



## TRADIONP

**PROTOTIPO DE SISTEMA EXPERTO PARA EL  
TRATAMIENTO Y DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO  
PERSONALIZADO**



**indra**

Althia 

 **Lorgen**  
genómica y proteómica

# **INDICE**

**01 Objetivos**

**02 Diseño del Sistema**

**03 Antecedentes**

**04 Carácter Innovador**

**05 Desarrollo del Proyecto**

**06 Suite de Aplicaciones del Sistema**

**07 Definición de Entornos**

**08 Resultados**

**09 Aportación al sector Sanitario**

# INDICE

## **01 Objetivos**

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Definición de Entornos

08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

## Objetivos del Proyecto

El objetivo de este proyecto es la creación de un **nuevo estándar de gestión integral** del paciente oncológico para guiar la terapia multimodal (cirugía, radioterapia y quimioterapia), de forma personalizada y eficaz.

La consecución de este objetivo se aborda técnicamente mediante la creación de una **base de datos multimodal** que alberga información a partir de los datos de enfermos oncológicos (datos clínicos, datos histopatológicos, perfiles moleculares y datos de la imagen médica).

## Objetivos del Proyecto



Constituir un **Consorcio\* de Excelencia** en el que la sinergia de conocimientos y tecnologías de cada miembro, permita evaluar el uso y la eficacia en Oncología de modalidades diagnósticas y terapéuticas avanzadas, en el marco sanitario de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

**\* Indra, Althia, Lorgen**



Desarrollar un **Demostrador – Sistema Experto** para el modelado de enfermedades, la selección, planificación y aplicación de tratamientos personalizados, facilitando así la monitorización de la terapia, la optimización de resultados y la mejora de la calidad asistencial y de la calidad de vida del paciente, minimizando la utilización de recursos del sistema de salud.

## Objetivos colaborativos

### Participación de Organismos Públicos Andaluces y Empresas Privadas



**indra**

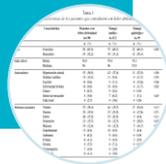
Coordina el proyecto y Desarrolla el Sistema Experto

# Objetivos Colaborativos

## Obtención de datos Clínicos

- Información de los pacientes seleccionados para el estudio
- Responsable Registro del Cáncer (EASP)

Registro



- Información clínica del paciente
- Responsables Oncólogos (HUSC y HUVN)

Clínicos



- Información Histopatológica y verificación muestra tumoral apta/no apta
- Responsables Patólogos (HUSC HUVN)

Histopatología



- Información Radiológica (TAC, Mamografía, RX, etc.)
- Responsable Radiólogos (HUSC y HUVN)

Radiología



- Revisa la información insertada por el resto de las OPI's y la contrasta
- Responsable Biobanco Andaluz

Control de Calidad



## Objetivos funcionales

Funcionalmente, TradionP presenta tres perspectivas de uso:



# INDICE

01 Objetivos

**02 Diseño del Sistema**

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Definición de Entornos

08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

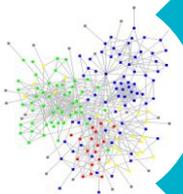
## Entregables



**Base de datos Multimodal** Contiene la información (datos clínicos, histopatológicos, perfiles moleculares, y datos de la imagen médica). La información recogida corresponde a los pacientes expuestos y no expuestos del estudio de cohorte con cáncer avanzado de mama, pulmón y colon-recto.



**Aplicación** propiamente dicha que permite Insertar, modificar, visualizar y extraer información del tratamiento personalizado a partir de los datos recopilados en la base de datos



**Algoritmos predictivos/Sistema Experto**, para diseñar tratamientos individualizados, óptimos para manejar a los pacientes con cáncer avanzado, en base al fenotipo tumoral obtenido mediante la integración de datos (Test diagnósticos)

## Desarrollo

<b>Duración</b>	<b>Inicio: Septiembre 2010 - Fin: Agosto 2013</b>
<b>Grupo Objetivo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Estudio retrospectivo: pacientes con cáncer avanzado diagnosticados 2003-2009</b></li><li>• <b>Estudio de cohortes</b></li><li>• <b>Cáncer de mama, pulmón y colon-recto</b></li></ul>
<b>Nº estimado de casos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>1.000 en total</b></li><li>• <b>500 con terapia biológica y 500 sin terapia biológica</b></li></ul>
<b>Ámbito</b>	<b>Sistema de Salud de la C.A. de Andalucía, inicialmente, en el alcance de este proyecto, en el área de Granada</b>
<b>Colaboradores</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Consortio: Lorgen, Althia, e Indra</b></li><li>• <b>OPIs: EASP, HUSC, HUVN, Genyo, y CIPF</b></li></ul>
<b>Coordinador Científico</b>	<b>Althia</b>
<b>Coordinador del Proyecto</b>	<b>Indra</b>



## Diseño del Estudio

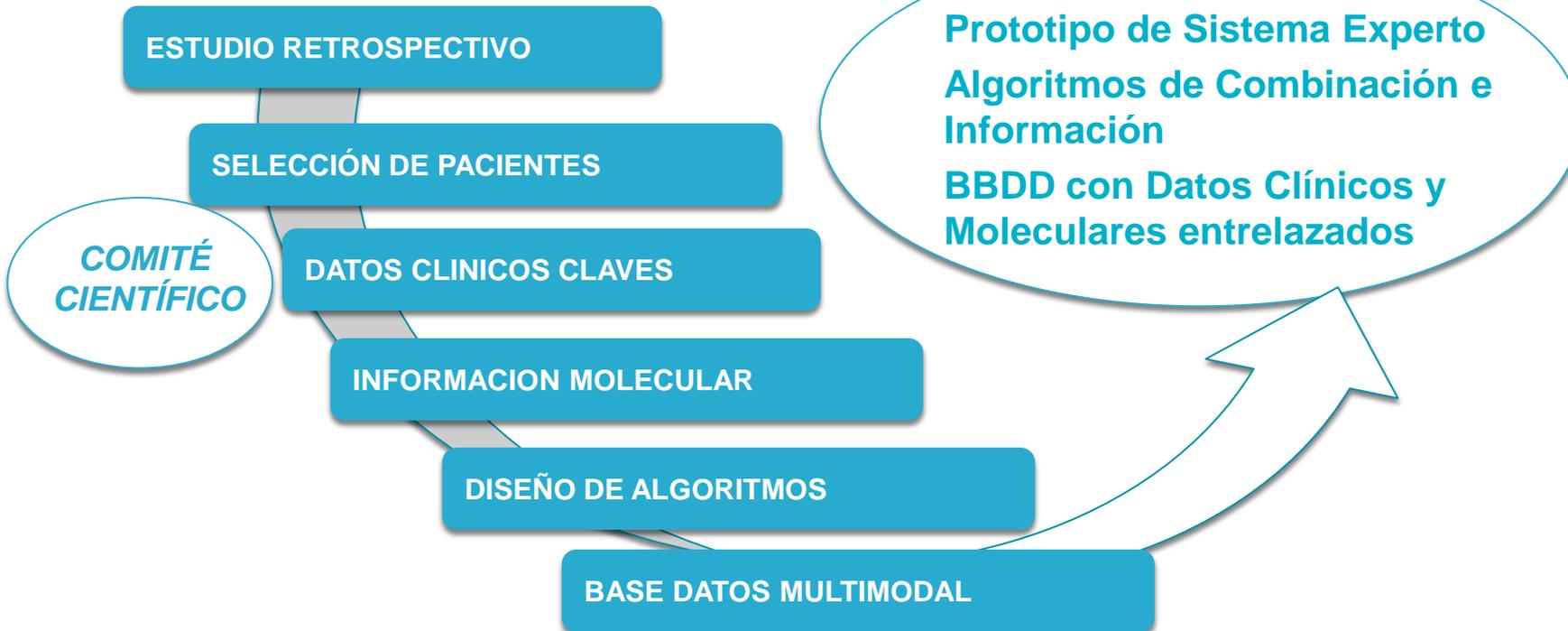
- **La medicina personalizada se basa en identificar cohortes de pacientes analizando sus homologías moleculares, y que sean susceptibles de ser tratadas bajo los mismos criterios.**
- **En este estudio retrospectivo, analizamos muestras de pacientes con cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón que han sido sometidos a dos regimenes terapéuticos**
  - **Terapia con agentes químicos utilizados en protocolos estandarizados por las Agencias Regulatoras. Terapia No biológica o quimioterapia (TQ)**
  - **Terapias utilizando anticuerpos como agentes y dirigidos contra moléculas específicas y expresadas por el tumor: Terapias Biológicas (TB)**

## Recogida de Material

- Se identificaron más de 1.000 historias clínicas
  - + 450 historias de pacientes con cáncer de mama
  - + 350 historias de pacientes con cáncer colorrectal
  - + 160 historias de pacientes con cáncer de pulmón
- Se seleccionaron 920 para datos clínicos
  - 451 pacientes cáncer de mama (298 bio-muestra)
  - 330 pacientes cáncer colorrectal (250 bio-muestra)
  - 146 pacientes cáncer de pulmón\* (0 con bio-muestra)

**\*las historias clínicas están incorporadas a la BBDD**

# Actores en el estudio y entregables



## 02 Diseño del Sistema

# Componentes del Sistema

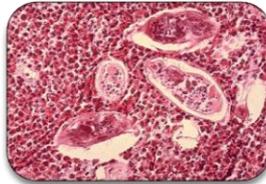
El Sistema se compone de la Base de Datos Multimodal y numerosos módulos que interactúan con ella.

Variable	Descripción	Referencia	Valor	Unidades
Sexo	Sexo	M	M	
Edad	Edad	18-80	18-80	años
Altura	Altura	1.50-2.00	1.50-2.00	m
Peso	Peso	50-100	50-100	kg
Temperatura	Temperatura	36.0-38.0	36.0-38.0	°C
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca	60-100	60-100	bpm
Frecuencia respiratoria	Frecuencia respiratoria	12-20	12-20	rpm
Presión arterial	Presión arterial	120/80	120/80	mmHg
Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno	95-100	95-100	%
Hemoglobina	Hemoglobina	12-16	12-16	g/dL
Hematócrito	Hematócrito	37-47	37-47	%
Leucocitos	Leucocitos	4.0-11.0	4.0-11.0	x10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	Plaquetas	150-400	150-400	x10 <sup>9</sup> /L
Glucosa	Glucosa	70-100	70-100	mg/dL
Urea	Urea	2-6	2-6	mg/dL
Creatinina	Creatinina	0.6-1.2	0.6-1.2	mg/dL
Albúmina	Albúmina	3.5-5.0	3.5-5.0	g/dL
Proteína total	Proteína total	6.0-8.0	6.0-8.0	g/dL
LDH	LDH	100-250	100-250	U/L
Aspartato aminotransferasa	Aspartato aminotransferasa	0-40	0-40	U/L
Alanina aminotransferasa	Alanina aminotransferasa	0-40	0-40	U/L
Gamma-GT	Gamma-GT	0-40	0-40	U/L
Amilasa	Amilasa	30-120	30-120	U/L
Lipasa	Lipasa	0-160	0-160	U/L
Triglicéridos	Triglicéridos	0-150	0-150	mg/dL
Quilomicrones	Quilomicrones	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 1000 nm	Quilomicrones > 1000 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 500 nm	Quilomicrones > 500 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 200 nm	Quilomicrones > 200 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 100 nm	Quilomicrones > 100 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 50 nm	Quilomicrones > 50 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 20 nm	Quilomicrones > 20 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 10 nm	Quilomicrones > 10 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 5 nm	Quilomicrones > 5 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 2 nm	Quilomicrones > 2 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 1 nm	Quilomicrones > 1 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.5 nm	Quilomicrones > 0.5 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.2 nm	Quilomicrones > 0.2 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.1 nm	Quilomicrones > 0.1 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.05 nm	Quilomicrones > 0.05 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.02 nm	Quilomicrones > 0.02 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.01 nm	Quilomicrones > 0.01 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.005 nm	Quilomicrones > 0.005 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.002 nm	Quilomicrones > 0.002 nm	0-10	0-10	mg/dL
Quilomicrones > 0.001 nm	Quilomicrones > 0.001 nm	0-10	0-10	mg/dL

Datos del Pacientes



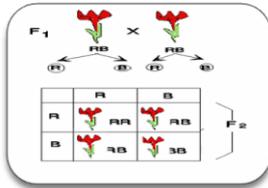
Clínicos



Histopatología



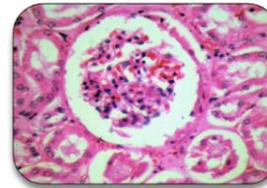
Imagen



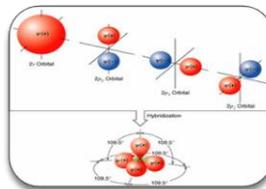
Genotipado



Epigenéticos



Histología Funcional



Hibridación in-situ Fluorescencia



TRADIONP

PROTOTIPO DE SISTEMA EXPERTO PARA EL TRATAMIENTO Y DIAGNOSTICO ONCOLOGICO PERSONALIZADO



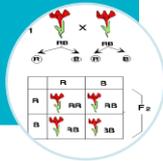
# Componentes del Sistema

## Módulos de Datos Experimentales

- Inserta en la Base de Datos Multimodal los datos de Genotipado de las muestras analizadas

- Responsable Lorgen

### Genotipado



- Inserta en la Base de Datos Multimodal los Datos Epigeneticos de las muestras analizadas

- Responsable Althia

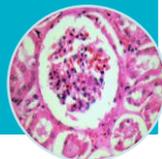
### Datos Epigenéticos



- Inserta en la Base de Datos Multimodal los datos de Histología Funcional de las muestras analizadas

- Responsable Althia

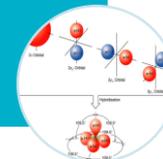
### Histología Funcional



- Inserta en la Base de Datos Multimodal los datos FISH de las muestras analizadas

- Responsable Althia

### Hibridación in Situ Fluorescente



## Análisis de la Información y Administración de los sistemas

- **El responsable científico analiza la Información Insertada en la Base de Datos Multimodal**
- **Responsable Althia**

**Análisis de la Información**



- **Acceso a los datos del Sistema para probar y Desarrollar los Algoritmos de Data Mining**
- **Responsable CIPF**

**Algoritmos de Data Mining**

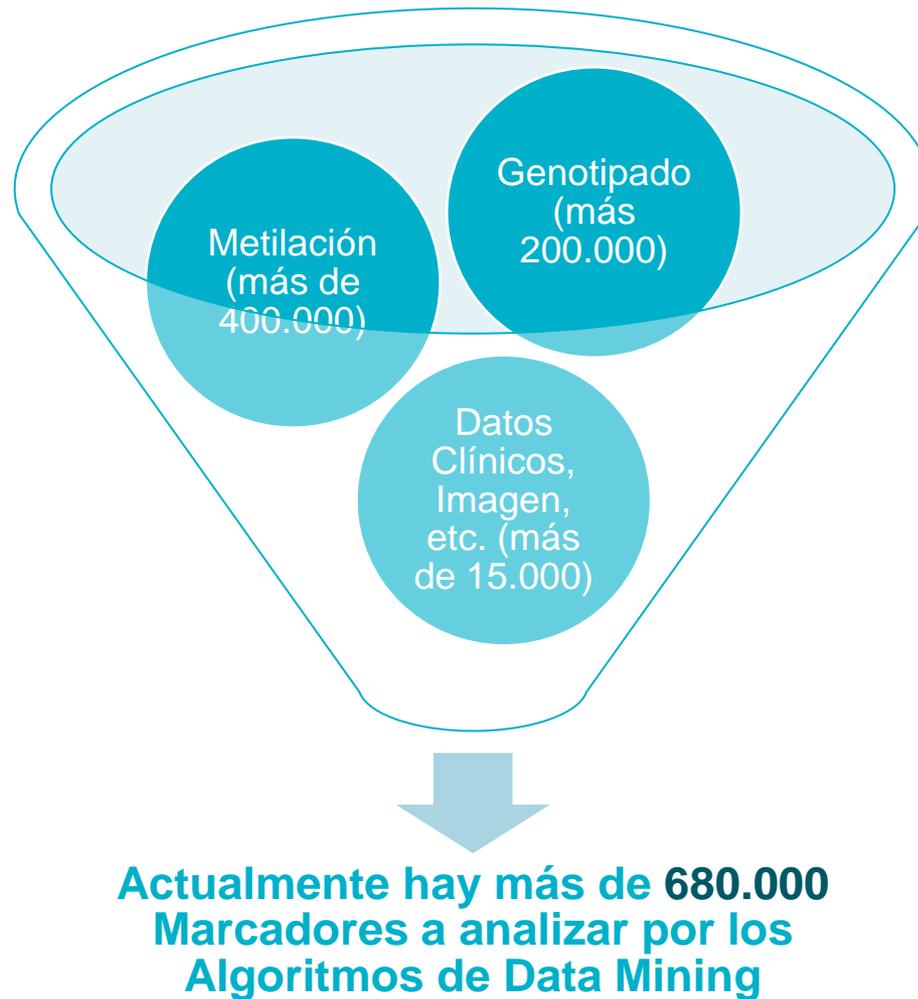


- **Coordinación del Proyecto**
- **Gestión del Consorcio**
- **Diseño del Sistema**
- **Desarrollo del Sistema Experto**
- **Administración de los Sistemas**
- **Responsable Indra**

**Diseño, Desarrollo e Implantación del Sistema**



## Volumen de Información de la Base de Datos Multimodal



# Datos Experimentales



## Cohortes de Pacientes seleccionados – Criterios de Selección

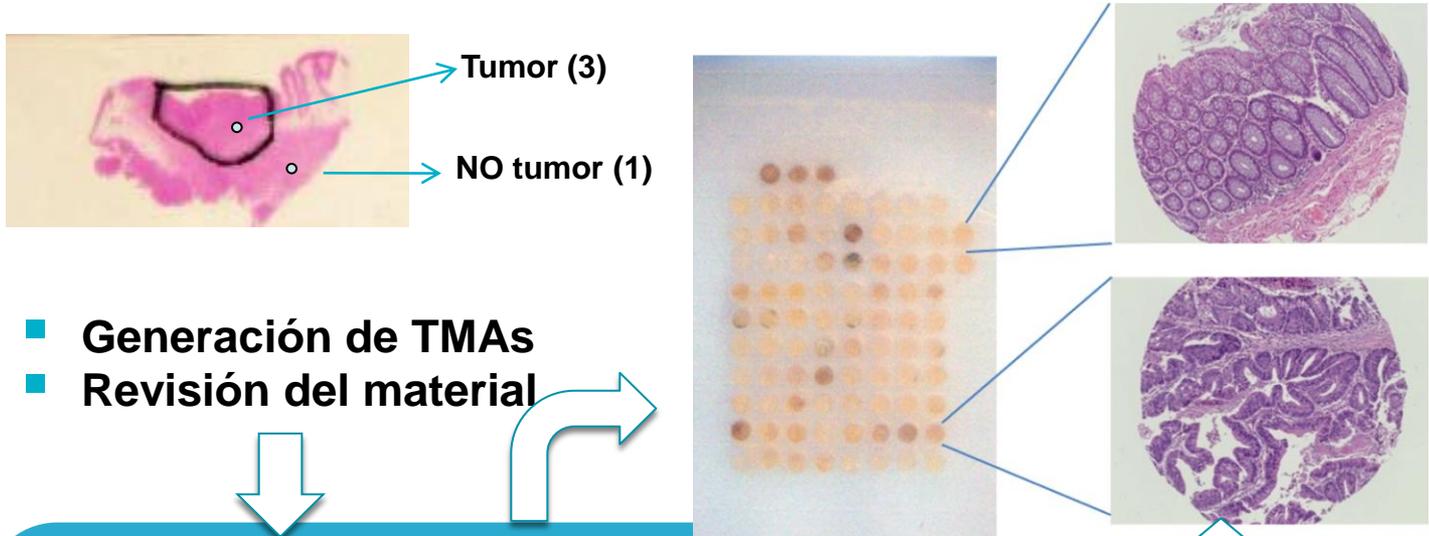
### TERAPIA BIOLÓGICA

- Tratados con terapia biológica (**95% TRASTUZUMAB**)
- Entre los años 2003-2009.
- En cualquier estadio de la enfermedad
- Con más de una muestra de tejido (bloque) en el Banco de Tumores o en los Servicios de Anatomía Patológica de los hospitales

### TERAPIA NO BIOLÓGICA (RADIO-QUIMIOTERAPIA)

- No haber recibido terapia biológica
- Con cáncer entre los años 2003-2009
- En cualquier estadio de la enfermedad
- Con más de una muestra de tejido (bloque) en el Banco de Tumores o en los Servicios de Anatomía Patológica de los hospitales

# Ensayos de Histología Funcional

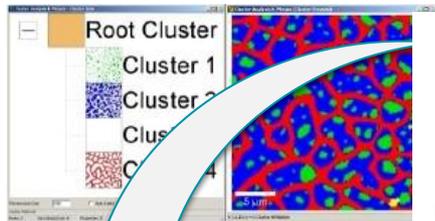
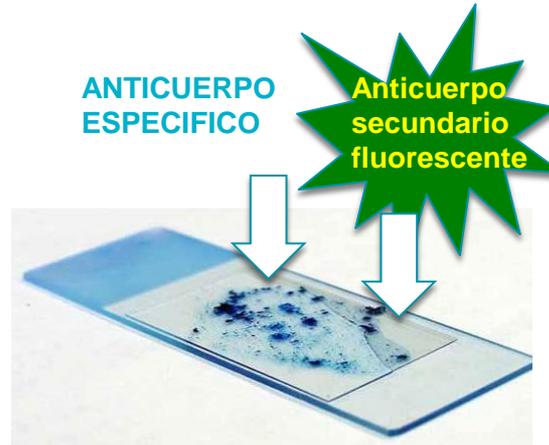
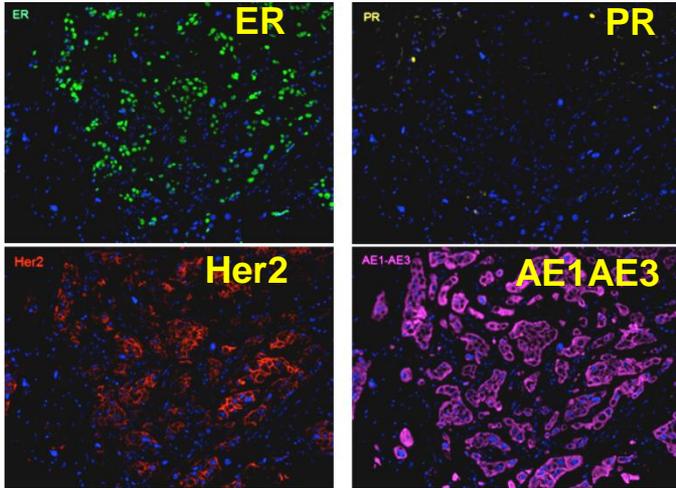


- Generación de TMAs
- Revisión del material

CÁNCER DE MAMA	TMAs	PACIENTES	CORES
TERAPIA BIOLÓGICA	7	120	482
TERAPIA NO-BIOLÓGICA	10	180	760
	<b>17</b>	<b>300</b>	<b>1242</b>
CANCER COLORECTAL			
TERAPIA BIOLÓGICA	6	114	456
TERAPIA NO-BIOLÓGICA	7	136	544
	<b>13</b>	<b>250</b>	<b>1000</b>

Hematoxilina Eosina  
Anticuerpos

# Tinción múltiple, MULTIPLEX

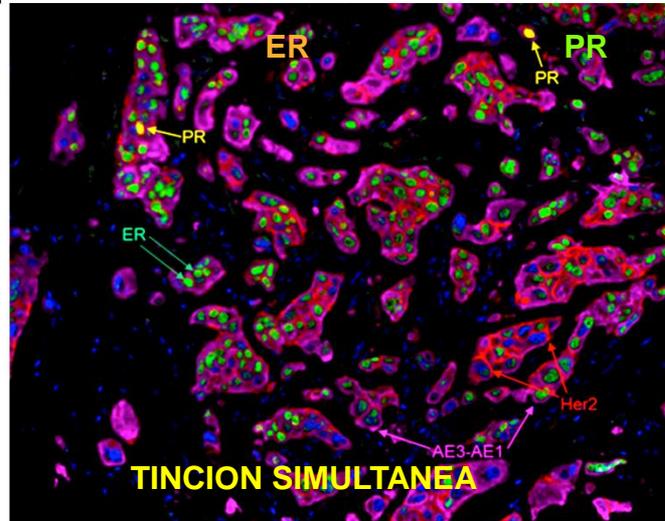


MM006...1,44  
MM022...2,47  
MM045..8.45

MM288...2,29  
valores



CRI MICROSCOPY



PERMITE EL ANALISIS MATEMATICO Y ES MAS OBJETIVO

## Biomarcadores Pronóstico

### MARCADORES DE TIPO CELULAR

CK: citoqueratina

CD8: presencia de linfocitos T citotóxicos

### MARCADORES DE RECEPTORES DE SEÑALES

EGFR: Receptor de factor de crecimiento epidérmico

Her2: familia EGFR

ER: Receptor de estrógeno

PR; Receptor de progesterona

### MARCADORES DE RUTAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

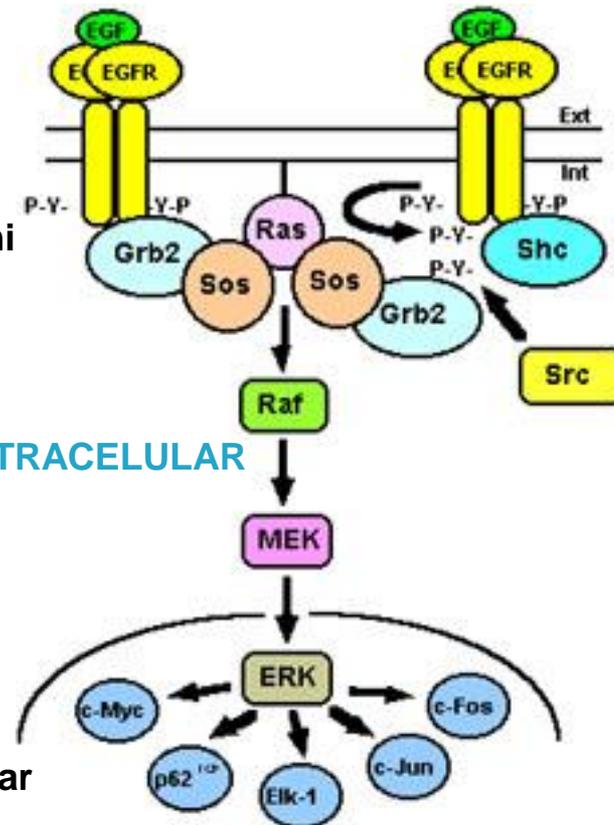
PTEN

### MARCADORES DE RUTAS DE ACTIVACION DEL CICLO CELULAR

Ki67: Activación de división celular

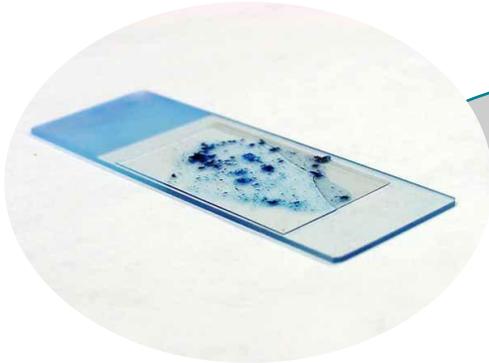
ABC: beta Catenina activa

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular



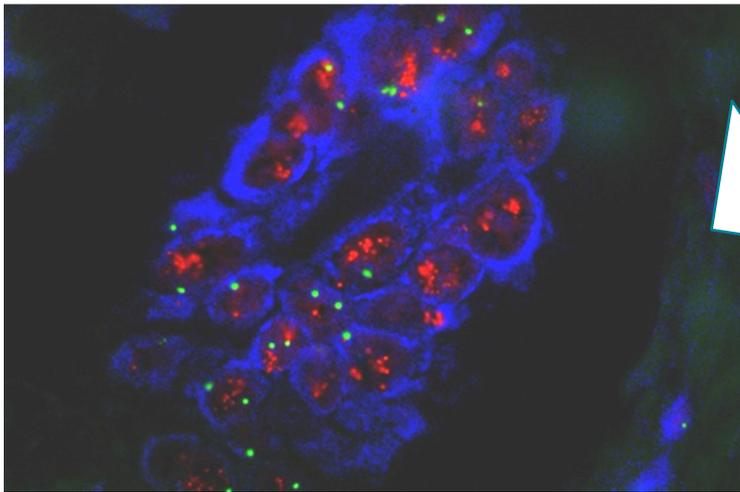
LA PRESENCIA DE DETERMINADOS MARCADORES EN EL TEJIDO TUMORAL AYUDAN AL PRONOSTICO DEL CÁNCER

# Determinaciones por Hibridación “in situ” Fluorescente (FISH)

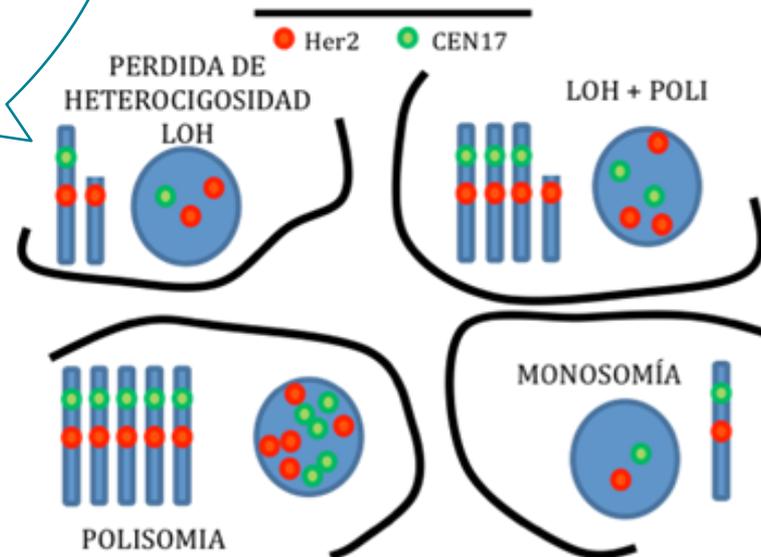


**Sonda Her2**  
Sonda CEN17

LA PRUEBA DE FISH  
CON SONDAS  
“IN SITU”  
SOBRE TEJIDO  
ES UN  
EXCELENTE  
MÉTODO  
DE VALIDACION

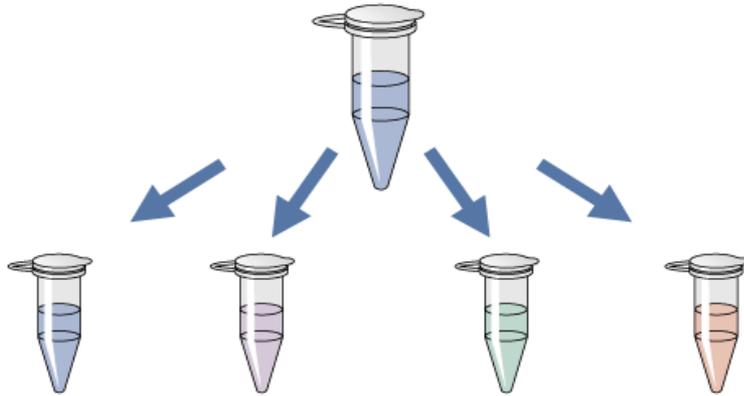


Carcinoma de mama hibridado con la sonda para HER2: Her2 amplificado



## 02 Diseño del Sistema

# Estudios genómicos



Secuencias

metilación

SNPs

Array a medida

Human CytoSNP-12 BEADCHIP  
(200.000 posiciones analizadas)

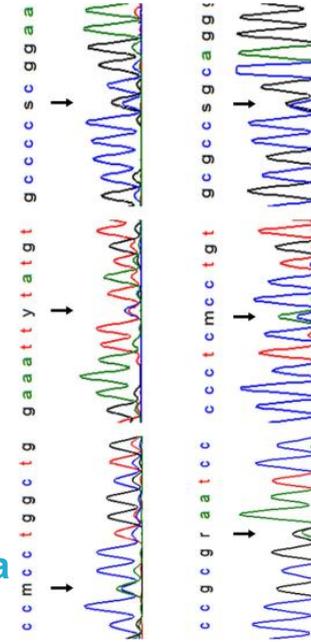
qBIOMARKER CUSTOM MUTATION PCR ASSAY

INFINIUM HUMAN METHYLATION 450 BEADCHIP  
(99% de genes referencia y 96% de islotes CpG  
400.000 posiciones analizadas)

Aislar ADN

Incubar con enzimas de restricción

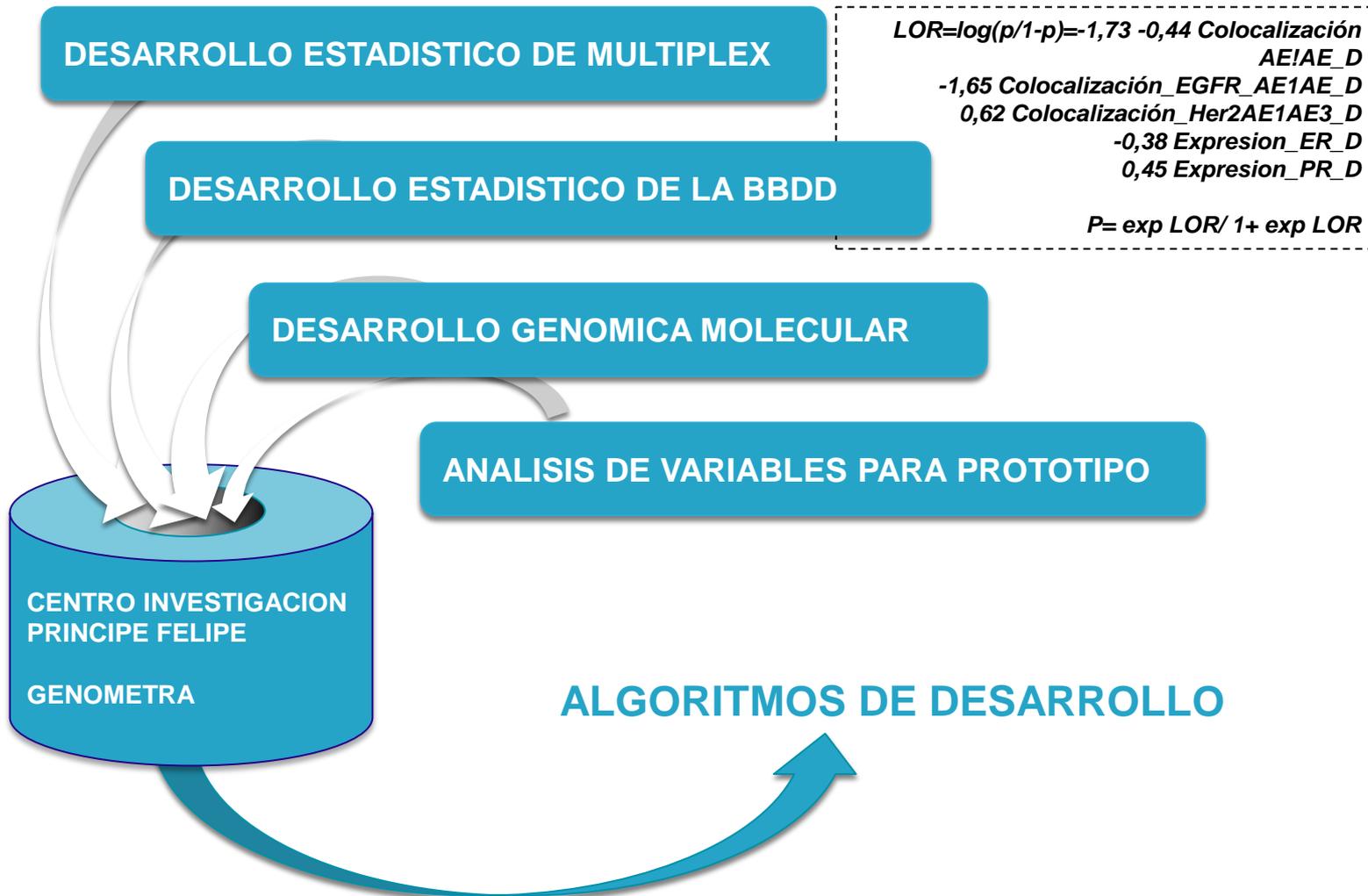
Mezclar DNA Restante con Mastermix de Array a medida



→

- BRAF
- PIK3CA
- TP53
- SKT11
- EGFR
- CKIT
- APC
- KRAS
- PTEN

# Desarrollo de algoritmos matemáticos



# Entornos utilizados en el proyecto

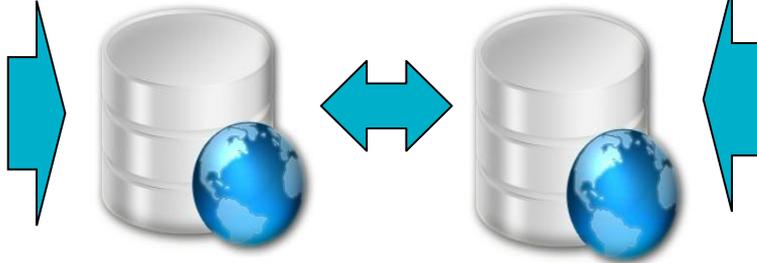
## Desarrollo y Calidad, Producción OPI's y Producción Consorcio



Entornos de Desarrollo y Calidad.-  
Instalado en el CPD de las Oficinas de  
Indra en Sevilla.



Entorno de Producción OPI's.- Instalado en  
el CPD de la Escuela Andaluza de Salud  
Publica (Granada).



Entorno de Producción Consorcio.- Instalado  
en la oficinas de Althia en Genyo (Granada).

# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

**03 Antecedentes**

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Definición de Entornos

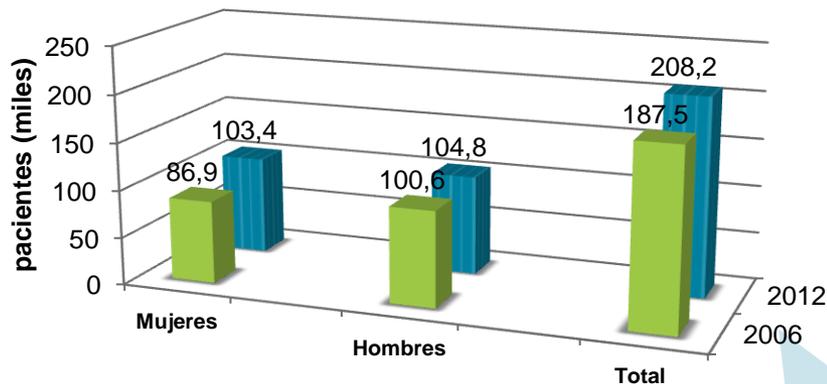
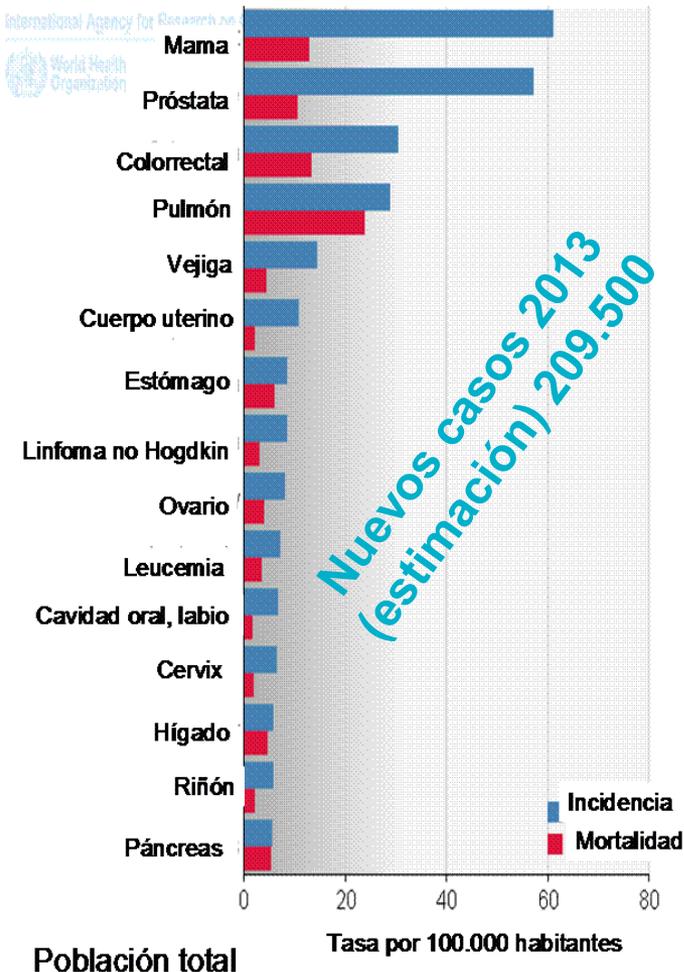
08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

### 03 Antecedentes

## Necesidad del proyecto – Incidencia del Cáncer de 2006 a 2012/13

Incidenca cáncer España 2013  
(PROYECTO GLOBOCAN)



No hay herramientas de gestión que capturen de forma global el binomio médico-paciente

Los tratamientos actuales no abordan la desviación individual

No existe información integrada y objetiva de pacientes con distintos tipos de cáncer

**1:3 HOMBRES Y 1:5 MUJERES PADECEN CÁNCER 1:9 INDIVIDUOS MUEREN CÁNCER**

Fuente (SEOM), GLOBOCAN 2013 (IARC), y elaboración propia

# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

**04 Carácter Innovador**

05 Desarrollo del Proyecto

06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Definición de Entornos

08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

## Mejora de la Eficiencia del Sistema de Salud

**Teranóstica es la disciplina médica que engloba el conjunto de pruebas clínicas e integra los resultados de una serie de procedimientos analíticos, que condicionan directamente la toma de decisiones terapéuticas.**



Fármaco apropiado a paciente apropiado

Minimiza efectos adversos del fármaco

Asegura cumplimiento de guías clínicas

Diagnóstico y Tratamiento rápido, robusto y conveniente

Unifica criterios facultativos

Reduce costes del sistema sanitario

## Cambio de Paradigma

La transición de la *Medicina Molecular* a la *Medicina Personalizada* pasa por tener un conocimiento profundo de la biología de la enfermedad y por la incorporación de nuevos retos y tecnologías



- Herramientas para la integración y consolidación de la información clínica

• **Soluciones Bioinformáticas**

**Conveniencia**



- Procesamiento automático de datos para diagnóstico y tratamiento

• **Algoritmos de Inteligencia**

**Objetividad**



- Abordaje multidisciplinar y multicéntrico de la oncología

• **Redes Colaborativas de Especialistas**

**Universalidad**



TRADIONP

PROTOTIPO DE SISTEMA EXPERTO PARA EL TRATAMIENTO Y DIAGNOSTICO ONCOLOGICO PERSONALIZADO

# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

**05 Desarrollo del Proyecto**

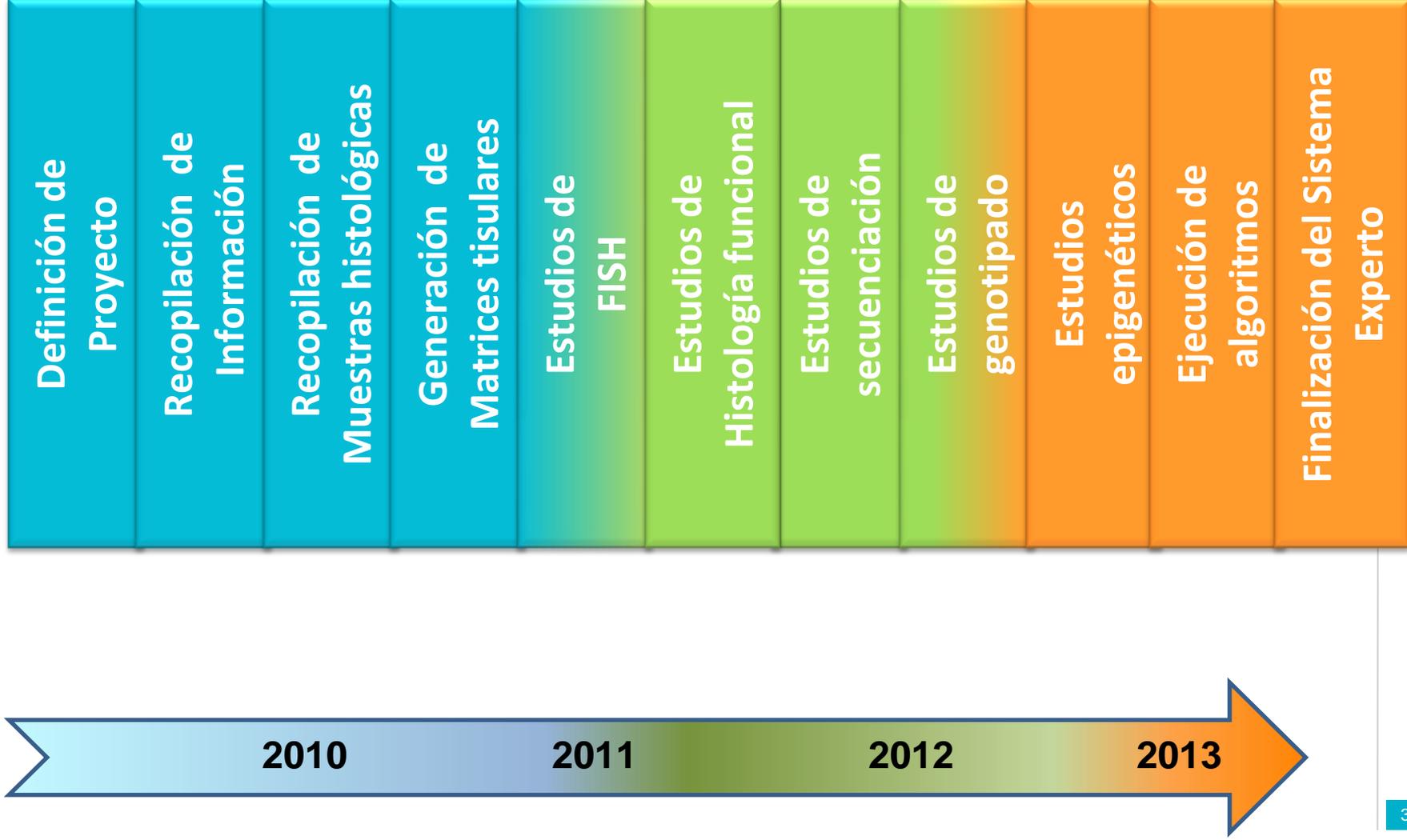
06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Definición de Entornos

08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

## Bloques de Trabajo realizados



# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

**06 Suite de aplicaciones del Sistema**

07 Definición de entornos

08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

# TradionP esta compuesto por un conjunto de 8 módulos

## Interface de entrada al Sistema

TradionP

Prototipo de Sistema Experto para el Tratamiento y Diagnostico Oncológico Personalizado

<b>Clínico</b>	<b>Histopatología</b>	<b>Radiología</b>	<b>Minería de Datos</b>
<b>Fish</b>	<b>Genotipado</b>	<b>Histología Funcional</b>	<b>Metilación</b>
<b>Ayuda</b>	<b>Carga de Ficheros</b>	<b>Gestión de Permisos</b>	<b>Sistema Experto</b>

## Desglose de módulos:

**Clínico** > Presenta todos los datos clínicos del paciente y permite visualizar la historia Oncológica completa del mismo.

Ofrece las funcionalidades de buscar, editar, insertar y modificar.

**Histopatología** > Presenta la información histopatológica del paciente.

Ofrece las funcionalidades de buscar, editar, insertar y modificar.

**Radiología** > Presenta la interpretación de la información radiológica del paciente.

Ofrece las funcionalidades de buscar, editar, insertar y modificar.

**Minería de Datos** > Es una aplicación de investigación desde la que se accede a toda la información del paciente, tanto clínica como experimental, pudiéndose procesar según las necesidades del profesional (agrupando, creando campos calculados, graficas, etc.)

**Fish** > Presenta los resultados de los análisis del gen Her2/Neu y gen PTEN mediante ensayos de FISH.

Ofrece las funcionalidades de buscar, editar, insertar y modificar.

## Desglose de módulos:

**Genotipado** > Muestra información de Genotipado del paciente y vincula los ficheros que contienen el resto de dicha información .  
Ofrece las funcionalidades de buscar, editar, insertar y modificar.

**Metilación** > Contiene la información relativa a la localización de los ficheros con los resultados del análisis del estado de metilación del paciente.  
Ofrece las funcionalidades de buscar, editar, insertar y modificar.

**Carga de Ficheros** > Esta aplicación proporciona la funcionalidad de carga y descarga de ficheros de datos experimentales.

**Gestión de Permisos** > Aplicación de Administración de usuarios y Permisos del Sistema, permite crear usuarios y asignarles distintos permisos de acceso a las aplicaciones.

**Sistema Experto** > Esta aplicación proporciona información relevante sobre el pronóstico y tratamiento del paciente.

## Características Principales de las aplicaciones componentes de la Suite

**Aplicaciones Web.**  
Compatibles con todos los navegadores del mercado.

**HTML 5.**  
Compatible con dispositivos móviles.

**Permite conexión segura mediante HTTPS**

**Normalización de Datos única, realizada durante el proyecto con el Comité Científico**

*Prácticamente la totalidad de los campos son Combos y Checklist, evitando textos libres que mermarían la eficiencia de los algoritmos de Data Mining*

# Características Funcionales de las aplicaciones

**TradionP** administrador Administracion Cambiar C

Clinicos RT QTN QTA QTP TH TB Estado Documentos Seguimientos Pacientes **Mama** Colon-Recto Pu

Clinico Mama > Clinico Mama

**Datos de Carcinoma de Mama Infiltrante** Cancelar Borrar Guardar Cambios

Paciente: MM1505

Hábito tabáquico: No fumador

Hábito alcohólico: No bebedor

Antecedentes de cáncer familiar: No

Tipo de cáncer familiar: Síndrome de Cowden

ECOG: 0

Karnofsky: 90

Ganglios palpables: 0

Tamaño palpable del tumor (mm):

Métodos Diagnósticos:

Ecografía: Si

Mamografía: Si

PAAF:

Biopsia: Si

## Características Funcionales de las aplicaciones

Estadio clínico:

Cirugía del tumor (CX):



Estadio clínico:

Cirugía del tumor (CX):

### Cirugía del tumor (CX)

Fecha CX:

Tipo CX:

Ganglio Centinela:

Linfadenectomía axilar:

Progresión tras CX:

Fecha progresión tras CX:

Tipo de recaída tras CX:

Localización de metástasis tras CX:

No Aplica:

**La aplicación guía al profesional en la cumplimentación, esto es muy importante ya que los campos se van mostrando dinámicamente dependiendo de la selección previa del profesional**

## Características Funcionales de las aplicaciones

**La información se ha normalizado y homogeneizado antes de su inserción en la Base de Datos Multimodal.**

**La normalización se realizó en consenso con el Comité Científico del Proyecto.**

The screenshot shows a web-based form for data entry. The form includes several fields with dropdown menus: 'Focalidad del Tumor', 'Número de focos', 'Tamaño del tumor', and 'Número de ganglios centinela examinados'. There are also checkboxes for 'Grado Histológico (SBR)', 'Tumor primario (pT)', 'Ganglios Linfáticos (pN)', and 'Modificador'. A red box highlights the 'Nottingham Histologic Score (NHS)' field. A dropdown menu is open for this field, showing the following text: 'Nottingham Histologic Score (NHS- Elston and Ellis, Clasificación OMS 2003)', 'GX: Indeterminado.', 'G1: Bien diferenciado; Scores 3, 5 o 5.', 'G2: Moderadamente diferenciado; Scores 6 o 7.', and 'G3: Pobrementemente diferenciado; Scores 8 o 9.' A blue arrow points from the text on the left to the dropdown menu.

# Características Funcionales de las aplicaciones

Crear

Q- Ir Filas 15 Acciones

**Agrupar por**

Agrupar por Columna

1 Hábito tabáquico 2 Tipo 3 - Seleccionar Columna -

Funciones	Columna	Etiqueta	Máscara de Formato	Suma de
1 Recuento	- Seleccionar Columna -			
2 - Seleccionar Función -	- Seleccionar Columna -			
3 - Seleccionar Función -	- Seleccionar Columna -			

Hábito tabáquico	Tipo	Recuento *
No fumador	NS	152
		35
Ex-fumador (hace > 1 año)	NS	6
No fumador	Cáncer de colon hereditario polipósico	1
Ex-fumador (hace > 1 año)		12
	NS	2
Fumador actual		41
No fumador		166
Fumador actual	NS	25
	Síndrome mama-ovario hereditario	1
No fumador	Síndrome mama-ovario hereditario	8
Ex-fumador (hace > 1 año)	Síndrome mama-ovario hereditario	4
Fumador actual	Síndrome mama-ovario hereditario	3

1 - 13

Las aplicaciones permiten analizar la Información insertada y realizar consultas complejas:

**Agrupaciones de Datos, Operaciones Matemáticas, Obtención de Gráficos, etc.**

# Características Funcionales de las aplicaciones

**Gráfico**

Tipo de Gráfico    

Etiqueta  Título del Eje para Etiqueta

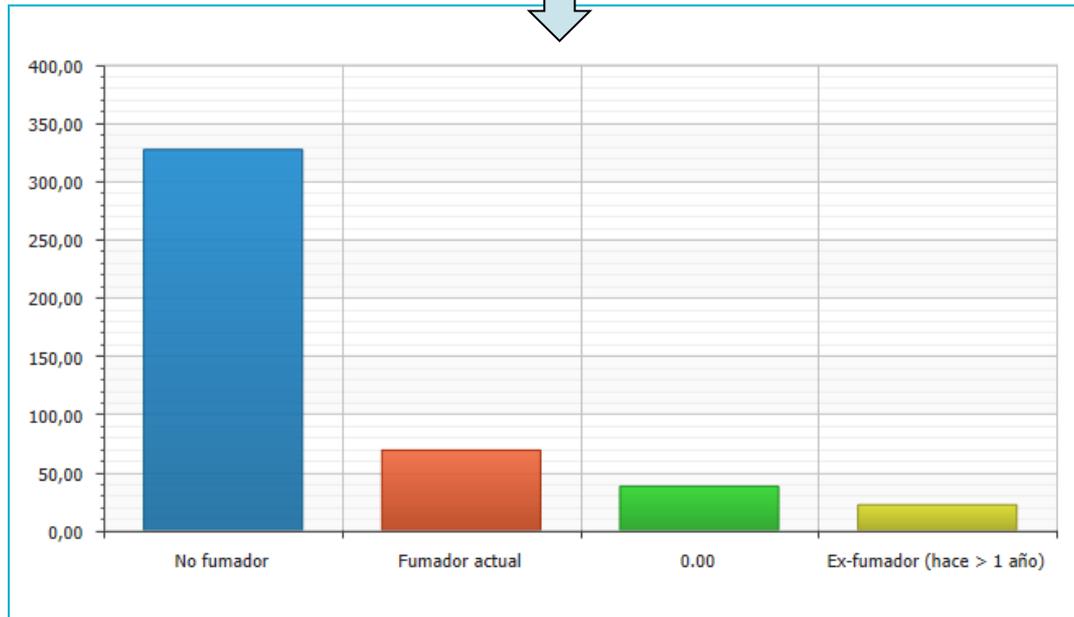
Valor  Título del Eje para Valor

Función

Ordenar



**Generación de gráficas**



# Características Funcionales de las aplicaciones

**Explora la funcionalidad de Flashback.**

**Flashback**

Las consultas de flashback permiten visualizar los datos tal como existían en un punto en el tiempo anterior.

Hace  minutos.

	Paciente	Muestra	Hábito tabáquico	Hábito alcohólico	Cancer familiar	Tipo	ECOG	Karnofsky
	MM129		No fumador	No bebedor	Si	NS	0	100
	MM086		Ex-fumador (hace > 1 año)	No bebedor	No			

# Características Funcionales de las aplicaciones

**Permite suscripciones sobre los report**

Q- Ir Filas 15 Acciones

### Agregar Suscripción

Dirección de Correo Electrónico

Asunto

Frecuencia

Empezando por    +02:00 Terminando

	Paciente	Muestra	Hábito tabáquico	Hábito alcohólico	Cancer familiar	Tipo	ECOG	Karnofsky
	MM129		No fumador	No bebedor	Si	NS	0	100
	MM086		Ex-fumador (hace > 1 año)	No bebedor	No			

# Características Funcionales de las aplicaciones

**Descargar**

Seleccione el formato de descarga del informe:



CSV      HTML      Correo Electrónico

**Cancelar**

	Paciente	Muestra	Hábito tabáquico	Hábito alcohólico	Cancer familiar
	MM129		No fumador	No bebedor	Si
	MM086		Ex-fumador (hace > 1 año)	No bebedor	No
	MM147		No fumador	No bebedor	Si
	MM094		Fumador actual	No bebedor	No



**Posibilita la descarga de datos en distintos formatos**

# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

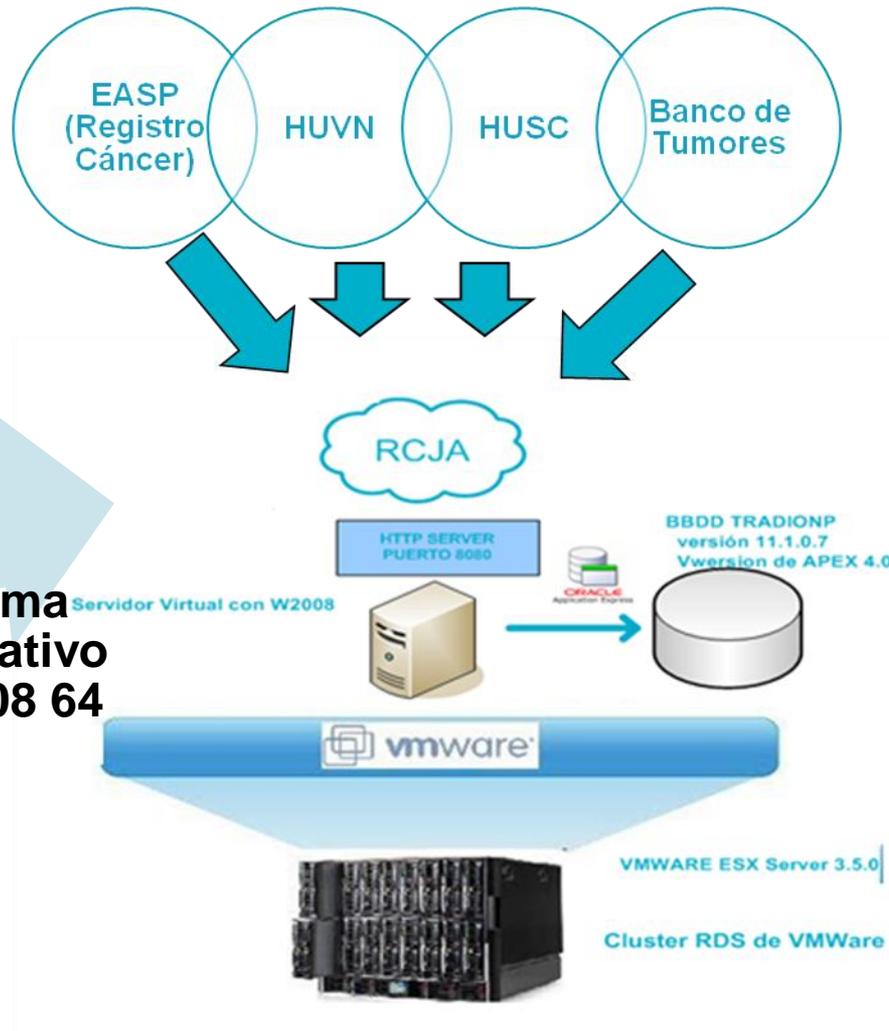
06 Suite de aplicaciones del Sistema

**07 Definición de Entornos**

08 Resultados

09 Aportación al sector Sanitario

# Arquitectura en Producción actualmente



**Sistema Operativo W2008 64 bits.**

**Servidores Virtuales en clúster RDS con vmware ESX.**

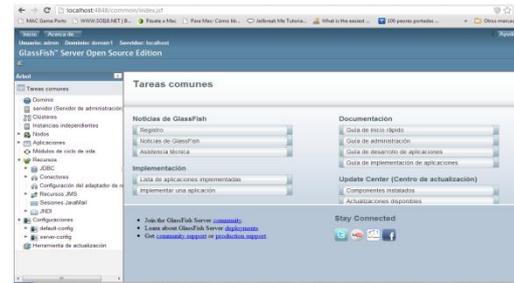
**Base de Datos Oracle 11g R2**

# Sistema Flexible a nivel de Software de Base.

Sistema desplegable en servidores de aplicaciones como Weblogic

  
**SGBD DATABASE EXPRESS EDITION**

(Desde la versión Oracle RAC a la versión gratuita express)



# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Entornos de Producción

**08 Resultados**

09 Aportación al sector Sanitario

# Analíticas

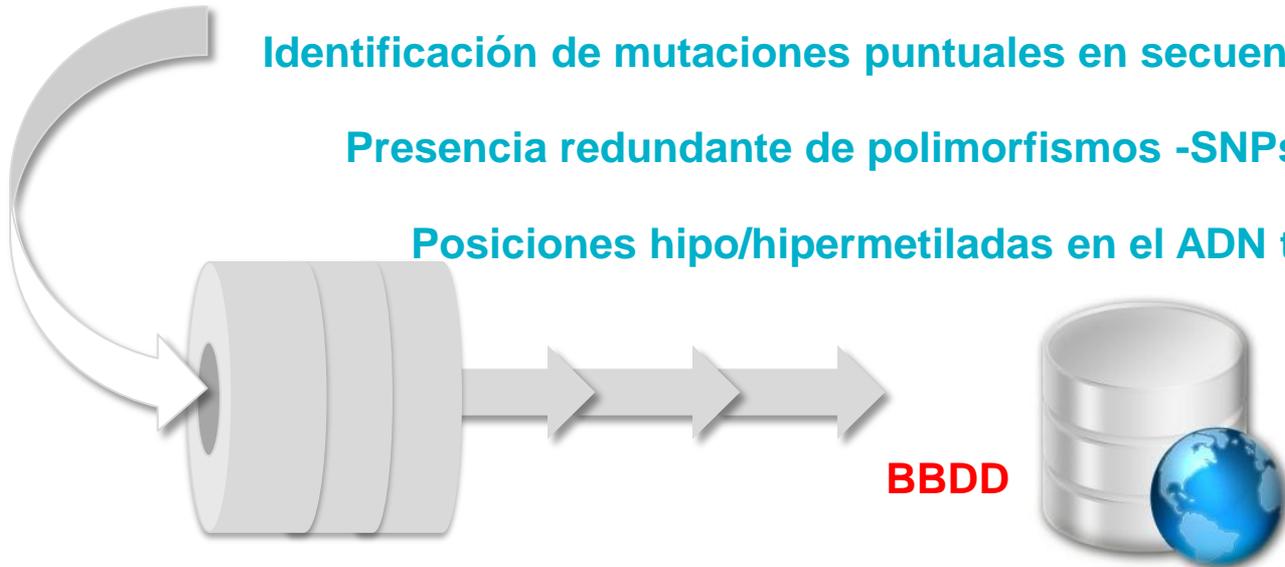


Mutaciones de baja frecuencia en genes relevantes

Identificación de mutaciones puntuales en secuenciación

Presencia redundante de polimorfismos -SNPs

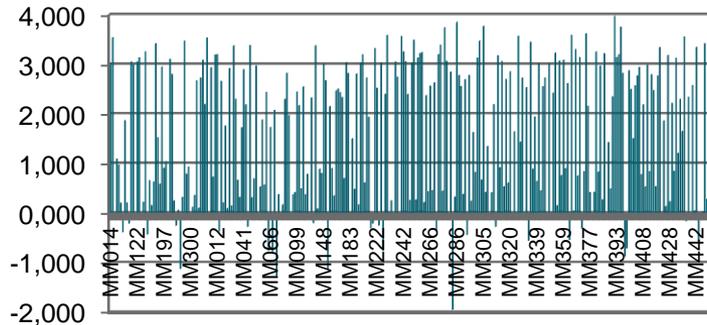
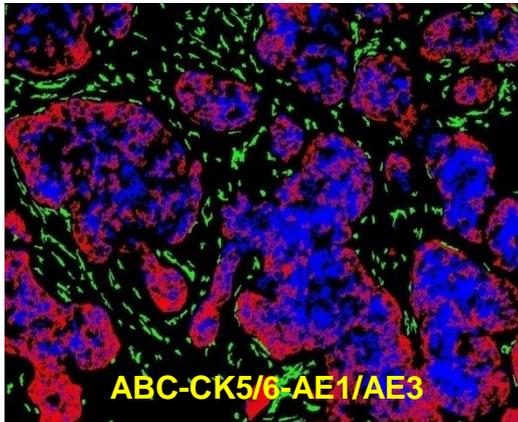
Posiciones hipó/hipermetiladas en el ADN tumoral



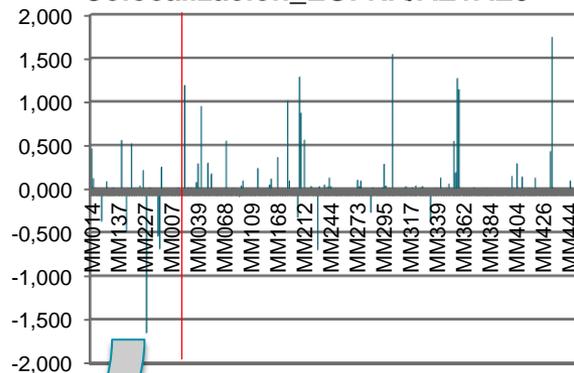
# Detección de múltiple de marcadores

PACIENTES CON CANCER DE MAMA

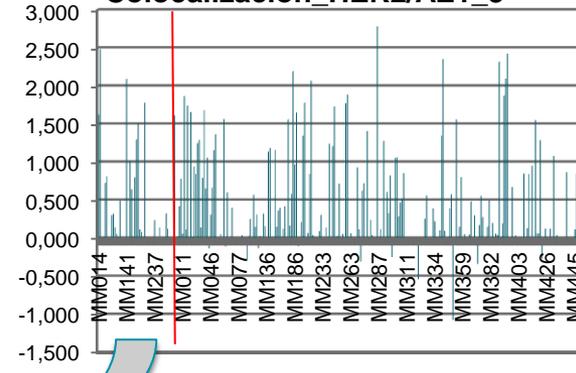
Expresion\_AE1AE3



Colocalizacion\_EGFR/AE1AE3



Colocalizacion\_HER2/AE1\_3



PACIENTES  
CON UNA BUENA  
SUPERVIVENCIA



LA PRESENCIA SIMULTANEA DE VARIOS BIOMARCADORES PRESENTES SOBRE EL PROPIO TUMOR AYUDA A DETERMINAR LA EVOLUCION CLÍNICA DE UN PACIENTE.

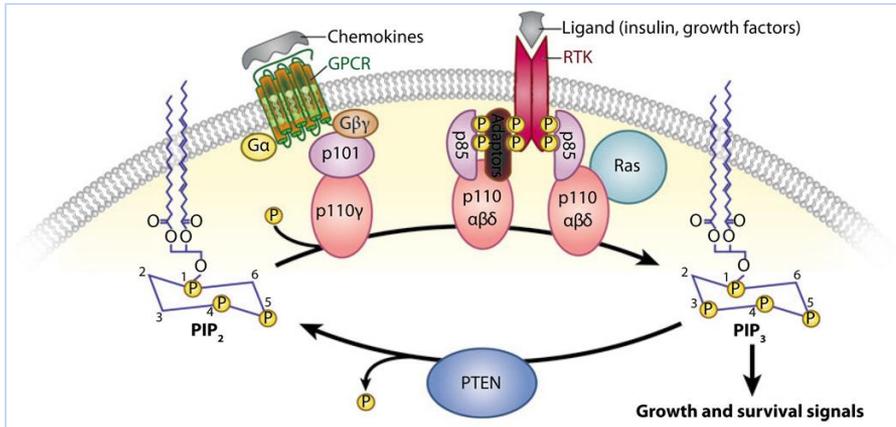
## Técnicas de FISH para nueva información

TIPO DE TERAPIA	CENTRO	RESULTADO HER2		ESTADO VITAL						
				VIVOS		EXITUS		NA		
119 TB	HOSPITAL	POSITIVO	80	67%	50	63%	13	16%	7	9%
	ALTHIA		70	59%	49	70%	14	20%	7	10%
	HOSPITAL	NEGATIVO	22	18%	9	41%	8	36%	5	23%
	ALTHIA		45	38%	25	56%	14	31%	6	13%
	HOSPITAL	NS	17	14%	8	47%	8	47%	1	6%
	ALTHIA		4	3%	1	25%	3	75%	1	25%
179 TQ	HOSPITAL	POSITIVO	32	27%	30	94%	1	3%	1	3%
	ALTHIA		21	18%	19	90%	2	10%	0	0%
	HOSPITAL	NEGATIVO	121	102%	100	83%	10	8%	11	9%
	ALTHIA		156	131%	128	82%	13	8%	15	10%
	HOSPITAL	NS	26	22%	20	77%	3	12%	3	12%
	ALTHIA		2	2%	2	100%	0	0%	0	0%

Terapia Biológica		Estado vital				
Total	Her2	#pac	Vivo	exitus		
119	adyuvante	77	AMP	56	46	7
			NEG	19	15	3
119	paliativa	41	AMP	14	3	7
			NEG	23	7	11
	neo	1	NEG	0	1	0

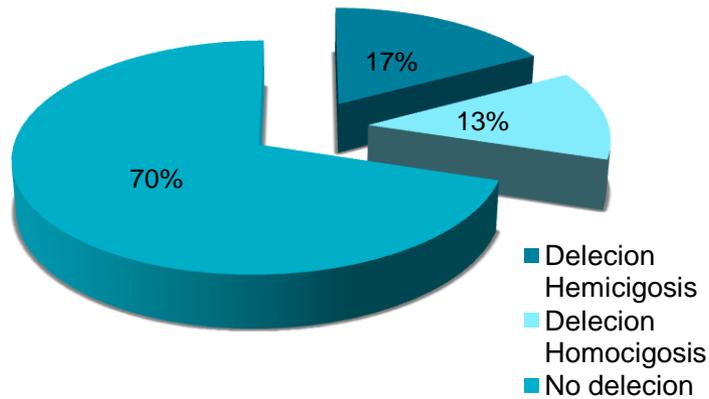
Este estudio ha permitido identificar la alta supervivencia de la TERAPIA BIOLÓGICA adyuvante en pacientes con Her2+

# Detección de PTEN por FISH



## PTEN proteína comprometida en el desarrollo del tumor

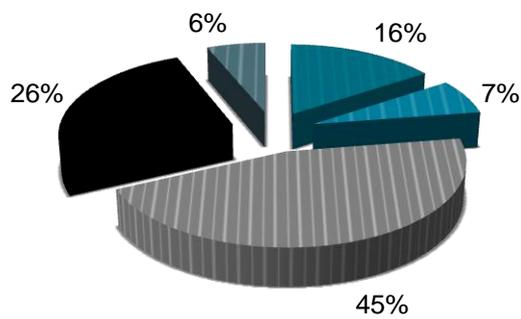
La pérdida de PTEN detectada por FISH se asocia a peor pronóstico y está incluida en el Modelo Predictor



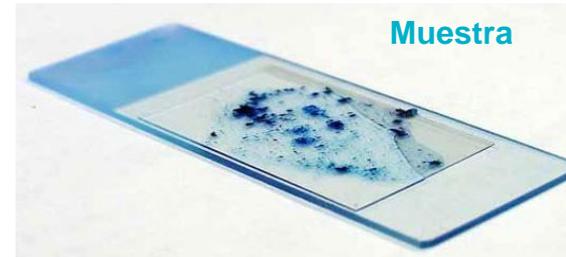
La delección de PTEN en homocigosis esta asociada con peor pronóstico

## 08 Resultados

# Valoración de FISH sobre IHQ

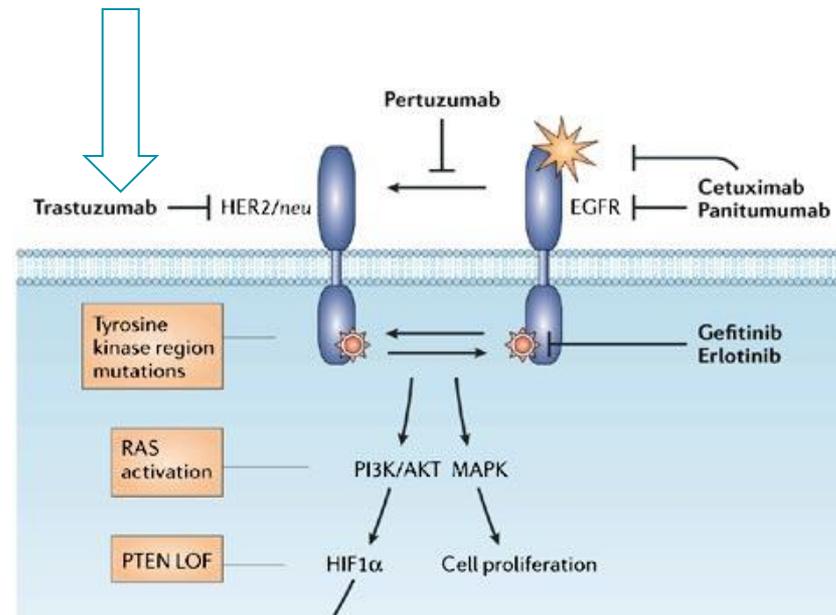


- Fish (-), IHQ (dudoso)
- Fish (-), IHQ (+)
- Fish (-) IHQ (-)
- Fish (AMP) IHQ (+)
- Fish (AMP), IHQ (dudoso)



La detección de Her2 mediante IHQ genera un porcentaje de casos dudosos (22%), donde es necesario una confirmación por FISH. Casi un 16% de los IHQ dudosos son FISH AMP.

La presencia de Her2 define el uso de la terapia biológica

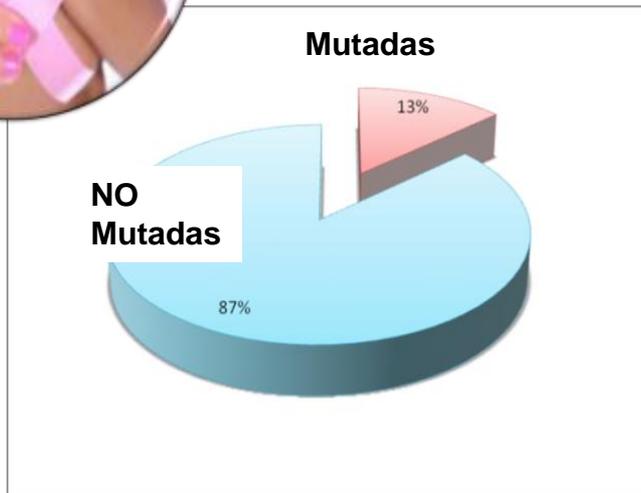


- **Los falsos negativos** excluyen a pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento
- **Los falsos positivos** no benefician a los pacientes (> toxicidad y alto coste económico)

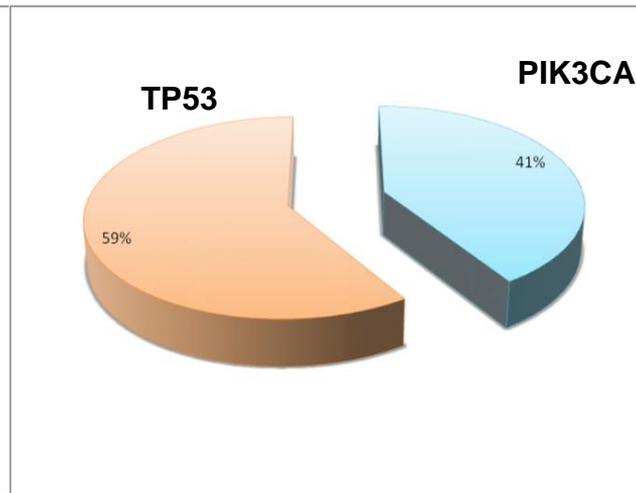
## Cáncer de Mama



GEN	TIPO DE TUMOR	EXON	RANGO DE NUCLEOTIDOS	RANGO DE CODONES
TP53	MAMA	6	560-672	187-224
TP53	MAMA	7	673-782	225-261
PIK3CA	MAMA	21	2937-3207	985-1067



Distribución de las mutaciones

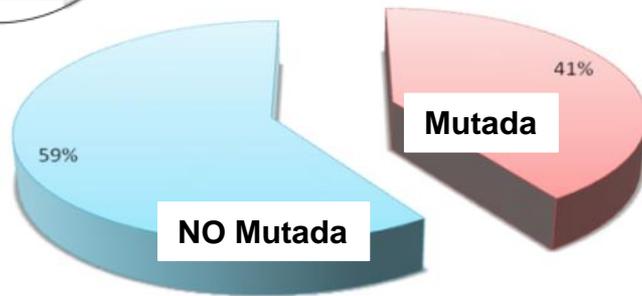
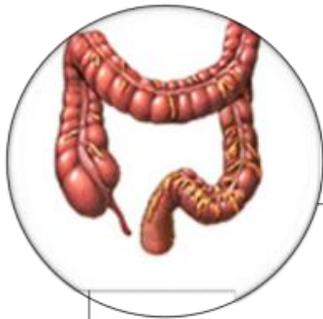


Distribución de las mutaciones

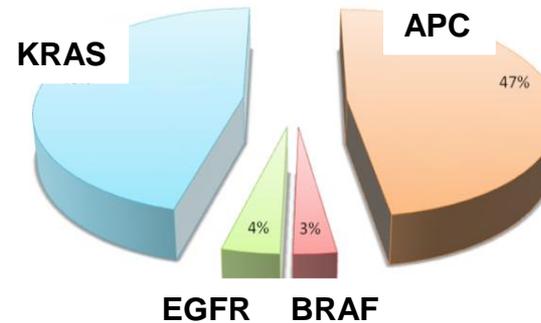
## Muestras con mutación

## Cáncer Colorrectal

GEN	TIPO DE TUMOR	EXON	RANGO DE NUCLEOTIDOS	RANGO DE CODONES
APC	COLON	15	3778-4667	1260-1556
KRAS	COLON	2	1-111	1-37
KRAS	COLON	3	112-190	38-96
EGFR	COLON	19	2185-2283	729-761
EGFR	COLON	20	2284-2465	762-823
BRAF	COLON	15	1742-1860	581-619



% mutaciones patológicas

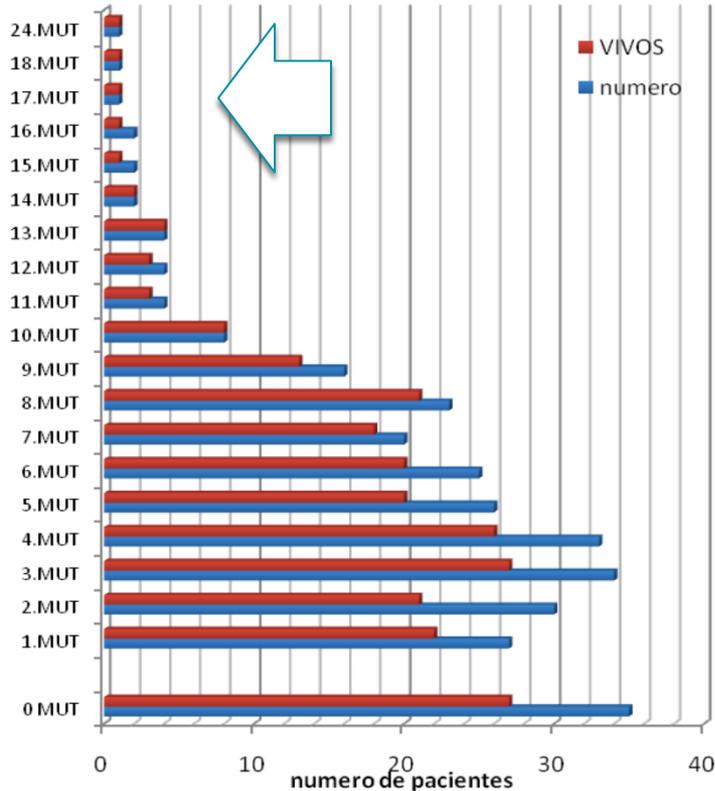


## Muestras con mutación

## 08 Resultados

# Mutaciones, supervivencia y tipos

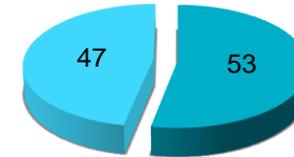
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y MUTACIONES



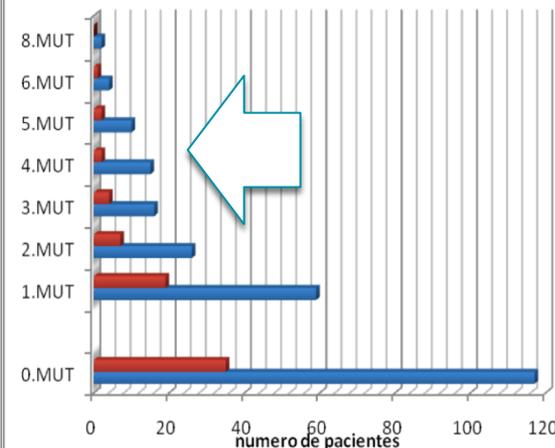
CÁNCER DE MAMA



COLORRECTAL



PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y MUTACIONES



**EL NUMERO DE MUTACIONES EN UNA BIOPSIA, DETERMINADA POR ARRAYS DE ADN CON GENES COMPROMETIDOS EN CÁNCER, NO SE CORRELACIONA CON EL ESTADO VITAL DEL PACIENTE**

## Modelos predictores – Generación de Variables

Generación de variables utilizadas para el modelo predictor para los modelos de supervivencia y de recaída en pacientes con cáncer de mama

### Cáncer Mama: Variables

- Edad
- Metilación cg02461114. Región promotora DIDO1 (Death Inducer-Obl1)
- Polimorfismo, región rs47247700 DNA repair XRCC4-like.
- PIK3CA. c1637A>G
- PIK3CA.c.3139C>T.
- multiplex PTEN, valor
- FISH\_PTEN\_LOH
- FISH\_Her2
- ER\_pos
- PR\_pos
- Estadio clínico.

### Cáncer Colorrectal: Variables

- Edad
- Metilación cg25054890, Ch15:20
- Polimorfismo región rs2341459 CAMKMT, Calmoduline K Methyltransferasa
- CEA carcinoembrionario
- CA-19.9
- EGFR c2239\_2247 del9
- Múltiplex ABC
- Múltiplex EGFR
- Múltiplex ABC/Ki67
- Múltiplex ABC/CK
- Estadio Clínico

## Nuevas oportunidades

El desarrollo experimental ha generado importantes éxitos de alcance científico y comercial

**TMA's con muestras de tejidos de cáncer de mama y cáncer colorrectal con muestras biológicas valor estratégico**

**Generación de algoritmos de desarrollo de multiplex y variables de supervivencia y recidiva de pacientes personalizados con cáncer de mama y cáncer colorrectal.**

**BBDD con información clínica y molecular personalizada sobre 300 pacientes de cáncer de mama, 250 de cáncer colorrectal y datos clínicos de 168 de cáncer de pulmón**

## Sistema Experto

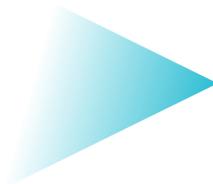
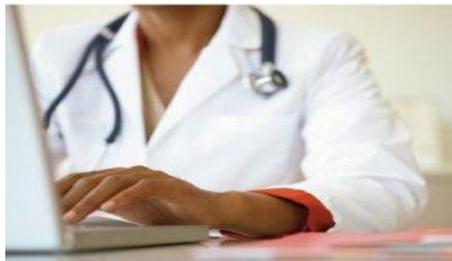
- **Indra, Althia y Lorgen** han participado en el desarrollo del **Sistema Experto integrado**, con información de cada paciente oncológico
- El **Sistema Experto** de apoyo al profesional clínico ha demostrado su utilidad como
  - **Modelo predictor sobre la supervivencia y la capacidad de recidiva del tumor a distintos tiempos.**
  - **Integrador de la historia oncológica del paciente**
  - **Desarrollo de algoritmos para el tratamiento de datos**
  - **Creación de base de datos multimodal de alto valor**



## Ayuda a la toma de decisiones

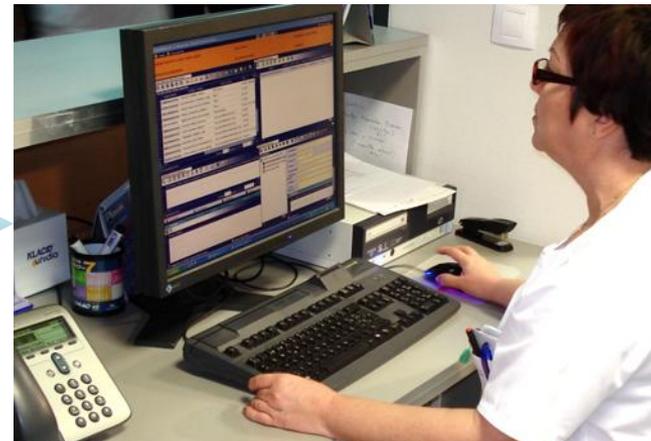
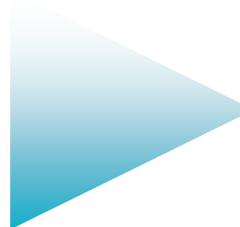
### Ayuda al oncólogo a decidir sobre el tratamiento personalizado para cada paciente:

- **La información que proporciona TradionP, permite que las terapias puedan ser mejor dirigidas.**
  - En el caso de cáncer de mama, las pacientes con un bajo riesgo de progresión de la enfermedad, deberán ser tratadas con terapia anti-hormonal.
  - Se podrá evitar el sobre tratamiento con fármacos en aquellos pacientes cuyo perfil sea de bajo riesgo.
- **Esto incidirá de forma positiva en la calidad de vida del paciente: menos exposición a tratamientos innecesarios, evita el riesgo de efectos secundarios y el bienestar del paciente.**
- **Contribuirá a la racionalización del gasto sanitario al evitar tratamientos innecesarios.**



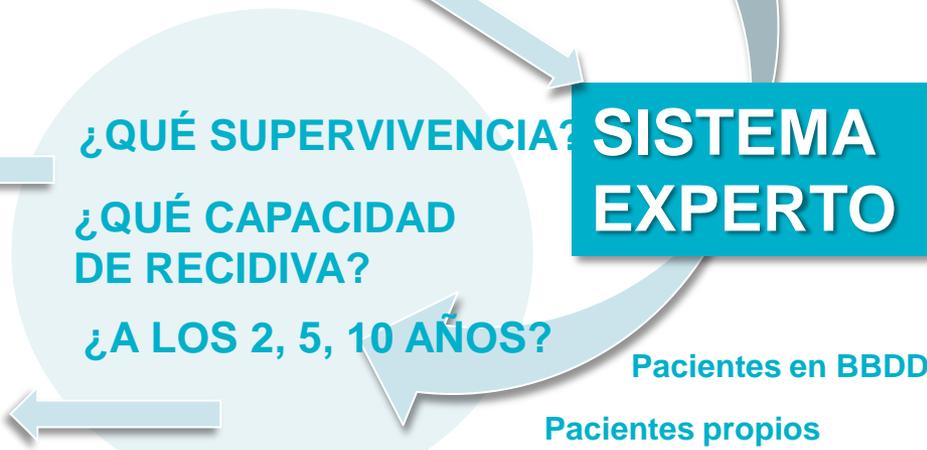
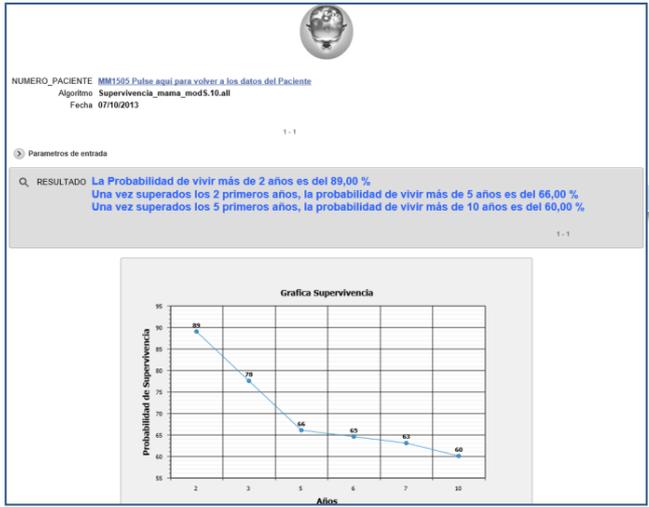
## Historia oncológica integrada del paciente, nueva herramienta para clínicos y profesionales sanitarios

**Sistema de almacenamiento de información y datos clínicos, recoge la información de forma integrada precisa y con capacidad de interacción intermodal con datos de imágenes y con información personalizada y molecular del paciente.**





# Combinación de Datos

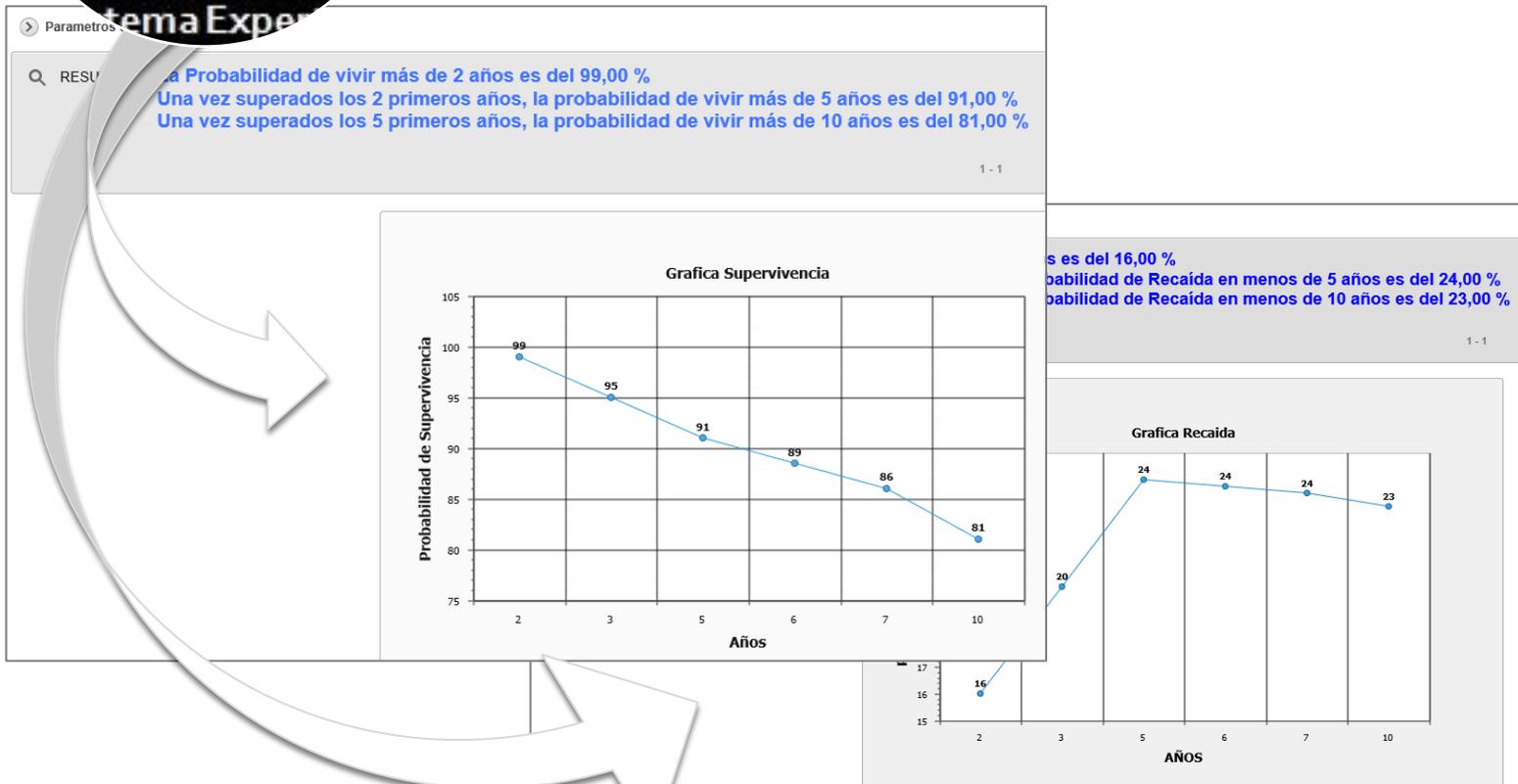


TRADIONP  
PROTOTIPO DE SISTEMA EXPERTO PARA EL TRATAMIENTO Y DIAGNOSTICO ONCOLOGICO PERSONALIZADO

# Sistema Experto



Permite al profesional formular preguntas sobre la supervivencia de los pacientes o la capacidad de recidiva de un tumor, basado en la introducción de datos clínicos, que el Sistema Experto trabajara en función de variables seleccionadas mediante algoritmos matemáticos derivados de la BBDD.





Permite al profesional formular preguntas sobre aspectos clínicos que se pueden resolver al combinar la información presente en la base de datos

Vg. ¿Cuál es la mortalidad de los pacientes que reciben terapia biológica paliativa con un estadio avanzado en el momento del diagnóstico?.

Crear

Q- Ir Filas 15 Acciones

Agrupar por

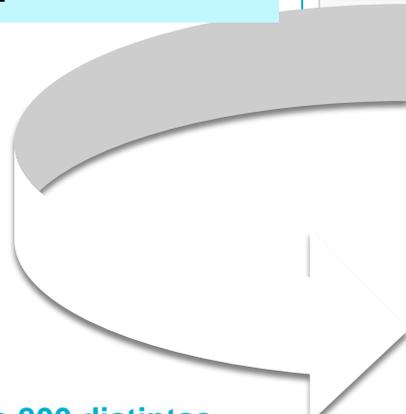
Agrupar por Columna

1 Hábito tabáquico 2 Tipo 3 - Seleccionar Columna -

Funciones	Columna	Etiqueta	Máscara de Formato	Suma de
1 Recuento	- Seleccionar Columna -			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2 - Seleccionar Función -	- Seleccionar Columna -			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3 - Seleccionar Función -	- Seleccionar Columna -			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Selección de campos

(el sistema le ofrece más de 800 distintas entradas clínicas y mas de 600.000 datos mol )



Informe sobre el total de pacientes estudiados

Cliestadio Cli	Cli Tbtip Tb1I	Cli Estadoestado Vital	Dhist Fec Diag Histo	Cli Tbinicio Tb1I	Cli Tbfín Tb1I
Estadio IIIB	TB Paliativa	Vivo sin enfermedad	29/1/04	1/6/06	20/12/07
Estadio IIA	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	2/10/96	14/7/07	8/11/07
Estadio IIIB	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	17/1/08	20/7/09	20/8/09
Estadio I	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	3/12/03	23/1/07	9/7/07
Estadio IIA	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	14/4/99	22/2/06	10/10/06
Estadio IIA	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	7/11/07	21/12/10	27/4/11
Estadio IV	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	2/7/09	17/2/10	4/8/10
Estadio IIA	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	2/4/02	24/5/06	21/6/07
Estadio IIIA	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	-	30/3/04	15/6/07
Estadio IV	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	11/10/02	3/4/08	14/11/08
Estadio IIB	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	16/10/98	9/1/01	1/12/02
Estadio IIA	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	12/3/04	1/6/09-	
Estadio IIB	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	7/7/04	31/8/10	25/5/11
Estadio IIIC	TB Paliativa	Vivo con enfermedad	1/8/08	28/9/08	11/3/09

# INDICE

01 Objetivos

02 Diseño del Sistema

03 Antecedentes

04 Carácter Innovador

05 Desarrollo del Proyecto

06 Suite de aplicaciones del Sistema

07 Entornos de Producción

08 Resultados

**09 Aportación al sector Sanitario**

## Aportación al sector sanitario

TradionP ofrece una nueva aproximación de apoyo al clínico y al profesional de la salud

1. **DISEÑO DE UN PROTOTIPO CON ALTA CAPACIDAD DE GESTION DE INFORMACION CLINICA Y MOLECULAR, PERSONALIZADA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER**
2. **GESTOR DE DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO PERSONALIZADO DE PACIENTES DE CANCER, EN FUNCION DE DATOS MULTIMODALES**
3. **GENERACION DE NUEVOS ALGORITMOS DE DESARROLLO DE LA INFORMACION CLINICA Y MOLECULAR PARA GESTIONAR UN DIAGNOSTICO PERSONALIZADO**
4. **CREACION DE UNA BASE DE DATOS MULTIMODAL CON INFORMACION CLINICA Y MOLECULAR, ABIERTA A NUEVOS DATOS Y, GESTIONADA A TRAVES DEL SISTEMA EXPERTO. LOS FUTUROS DATOS CONTRIBUIRAN A AUMENTAR EL GRADO DE FIABILIDAD DEL SISTEMA**

## DISEÑO DE UN PROTOTIPO

Prototipo con alta capacidad de gestión de información clínica y molecular personalizada de los pacientes con cáncer

**Diseño intuitivo y fácil de usar, con capacidad de gestión en nube, uso sobre dispositivos móviles (iPAD, Tablets, etc.)**

**Ayudará a los clínicos y gestores de salud a analizar grandes volúmenes de información clínica, relevante para optimizar la gestión del sistema sanitario**  
o  
**de un centro concreto**

**Proporciona respuesta instantánea sobre Esperanza de vida o ratio de Supervivencia y Posibilidades de recidivar de los diferentes tumores.**

## GESTOR DE DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO

Para los estudios basados en la medicina personalizada de pacientes con cancer y en base al uso de datos multimodales

Permite el pronóstico más preciso del paciente oncológico, utilizando los datos multimodales con información clínica y molecular, obtenidos de forma retrospectiva.

Puede identificar elementos de información clave para la adecuada gestión de cada paciente con cáncer.

El sistema ayudará a la selección de las mejores pruebas técnicas a realizar con importante valor diagnóstico y pronóstico:

Evitando pruebas y técnicas de reducida utilidad o relevancia  
Reducirá costes al sistema sanitario.

## Base de datos multimodal

Creación de una base de datos única y de gran valor informativo y estratégico

**BBDD con información sobre muestras biológicas asociada a una gran cantidad de información derivada de datos clínicos del pacientes y su firma molecular.**

**Permitirá incorporar nueva información clínica y/o molecular a la BBDD que quedaría incluida en el sistema.**

**Facilita la identificación de nuevos bio-marcadores y el desarrollo de futuras herramientas de diagnóstico.**

## APORTACION AL SECTOR SANITARIO

**TradionP CONSTITUYE UNA HERRAMIENTA UNICA DE GESTION INTEGRAL DE DATOS PERSONALIZADOS, QUE PERMITE GENERAR INFORMACION CLINICA ESTRATEGICA SOBRE EL PACIENTE CON CANCER**