

Goigs i ombres de la medicina personalitzada

José R. Germà Lluch
Director científic i del Coneixement
Professor titular y Director del Servei de Oncologia Mèdica
Institut Català d'Oncologia
13 febrer 2014

PRESENTE Y FUTURO DEL CÁNCER EN EL MUNDO

2009: POBLACIÓN: 6.574.000
13 m. nuevos casos - 8 m. de muertes
(55% en países subdesarrollados
con 5% de los recursos económicos)

2030: POBLACIÓN: 8.900.000
27 m. nuevos casos – 17 m. de muertes
(75 % en países subdesarrollados)

Incidencia de cáncer por sexos en España: (175-200.000 casos)

•HOMBRES:

- Próstata
- Pulmón
- Colon y recto
- Vejiga

•MUJERES:

- Mama
- Colon y recto
- Útero
- Linfomas

Incidencia de cáncer en Catalunya 1998-2002

Casos, n (%)

Próstata 3.268 (18)

Pulmón 2.839 (16,1)

Colorrectal 2.500 (13,9)

Vejiga urinaria 2.127 (11,9)

Cavidad oral y faringe 789 (4,7)

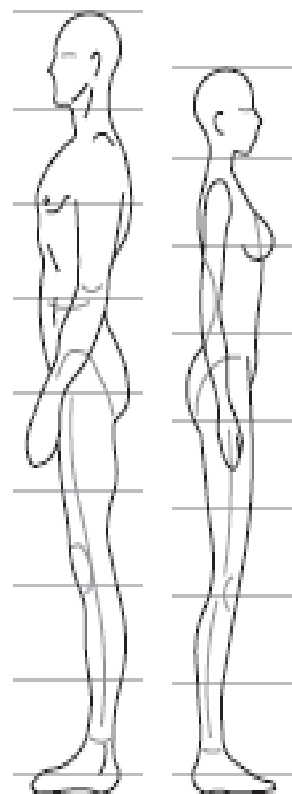
Estómago 715 (4)

Linfoma no hodgkiniano 583 (3,3)

Laringe 530 (3)

Hígado 481 (2,7)

Riñón 355 (2)



Casos, n (%)

Mama 3.366 (28,1)

Colorrectal 1.845 (15,2)

Cuerpo uterino 730 (6,1)

Linfoma no hodgkiniano 495 (4,1)

Estómago 469 (3,8)

Ovario 453 (3,7)

Vejiga urinaria 408 (3,3)

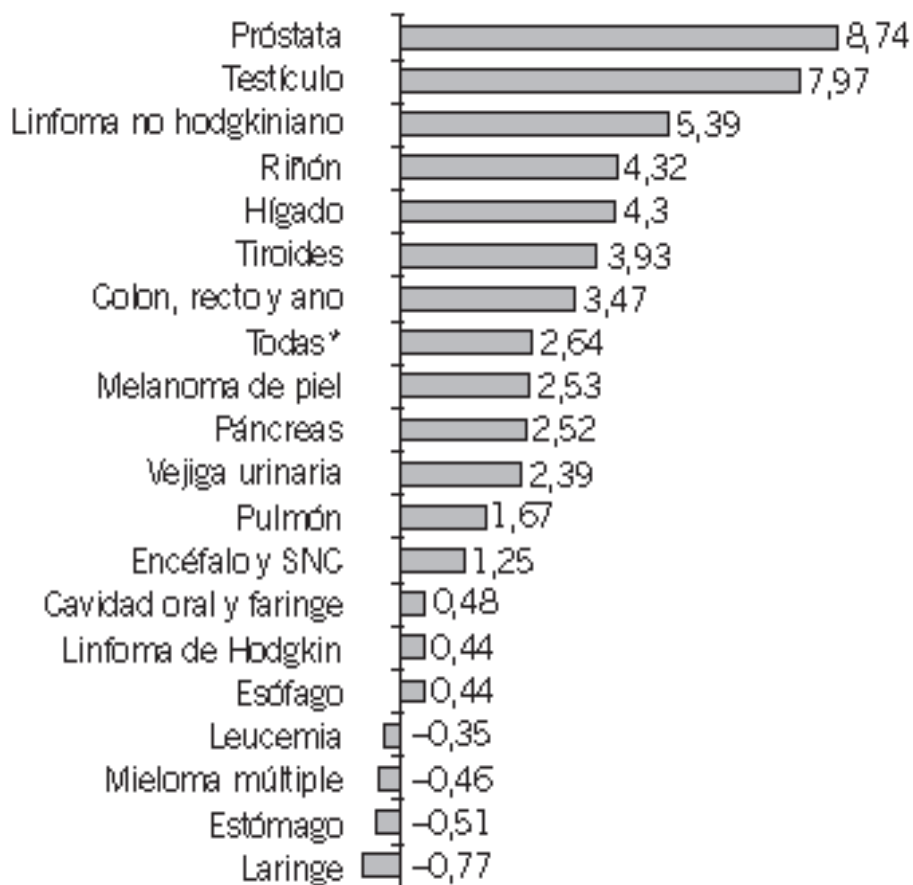
Melanoma cutáneo 360 (2,9)

Páncreas 344 (2,8)

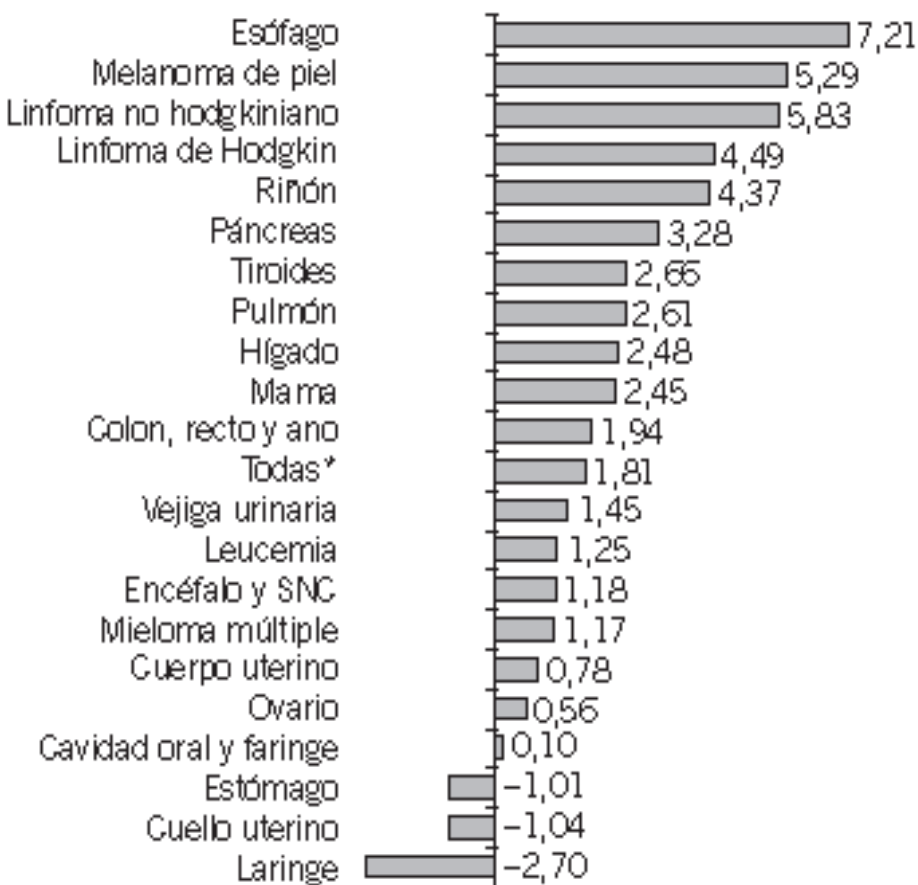
Cuello uterino 328 (2,7)

Evolución de la Incidencia cáncer en Catalunya (1985-2002)

Várones

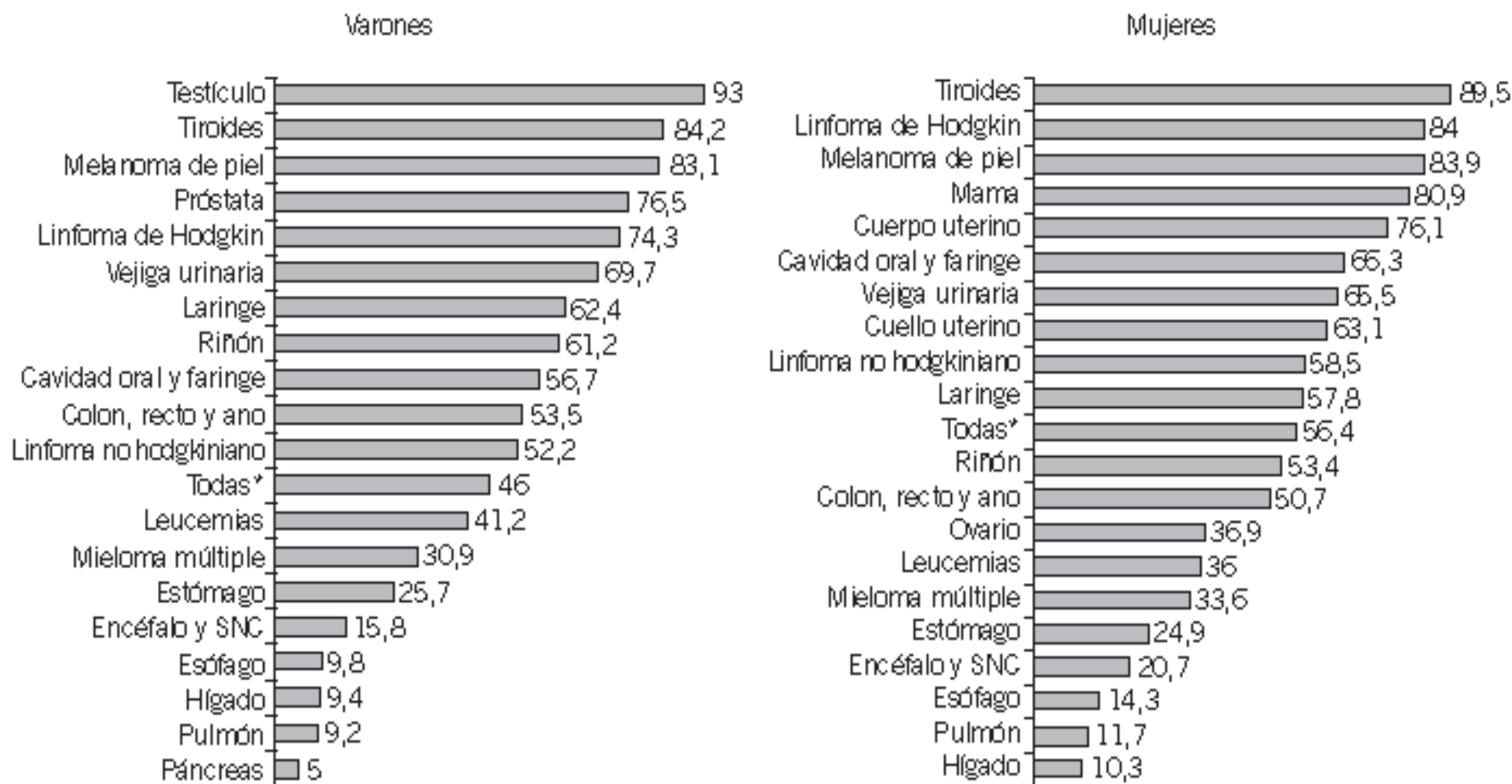


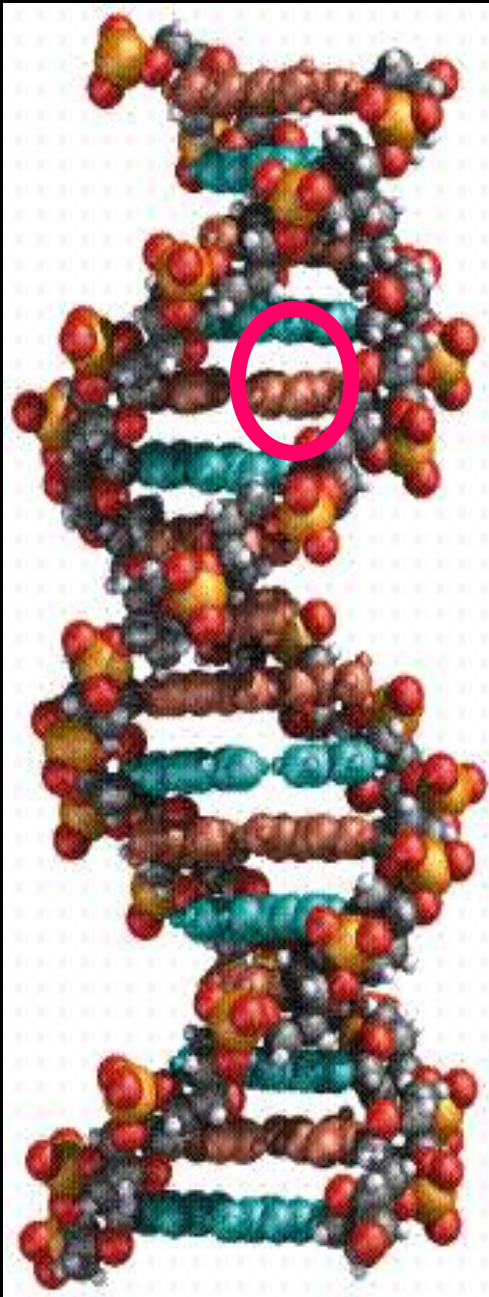
Mujeres



Supervivencia relativa del Cáncer en Catalunya (1995-1999)

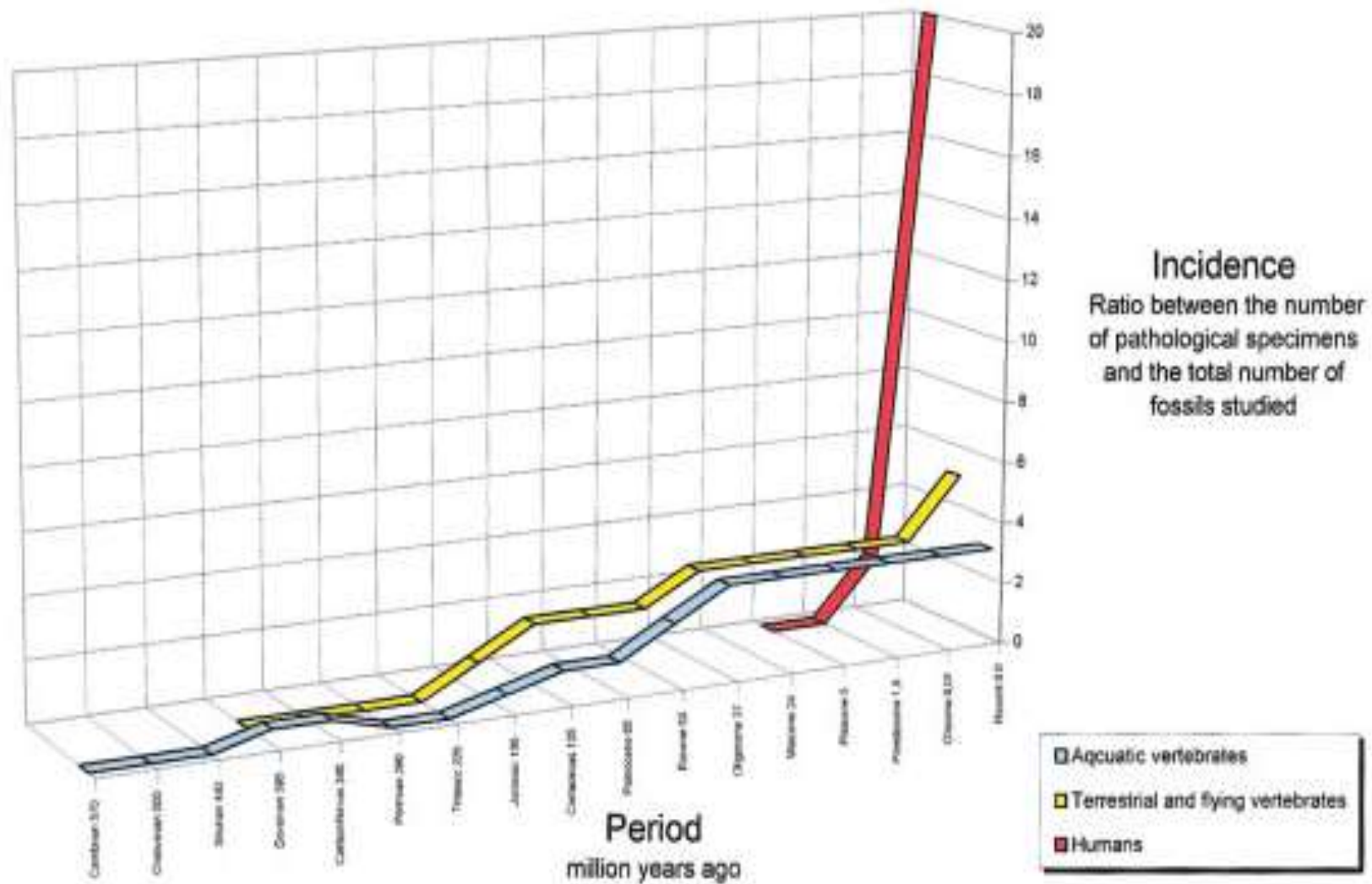
Registros de Girona y Tarragona





El Cáncer es una enfermedad genética provocada por alteraciones del DNA de la célula, responsables de un crecimiento desordenado de la misma que escapa al control del organismo que lo padece.

INCIDENCE OF NEOPLASMS (INCLUDING CANCER) OVER THE EVOLUTION OF THE VERTEBRATES





El genoma humano

Enciclopedia de 46 tomos

(23 por cada progenitor)

1000 páginas cada tomo

Cada página 1500 caracteres

2009 Science of Oncology
Award & Lecture

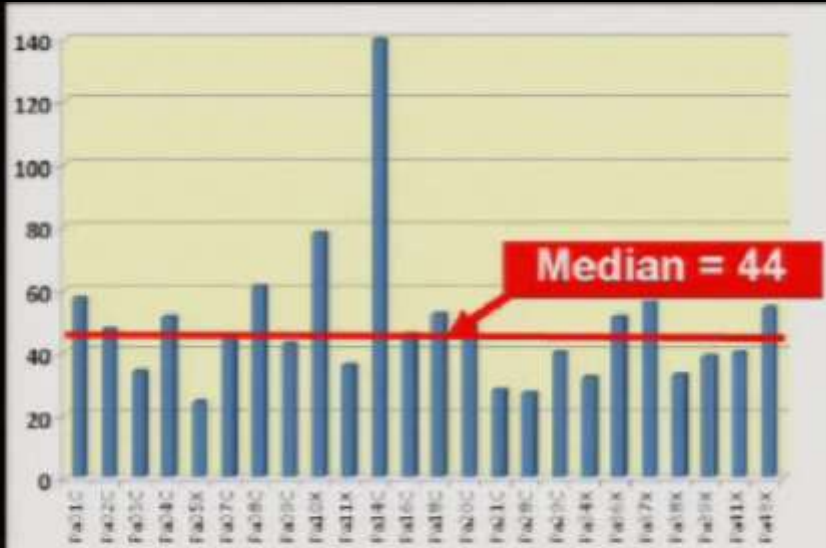
Bert Vogelstein, MD

Director, Ludwig Center
Sidney Kimmel Cancer
Center at John Hopkins



Mutaciones puntuales en 1 base

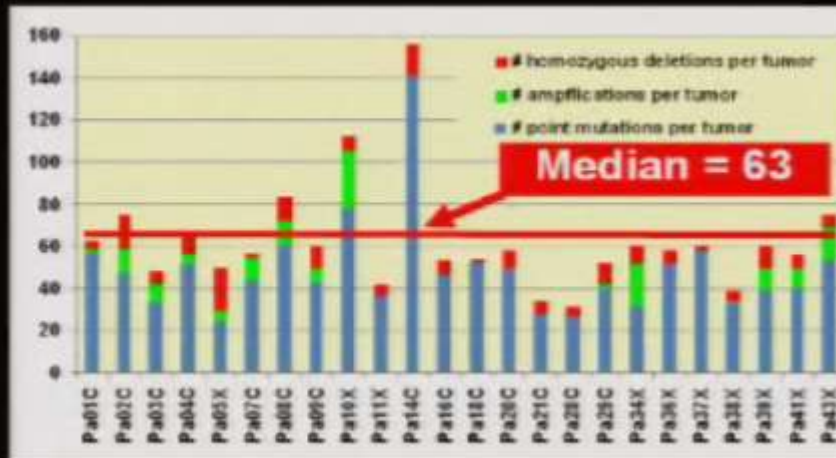
Non-silent point mutations per tumor



Tumor ID #

Alteraciones genéticas

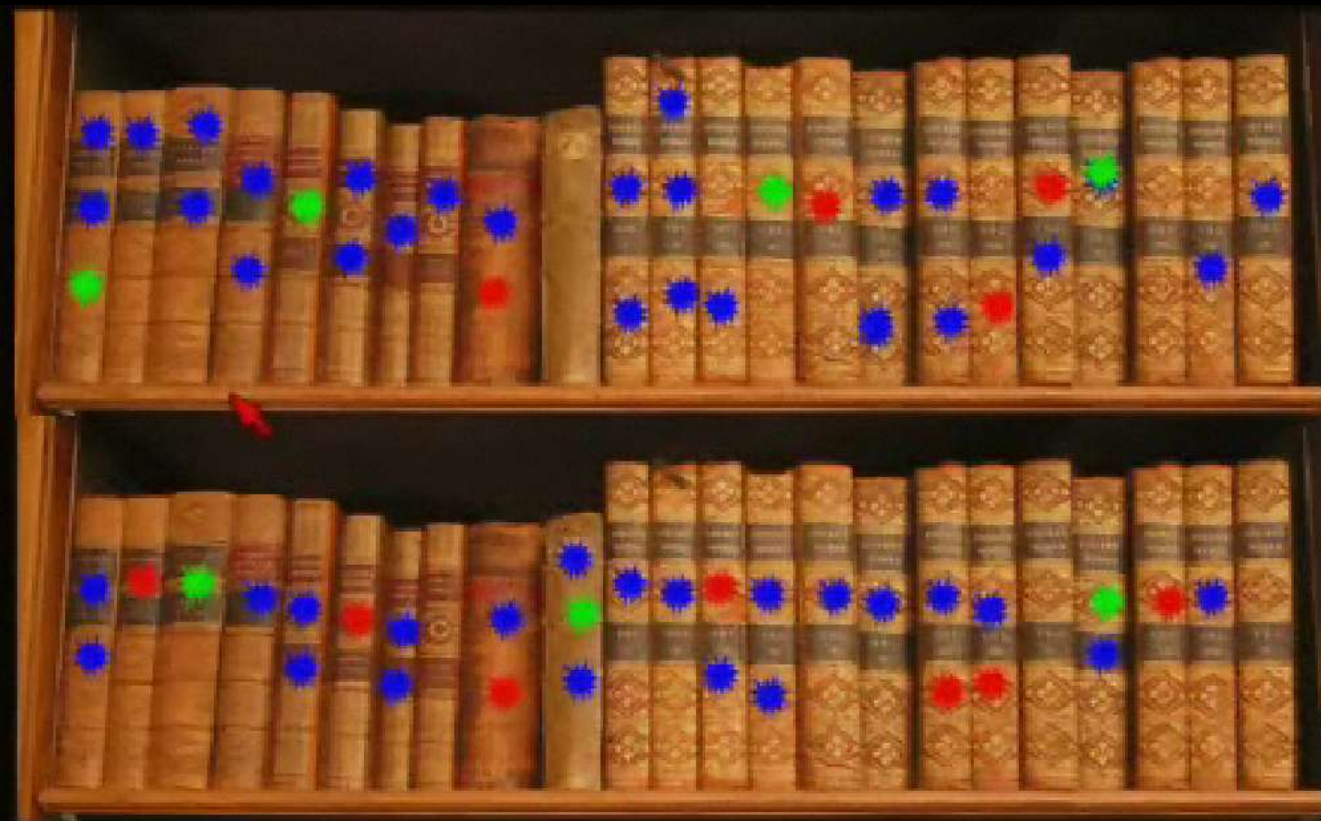
Alterations per tumor



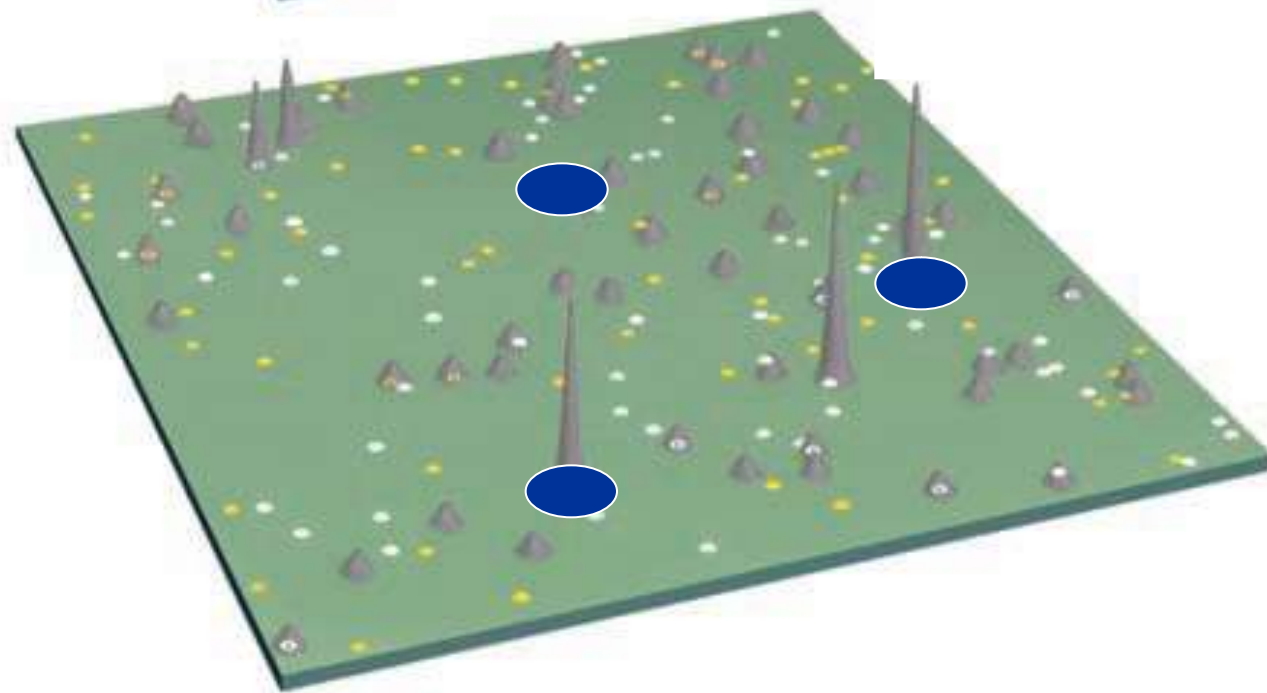
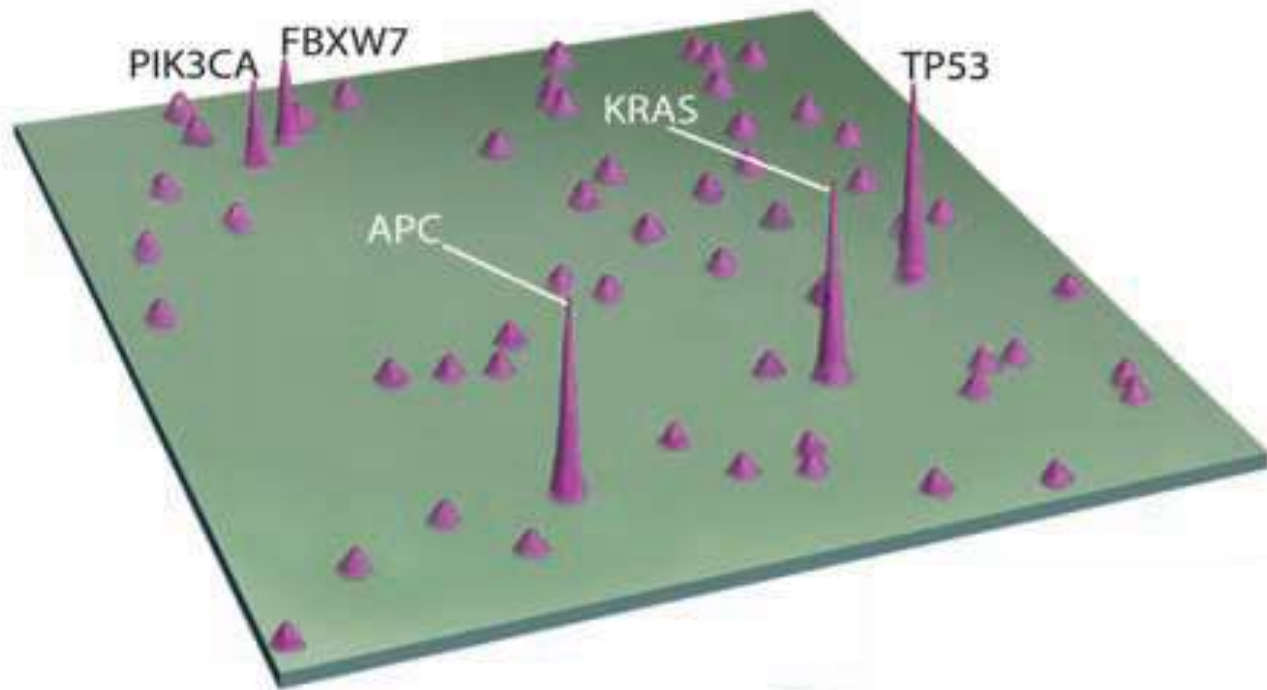
Tumor ID #

CÀNCER DE PANCREAS

Estudio de 21.000 genes



Después de examinar 21.000 genes
44 páginas con errores topográficos
11 páginas desaparecidas
8 páginas duplicadas



Heterogenicidad de mutaciones

Cáncer de colon

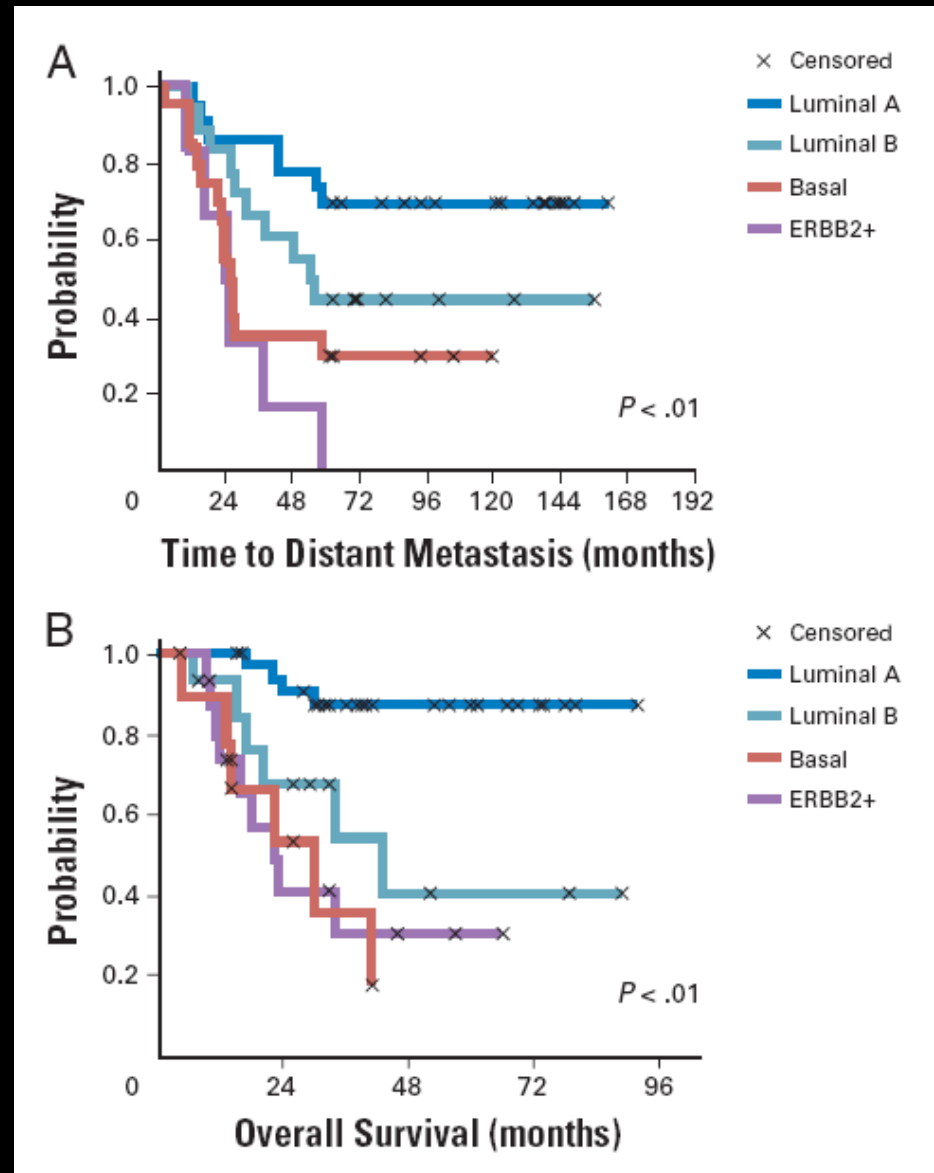
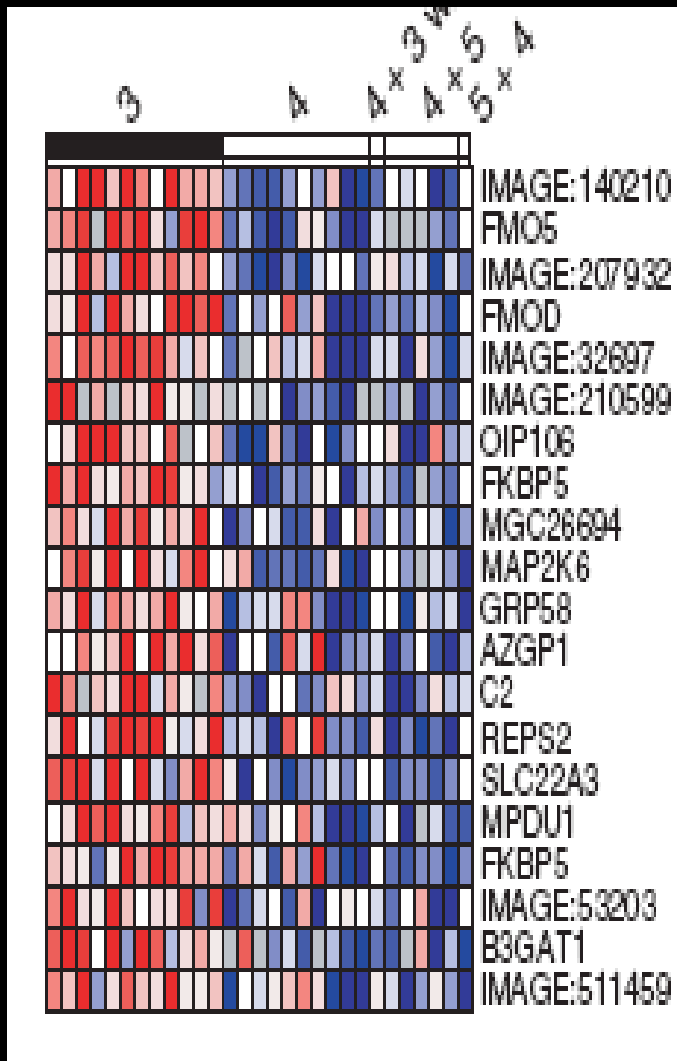
Dos tumores diferentes presentan solo 3 mutaciones genéticas comunes (puntos azules)

Caso 1: 

Caso 2: 

Ambos: 

Diagnòstico bio-patològic en Càncer de mama



Esfera Terapèutica:

- Tractamientos médicos personalizados:
 - Anticuerpos
 - Pequeñas moléculas de diseño.
 - Vacunas.
 - Nuevos métodos de administración de fármacos.

Concepto de la Medicina personalizada



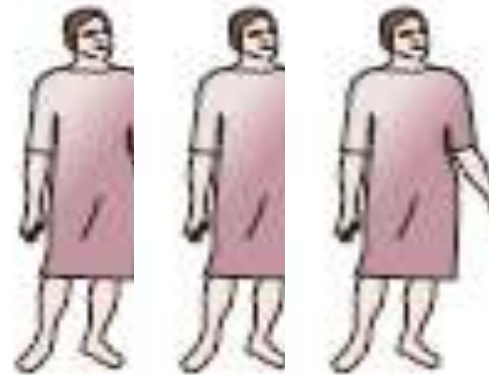
Respuesta global baja por dilución de la muestra



Coctail amplio espectro



Diana específica

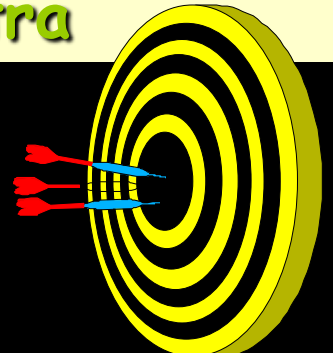


Respuesta global alta por selección de la muestra

Coctail personalizado



Pool agentes específicos

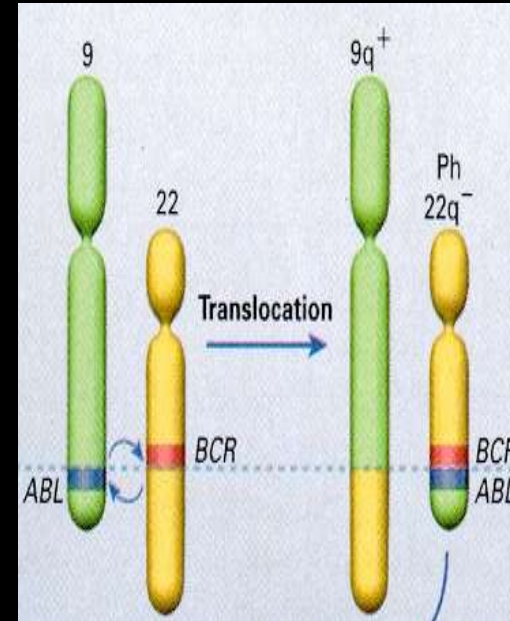
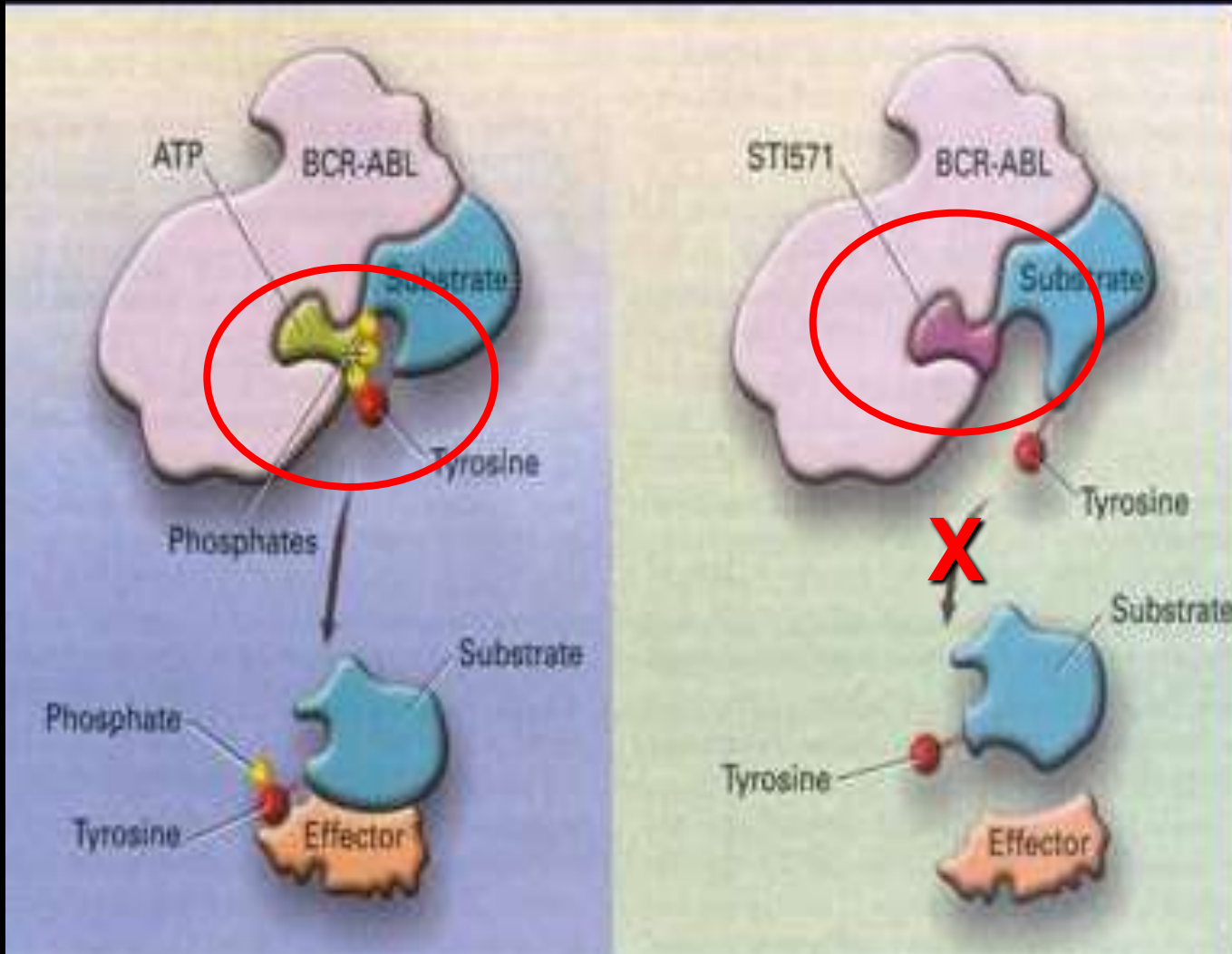


Tumores susceptibles a las Terapia de diseño

- Tumores raros con mutaciones esenciales y específicas: LMC, GIST, Adenocarcinoma pulmón asiático.
- Tumores frecuentes con mutaciones específicas pero no esenciales: Mama, ORL, linfomas foliculares...
- Tumores raros con una vía biomolecular alterada predominante: Renal, SNC..
- Tumores con dianas farmaco-genómicas no esenciales ni específicas: colon, pulmón, páncreas, próstata...

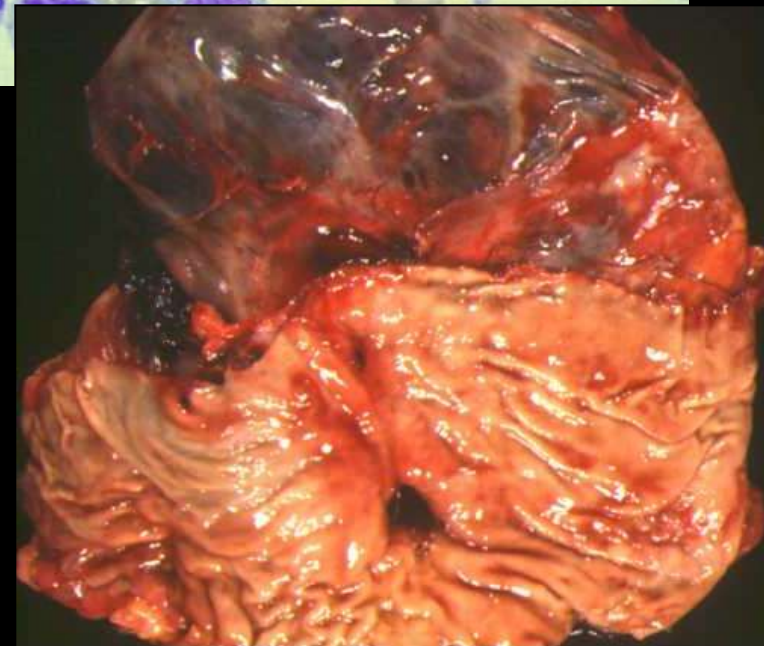
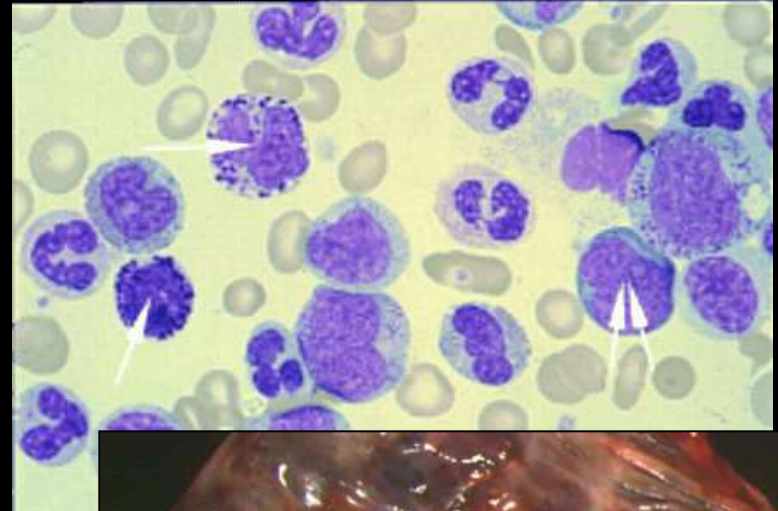
Leucemia mieloide crónica

Mecanismo de acción antitirosinkinasa del Glivec



La prueba del concepto del farmaco diseño con diana específica

- Mesilato de Imatinib
(*Glivec*):
 1. Leucemia mieloide crónica.
 2. Sarcomas del tracto digestivo (*GIST*)
 3. Dermatofibrosarcoma protuberans.
 4. Algun Melanoma



Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial

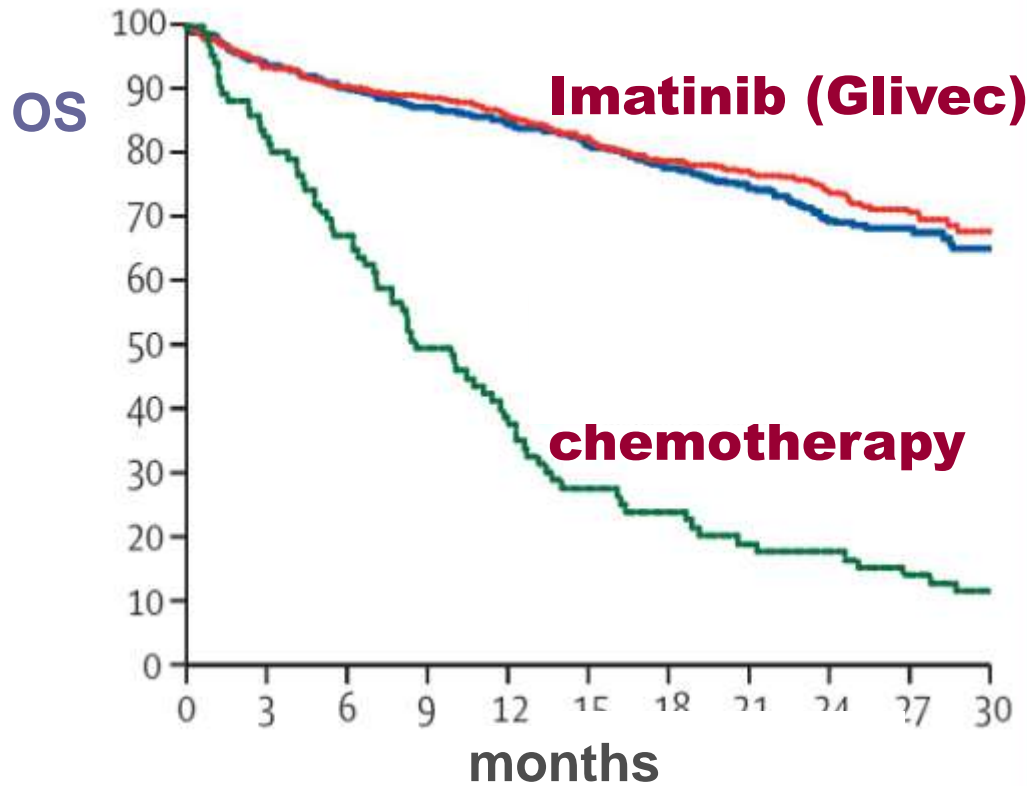
Jaap Verweij, Paolo G Casali, John Zalberg, Axel LeCesne, Peter Reichardt, Jean-Yves Blay, Rolf Issels, Allan van Oosterom, Pancras C W Hogendoorn, Martine Van Glabbeke, Rossella Bertulli, Ian Judson, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastrointestinal Trials Group*



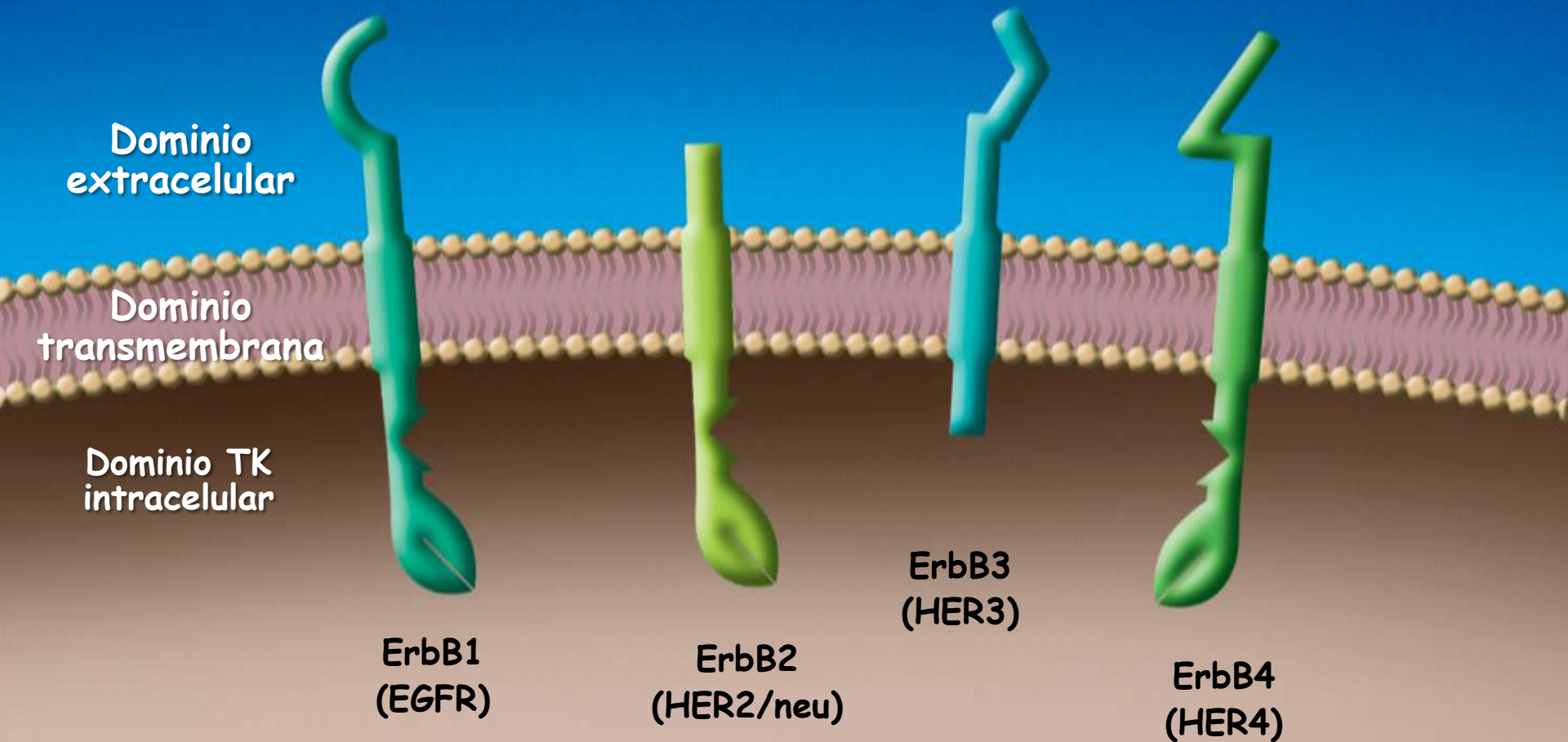
Lancet 2004; 364: 1127-134

See Comment page 1101

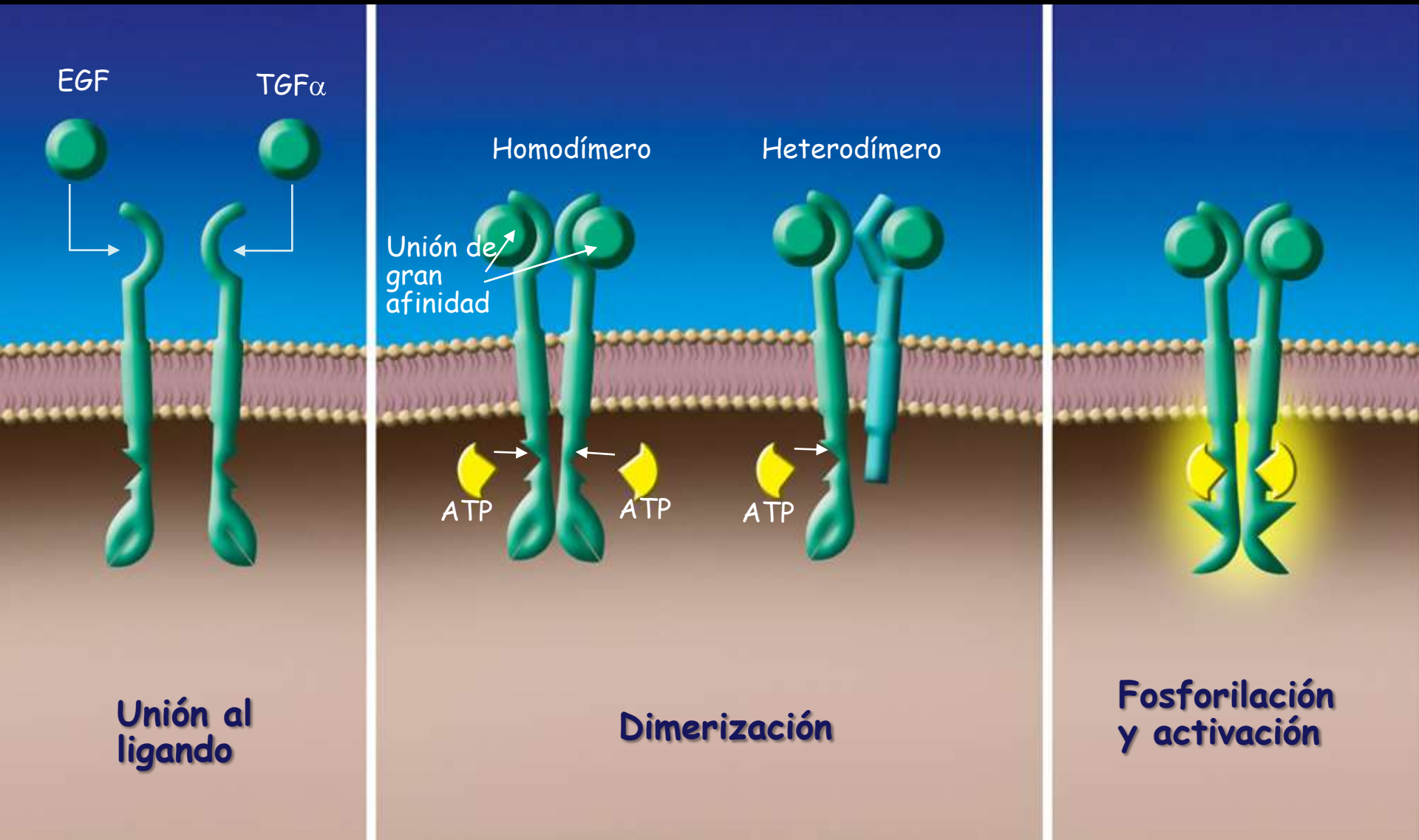
*Study investigators listed at end of report



Receptores de Superficie Celular Familia EGFR



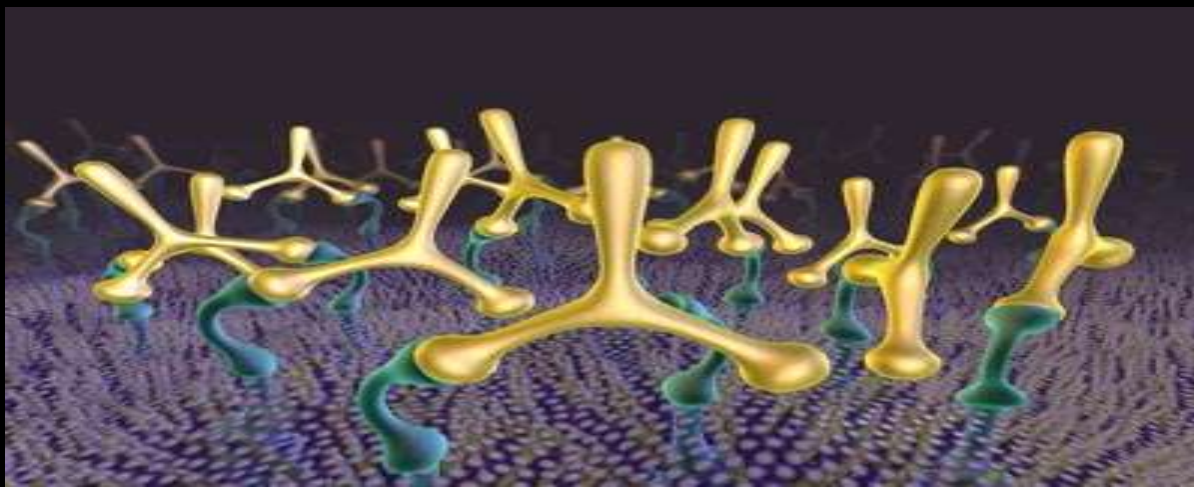
La unión al ligando y la dimerización provocan la activación de la TK



Los mejores anticuerpos del inicio del TERCER MILENIO

ANTICUERPOS MONOCLONALES

- HERCEPTINA: C.de mama y otros
- RETUXIMAB: Linfoma folicular
- CETUXIMAB: C.Cabeza y cuello y colon
- BEVACIZUMAB: Colon, mama, pulmón y riñon.
- PANITUMUMAB: Colon.
- ALENTUZUMAB: Linfomas



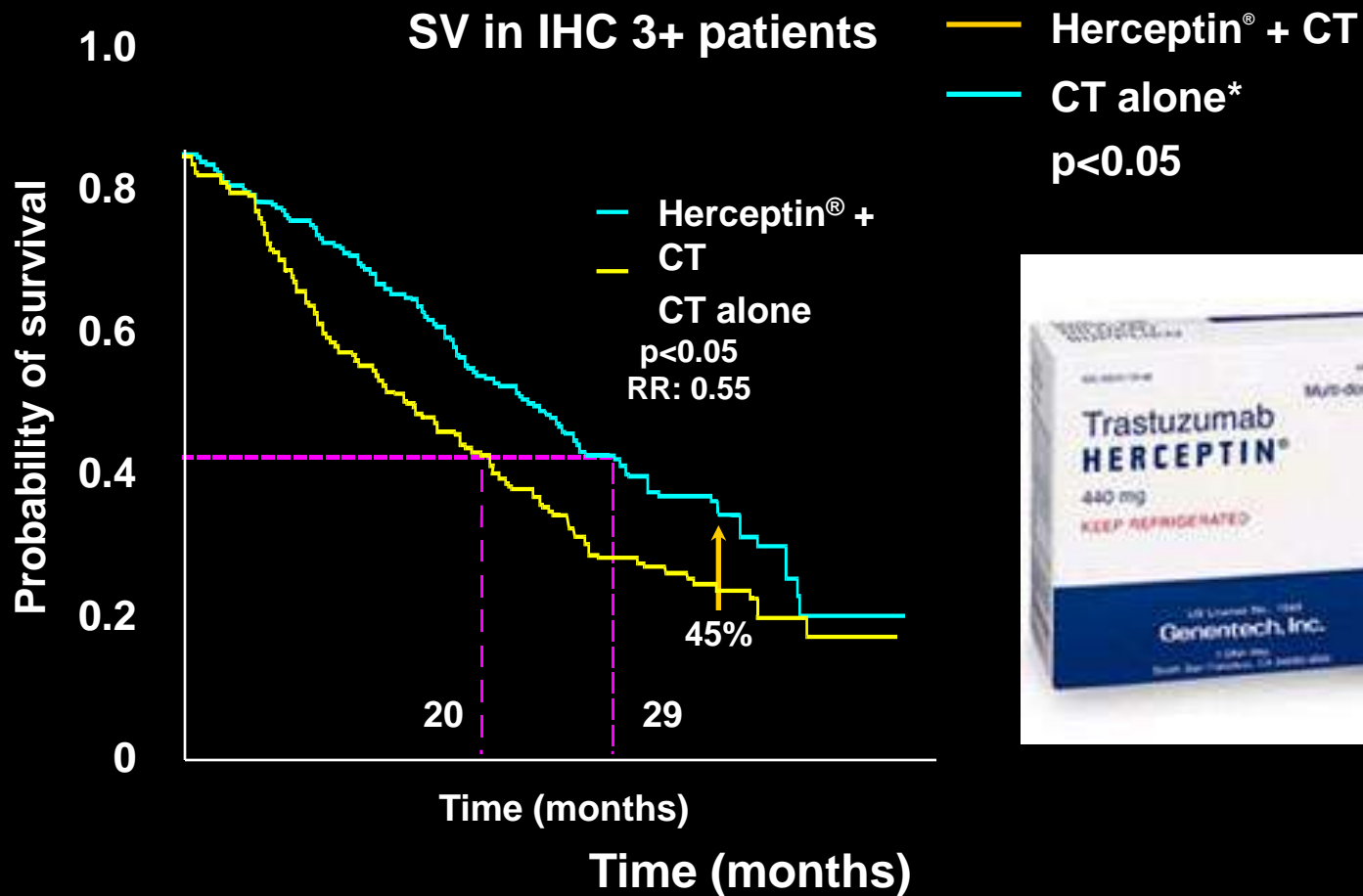
Terapia personalizada en cáncer de mama

- **Anticuerpos monoclonales:**
 - Trastuzumab (herceptin)
 - Pertuzumab.
 - Bevacizumab /AVASTIN)

Moléculas anti-TK :

- Lapatinib (Tykerb)
- **Inhibidores del PARP:**

Supervivencia Global en pacientes HER2+++

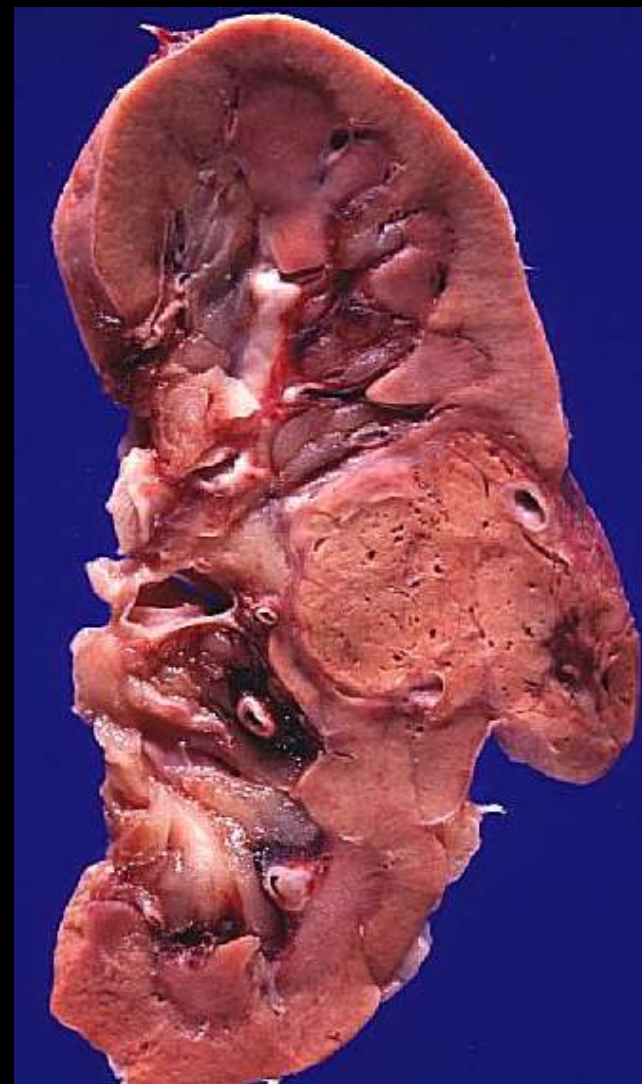


*~70% of patients receiving CT alone crossed over to receive Herceptin® upon progression

Slamon D et al. N Engl J Med 2001;344:783-92

Los anti-
angiogénicos abren
una nueva era en el
tratamiento del Cáncer
de células claras de
Riñón

Sunitinib	(Suten)
Sorafenib	(Nexavar)
Bevacizumab	(Avastin)



Cáncer de pulmón con mutaciones específicas del Receptor del Factor de Crecimiento Epidémico (EGFR)



- Características clínicas:
 - Mujer
 - No fumadora
 - Asiática
 - Adenocarcinoma

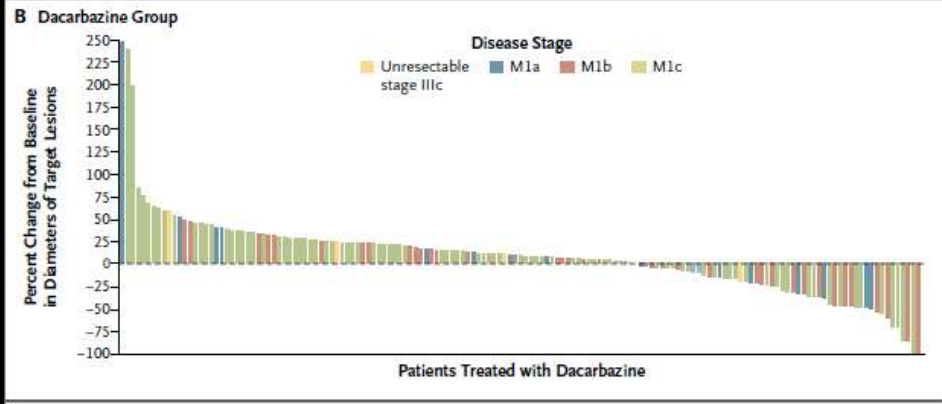
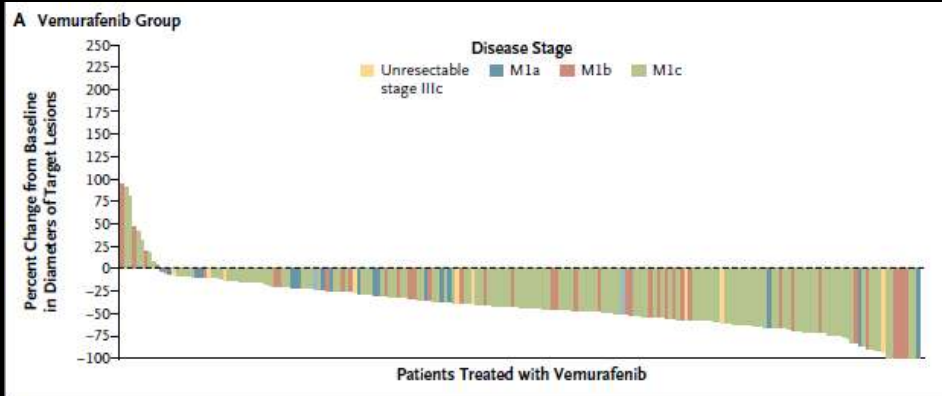
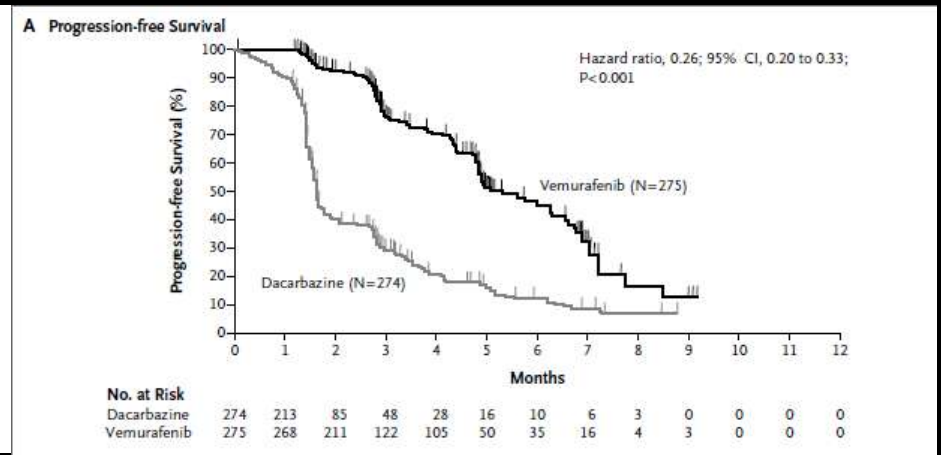
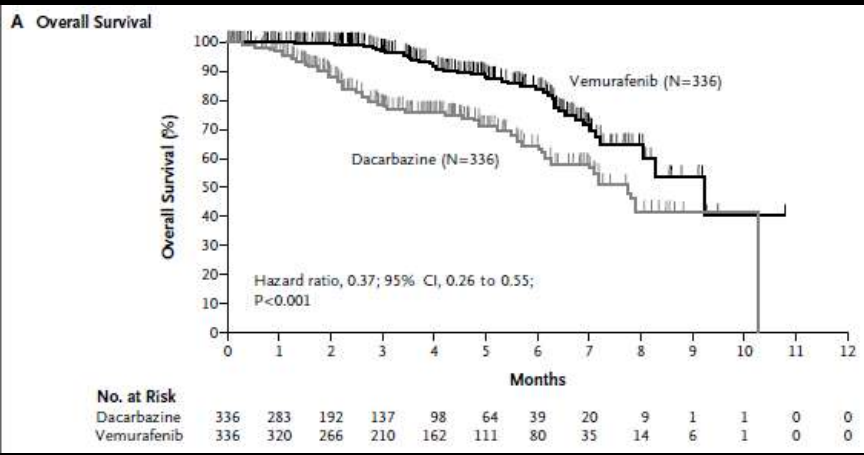
• Perfil Molecular:

Tasa de Respuestas

75-99%

41-87%





Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman ET AL NEJM, 2011

HER1/EGFR Deficiency: Skin Abnormalities in Mice

- HER1/EGFR-deficient mice demonstrate severe skin and hair pathology variable follicular defects



EGFR TKI rash



Bloqueo de
la familia
de
receptores
del factor
epidermico

BCR-ABL inhibition (Gleevec)



Discovery of the 'Philadelphia chromosome'

Mechanism of action: translocation of the *ABL* oncogene

BCR-Abl inhibitors (patents filed)

Hematological responses in CML (53 of 54 patients)

FDA approval
Targeted therapy with biomarker strategy

ERBB2 inhibition (Herceptin)



ERBB2 cloning & ID of amplification

ERBB2 expression is predictive of response

PARP inhibition (olaparib, iniparib, MK-4827, others)



ID of the first familial breast cancer susceptibility gene *BRCA1/2*

Synthetic lethality of PARP inhibition with defects in DNA repair

Responses observed only in confirmed *BRCA*-mutant cancers

Clinical PoC (Phase II)
Response rates (>50%) in selected populations

BRAF inhibition (PLX-4032)



ID of *BRAF* mutations in cell lines and malignant melanoma

Responses in *BRAF* mutant tumors

ALK inhibition (crizotinib)



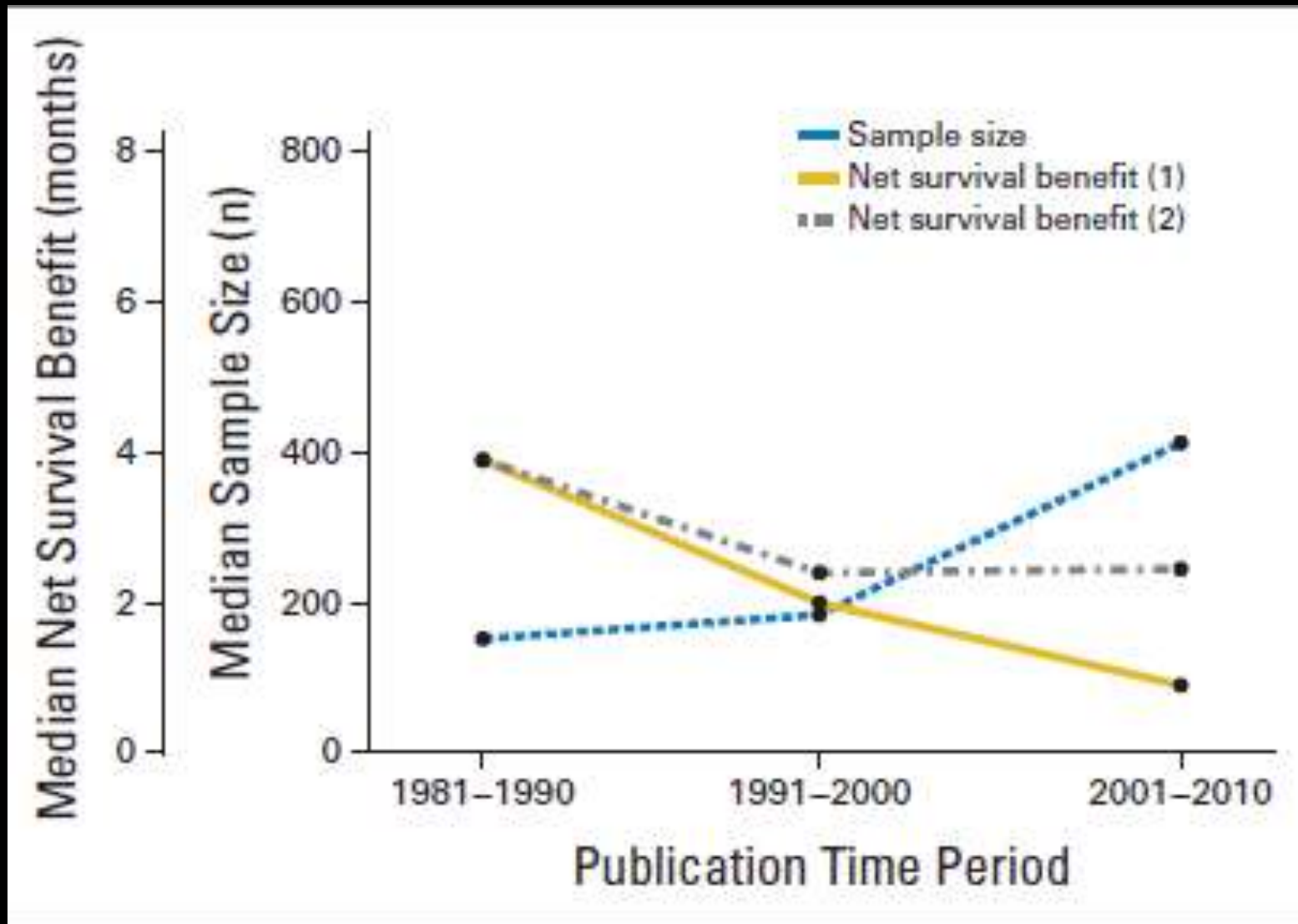
Drug repositioning based on EML4-ALK translocation in NSCLC

ALK fusions predict response

Dianas moleculares: Presente

<u>Alteración del DNA</u> (<u>mutación,</u> <u>amplificación, delección</u>)	<u>Enfermedad</u>	<u>Droga activa</u>
<u>Bcr-Abl</u>	<u>LMC</u>	<u>Imatinib</u>
<u>Kit mutado, PDGFRα</u>	<u>GIST</u>	<u>Imatinib, Suten</u>
<u>PDGFRα</u>	<u>Síndrome hipereosinofílico</u>	<u>Imatinib</u>
<u>T(17/22)</u>	<u>Dermatofibrosarcoma protuberans</u>	<u>Imatinib</u>
<u>PDGFRβ</u>	<u>Leucemia mielomonocítica aguda</u>	<u>Imatinib</u>
<u>HER2/neu</u>	<u>Cáncer de mama</u>	<u>Trastuzumab</u>
<u>Mutación EGFR exón 19 y 21</u> <u>Mutación ALK</u>	<u>Cáncer de pulmón</u> <u>Cáncer de pulmón</u>	<u>Erlotinib,</u> <u>gefitinib,</u> <u>Crizotinib</u>
<u>Delección VHL: aumento VEGF</u>	<u>Cáncer de riñón</u>	<u>Suten</u> <u>Sorafenib</u>
<u>Expresión EGFR masiva</u>	<u>Cáncer ORL</u>	<u>Cetuximab</u>
<u>Expresión EGFR sin mutación de k-Ras</u>	<u>CCR</u>	<u>Cetuximab</u> <u>Panitunimab</u>

Shifting Patterns in the Interpretation of Phase III Clinical Trial Outcomes in
Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Bar Is Dropping
Sacher et al JCO 2014 (n: 203 trials)



FÀRMACOS CON NUEVAS INDICACIONES o INCREMENTO DE PREVALENCIA ANY 2008: HEMATOLOGÍA CLÍNICA

Fàrmaco	Indicación	nº casos nuevo/año	Cost /pte/año (€)	Coste total ptes/año 2006(€). Incrementos 06/07	
Ibritumomab+ Y90	Linfoma folicular en consolidación después de remisión en 1ª línea	8 a 17	12.166	97.300	206.822
Bortezomib	Mieloma múltiple en fases tempranas	17 a 33	50.000	850.000	1.650.000
Bendamustina	LNH recaída: 6 ciclos	10	2.400	24.000	24.000
Lenalidomida	Mieloma múltiple en recaída	25	78.500	1.962.500	1.962.500
	SMD delección 5q	5 a 8	78.500	392.500	628.000
Azacitidina	SMD	8	21.300	170.400	170.400
Eculizumab	Hemoglobinúria paroxística nocturna	3	330.000	990.000	990.000

Tumores avanzados curables con quimioterapia

- Enfermedad trofobástica maligna:
95%
- Tumores germinales testis y ovario
90%
- Linfoma de hodgkin
80%



All but 1 of the 53 NSCLC patients responded, and the responses are "outstandingly durable,"

New Immunotherapy Could Be 'Game Changer' in NSCLC

Dr. Mario Sznol

Dr. Jean-Charles Soria

Overall, 33 of 107 (31%) pretreated patients with melanoma had an objective response (tumor shrinkage of at least one third). The responses were seen at all 5 doses tested in the phase 1 trial

BENEFICIO GLOBAL EN EL AÑO 2.020

	Incidencia	Mortalidad
⇒ <i>Casos esperados</i>	20	12
-prevención	↓ 5	↓ 3
-detección	0	↓ 1
-tratamiento	0	↓ 2
<hr/>		
⇒ ↓ <i>Conseguible</i>	15	6

(* en millones de personas)