

Carcinomas de cabeza y cuello

1. 2/3 son localmente avanzados con supervivencia a 5ª menor de 40%.
2. Para mejorar los desenlaces se exploran terapias multimodales.
3. La quimioterapia neoadyuvante no aumenta la OS, pero si aumenta la preservación de órgano.
4. La combinación de Cisplatino + FU incrementa la OS en 5%.
5. La quimiorradioterapia se convierte en estándar, PORT, para preservación de órgano y en enfermedad localmente avanzado.
6. La morbilidad de la quimiorradioterapia es mórbida, no se evitan metástasis a distancia y ...
7. La expresión de EGFR está activada en 80%, sobre-expresada en 12% y mutada en 5%.
8. Se explora Radioterapia + Cetuximab: se mejora la recurrencia local, la OS y menos toxicidad.
9. Quimioterapia neoadyuvante de nueva generación. Quimioterapia de inducción con TPF. Con incremento en la OS y aumenta la preservación de órgano (al comparar con PF).
10. Metaanálisis demuestra que la QT con TPF incrementa la OS en 7.4%.
11. Ni CetuxiRT ni NeoTPF seguido por RT se han comparado con quimiorradioterapia convencional.
12. TREMPLIN es el estándar (TPF x3, seguido por radioterapia + cetuximab) en preservación de órgano
 - a. Estudio en 85% de preservación órgano
 - b. Menos tóxica
13. Quimiorradioterapia concomitante tiene muertes tóxicas.
14. En enfermedad irreseccable
 - a. Panitumumab no he entrado a cabeza y cuello.
 - b. Pacientes irreseccables con inducción
 - i. Resultados subóptimos con QTRT (menos de 50% a 5ª).
 - ii. Cuatro estudios
 1. PARADIGM (QT inducción seguido por QTRT vs QTRT). Problemas de reclutamiento. Es un estudio negativo por pobre reclutamiento. Supervivencias en los dos brazos mucho mejor que lo esperable. Posible por tumores orofaríngeos 60% y muchos ECOG 0.
 2. DeCIDE (QT inducción seguido por QTRT VS QTRT). Pobre reclutamiento. Excelente supervivencia en ambas ramas (OS a 5ª de 70's vs los 50 esperados). También negativo. Orofarínge 60%, ECOG 0: 80%.
 3. Español (QT de inducción seguido por QTRT). El 80% tenían ECOG1, estadio IV 90's%. Mucha pérdida de pacientes en la inducción (no uso de factores). En pacientes con QT neoadyuvante que lograron recibir la QTRT tuvieron evidencia de mejoría...
 4. Italiano: Es un estudio que sale positivo para la QT de inducción seguido por QTRT. El brazo control tiene OS

a 5ª de 35-40%. Por eso salió positivo. En Italia los pacientes son similares a los Españoles.

15. Los tumores orofaríngeos HPV+ son diferentes: menos mutación del p53, menos importancia del EGFR. Son más jóvenes, y sanos, tienen menor carga tumoral, con aumento importante. Tienen una supervivencia muy superior (85% a mediano plazo), y tiene menos segundos tumores.

Modelos de resistencia en pacientes con cáncer del pulmón de células no pequeñas

16. Se ha aumentado la OS y la ORR en pacientes con enfermedad en NSCLC con drivers

17. EGFR, y sus tipos de mutación

- a. Del Exon 19, Mutaciones puntuales en exón 21. Resistencia T790M
- b. Inhibidor aumenta la ORR con TKI
- c. OS de 2 años con TKI cuando hay mEGFR.
- d. Tratar con TKI en segunda línea, es igual a recibirlo en primera línea.
- e. Erlotinib, Gefitinib y Afatinib están aprobados en Europa para primera línea.
- f. La causa más frecuente de resistencia es la T790M (50%), seguido por amplificación de MEK, cambios a SCLC, mutación al BRAF o mutación del PIK3Ca.
- g. Hay que hacer rebiopsias para establecer el tipo de resistencia.
- h. Se puede hacer una intensificación con Cetuximab. En caso de SCLC, tratar con quimioterapia. Si es con MET, ensayo clínica. O inhibición selectiva de las mutaciones.
- i. La T790M aumenta la afinidad del EGFR por el ATP, reactivándola.
- j. Hay TK inhibidores selectivos de la T790M (algunos aprobados en fast track por la FDA). No inhiben los Wild Types.
- k. El AZD fue presentado en ASCO, inhibidor de T790M, estudio fase 1 con selección molecular. Las toxicidades, del AZD no tienen diarrea, ni rash. Se toleran muy bien. Excelente respuesta 64%. Ya se obtienen respuestas con 20 mg. Los pacientes que no tienen la mutación T790M sólo respuesta del 20%.
- l. Otros inhibidores al CO y HMB parecen funcionar.
- m. Intensificación del EGFR con Afatinib + Cetuximab en pacientes con T790M con ORR de 30% (menos interesantes que los inhibidores de tercera línea).
- n. Amplificación de MET es otro mecanismo de resistencia del EGFR.
- o. Se presenta Cabozantinib + Erlotinib más allá de progresión, con sólo 3 respuesta, mucha diarrea.
- p. Inhibición del Hsp90 se ha explorado en Auy-922 que muestra un índice de respuesta del 20%.
- q. IMPRESS continuación de Gefitinib + CT vs CT más allá a la progresión. El resultado es negativo. No incremento el PFS al mantener el inhibidor.
- r. LUX-Lung5: Continuación de Afatinib + CT vs CT luego de progresión. Es positivo.

18. Translocación del ALK

- a. Biología de la ALK
- b. Diagnosticable con FISH
- c. Funciona en 2nda línea mejor que QT con tratamiento con Crizotinib
- d. Las mutaciones de resistencia al ALK confieren resistencia al Crizotinib.
- e. Estas mutaciones son de crecimiento más agresivo (a diferencia de la T790M en EGFR que es más indolente).
- f. Hay una nueva generación de inhibición de ALK en fase 1 de desarrollo. Índice de respuesta del 50% para pacientes que progresan en Crizotinib.
- g. Cuando los inhibidores ALK de segunda generación en primera línea tienen una tasa de respuesta a 100%, con supervivencia libre de progresión mejor que con Crizotinib.
- h. Alectinib rescata pacientes que fueron progresaron con Crizotinib, Ceritinib.
- i. Actualmente, Crizotinib en primera línea PFS de 11m, segunda línea con 7 meses.
- j. Será que es mejor arrancar con el inhibidor de segunda generación, que tiene tan buen perfil.

Visión molecular en SCLC

19. Generalidades del SCLC

20. Tienen una alta tasa de mutaciones

- a. G-T transversiones por tabaco
- b. No se ha estudiado con la misma vehemencia el SCLC.
- c. Muchas mutaciones en TSG
 - i. P53, RB, PTEN
- d. Myc y FGFR
- e. PI3k, NOTCH, HDAC, SOX.
- f. En un modelo murino se sugiere que el factor determinante para la oncogénesis de los SCLC (pérdida de 2 TSG, como el p53 y PTEN).
- g. No hay tratamientos para pérdida de TSG.
- h. Faltan estudios moleculares.
- i. Sunitinib podría tener actividad en SCLC
- j. Pazopanib también podría tener actividad en SCLC con un ORR del 21%.
- k. Por proteómica se ha visto que los SCLC tienen alta expresión de moléculas asociadas a la apoptosis (PARP, Aurora Kinasa, Bcl2)
- l. Modelos preclínicos muestran que hay sobre-expresión de PARP. Algunas respuestas con Veliparib. No son combinables con la quimioterapia por toxicidad hematológica.
- m. Inhibidor de Aurora Kinasa (Alisertib) obtiene 20% de ORR en Cisplatino refractario SCLC
- n. Los ABT-263 (bcl2) no funciona, pero parece que el sirolimus si funciona.

- o. FGFR amplificado en SCLC. El compuesto AZD hay respuesta (pero no en SCLC).
- p. Vismodegib fue negativo en SCLC.
- q. Immune Checkpoints
- r. Ipi seguido por Carbo/Paclitaxel aumenta el PFS.
- s. En ESMO Ipi + Carbo / Etopósido: alto grado de toxicidades grado 2, y mucha toxicad inmunológica.
- t. Ipi es promisorio.
- u. MET sobre-expresada correlaciona con buen pronóstico en estos pacientes. Los inhibidores de MET están en investigación.

Inmunoterapia en tumores sólidos

21. Historia: regresión tumoral, modulación con citokinas, inmunosupresión les iba peor en melanoma, desarrollo de vitíligo les va mejor.