

Avanços en el tractament del càncer de pulmó.

*Biomarcadors i nous fàrmacs en el tractament
dels pacients amb càncer de pulmó*

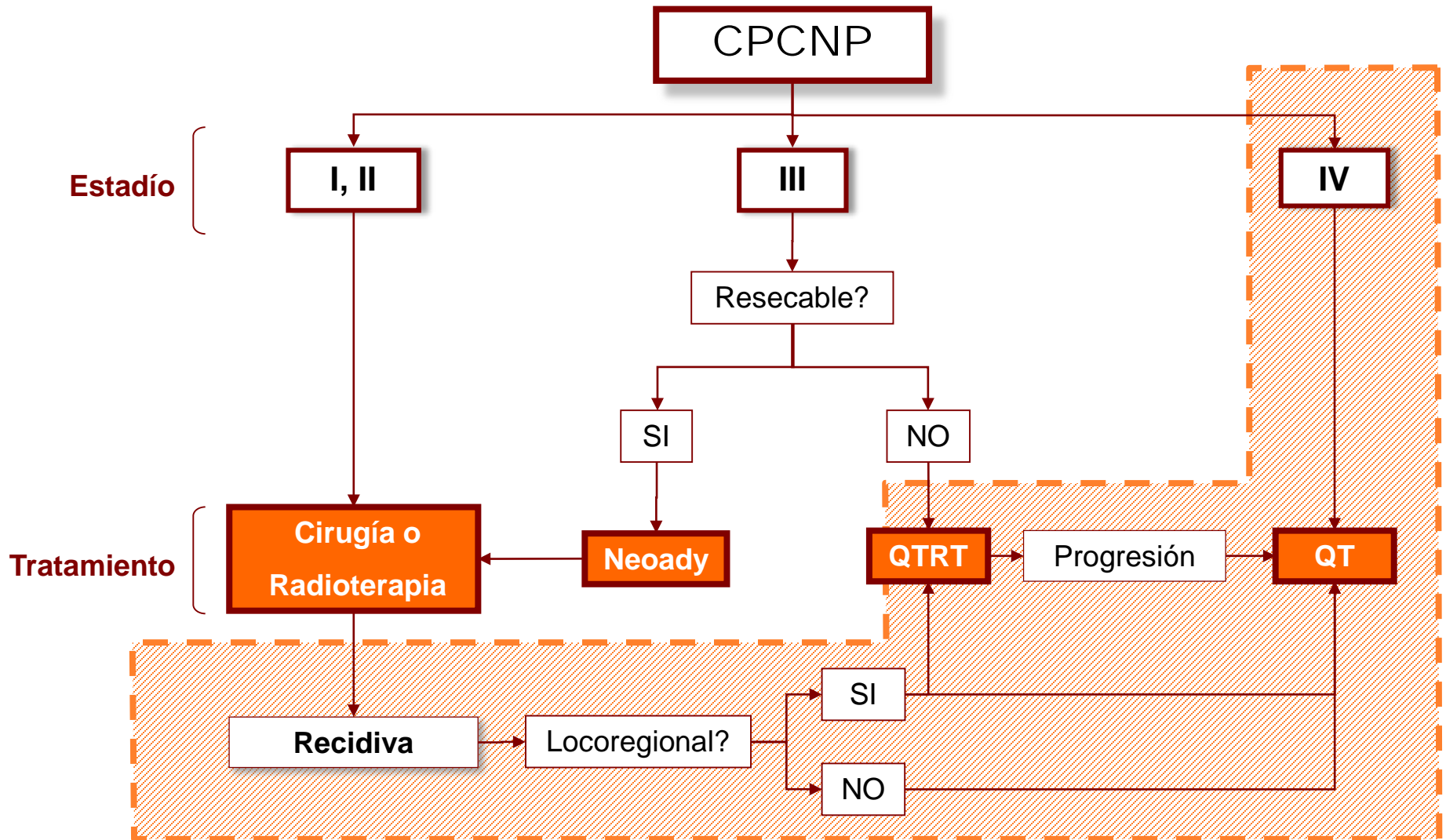
Ramón Palmero

Oncólogo Médico

Unidad Funcional de Pulmón

Hospital Duran i Reynals – Institut Català d'Oncologia

Algoritmo de tratamiento





1

Clasificación histológica y genómica

2

Tratamiento basado en la histología.

3

Tratamiento basado en la genómica.

4

EGFR

5

ALK



1

Clasificación histológica y genómica

2

Tratamiento basado en la histología.

3

Tratamiento basado en la genómica.

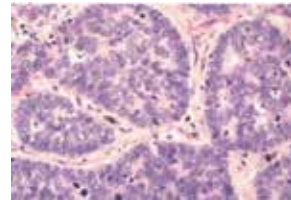
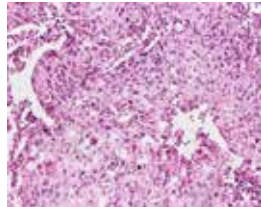
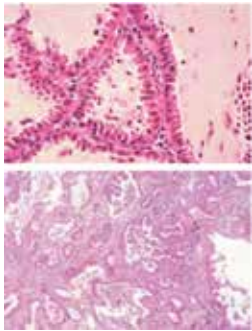
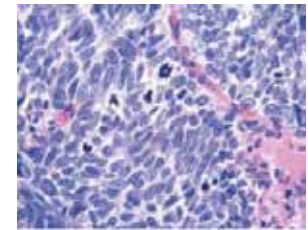
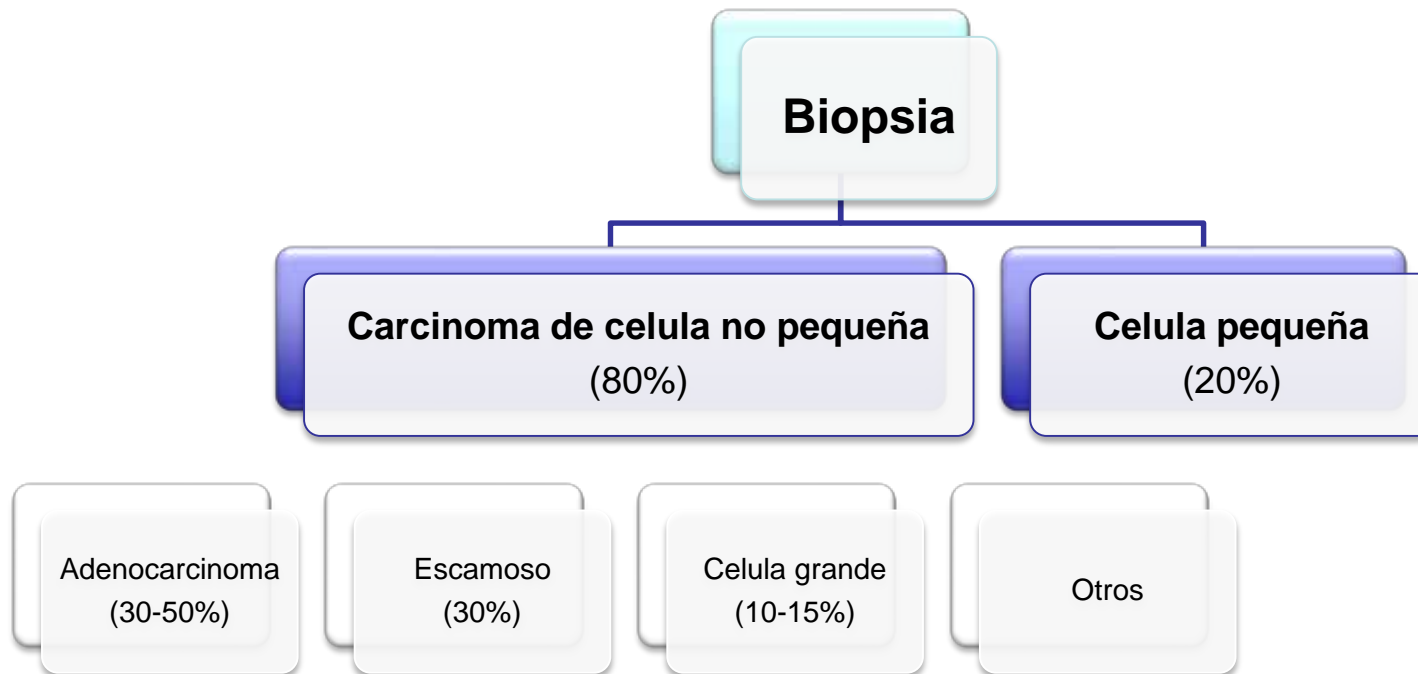
4

EGFR

5

ALK

Clasificación *histológica* OMS



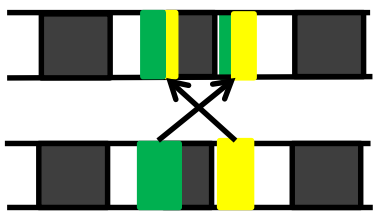
- Adenoescamoso
- Carcinoma sarcomatoide
- NOS
- ...

Alteraciones genómicas en cáncer



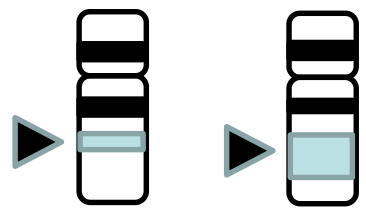
Structural variants

- Translocations
- Fusions
- Inversion



Copy number alterations

- Amplifications
- Deletions
- LOH



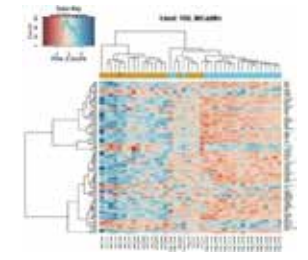
Point mutations & indels

- Missense
- Nonsense
- Splice site
- Frameshift

Wild type AGTGA
 Mutant AGAGA

Gene expression

- Outlier expression
- Isoform usage
- Pathways & signatures



RNAseq

SNP arrays
 CGH

Whole Genome Seq
 Whole Exome Seq

Gene expression
 arrays
 RNAseq

FISH, RT-PCR

MLPA, FISH, RT-PCR

Sanger sequencing
 Pyrosequencing

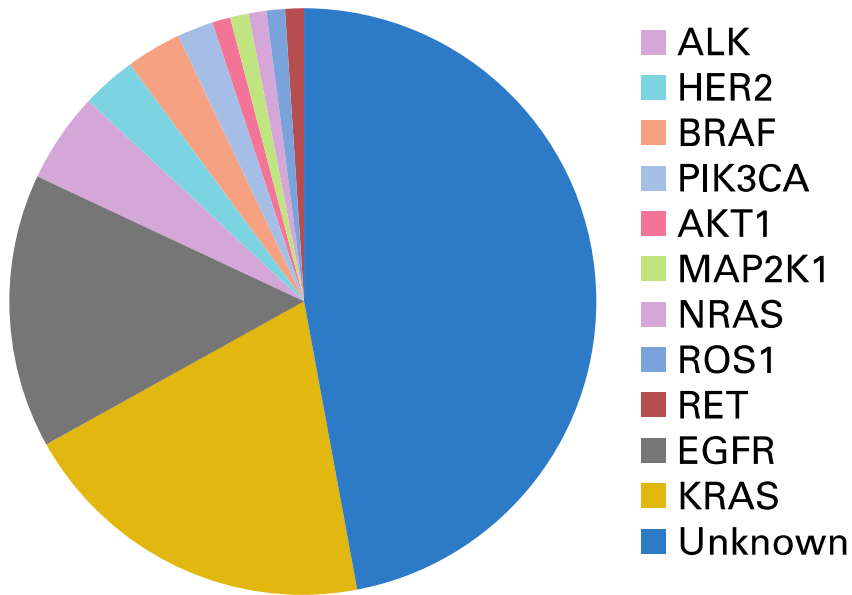
RT-PCR, IHC

Adaptado de: Roychowdhury et al. Sci Transl Med; 2012

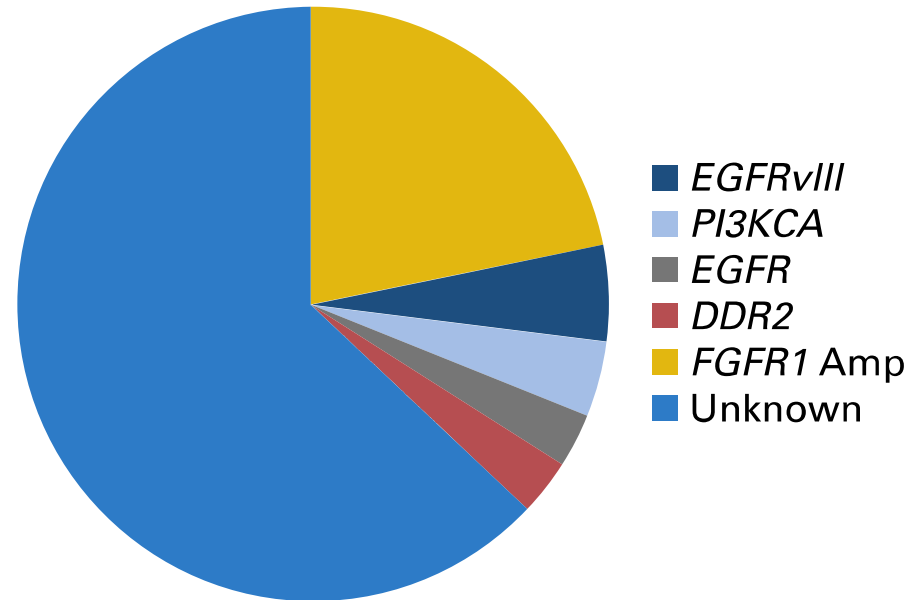
Clasificación *genómica*



Adenocarcinoma



Escamoso



Li T, J Clin Oncol 2013



1

Clasificación histológica y genómica

2

Tratamiento basado en la histología.

3

Tratamiento basado en la genómica.

4

EGFR

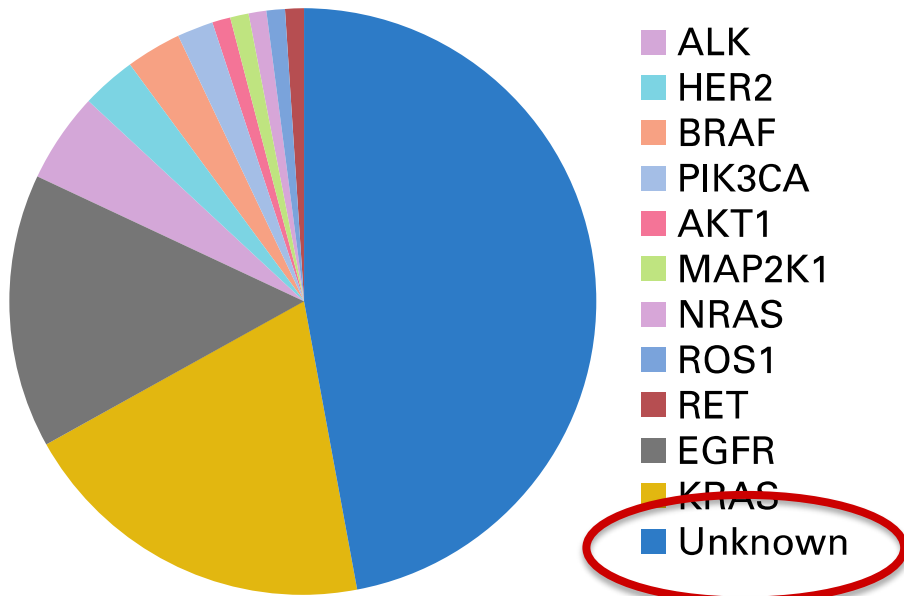
5

ALK

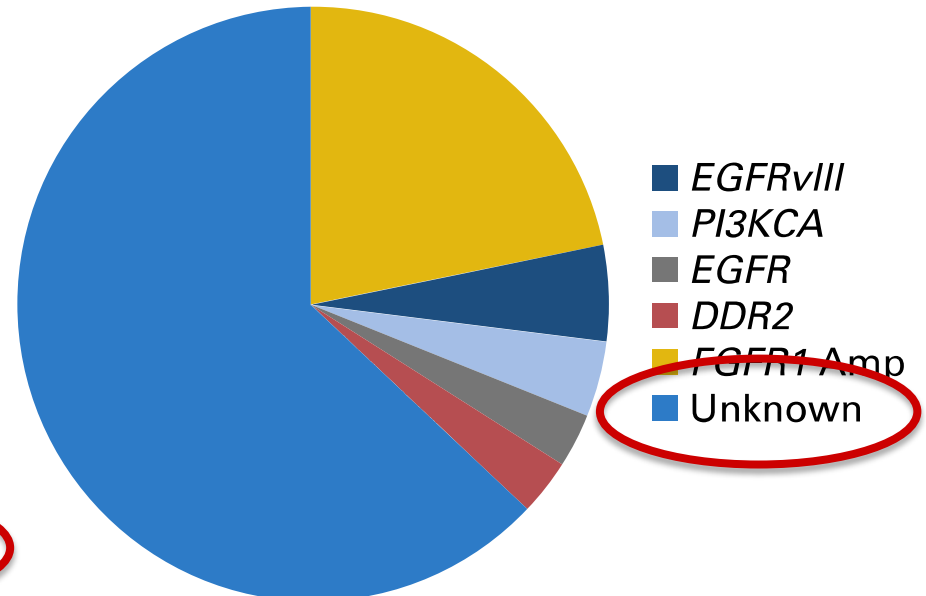
Tratamiento NO personalizado, basado en la histología.



Adenocarcinoma

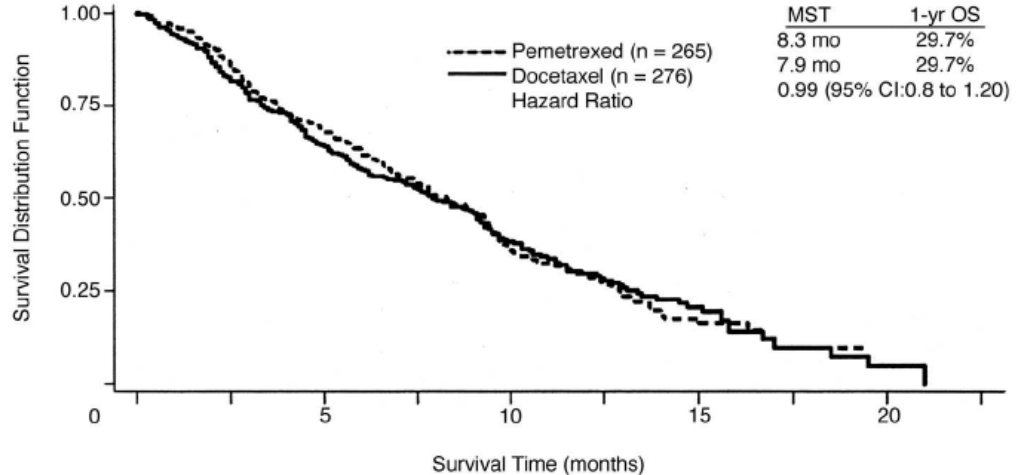
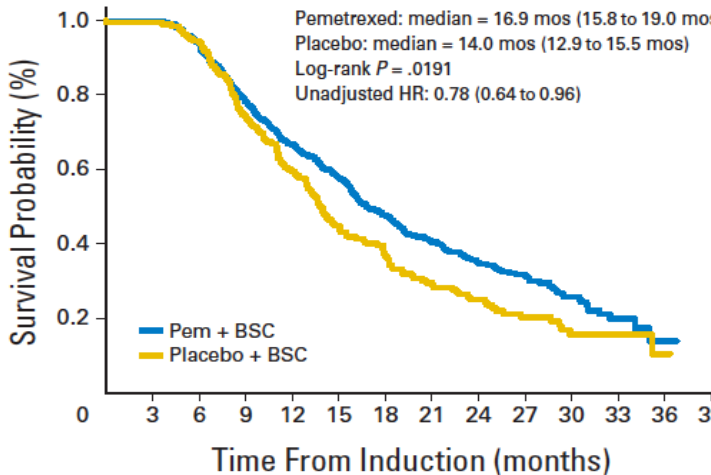
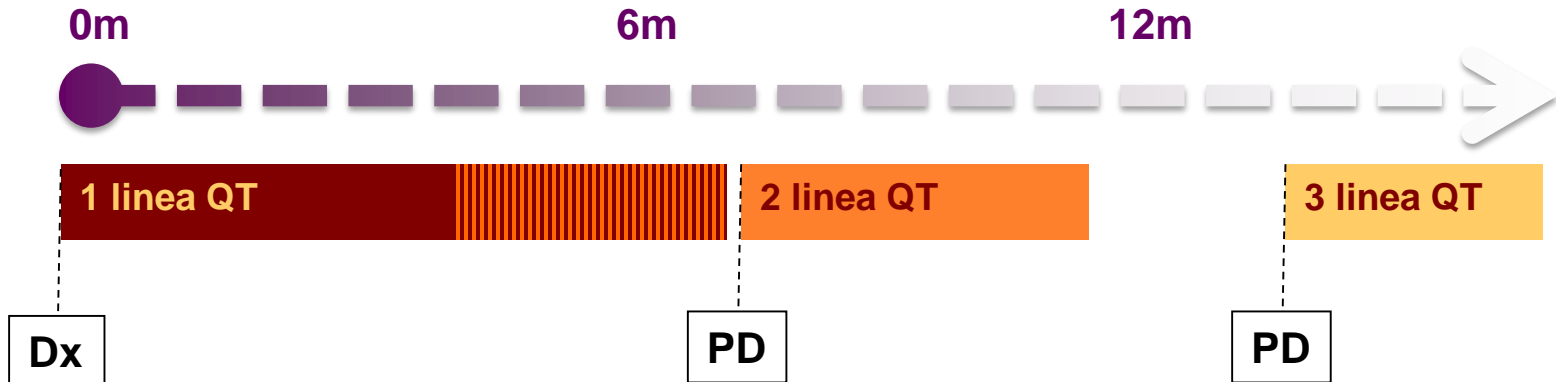


Escamoso



Li T, J Clin Oncol 2013

Tratamiento NO personalizado, basado en la histología.





1

Clasificación histológica y genómica

2

Tratamiento basado en la histología.

3

Tratamiento basado en la genómica.

4

EGFR

5

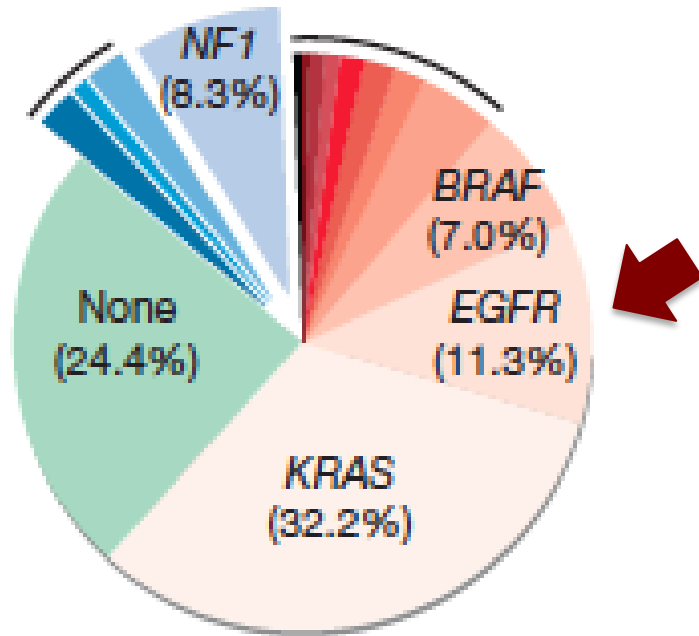
ALK

Clasificación *genómica* del cáncer de pulmón: EGFR

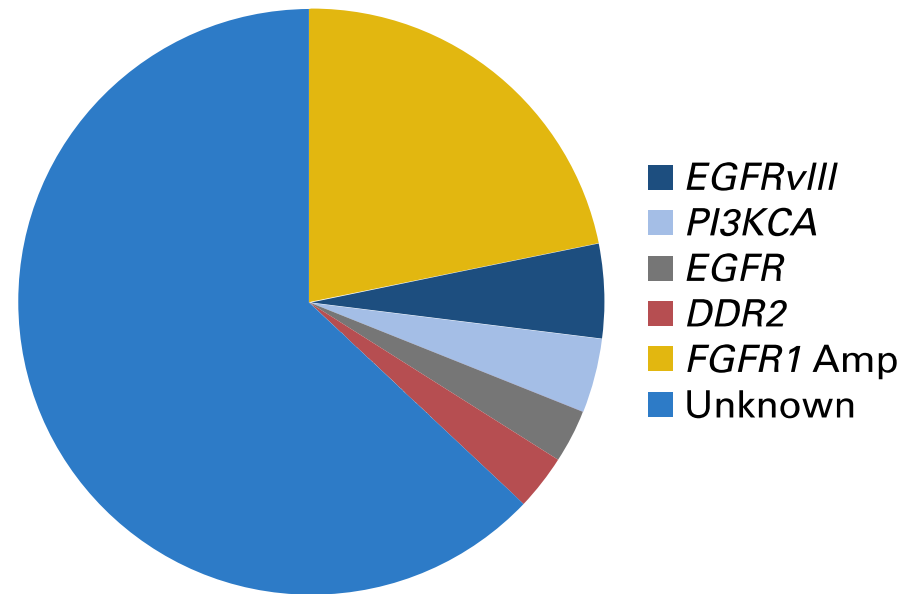


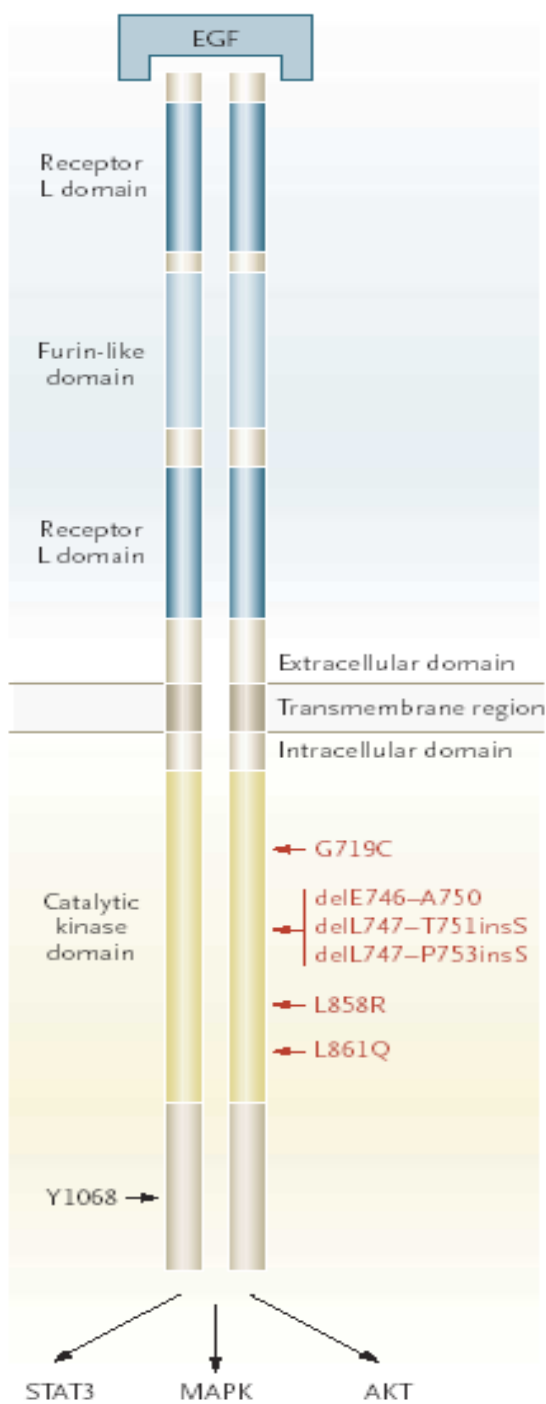
d

- HRAS (0.4%)
- NRAS (0.4%)
- RET fusion (0.9%)
- MAP2K1 (0.9%)
- ALK fusion (1.3%)
- ROS1 fusion (1.7%)
- ERBB2 (1.7%)
- MET ex14 (4.3%)
- RIT1 (2.2%)
- ERBB2 amp (0.9%)
- MET amp (2.2%)



Squamous Cell Cancer





EGFR



- El **receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)** es una proteína **tirosina quinasa**.
- Al unirse un ligando (p.e. EGF) al receptor fuera de la célula, la parte intracelular activa la señalización intracelular por **fosforilación (ATP)**.
- Se expresa sobretodo en tejidos como la **piel**, el **intestino** o el **pulmón**.
- El EGFR es un **oncogen**.
- Una **mutación activadora** de EGFR provoca un aumento de la proliferación y la supervivencia celular, es decir, un **CANCER**.
- Bloquear con fármacos la función tirosina quinasa revierte parcialmente la proliferación y supervivencia de las células tumorales.

Inhibidores de tirosina quinasa (TKI) de EGFR



- Son **moléculas pequeñas**, que entran dentro de la célula y **compiten con el ATP** por unirse al dominio tirosina quinasa.
- Bloquean **la fosforilación** de otras proteínas intracelulares, inhibiendo así las cascadas de señalización celular de proliferación y supervivencia.
- Existen 3 EGFR-TKI disponibles: **ERLOTINIB, GEFITINIB** y **AFATINIB**.



EGFR mutation and dramatic responses to EGFR TKI.



2004

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 20, 2004 VOL. 350 NO. 25

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sorbelli, Ph.D., Saraa Ganeshkumar, M.D.

Scienceexpress

Report

EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy

J. Guillermo Pazis,^{1,2*} Pasi A. Jitne,^{1,2*} Jeffrey C. Lee,^{1,2*} Sean Tracy,¹ Heidi Greiflich,^{1,2} Stacey Gabriel,⁴ Paula Herman,³ Frederic J. Kaye,³ Neal Lindeman,³ Titas J. Boggon,^{1,2} Kazuhiko Nanki,³ Hideofumi Sasaki,⁷ Yoshitaka Fujik,³ Michael J. Eck,^{1,2} William K. Sellers,^{1,2,6} Bruce E. Johnson,^{1,2} Matthew Meyerson^{1,3,4,6}

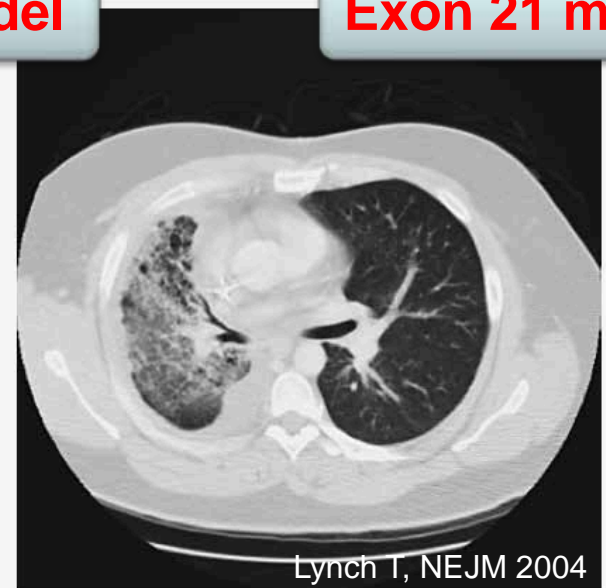
EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib

William Pao^{1,2*}, Vincent Miller⁴, Maureen Zakowski³, Jennifer Doherty³, Katrina Politi³, Indrapal Sarkaria¹, Bhavaneesh Singh¹, Robert Wheeler^{1,2*}, Valerie Riash¹, Lucinda Patton¹, Elaine Miranda¹, Doris Kappler¹, Richard Wilson¹, Mark Kitz¹, and Harold Varmus¹

Exon 19 del

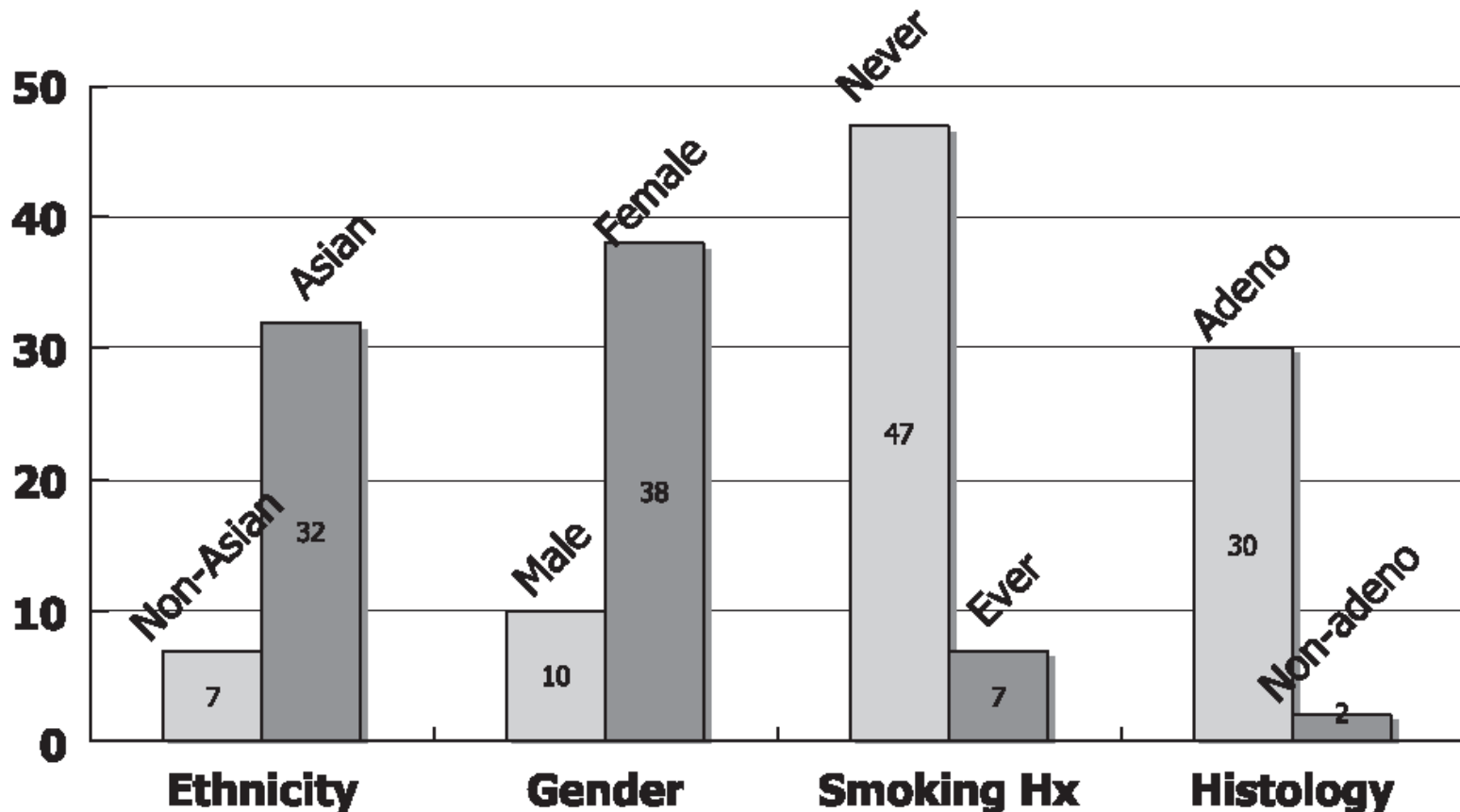


Exon 21 mut



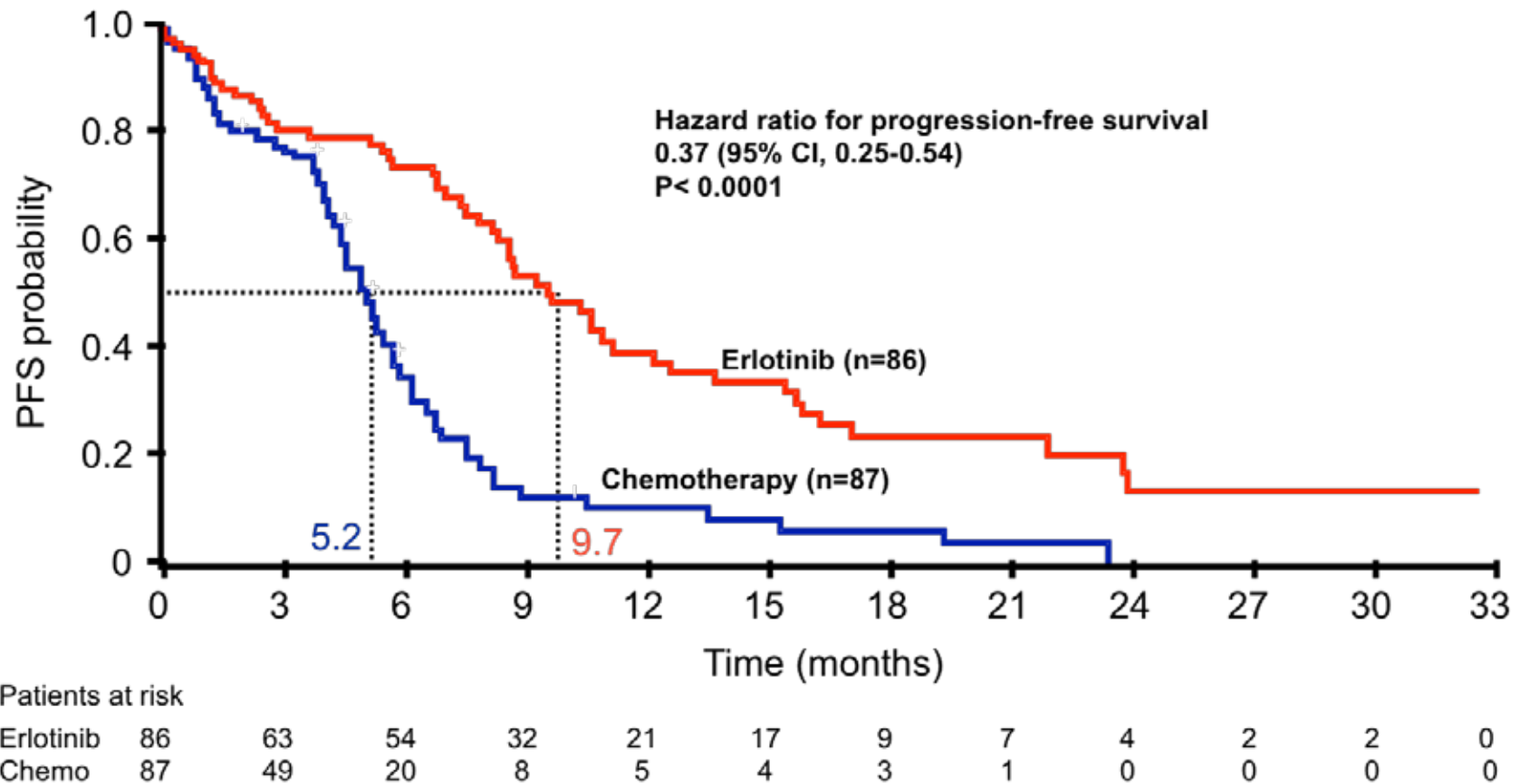
Lynch T, NEJM 2004

¿Qué pacientes tienen EGFR mutado?



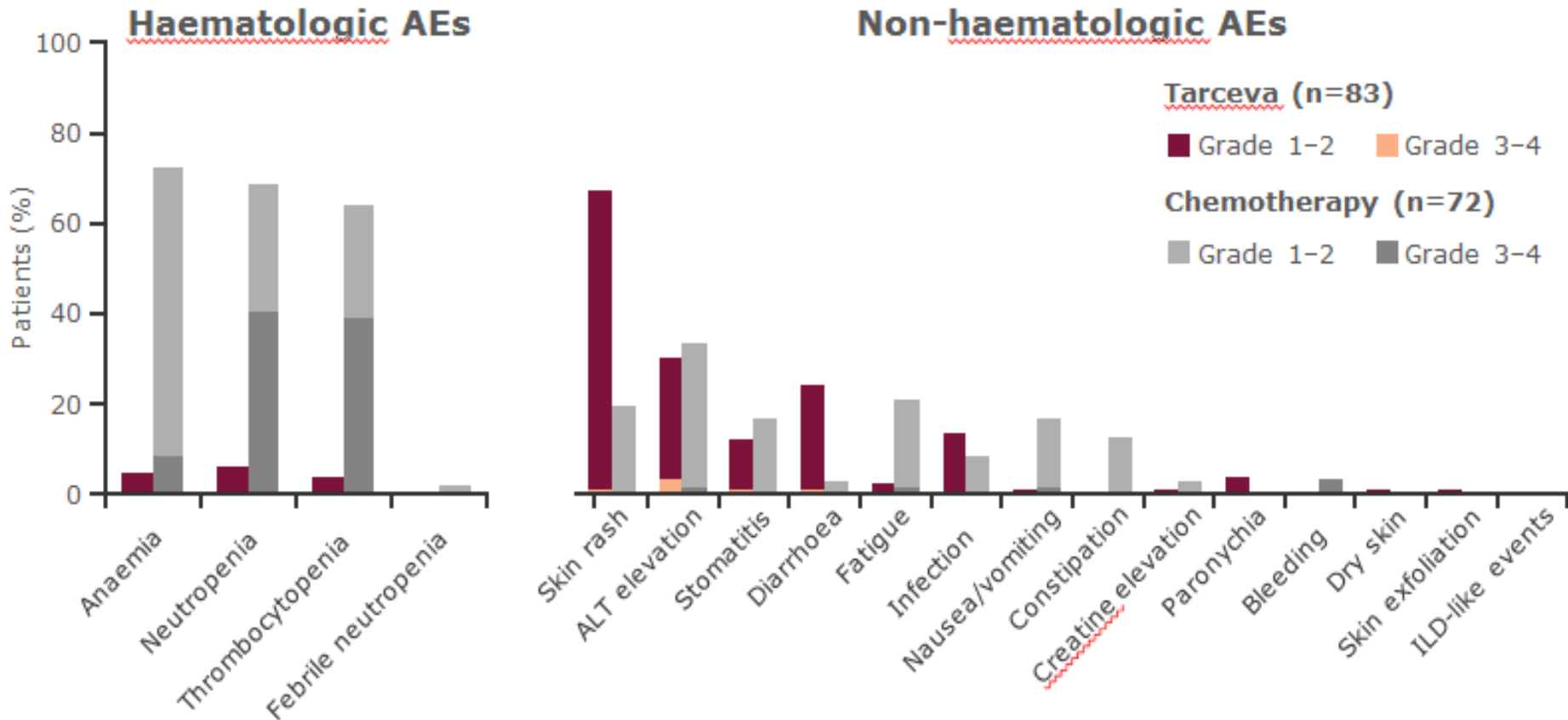
Mitsudomi, et al. Int J Clin Oncol 2006

Aumento de la supervivencia libre de progresión respecto a la quimioterapia.



Rosell R, Lancet Oncol 2012

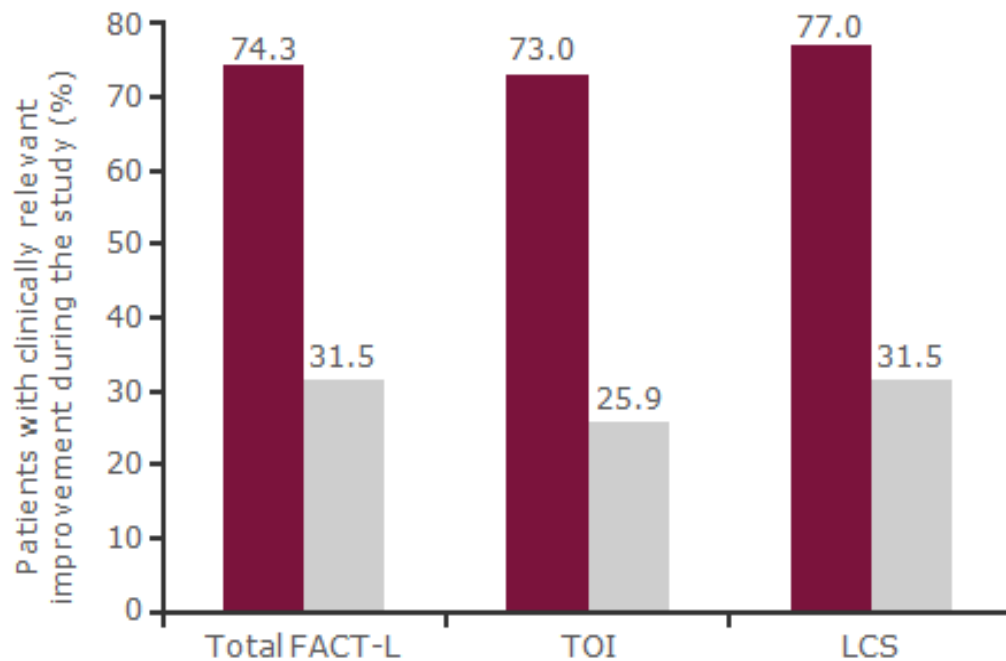
Diferente (y mejor) perfil de toxicidad que la quimioterapia.



AEs related to Tarceva vs chemotherapy in the OPTIMAL study

Zhou, et al. Lancet Oncol 2011

Mayor beneficio en calidad de vida y control de síntomas que la quimioterapia



■ Tarceva (n=74)
 ■ Chemotherapy (n=54)

	OR (95% CI)		
	Total FACT-L	TOI	LCSS
	6.90 (3.07-15.48)	7.79 (3.44-17.66)	6.77 (3.04-15.05)
	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

Includes all patients with a baseline and ≥ 1 post-baseline QoL assessment

FACT-L = Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; TOI = Trial Outcome Index; LCS = Lung Cancer Subscale; OR = odds ratio
 QoL and symptom benefits of Tarceva versus chemotherapy in the OPTIMAL study

Zhou, et al. Lancet Oncol 2011



1

Clasificación histológica y genómica

2

Tratamiento basado en la histología.

3

Tratamiento basado en la genómica.

4

EGFR

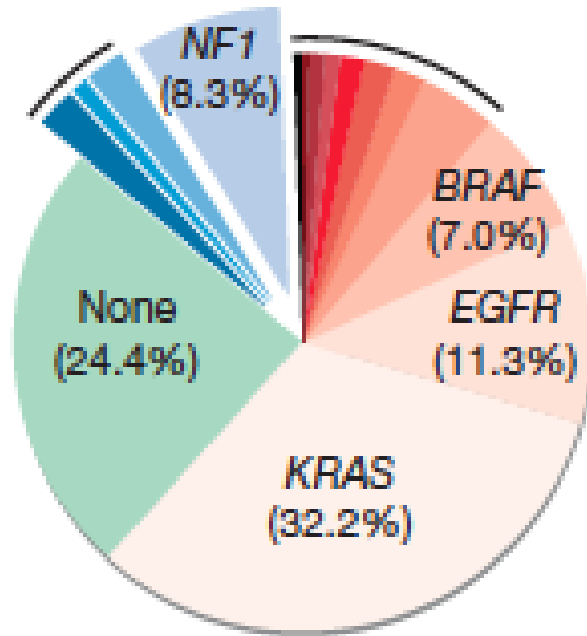
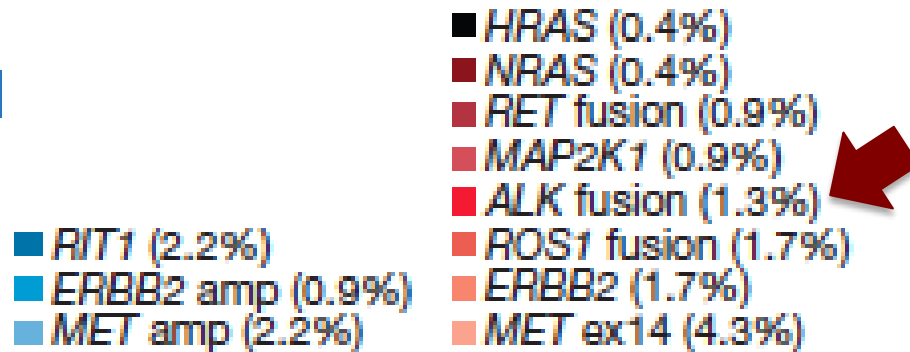
5

ALK

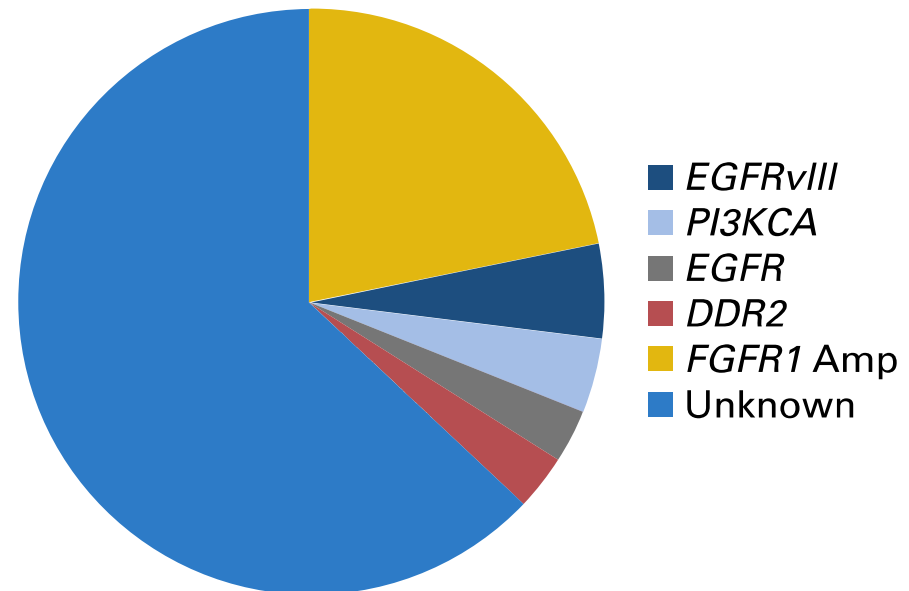
Clasificación *genómica* del cáncer de pulmón: ALK



d

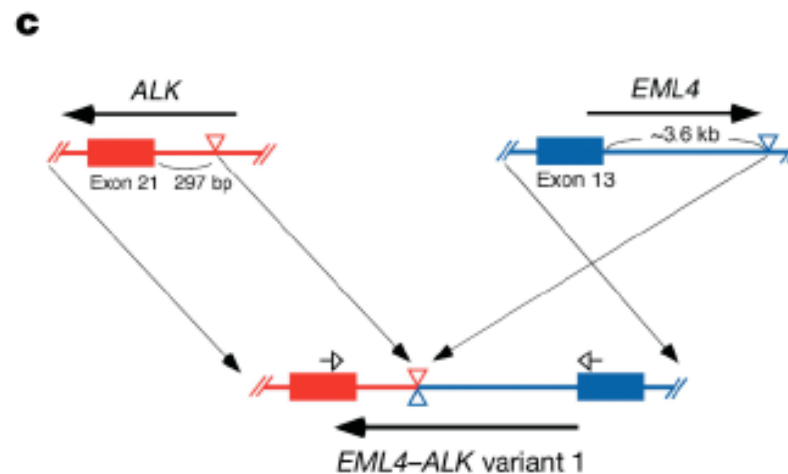
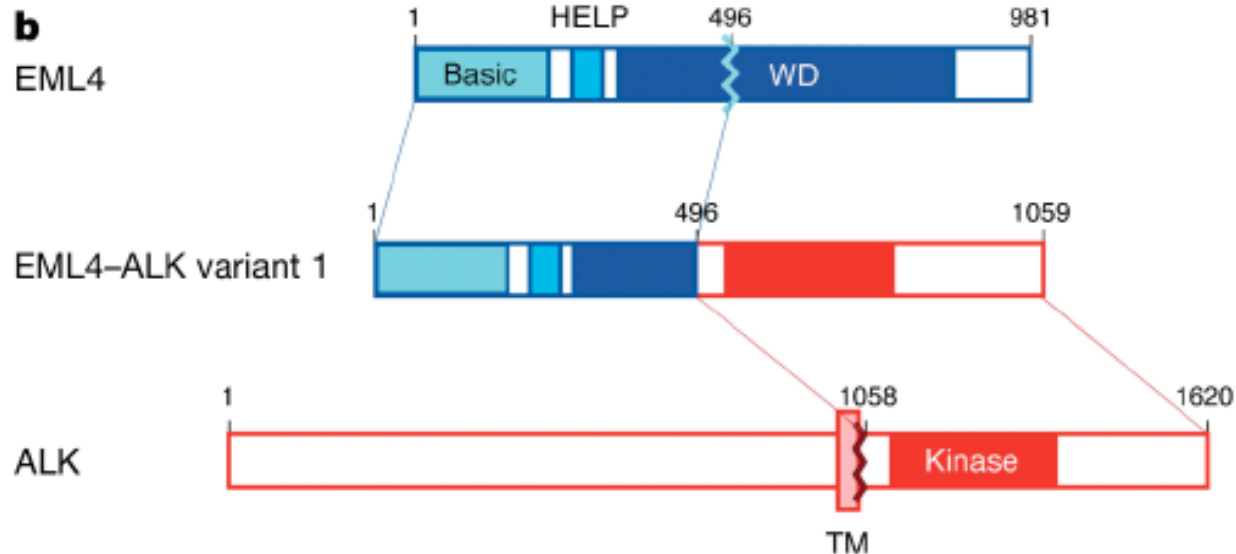


Squamous Cell Cancer

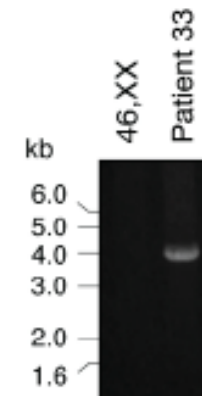


Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer

Manabu Soda^{1,2}, Young Lim Choi¹, Munehiro Enomoto^{1,2}, Shuji Takada¹, Yoshihiro Yamashita¹, Shunpei Ishikawa⁵, Shin-ichiro Fujiwara¹, Hideki Watanabe¹, Kentaro Kurashina¹, Hisashi Hatanaka¹, Masashi Bando², Shoji Ohno², Yuichi Ishikawa⁶, Hiroyuki Aburatani^{5,7}, Toshiro Niki³, Yasunori Sahara⁴, Yukihiko Suevama² & Hiroyuki Mano^{1,7}



Both genes map at chr 2p with opposite orientations



Soda et al. Nature 2007.

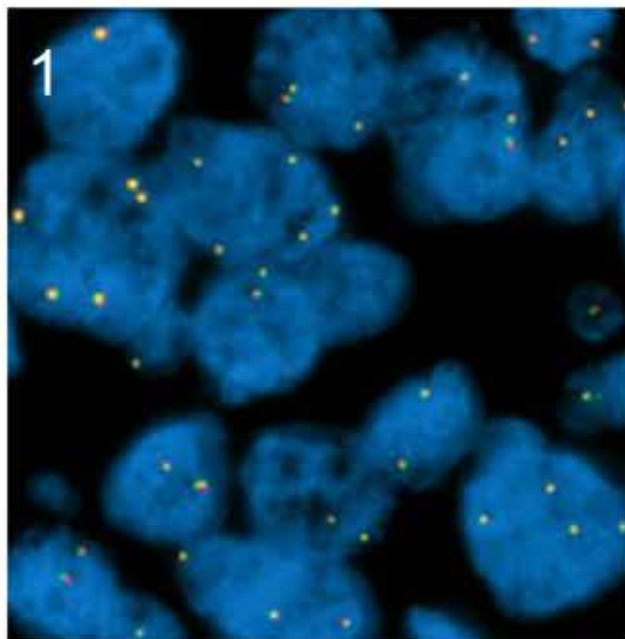


Figure 1. Negative for *ALK* rearrangement

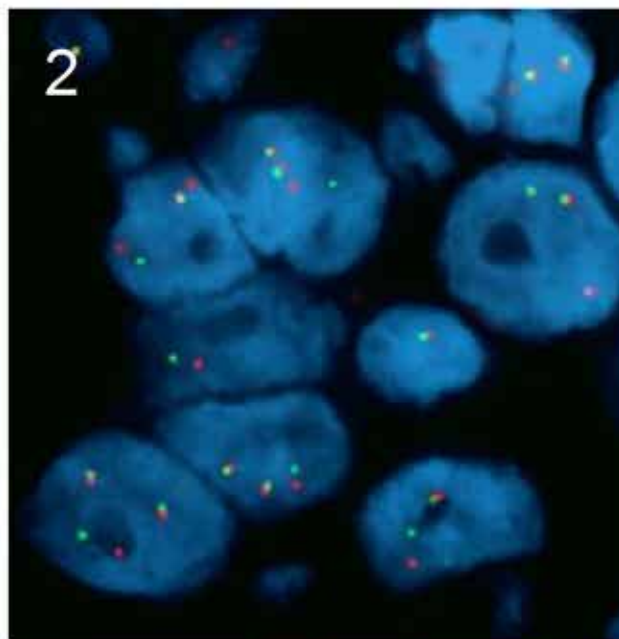


Figure 2. Positive for *ALK* rearrangement (split 3' ALK-5' ALK)

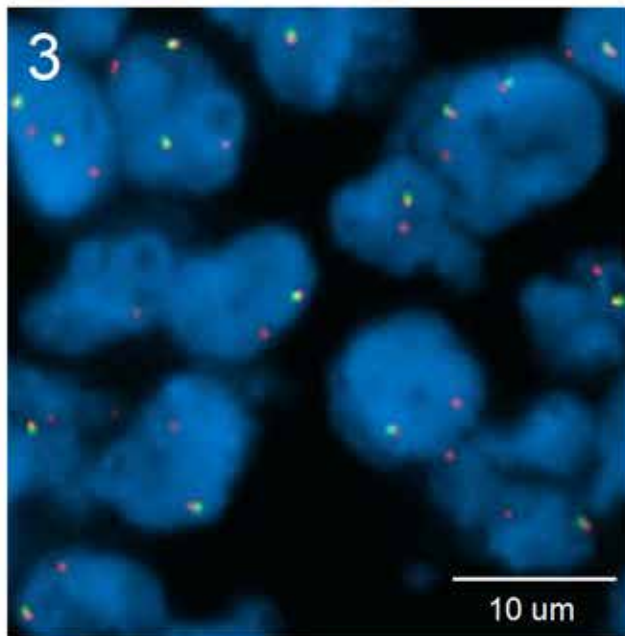


Figure 3. Positive for *ALK* rearrangement (single 3' ALK)

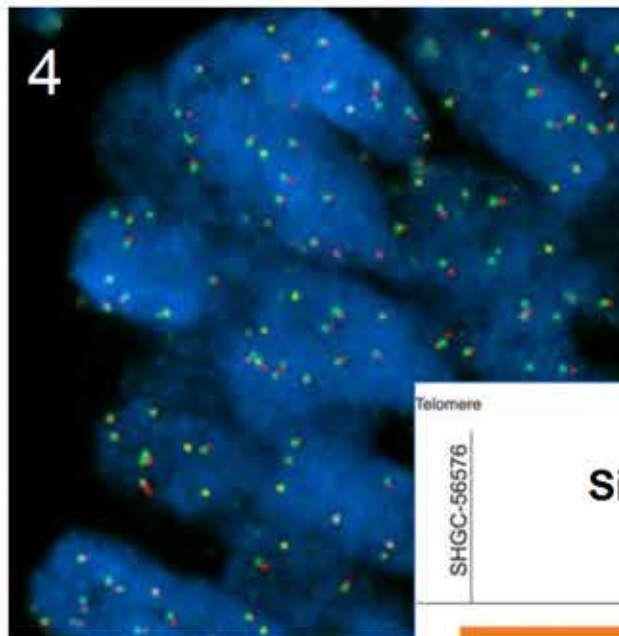


Figure 4. Negative for *ALK* rearrangement with *ALK* high copy number



Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer

Manabu Soda^{1,2}, Young Lim Choi¹, Munehiro Enomoto^{1,2}, Shuji Takada¹, Yoshihiro Yamashita¹, Shunpei Ishikawa⁵, Shin-ichiro Fujiwara¹, Hideki Watanabe¹, Kentaro Kurashina¹, Hisashi Hatanaka¹, Masashi Bando², Shoji Ohno², Yuichi Ishikawa⁶, Hiroyuki Aburatani^{5,7}, Toshiro Niki³, Yasunori Sohara⁴, Yukihiro Sugiyama² & Hiroyuki Mano^{1,7}

Soda et al. Nature 2007.



Tumour/injection 0/8 0/8 0/8 8/8 0/8 8/8 2/2



Mutually exclusive with EGFR and KRAS mutations

TCGA LUAD. Nature 2014.

¿Qué pacientes tienen ALK translocado?

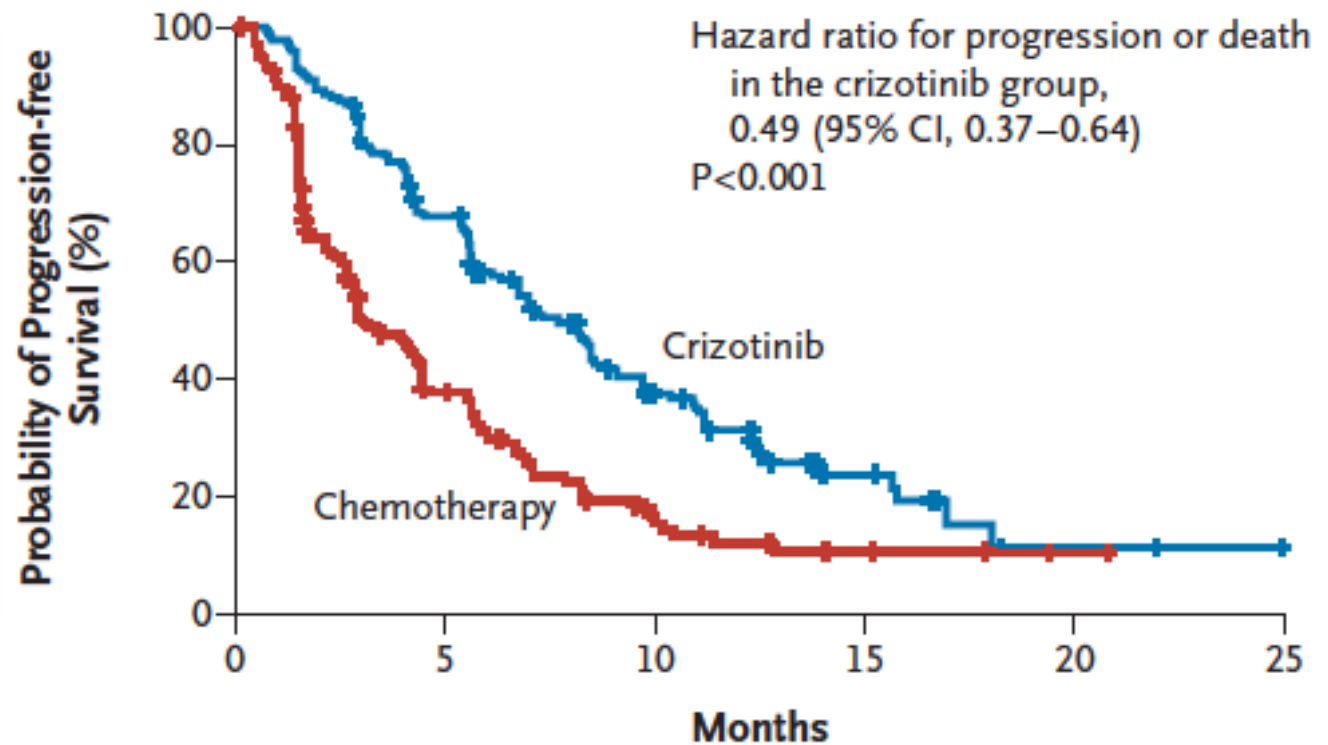


Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of Patients With *ROS1*-Posit

Demographic or Clinical Characteristic	All Patients (n = 1,073)		<i>ROS1</i> Positive (n = 18)		<i>ALK</i> Positive (n = 31)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years						
Median	62.0		49.8		51.6	
Range	32-87		32-79		29-73	
Sex						
Male	523	49	7	39	17	55
Female	550	51	11	61	14	45
Smoking history						
Never-smoker	239	22	14	78	13	42
Light smoker	62	6	1	6	1	3
Smoker	695	65	2	11	3	10
NA	77	7	1	6	14	45
Ethnicity						
Asian	45	4	5	28	2	6
Non-Asian	942	88	13	72	18	58
NA	86	8	0	0	11	35
Pathology						
Adenocarcinoma	694	65	18	100	16	52
Squamous	200	19	0	0	1	3
NSCLC, NOS	59	5	0	0	0	0
Adenosquamous	10	1	0	0	0	0
Other	38	4	0	0	0	0
NA	72	7	0	0	14	45

Bergethon et al. JCO 2012

Aumento de la supervivencia libre de progresión respecto a la quimioterapia.

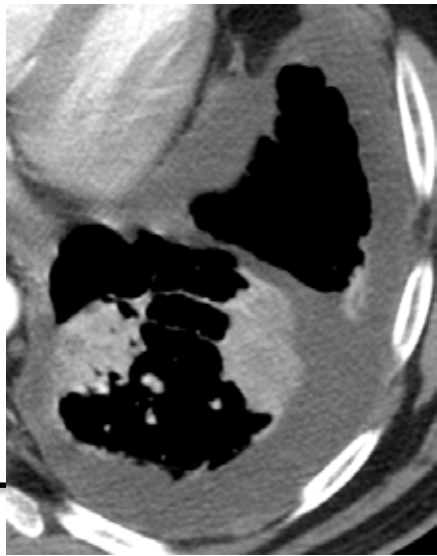


Shaw A, NEJM 2013

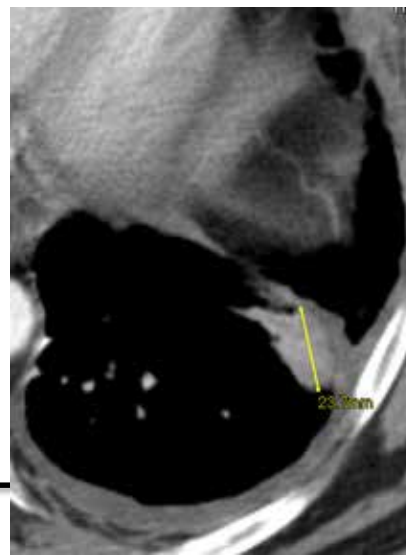
Paciente ALK translocado con crizotinib



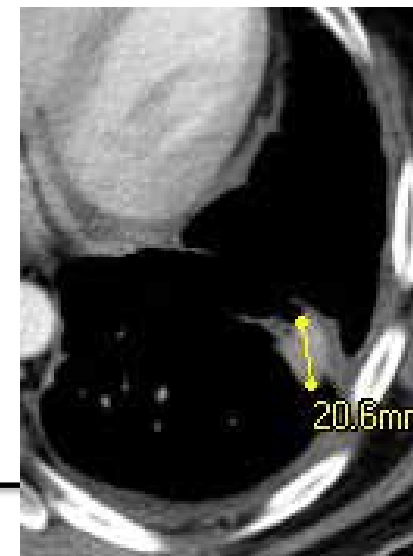
22/10/10



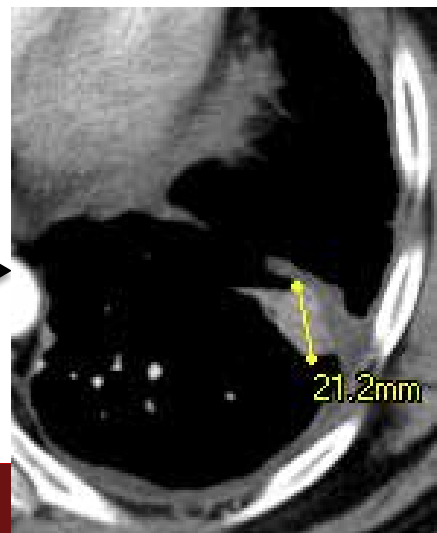
16/02/12



10/04/13



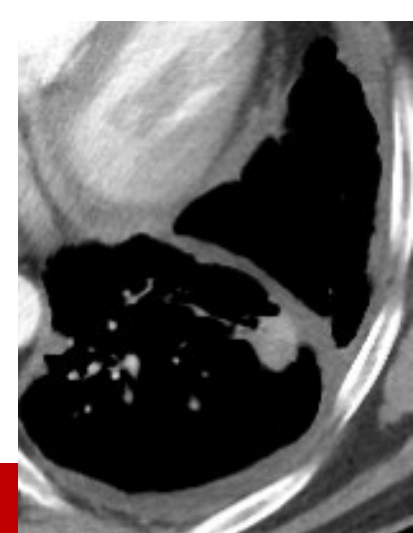
25/09/13



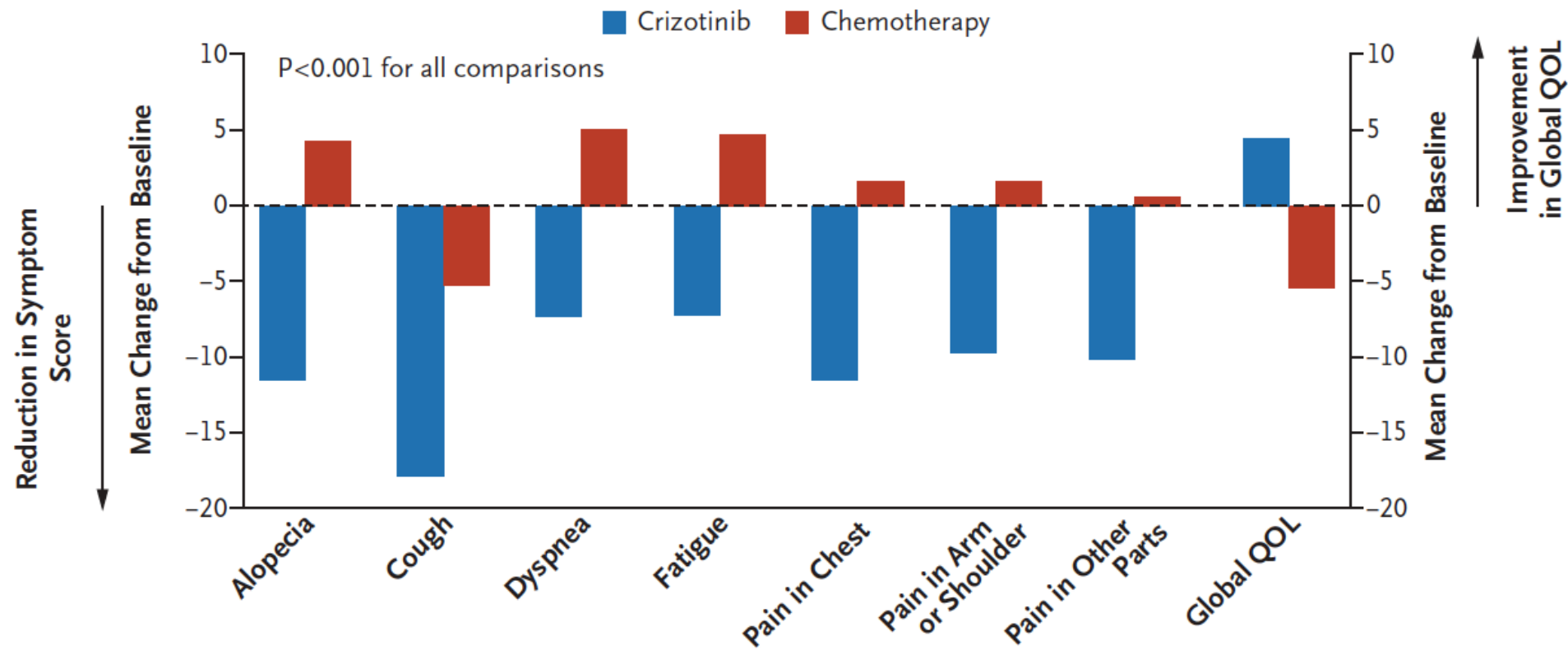
13/03/14



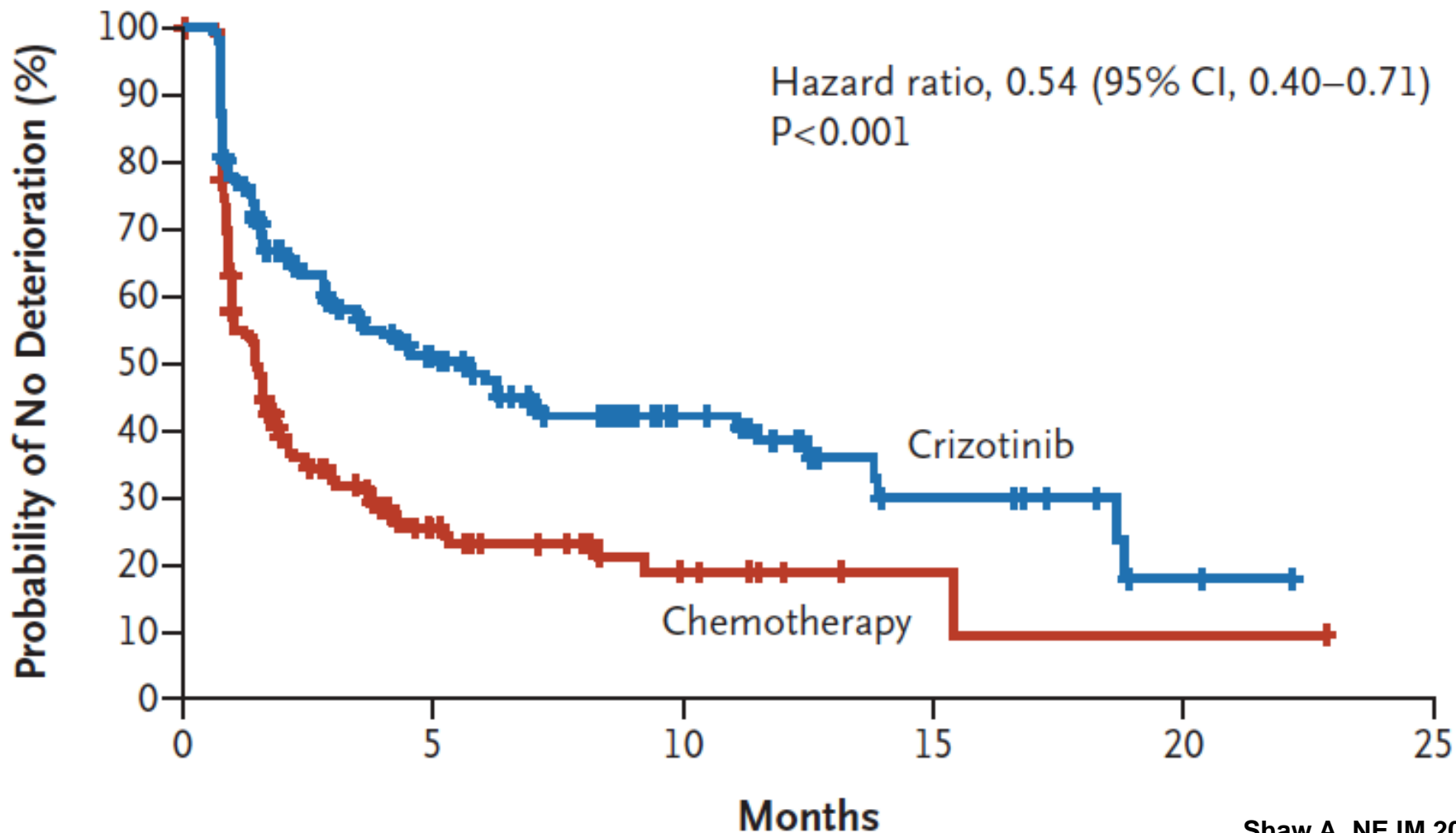
29/08/14



Reducción de síntomas y mejoría en la calidad de vida

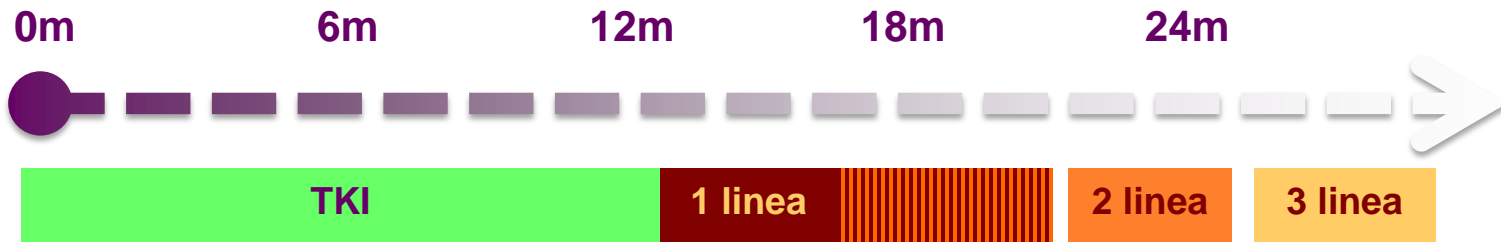
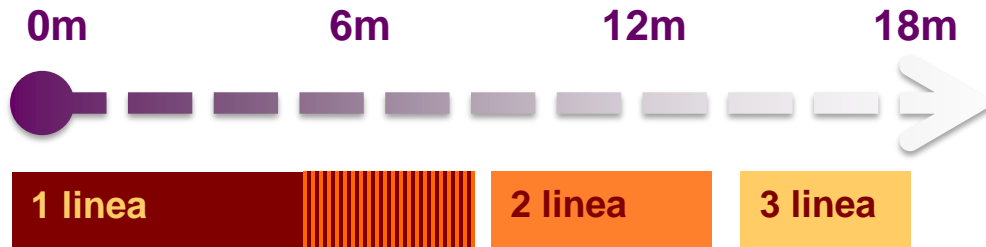


Retraso en la aparición de síntomas



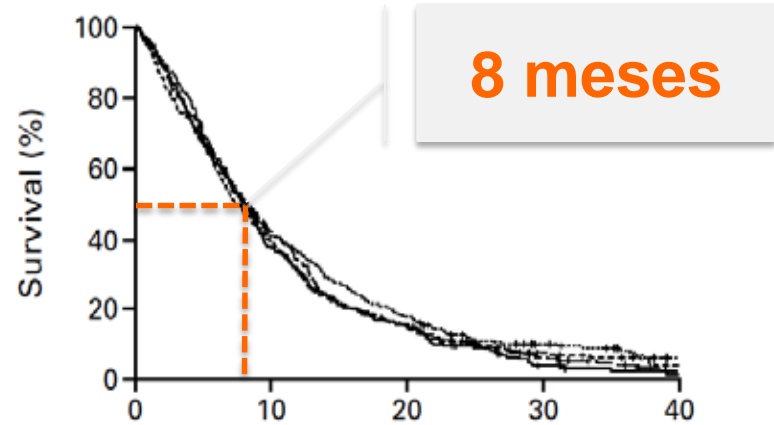
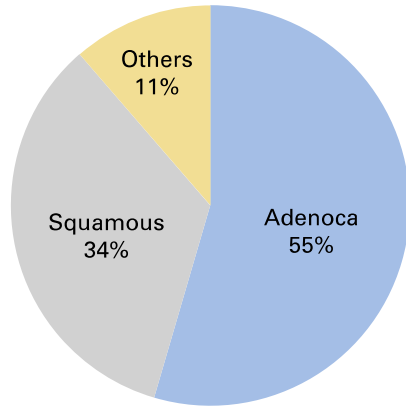


Aumento de la supervivencia con tratamiento basado en genómica



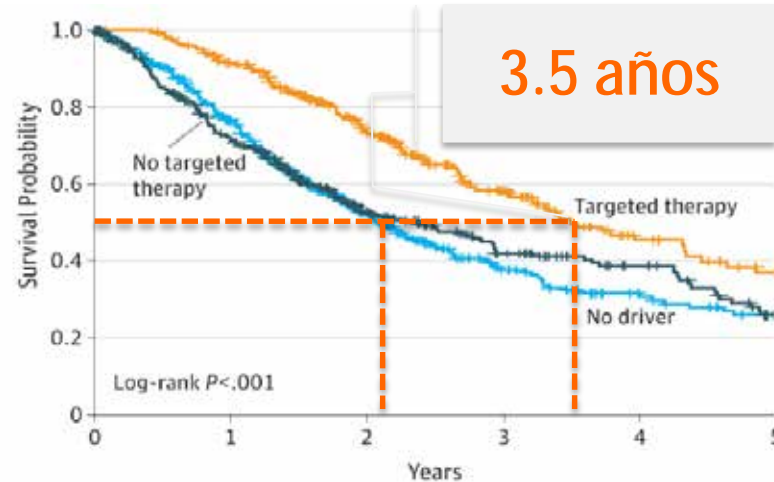
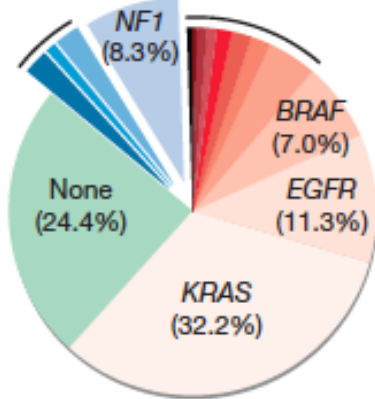


Tratamiento basado en la **histología**



Schiller et al. NEJM 2002

Tratamiento basado en la **genómica**



Kris et al. JAMA 2014

Biopsias



Tecnología

Biopsias en cáncer de pulmón



1ª BIOPSIA

- Diagnóstico: CPCNP vs CPCP à “Simply not enough”.
- Debemos pensar en OBTENER y PRESERVAR material para:
- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA:
 - Dirige el estudio molecular.
 - Factor pronóstico en enfermedad localizada.
 - Factor predictivo de eficacia de citotoxicos.
- CLASIFICACIÓN MOLECULAR:
 - Factor predictivo de eficacia de terapias dirigidas contra driver mutations.
 - Unica forma de acceso a terapias dirigidas aprobadas y en fase de desarrollo clínico.

REBIOPSIA

- Estudio de los mecanismos de resistencia.
- Elección de tratamientos de segunda línea.

¡¡Muchas gracias!!



No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar
No iniciaré un nou tractament sense rebiopsiar

