



4 y 5 de Octubre 2019
Hotel Hesperia. Córdoba





Actualización Pronóstica en Oncología

Carlos Robles Barraza
FEA Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de Valme



Actualización Pronóstica en Oncología

Índice:

- **Cifras del Cáncer**
- **Tratamientos oncológicos (según historia natural de la enfermedad)**
- **Determinantes pronósticos y predictivos**
- **Casos Clínicos**
- **Cambios en la enfermedad avanzada + criterios de respuesta**
- **Toxicidades a tener en cuenta**

Pregunta 1:

¿Cuales son las cifras del Cáncer de nivel mundial?

- 1. Menos de 10 millones de casos/año en todo el mundo, con mayor prevalencia en países desarrollados**
- 2. Entre 14-18 millones de casos/año en todo el mundo, con mayor mortalidad en países en vías de desarrollo**
- 3. Mas de 18 millones de casos/año en todo el mundo con menor prevalencia en países desarrollados**
- 4. No es una enfermedad con alta prevalencia, comparada con las enfermedades cardiovasculares (ECV)**

Cáncer = problema de Salud Pública

14,1 millones
de nuevos casos en el
mundo cada año



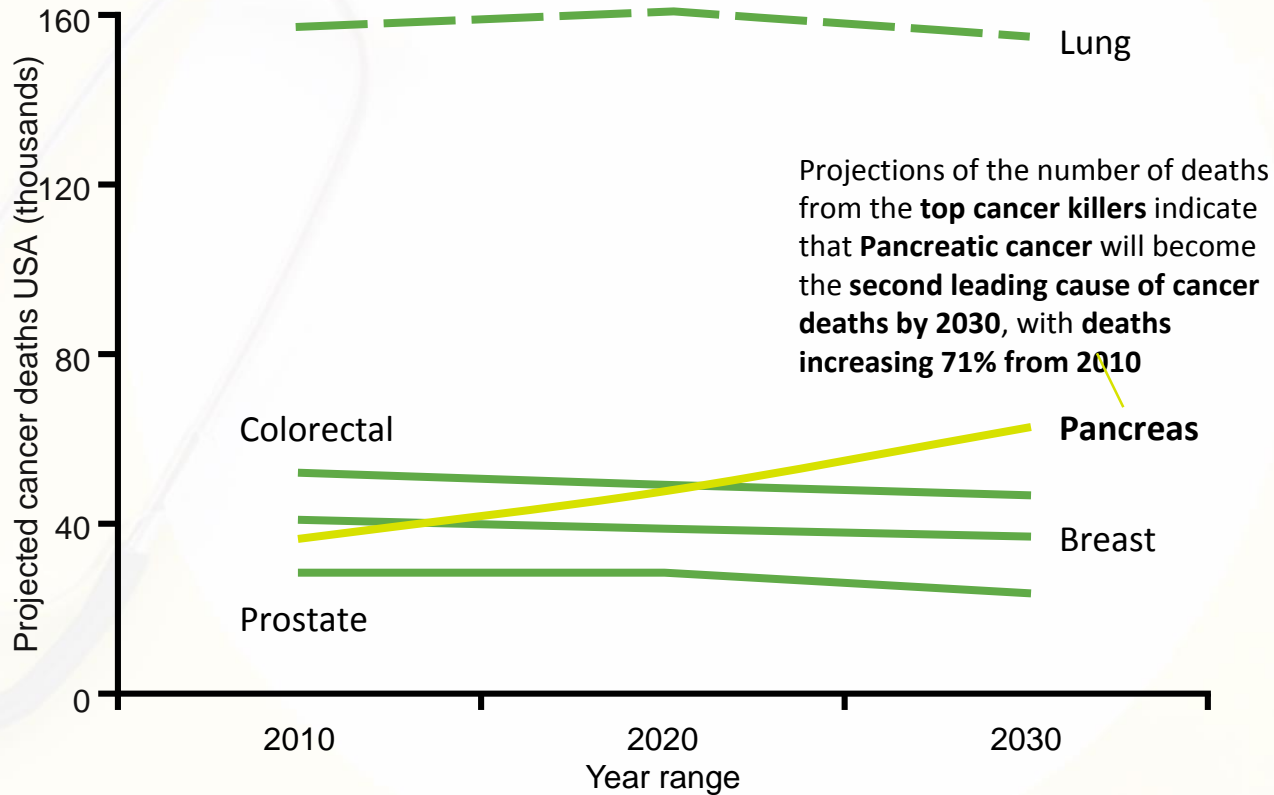
Fuente: Globocan

8,2 millones
de personas mueren cada año de cáncer



aproximadamente un
13% de todas las muertes en el mundo

Muertes por cáncer estimadas para el año 2030



Pregunta 2:

¿Pensáis que ha cambiado la mortalidad de forma general en el cáncer?

- 1. No, la mortalidad por cáncer permanece de forma global estable desde hace al menos tres décadas**
- 2. Sí, la mortalidad global ha disminuido al menos un 50% en las últimas 3 décadas**
- 3. Sí, ha disminuido de forma relevante, sobre todo en patologías tan prevalentes como el cáncer de páncreas**
- 4. Sí, al menos entre un 25-30% de forma global, con cifras de supervivencia de más de un 60% en 5 años**

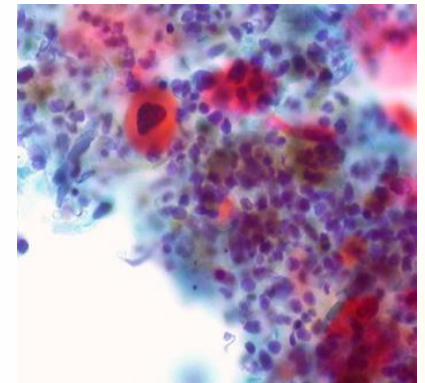
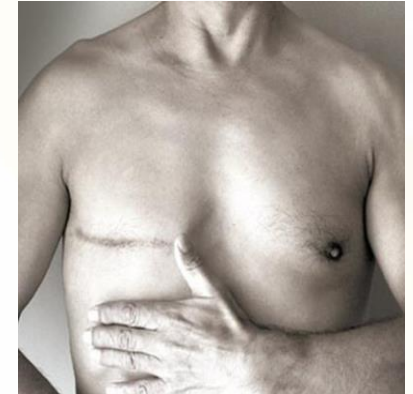
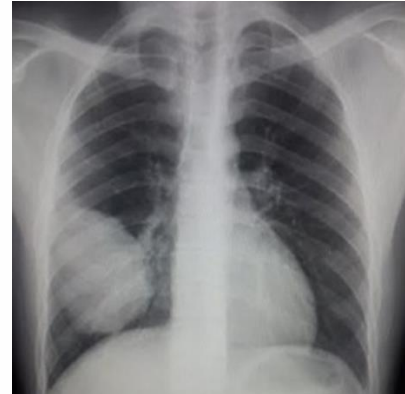
1991 → 2015

EL ÍNDICE GENERAL
DE MORTALIDAD
EN LOS ESTADOS UNIDOS
DESCENDIÓ

↓ 26 %

Fuente: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015
cancer.gov

56 x 896



Disminución de mortalidad en los tumores más prevalentes

Aumento de mortalidad en T como páncreas, encéfalo y otros tumores del SNC

Tratamiento Oncológico

Adyuvante

Objetivo fundamental: disminuir riesgo de recaída local y sistémica, tras el tratamiento primario

Neoadyuvante

Objetivo fundamental: control y respuesta de enfermedad, y de la existencia de micrometástasis antes de tratamiento primario

Enfermedad metastásica

Objetivo fundamental: control de enfermedad con beneficio en supervivencia global (SG), y aumento de la calidad de vida



Based on data from SEER 18 2009-2015. Gray figures represent those who have died from cancer of any site. Green figures represent those who have survived 5 years or more.

Pregunta 3:

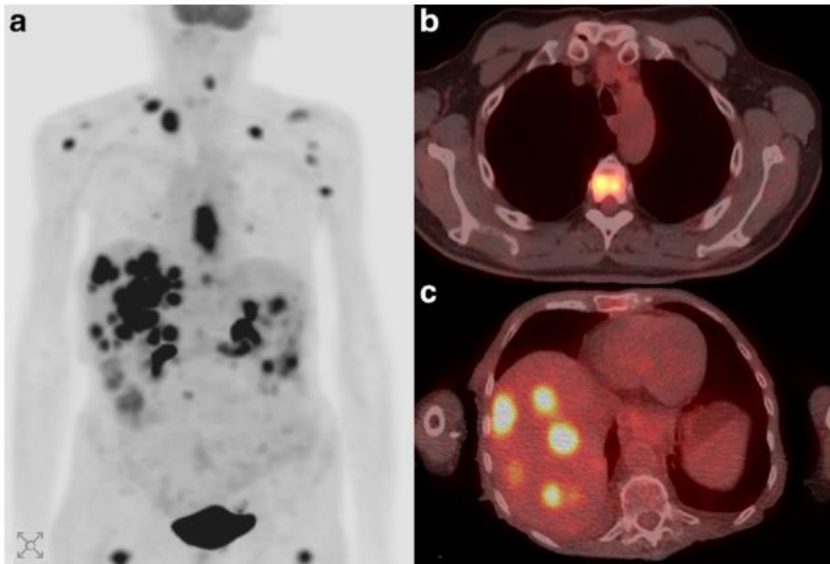
Paciente de **48 años con CM**, intervenida de un T multifocal (T mayor de 2 cms), al menos cuatro focos, con OSNA positivo para macrometástasis en BSGC, con perfil IHQ luminal A (RH + HER2 negativo)

¿Necesitan todas las pacientes operadas de CM tratamiento con quimioterapia adyuvante?

1. Sí, después de cualquier cirugía con carácter oncológico todos los pacientes se benefician de recibir quimioterapia
2. Sí; sobre todo las pacientes jóvenes por que el riesgo de recaída es alto
3. No, solo depende del perfil inmunogenotípico del tumor operado
4. Todas son incorrectas

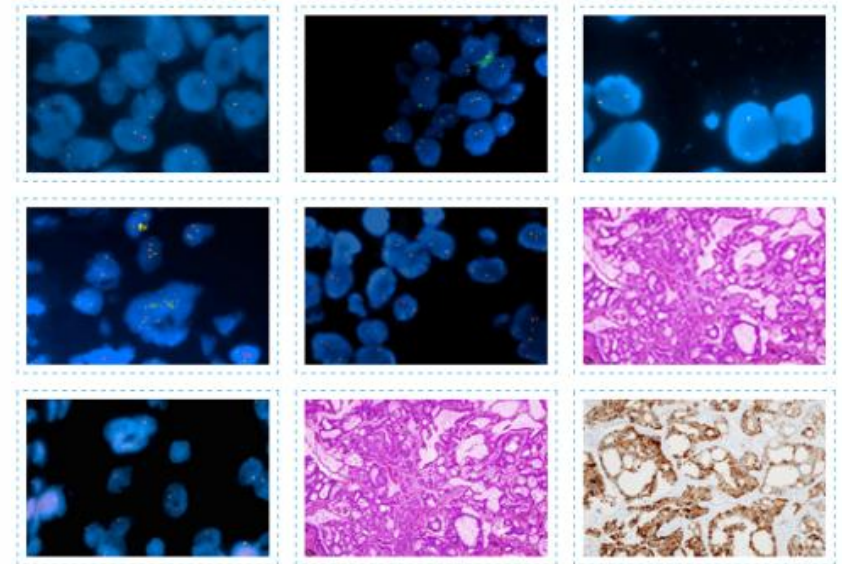
Tratamiento Oncológico - Inmunogenotipo del T operado

Factores pronósticos



Edad, PS, localización de T primario, estadio*

Factores predictivos



CNMP: PDL1, EGFR, ALK, ROS1, MET

CCR: RAS, BRAF, HER2, IMS

CM: HER2, BRCA

Melanoma: BRAF

Entre otros

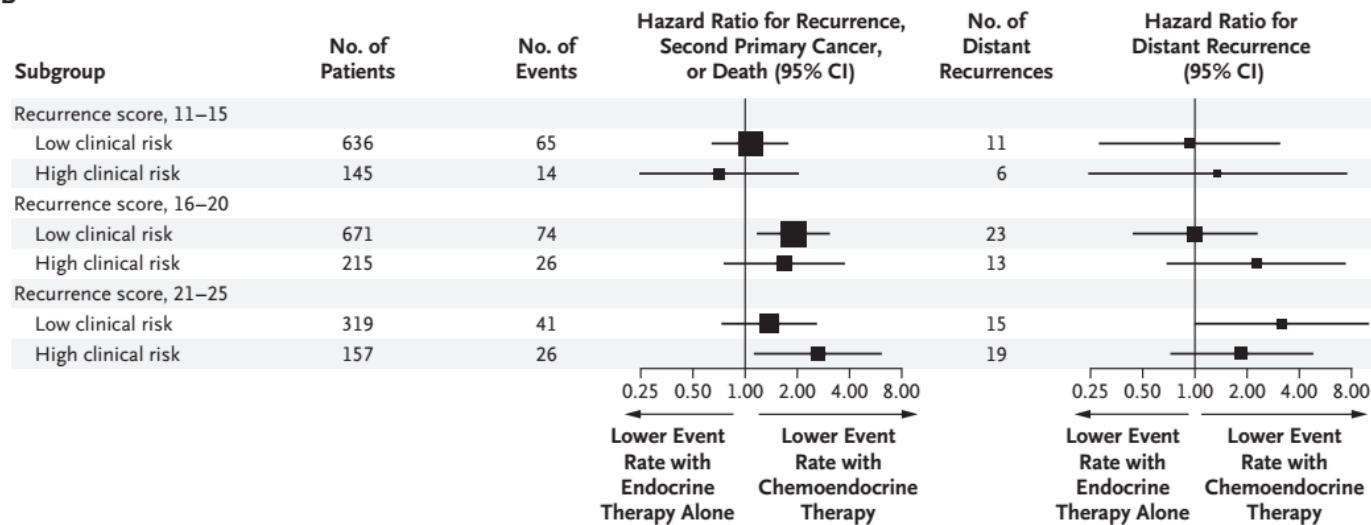
Sin embargo... todo esta cambiando

TAILORx

Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, P.M. Ravdin, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, M.M. Keane, H.L.G. Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

B



Tratamiento Neoadyuvante

Impacto muy significativo en distintos tipos de tumores:

- CM HER2 positivo y CM triple negativo
- CNMP
- CCR
- Otros tumores (gástrico, GIST, etc.)

Caso Clínico:

José tiene 65 años, con diagnóstico en 2016 de un CCR izquierdo, que debuto con obstrucción intestinal, y motivo una intervención quirúrgica urgente.

La AP revelo un T ADC pT4, pN12(+13/16), R0. RAS y BRAF desconocidos.

En el estudio de extensión se observaron al menos 3 metastásis hepáticas, sin evidencia de afectación en otros órganos + lesión en mediastino anterior

Pregunta 4:

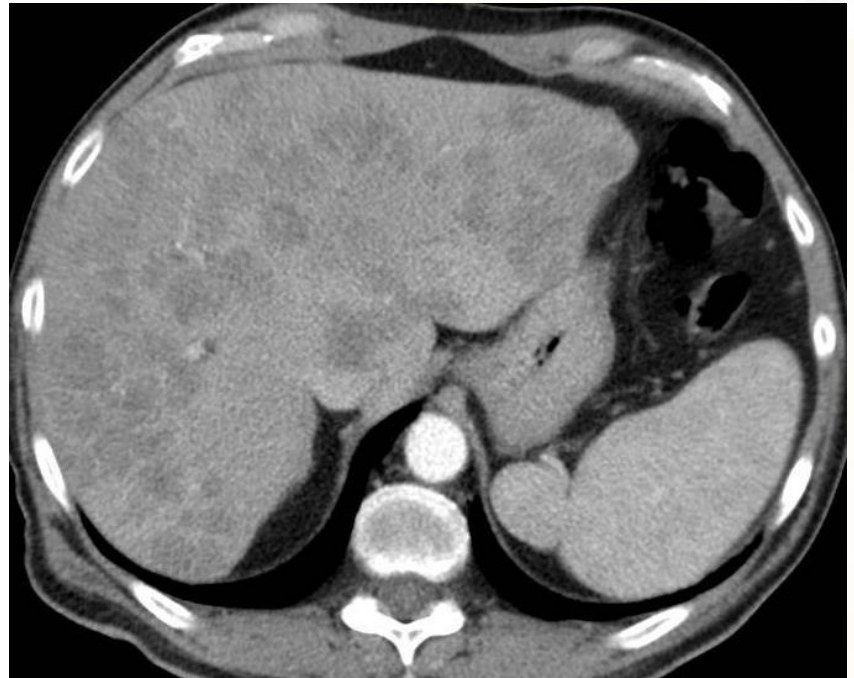
¿Se puede ofrecer tratamiento con intensidad radical y/o curativo a pacientes con enfermedad metastásica?

- 1. No; es imposible alcanzar supervivencias superiores a 2 años en este tipo de pacientes**
- 2. Sí; en todas las patologías oncológicas el tratamiento de la enfermedad oligometastásica permite la cirugía como mejor estrategia para el control y curación de la enfermedad**
- 3. Sí, pero solo cuando el T primario está operado como en el caso previo**
- 4. Sí, con selección de pacientes, y basados en volumen de enfermedad, criterios pronósticos y predictivos de respuesta**

Selección de pacientes:



Oligometastásica



Enfermedad Metastásica

¿Que impacto tiene en la supervivencia de nuestros pacientes?

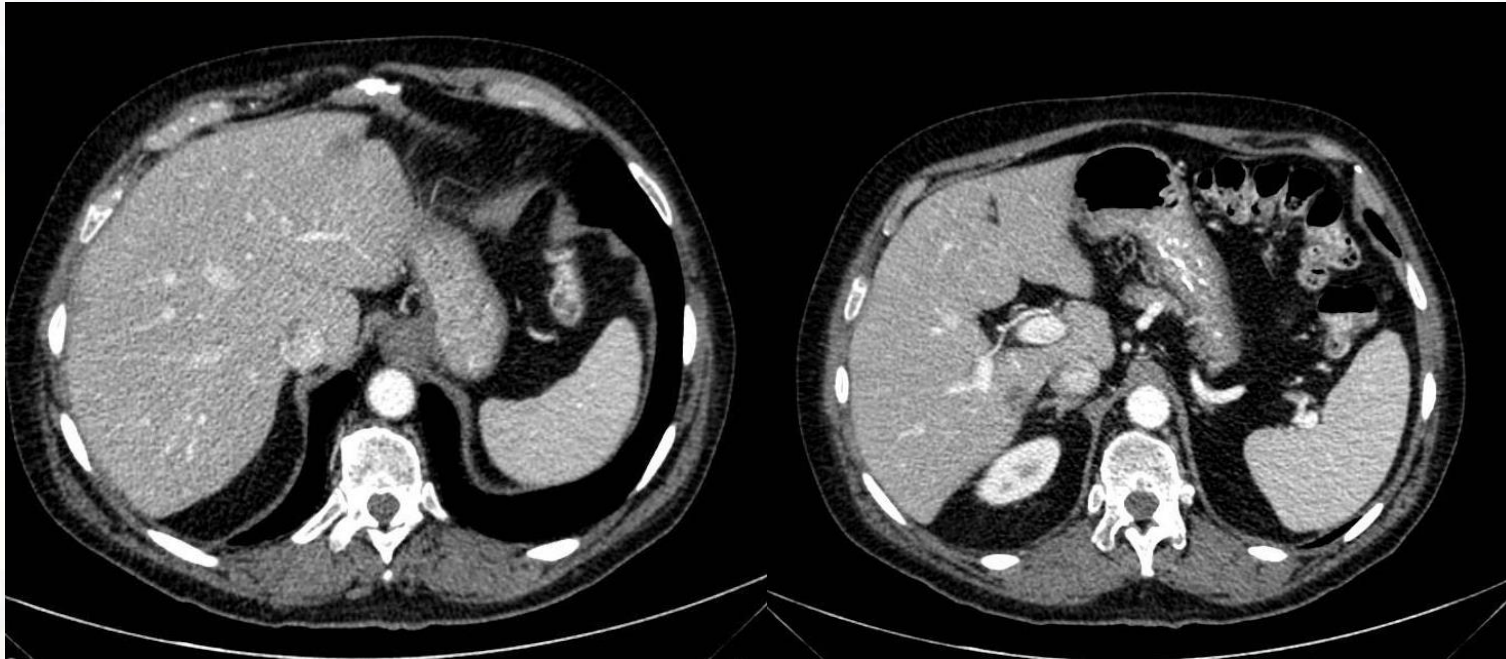
Fundamento de la medicina personalizada:

CCRm RAS WT BRAF WT

Inicia tratamiento con FOLFOX6 + Panitumumab (6 ciclos)



Caso Clínico:



Previo PET TAC, y tras la RP, el paciente es intervenido mediante CIA de M1 hepáticas con hepatectomía parcial + metastasectomía amplia de los segmentos II-III, segmento VI anterior y posterior + resección de N meso íleal

AP: M1 hepáticas de ADC, R0 + N libre de metastásis

Completa quimioterapia adyuvante por 4 ciclos según FOLFOX e inicia revisiones desde Noviembre del 2017.

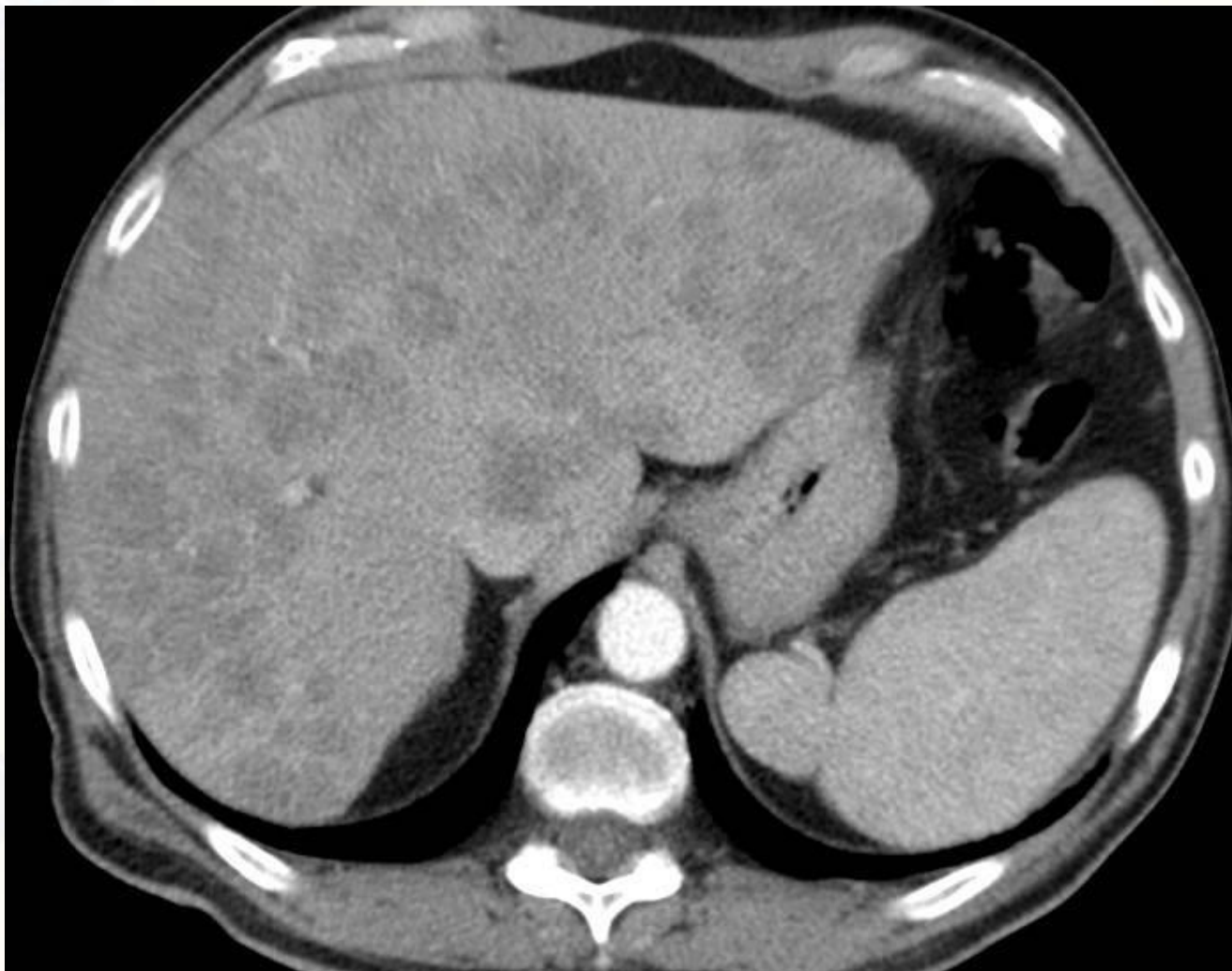
Caso clínico:

Actualmente en revisiones, sin evidencia de recaída
CIA de lesión mediastínica posterior en abril del 2018:

AP: Timoma quístico tipo B2 de la OMS, Estadio I de Masaoka, pN0 (0/1)

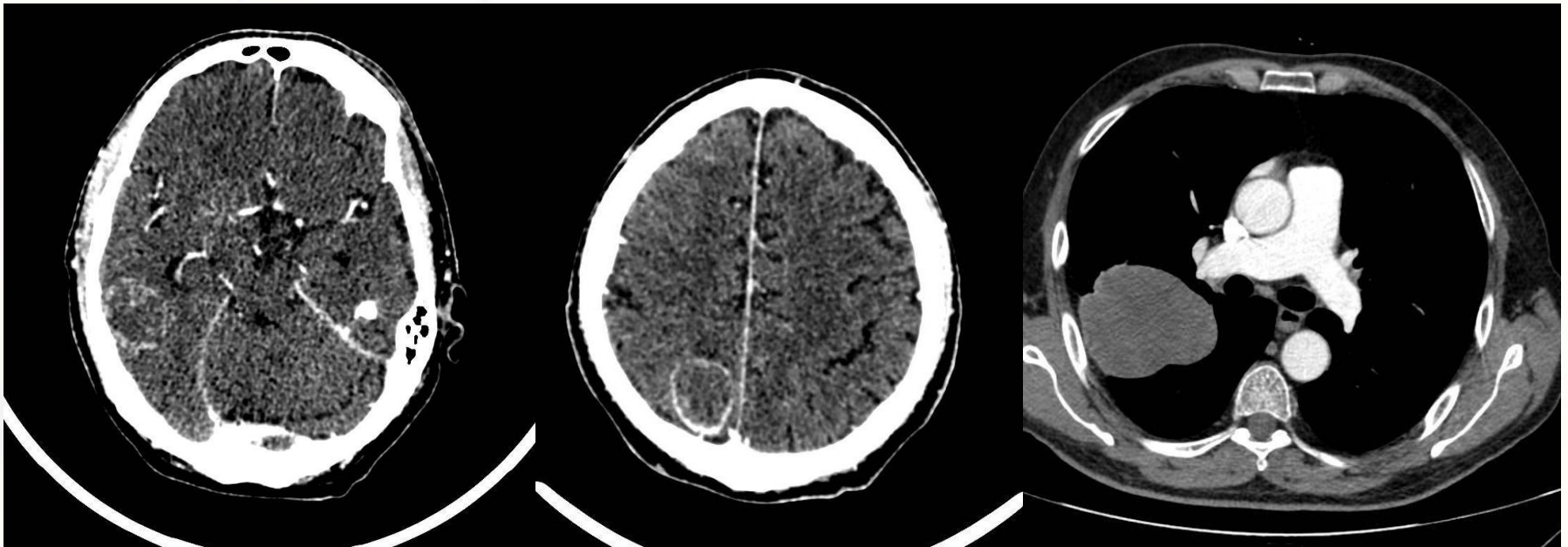


Que pasa con el paciente metastásico de verdad..... ¿ha cambiado algo?



Caso Clínico:

Andrés tiene 50 años e ingreso en nuestro centro con datos clínicos de HIC, ingreso en neumología con el diagnóstico de M1 cerebrales + posible T primario pulmonar, con N regionales

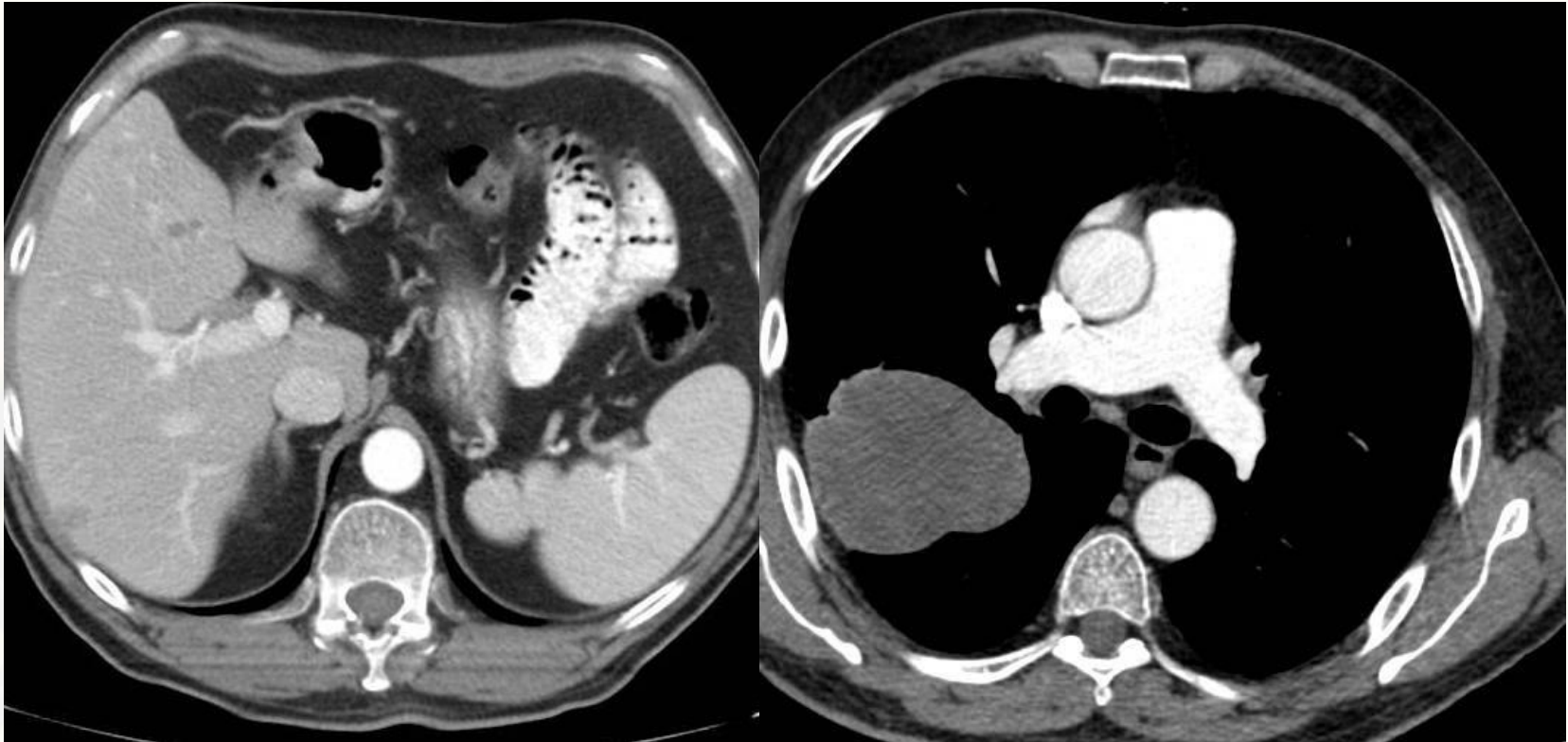


Junio del 2016 – CNMP, histología escamosa

Inicia tratamiento con RT + quimioterapia con Cis + GMZ

Caso Clínico:

Tras 3 ciclos de tratamiento con quimioterapia en TAC de reevaluación se observa progresión con enfermedad hepática:



Cambio de línea de tratamiento a AntiPD1*

Pregunta 5:

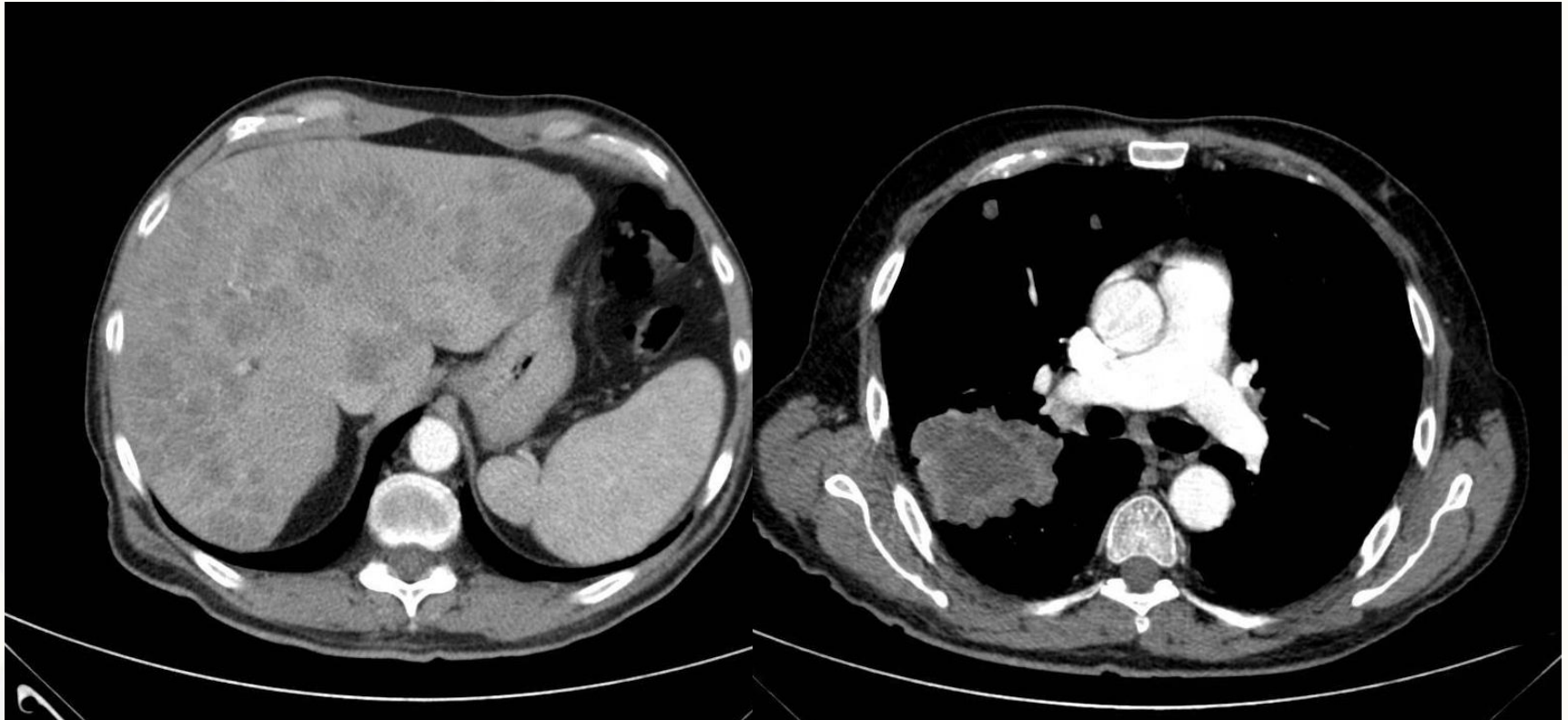
¿Que tasa de supervivencia tienen los pacientes con cáncer no microcitico de pulmón (CNMP) avanzado?

- 1. Entre un 6-11% a 5 años**
- 2. No hay pacientes vivos con CNMP avanzado y metastásis en SNC a los 5 años**
- 3. Más de un 15-20% de forma global**
- 4. Menos de un 5%**

Caso Clínico:

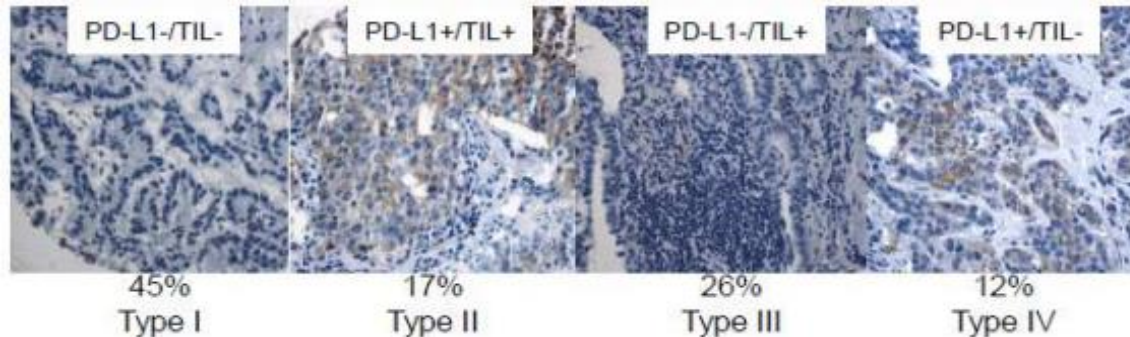
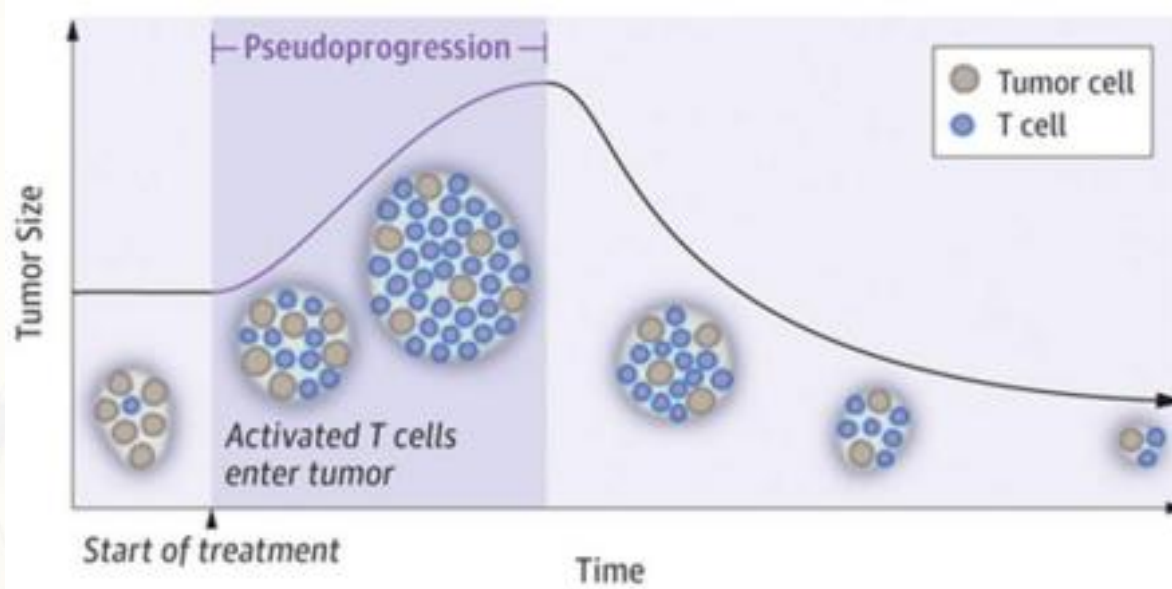
1ª reevaluación de noviembre del 2016

(Gran progresión hepática y aumento de T primario pulmonar)



Asintomático!!!!

Pseudoprogresión como Patrón de Respuesta (inmunoterapia)



Paciente con Melanoma (antiPD1)

A



Baseline

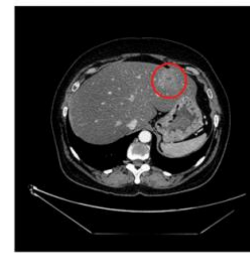
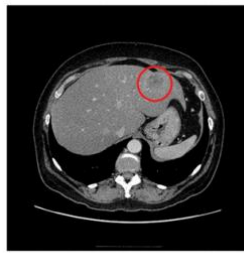
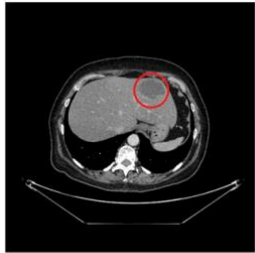


Week 12



Week 24

Week 52



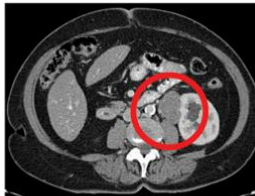
B

Baseline

Week 12

Week 16

Week 154



Pregunta 6:

Entonces, ¿Qué criterios utilizamos para valorar la respuesta de tratamientos oncológicos de los pacientes con cáncer?

- 1. RECIST 1.1, son los mejores y aplicables a todos los tratamientos que reciban los pacientes**
- 2. Depende del tipo de tratamiento, con los TKIs por ejemplo, solo son aplicables los criterios de CHOI**
- 3. RECIST 1.1 y iRECIST en principio, son los más útiles, aplicables a quimioterapia y otros tipos de tratamientos diana, incluyendo inmunoterapia**
- 4. Solo es valorable la verdadera respuesta con un PET TAC como estudio metabólico**

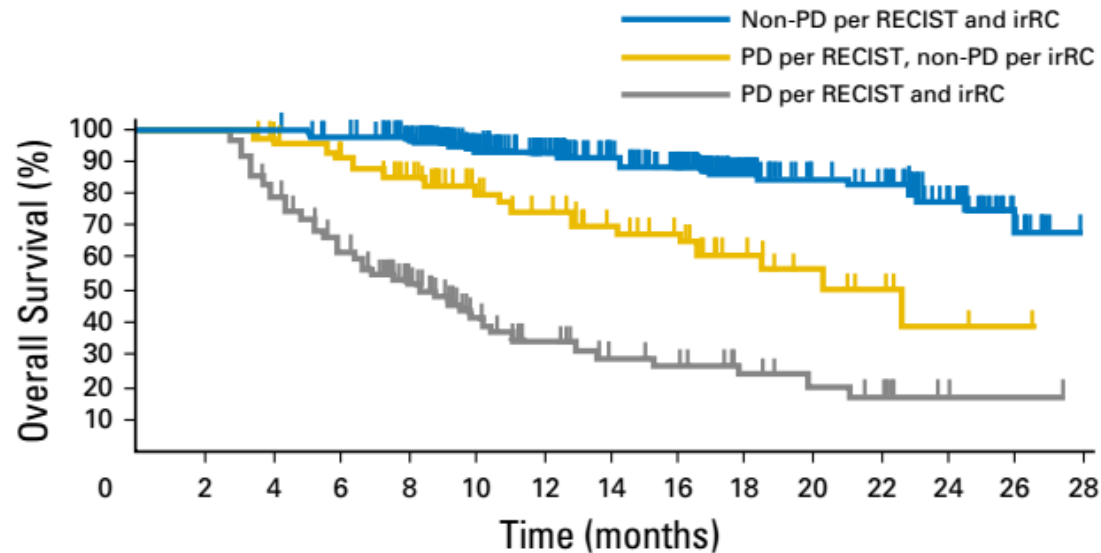
Evaluación de respuesta RECIST - iRECIST

	RECIST 1.1	iRECIST
Definitions of measurable and non-measurable disease; numbers and site of target disease	Measurable lesions are ≥ 10 mm in diameter (≥ 15 mm for nodal lesions); maximum of five lesions (two per organ); all other disease is considered non-target (must be ≥ 10 mm in short axis for nodal disease)	No change from RECIST 1.1; however, new lesions are assessed as per RECIST 1.1 but are recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline)
Complete response, partial response, or stable disease	Cannot have met criteria for progression before complete response, partial response, or stable disease	Can have had iUPD (one or more instances), but not iCPD, before iCR, iPR, or iSD
Confirmation of complete response or partial response	Only required for non-randomised trials	As per RECIST 1.1
Confirmation of stable disease	Not required	As per RECIST 1.1
New lesions	Result in progression; recorded but not measured	Results in iUPD but iCPD is only assigned on the basis of this category if at next assessment additional new lesions appear or an increase in size of new lesions is seen (≥ 5 mm for sum of new lesion target or any increase in new lesion non-target); the appearance of new lesions when none have previously been recorded, can also confirm iCPD
Independent blinded review and central collection of scans	Recommended in some circumstances—eg, in some trials with progression-based endpoints planned for marketing approval	Collection of scans (but not independent review) recommended for all trials
Confirmation of progression	Not required (unless equivocal)	Required
Consideration of clinical status	Not included in assessment	Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD

“i” indicates immune responses assigned using iRECIST. RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. iUPD=unconfirmed progression. iCPD=confirmed progression. iCR=complete response. iPR=partial response. iSD=stable disease.

Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab

F. Stephen Hodi, Wen-Jen Hwu, Richard Kefford, Jeffrey S. Weber, Adil Daud, Omid Hamid, Amita Patnaik, Antoni Ribas, Caroline Robert, Tara C. Gangadhar, Anthony M. Joshua, Peter Hersey, Roxana Dronca, Richard Joseph, Darcy Hille, Dahai Xue, Xiaoyun Nicole Li, S. Peter Kang, Scot Ebbinghaus, Andrea Perrone, and Jedd D. Wolchok



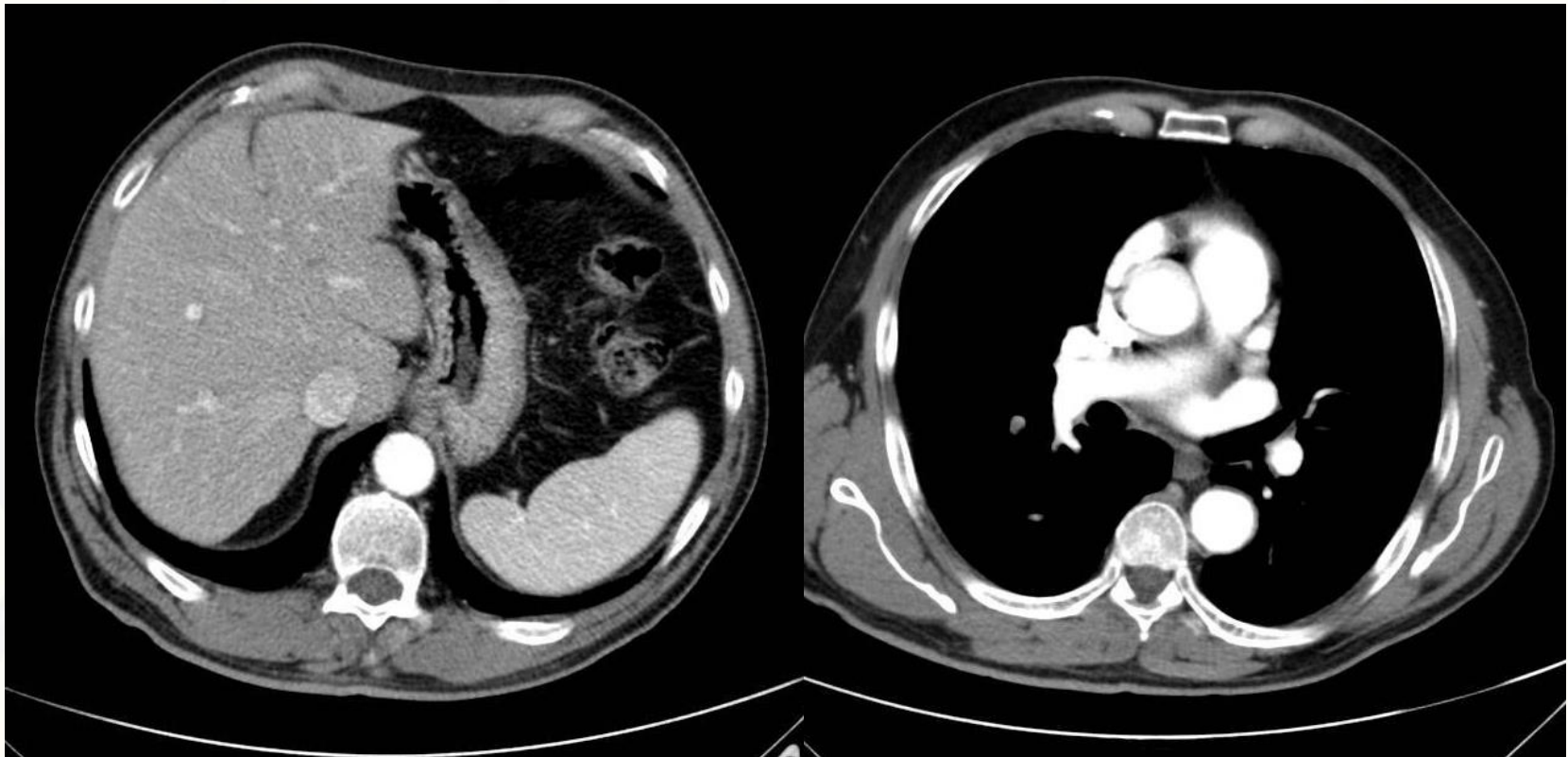
No. at risk

Non-PD per RECIST and irRC	331	331	329	321	301	219	192	159	136	79	60	55	31	8	0
PD per RECIST, non-PD per irRC	84	84	79	71	60	44	37	28	22	13	9	6	3	2	1
PD per RECIST and irRC	177	177	139	109	75	48	33	23	20	15	10	8	1	1	0

Caso Clínico:

Y seguimos con Andrés. Al mes se observaron las mismas lesiones, y continuó clínicamente asintomático...

TAC de control de septiembre del 2019; aún sigue con Nivolumab/2w



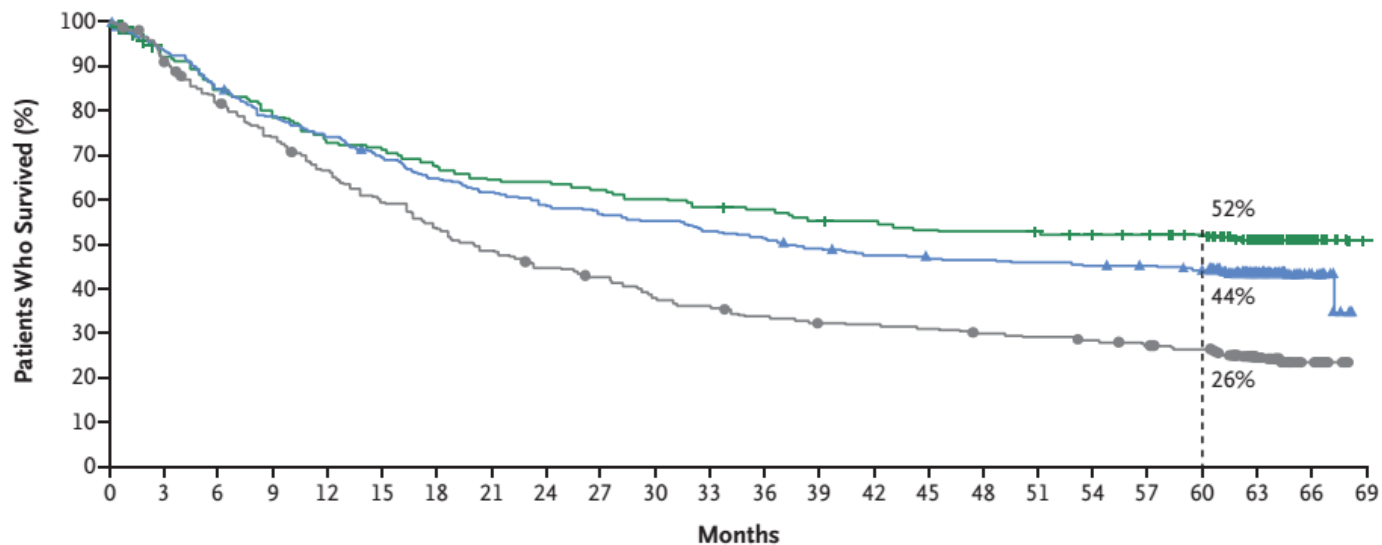


Entonces... si que están cambiando las cosas....

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.-J. Grob, P. Rutkowski, C.D. Lao, C.L. Cowey, D. Schadendorf, J. Wagstaff, R. Dummer, P.F. Ferrucci, M. Smylie, D. Hogg, A. Hill, I. Márquez-Rodas, J. Haanen, M. Guidoboni, M. Maio, P. Schöffski, M.S. Carlino, C. Lebbé, G. McArthur, P.A. Ascierto, G.A. Daniels, G.V. Long, L. Bastholt, J.I. Rizzo, A. Balogh, A. Moshyk, F.S. Hodi, and J.D. Wolchok

A Overall Survival



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

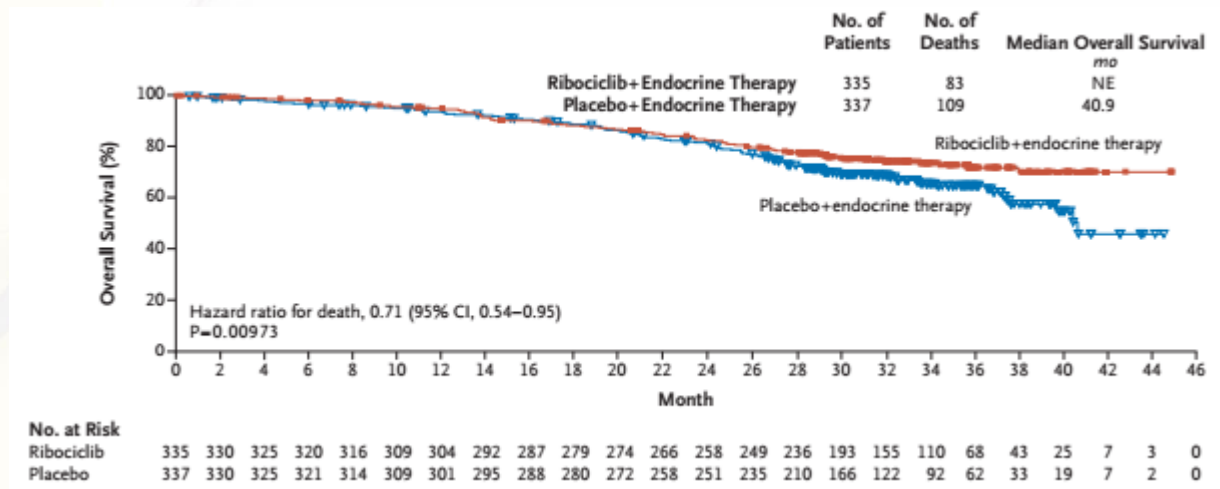
ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2019

VOL. 381 NO. 4

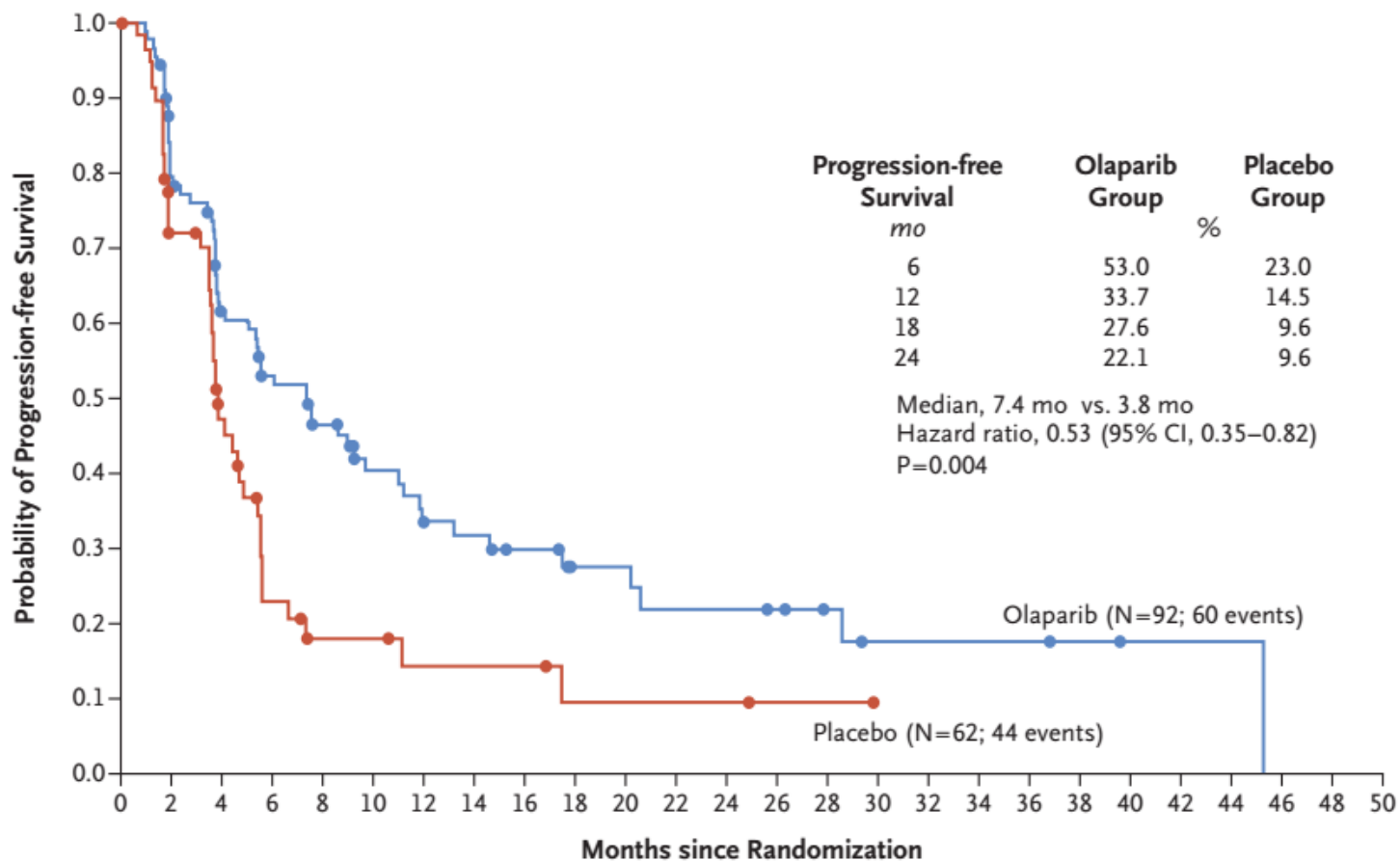
Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer

S.-A. Im, Y.-S. Lu, A. Bardia, N. Harbeck, M. Colleoni, F. Franke, L. Chow, J. Sohn, K.-S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva-Vazquez, K.-H. Jung, A. Chakravartty, G. Hughes, I. Gounaris, K. Rodriguez-Lorenc, T. Taran, S. Hurvitz, and D. Tripathy



Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

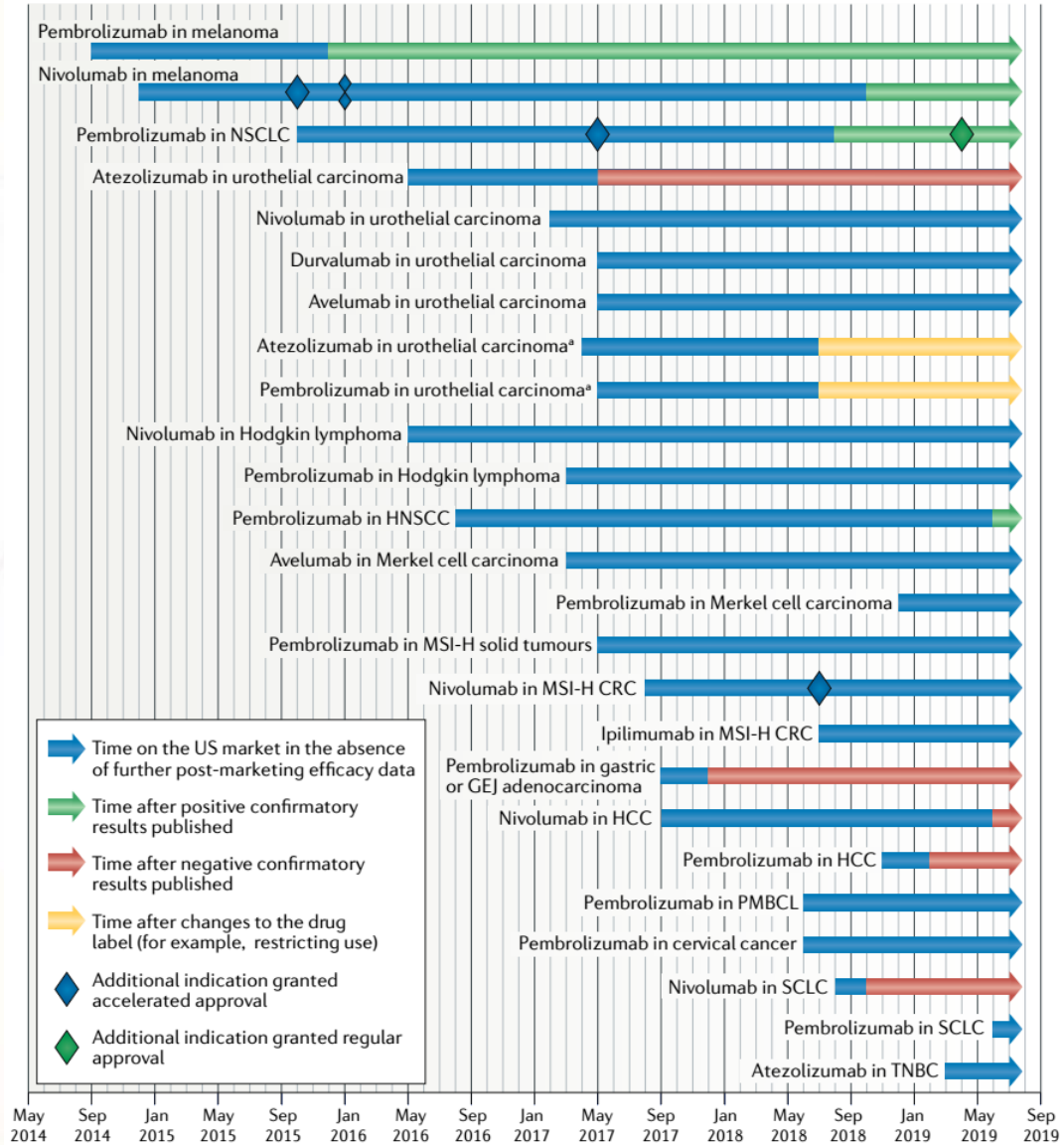
A Progression-free Survival



No. at Risk

Olaparib	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
Placebo	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0								

Desarrollo de terapia antiCTL4 – anti PD1 y PDL1 en los últimos años



Pregunta 7:

¿Es un ensayo clínico la mejor opción para un paciente con enfermedad metastásica hoy por hoy en oncología?

1. **Sí, independiente de su situación clínica y oncológica**
2. **Sí, sobre todo en patologías huérfanas, cuando los tratamientos estándar solo obtienen resultados modestos**
3. **No, ante la evidencia científica de más muertes, sobre todo en fases III de patologías menos prevalentes**
4. **Todas las anteriores son incorrectas**

Phase I trials as valid therapeutic options for patients with cancer

Jacob J. Adashek , Patricia M. LoRusso, David S. Hong and Razelle Kurzrock 

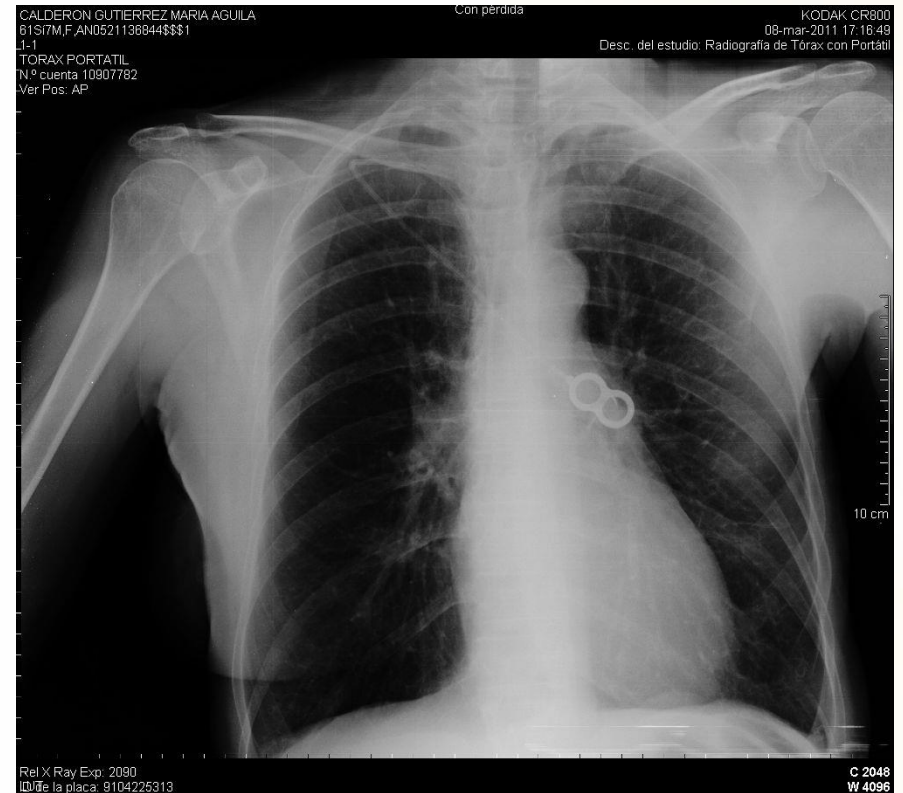
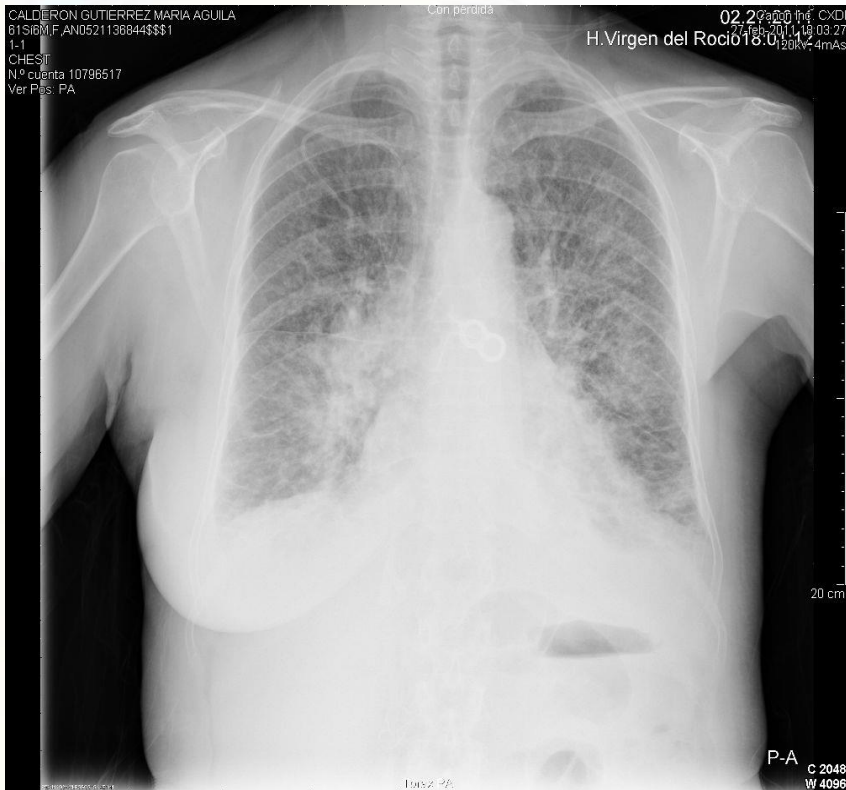
Series	Period covered	Trials included (n)	Patients (n)	Agents tested (n)	ORR	Grade 5 AEs at least possibly related to drug	Ref.
Estey et al. (1986)	1974–1982	187	NR	54	4.2%	NR	13
Decoster et al. (1990)	1972–1987	211	6,639	87	4.5%	0.5%	14
Horstmann et al. (2005)	1991–2002	460	11,935	NR	10.6%	0.49%;	15
Roberts et al. (2004)	1991–2002	213	6,474	149	3.8%	0.54%	16
Schwaederle et al. (2016)	2011–2013	Biomarker-driven trials of targeted agents: 57	Biomarker-driven trials: 2,655	NR	31.1% (42% in the case of genomic biomarkers)	1.9%	17
		Non-biomarker-driven trials of targeted agents: n = 177	Non-biomarker-driven trials: n = 10,548		5.1%	NR	
		Non-biomarker-driven trials of cytotoxic agents: n = 116			Non-biomarker-driven trials of cytotoxic agents: 4.7%	Non-biomarker-driven trials of cytotoxic agents: 2.2%	
Waligora et al. (2018)	2004–2015	170	4,604	NR	10.29%	2.09%	18
Chakiba et al. (2018)	2014–2015	224	NR	224	19.8%	NR	19

Pregunta 8:

¿Tenemos nuevas toxicidades?

- 1. No. Las toxicidades siguen siendo las mismas. La quimioterapia, y otros tratamientos diana comparten toxicidades**
- 2. Sí, con los TKIs y anti antigénicos el mal control de TA y hemorragias son frecuentes**
- 3. Sí, con la inmunoterapia el riesgo de neutropenia es alto**
- 4. Sí, aunque con los nuevos fármacos los efectos adversos son menos severos**

Nuevas toxicidades:



Infiltrado pulmonar en el contexto de neutropenia (ICC por antraciclinas)

Toxicidad más relevante con TKIs + inmunoterapia



Rash cutáneo

Muy frecuente en el tratamiento con todos los TKIs
Tratamiento habitual en consulta



Toxicidad pulmonar (neumonitis)

Menos frecuente en el tratamiento con TKIs
> Porcentaje de casos descritos con inmunoterapia



Toxicidad gastrointestinal

Frecuente en el tratamiento con todos los TKIs
> Porcentaje con TKIs (CNMP) y antiCTLA4



Toxicidad hepática

Menos frecuente
> Porcentaje con TKIs, inmunoterapia

Toxicidad más relevante con TKIs + inmunoterapia



Endocrino

Alteraciones de la glándula tiroides, hipotiroidismo
Pan hipopituitarismo

Pregunta 9:

¿Qué paciente oncológico debería entrar en UCI ante una complicación por su tratamiento, o problema asociado a su tumor?

1. Varón de 28 años con diagnóstico de TGNS en tratamiento con quimioterapia según BEP. Se trata de un paciente con M1 pulmonares bilaterales
2. Paciente de 70 años operado de CCR, estadio pT3, pN1, R0, en tratamiento con quimioterapia adyuvante según XELOX
3. Paciente de 52 años con CO más implantes peritoneales en tratamiento de inducción con CBDCA + Taxol, BRCAM
4. Paciente de 48 años con CM metastásico, con afectación ósea, sin afectación visceral, RH positivos, HER2 negativo
5. Depende de quien este de guardia en UCI....

Mensajes a casa:

- 1. Cáncer no = muerte**
- 2. Los pacientes oncológicos son de manejo multidisciplinar y estamos todos implicados**
- 3. La medicina personalizada en oncología esta cambiando el pronóstico de supervivencia a un subgrupo de pacientes aún por definir (biomarcadores)***
- 4. Tenemos que estar preparados para nuevas toxicidades, y los oncólogos médicos necesitamos de vuestra ayuda**
- 5. La investigación traslacional es clave, y el futuro a corto y mediano plazo de la oncología médica**