

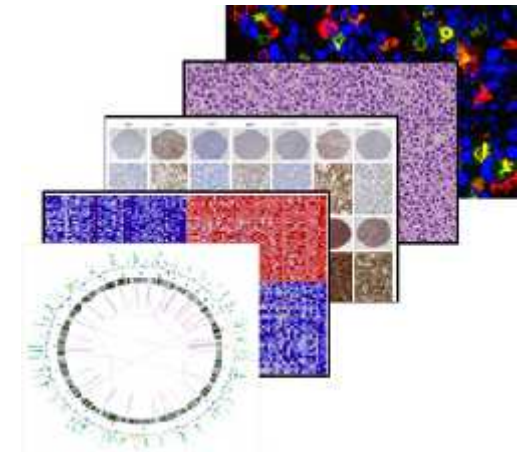


Oncología de Calidad Cáncer de Pulmón

La simbiosis Asistencia e Investigación

Carlos Camps

3 de febrero 2015



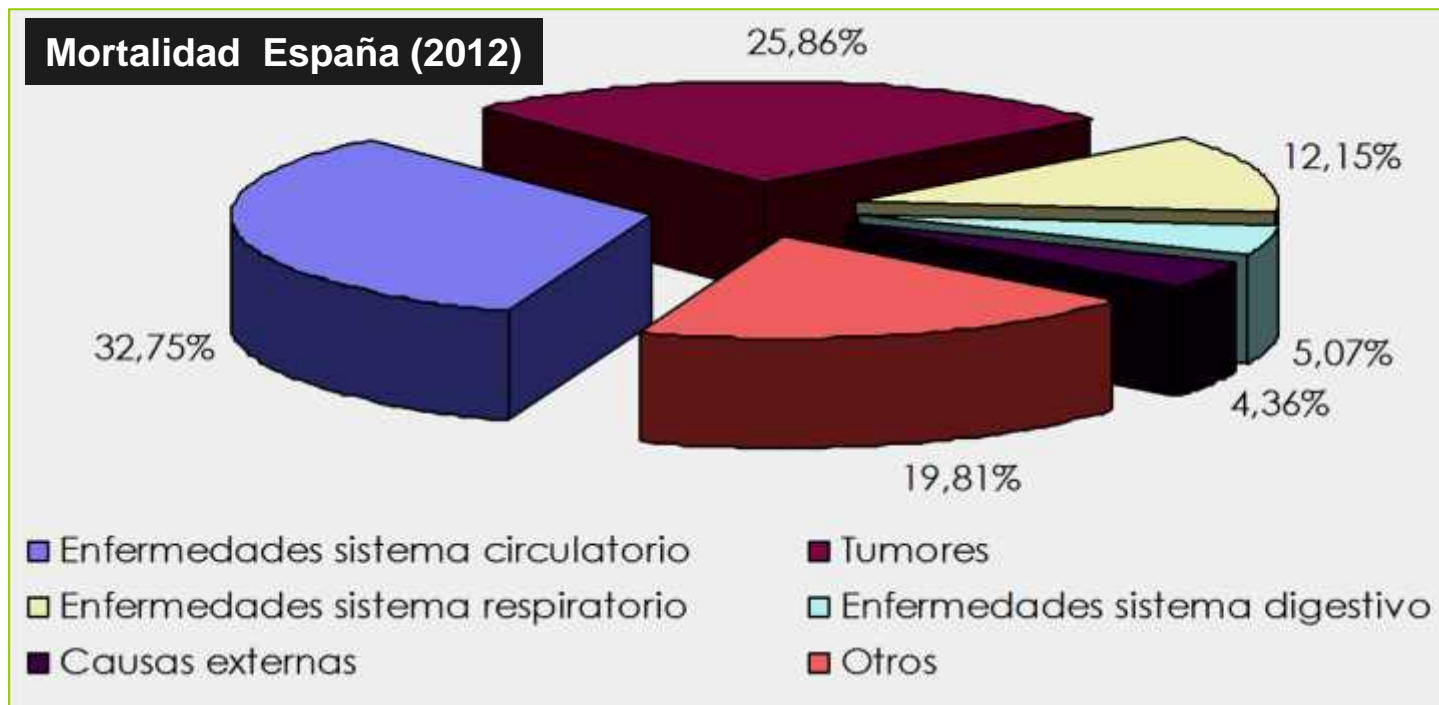
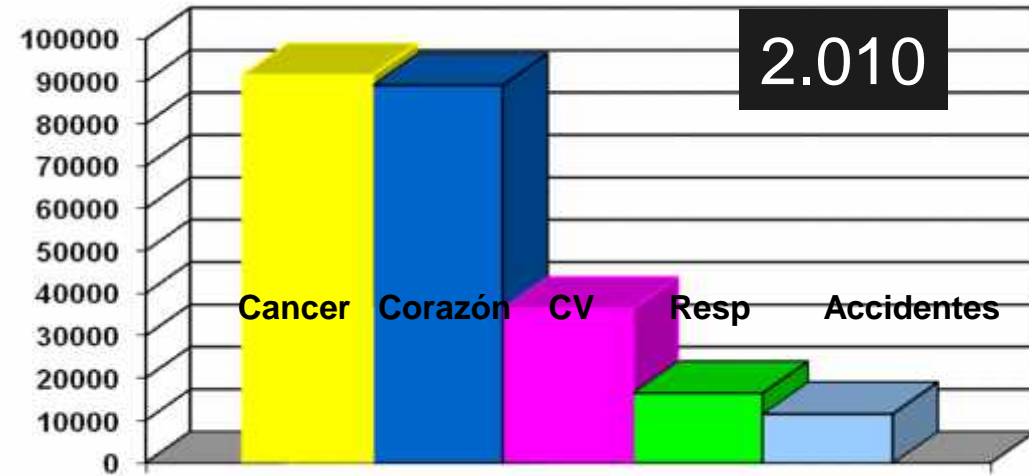
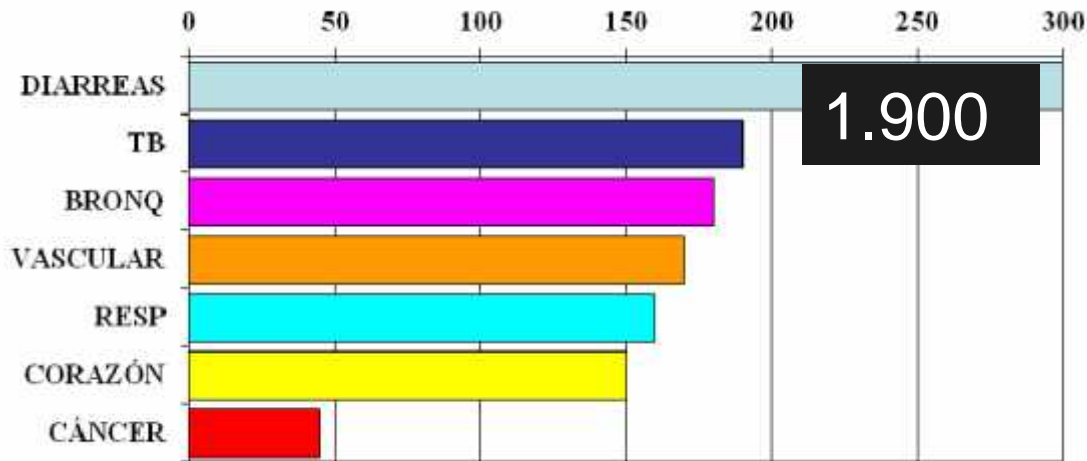
Índice

- Epidemiología del Cáncer
- Concepto Militar del Cáncer en el S. XX
- Concepto del Cáncer en S. XXI
- El Cáncer Pulmón
- Simbiosis Asistencia e Investigación: la Calidad
- Acciones desde el CHGUV

Índice

- **Epidemiología del Cáncer**
- Concepto Militar del Cáncer en el S. XX
- Concepto del Cáncer en S. XXI
- El Cáncer Pulmón
- Simbiosis Asistencia e Investigación: la Calidad
- Acciones desde el CHGUV

Mortalidad por cáncer: perspectiva histórica



Cáncer en España

- Problema sanitario
 - Alta incidencia, Elevada mortalidad, Aumento de la prevalencia

INCIDENCIA

Año	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012	128.550	86.984	215.534
2015	135.954	91.122	227.076
2020	148.998	97.715	246.713
2025	164.354	104.606	268.960
2030	181.262	111.108	292.370
2035	198.157	117.256	315.413

MORTALIDAD

Año	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012	63.579	39.183	102.762
2015	67.129	41.261	108.390
2020	73.424	44.435	117.859
2025	81.344	48.293	129.637
2030	90.129	52.357	142.486
2035	99.869	57.029	156.898

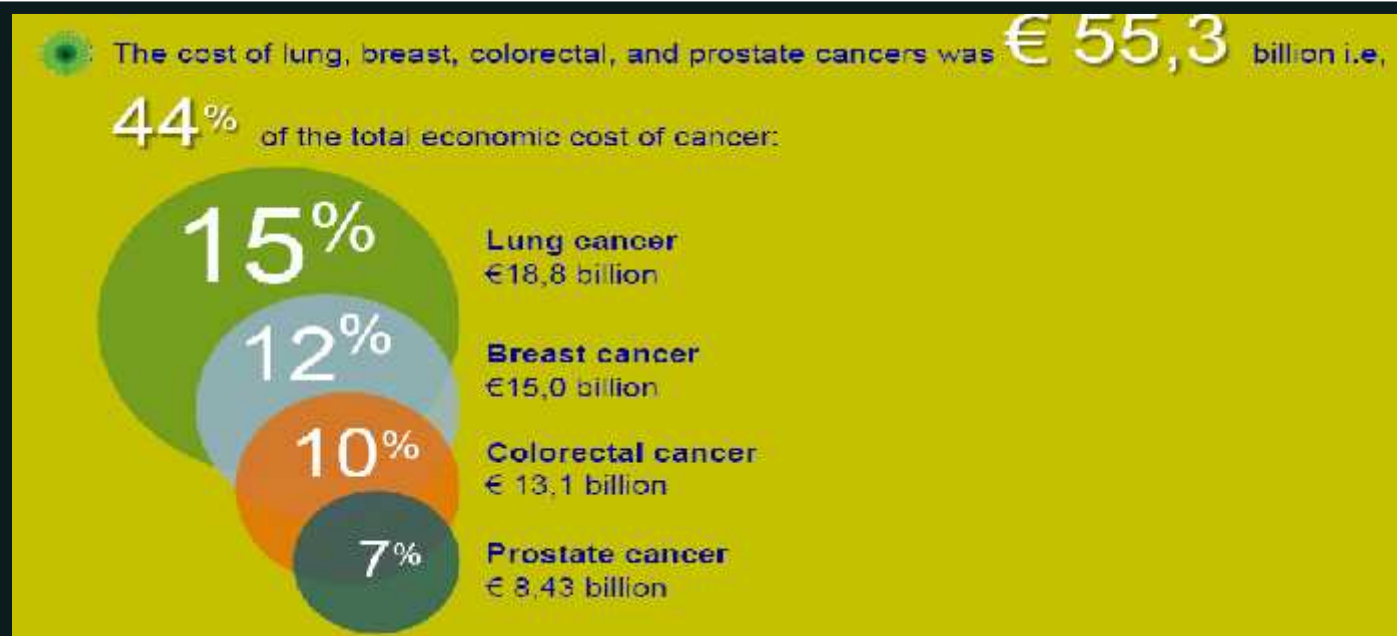
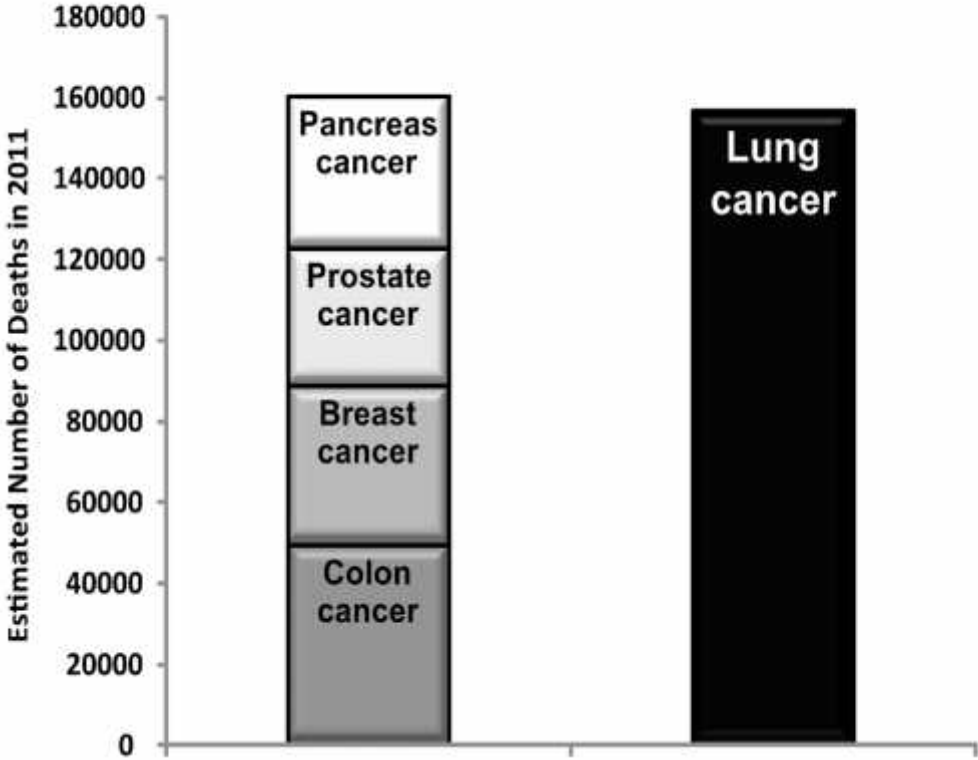
Incidencia/mortalidad en España 2012

Sanchez MJ et al /Ann Oncol 2010;21(3):iii30-iii36)

	Men			Women		
	No. of cases	Crude rates	ASR-E	No. of cases	Crude rates	ASR-E
Mortality						
Year 2006						
Stomach	3568	17	13	2118	10	6
Colorectal	7547	35	27	5330	24	14
Lung	16 612	77	65	2671	12	9
Breast	—	—	—	5923	27	19
Prostate	5501	25	19	—	—	—
All cancer ^a	61 354	285	232	37 419	169	106
Year 2012						

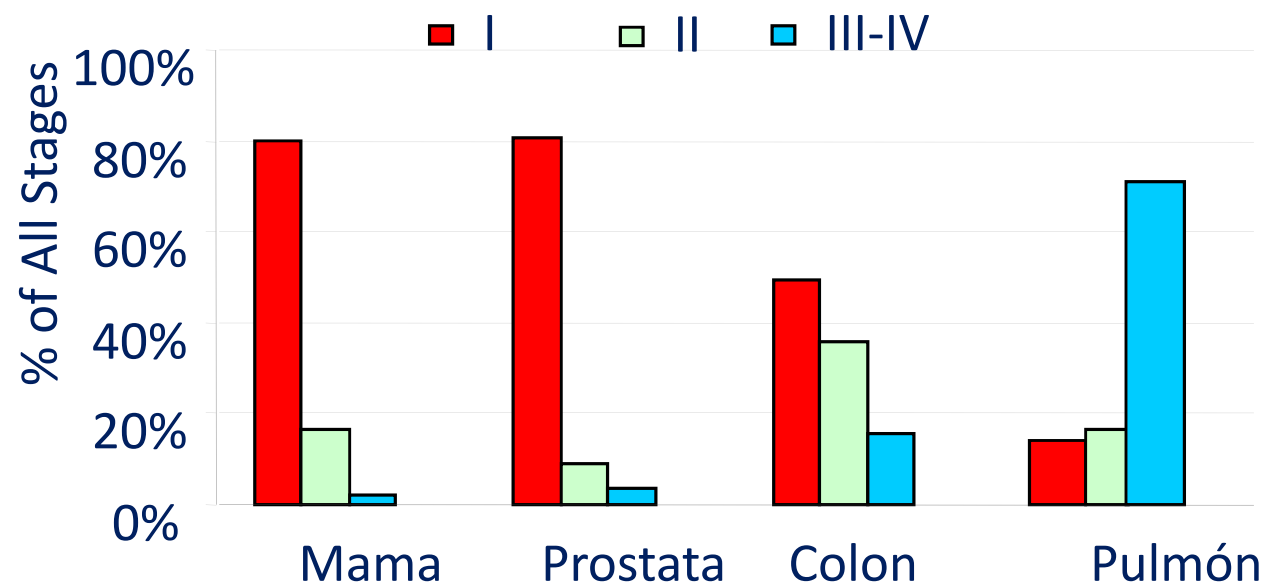
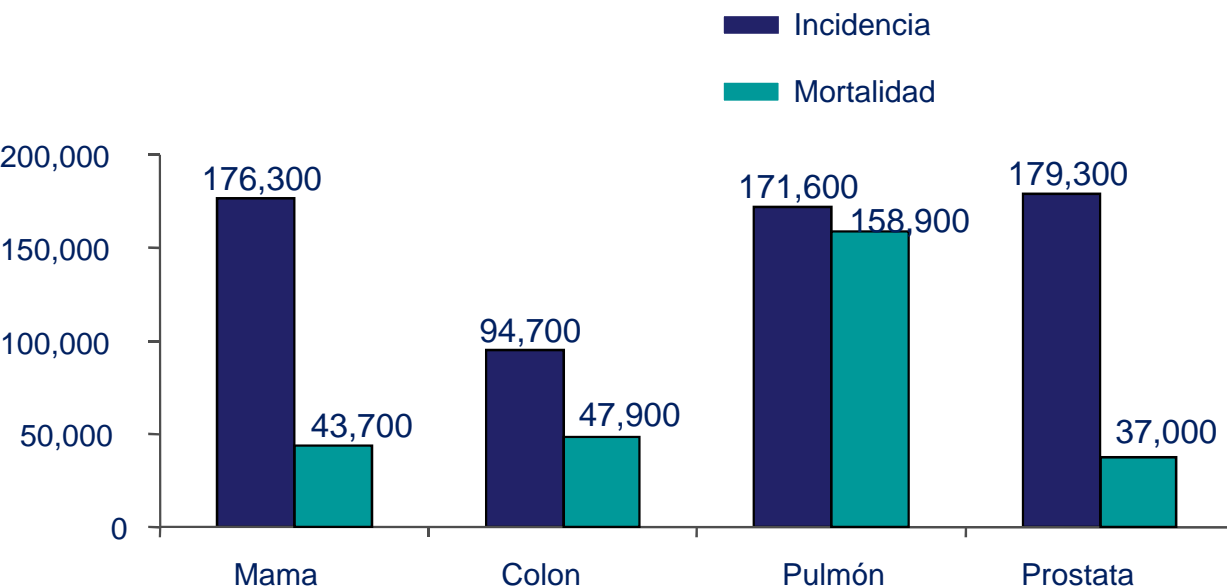
Year 2012

Stomach	4632	21	16	2954	13	7
Colorectal	19 728	91	66	14 073	63	34
Lung	19 266	89	70	5228	23	17
Breast	—	—	—	27 182	122	83
Prostate	29 877	137	98	—	—	—
All cancer ^a	104 851	482	367	103 417	463	319

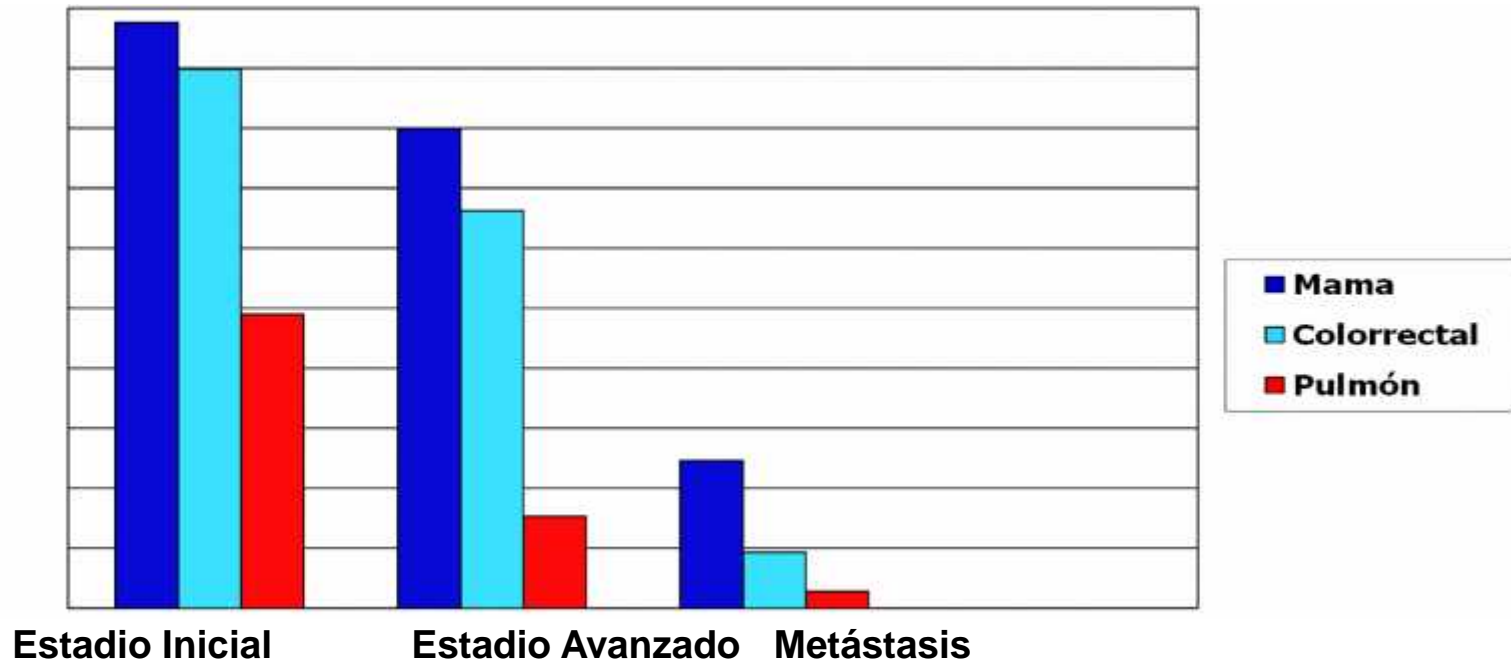


Un tumor no es igual a otro

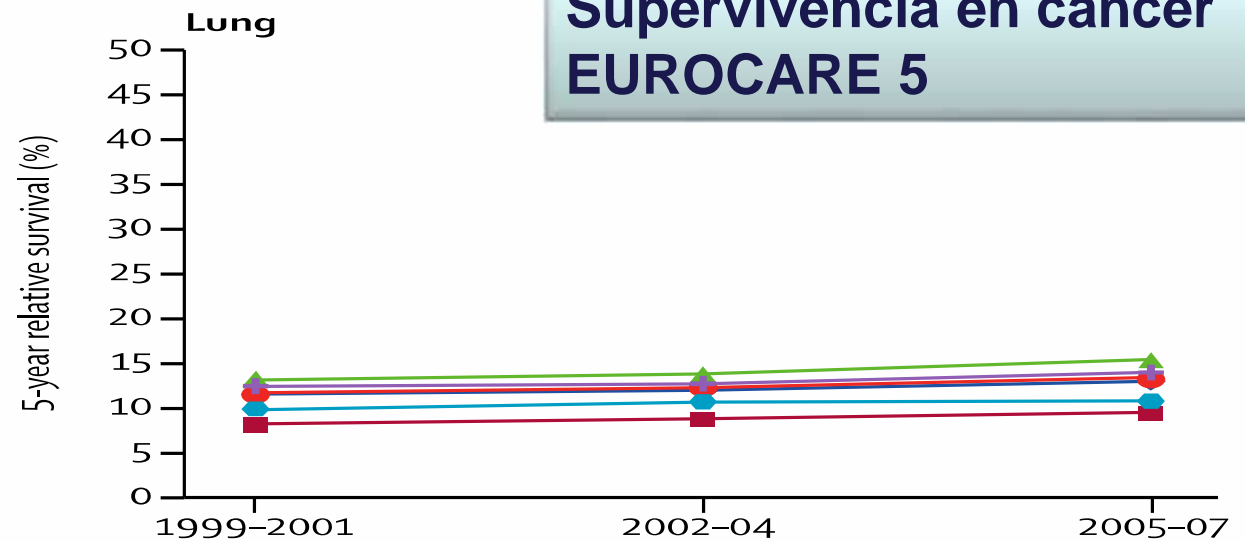
incidencia y mortalidad / estadio al diagnóstico



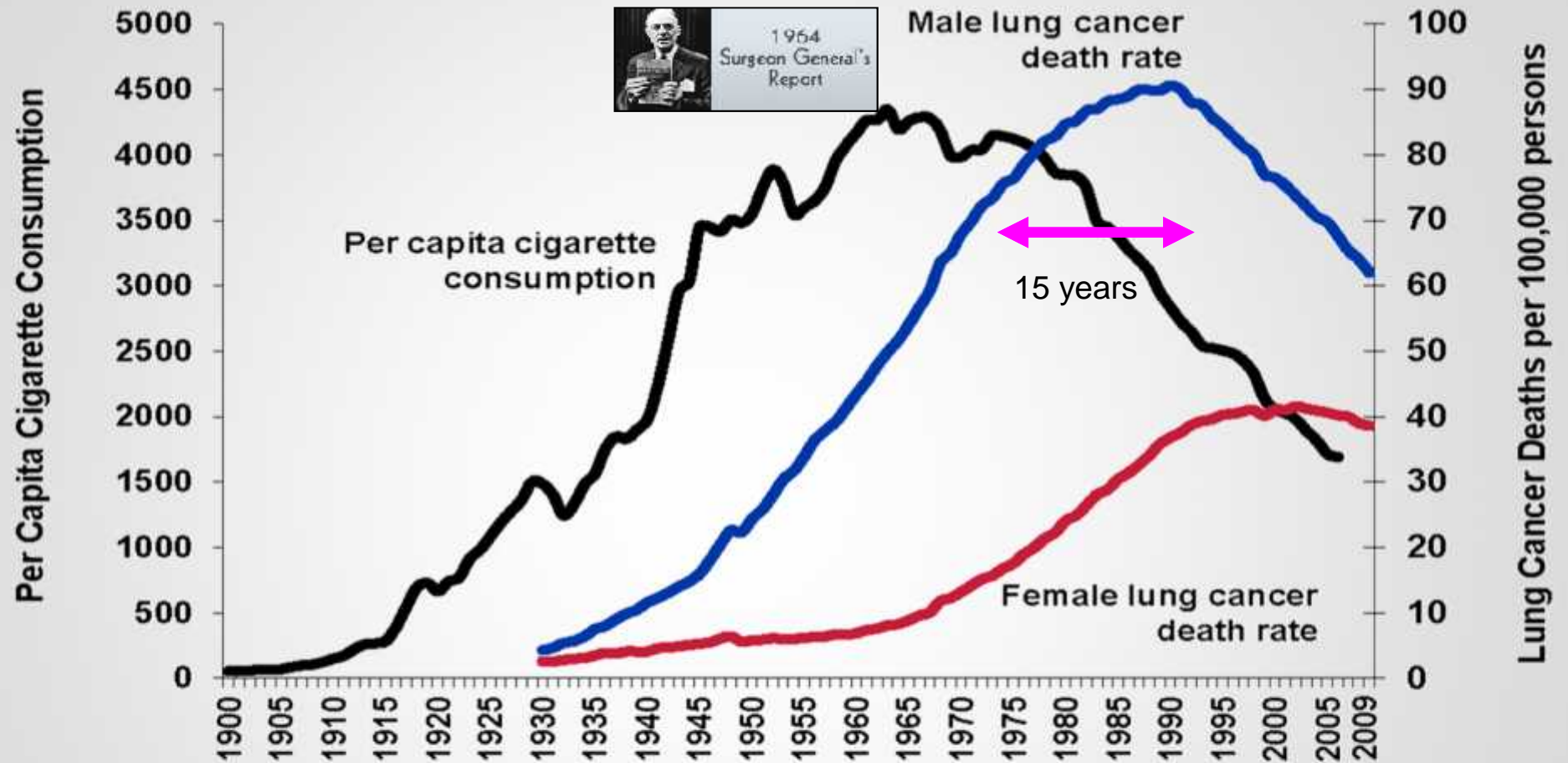
Sup. 5 años en neoplasias epiteliales/ SEER 2010



Supervivencia en cáncer EUROCORE 5



Cáncer de pulmón: Tabaco el Responsable

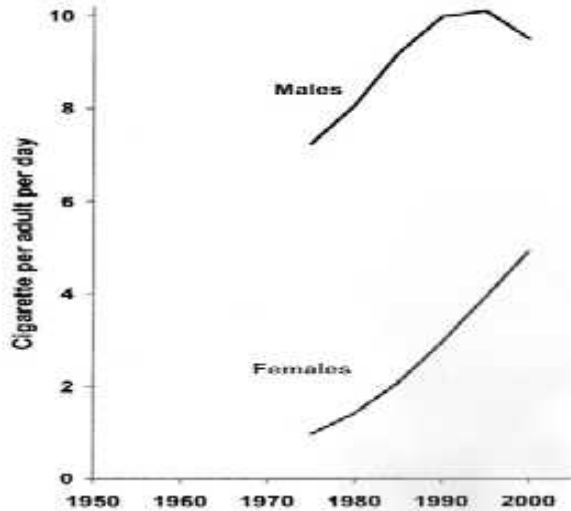


*Age-adjusted to 2000 US standard population.

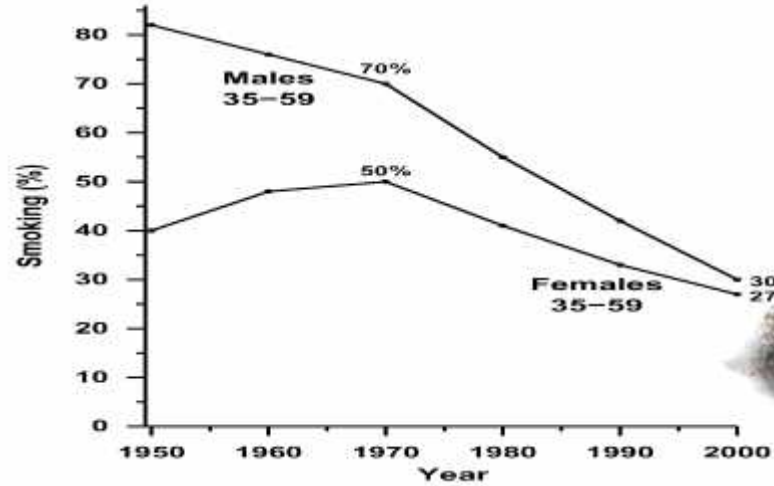
Source: Death rates: US Mortality Data, 1960-2009, US Mortality Volumes, 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette consumption: US Department of Agriculture, 1900-2007.

Dos ejemplos: Francia / Reino Unido

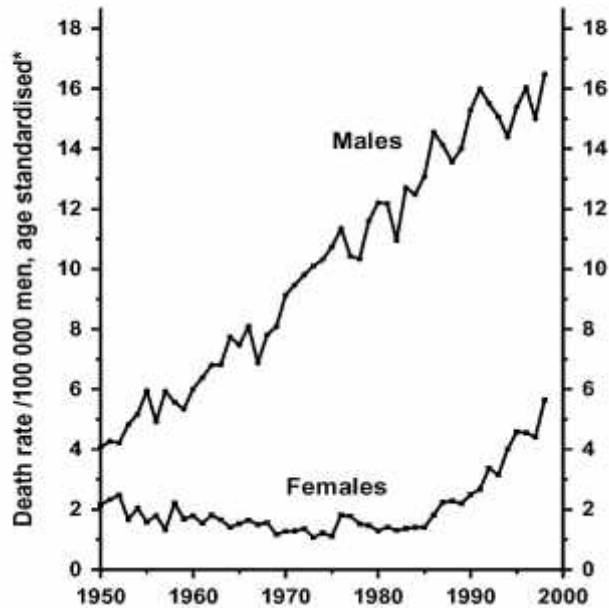
Average number of cigarettes per day between age 15 & 42.5, population aged 40 to 44



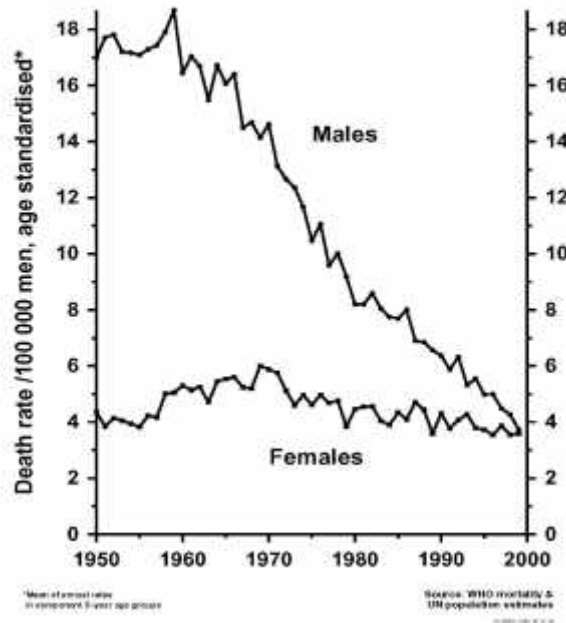
Decrease in prevalence of smoking: UK 1950–2000



FRANCE 1950–1999: Males & Females Lung cancer mortality at ages 35–44



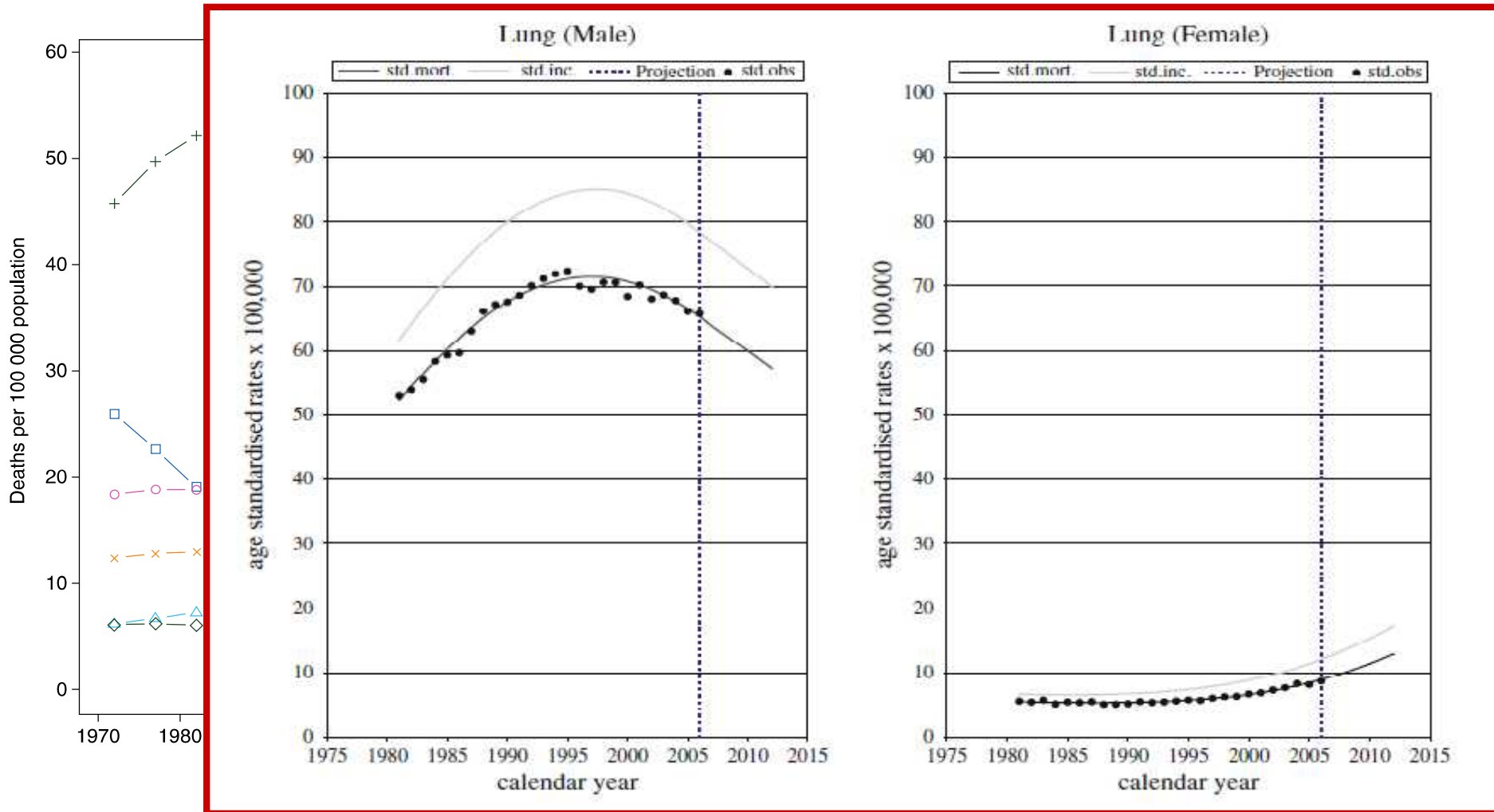
UNITED KINGDOM 1950–1999: Males & Females Lung cancer mortality at ages 35–44



*Men at lowest rates in comparison 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

Evolución mortalidad hombres/mujeres



Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrannaga N, Capocaccia R, MartinezC, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Ann Oncol.* 2010;21(3):i30

Situación en España 2014



- reducción tabaquismo.
 - 34,5% (1997) 32,8% (2005) 30,4%(2011)
 - 2013 ---- 28% hombres y 20% mujeres
 - Ventas cajetillas 4.600 millones en 2005 a 2.600 millones en 2011.
 - 90.300 millones de cigarrillos (2007) a 47.500 en 2013
 - Comunidad Valenciana 589 millones de cajetillas (2005) 260 (2014) (reducción 56%)
- Otros datos:
 - locales con ceniceros 96% a 0,6%
 - locales con colillas 79% a 0%
 - fumadores en los locales del 89% a 4%

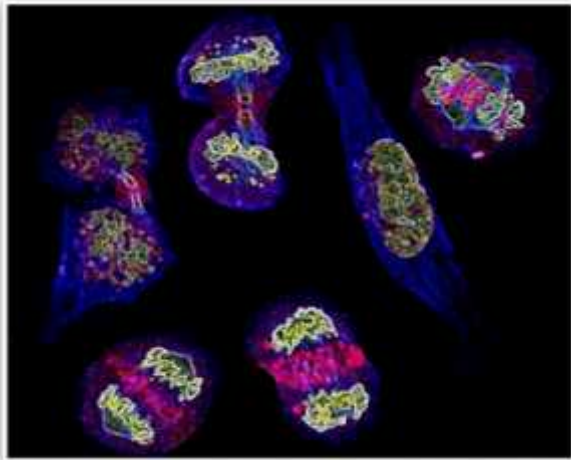
Índice

- Epidemiología del Cáncer
- **Concepto Militar del Cáncer en el S. XX**
- Concepto del Cáncer en S. XXI
- El Cáncer Pulmón
- Simbiosis Asistencia e Investigación: la Calidad
- Acciones desde el CHGUV

Cáncer: Visión 1950-1970

Paradigma antiguo:

“EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR”



“Los tumores están compuestos por células neoplásicas. Exterminándolas curaremos el tumor”



Eliminar “todas las células que se dividen”

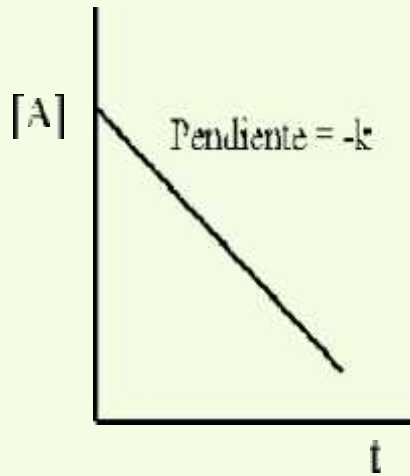
- *Células tumorales
- *Médula ósea / Pelo
- *Mucosa intestinal

Estabamos contentos con las respuesta...

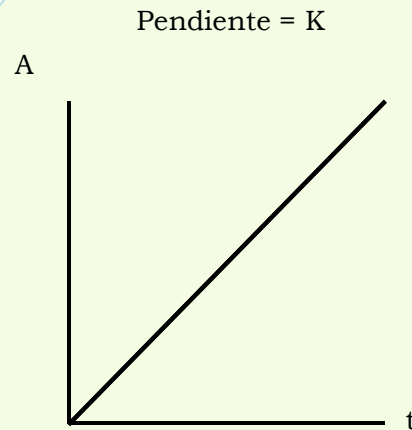


... pero nos olvidabamos de los pacientes que no responden y no sabíamos distinguir cuales se benefician más!

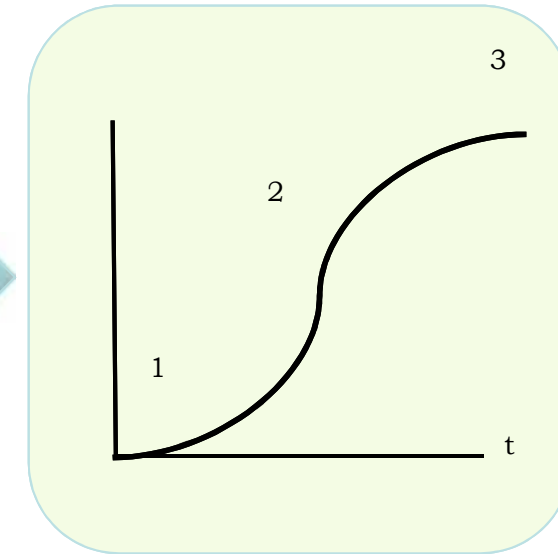
Cinética Orden Cero



Cinética Primer Orden ó Logarítmica



Cinética Gompertziana



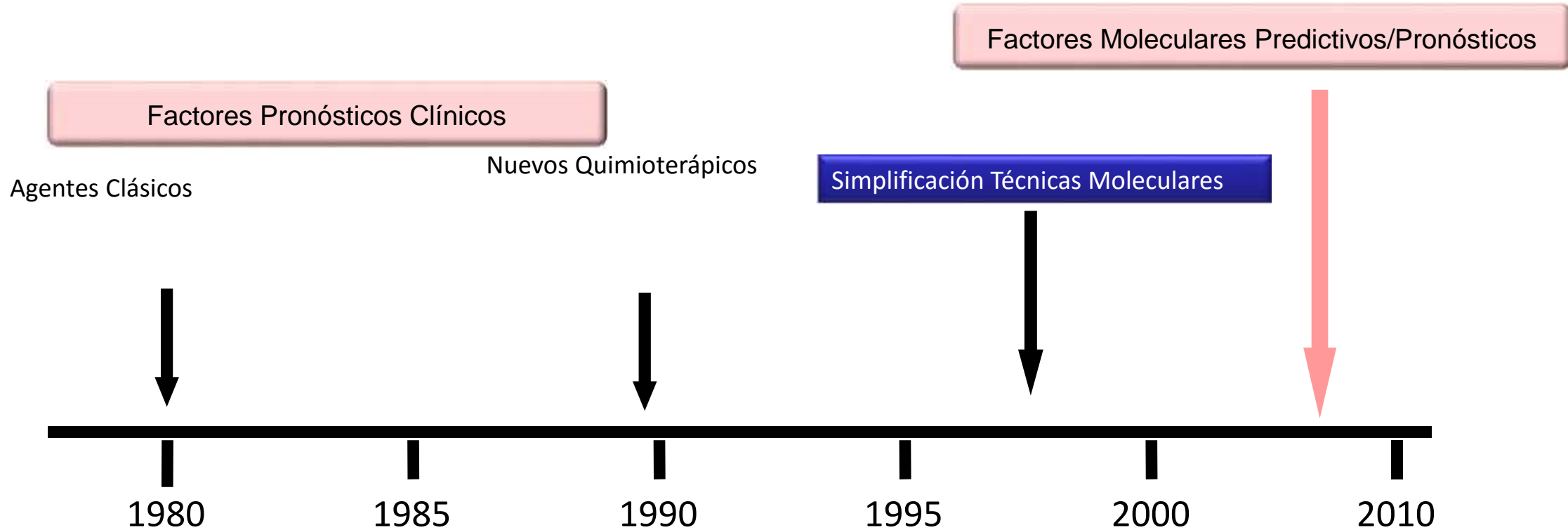
- Dilucidar los mecanismos de crecimiento tumoral es uno de los problemas más complicados de la biología
- Los modelos matemáticos eran herramientas prometedoras desde una perspectiva teórica, utilizando datos clínicos y experimentales
- Los conocimientos sobre dinámicas de crecimiento tumoral son escasos



Índice

- Epidemiología del Cáncer
- El Concepto Militar del Cáncer en el S. XX
- **El Concepto del Cáncer en S. XXI**
- El Cáncer Pulmón
- La Simbiosis entre asistencia e investigación:
Calidad
- Acciones desde el CHGUV

Evolución en Cáncer



Cáncer:
Enfermedad genético-ambiental

Medicina Personalizada → Medicina de Precisión

“New Era of Personalized Medicine”
portada en 1999 en The Wall Street Journal

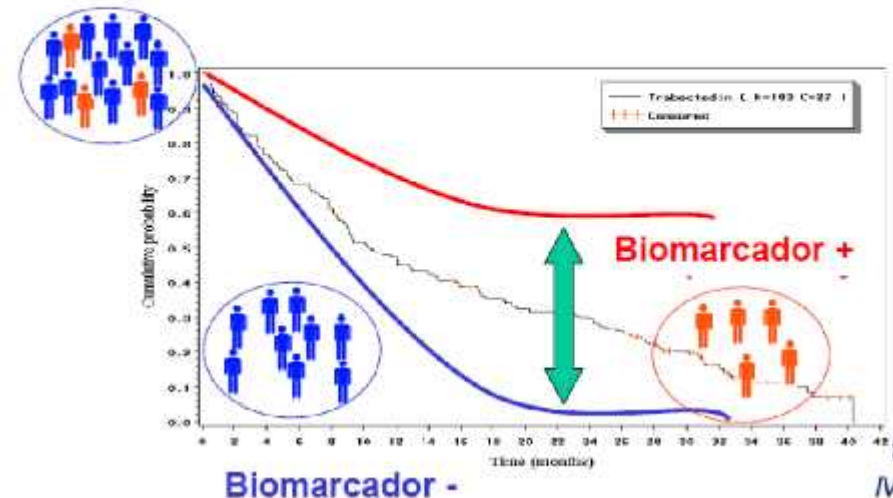


“Personalización de la atención del paciente con cáncer”:

....Tratar de hacer todo lo posible para identificar a los pacientes que más se beneficiarán del tratamiento...

...Incrementar el beneficio del paciente, evitar la toxicidad innecesaria y evitar el desperdicio de recursos...

Descubrimiento y validación de marcadores moleculares para la identificación de pacientes (tumores) con mayor probabilidad de responder al fármaco.



VOLUME 27 NUMBER 8 FEBRUARY 15, 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

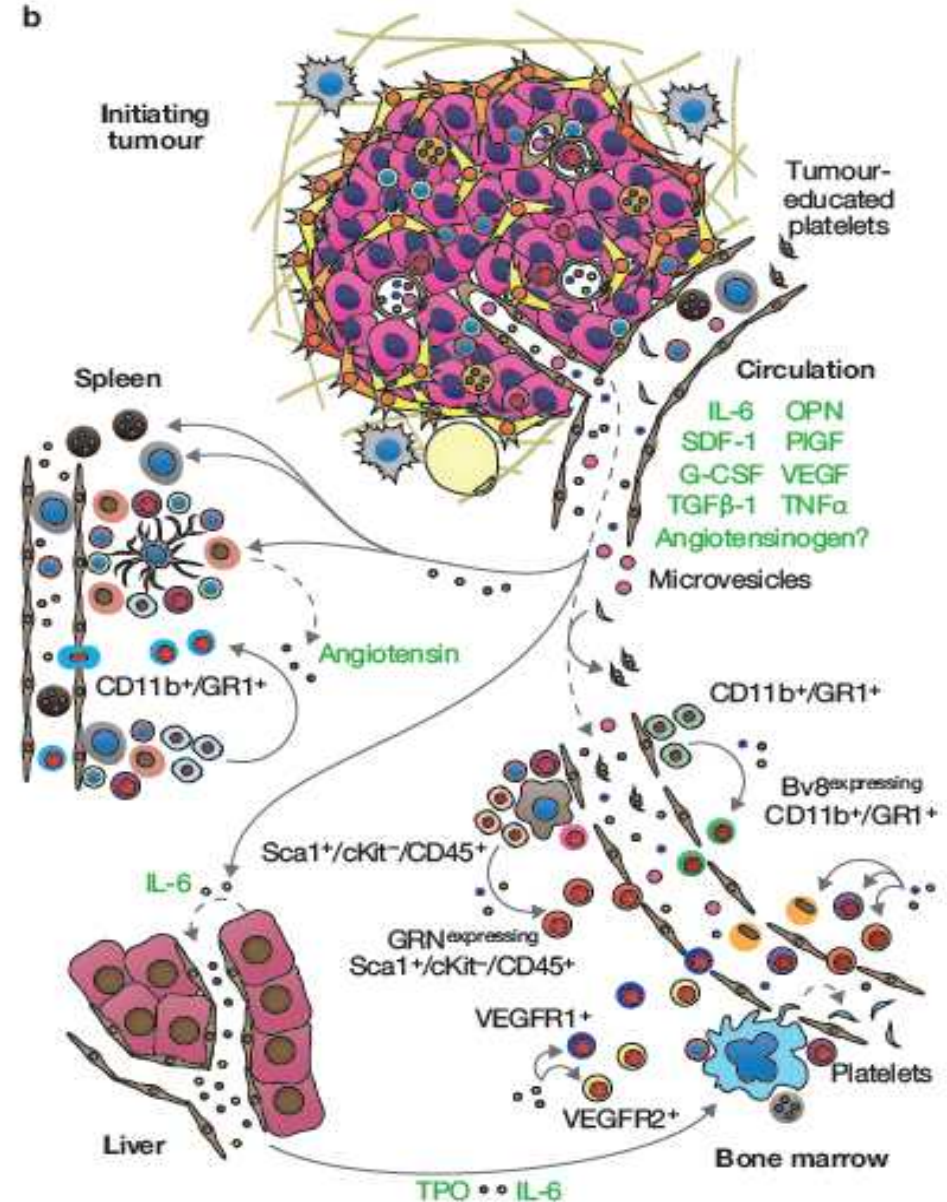
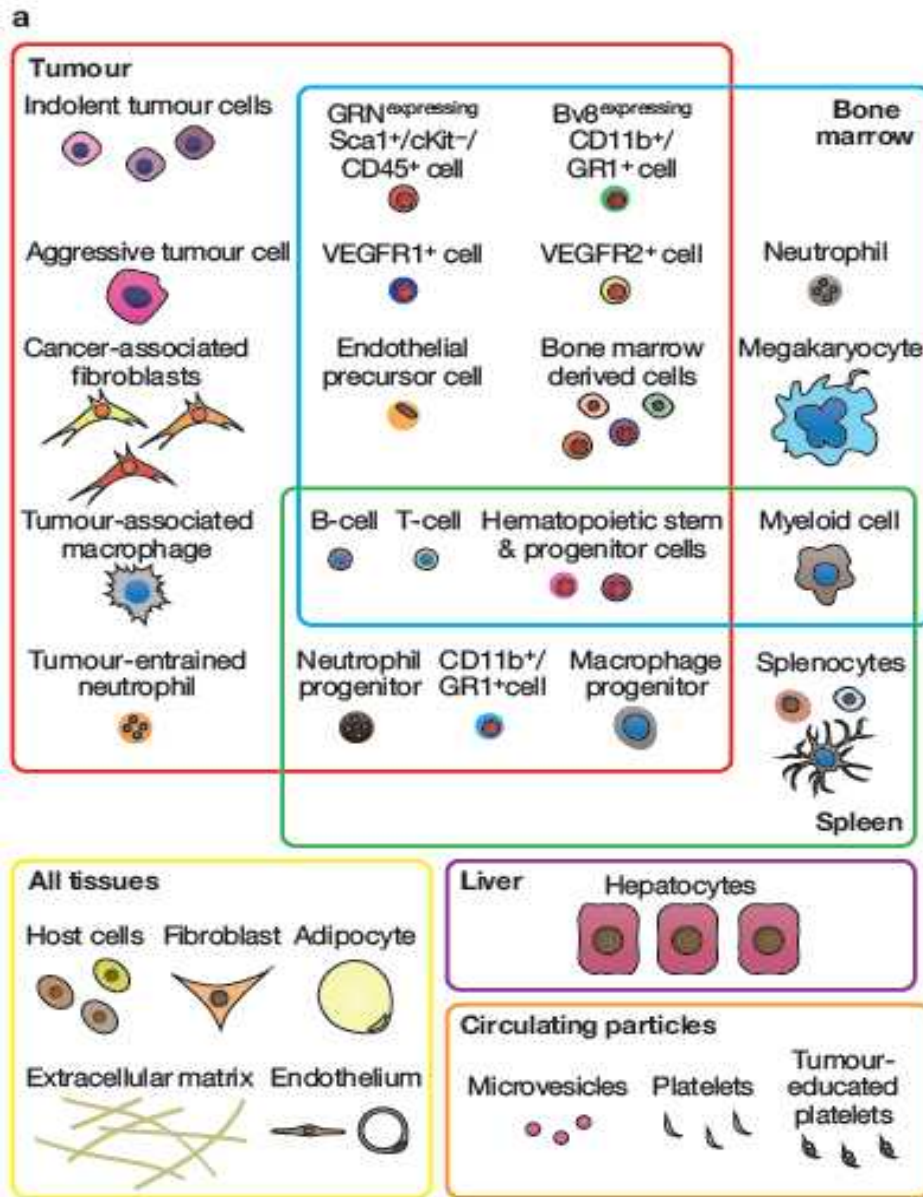
ASCO SPECIAL ARTICLE

Clinical Cancer Advances 2008: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening—A Report From the American Society of Clinical Oncology

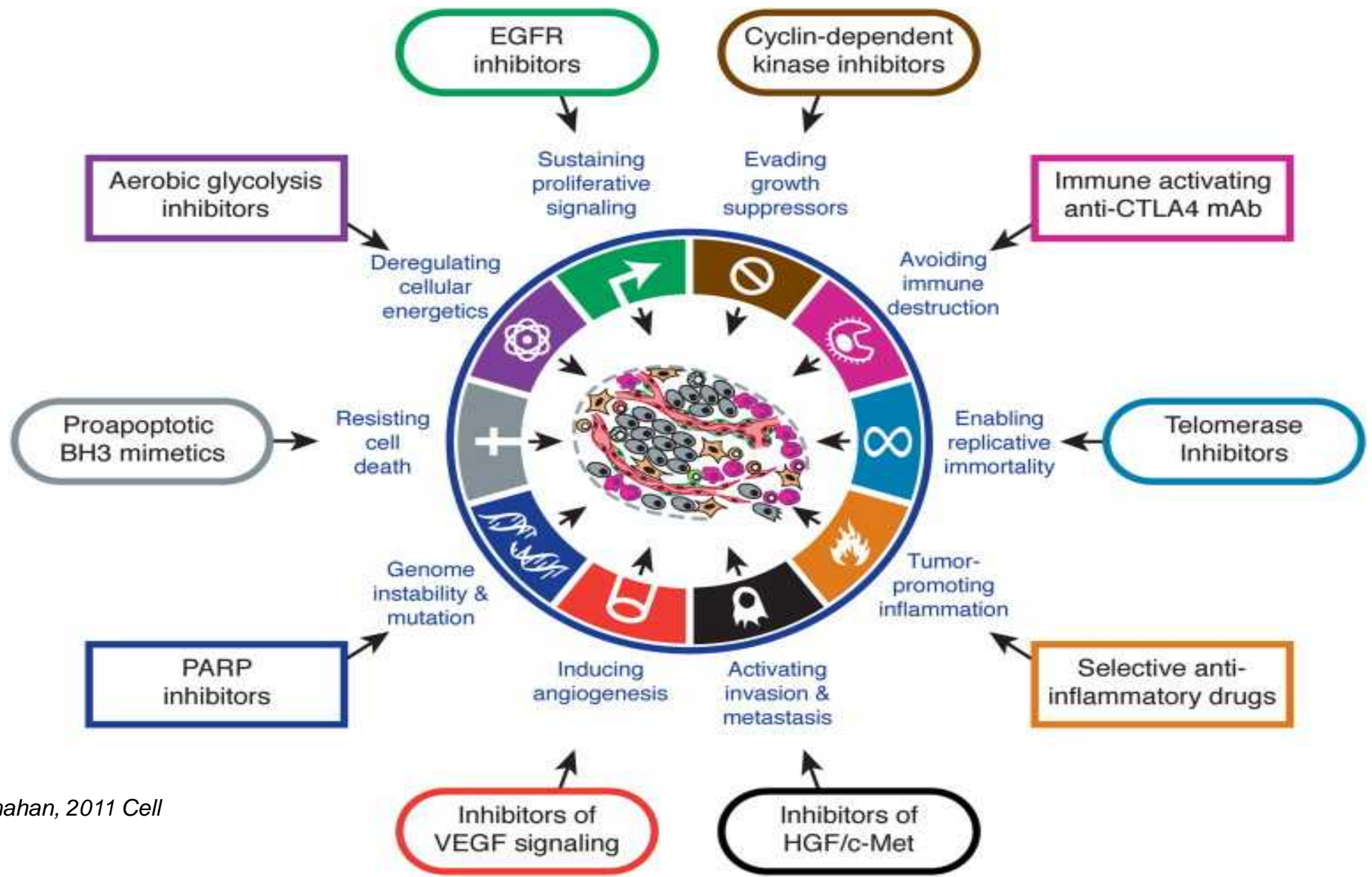
Eric Witte,¹ Dale Chabner,² Lisa Hirsch,³ Seth Karnezis,⁴ Bartek Janku,⁵ Jay Flinn,⁶ George Demetri,⁷ Patricia Saenger,⁸ Barbara Essner,⁹ David Lin,¹⁰ Michael Markman,¹¹ Robert Meyer,¹² David Pritchard,¹³ David Singletary,¹⁴ Susan Swanson,¹⁵ Gregory Konecny,¹⁶ Hester Sunkin,¹⁷ Raymond Sorensen,¹⁸ Lynn Schuchter,¹⁹ John Sparano,²⁰ Liuba Vlahos,²¹ and Richard C. Scofield²²



Un cambio conceptual



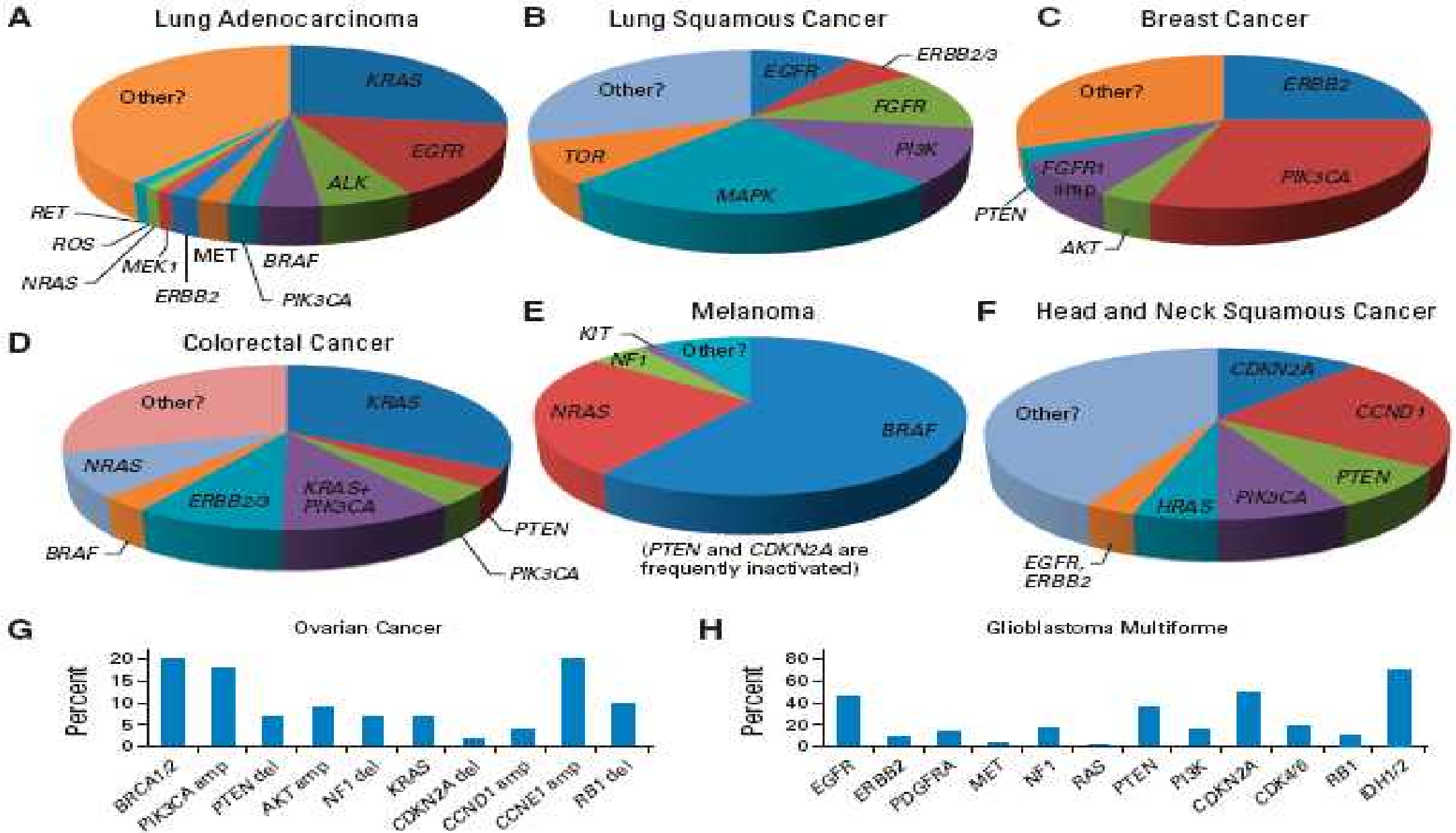
Patrones de rutas oncogénicas como guía terapias dirigidas



Hanahan, 2011 Cell

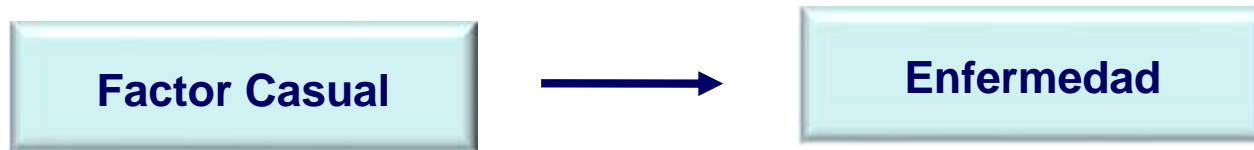
Genómica independiente del Tumor?

©2013 by American Society of Clinical Oncology

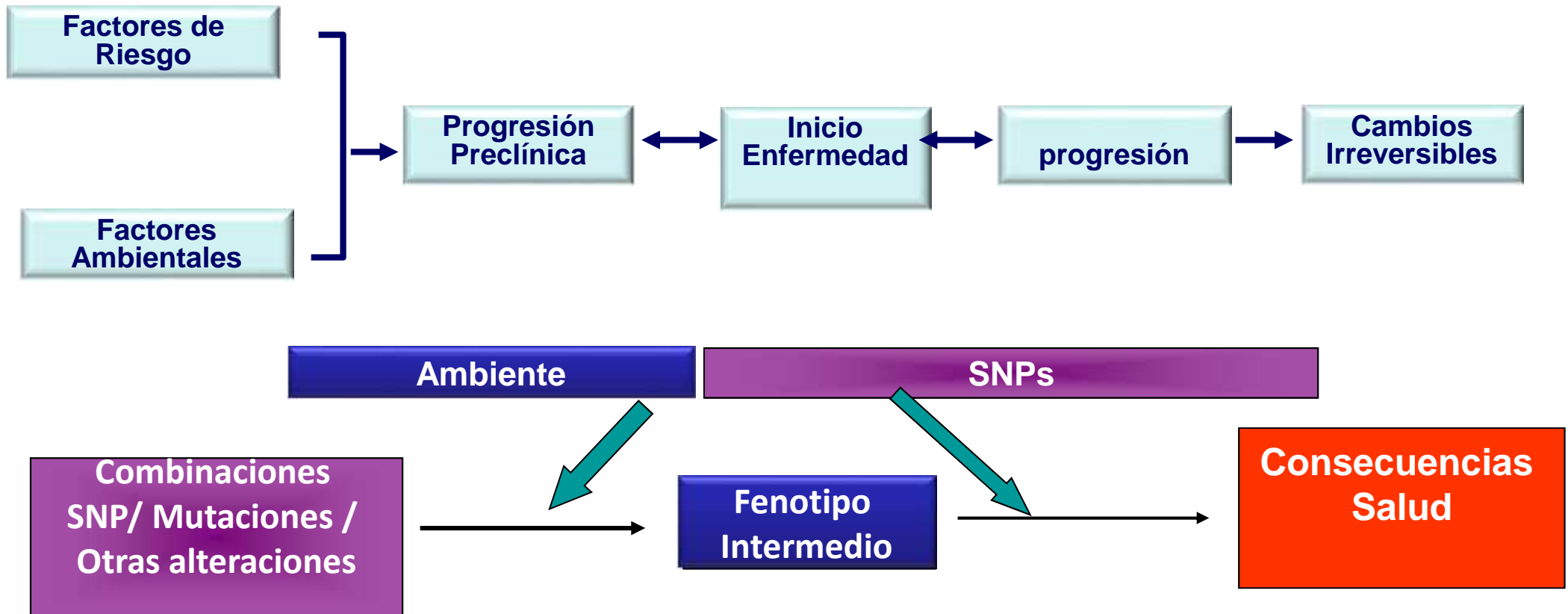


Cambios Conceptuales de la Enfermedad

Tradicional: Reduccionista, un solo factor, una mutación



Nueva Concepción: Enfermedad Compleja Poligénica

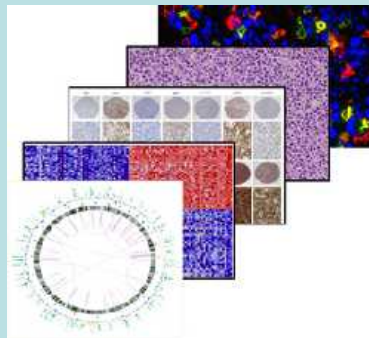
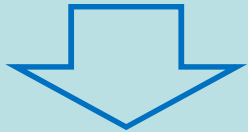


Oncología s.XXI

CAMBIO DE PARADIGMA



Enfermedad del órgano



Enfermedad molecular

CAMBIO DE ESTRATEGIA

El máximo posible



El mínimo necesario



CAMBIO DE SELECCIÓN



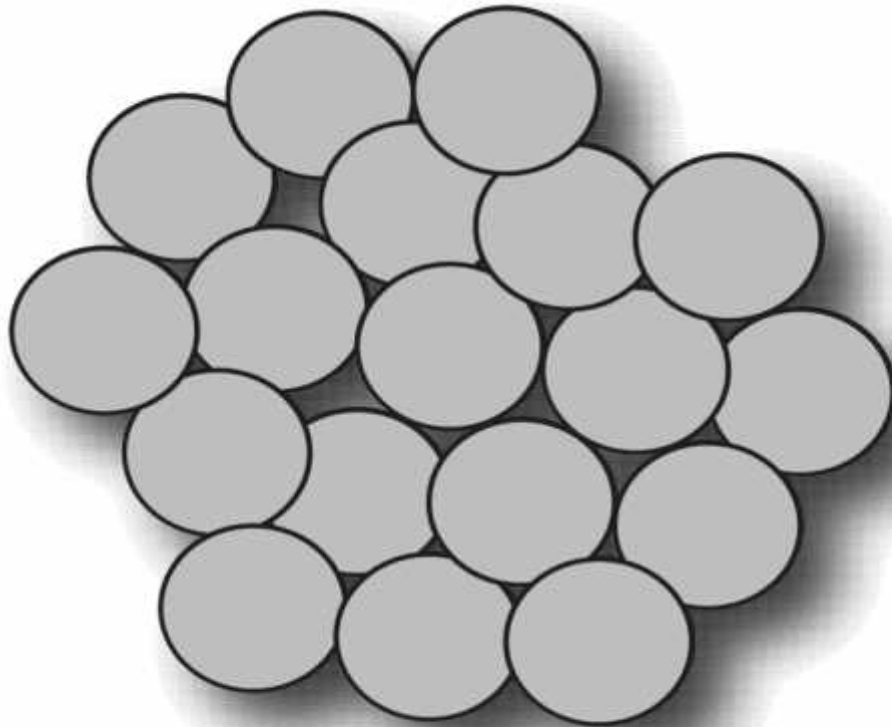
MEDICINA DE PRECISION

Algunos Problemas para entender el Cáncer

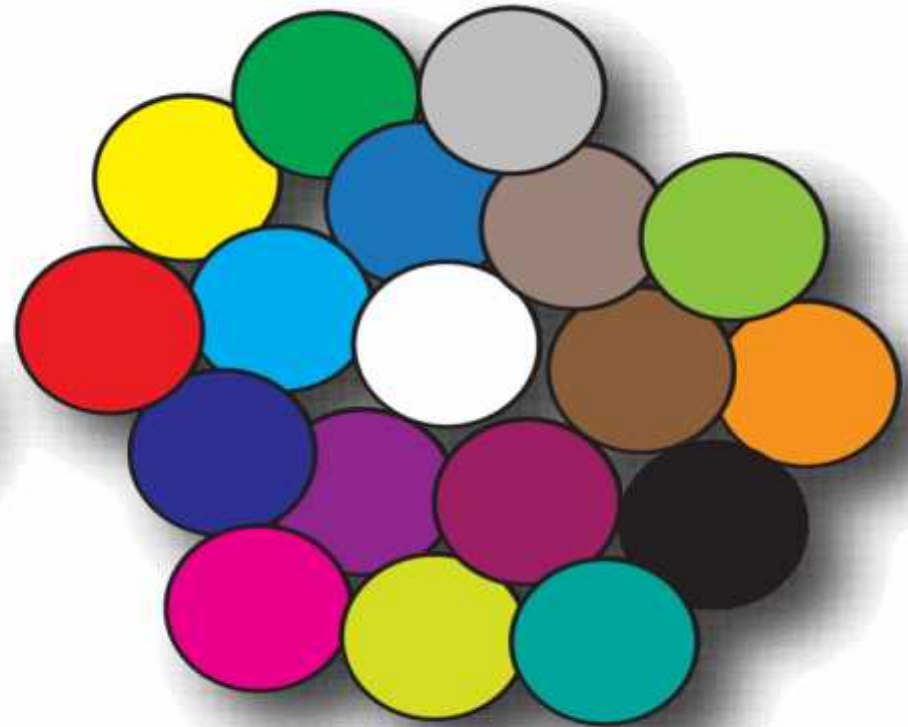
El fenómeno de la Heterogeneidad

Teoría Darwiniana

... en otras palabras



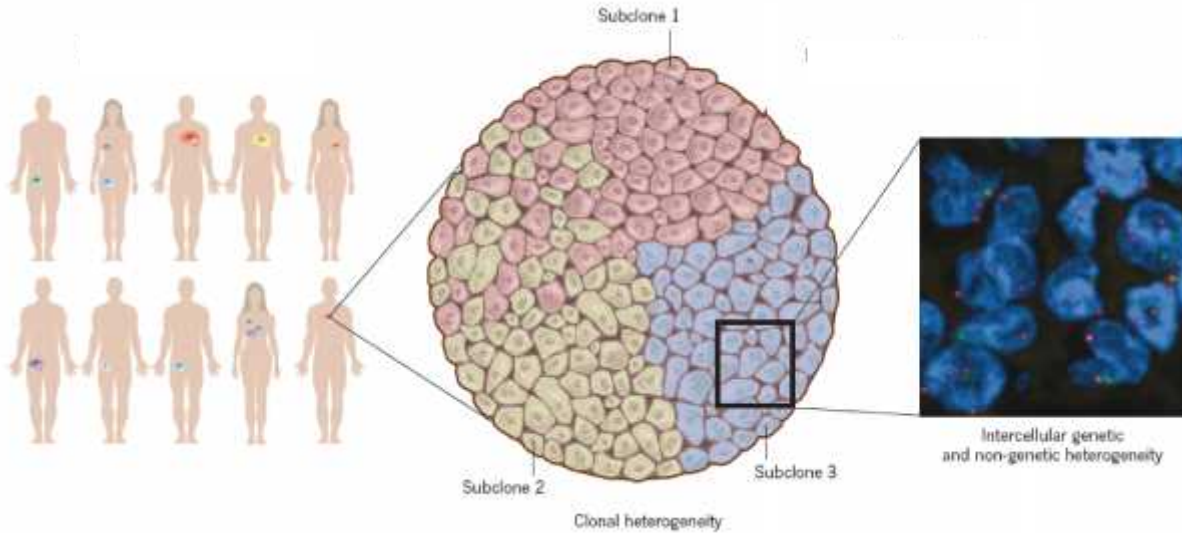
NO ES ASI



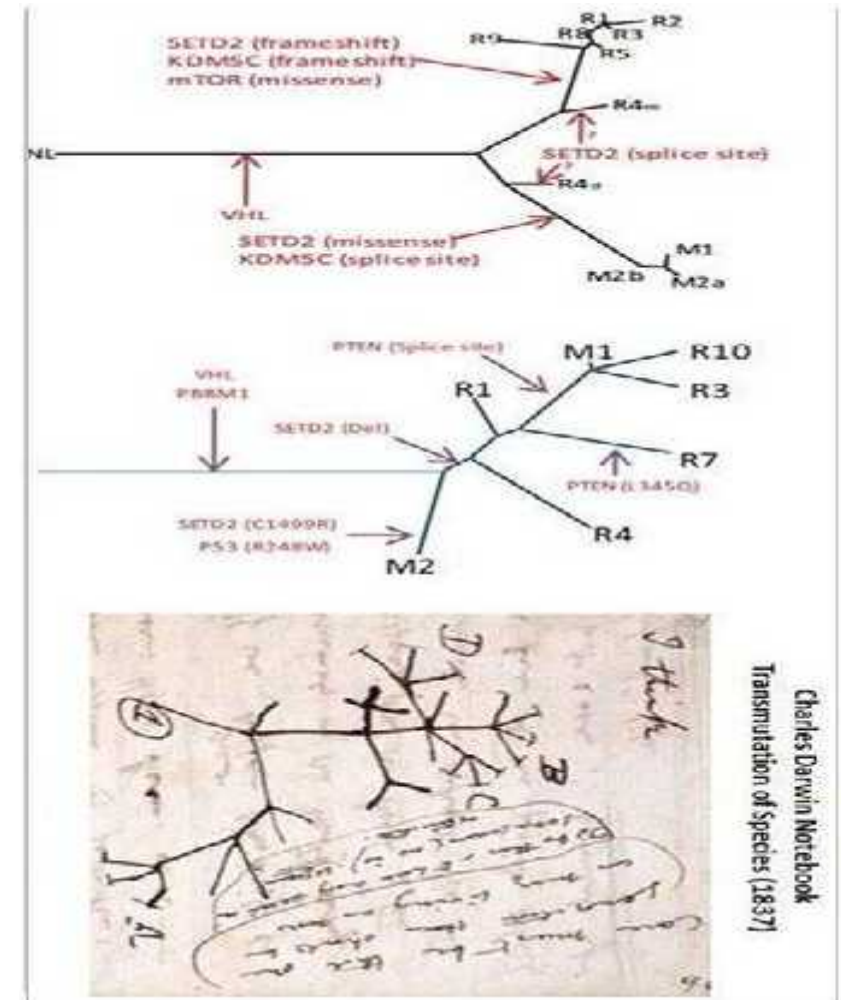
ES ASI

Implicaciones en el Cáncer

Intertumour Heterogeneity, Intratumour Heterogeneity, Intercellular Heterogeneity



Charlie Swanton, Sidney 2013



- La evolución del tumor es ramificada. La longitud de las ramificaciones es proporcional al nº de genes con mutaciones en cada región.
- Las mutaciones (“driver”) aparecen en los genes en ramificaciones.
- En los tumores hay “convergencia fenotípica”: diferentes regiones tienen distintas mutaciones en mismos genes.

Burrell, Mcgranahan, Bartek and Swanton Nature 2013

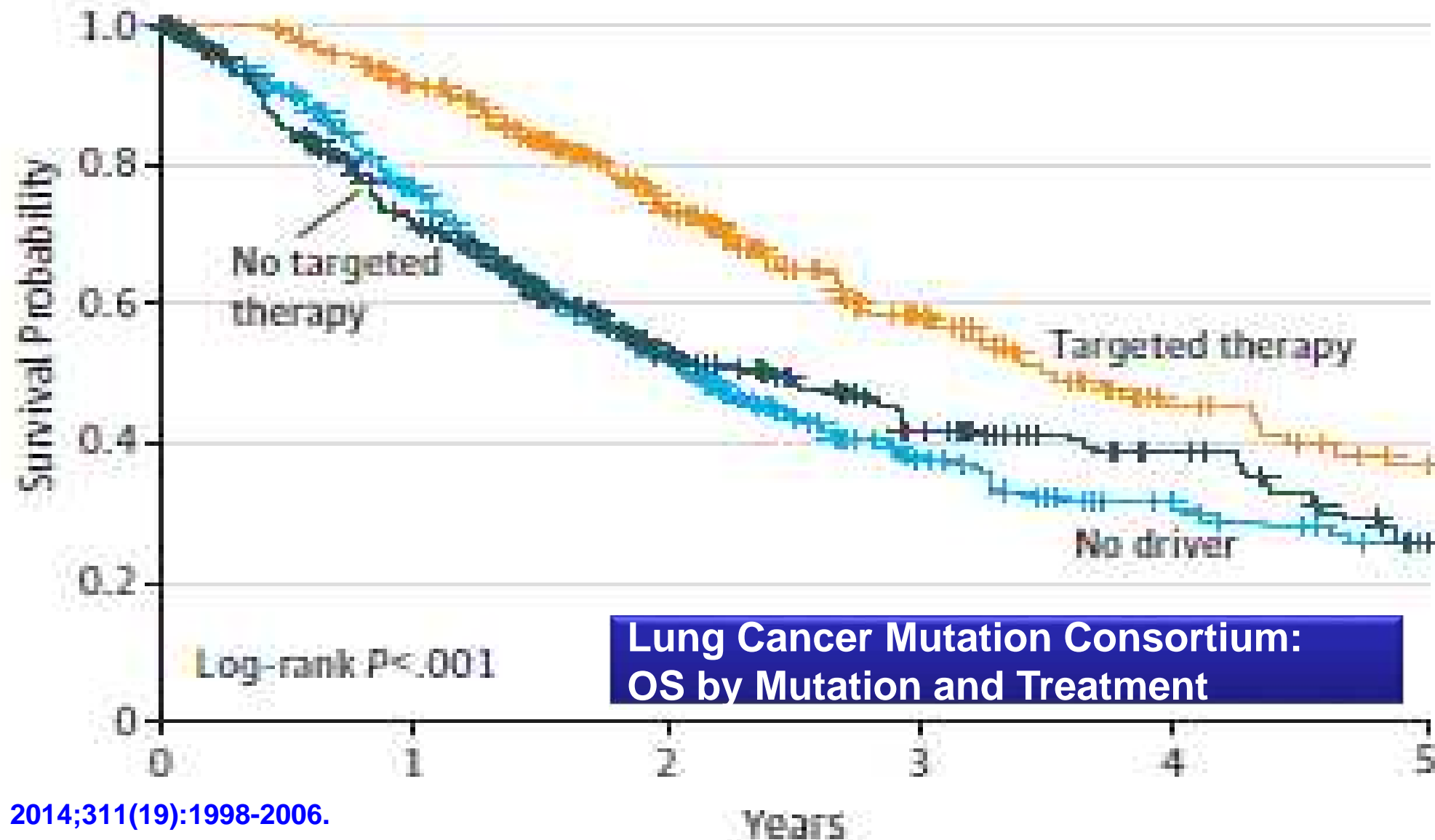
En busca de dianas

Modelos Organizativos de éxito



- ¿Qué perfiles mutacionales serán los más adecuados para impulsar la medicina genómica ?
- ¿Qué árbol de decisiones puede hacer los complejos datos genómicos accesibles a los clínicos?
- ¿Qué diseños de ensayos clínicos serán óptimos para analizar la utilidad de la genómica en tumores?

A Patients with an oncogenic driver mutation who did and did not receive targeted therapy, and patients without an oncogenic driver



Lung Cancer Mutation Consortium LCMC

Multi-institutional, Multiplex, Molecular testing platform



<i>KRAS</i>	<i>AKT1</i>
<i>EGFR</i>	<i>ALK (FISH)</i>
<i>BRAF</i>	<i>MET (FISH)</i>
<i>HER2</i>	<i>RET (FISH or NGS)</i>
<i>PI3K</i>	<i>ROS1 (FISH or NGS)</i>
<i>MEK</i>	<i>PTEN (IHC* or NGS)</i>
<i>NRAS</i>	<i>MET (IHC**)</i>

Molecular data provided to treating physician to direct patients to available standard therapy or trial of agent directed to identified molecular target

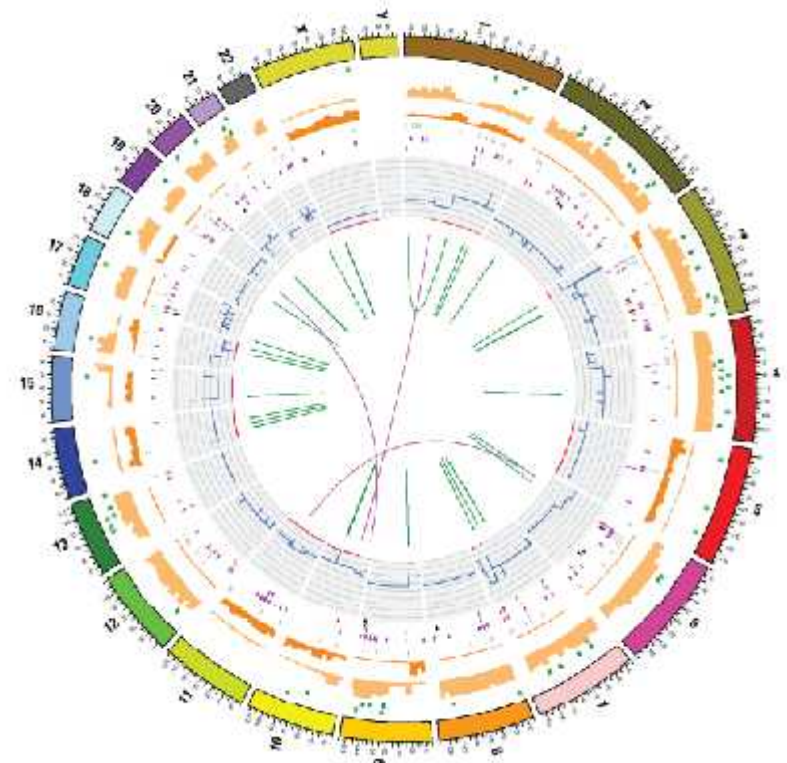
COSMIC. Nucleic Acids Research, 2011, Database

Describes over 136 000 coding mutations in almost 542 000 tumour samples; 26% have one or more mutations.

The TCC Consortium in US



- Hartford Hospital, Hartford, CT
- St. Joseph's Candler Health System, Savannah, GA
- Greenville Hospital System, Greenville, SC
- Moffitt Cancer Center, Tampa, FL (Coordinating Site)
- Baptist Health South Florida, Miami, FL
- Martin Memorial Medical Center, Stuart, FL
- Morton Plant Mease Health Care, Clearwater, FL
- Sarasota Memorial Health Care, Sarasota, FL
- Watson Clinic Center for Research, Lakeland, FL
- Norton Healthcare, Louisville, KY
- Lehigh Valley Health Network, Allentown, PA
- Billings Clinic, Billings, MT



OncoNetwork Consortium: a European Collaborative Research study of colon and lung cancer genes hot spot panel with Ion AmpliSeq™ technology on the Ion PGM™ sequencer

KRAS	BRAF	EGFR	TP53	PIK3CA	PTEN
NRAS	AKT1	STK11	ALK	ERBB4	DDR2
CTNNB1	MET	SMAD4	FBXN7	FGFR3	FGFR1
FGFR2					



Centro Ricerche Oncologiche - Italy



Verona University -Italy



St James Hospital - Ire

Universite' Paris Descartes -France



Radboud University - Netherlands



Viollier AG - Switzerland



University Warwick- UK



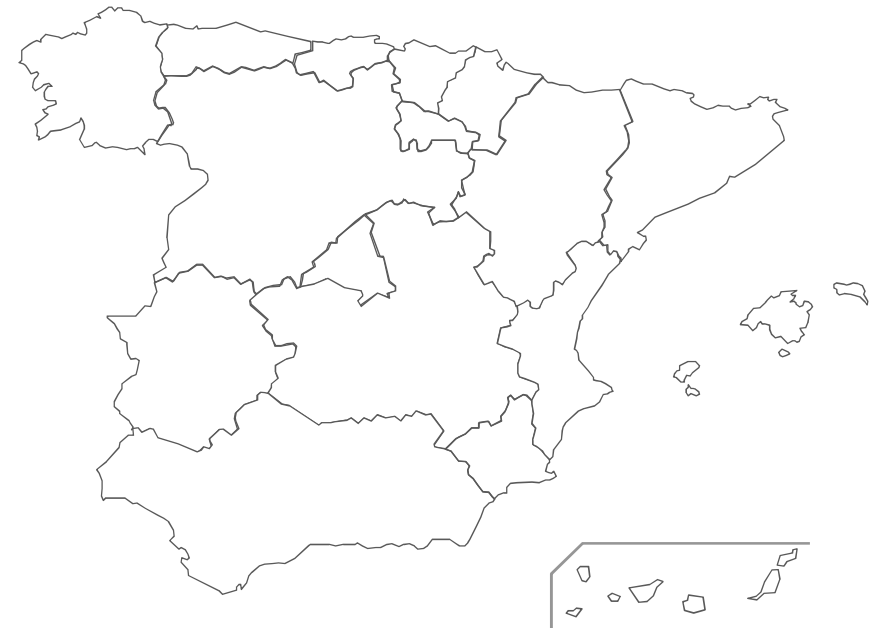
Karolinska Institutet

Network of Comprehensive Cancer Center (CCC) to guarantee the critical mass for clinical care & infrastructures for translational cancer research & education

Modelo Organizativo Común...?

Mecanismos de Coordinación...?

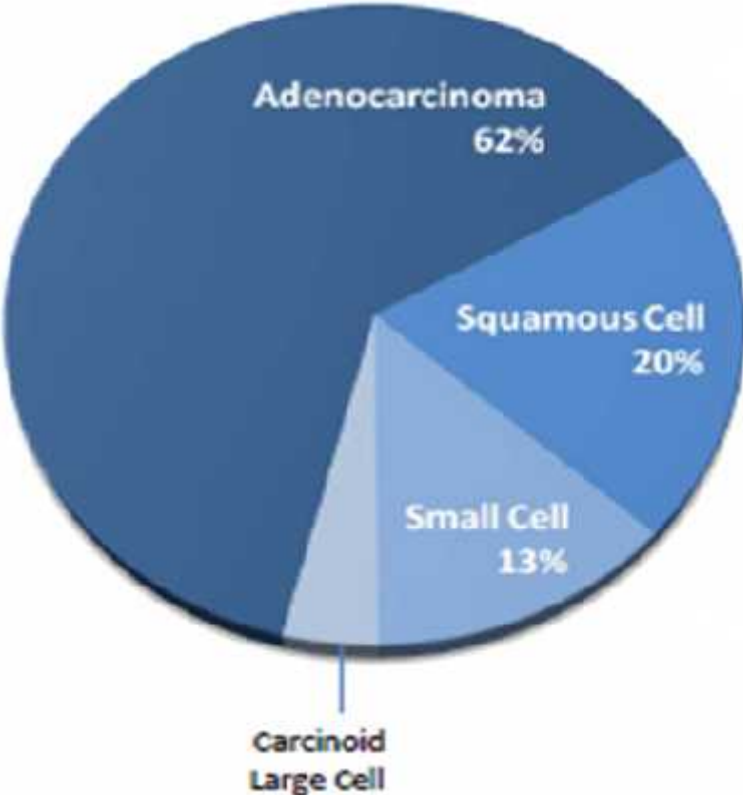
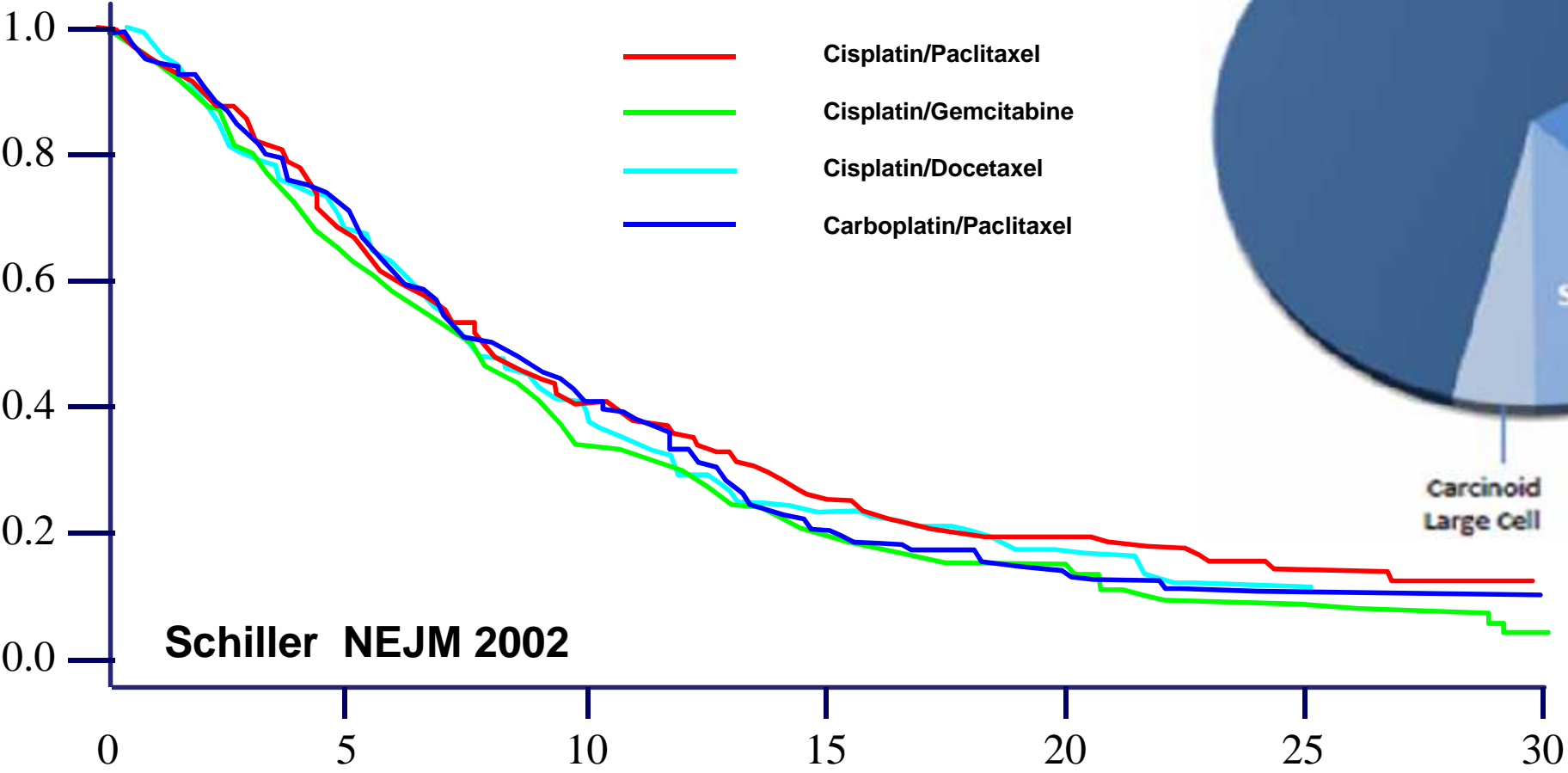
- 11 Organismos Administrativos Autónomos
- 5 Entes Públicos
- 1 Empresa Pública Regional



Índice

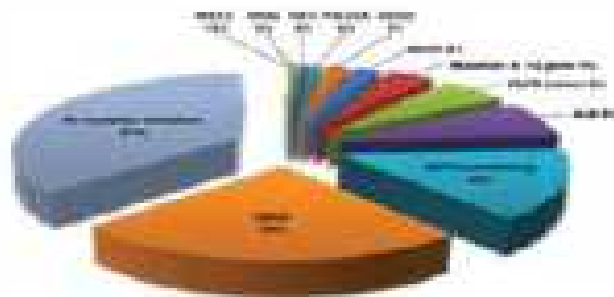
- Epidemiología del Cáncer
- Concepto Militar del Cáncer en el S. XX
- Concepto del Cáncer en S. XXI:
- **El Cáncer Pulmón**
- Simbiosis entre asistencia e investigación: la Calidad
- Acciones desde el CHGUV

Los años 2000 en Cáncer de Pulmón



Lung Cancer Molecular Testing Platforms

Lung Cancer Mutational Consortium (LCMC)



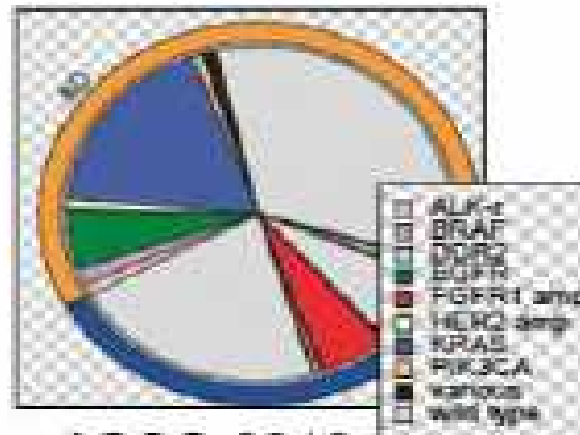
WCLC 2013

USA

Collaboration of CCCs
(MULTI-INSTITUTIONAL)

>1000 adenocarcinomas

Network Genomic Medicine (NGM)



ASCO 2012

Germany

Health care provider network
with central testing platform
(REGIONAL)

>3500 NSCLC

French National INCA platform



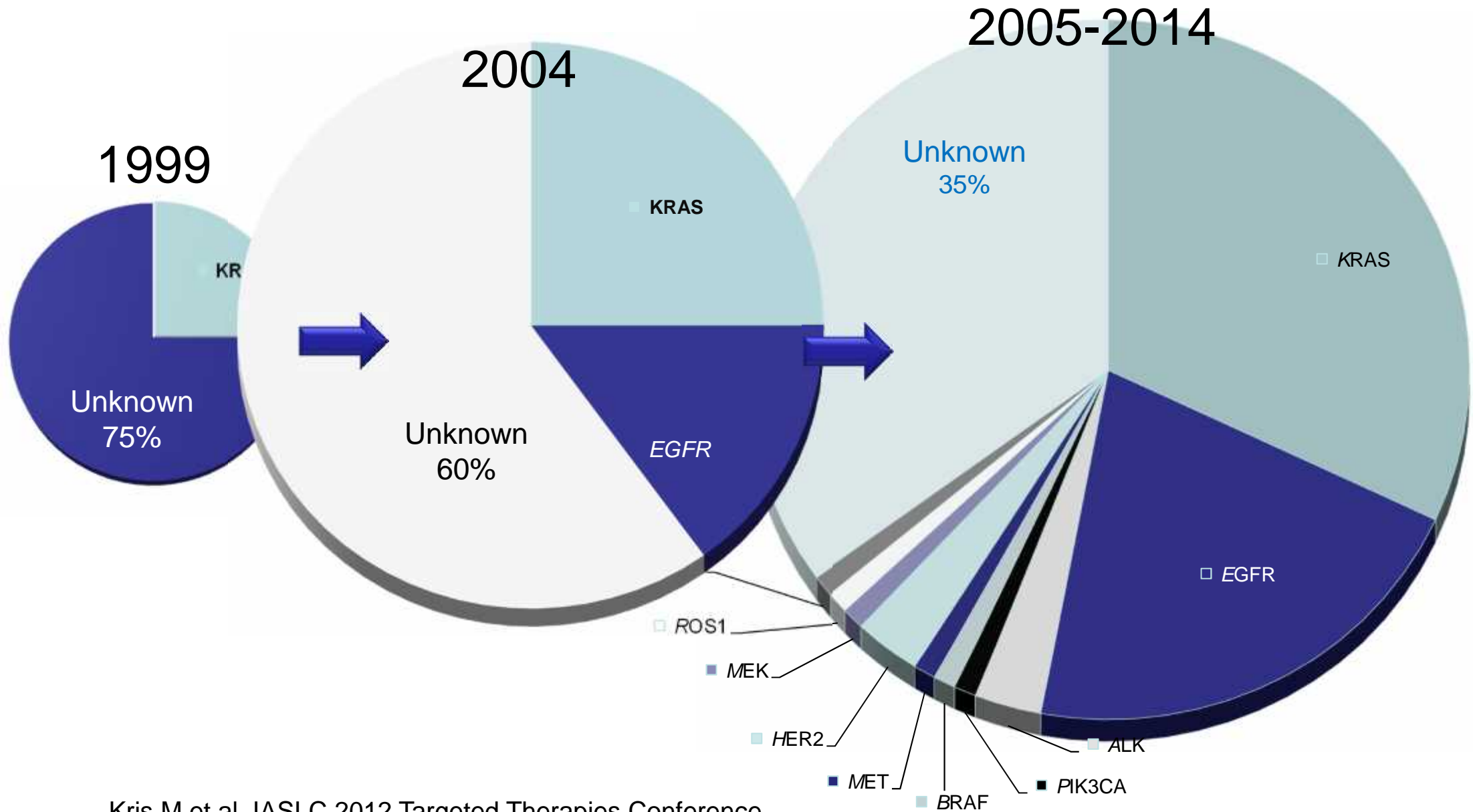
ASCO 2013

France

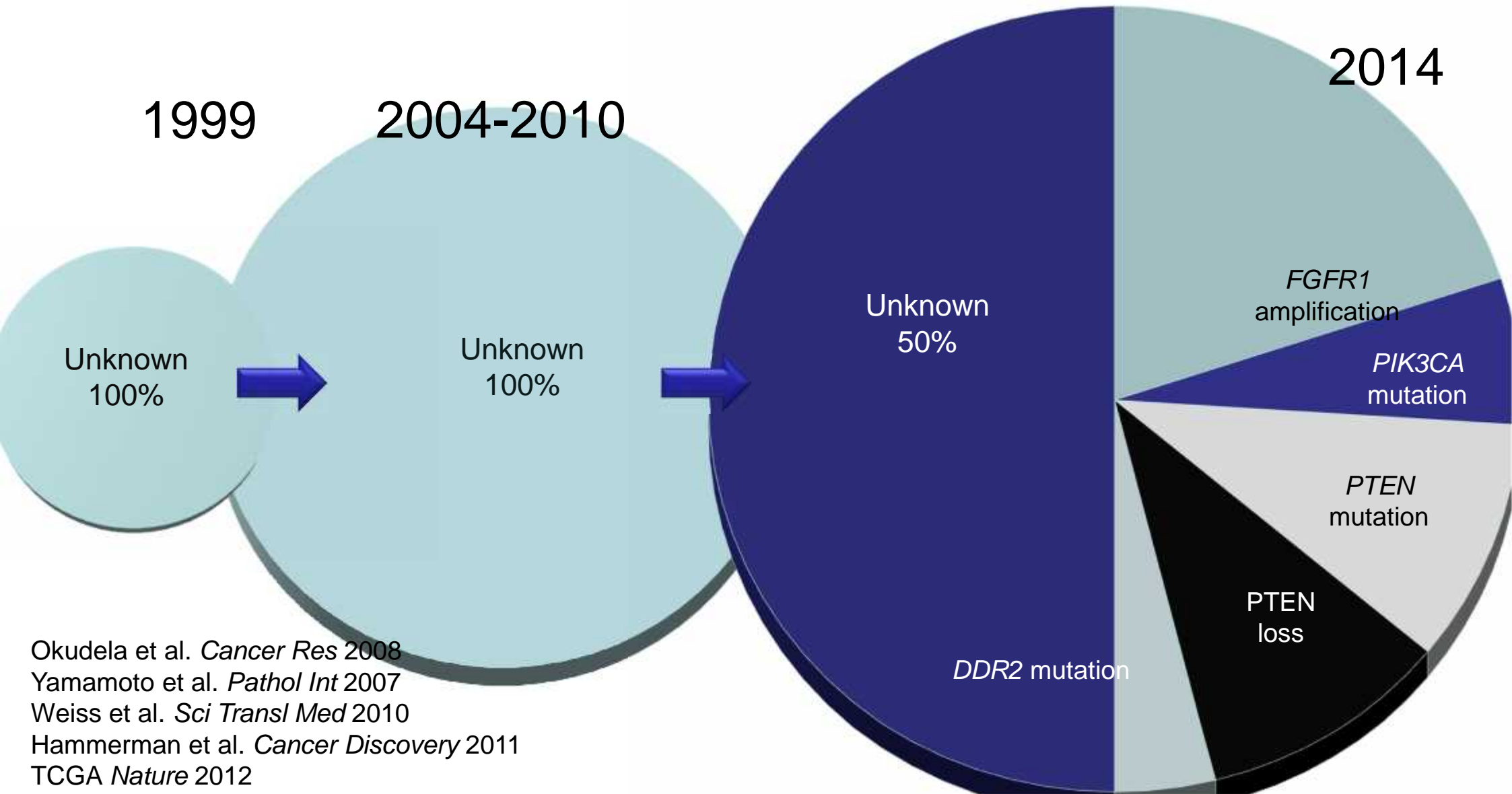
Federal initiative with
28 platforms in France
(NATIONAL)

>10,000 NSCLC

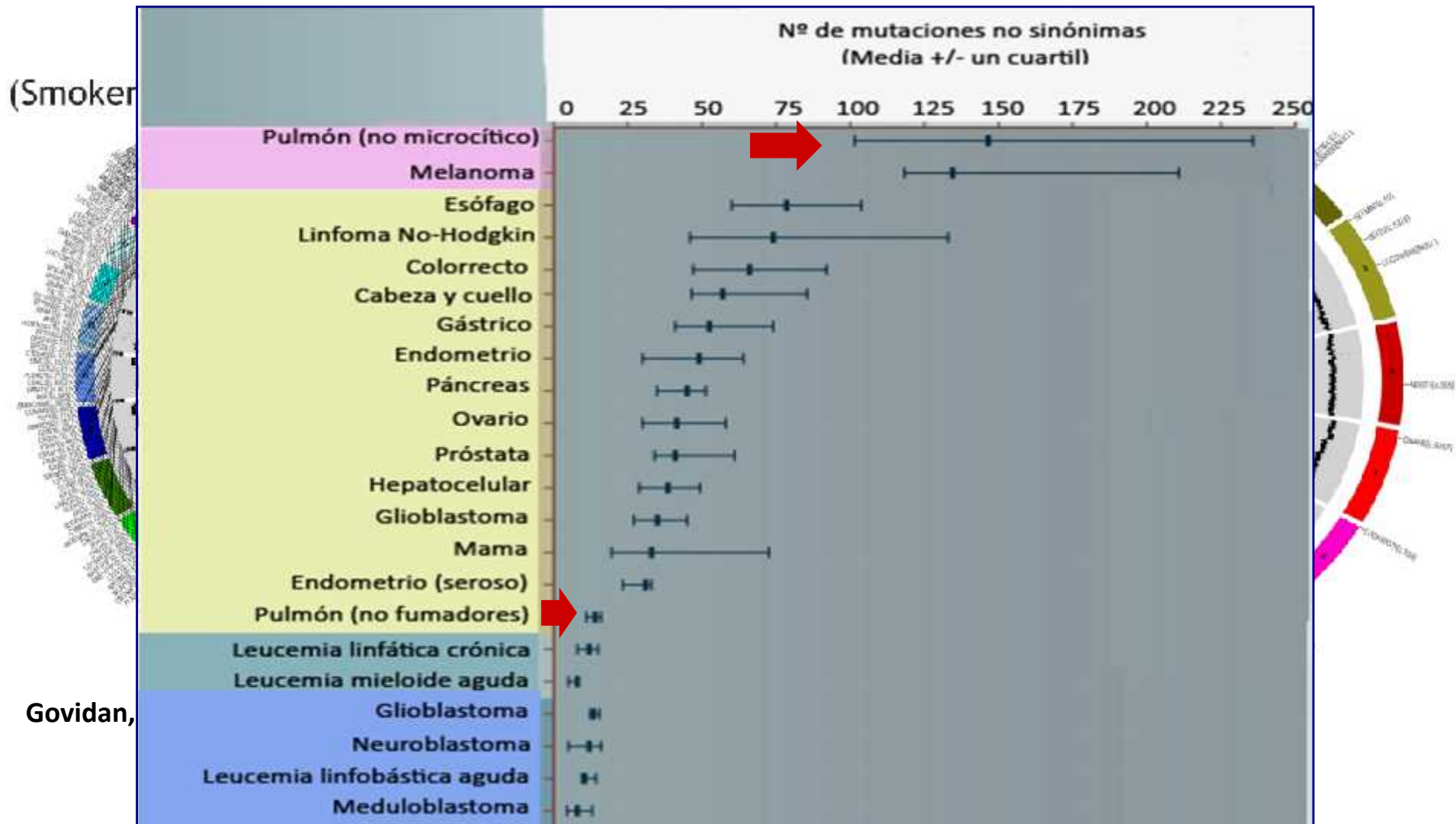
Dianas Moleculares en Adenocarcinoma



Dianas Moleculares en Escamoso

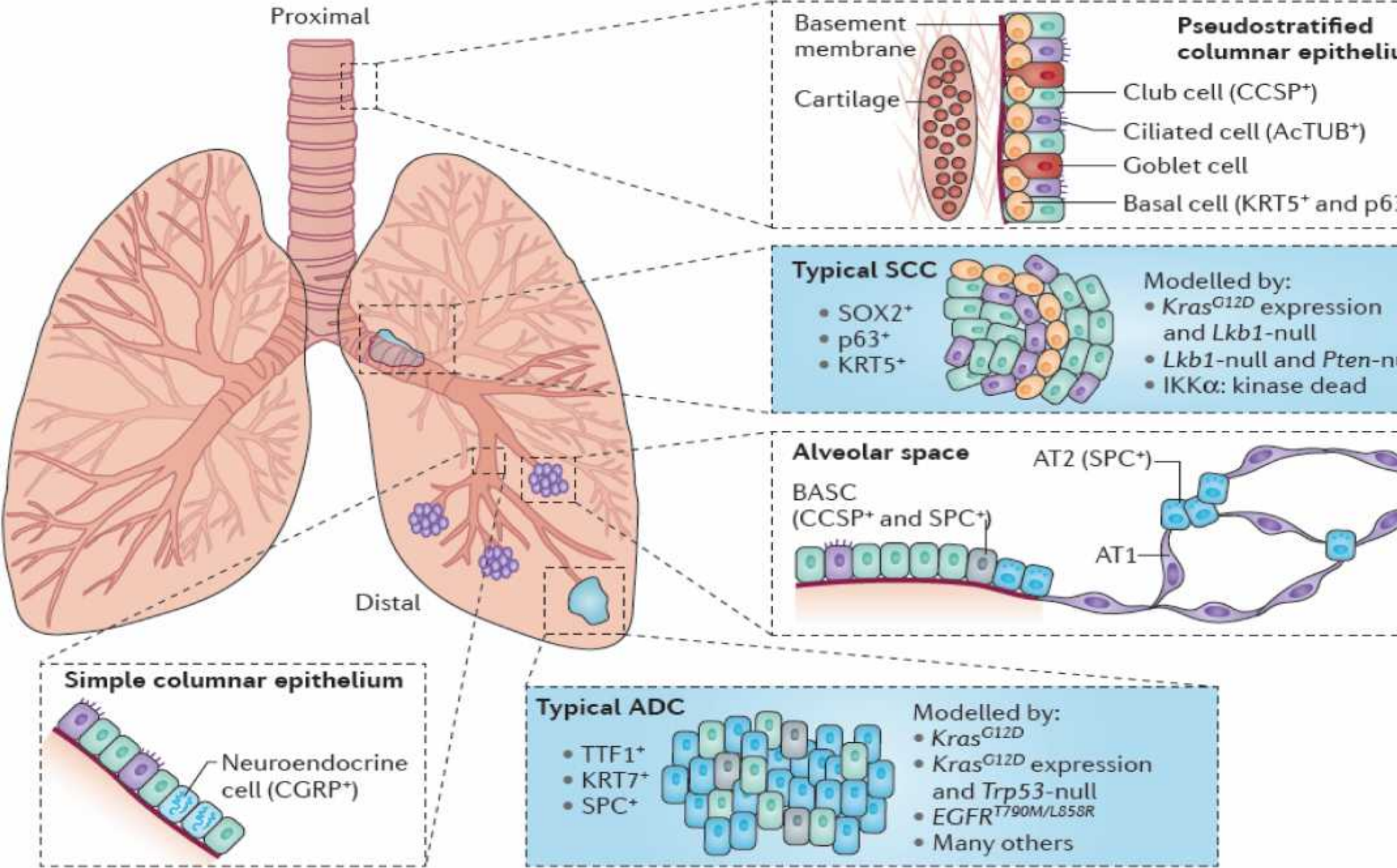


Es diferente el Cancer del no fumador?



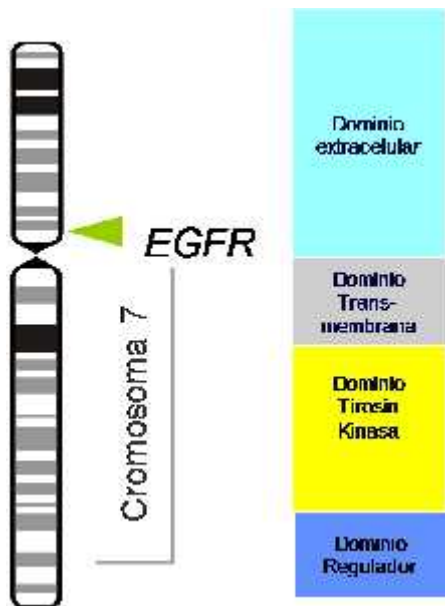
Vogelstein *et al.*, Science, 2013

La Inflamación



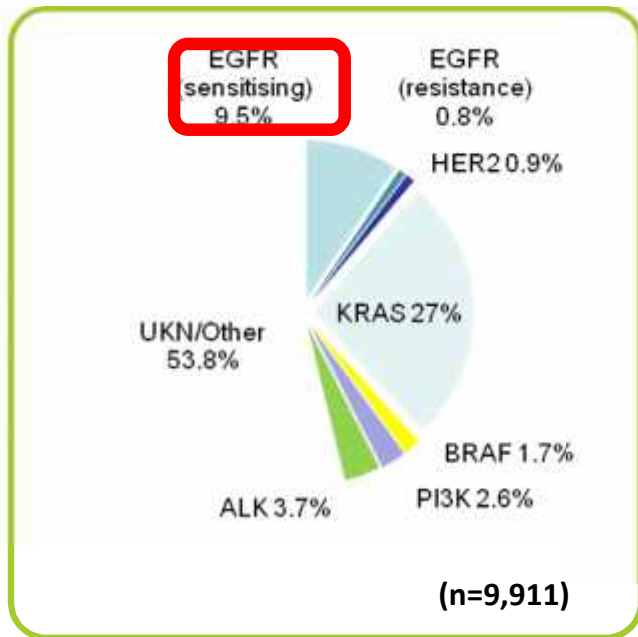
Alteraciones Moleculares Cáncer Pulmón

Esta historia en Ca de Pulmón inicio en EGFR /2004



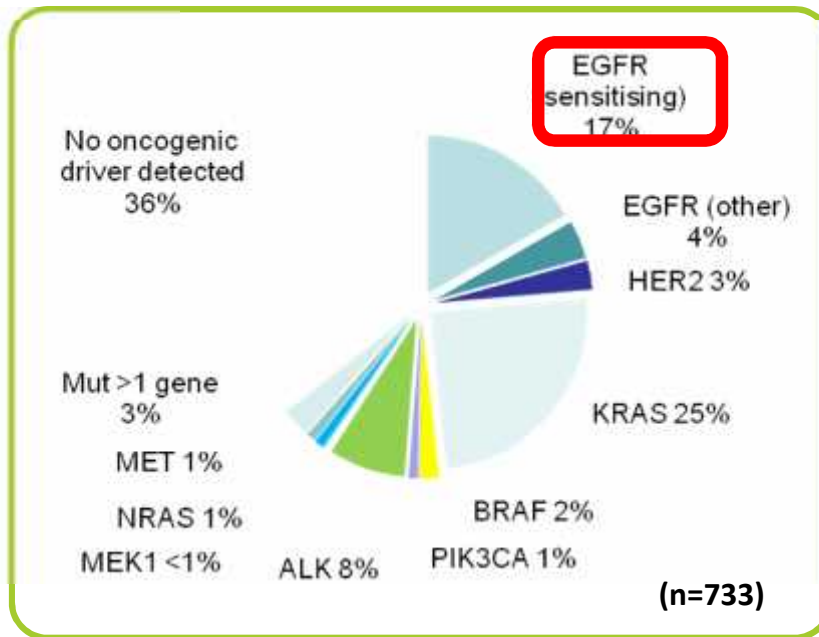
Europe

Todas Histologias



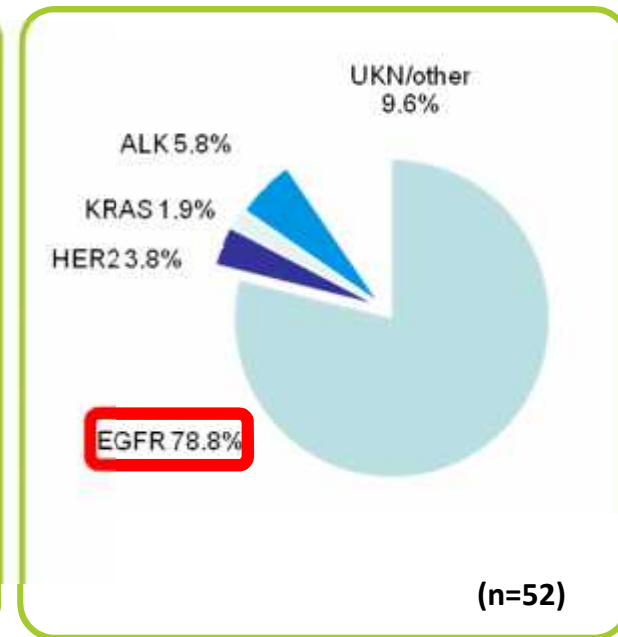
US

Adenocarcinoma

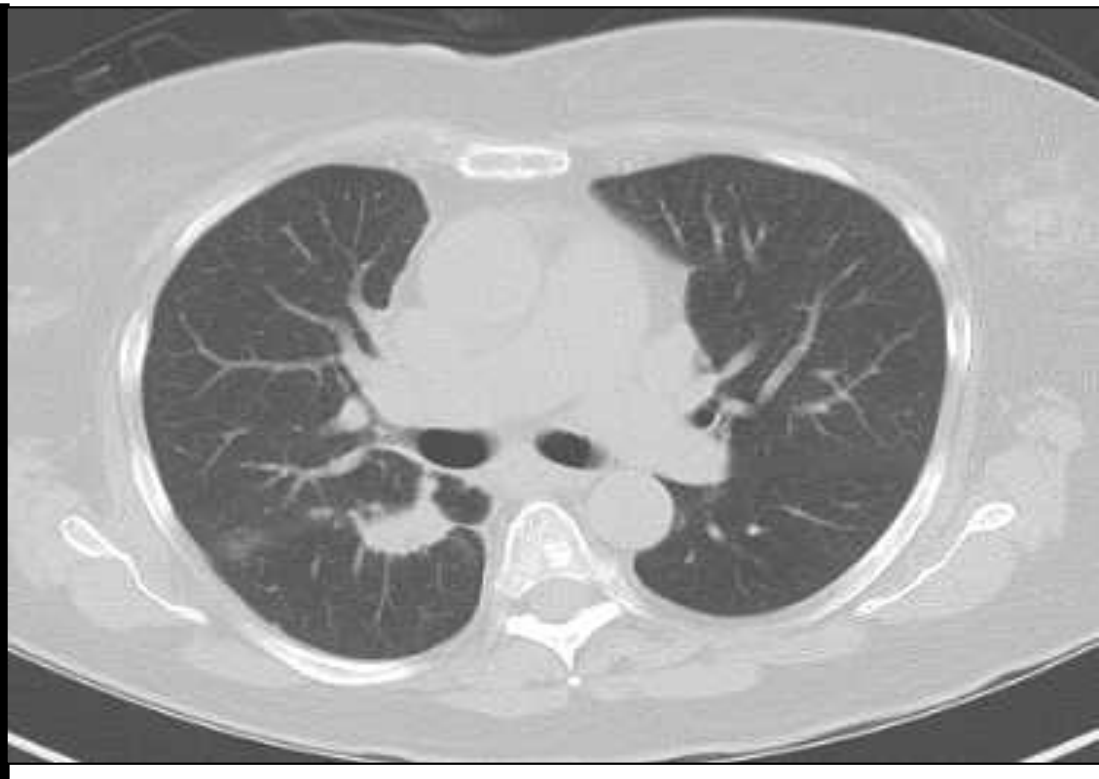
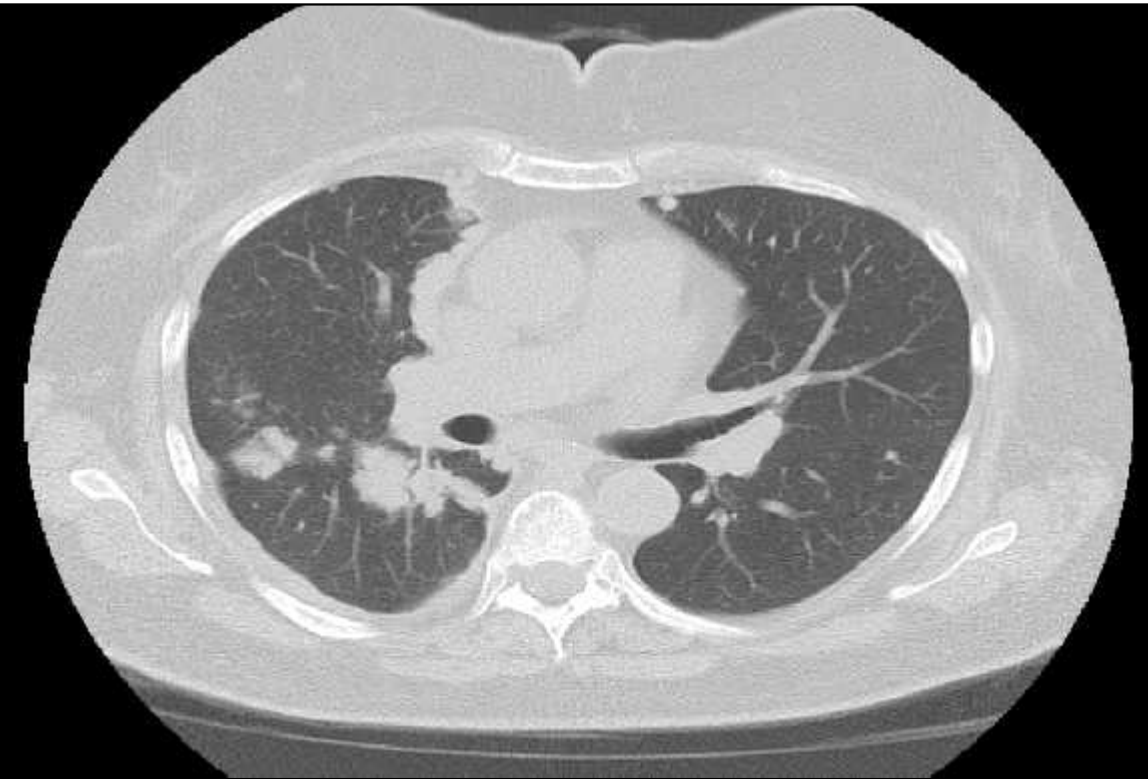


East Asia

Adenocarcinoma, no fumadores

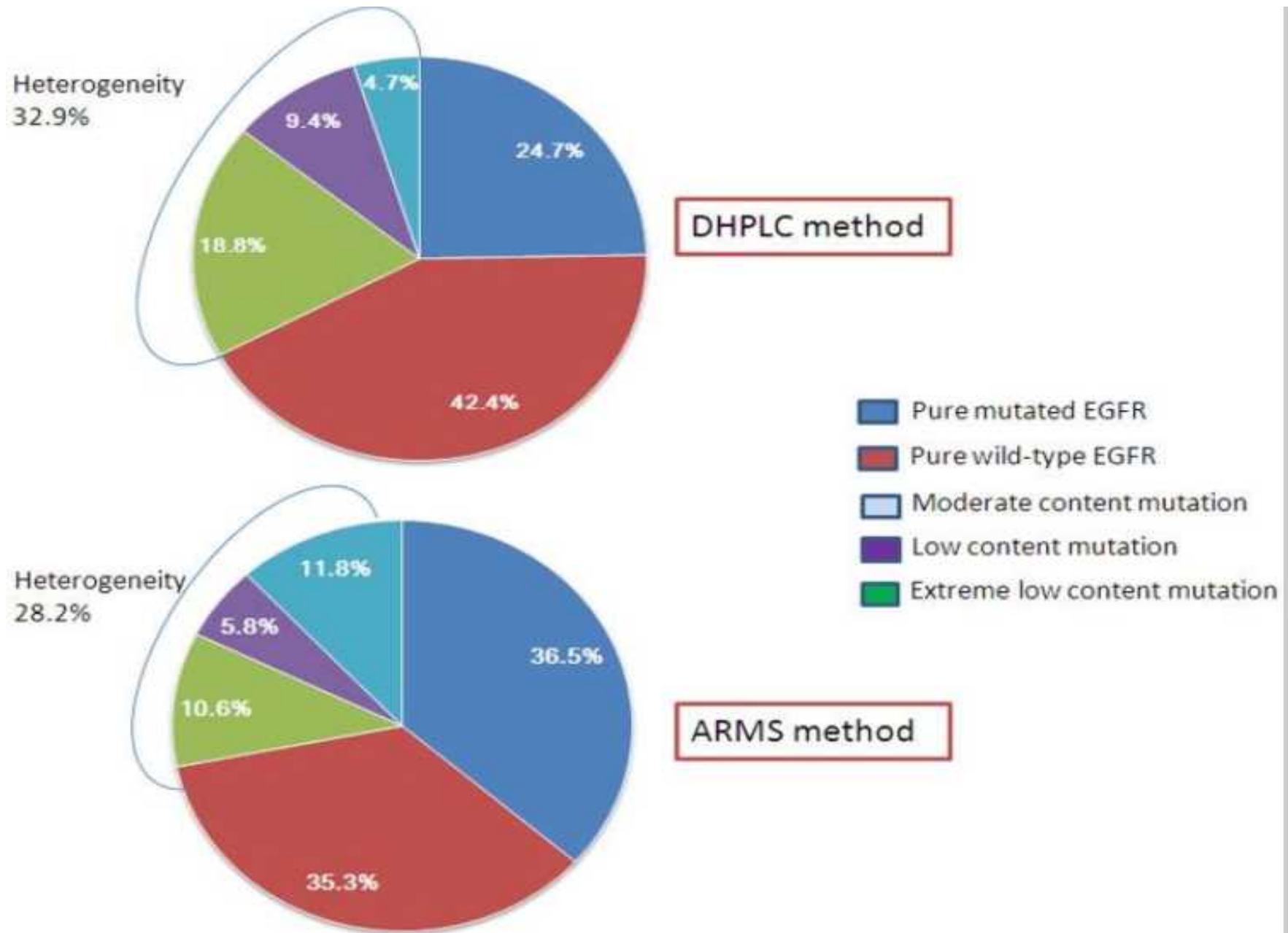


Mujer de 72 años EGFR - mutado tratada con EGFR TKi



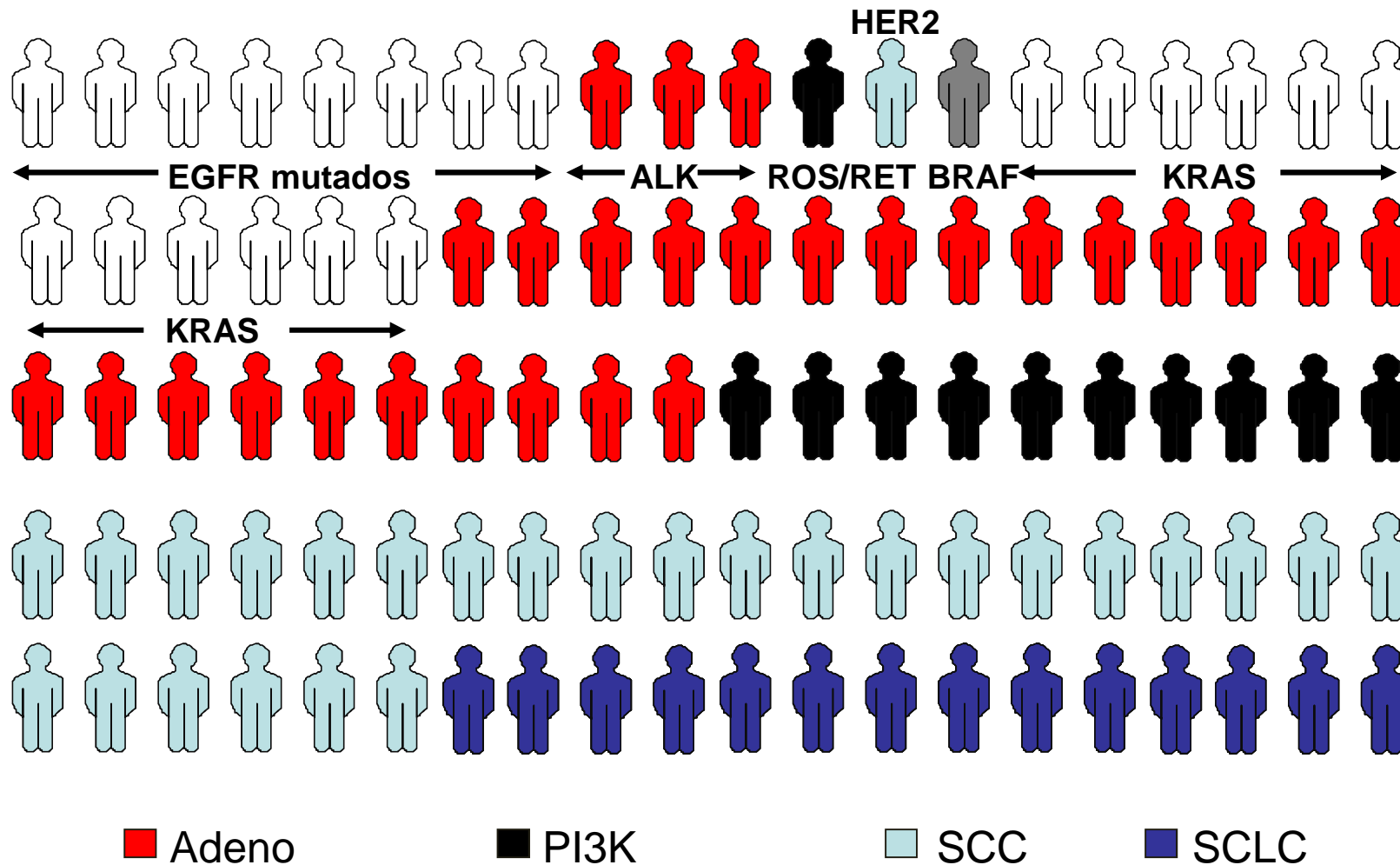
Mutaciones Intratumorales EGFR su Heterogeneidad

Hua Bay et al, PLoS One. 2013; 8(2): e54170



Cambios Terapéuticos en Cáncer de Pulmón

Estadio IV : 2015



Índice

- Epidemiología del Cáncer: El Cáncer de Pulmón
- Concepto Militar del Cáncer en el S. XX
- Concepto del Cáncer en S. XXI:
- El Cáncer Pulmón
- **Simbiosis entre asistencia e investigación: La Calidad**
- Acciones desde el CHGUV

ORGANIZACIÓN PLANIFICACIÓN

Medicina: oficio que se aprende mediante la adquisición de conocimientos y su puesta en práctica

- Volúmenes de enfermos permiten mantener y mejorar las competencias
- Constituye la expresión clínica de las economías de escala y aprendizaje
- Reflejan la obviedad de que la maestría en un oficio se adquiere con la práctica

CALIDAD

Objetivos prioritarios

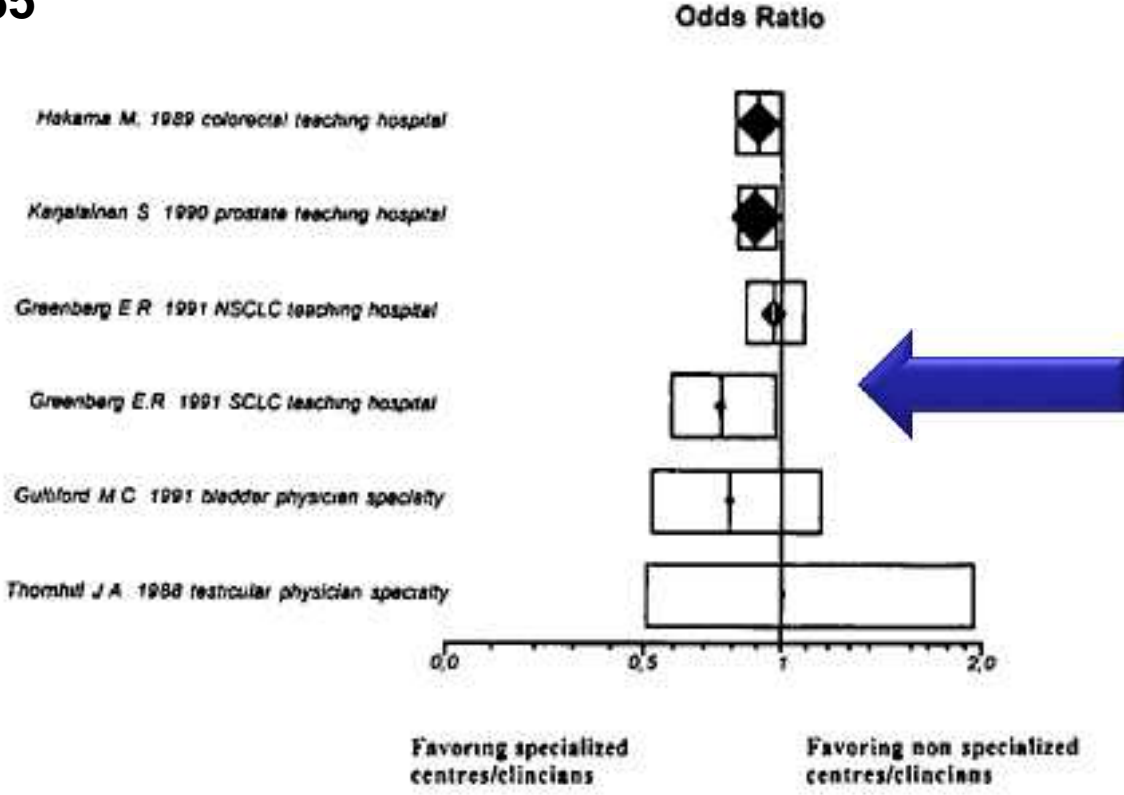
- Prestar asistencia conforme estado ciencia (MBE)
- Continuidad de los cuidados
- Cuidados adecuados a las necesidades de los pacientes y vean satisfechas sus expectativas

Sin Investigación no hay la mejor calidad asistencial

INVESTIGACIÓN

Es un recurso que asegura y protege a enfermos:

- Criterios éticos y científicos
- Buenas Practicas Clinicas
- Conocimiento
- Reduce incidentes adversos y su prevención
- Aumenta la Eficacia
 - Acceso a tratamientos novedosas
 - Mejores cuidados y tratamientos: Excelencia
 - Tratamientos no comercializados



How do patient and hospital features influence outcomes in small-cell lung cancer in England? *British Journal of Cancer* (2011) 105, 746 – 752

Los Hospitales con Investigación ofrecían mas tratamiento a los enfermos (OR 1.42, 95% (CI)1.0-1.90) con una mortalidad inferior (HR 0.51, 95% CI 0.5-0.56).

Algunos Problemas ii

**El 89% de los Médicos elige MIR de Oncología por vocación de investigar
(InCa, Francia 2011)**

España dispone de

- 35 Servicios de Cirugía Torácica**
- 104 Servicios de Oncología Radioterápica**
- 200 Hospitales con Servicios de Oncología Médica**

**Los Subtipos de Cáncer Pulmón
Nuevos TUMORES HUERFANOS?**

Indice

- Epidemiología del Cáncer
- Concepto Militar del Cáncer en el S. XX
- Concepto del Cáncer en S. XXI
- El Cancer Pulmón
- Simbiosis entre asistencia e investigación: la Calidad
- **Acciones desde el CHGUV**

**La Investigación como Puerta de
entrada de la Innovación en Cáncer**

Investigación Traslacional



**INVESTIGACIÓN
ACADEMICA
TRASLACIONAL**

**LABORATORIO ONCOLOGIA
MOLECULAR FHGU
Laboratorio Departamento Medicina**

**INVESTIGACIÓN
CLINICA**

UNIDAD DE ENSAYOS CLINICOS

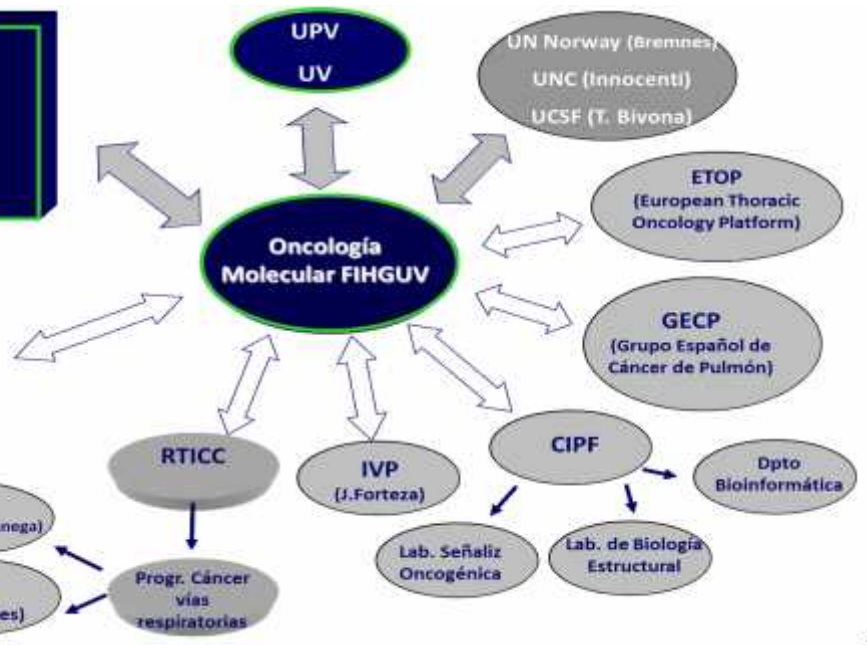
**Unidad
EC (Fases II-III)**

UIC (Fases I)

Médicos	7 + 10
Data Manager	4
Data Manager UIC	2
Enfermeras UIC	2
Farmacéuticos UIC	1
Investigadores lab	5
Técnicos lab.	2 + 3 Dpto Medicina

INTRAMURALES
 5 Servicios Quirúrgicos
 6 Servicios Médicos
 2 Laboratorios Investigación

Determina RAS
 IDENTIFY (EGFR-ALK)



LAB. ONCOLOGIA MOLECULAR

Eloisa Jantus Lewintre
 Silvia Calabuig
 Sandra Gallach
 Marta Usó E. Sanmartin
 Eva Escorihuela



Rut Lucas

UNC

F. Innocenti

UCSF

Trever Bivona

INVESTIGACION CLINICA

Belén Vazquez
 Vicente Castellano
 Marta Aguiló



CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

SERVICIO DE ONCOLOGIA

Carlos Camps
 Alfonso Berrocal
 Ana Blasco
 Ma. José Safont
 Cristina Caballero
 Ma. José Godes
 Vega Iranzo

SERVICIO CIRUGIA TORACICA

Neumología y AP
 Ricardo Guijarro
 Antonio Arnau
 Enrique Pastor
 Miguel Martorell
 Gustavo Juan
 JV Bagan



Oncohematología



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
 Spanish Lung Cancer Group



PRINCIPE FELIPE
 CENTRO DE INVESTIGACION

Antonio Pineda

Rosa Farràs



UNIVERSIDAD POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Rafael Sirera



Jerónimo Forteza
 María Campos Segura

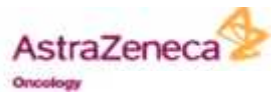


cima
 CENTRO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA APLICADA
 UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Rubén Pio

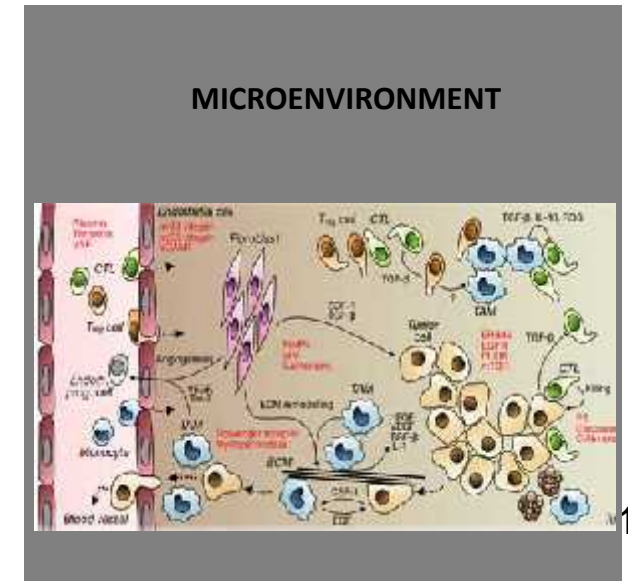
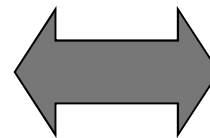
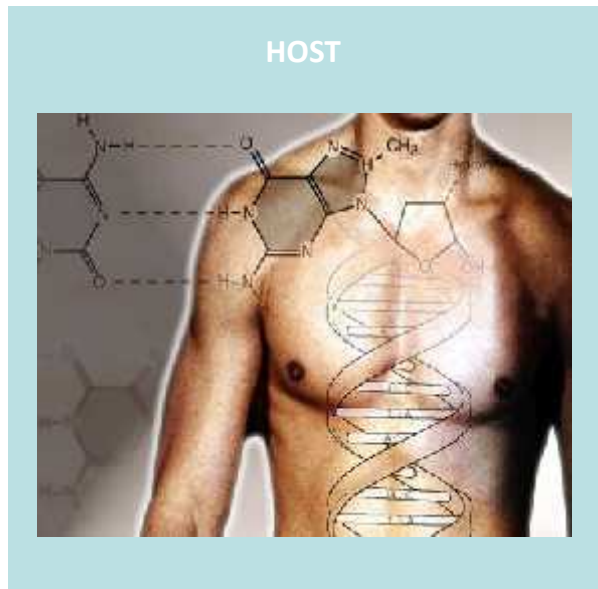
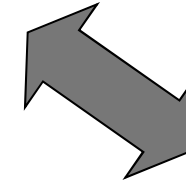
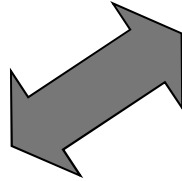
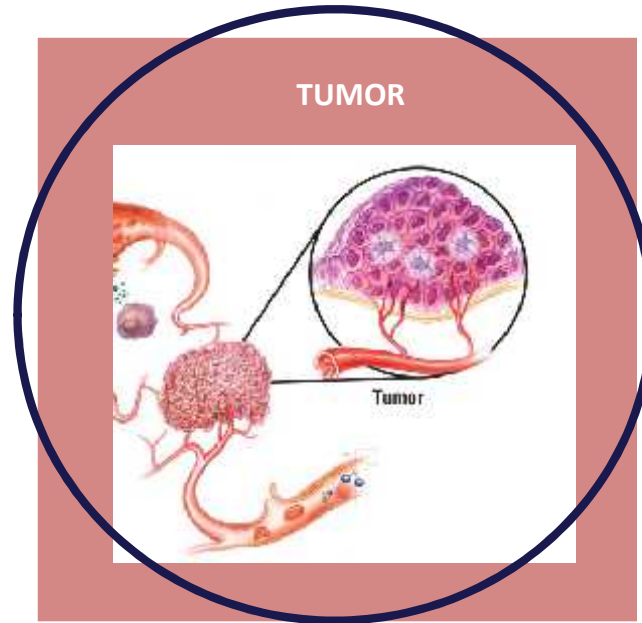
Luis Montuenga

Ignacio Melero



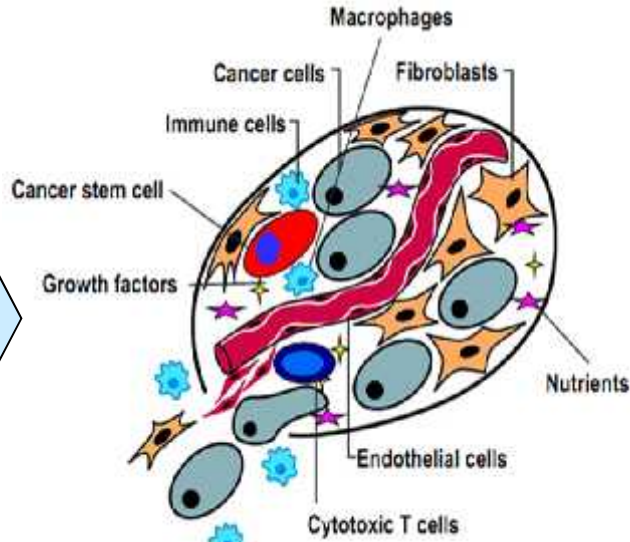
BIOMARCADORES en CPNM

¿Dónde buscarlos?





NSCLC: ADC (Mutaciones: EGFR, KRAS, ALK, BRAF)



Marcad. indiferenc. Y embrionarios

Marc. de superficie

GLDH, ALDH1

Transic EMT; Vías Wnt, Notch Hedhehog,

miRNA

RTqPCR IHC WB

Correlación con marcadores angiogénicos e inmunoreg.

Correlación con var. clínico-patológ y pronóstico

Terapias anti-dianas

QT

Inh Notch & Hedhehog

Combinación de fármacos

Plataforma de Cribado

Aislamiento caracterización cultivo 1º CSCs (CPNM)

Rutas de señalización alteradas

Detección y aislamiento de TICs

Nuevas estrategias terapéuticas



FUNDACIÓ INVESTIGACIÓ HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

PROYECTO COORDINADO

Coordinador: C. Camps

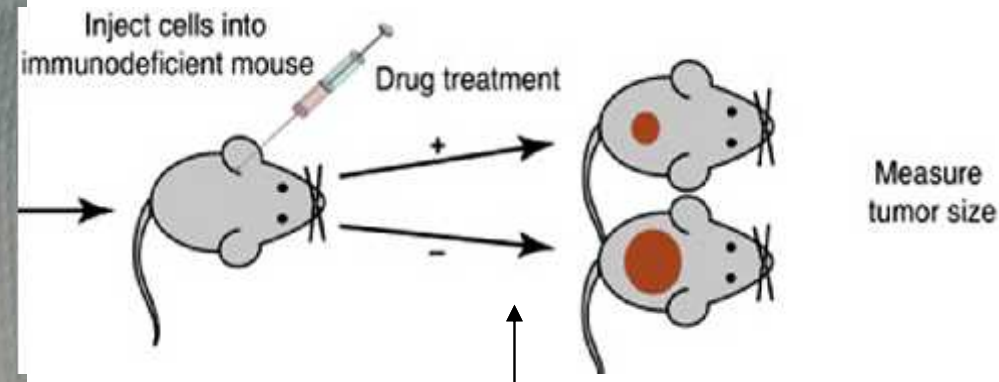
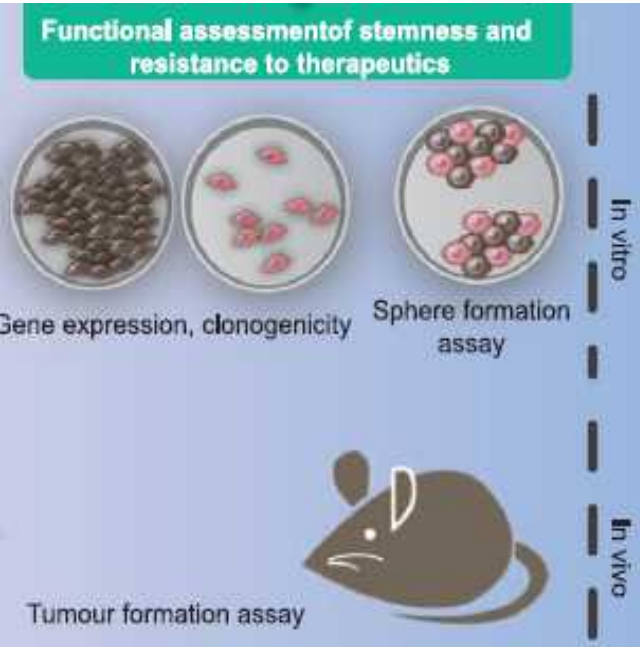
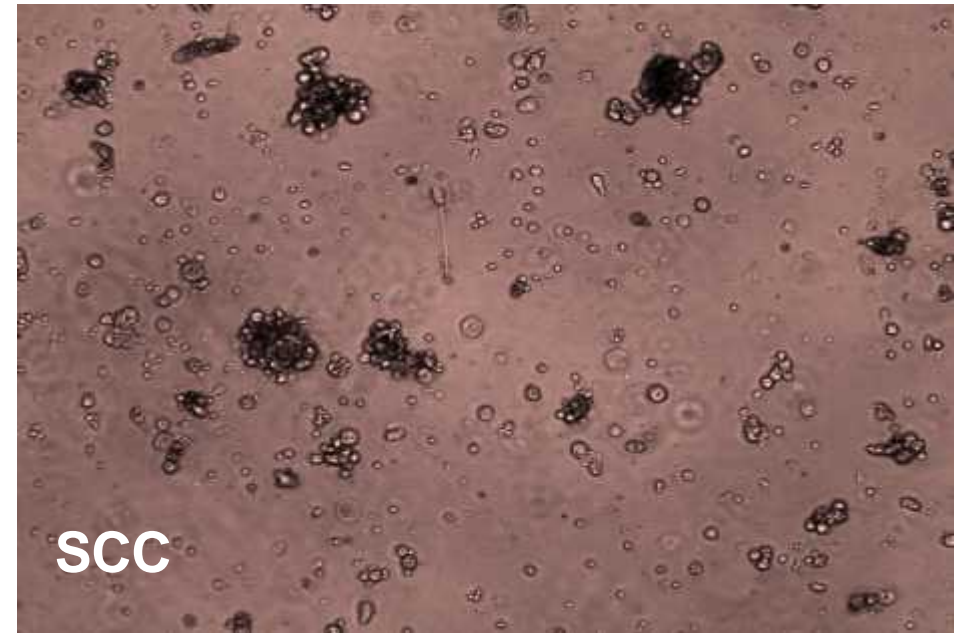
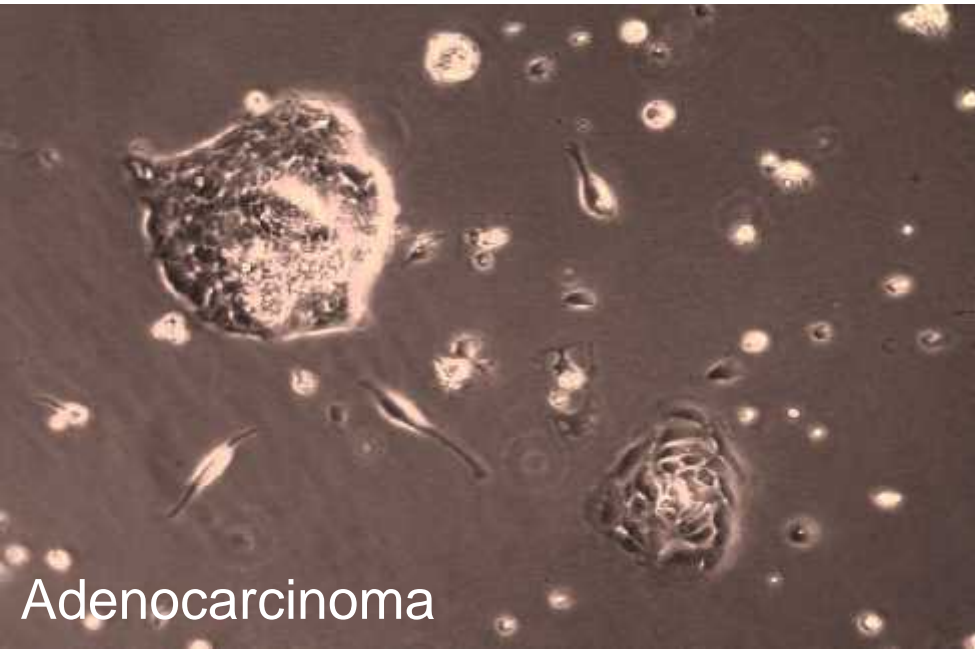


Proyecto coordinado R. Farràs



Modelos in vivo

CPNM: Pulmón-Esferas



Terapia Personalizada

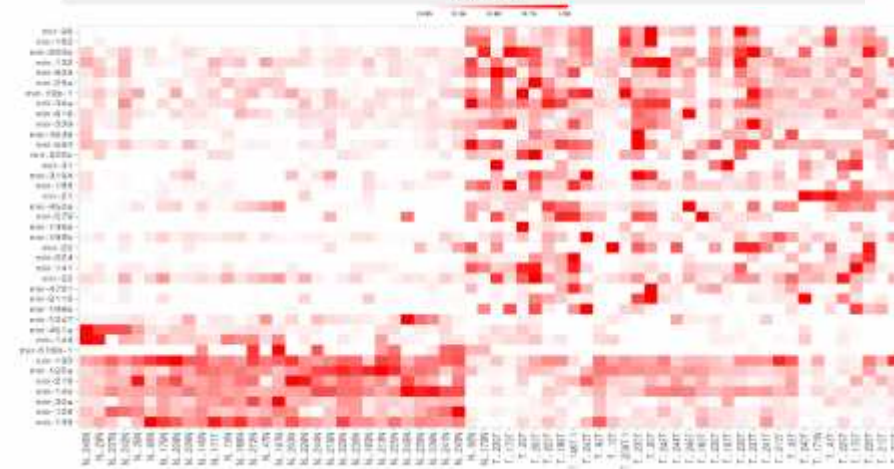
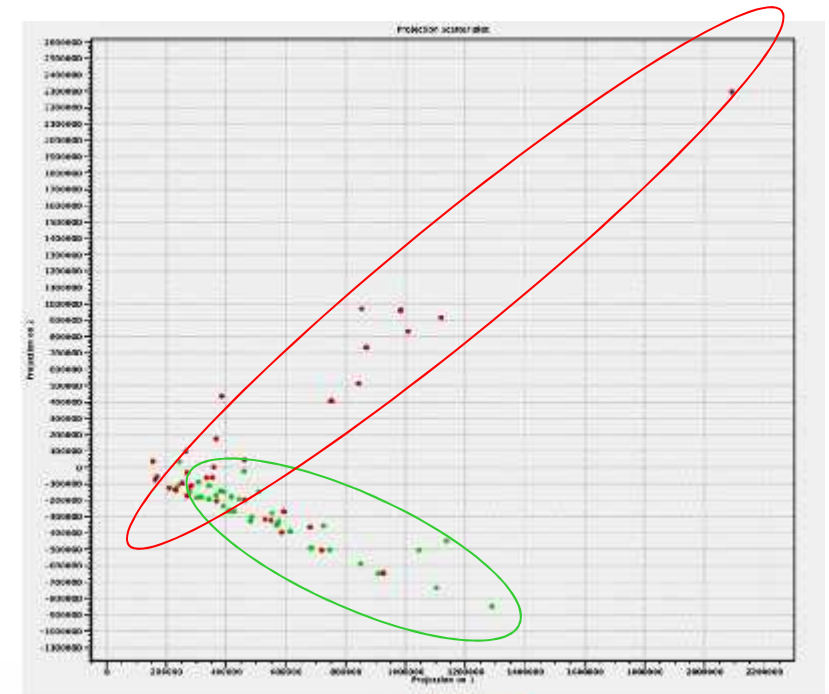
Biomarcadores basados en el Tumor: miRNAs

Gallach, S ASCO 2014

UP- Regulated= 28

DOWN- Regulated= 11

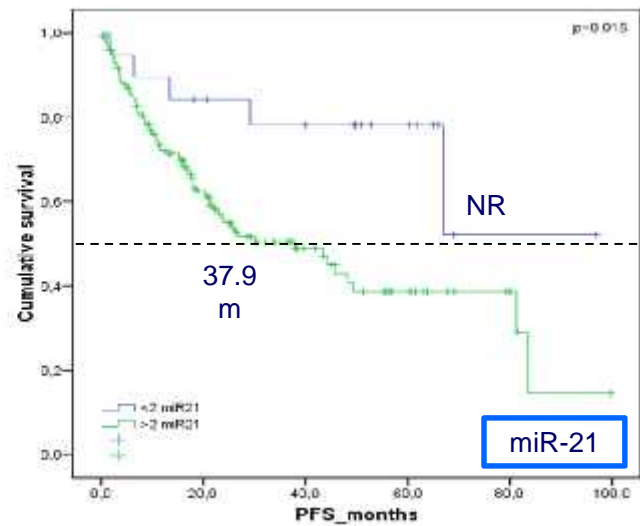
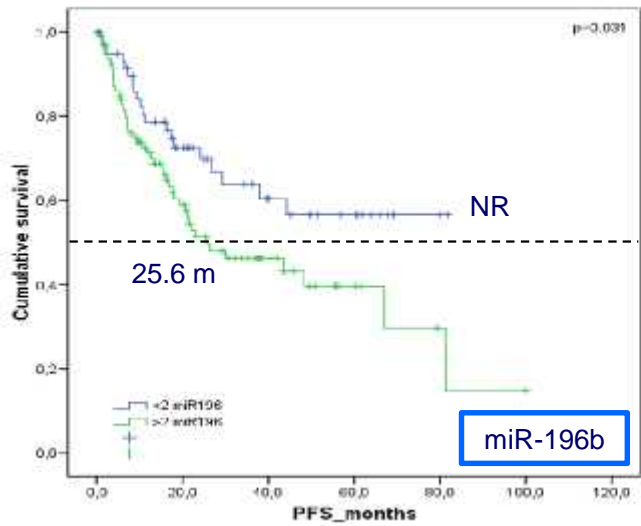
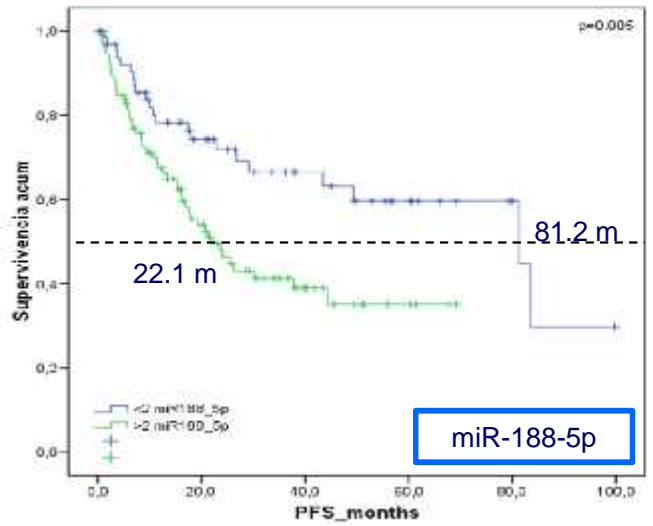
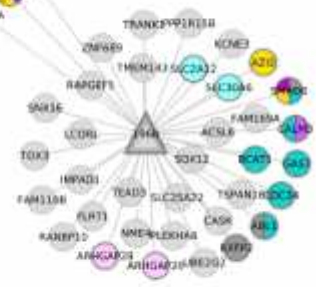
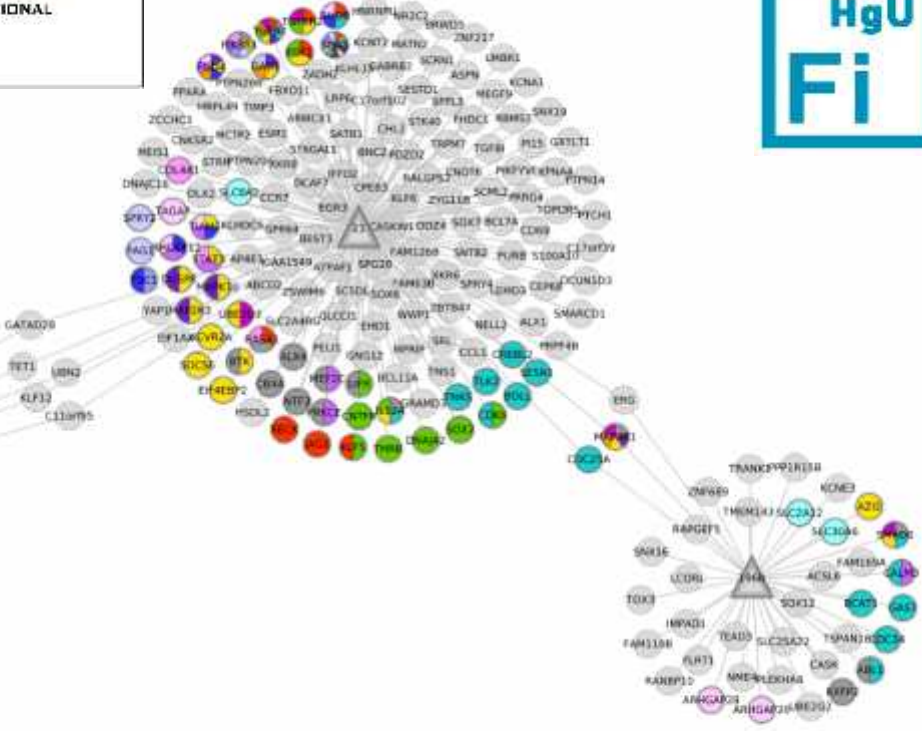
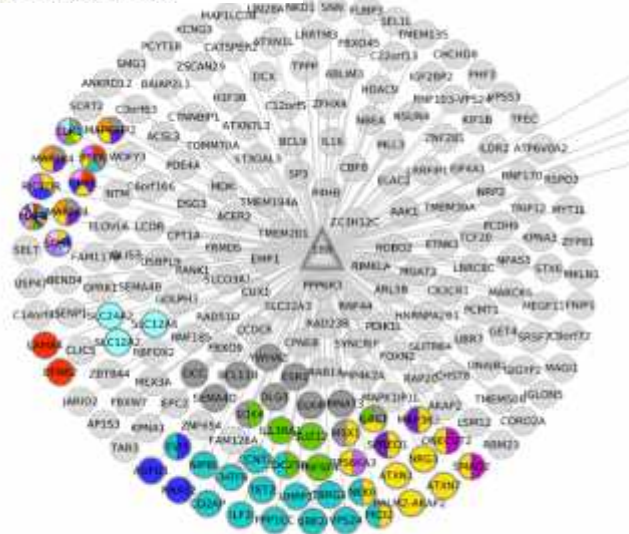
miRNAs up-related in tumor			miRNAs up-related in tumor			miRNAs down-related in tumor		
name	stat	p-adj	name	stat	p-adj	name	stat	p-adj
mir-96	4,75	0	mir-3194	3,36	0,029	mir-1247	-3,144	0,043
mir-182	3,921	0,009	mir-188	3,34	0,03	mir-451a	-3,466	0,026
mir-200b	3,882	0,010	mir-21	3,301	0,034	mir-144	-3,494	0,026
mir-132	3,83	0,011	mir-450a	3,243	0,039			
mir-629	3,671	0,019	mir-579	3,235	0,039	mir-516b-1	-3,535	0,025
mir-29a	3,624	0,02	mir-135b	3,206	0,042	mir-195	-3,927	0,009
mir-19b-1	3,615	0,02	mir-199b	3,18	0,043	mir-125a	-4,392	0,002
mir-34a	3,499	0,026	mir-25	3,164	0,043	mir-218	-4,467	0,001
mir-616	3,465	0,026	mir-224	3,16	0,043	mir-145	-4,778	0
mir-339	3,394	0,029	mir-141	3,158	0,043	mir-30a	-5,141	0
mir-4536	3,389	0,029	mir-22	3,153	0,043	mir-126	-5,795	0
mir-590	3,376	0,029	mir-4791	3,115	0,046	mir-139	-6,477	0
mir-200c	3,375	0,029	mir-2116	3,108	0,046			
mir-31	3,366	0,029	mir-196b	3,055	0,054			



- Apoptosis
- Cell cycle
- Angiogenesis
- MAPK cascade
- Signaling by Rho GTPases
- Signaling by PDGF
- regulation of cell proliferation
- Protein kinase activity
- Signaling by EGFR
- Signaling by TGF beta
- regulation of MAPK cascade
- Signaling by Not1
- transcriptional transport of small molecules
- Ras protein transduction
- Signaling by Insulin receptor

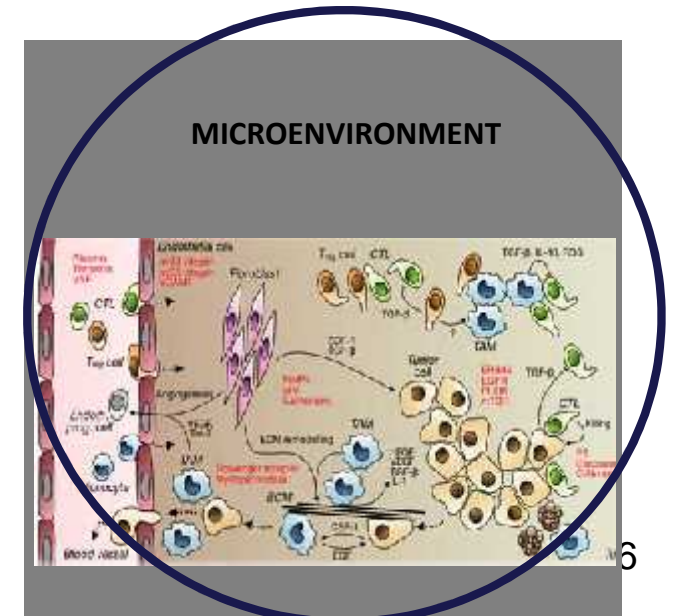
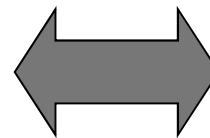
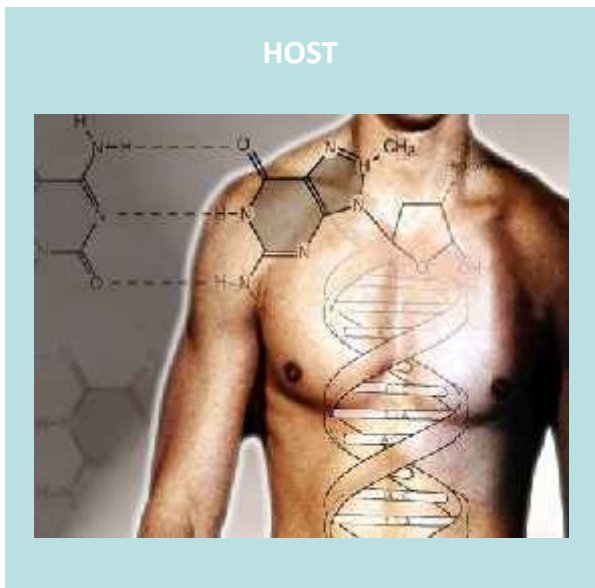
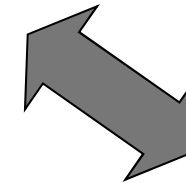
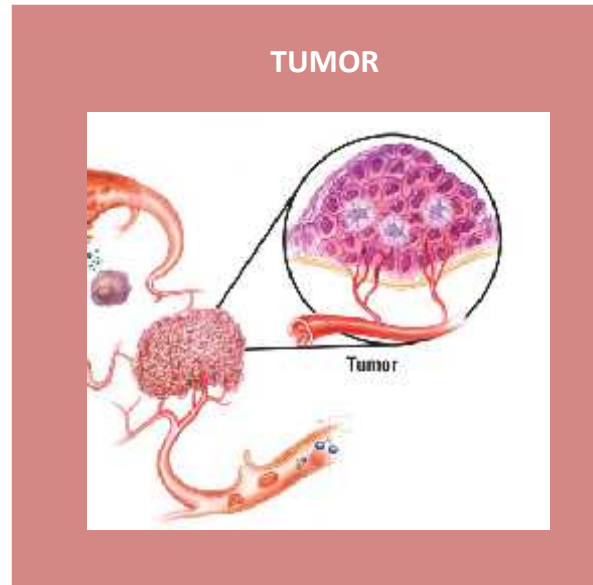
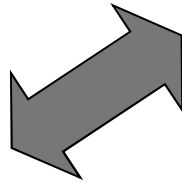


Gallach et al PASCO 2014



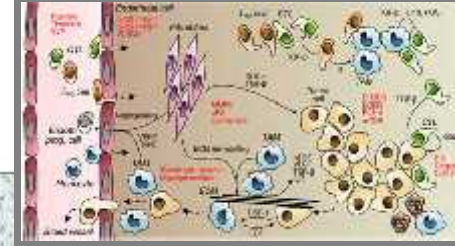
BIOMARCADORES en CPNM

¿Dónde buscarlos?



BUSQUEDA DE BIOMARCADORES EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL EN CPNM

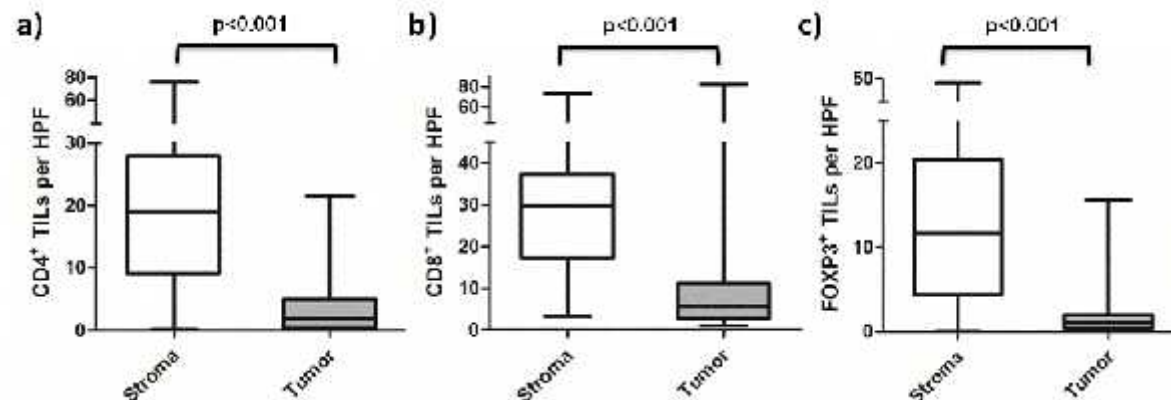
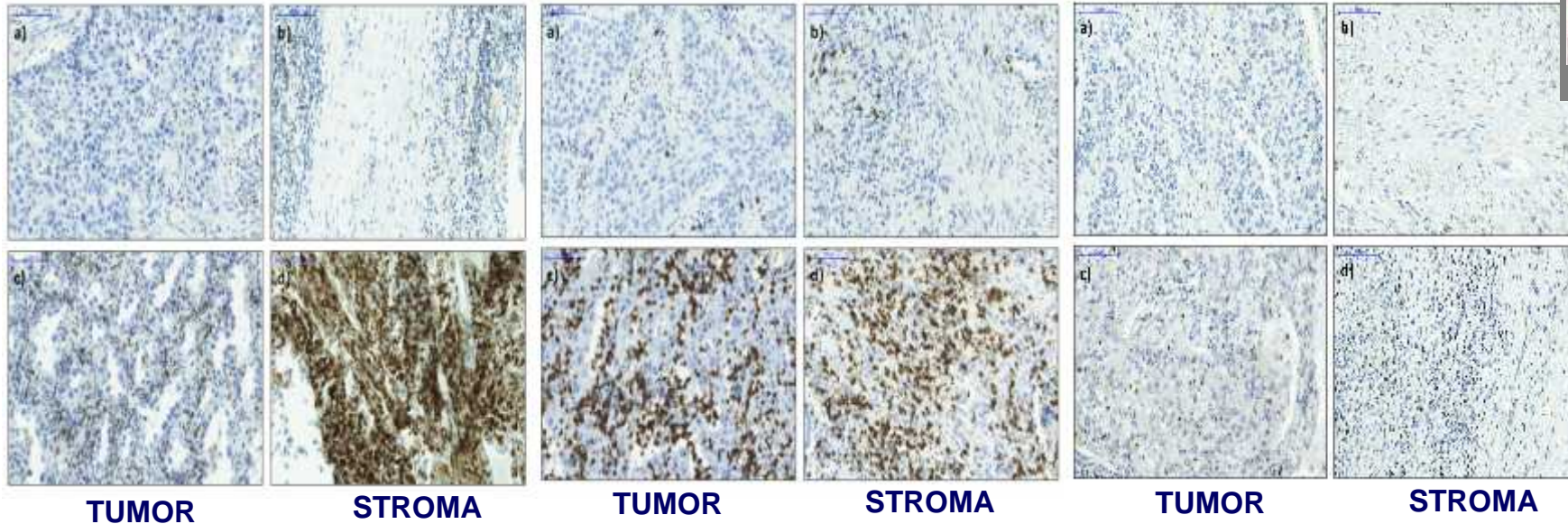
MICROENVIRONMENT



CD4

CD8

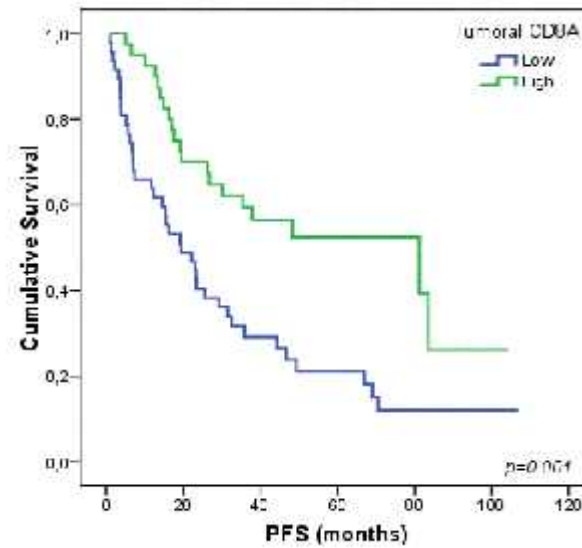
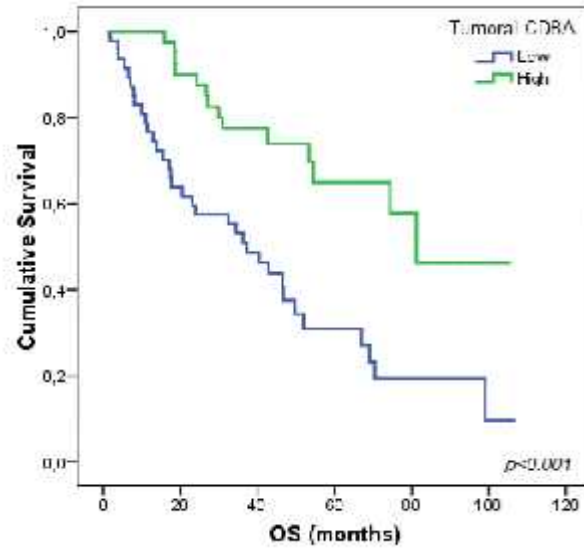
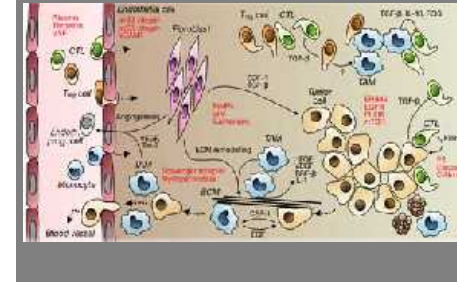
FOXP3



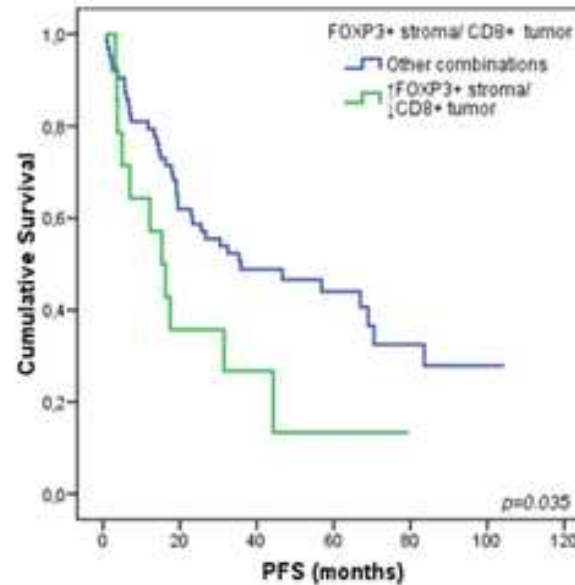
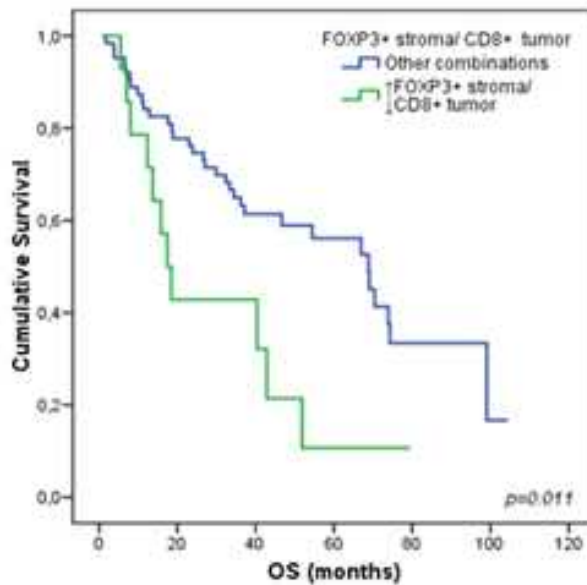
En colaboración con J. Forteza del IVP

BUSQUEDA DE BIOMARCADORES EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL

MICROENVIRONMENT



CD8



FOXP3+/ CD8

A Gene Signature Combining the Tissue Expression of Three Angiogenic Factors is a Prognostic Marker in Early-stage Non-small Cell Lung Cancer

MICROENVIRONMENT

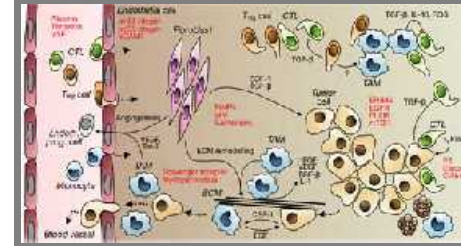


TABLE 1 Characteristics and treatment of 175 patients

Characteristic	N (%)
----------------	-------

TABLE 3 Summary of significant variables for multivariate Cox analysis of time to progression and overall survival

Variable	TTP			OS		
	HR	95 % CI	<i>p</i> ^b	HR	95 % CI	<i>p</i> ^b
Tumor size ^a						
≥3.5 cm	2.296	1.303–4.048	0.004	2.104	1.158–3.822	0.015
<3.5 cm	1.000			1.000		
VEGFB						
Low	–	–	–	2.306	1.144–4.649	0.019
High	–	–	–	1.000		
VEGFA/VEGFB/VEGFD						
↑ VEGFA/↓ VEGFB/↓ VEGFD	4.321	2.255–8.280	<0.0001 (<0.0028)	3.276	1.608–6.673	0.001 (0.028)
Others	1.000			1.000		

TTP time to progression, OS overall survival, HR hazard ratio, CI confidence interval, VEGF vascular endothelial growth factor, ↑ high expression, ↓ low expression

III A 38 (21.7 %)

ANGIOMET

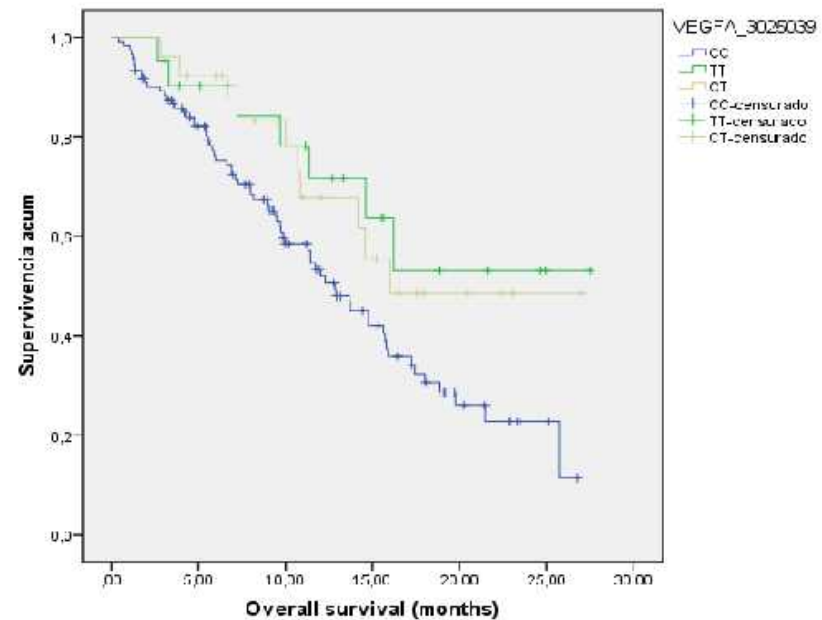
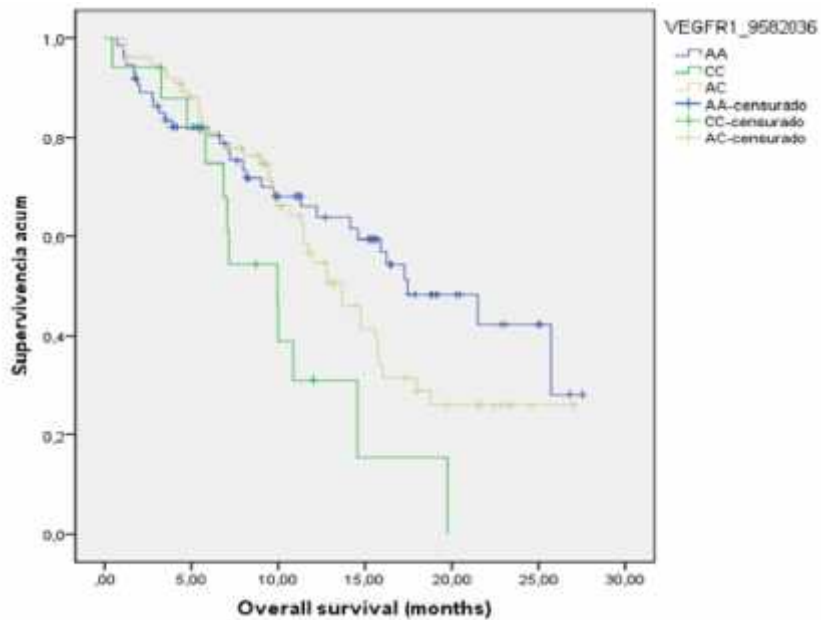


Biomarkers

**SNPs
(*VEGF* gene)**

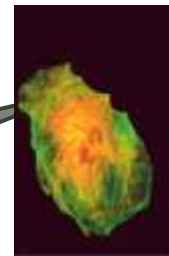
sVEGF y sVEGFR2

**CEC and EPCs
associated markers**



**Central Laboratory
n= 200**

**Marcadores de CECs y EPCs CD31, CD34,
CD133, CD146, VEGFR, Tie1, Tie2**

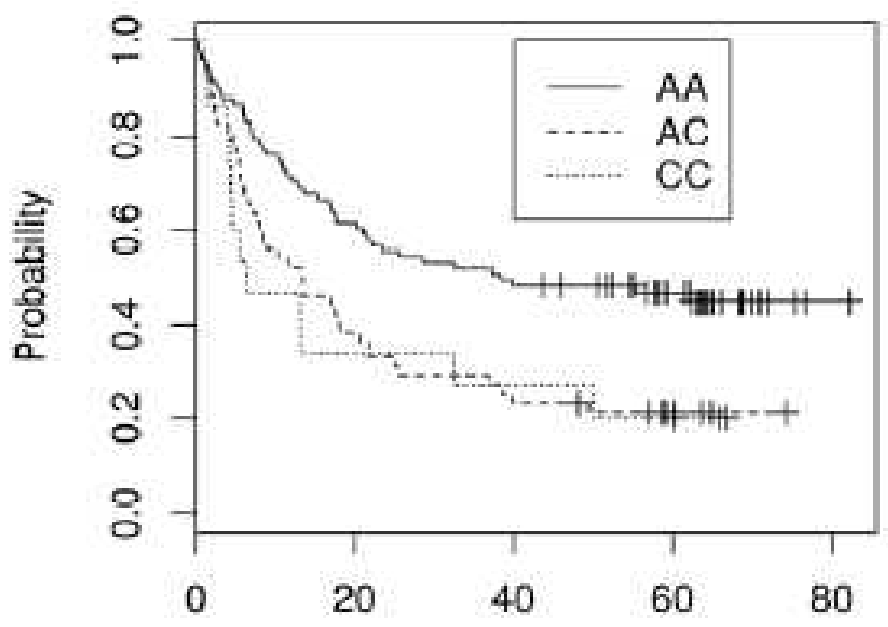




(VEGFR1)FLT1: rs9582036

Initial Cohort

rs9582036 (A>C FLT1)



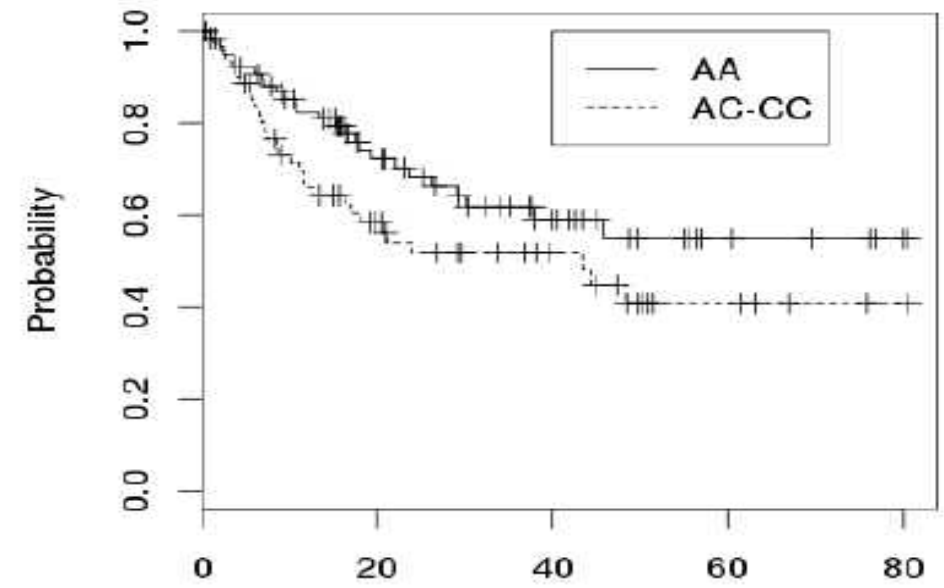
q<0.05

D

A

Validation Cohort

rs9582036



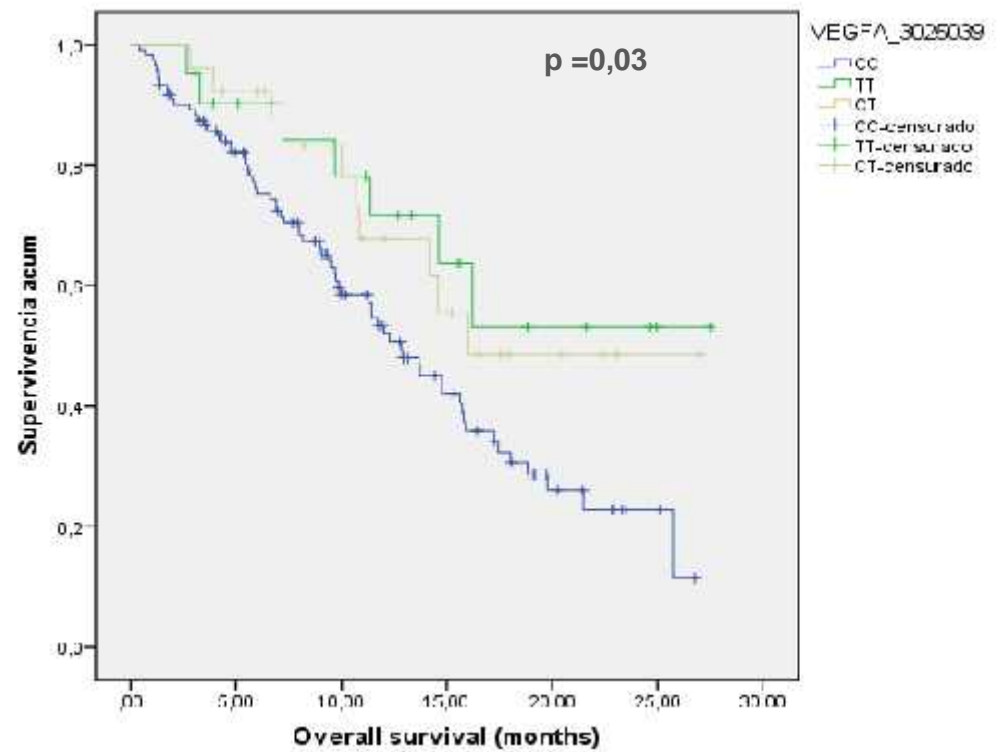
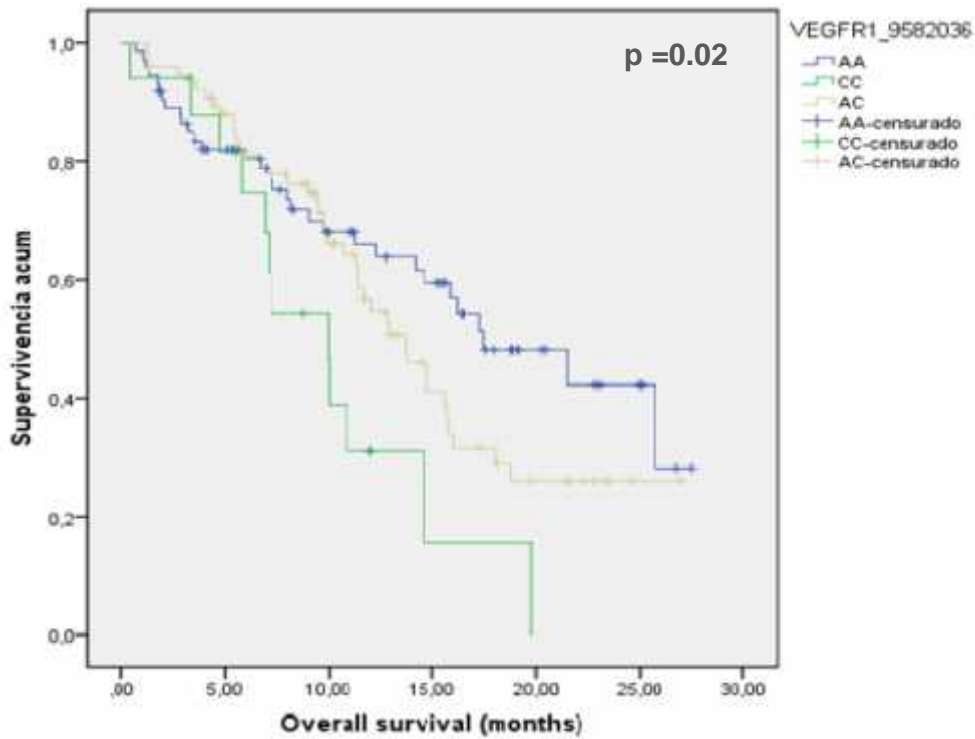
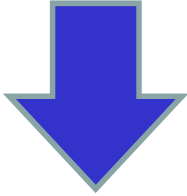
RFS (months)

rs9582036 in FLT1 is a validated, prognostic determinant of recurrence in early stage NSCLC. Its predictive value should be tested in the adjuvant setting of stage I-III NSCLC.



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
Spanish Lung Cancer Group

ANGIOMET: CPNM avanzado

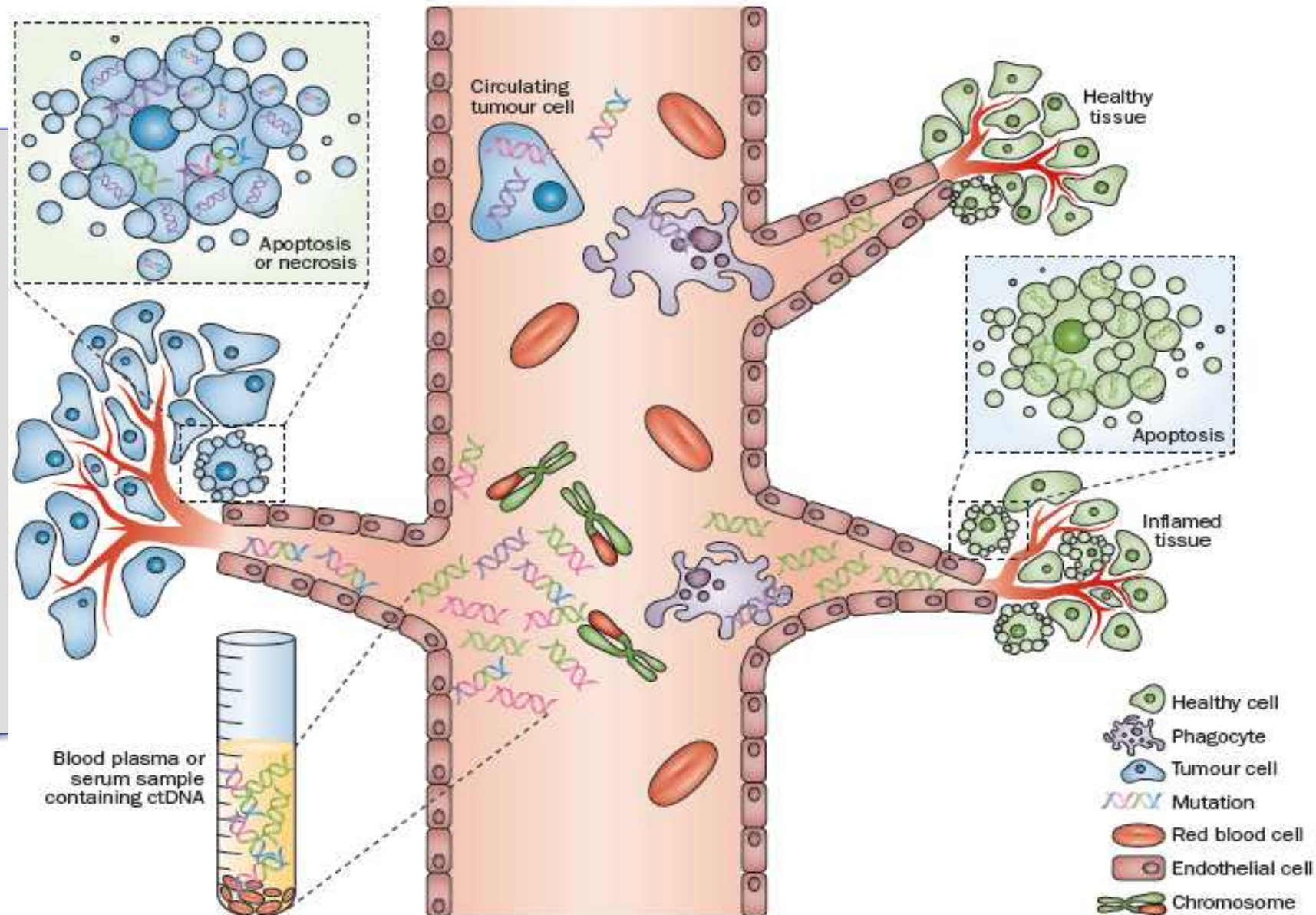


(VEGFR1)FLT1: rs9582036

Por qué biopsias líquidas?

Detección en tumor DNAt circulante / CTC/ CSC/ en plasma o suero de pacientes es posible:

- heterogeneidad de mutaciones entre tumores
- No disponibilidad de nuevas muestras
- Desarrollo de nuevas mutaciones durante la evolución/progresión



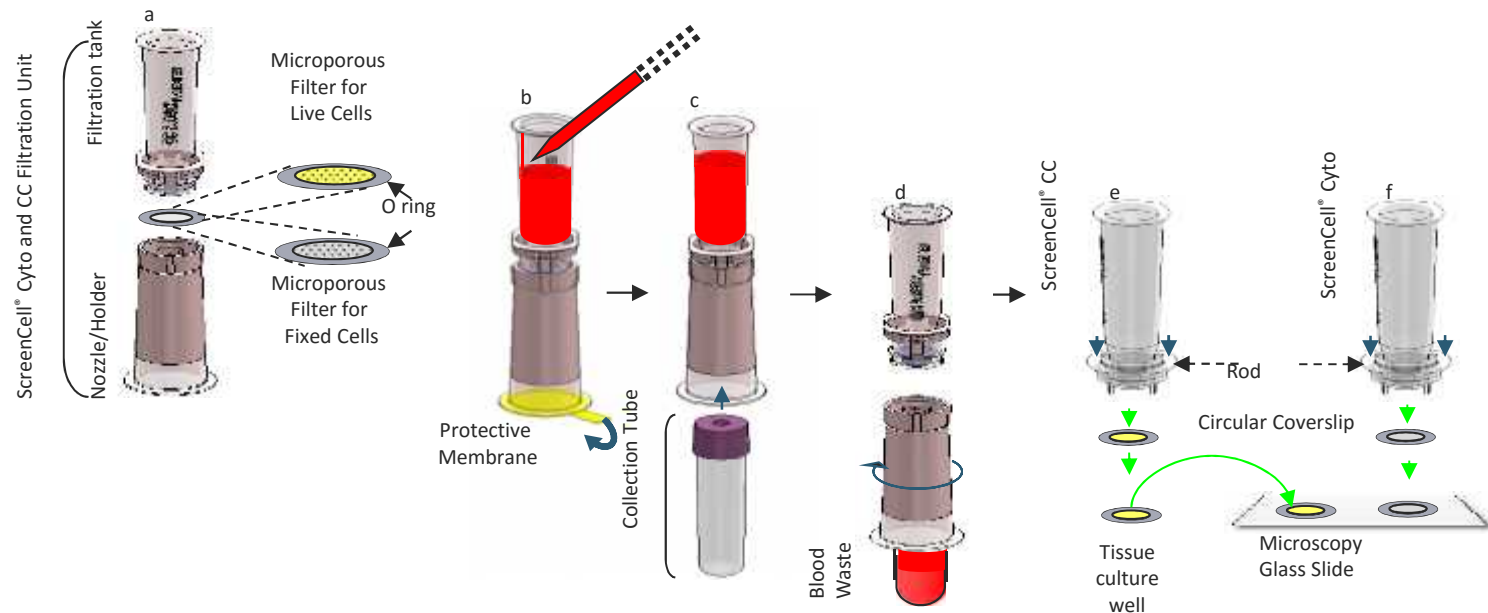
Análisis mutacionales en CTCs aisladas en la sangre de enfermos con cáncer de Pulmón



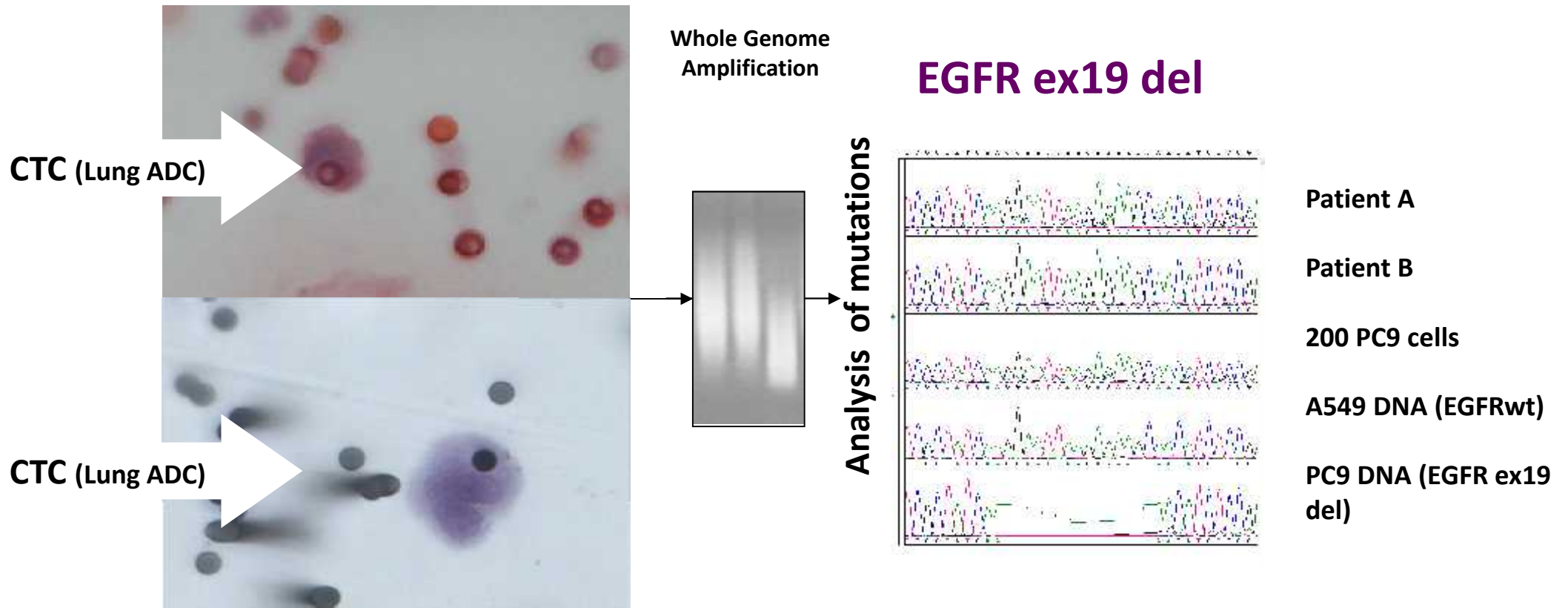
-No tejido disponible
 -ADC o NOS (no muestras para test molecular)
 -EGFR mutado (comparación con tejido)

-EGFR mutado tratado con EGFR TKI

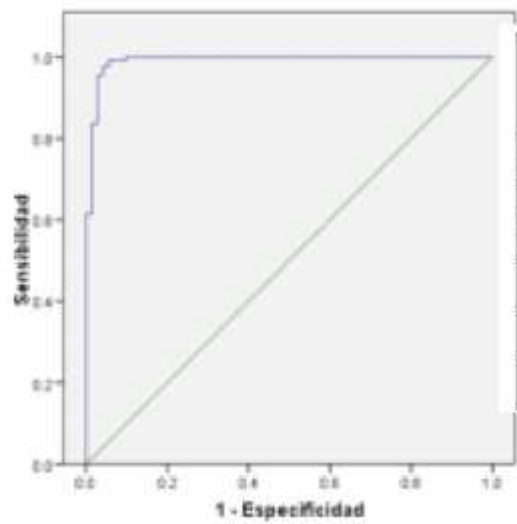
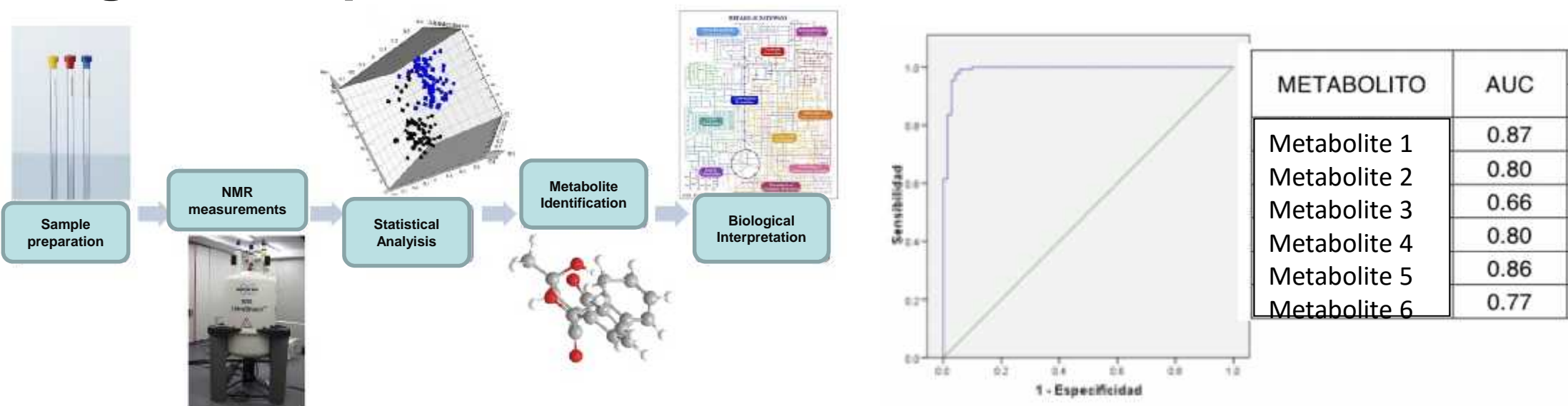
-EGFR mutado tratado con EGFR TKI (resistencia)



Análisis mutacionales en CTCs aisladas en la sangre de enfermos con cáncer de Pulmón



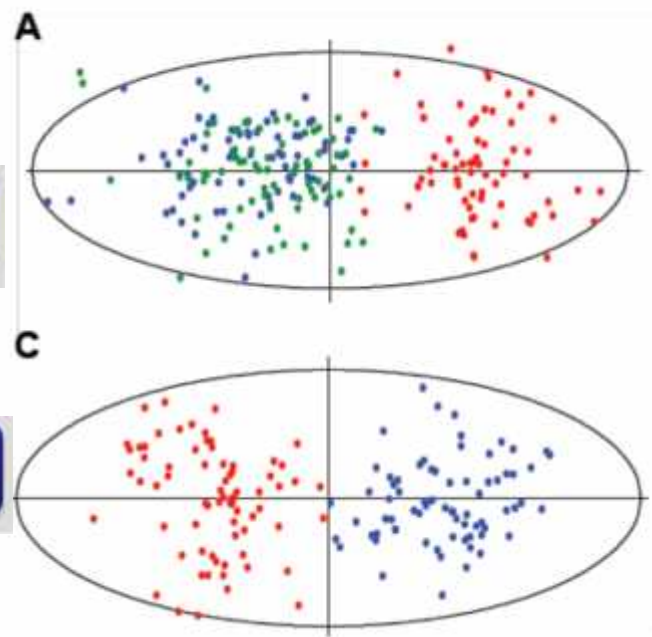
Metabolómica: una forma interesante de diagnóstico precoz?



METABOLITO	AUC
Metabolite 1	0.87
Metabolite 2	0.80
Metabolite 3	0.66
Metabolite 4	0.80
Metabolite 5	0.86
Metabolite 6	0.77

CPNM /Control

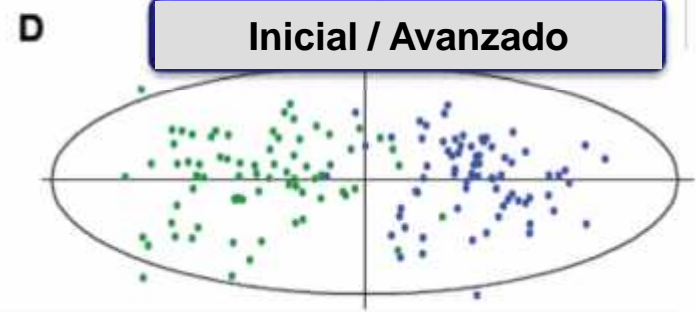
Control/ Estado Avanzado



Estado Inicial / Control



Inicial / Avanzado



Corolario

La caracterización del genoma del cáncer es esencial pero no es suficiente

- **La Priorización debe basarse en el peso de la evidencia genómica, clínica y biológica**
 - Cientos o Miles de candidatos en cada tumor
 - Distinguir mutaciones Driver vs. Passenger
 - Accionde los componentes genéticos en función del contexto
- **Existen nuevos Protagonistas. La Inmunidad**
- **El paciente precisa ser considerado de forma Holística**
- **El éxito en el cáncer precisa desarrollo Investigación**
- **Medidas Organizativas**
- **Potenciar la Prevencion 1ª y 2ª**



Muchas Gracias