ALTO RIESGO	65 (33%)	**65 (33%)**	1
	BAJO RIESGO	134 (67%)		133
Total (542)			**192 (35%)**	**350 (65%)**

Cambio de indicación: 281/542: 52%

Nuevas Tecnologías

II. Biopsia Liquida

Toda la información del tumor es accesible en sangre

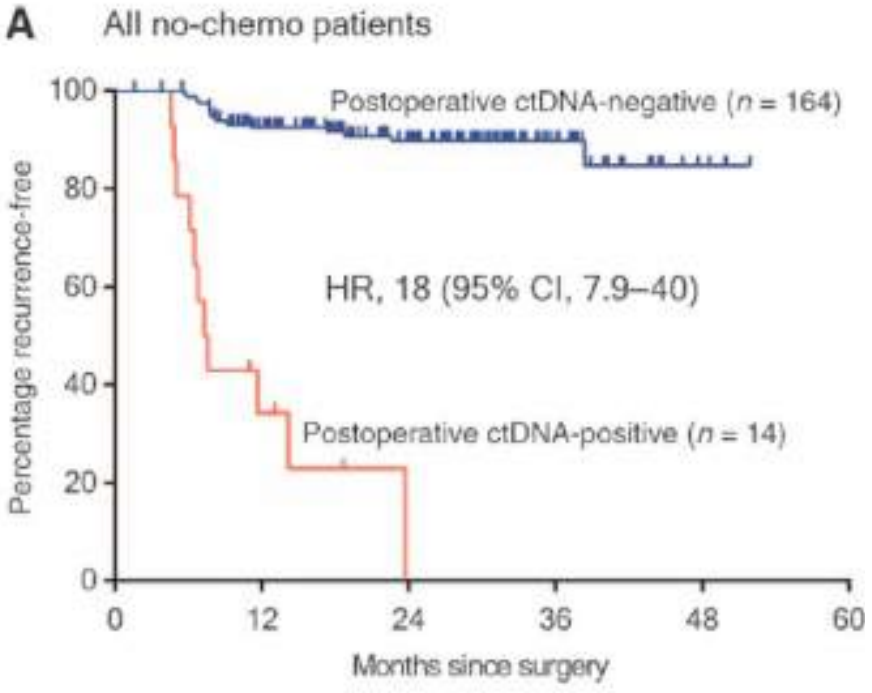


Células circulantes tumorales	DNA tumoral circulante
Conteo de células tumorales por ml de sangre	Identificación de mutaciones, deleciones/duplicaciones
Análisis de expresión del mRNA de células tumorales	Análisis de metilaciones aberrantes
Identificación de marcadores tumorales específicos (ayuda a tipificación y pronostico)	Análisis deSNPs farmacogenetico (toxicidad de medicamentos y quimioterapias)

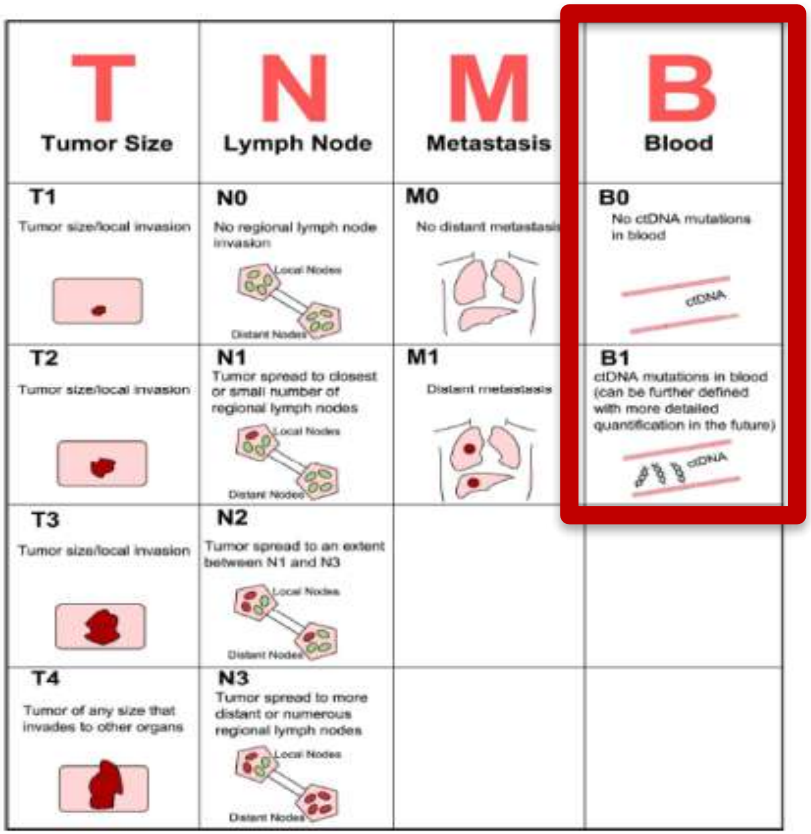
- ✓ Fácil acceso
- ✓ Monitorización
- ✓ Información en tiempo real

Biopsia Liquida y el futuro de la clasificación TNM

Recaídas en Cáncer de Colon Estadio II en función de la identificación de ctDNA en sangre tras la cirugía



Yang M. Ann Oncol 2018

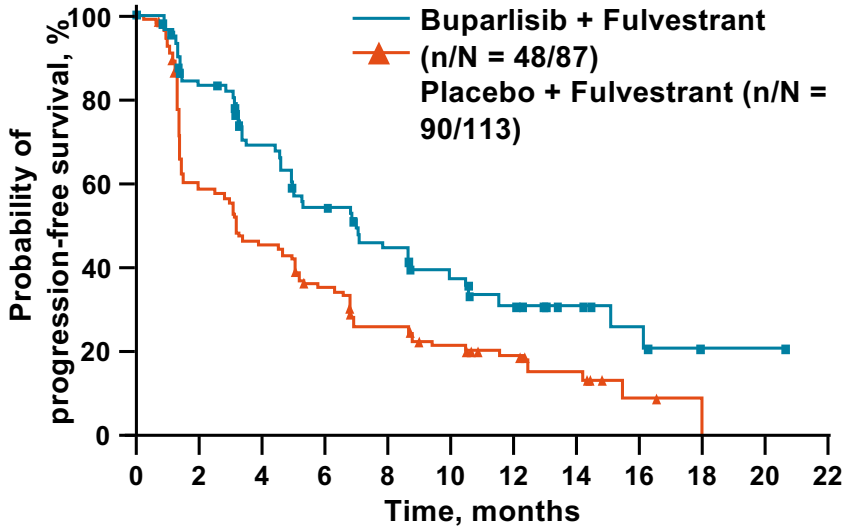


Tie J. Science Transl Med 2016

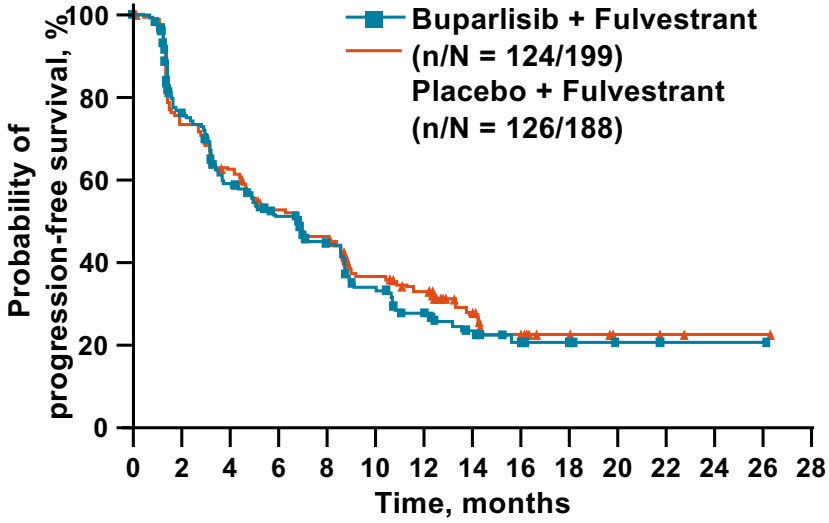
Biopsia Liquida

Ca. Mama: Buparlisib (inhibidor PI3K) solo es eficaz en pacientes con PI3KCA[+] en biopsia liquida

ctDNA *PIK3CA* Mutant n = 200	Buparlisib + Fulvestrant n = 87	Placebo + Fulvestrant n = 113
Median PFS, months (95% CI)	7.0 (5.0–10.0)	3.2 (2.0–5.1)
HR (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	
One-sided nominal *P* value	<.001	



ctDNA PIK3CA Nonmutant n = 387	Buparlisib + Fulvestrant n = 199	Placebo + Fulvestrant n = 188
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (4.7–8.5)	6.8 (4.7–8.6)
HR (95% CI)	1.05 (0.82–1.34)	
One-sided nominal P value	.642	

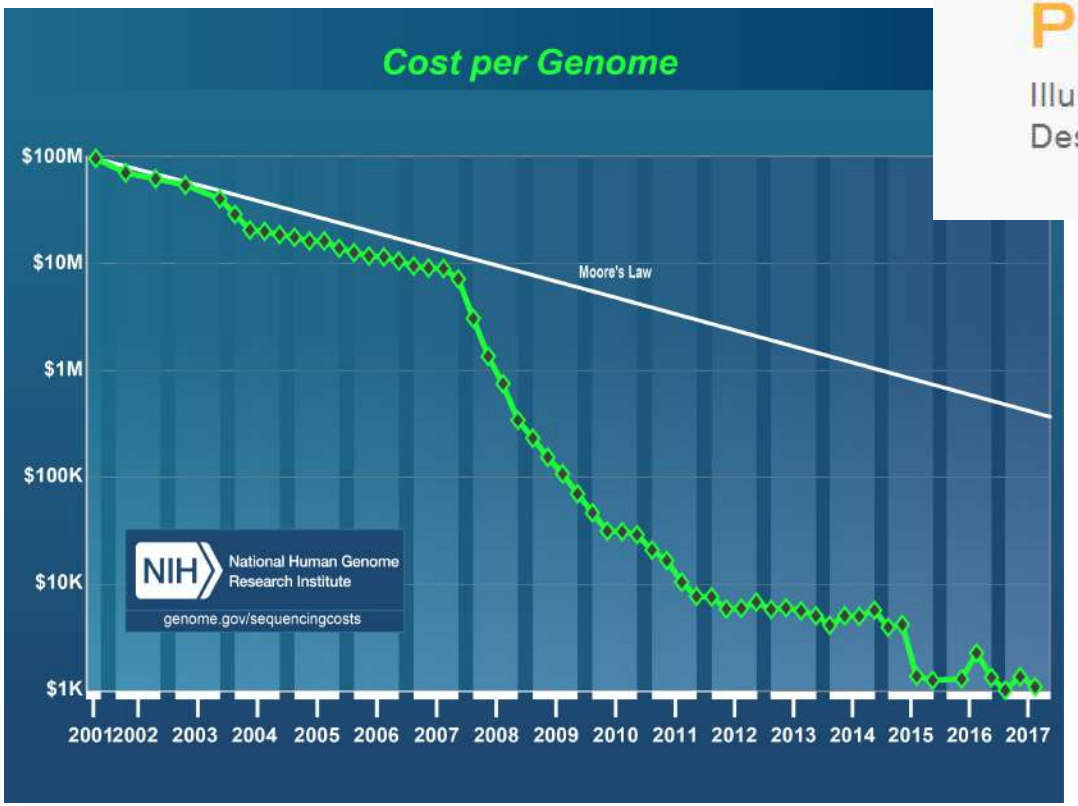


CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Baselga J, et al. SABCS 2015. Poster S6-01.

I. Análisis Moleculares Masivos
Secuenciación Genómica Completa (WGS)

1988 – 2001 Proyecto Genoma Humano
Coste: 3.000.000.000 $ (4 Genomas)

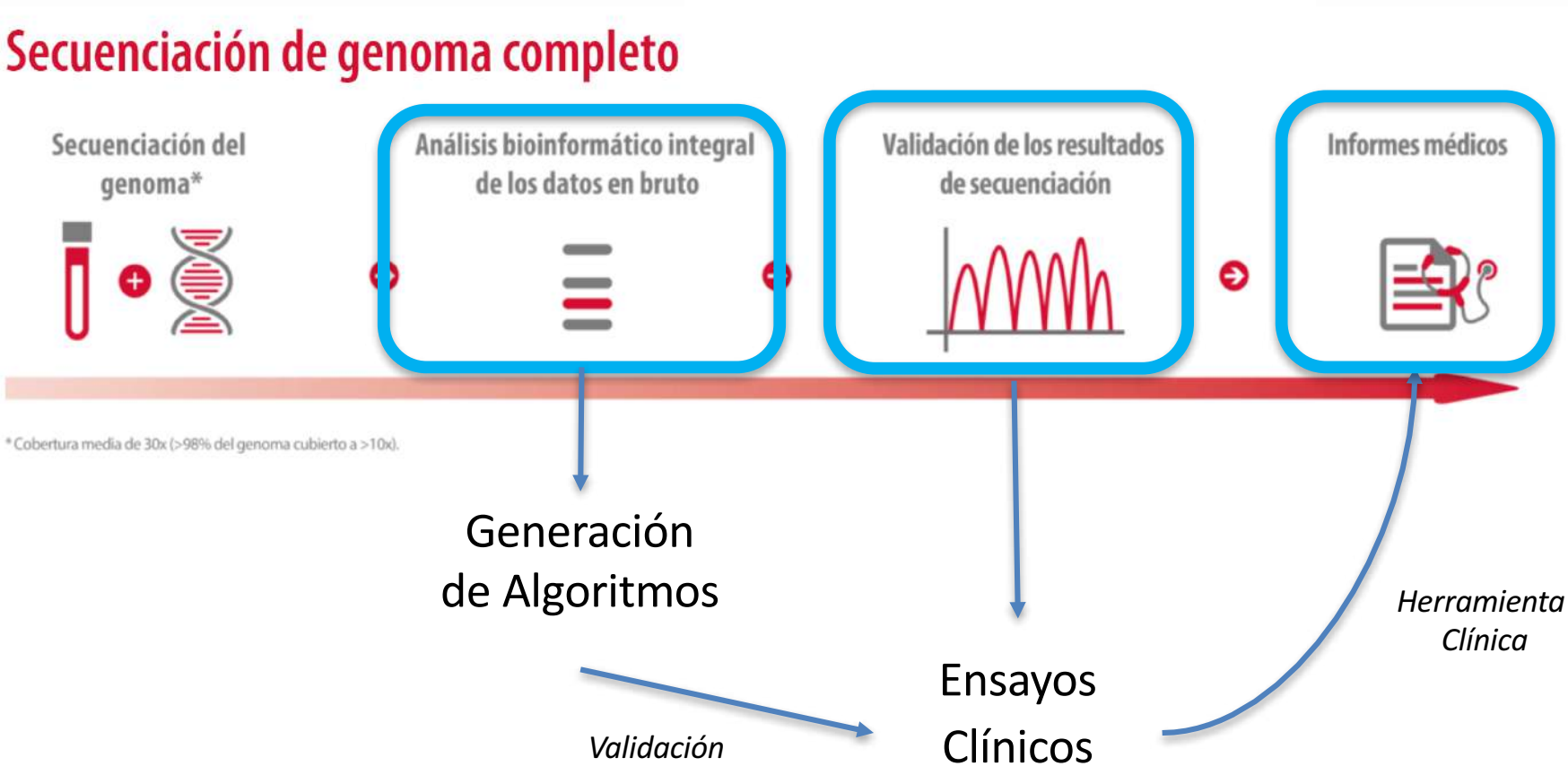


Press Release

Illumina Introduces the NovaSeq Series—a New Architecture Designed to Usher in the $100 Genome

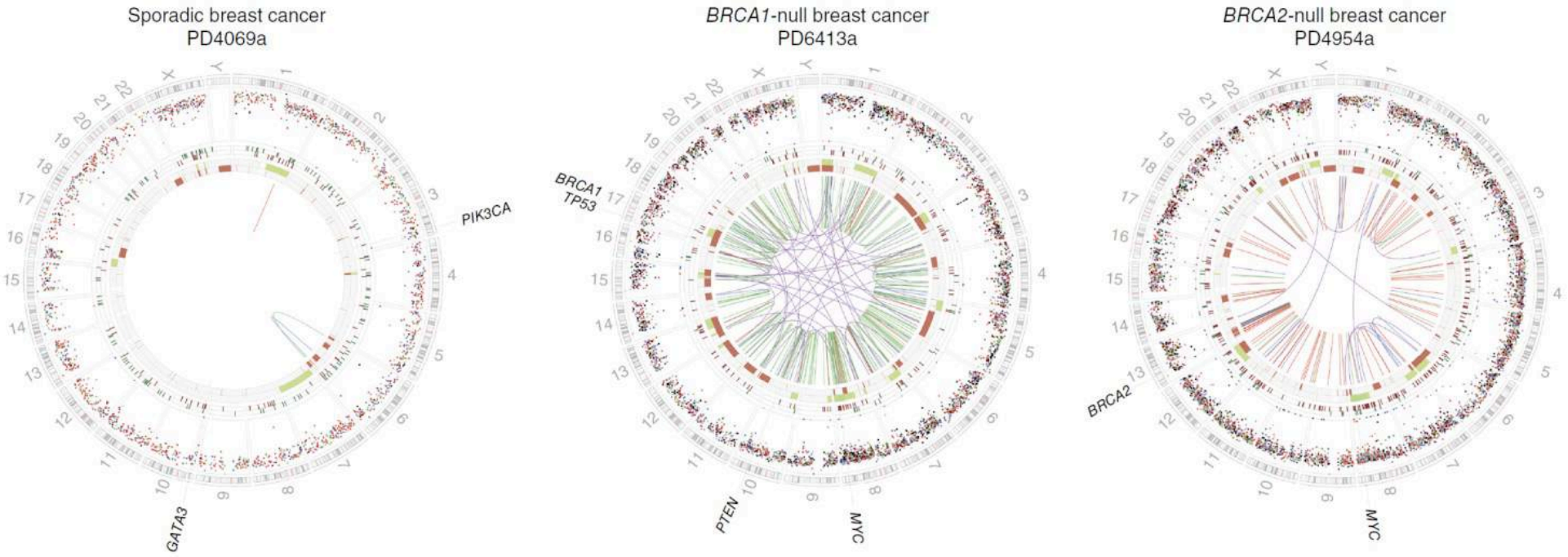
Nuevas Tecnologías

Secuenciación Genómica Completa (WGS)



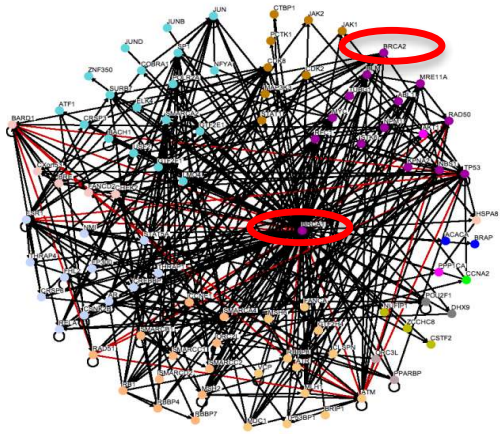
Nuevas Tecnologías

Clasificación mutacional por WGS
Tres Casos CMTN



Nuevas Tecnologías

Mapa de las interacciones moleculares de BRCA1-2

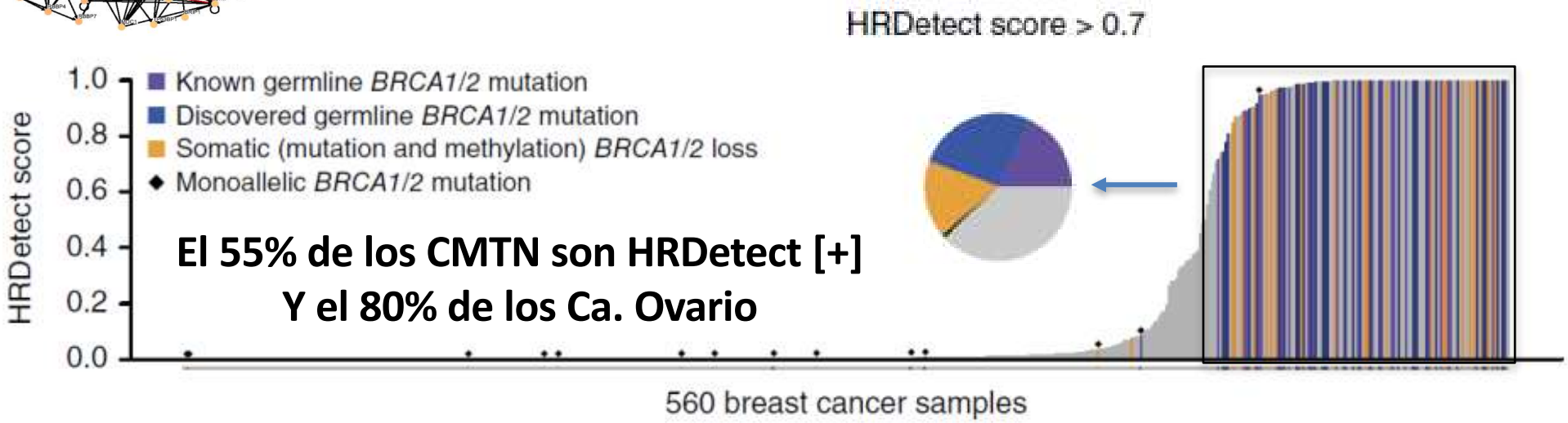


HRDetect is a predictor of *BRCA1* and *BRCA2* deficiency based on mutational signatures

Helen Davies[1,3,2], Dominik Glodzik[1,3,2], Sandro Morganella[1], Lucy R Yates[1,2], Johan Staaf

nature medicine

Algoritmo obtenido por WGS y análisis computacional

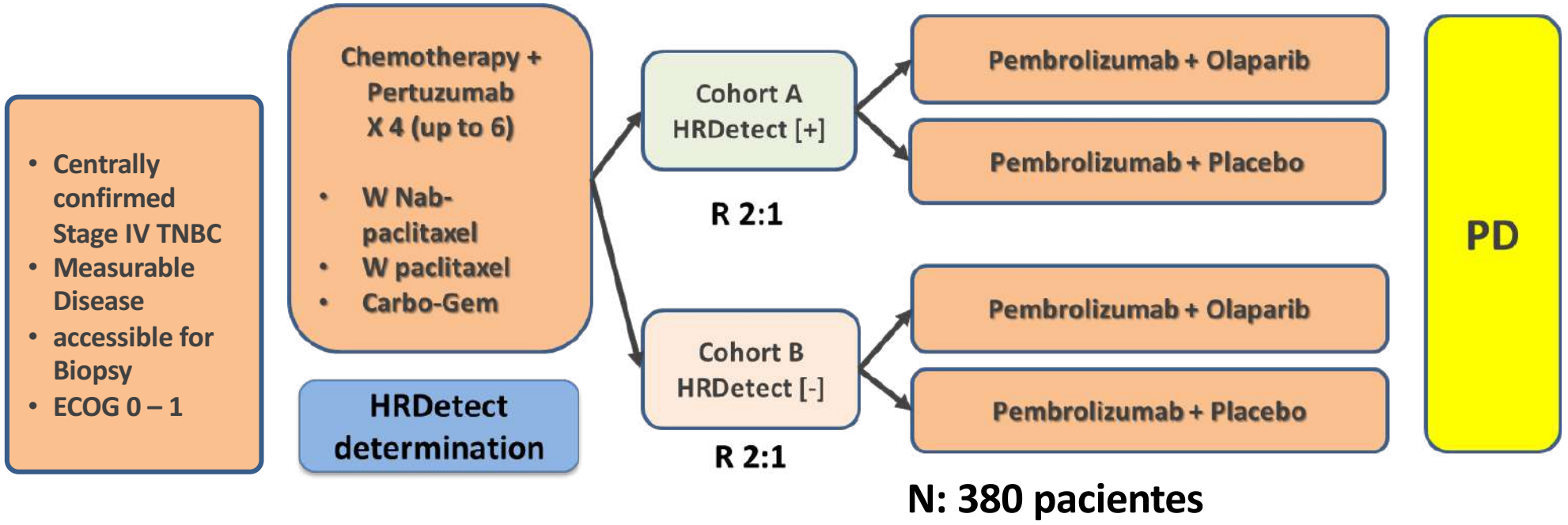


El 55% de los CMTN son HRDetect [+]

Y el 80% de los Ca. Ovario

Cáncer de mama Triple Negativo
Terapias dirigidas: Estudio KLYMT

KLYMT: Keytruda plus Lynparza as Maintenance Therapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer.



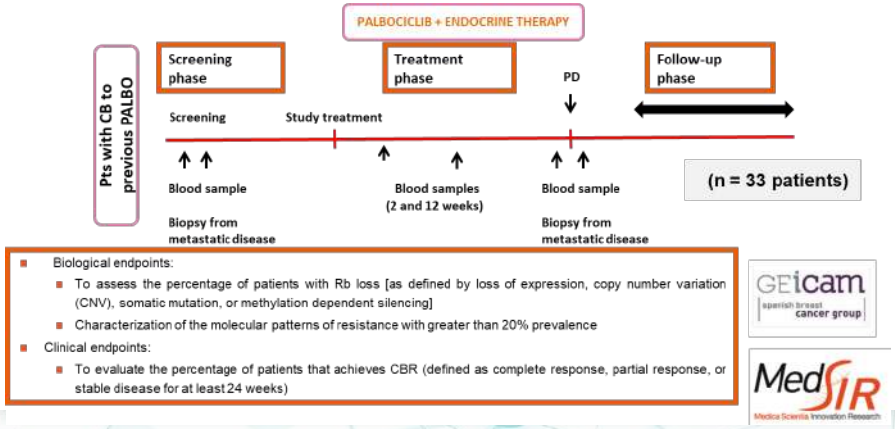
N: 380 pacientes

PIs: Dr. Llombart A, Cortes J, Schimdt P & Gligorov J

Ca. mama Luminal: CDK4/6i
MedSIR – PFIZER: Programa Palbociclib

Estudio PARSIFAL: 1ª línea CMM Luminal

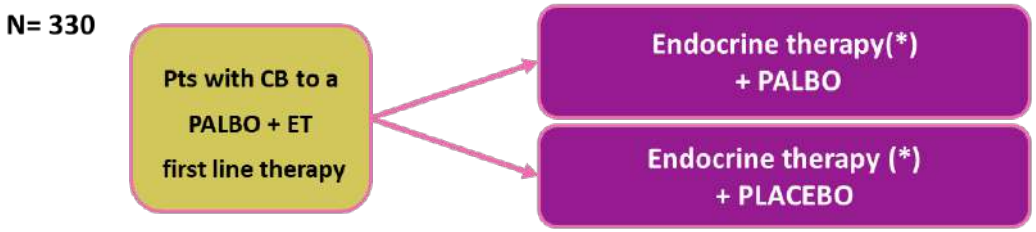
Estudio BioPER: Palbo Tras Palbo (Biopsias)



TRANSFAL: Sub-estudios Moleculares del estudio PARSIFAL

- WGS: VHIO
- Proteomica: H. La Paz
- Trasncriptomica: Vanderbilt University
- CtDNA: Guardance

Estudio PERSEPHONE: Palbo Tras Palbo (II-B)



(*) = Patients will shift from prior line therapy (fulvestrant 500 OR letrozole)

Criterios FDA EMA – 1er estudio MedSIR-US

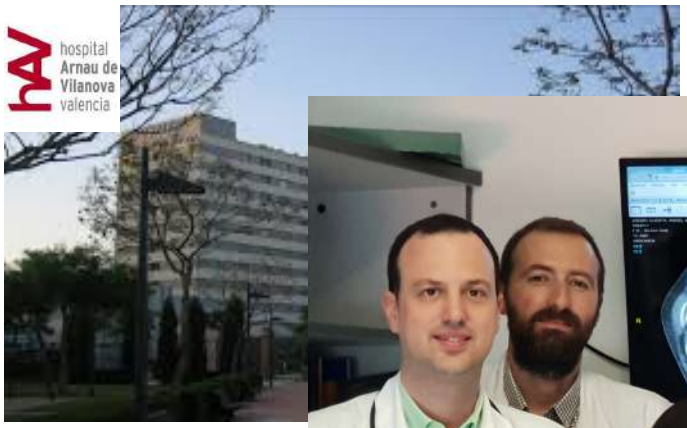
Conclusiones

- Momento critico en la medicina de precisión
  - La información (determinaciones) es más importante que los fármacos
- Los pacientes y los sistemas de salud buscan resultados
- El cuerpo académico debe liderar ese cambio
  - Ventaja: Disponemos del conocimiento clínico y científico
  - Retos. Adecuar nuestras estructuras al cambio
    - Universidad - Hospitales – Fuentes de spin-off y colaboraciones PP
    - Grupos cooperativos – Transformación
    - Alternativas: Nuevos modelos de investigación integrando lo mejor de los sistemas publico y privado (MedSIR)

"No hay enfermedades
sino enfermos."

Gregorio Marañón

Agradecimientos



hospital Arnau de Vilanova valencia

hospital universitari arnau de vilanova

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Institut de cancérologie GUSTAVE ROUSSY