



Importancia del perfil oncogenómico en la oncología moderna

Dr Jean-François Laes



OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Importancia del perfil oncogenómico en
la oncología moderna

Introducción



Medicina personalizada VS Medicina de precisión

Definición anterior

“Personalized medicine” refers to the tailoring of medical treatment to the individual characteristics of each patient... to classify individuals into subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease or their response to a specific treatment. Preventive or therapeutic interventions can then be concentrated on those who will benefit, sparing expense and side effects for those who will not.”

President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST), Priorities for Personalized Medicine, September, 2008



Definición muy estática

Nueva definición

Precision medicine is an evolving field in which physicians use molecular diagnostic tests to determine which medical treatments will work best for the patients. By combining the data from those tests with an individual's medical history, circumstances and by monitoring the relapse and anticipating resistances, health care providers and patients can develop targeted treatment and prevention plans.



Evolución dinámica de los cánceres



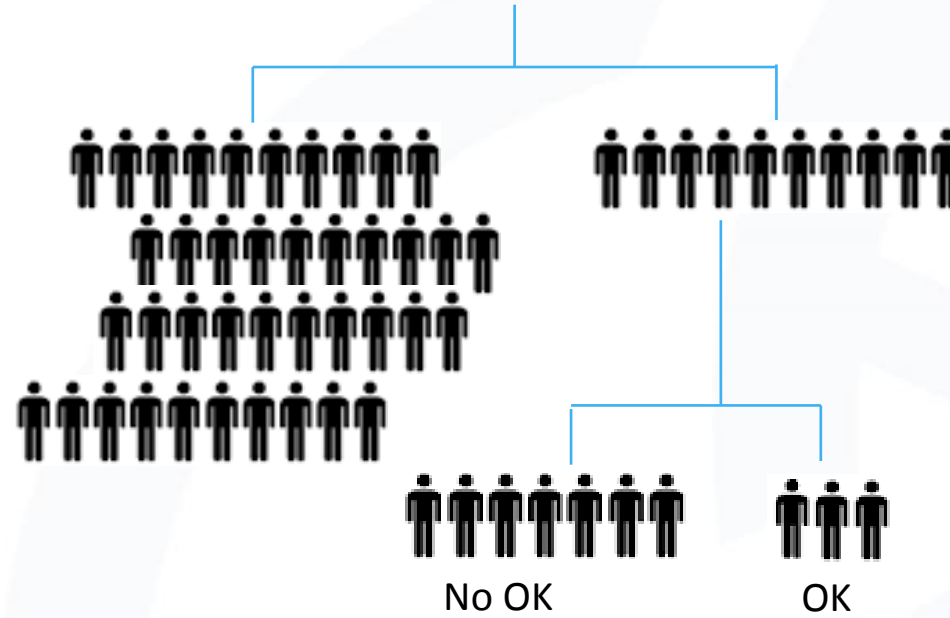
Chemoterapias

Un Tamaño encaja todo

Pruebas y Errores

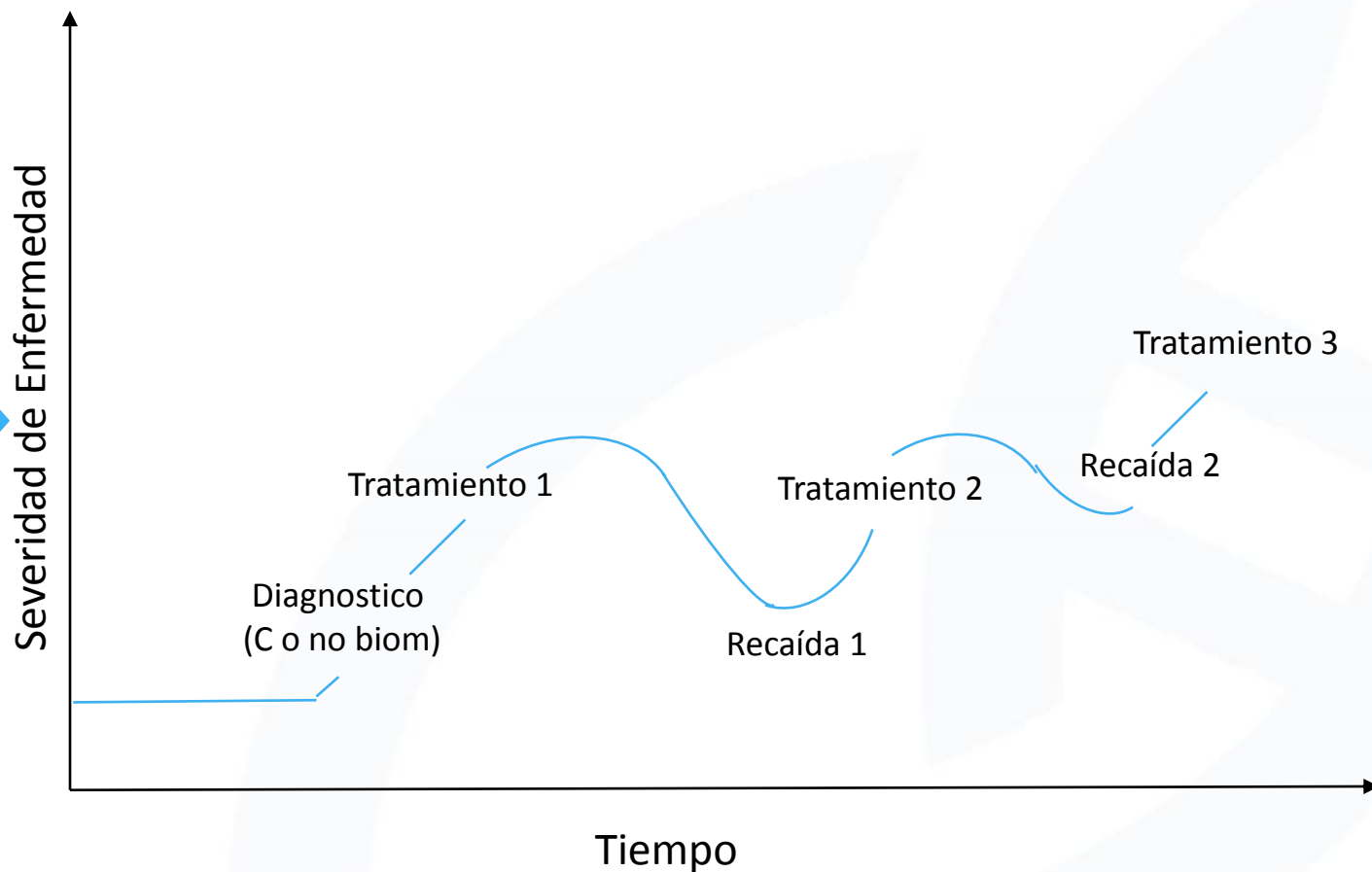
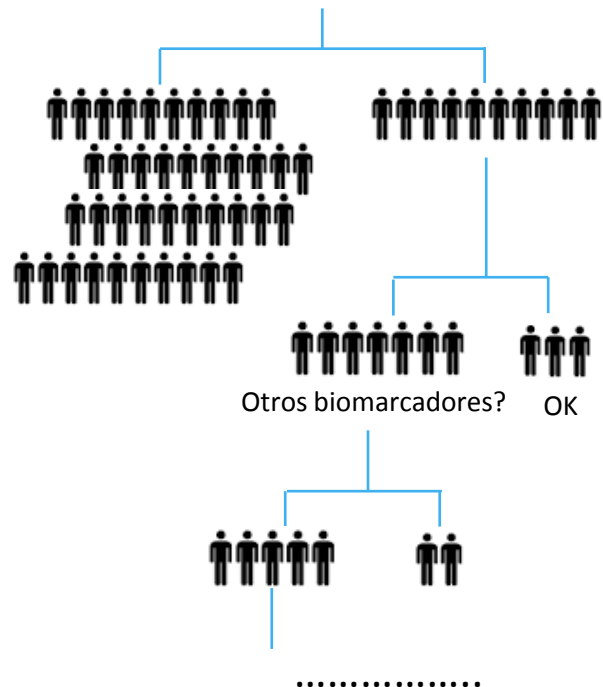
A partir de principios de 2000 a ahora

Un biomarcador (como HER2, BCR-ABL, EGFR)



Pruebas y Errores

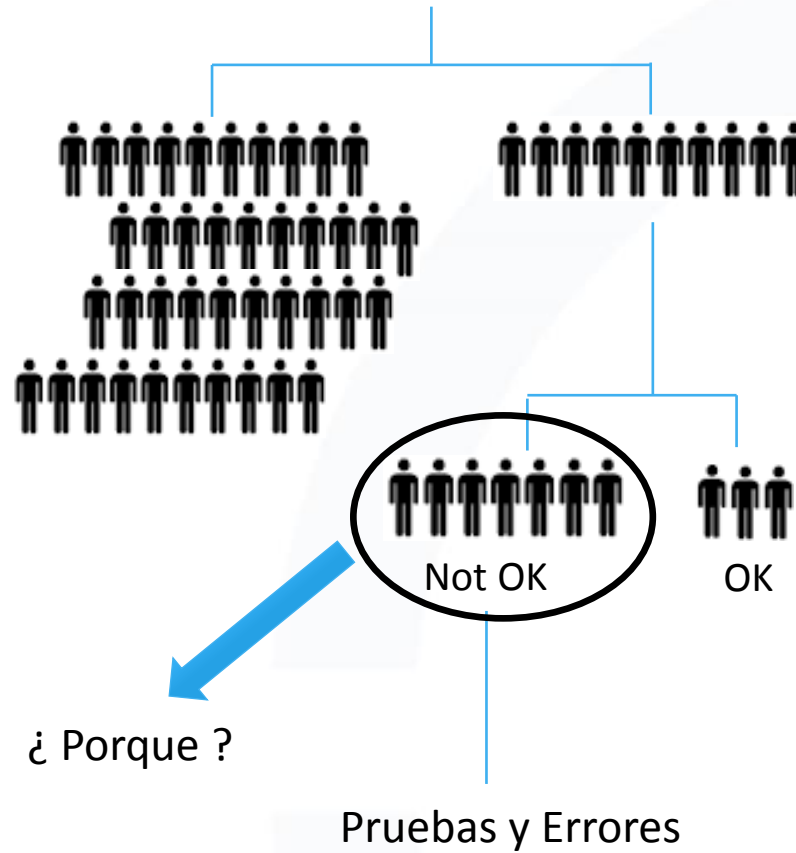
Un biomarcador (como HER2, BCR-ABL, EGFR)



¿Los marcadores biológicos parecen funcionar bastante bien a primera vista, pero el paciente recae más rápido y más rápido: porque y cómo podemos solucionar esto?

A partir de principios de 2000 a ahora

Un biomarcador (como HER2, BCR-ABL, EGFR)



Activating HER2 Mutations in HER2 Amplification Negative Breast Cancer

Ron Bose^{1,2}, Shyam M. Kavuri¹, Adam C. Searleman¹, Wei Shen¹, John Monsey¹, Nicholas Goel¹, Adam B. Aronson¹, Shungin Kim¹, Elaine R. Mardis^{2,3,4}, and Matthew J. Ellis^{1,2}

SIGNIFICANCE: We show that the majority of activating mutations that likely drive resistance to the reversible HER2 inhibitor, trastuzumab. Our results suggest that these mutations may be existing HER2 inhibitors.

ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer

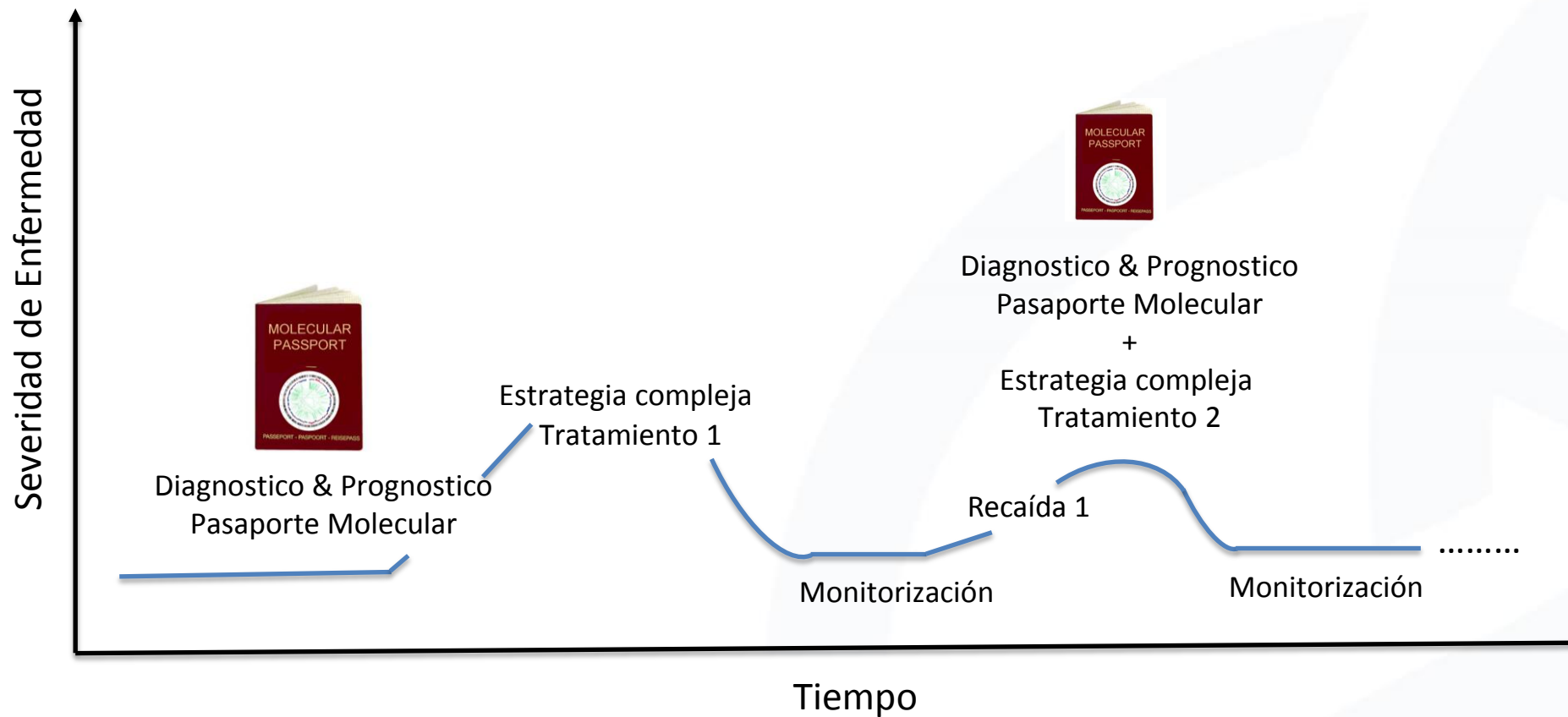
Wei Shen¹, Helen Won¹, Bradley Green³, Rita A Sakr⁴, Marie Will⁵, Zhiqiang Li¹, Kinisha Gala¹, Clifford Hudis^{5,6}, David Chen⁷, Tetiana Taran⁷, Gabriel Hortobagyi⁸, José Baselga^{1,5} & Sarat Chandarlapaty^{1,5,6}

KRAS MUTATION TESTING IN COLORECTAL CANCER AS AN EXAMPLE OF THE PATHOLOGIST'S ROLE IN PERSONALIZED TARGETED THERAPY: A PRACTICAL APPROACH

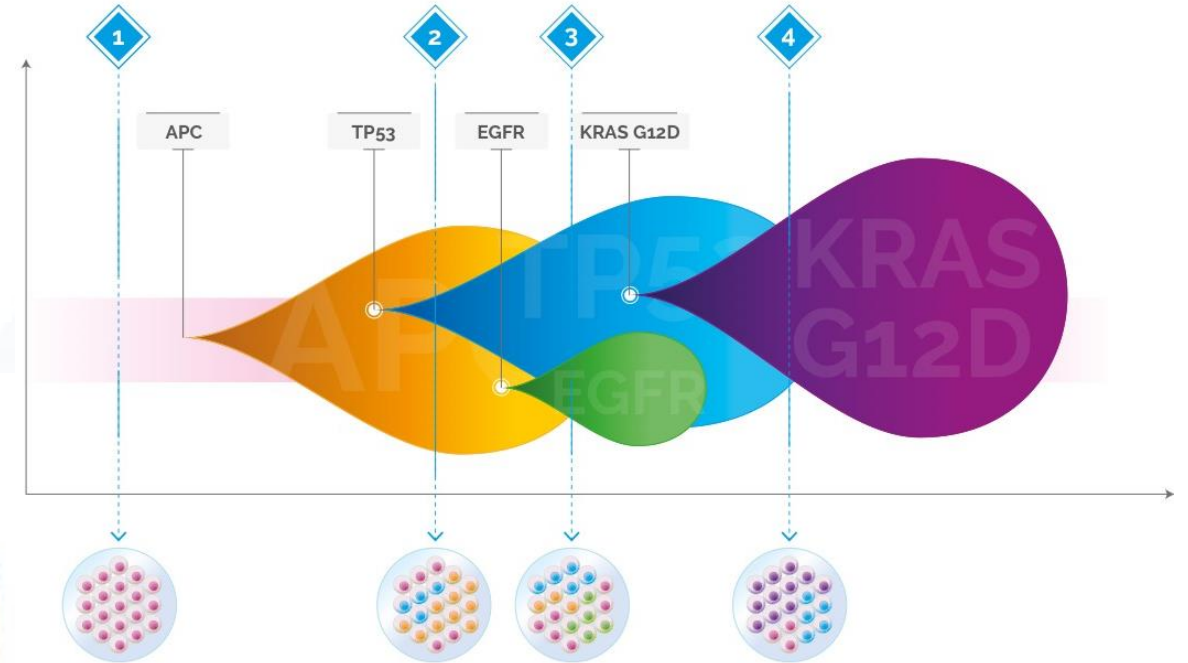
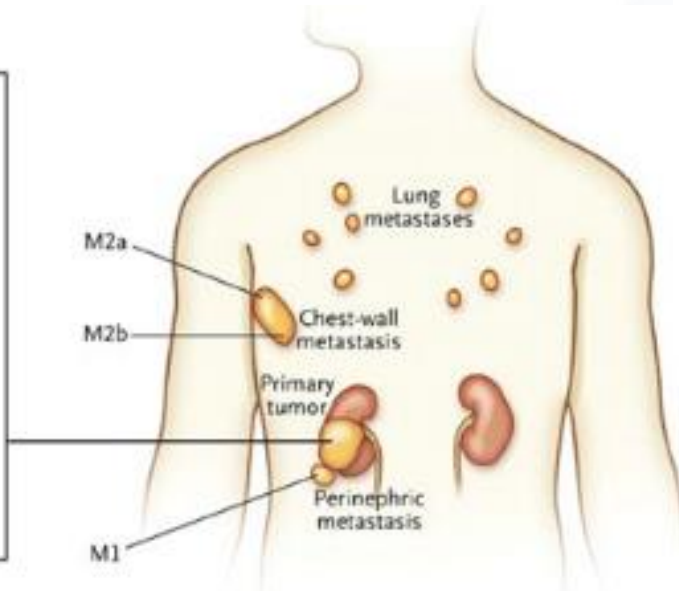
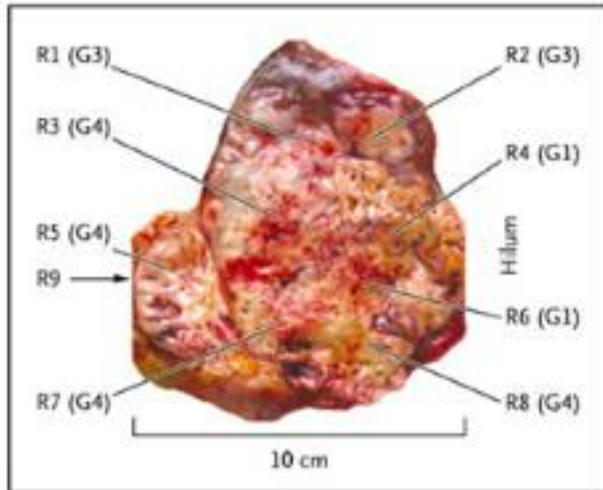


OncoDI
THE CANCER THERANOSTIC

PAWEŁ DOMAGAŁA¹, JOLANTA HYBIAK¹, VIOLETTA SULŻYC-BIELICKA², Cezary Cybulski³, JANUSZ RYŚ⁴, WENANCJUSZ DOMAGAŁA¹



Ciclo de vida de un tumor





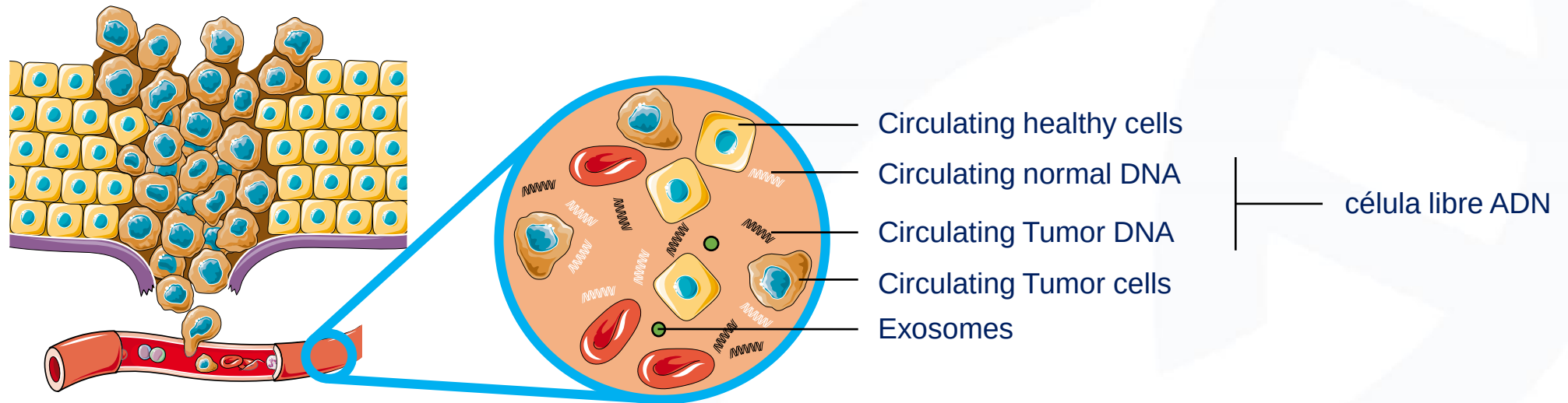
OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Importancia del perfil oncogenómico en la
oncología moderna

**¿Cómo evaluar esta
heterogeneidad?**

¿Cómo la biopsia líquida puede aportar valor adicional al cuidado del cáncer?

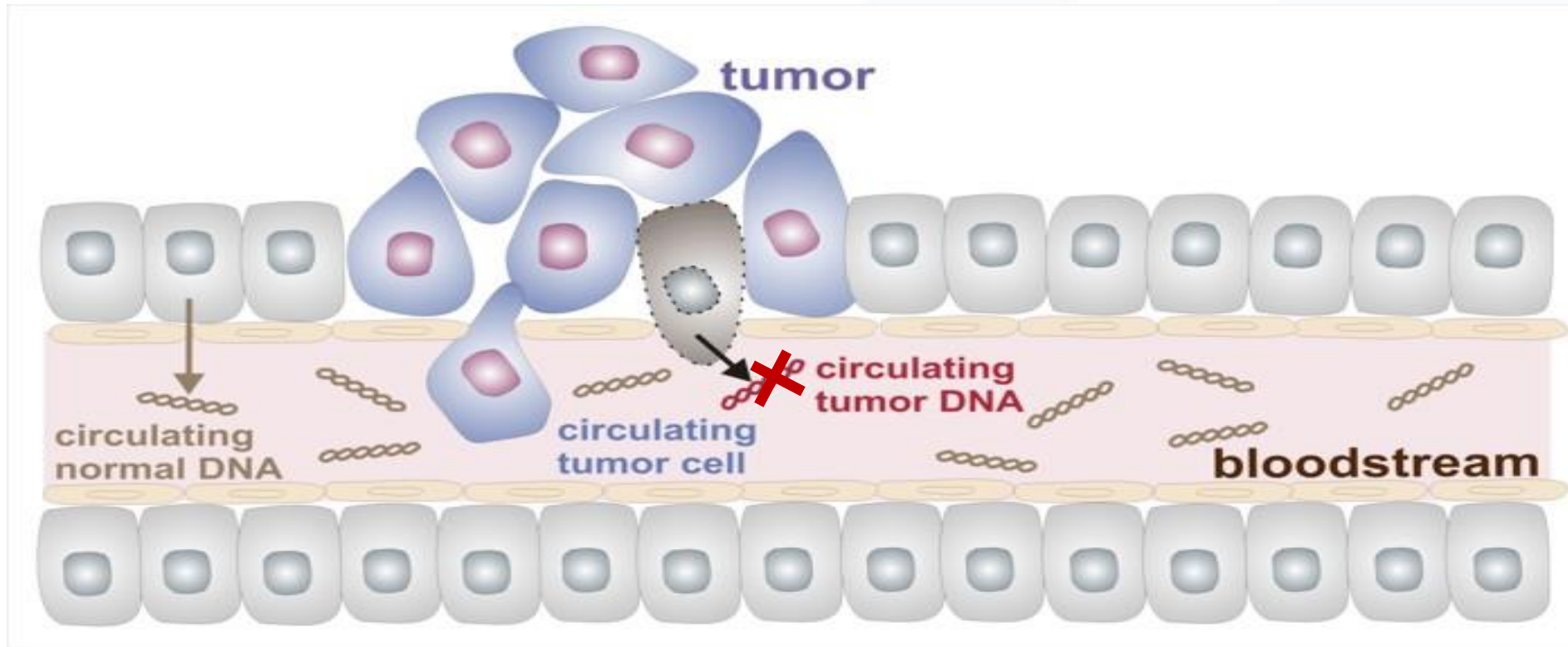
La biopsia líquida es una prueba para detectar biomarcadores circulantes para el cáncer en diferentes fluidos corporales (sangre, saliva y orina)



ctADN es sólo una fracción menor del total cfADN

¿Cómo la biopsia líquida puede aportar valor adicional al cuidado del cáncer?

El ADN tumoral libre circulante contiene las mutaciones presentes en el tumor pero no presentes en el ADN normal.



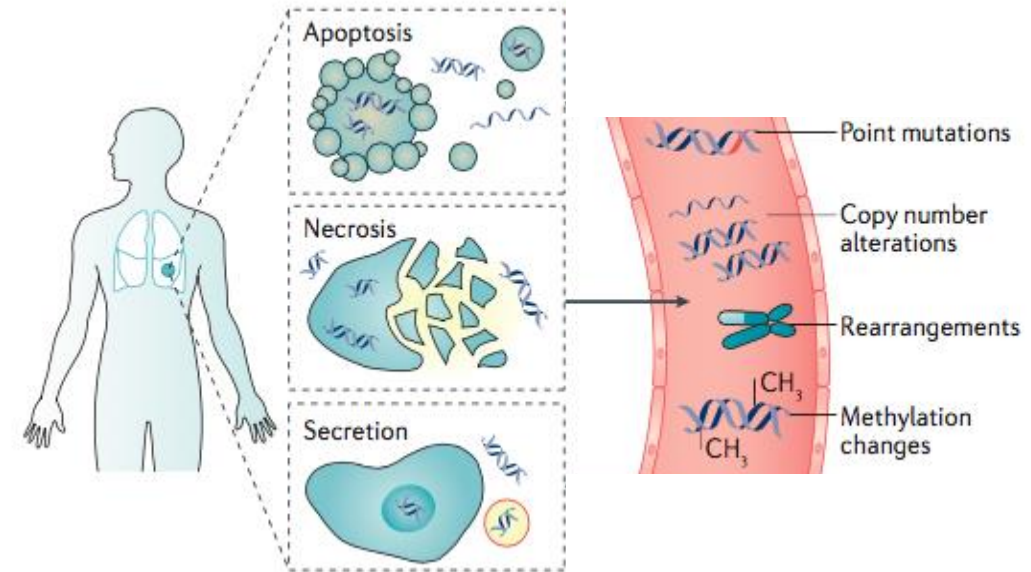
¿Por qué concentrarse en el ADN circulante del tumor?

- **Características**

- Origina de las células del tumor
- Deriva de las células y de la secreción necróticas y de la apoptosis
- El ADN está fragmentado (< 200 bp)

- **Instantánea de todo el tumor**

- Tiene una corta vida media (< 2 horas)
- Abarca las alteraciones genómicas somáticas de lesiones primarias y metastásicas encontradas en un paciente



Adapted from Wan et al, Nature Review 2017.

Clinical prospects of liquid biopsies, Catherine Alix-Panabières and Klaus Pantel, Nature biomedical engineering 2017

¿Por qué concentrarse en el ADN circulante del tumor?

- Características

Las niveles de ctADN aumentan
edad

We are not talking about
« looking for a needle in a haystack »
but
« looking for a needle in a needlestack »

Pilocytic astrocytoma

1,000

Somatic mutation prevalence
(number mutations per megabase)

100

10

1.0

0.1

0.01





OncoDNA

THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Importancia del perfil oncogenómico en la
oncología moderna

¿Qué elegir?

¿Qué elegir?



Biopsia sólida

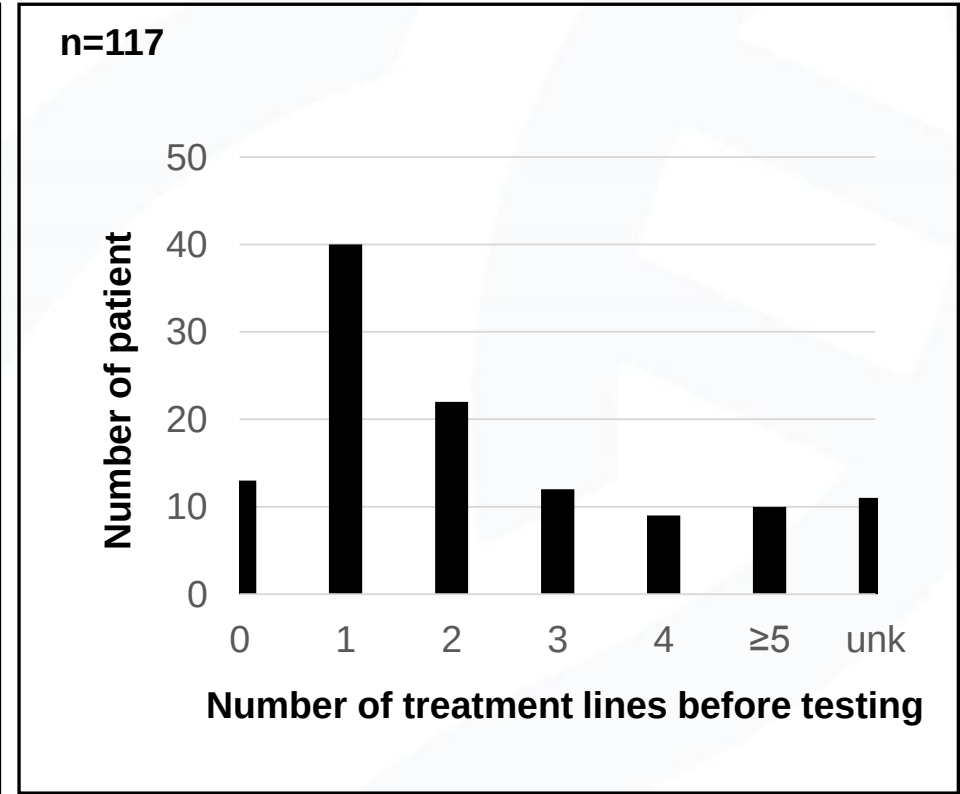
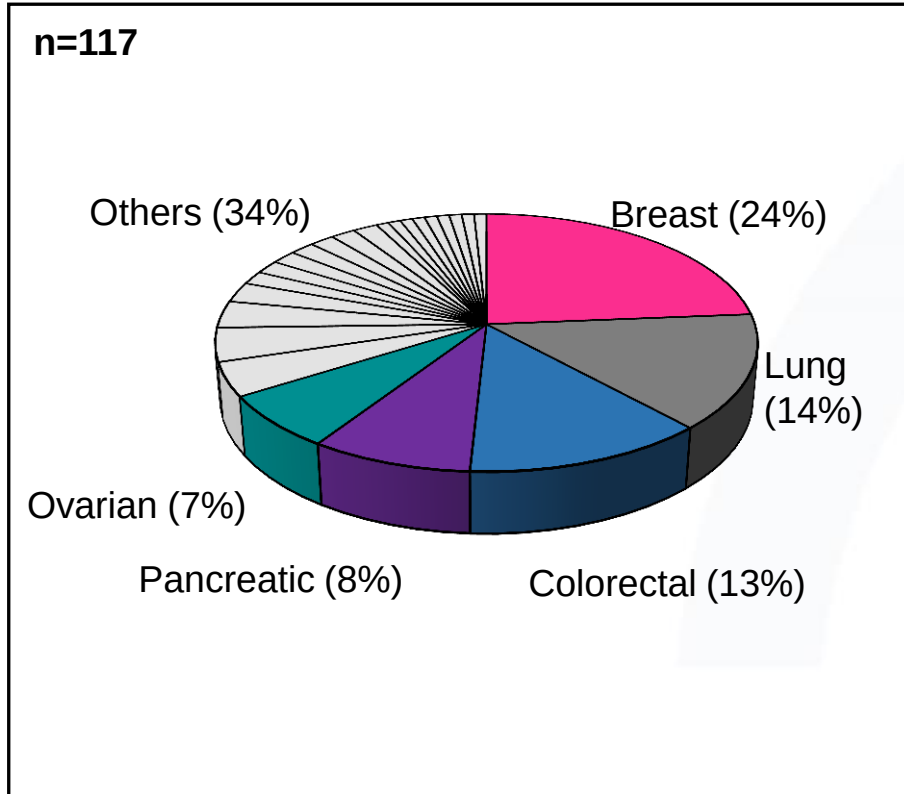


Biopsia líquida

Fortalezas	Revisión de patología Anticuerpos para analizar la expresión de las proteínas Mejor caracterización molecular	Menos invasivo, pocos riesgos Más barato y más rápido Ningún artefacto químico Mejora la evaluación de la heterogeneidad tumoral
Debilidades	Invasivo e incómodo Costoso y tiempo Intensivo riesgo de degradación de ADN/reticulación de ADN no representativo de heterogeneidad tumoral	No hay información sobre la expresión de las proteínas
Supervisión	Demasiado invasivo	Permite múltiples mediciones

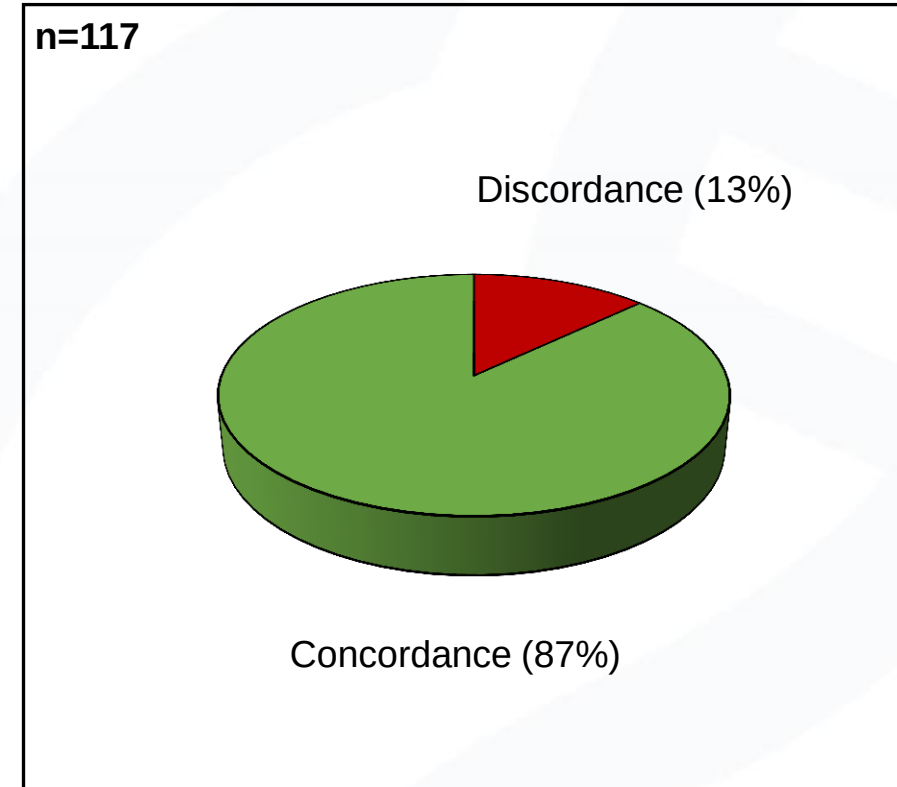
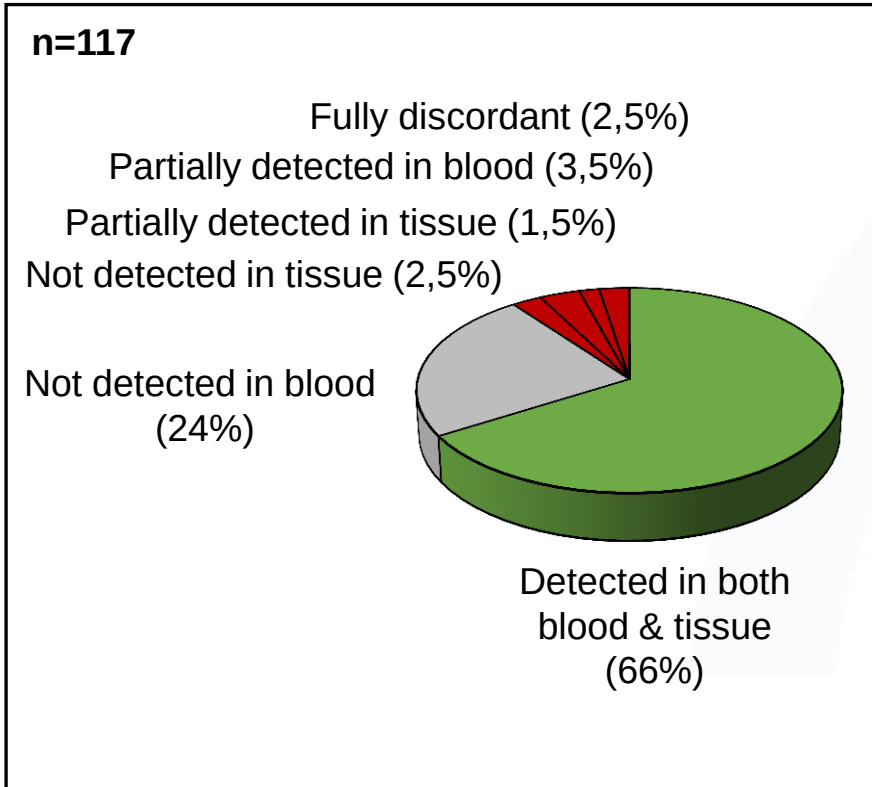
¿Qué elegir?

Algunos resultados...



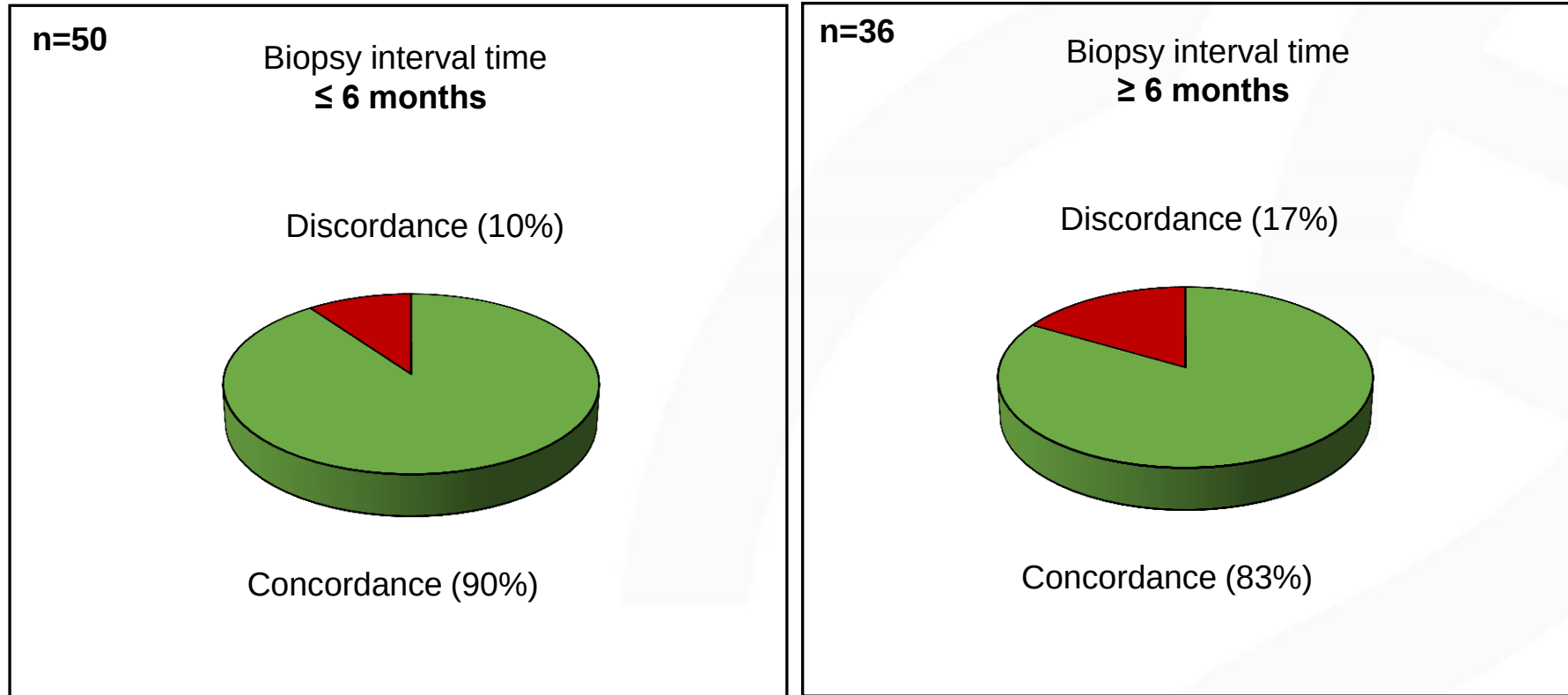
¿Qué elegir?

Algunos resultados...



¿Qué elegir?

Algunos resultados...



¿Qué elegir?

Paciente V0BYPISM	Colorectal cancer	Paciente ONPSXQMH	Colorectal cancer
 TP53 (L194R, 34%)	 TP53 (L194R, 34%) KRAS (G12V, 13%) PIK3CA (E545K, 12%)	 KRAS (G12V, 16%) EGFR (CNV x8)	
Paciente 13DOZGPK	Pancreatic cancer	Paciente PEDUNTJJ	Glioblastoma
 KRAS (G12D, 14 %)	 KRAS (G12D, 14 %)	 TP53 (R282W, 22%) BRAF (V600E, 16%)	
Paciente V7KJILISM	Non Small Cell Lung cancer	Paciente 2N0NDBTW	Breast HR cancer
 MAP2K1 (K57N, 29%) PIK3CA (E545K, 8%)	 MAP2K1 (K57N, 9,3%) EGFR (T790M, 5%)	 PIK3CA (E545K, 60%)	 PIK3CA (E545K, 52%) ESR1 (Y537N, 7,07%) TP53 (R342*, 22%) TP53 (E294*, 3,6%)



OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Importancia del perfil oncogenómico en la
oncología moderna

¿Dónde está la inmunoterapia
en todo esto?

¡ Primera prueba que reúne la potencia de 5 predictores independientes para mejorar el beneficio clínico potencial de la inmunoterapia a través de su inmunograma personalizado!

A: PD-L1 (%) (FDA)

Biomarcador aprobado en algunos cánceres, pero solo no es suficiente, su nivel de expresión es muy dinámico y sensible a la heterogeneidad tumoral

B: TMB (Tumor Mutational Burden; ASCO 2017) / 15% of TMB are MSI-A

No es suficiente puesto que el tumor pudo tener algunas mutaciones de la resistencia o pudo no tener el ambiente correcto para una buena respuesta inmune

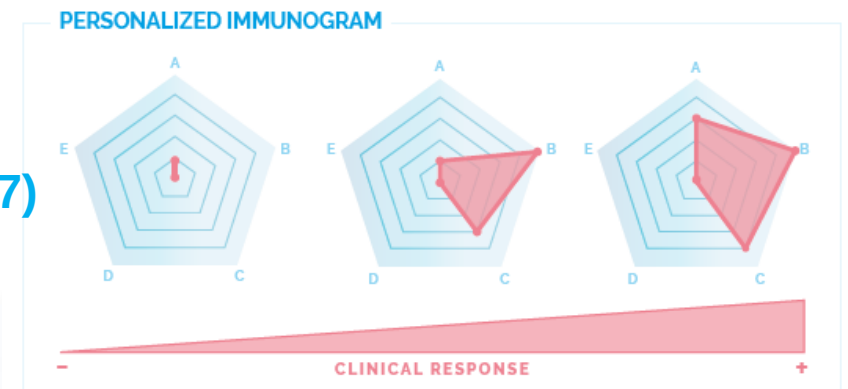
C: CD8 T cell infiltrate (ASCO 2017)

Independientemente no es suficiente ya que la expresión de PD-L1, es altamente dinámico y sensible a la heterogeneidad

D: MSI Alto (FDA)

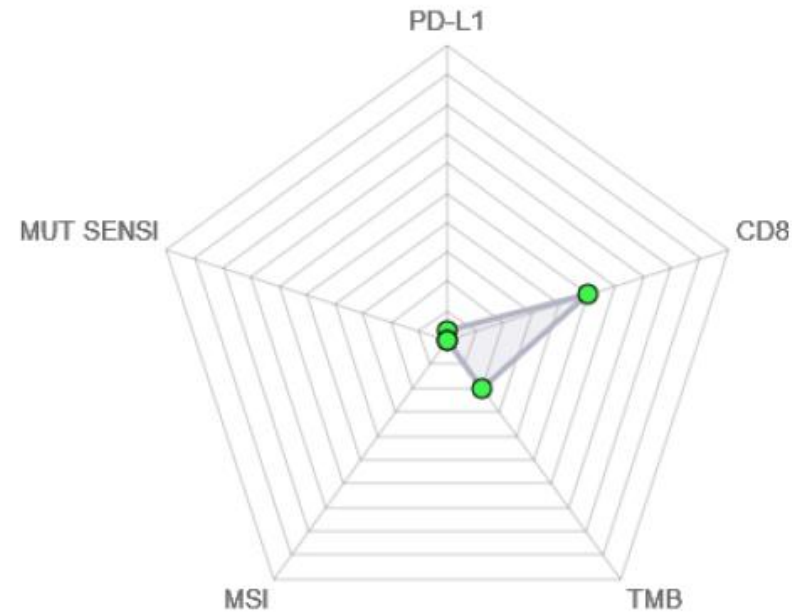
Aprobado pero raro en la mayoría de los cánceres

E: Mutaciones asociadas con sensibilidad o resistencia (ASCO 2017)



IMMUNOGRAM

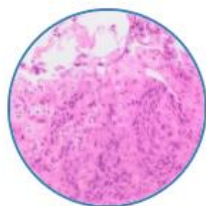
The immunogram shows a low potential response to immunotherapy. Despite the positive infiltration of CD8 + T cells in the tumor, we showed also a low expression of PD-L1 (less than 5%). Moreover, we didn't observe microsatellite instability (MSI), tumor mutational burden (TMB) or sensibility/resistance mutation. Therefore, PD-1/PD-L1 inhibitors, approved for other cancer, would be associated with potential lack of clinical benefit for the patient.



This figure shows you the immunogram of the tumor. It is created by (1) the percentage of PD-L1 positive tumor cells, (2) the percentage of infiltrated CD8+ T cells, (3) the level of tumor mutational burden, (4) the presence or absence of MSI and (5) the presence of mutations associated with either sensitivity or resistance to immunotherapy.

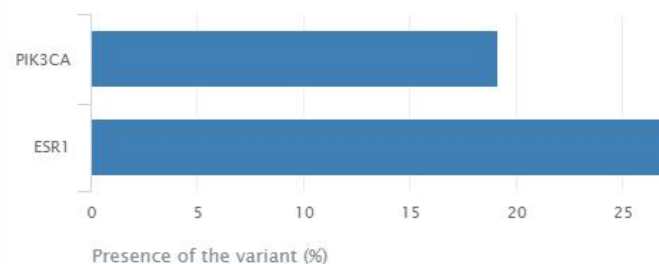
When there is no mutation associated with a resistance, the larger the area highlighted in grey, the better the patient should answer to immunotherapy. However if a mutation associated with a resistance is identified, it is difficult to predict how it will affect the response rate as the risk of having resistant clones is high.

PATHOLOGY

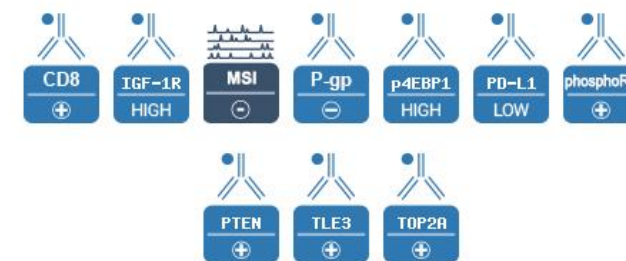


Breast cancer HR

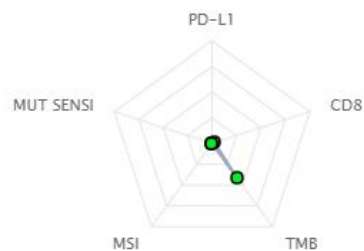
NEXT GENERATION SEQUENCING



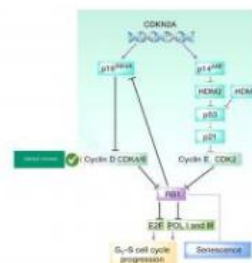
PACKAGE



IMMUNOGRAM



COMPREHENSIVE SUMMARY



DRUGS

👍	👎	⚠️	?
7	5	0	2
1	2	0	2
4	0	0	2

CLINICAL TRIALS

25 Clinical studies

BIBLIO

57 Publications & reviews

PROCESS

2017-09-08 → 2017-09-20



OncoDNA
THE CANCER THERANOSTIC COMPANY

Importancia del perfil oncogenómico en la
oncología moderna

**Muchas
Gracias**