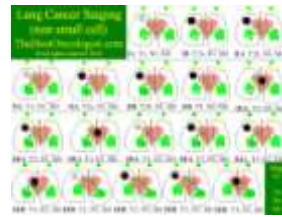


TRACTAMENT DEL CÀNCER DE PULMÓ



II Curs d'Oncologia
Acadèmia de Ciències mèdiques.
Filial del Garraf
28 de Març de 2014

Clasificació anatòmica TNM (7th ed IASCL 2009)



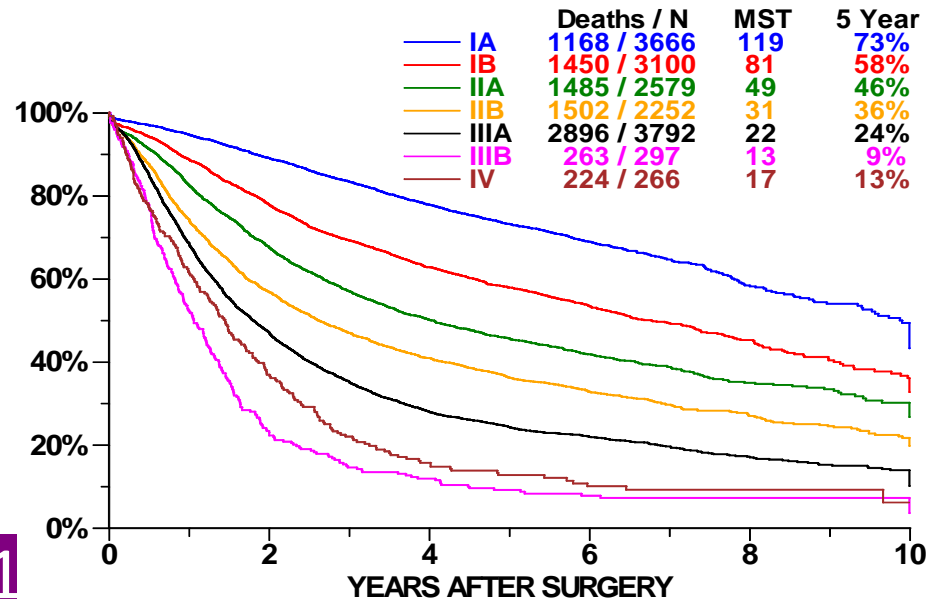
TX	Positive cytology only
T1	≤3 cm
T1a	≤2 cm
T1b	>2-3 cm
T2	Main bronchus ≥2 cm from carina, invades visceral pleura, partial atelectasis
T2a	>3-5 cm
T2b	>5 cm-7 cm,
T3	>7 cm; chest wall, diaphragm, pericardium, mediastinal pleura, main bronchus <2 cm from carina, total atelectasis, separate nodule(s) in same lobe
T4	Mediastinum, heart, great vessels, carina, trachea, oesophagus, vertebra; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N1	Ipsilateral peribronchial, ipsilateral hilar
N2	Subcarinal, ipsilateral mediastinal
N3	Contralateral mediastinal or hilar, scalene or supraclavicular
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contra-lateral lobe; pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

L'extensió de la malaltia és el principal determinant de:

- Opcions de tractament
- Expectatives del tractament
- Possibilitat de curació → Cirugia, QTRT

Supervivència després de cirugia segons pTNM

pTNM 7th Edition

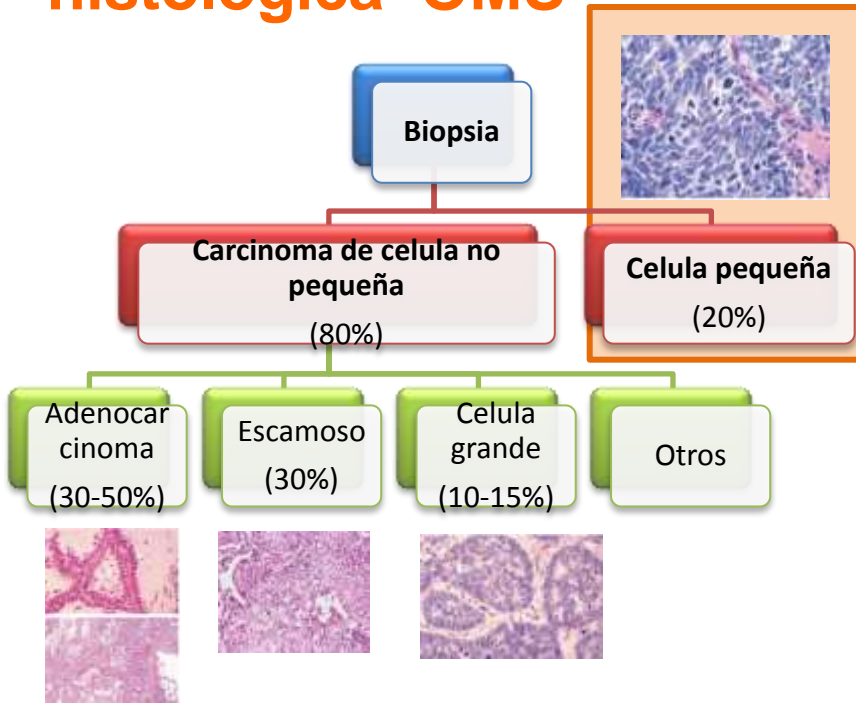


	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIA		
T2a	IB	IIA		
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB			
T4	IIIA	IIIA	IIIB	

M1

From: Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

Clasificación histológica OMS



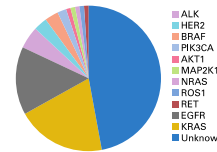
OPCIONES TERAPÈUTIQUES

Cirurgia → **OPCIÓ CURATIVA** en CNCP localitzat
 Radioteràpia combinada amb Quimioteràpia → **possibilitat curativa**
 Radioteràpia
 Quimioteràpia
 Teràpies diana en base a classificació mol.lecular
 Tractament de suport

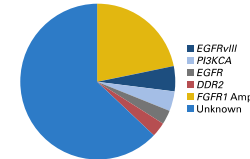
Clasificación molecular

- Mutacions en vies de transducció de senyals cel·lulars (l·ligands, receptors i vies intracel·lulars) en subgrups de CNCP
- Mecanismes de sensibilitat a fàrmacs

Adenocarcinoma



Escamoso



TRACTAMENT DE CÀNCER DE PULMÓ depèn de:

- Classificació anatòmica TNM 7th edition
- Classificació histològica OMS → CNCP / CSCP
- Classificació mol.lecular (mutacions genètiques)
- Altres: estat de salut del pacient i comorbilitats, edat, funció pulmonar, tabaquisme (evolució).

**MALALTIA AVANÇADA
ESTADI IV**

OBJECTIUS:
 - Qualitat de vida
 - Control de símptomes
 . Supervivència

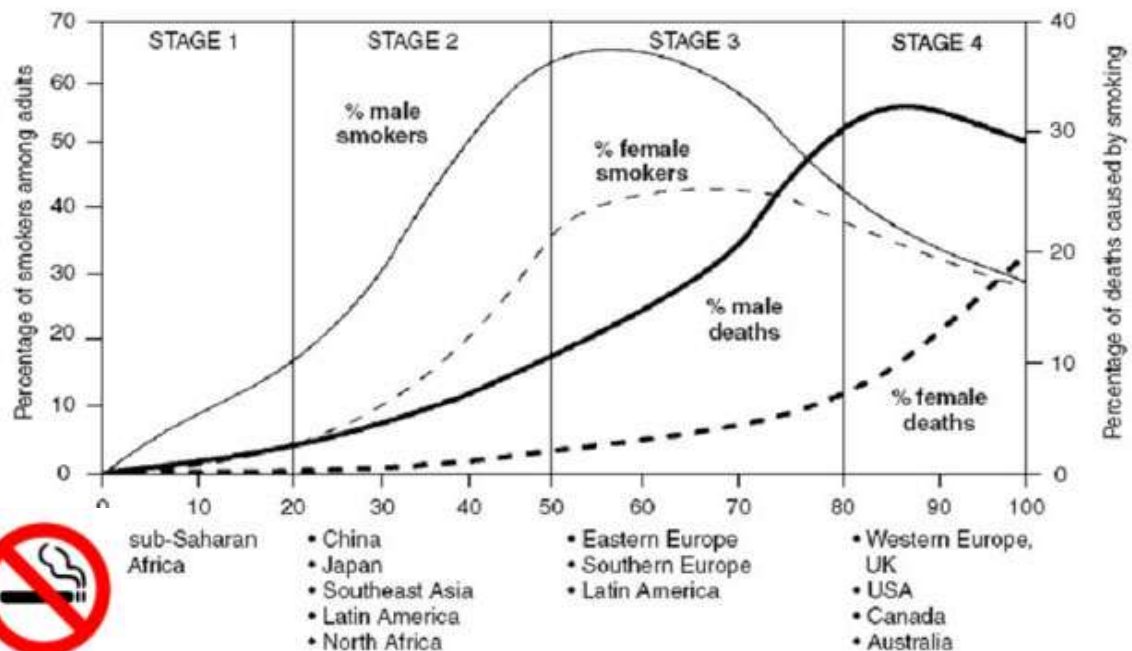
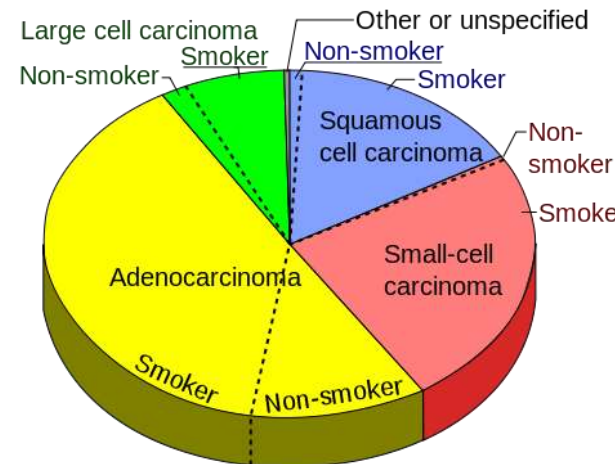
Sempre que es pugui, tots els pacients com a potencials candidats a assaigs clínics que avaluin noves formes de tractament.

TRACTAMENT CÀNCER DE PULMÓ:

Decisions en base a:

- Clasificación histológica
- Clasificación molecular
- TNM "anatómica"

Però també: estat de salut i comorbilitats, edat, funció pulmonar i **tabaquisme** → estudis demostren que els pacients que deixen de fumar després del diagnòstic de CP tenen millors resultats.



Modelo descriptivo de la epidemia global de tabaquismo en países desarrollados Lopez, AD. et al. Tob Control; 3:242 1994

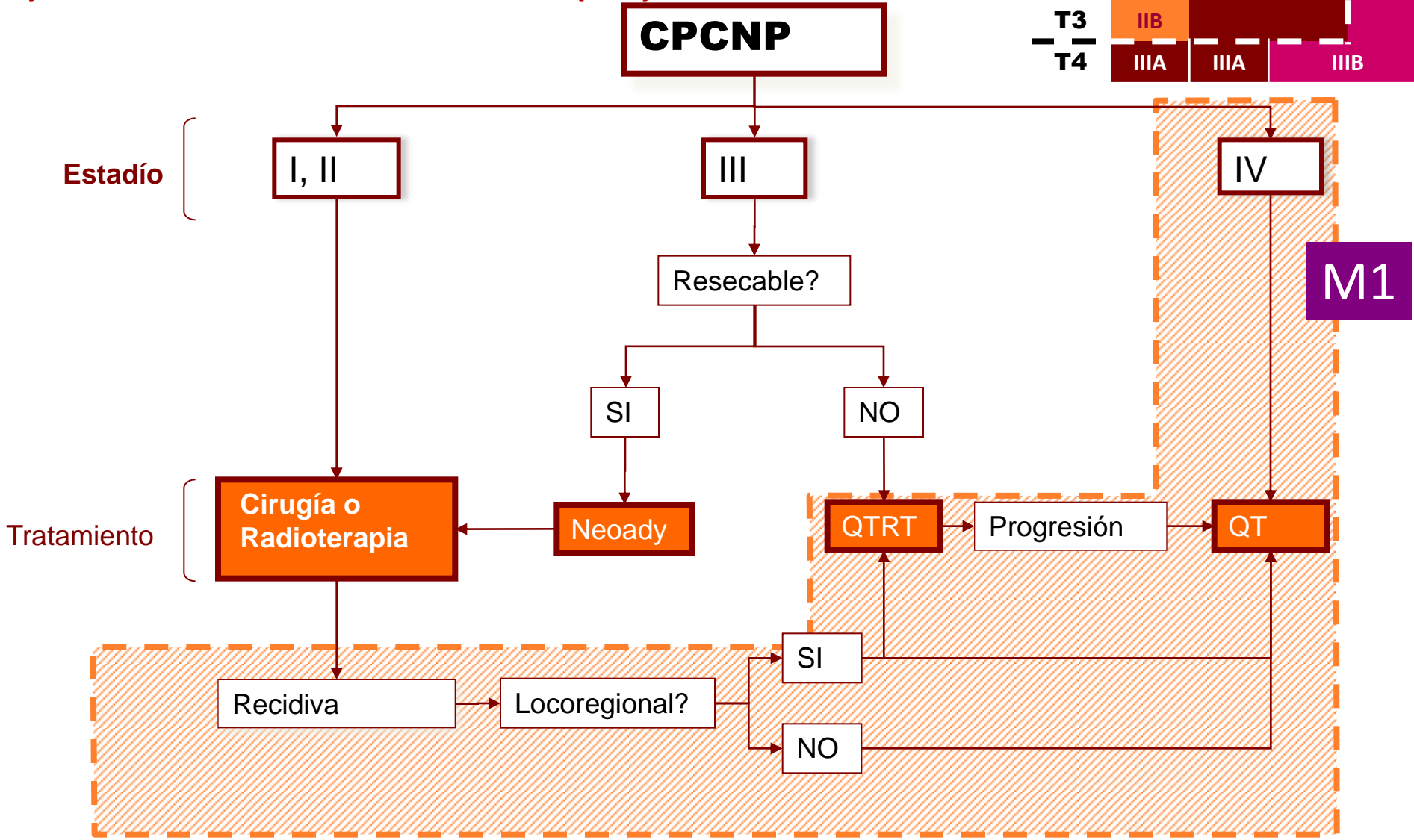
La epidemia española de tabaquismo se encuentra en el inicio de la fase 4:

- Descenso de % de fumadores y de incidencia de CP en hombres
- Tendencia a la igualdad en % de fumadores en ambos sexos.
- Rápido incremento de la incidencia en mujeres, aunque su pico máximo previsto es menor.

CPNCP CARCINOMA DE PULMÓ DE CÈL.LULA NO PETITA

- 1) CPNCP 1.1 localizado o 1.2 localmente avanzado
- 2) CPNCP enfermedad avanzada (M1)

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA		
T2b	IIA	IIB		
T3	IIB			
T4	IIIA	IIIA		



CIRUGIA

Tratamiento estándar en enfermedad localizada
Cirugía en Estadios I,II y III resecable SG a 5 a: 40-70 %
50% recaee



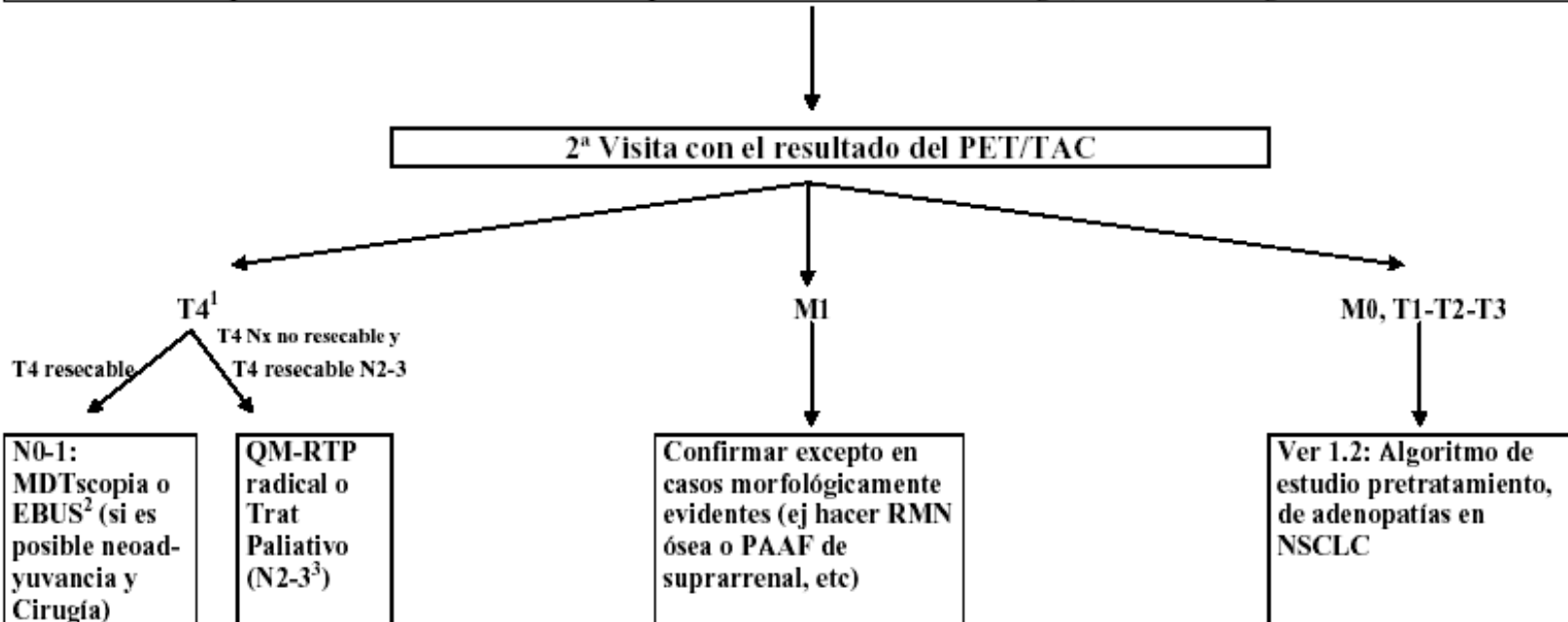
EQUIP MULTIDISCIPLINAR: pneumologia, patòleg, radiòleg, especialista de medicina nuclear, cirurgia toràcica i oncologia mèdica i radioteràpica així com el paper d'un infermer/a gestor/a de casos

1.1 CP altamente sospechoso (o confirmado) con posibilidad de tratamiento radical

1ª Visita. Pruebas a solicitar:

- PET/TAC (en los pacientes con atelectasia pedir hacer el PET con protocolo de “planificación para posible RTP”)
- PFR con difusión
- RMN cerebral (no si se sabe que es un escamoso y se prevé T1N0)
- Bcp si no está hecha

PAAF en tumores periféricos (no necesario en tumore periféricos con indicación de cirugía, salvo dudas diagnósticas)



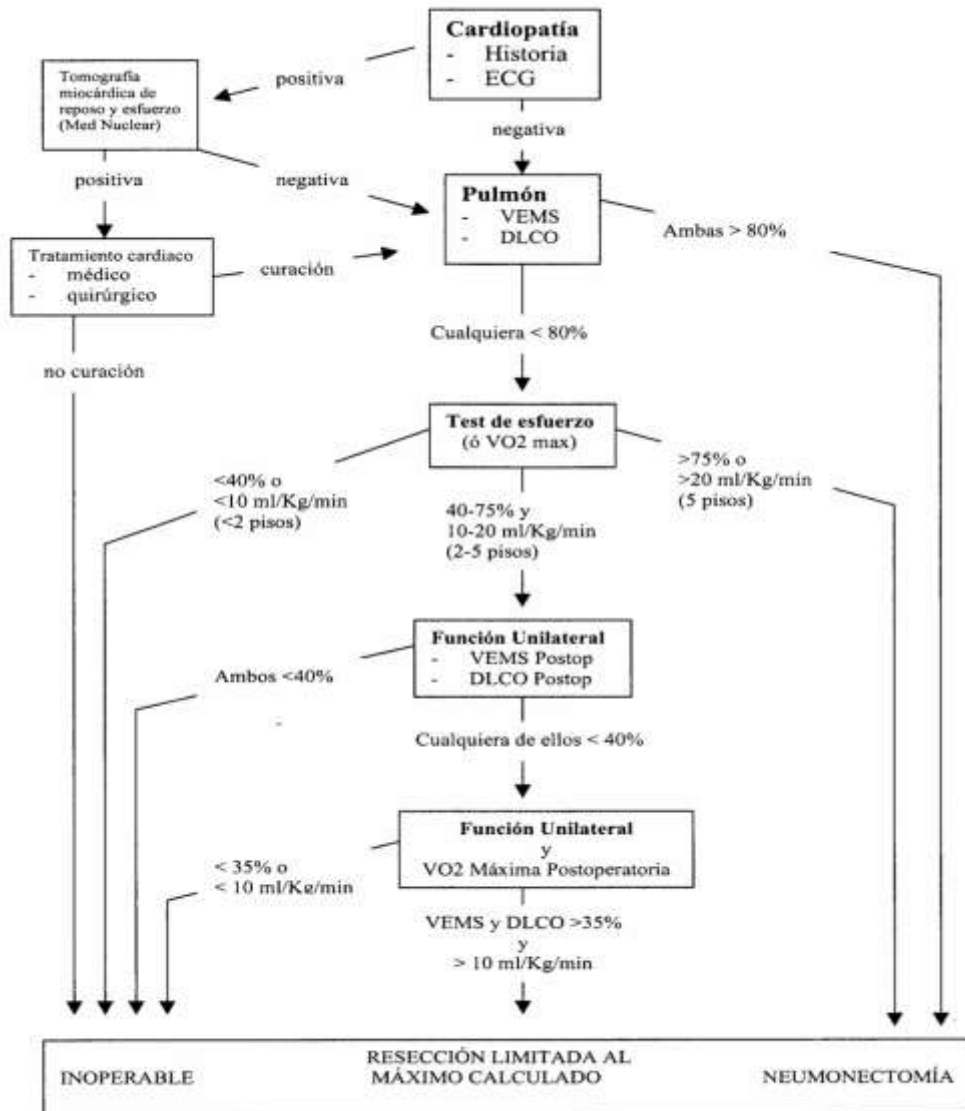
CIRUGIA

Irresecabilidad (TNM: TUMOR)

Operabilidad (PACIENT)

Invasión del mediastino
Síndrome de vena cava superior
Invasión esofágica
Invasión intrapericárdica de venas y arterias pulmonares
Invasión de la arteria pulmonar común
Invasión de la aorta
Invasión cardíaca
Afectación del nervio recurrente
Afectación del nervio frénico asociada a la invasión masiva del mediastino
Invasión de la vía aérea
Invasión traqueal extensa
Invasión de la carina asociada a la afectación ganglionar
Invasión de serosas
Derrame pleural maligno
Derrame pericárdico maligno
Otras situaciones
Ej.: Invasión de cuerpos vertebrales, M1 únicas, se considerarán de forma individual en el marco del Comité de Tumores (Ver anexo correspondiente)

ALGORITMO PARA DETERMINAR LA OPERABILIDAD EN CÁNCER DE PULMÓN^{1,2}



¹ Dr Martínez Ballarín (UFP)

² Modificado de Bolliger C T et al.: Curr Opin Pulm Med 11:301—306 (2005).

Ressecció completa pN Re-Estadificació post-cirurgia

Estadificació ganglionar pre-cirurgia (TNM: NODES)

EXTENSIÓN DE LA LINFADENECTOMIA INTRAOPERATORIA

Para realizar la disección mediastínica lobar específica, se requerirá la presencia de al menos TRES ganglios intrapulmonares e hiliares (estaciones 10, 11, 12), que se localizan asociados a la pieza quirúrgica y TRES de las estaciones ganglionares mediastínicas específicas, siendo el territorio subcarinal 7 obligatoria en todas y las otras 2 procedentes de:

Lóbulo Superior Derecho y Lóbulo Medio:

Ganglios paratraqueales superiores: 4Rs

Ganglios paratraqueales inferiores: 4Ri

Ganglios prevasculares o retrotraqueales: 3a, 3p.

Lóbulo Inferior Derecho:

Ganglios Paratraqueales inferiores: 4R.

Ganglios Paraesofágicos: 8

Ganglios del Ligamento Pulmonar: 9R.

Lóbulo Superior Izquierdo:

Ganglios Paraórticos (6) ó Ganglios prevasculares o retrotraqueales (3a, 3p)

Ganglios de la Ventana Aorto-pulmonar: 5

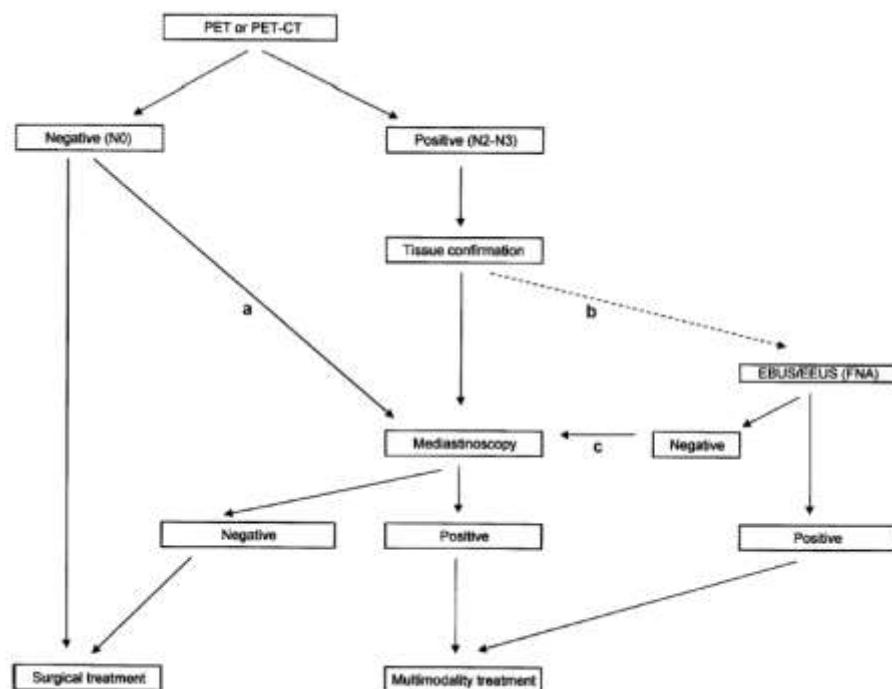
Ganglios paratraqueales izquierdos: 4L

Lóbulo Inferior Izquierdo:

Ganglios Paraesofágicos: 8

Ganglios del Ligamento Pulmonar: 9L.

CIRUGIA



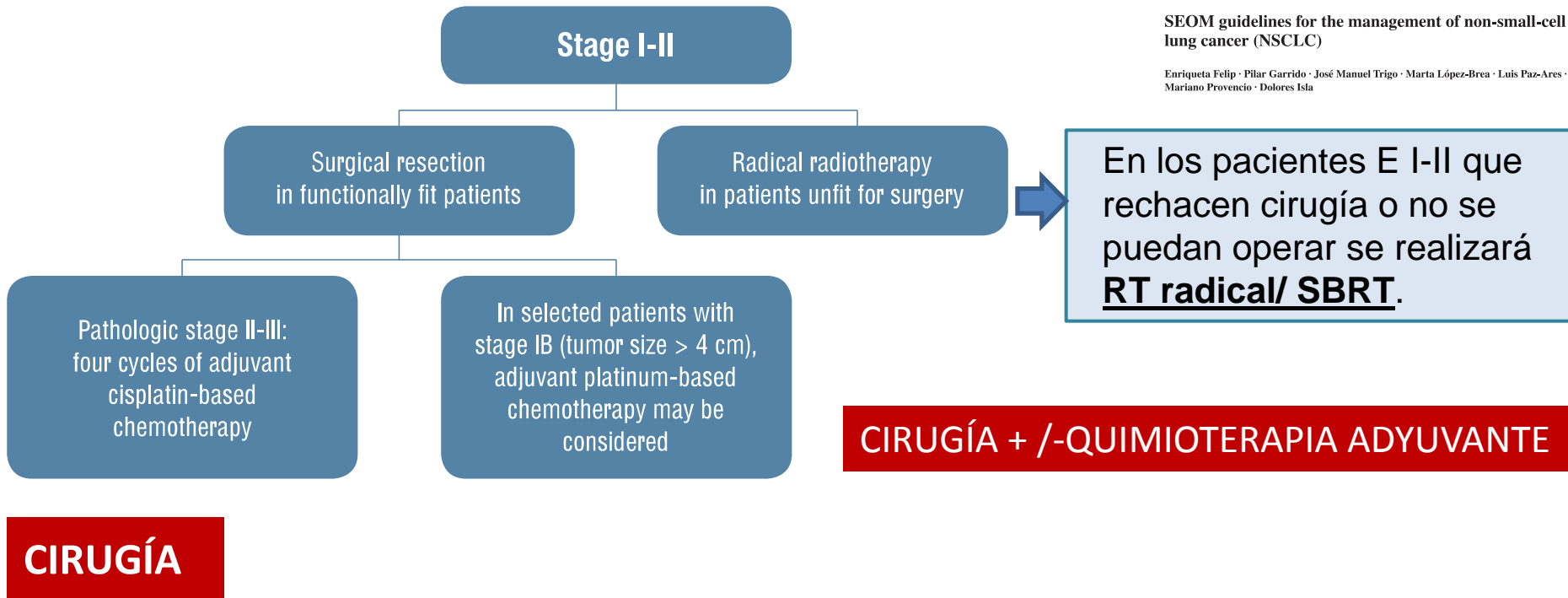
- Para R0 no debe haber extensión extracapsular del tumor en los ganglios extirpados separadamente⁹
- El ganglio mediastínico más alto que se ha extirpado debe ser negativo (en caso contrario se estadiará Rx).

- a : In central tumors, tumors with low FDG uptake, tumors with LNs $\geq 1,6$ cm and/or PET N1 disease invasive staging remains indicated
- b : Endoscopic techniques are minimally invasive and can be the first choice
- c : Due to its higher NPV mediastinoscopy remains indicated

QTRT → Cirugia

Cirurgia → Reestadificació → QT/RT

1.1 CPNCP LOCALIZADO Estadios I-II



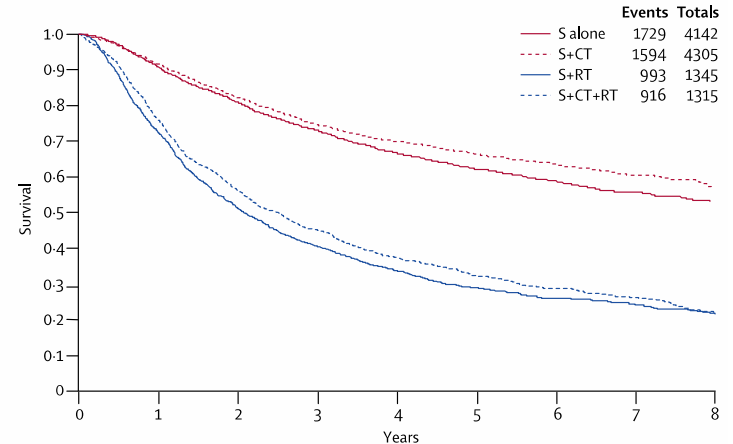
GUIDELINES CIRUGÍA

- **ESMO 2010** For healthy patients with stage I–II lobectomy represents the treatment of choice [I, A].
- **NCCN v.2.2010** Anatomic pulmonary resection is preferred for the majority of patients with non-small cell lung cancer.
- **SEPAR 2010** En pacientes con tumores en estadio I o II y que pueden tolerar una resección pulmonar el procedimiento mínimo recomendado es la lobectomía.

CPNCP LOCALIZADO o LOCALMENTE AVANZADO

Quimioterapia adyuvante

- No beneficio en estadio IA
- Controvertido en IB (Tx > 4cm)
- Estadios II y III: beneficio supervivencia a 5 a: 5-8 %
- ESQUEMA: Cisplatino / Carboplatino + Vinorelbina / 3 semanas x 4 ciclos



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8
S alone	4142	3648	3102	2584	2083	1601	841	407	148
S+CT	4305	3809	3261	2746	2278	1785	936	473	165
S+RT	1345	956	660	503	376	282	202	141	85
S+CT+RT	1315	977	711	532	385	279	203	143	84

Meta-análisis NSCLCCG 2010

Arriagada, N Engl J Med 2004; Pignon (LACE), J Clon Oncol 2008

- ➔ Beneficio de la quimioterapia adyuvante: HR 0.86, 95% CI 0.81–0.92, p<0.0001
- ➔ Aumento absoluto de supervivencia a 5 años del 60% al 64% en II y III.

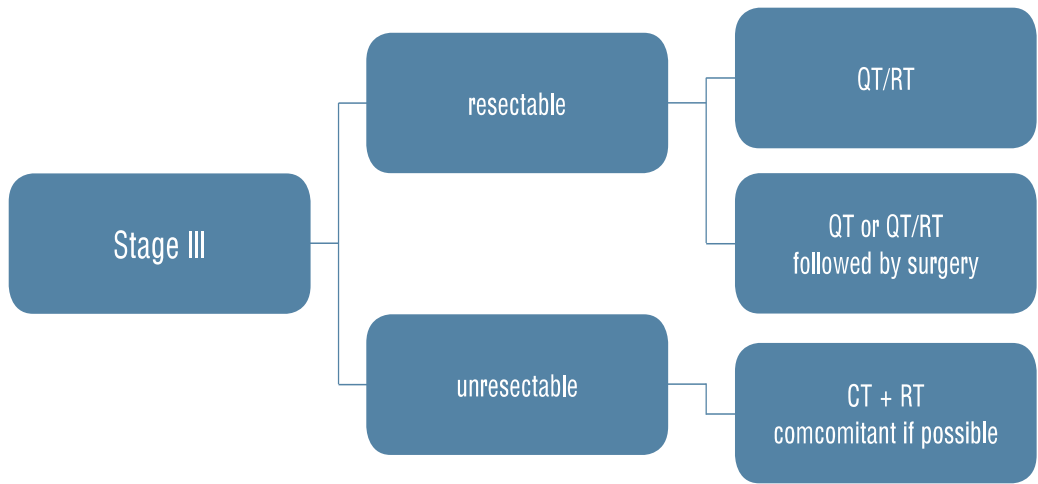
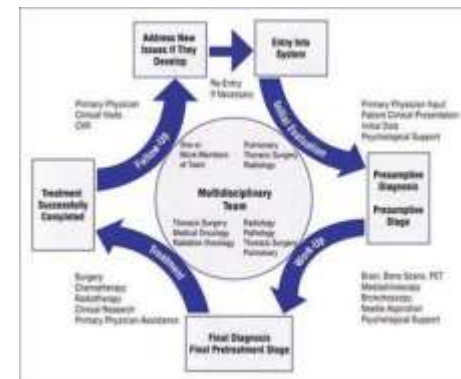
Radioterapia adyuvante

- No beneficio en estadio I y II resecaos
- Controvertido en estadio III (N2)
- Se indica después de cirugía incompleta:
 - borde quirúrgico +: concomitante con QT
 - borde quirúrgico a < 0.5 cm: después de QT.

1.2 CPNPC LOCALMENTE AVANZADO

ESTADIO III

- tratamiento controvertido
- decisión multidisciplinaria



- Progresivo aumento de largos supervivientes.
- Progresivo aumento de la toxicidad: esofagitis y neumonitis.

Pero aún no está definido...

- El esquema de quimioterapia óptimo.
- El papel de la inducción (previo a cirugía) y consolidación (posterior a cirugía).
- El papel de los nuevos fármacos (EGFR, antiangiogénicos...).

	Median survival	2-year survival	5-year survival
Radioterapia	9-12 m	10%	<5%
QTRT secuencial	12-15 m	10-20%	<10%
QTRT Concurrente	15-18 m	20-40%	20-10%

CPNCP LOCALMENTE AVANZADO

ESTADIO III

- tratamiento controvertido
- decisión multidisciplinar

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIA		
T2a	IB	IIA		
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB			
T4	IIIA	IIIA		IIIB

RESECCABLE:

- IIIA, T3N1 reseccable: cirugía de entrada- QT adyuvante.
- IIIA, N2 reseccado (N2 en cirugía): QT adyuvante RT adyuvante.
- IIIA T4,N2 potencialmente reseccable: *tratamiento trimodal*
 - QT-RT seguida de cirugía (lobectomía)
 - cisplatino-Etopósido / cisplatino-vinorelbina
 - QT neoadyuvante seguida de cirugía (± RT ady) Albain, Lancet 2009

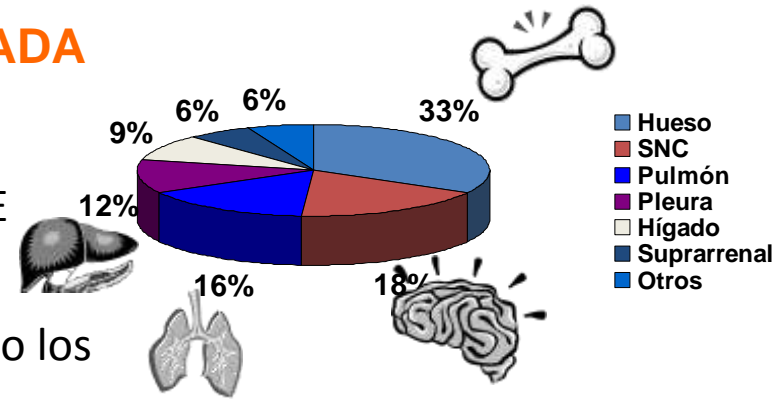
IRRESECCABLE Q-RT concurrente definitiva

- SVm 17 meses,
- SV hasta 40% SV a 2 años
- SV hasta 20% a 5 años
- El trat. de elección es QT y RT concomitante:
 - Quimioterapia: cisplatino-Etopósido / cisplatino-vinorelbina
 - Radioterapia: 60 Gy- 30 fracciones
- Peor estado general o gran vol tumoral: QT inducción seguida de RT(±QT) secuencial.

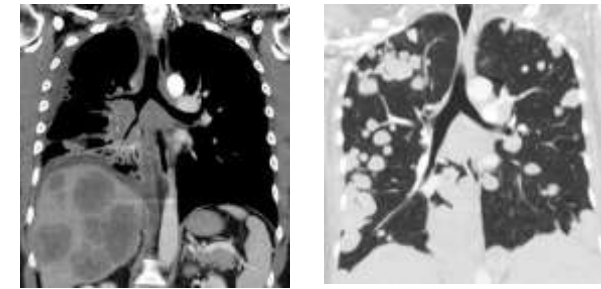
	Median survival	2-year survival	5-year survival
Radioterapia	9-12 m	10%	<5%
QTRT secuencial	12-15 m	10-20%	<10%
QTRT Concurrente	15-18 m	20-40%	20-10%

2. CPNCP ESTADIO IV: ENFERMEDAD AVANZADA

- 40-50 % CPNCP se diagnostica en estadios avanzados.
- TR 20-25 % SG 9-11 meses ENFERMEDAD INCURABLE
- Los nuevos avances en TERAPIAS DIANA han cambiado los paradigmas clásicos de tratamiento

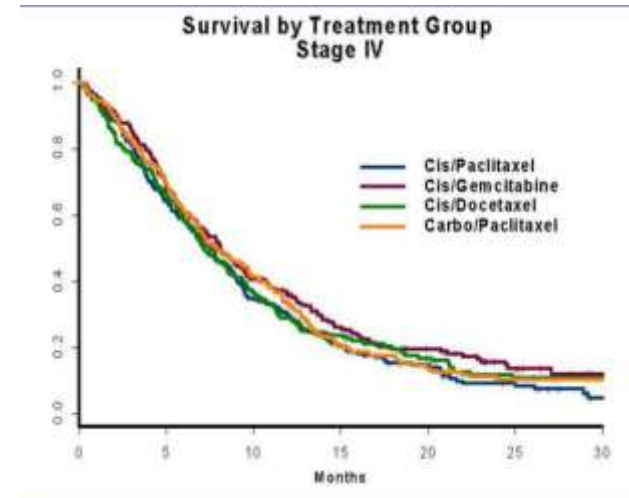


M1: metástasis a distancia



La elección del régimen se fundamenta en el perfil de efectos secundarios, comorbilidad, conveniencia del paciente, experiencia del centro y costes.

- Pacientes ancianos PS 0-1: doblete platino ajustado
- PS2-comorbilidad: monoterapia (Gemcitabina, Docetaxel, Vinorelbina)



CPNCP ESTADIO IV: ENFERMEDAD AVANZADA

¡¡ ENFERMEDAD INCURABLE !!

➤ Factores preliminares a tener en cuenta

- **Extensión: TNM.** Principal factor pronóstico y determina el tratamiento.
- **Capacidad del paciente de recibir tratamiento.**
 - **Edad.**
 - Edad mediana de presentación: 65 años.
 - 1/3 >70 años al diagnóstico.
 - No debe ser una contraindicación en si misma.
 - “Evaluación Geriátrica Integral”.
 - **Estado general:** escalas validadas (OMS, Karnofsky...).
 - ECOG/PS 0-1: tratamiento estándar.
 - ECOG/PS 2: tratamiento modificado.
 - ECOG/PS 3-4: tratamiento de síntomas.
 - **Comorbilidad/Polifarmacia.**
 - **Función órganos:** renal, cardiaca, pulmonar.



➤ Objetivos del tratamiento:

- **Calidad de vida.**
- **Tiempo a la progresión.**
- **Supervivencia.**

- Factores pronósticos.
- Quimioterapia o tratamiento de soporte (BSC).
- Quimioterapia 1ª línea.
- Quimioterapia 2ª línea.
- Tratamiento personalizado.

CPNCP ESTADIO IV: ENFERMEDAD AVANZADA

➤ Factores pronósticos:

- Estadiatge
- Estat general (PS, Kf)
- Gènere femení millor pronòstic)
- Pèrdua de pes > 5% habitual

- Stanley (JNCI, 1980): estadío, **PS**, pérdida de peso (>5% del habitual).
- O'Connell (JCO, 1986): **PS**, M1 oseas, >2 M1 extratórax, LDH, varón.
- Albain (JCO, 1991):
 - Mujer, **PS**0-1, QT con cisplatino: mejor pronóstico.
 - En pacientes con QT: 3 subgrupos pronósticos según:

• PS0-1, Hb >11, >47 años	→	7,3m (1y OS 27%)
• PS2, LDH normal	→	5,1m (1y OS 16%)
• PS2, LDH elevada	→	3,0m (1y OS 6%)
- Paesmans (JCO, 1995):
 - Mujer, estadío limitado, **IK** >80 → 15m (1yOS 53%, 2yOS 27%)
 - Estadío diseminado, **IK** <70, leucocitosis → 3,5m (1yOS 10%; 2yOS 2%)

CPNCP AVANÇAT O ESTADIO IV:

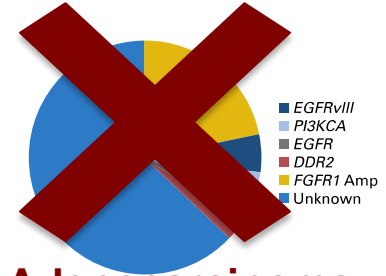
→ Tract. NO personalitzat

1. Quimioteràpia vs Tractament de suport BSC

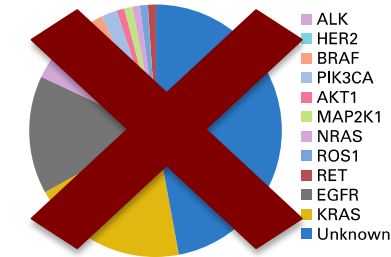
2. QT + Tractament de suport precoç

3. Quina Quimioteràpia en 1^a línia? i en 2^a?, etc.

Escamoso



Adenocarcinoma



0m

6m

12m



Dx

RR: 34,1%
TTP: 6m
OS: 13m
1-y OS: 52%
2-y OS: 24%

PD

RR: 9%
PFS: 3m
OS: 8m
1-y OS: 30%

PD

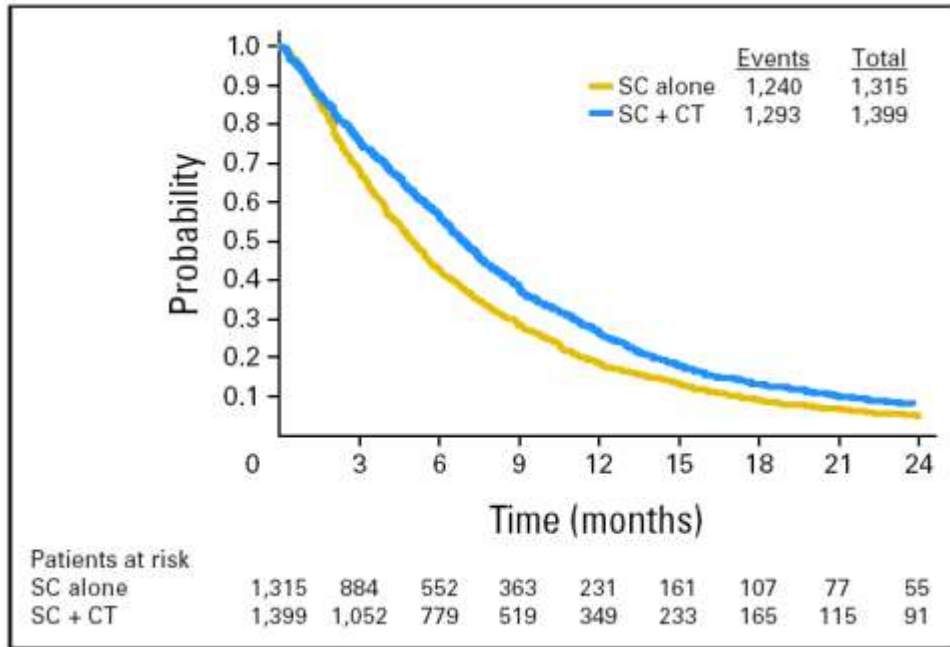
CPCNP avançat. Tract. no personalitzat.

1. ¿Quimioteràpia o tractament de suport (BSC)?

Ensayo	Tratamiento	Mediana (meses)	Superv 1 año (%)	Observaciones
Rapp JCO, 1988	Cis-Vd o CAP BSC	8 o 6 4,2	20 10	
Meta-anal NSCLC BMJ, 1995	Cisplatin-based QT BSC			↓ del riesgo de muerte de 27%. ↑ 1y OS en 10%, ↑ m OS en 1,5m.
Cullen JCO, 1999	MIC BSC	6,7 4,8	25 17	
Ranson JNCI, 2000	Paclitaxel BSC	6,8* 4,8	35 28	
Roszkowski Lung Cancer, 2000	Docetaxel BSC	6* 4,6	25 12	control del dolor (p<0.05; 68% v 10%).
Anderson BJC, 2000	Gemcitabina BSC	5,6 5,9	NA NA	↑ significativo en QoL ↓ necesidad de RT
Gridelli JNCI, 1999	Vinorelbina BSC	6,5* 4,9	32 14	
Meta-anal NSCLC JCO, 2008	Cisplatin-based QT BSC	- -	29 20	↓ del riesgo de muerte de 23%

Tratamiento. CPCNP avanzado.

1. ¿Quimioterapia o tratamiento de soporte (BSC)?



Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials.
NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. J Clin Oncol 26:4617-4625.

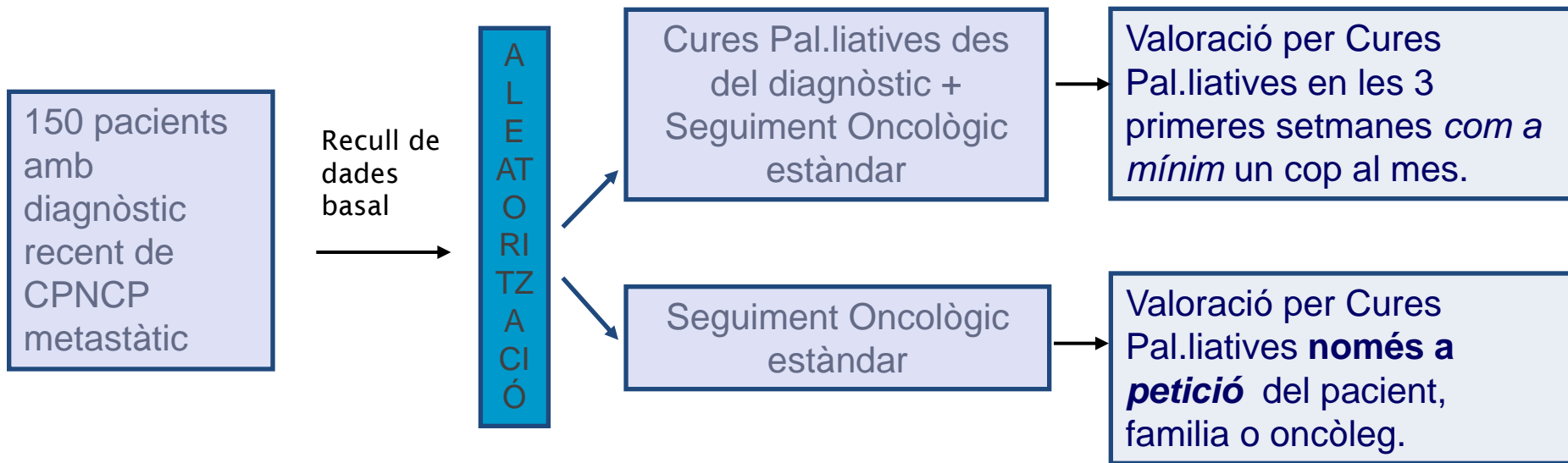
- Incremento de:
 - la supervivencia mediana en 2 meses.
 - la supervivencia mediana en 6 meses en un tercio de los pacientes (Le Chevalier, Chest 1996).
 - la supervivencia a 1 año (la duplica!!!).
 - la calidad de vida.
- Coste-efectivo.

Tratamiento. CPCNP avanzado: QT vs. BSC → QT + BSC PRECOÇ

2. Early Palliative Care for Patients with Metastatic NSCLC (August 2010 NEJM)

* Valorar efecte en 1) QOL 2) us de serveis de salut 3) evolució (SV)

* Millor QOL?, menys símptomes depressius i menys tract. agressius en fi de vida?



Objectiu 1ari: # QOL 12 setmanes

Objectius 2aris:

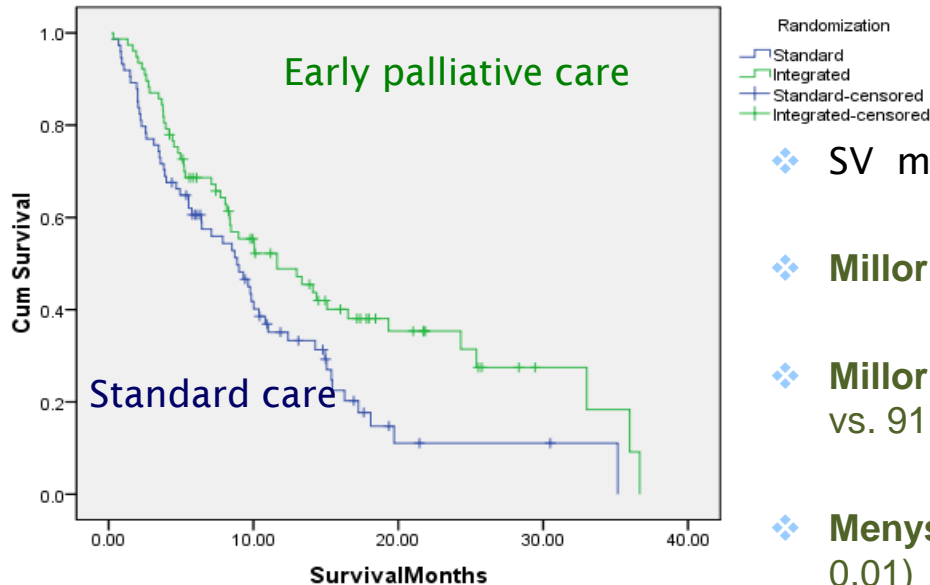
1. Distrés psicològic a les 12 setmanes
2. Qualitat d'atenció en fi de vida (*)
3. Us de recursos en fi de vida (*)
4. Documentació de preferència en reanimació

Tratamiento. CPCNP avanzado:

QT + BSC PRECOÇ

→ Millora QOL, redueix tract. agressius EOL, allarga SV

Survival Functions



Ajustat per edat, gènere i PS el grup HR=0.59 (0.40-0.88), p=0.01 vs.

Hazard ratio for death in the standard care group HR 1.7 (1.14-2.54), p=0.01

- ❖ SV mitja global (n=151) 9.8 mesos (95%CI : 7.9-11.7)
- ❖ Millor SVm 11.6 vs. 8.6 mesos (p 0.02)
- ❖ Millor QOL → puntuació 0-136 en FACT-Lung scale: 98 vs. 91,5 (p 0.03)
- ❖ Menys símptomes de depressió → 16% vs. 38% (p 0.01)

- Menys tractaments agressius en fi de vida → 33 vs. 54% (p 0,05)
→ menys QT / + seguiment per S. de cures pal.liatives / menys estades a ucies / hospital?



Canvis en l'us de serveis sanitaris

- Millor documentació de preferències de reanimació

Tratamiento de CPCNP avanzado:

3. ¿Qué quimioterapia de primera línea?



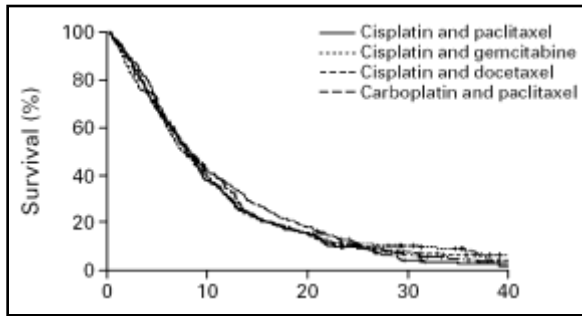
Supervivencia en función del número de fármacos.

Tratamiento	Respuesta (%)	Superviv 1 año (%)	Superviv 2 años (%)
No QT	0	10	0
A	15	20	10
A + B	25	30-40	20
A + B + N	35	50	20
A + B + N + M	35	50	25

A CISPLATINO
 B GEMCITABINA,
 TAXANO, PEMETREXED
 N BEVACIZUMAB
 M MANTENIMIENTO

Tratamiento de CPCNP avanzado:

3. ¿qué quimioterapia de primera línea?



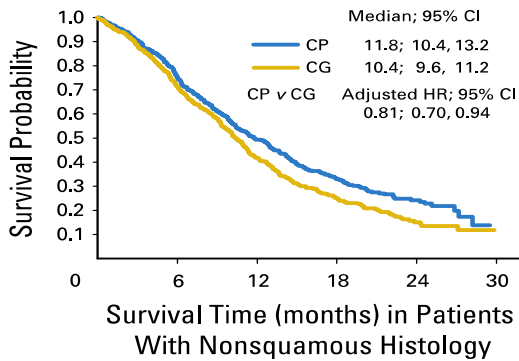
PLATINO
+
PACLITAXEL
GEMCITABINA
DOCETAXEL
VINORELBINA

RR: 20%
TTP: 4m
OS: 10m
1-y OS: 35%

DOBLETE CON PLATINO

Schiller, J. H. et al. N Engl J Med 2002;346:92-98

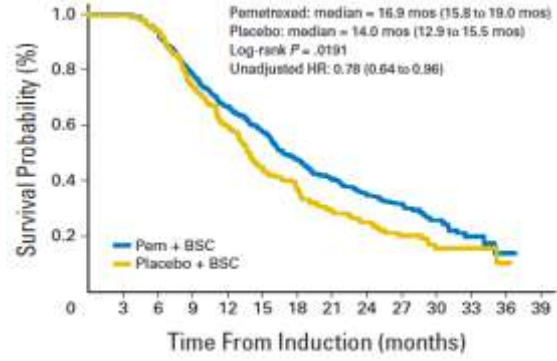
En HISTOLOGÍA NO ESCAMOSA → ADENOCARCINOMA: PEMETREXED:



PLATINO
+
PEMETREXED

RR: 30,6%
TTP: 5,3m
OS: 11,8m
1-y OS: 40%

Scagliotti, G. et al. J Clin Oncol 2008



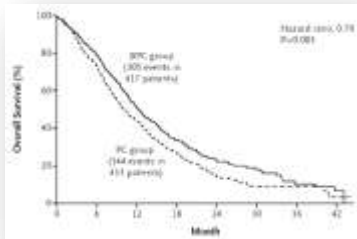
PLATINO
+
PEMETREXED
+
MANTENIMIENTO

TTP: 4,4m
OS: 13,9m
1-y OS: 58%
2-Y OS: 32%

Paz-Ares, L. et al. J Clin Oncol 2013

Tratamiento de CPCNP avanzado:

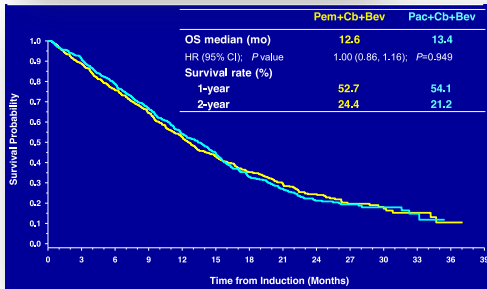
3. ¿qué quimioterapia de primera línea?



QT
+
BEVACIZUMAB

RR: 35%
TTP: 6m
OS: 12m
1-y OS: 51%

Sandler, A et al. N Engl J Med 2006;355:2542-50

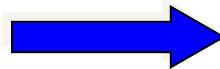


PLATINO
+
PEMETREXED
+
BEVACIZUMAB

RR: 34,1%
TTP: 6m
OS: 13m
1-y OS: 52%
2-y OS: 24%

Patel, JD. et al. J Clin Oncol 2008

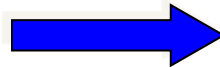
Histología no
escamosa



Platino-pemetrexed

Platino-bevacizumab

Histología escamosa



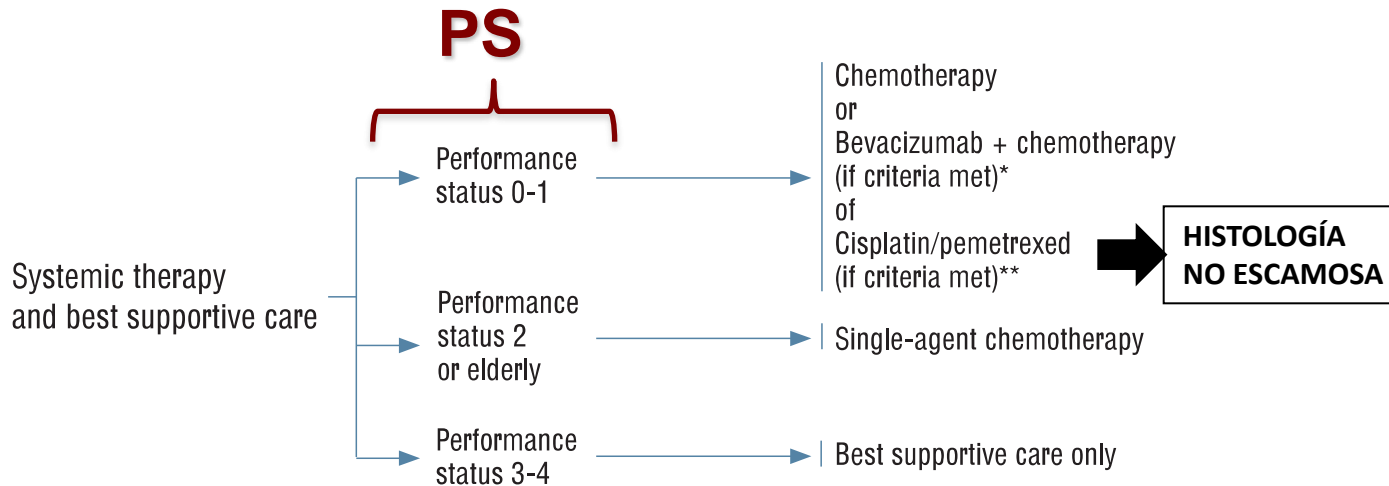
QT (doblete platino +
fármaco 3ª generación)

- Docetaxel
- Gemcitabina
- Vinorelbina

CPCNP avançat. Tract. no personalitzat.

ASCO Guidelines 2009 Treatment of stage IV disease: FIRST LINE

- Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, and possibly 2.
- In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy.
- Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.
- Available data support the use of single-agent chemotherapy in patients with a performance status of 2.
- Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2.



*Criteria for treatment with bevacizumab + chemotherapy: non-squamous NSCLC, no history of hemoptysis, no untreated CNS metastases, no central lesions.

**There is evidence of superior efficacy and reduced toxicity for cisplatin/pemetrexed in patients with non-squamous histology, in comparison to cisplatin/gemcitabine. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol. 2008;26:3543-51.

Clin Transl Oncol (2009) 11:284-289
DOI 10.1007/s12094-009-0356-4

EDUCATIONAL SERIES Yellow Series

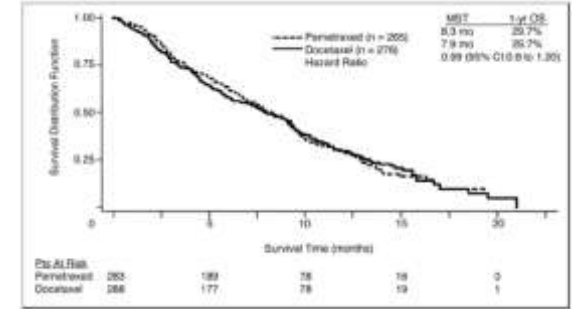
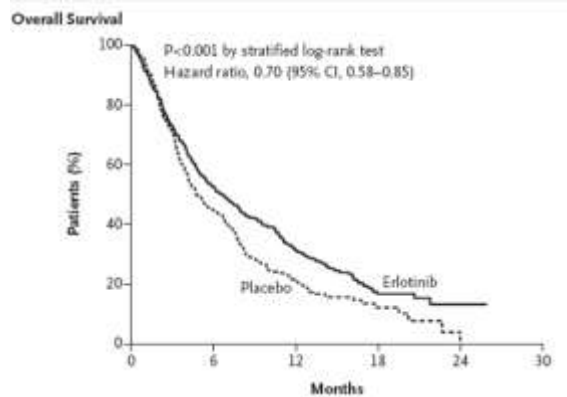
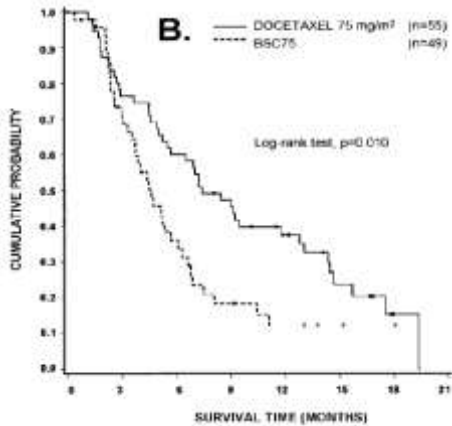
ADVANCES IN CLINICAL MANAGEMENT AND THERAPY OF CANCER

SEOM guidelines for the management of non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Enriqueta Felip · Pilar Garrido · José Manuel Trigo · Marta López-Brea · Luis Paz-Ares · Mariano Provencio · Dolores Isla

Tratamiento. CPCNP avanzado:

- ¿Hay tratamiento de 2ª línea? PEMETREXED / DOCETAXEL / ERLOTINIB



→ DOCETAXEL vs BSC

→ ERLOTINIB vs BSC

→ PEMETREXED O DOCETAXEL

0 m

1 linea

6m

2 linea

12 m

3 linea

RR: 34,1% PFS: 6m
OS: 13m
1-y OS: 52%
2-y OS: 24%

RR: 9%
PFS: 3m
OS: 8m
1-y OS: 30%

Tratamiento de CPCNP avanzado:

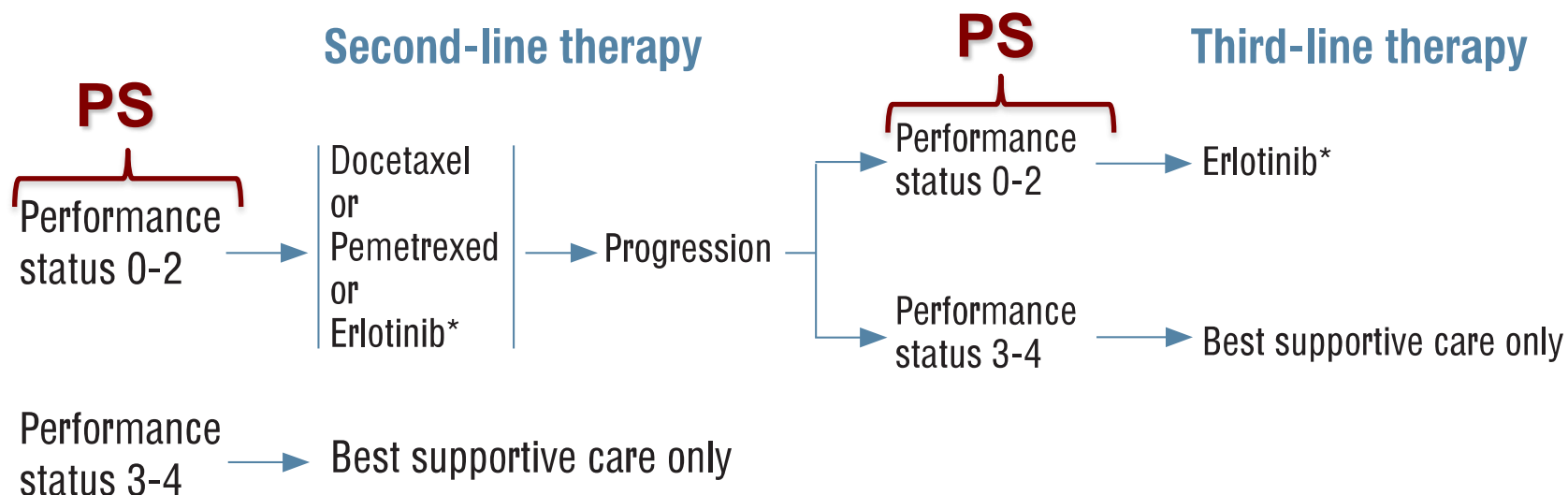
ASCO Guidelines 2009

Treatment of stage IV disease: SECOND LINE

- Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.
- The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

Treatment of stage IV disease: THIRD LINE

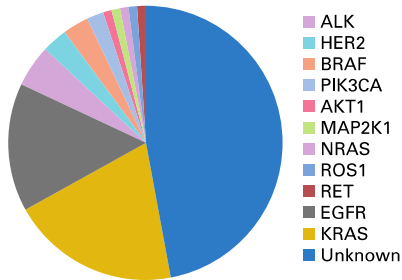
- When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.
- The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as third-line therapy. These patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care.



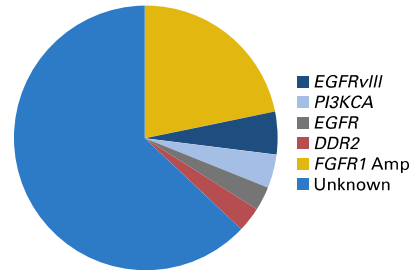
*Patients with a performance status of 3 were included in the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG) trial BR.21. Erlotinib may be considered for PS 3 patients

Tratamiento de CPCNP avanzado: Tratamiento personalizado

Adenocarcinoma



Escamoso



Biomarcador: mol.lècula biològica objectivable i medible que pot ser indicadora de processos biològics normals i patològics o de respostes terapèutiques. Pot ser:

- **Pre-dic-tiu:** dóna informació sobre l'efecte d'una intervenció terapèutica o és la diana d'un tractament.
- **Pronòstic:** dóna informació sobre l'evolució del càncer amb independència del tractament.

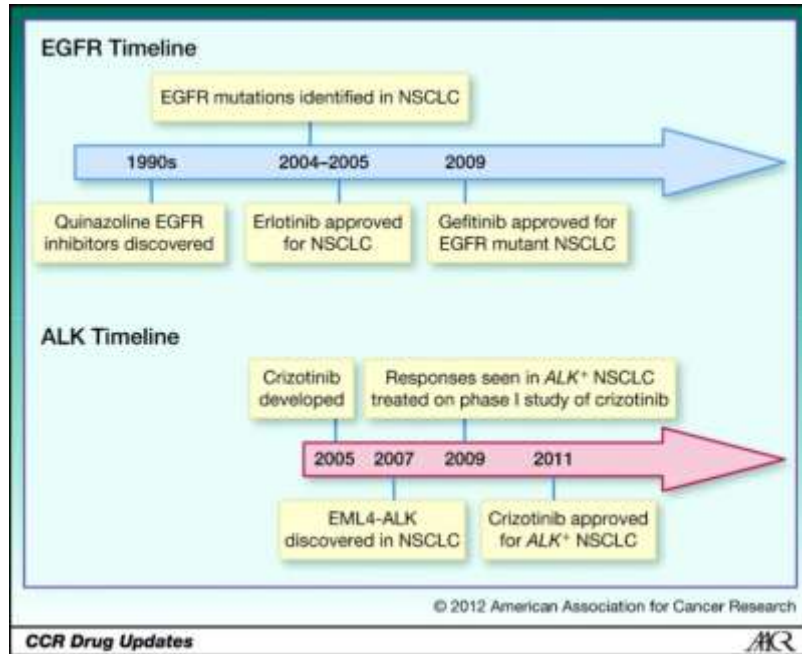
Fonts: **1) Sang:** DNA hoste, Proteïnes **2) Tumor** (congelat, en parafina): Primari, M1, CCT (cèl.lules circulants tumorals en sang)

L'estudi de marcadors moleculars ens ajuda a entendre:

- La biologia i l'heterogeneïtat del càncer
- Com desenvolupar tractaments individualitzats basats en les característiques moleculars del tumor.
- Propietats dels tumors que poden ser pronòstiques i predictives

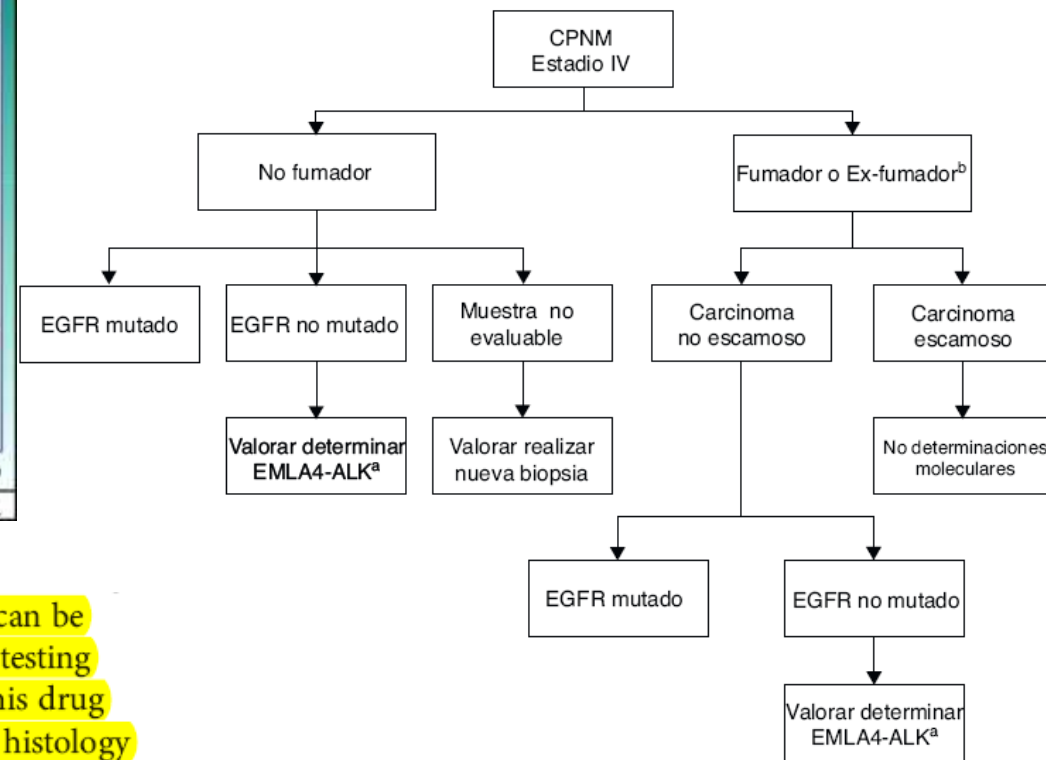
Tratamiento de CPCNP avanzado: Personalizado → terapias diana

- Mutaciones EGFR: inhibidores de EGFR
- Translocación ALK: crizotinib



probably ~5% of adenocarcinoma [10]. ALK activity can be efficiently targeted by the TKI crizotinib, and routine testing for ALK rearrangements should be discussed where this drug is available. Testing may focus upon a non-squamous histology and never/former light smokers particularly in the absence of an activating (sensitizing) EGFR mutation or a KRAS mutation [II, A]. However, testing protocols may include smokers and be carried out in parallel with EGFR/KRAS mutation analysis.

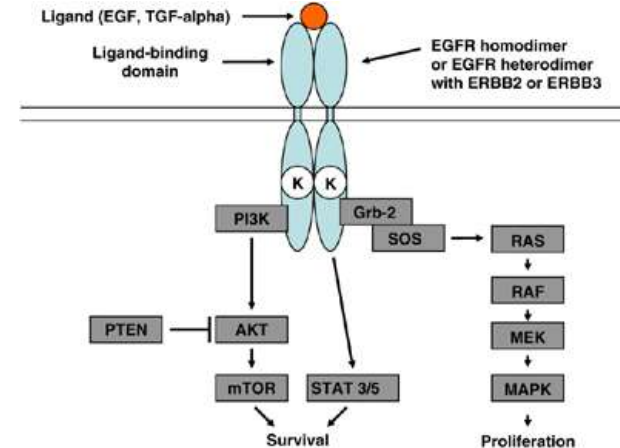
women and is also higher in East-Asian patients. An EGFR mutation status should be systematically analyzed—with sequencing as a standard—in advanced NSCLC with a non-squamous histology [II, A]. Testing is not recommended in patients with a confident diagnosis of squamous cell carcinoma, except in never/former light smokers (<15 packs per year) [II, A] [8].



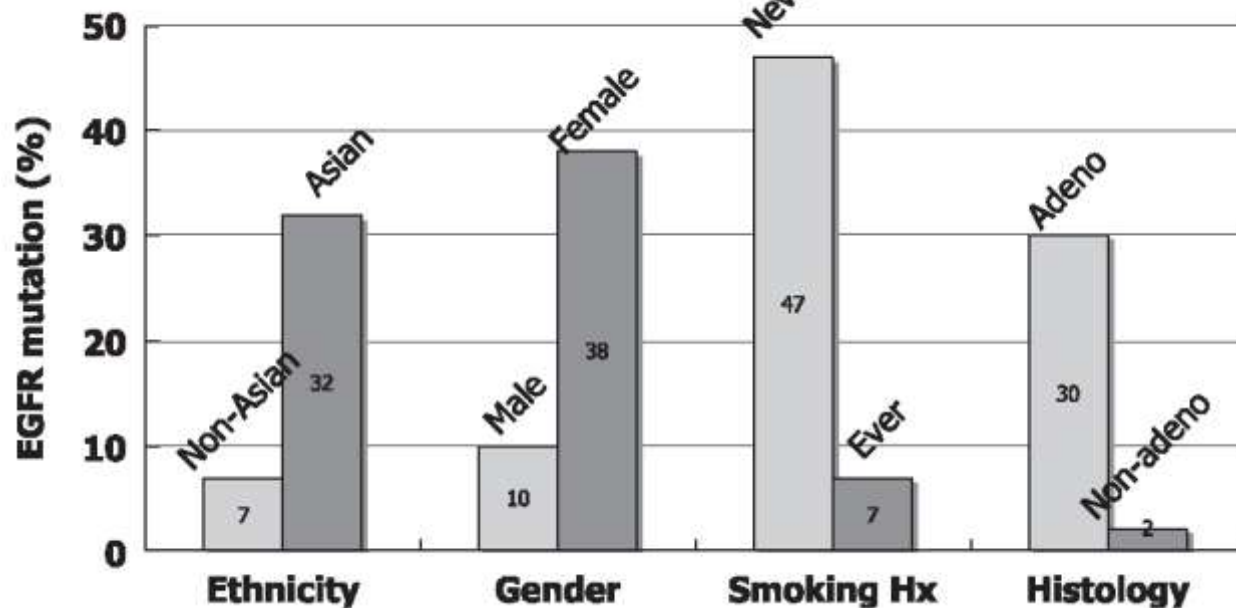
Tratamiento personalizado → terapias diana

1. Carcinoma de pulmón con mutación de EGFR

- 10 % pac con CPNM avanzado.
- Exones 18 y 21.
- Mutación predictiva de respuesta a TKI inhibidores de tirosin kinasa de EGFR (ERLOTINIB, GEFITINIB): mayor tasa de respuestas, > SLP y SG y un perfil de toxicidad más favorable que con la quimioterapia estándar.



¿Que pacientes tiene EGFR mutado?



- Etnia asiática
- Sexo femenino
- Adenocarcinoma
- No exposición tabáquica

Mitsudomi, et al. Int J Clin Oncol 2006

Lynch, N Engl J Med 2004; Paez, Science 2004; Rosell N Engl J Med 2009

Tratamiento personalizado → terapias diana

Carcinoma de pulmón con mutación de EGFR

TKI: Gefitinib / Erlotinib

- En CPNM avanzado con mutación de EGFR los ITK EGFR (gefitinib y erlotinib) → tratamiento de elección en 1ª línea.
- OR: 60-80% (58%)
- PFS: 9-13 m (10m)
- OS: +/- 20 m
- PFS 1 y: 30%
- Beneficio en calidad de vida

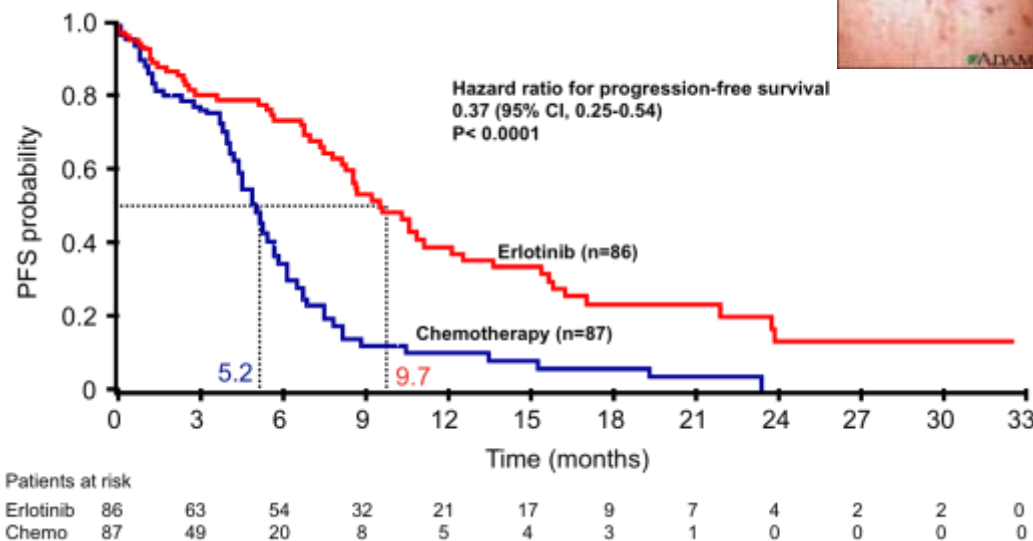
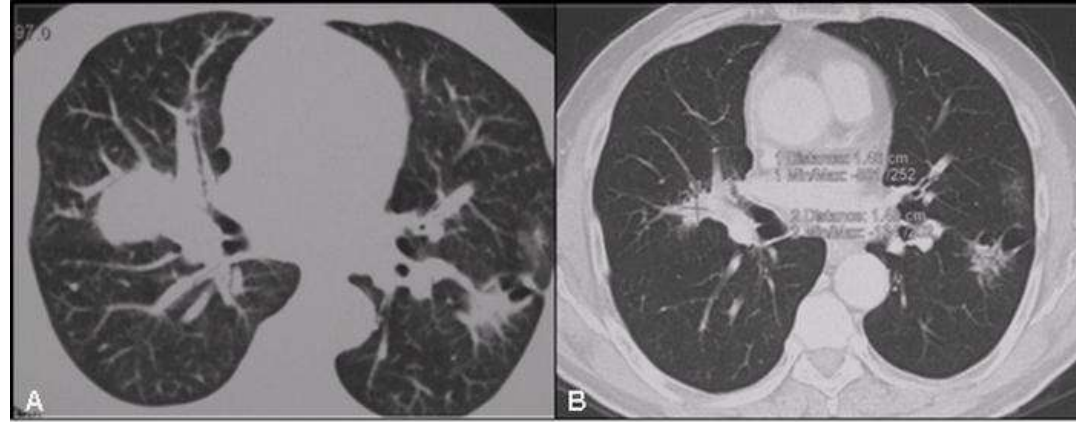


Tabla 3 Estudios fase III en carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado en primera línea en pacientes con mutación EGFR²⁸⁻³⁰

	NEJ002 ²⁹	WJTOG3405 ²⁸	OPTIMAL ³⁰	EURTAC
Diseño	Gefitinib vs. carbo-platino/paclitaxel	Gefitinib vs. cis-platino/docetaxel	Erlotinib vs. carbo-platino/gemcitabina	Erlotinib vs. doblete QT basado en platino
Área geográfica	Japón	Japón	China	Europa
Número de pacientes	198	177	154	174
Objetivo principal	SLP	SLP	SLP	SLP
Resultados	HR = 0,357 p < 0,001	HR = 0,489 p < 0,001	HR = 0,16 p < 0,0001	

SLP: supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio.

Carcinoma de pulmón con mutación de EGFR: TKI → Gefitinib/ Erlotinib



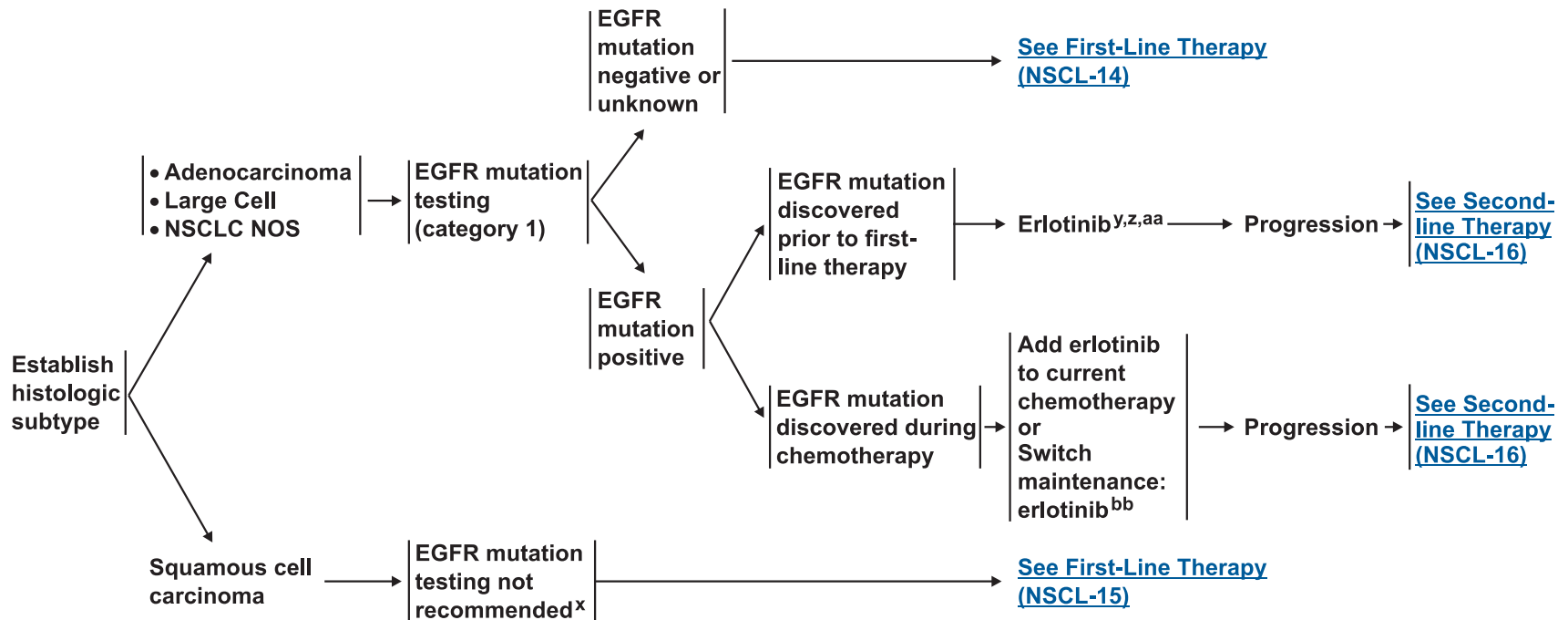
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines™ Version 3.2011 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[NSCLC Table of Contents](#)
[Discussion](#)

THERAPY FOR RECURRENCE OR METASTASES

FIRST-LINE THERAPY



CPNM con traslocación ALK: Crizotinib

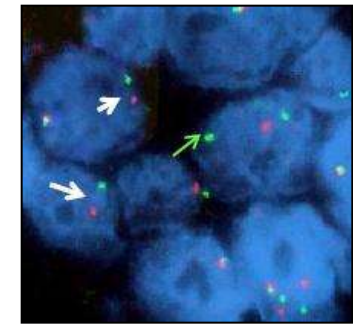
TRANSLOCACIÓN ALK

- Incidencia: **4-6%**
- Mediana edad más joven; caucásicos
- No fumadores o poco fumadores (<10paq/año)
- Adenocarcinoma (patrón acinar, cribiforme y sólido, y con presencia de células en anillo de sello)
- No coexisten con mutaciones de EGFR o K-Ras

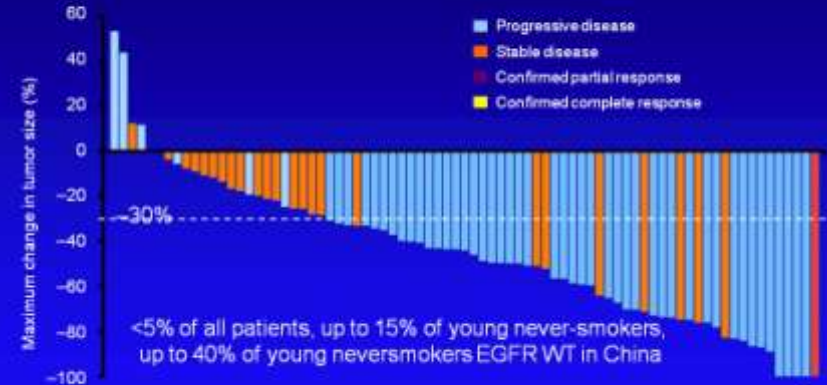
CRIZOTINIB

- Beneficio en supervivencia y calidad de vida con respecto a QT.
- TR>50%; SLP~ 10 m

En pac con CPNM avanzado con traslocación de ALK, el crizotinib constituye el tratamiento de elección, en especial en pac que ya han recibido tmtto previo con QT.

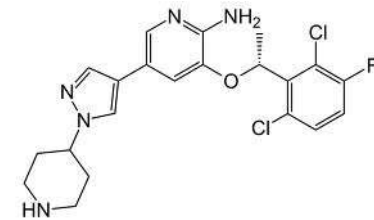


Tumor Responses to Crizotinib for Patients with ALK-positive NSCLC



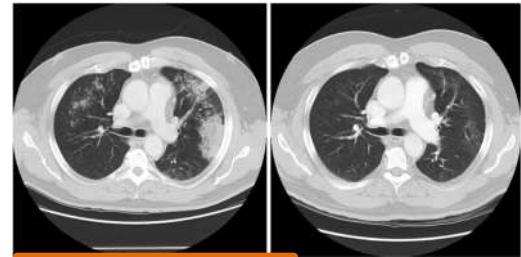
Bang ASCO plenary 2010

N= 76

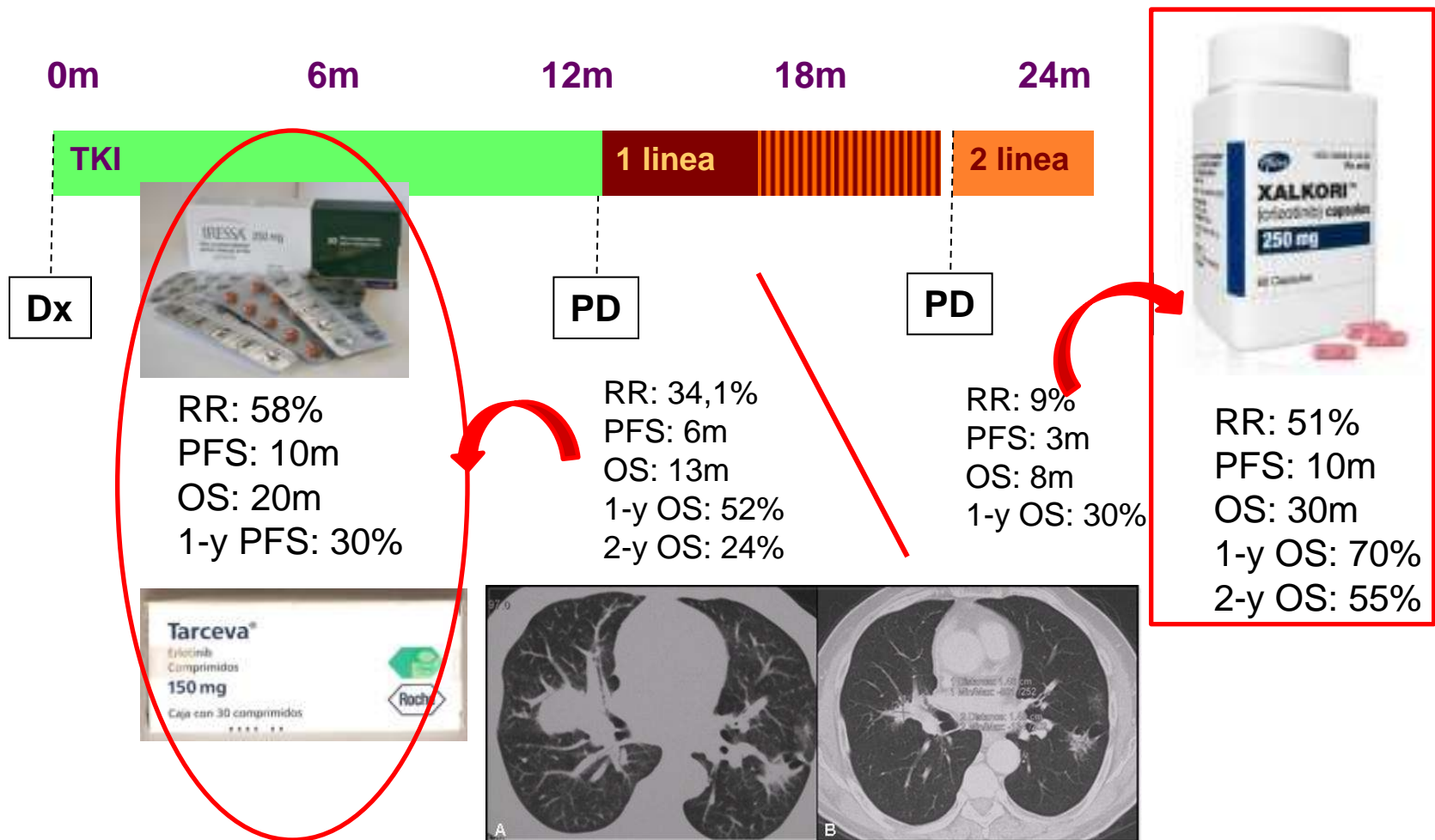


Tratamiento personalizado → terapias diana

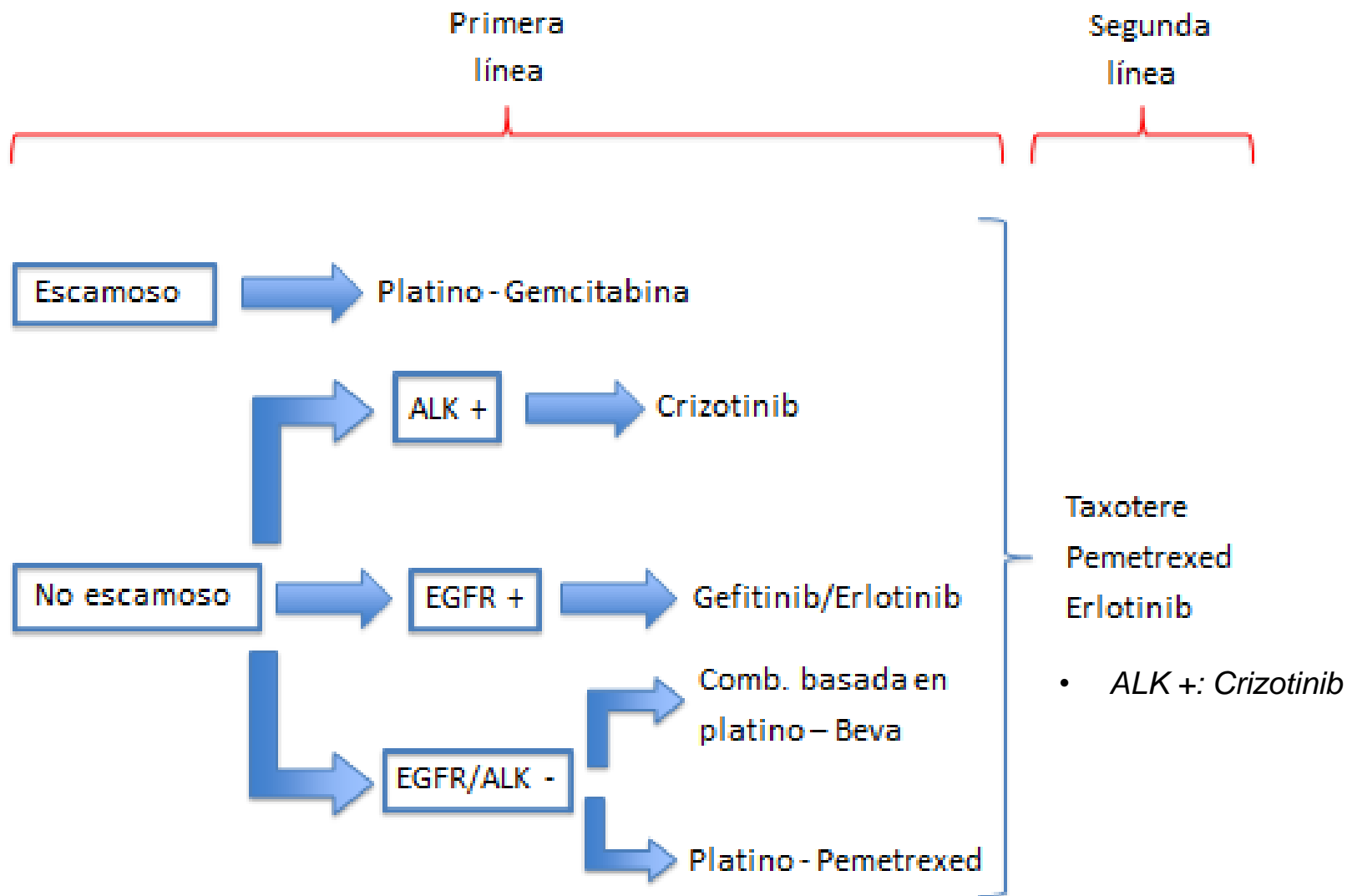
- Mutación de EGFR → TKI: Gefitinib / Erlotinib 1ª/2ª línea
- Translocación ALK → Crizotinib 2ª línea



CRIZOTINIB

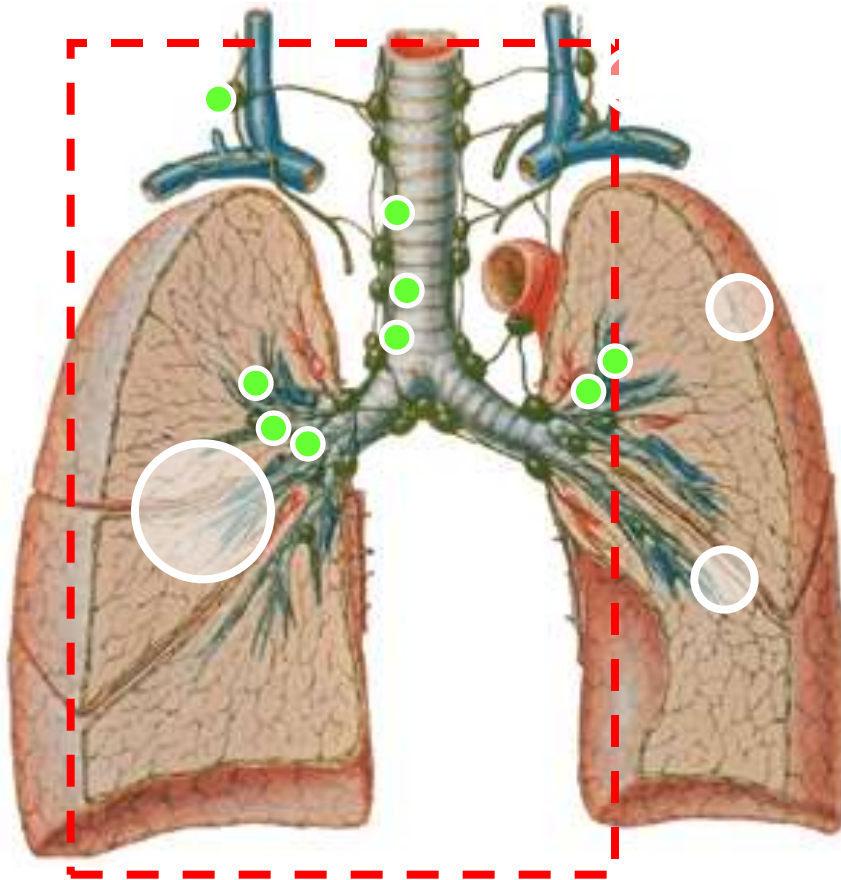


Tratamiento de CPCNP avanzado:



CP de célula pequeña

- El CPCP constituye 12-15% de CP.
- Fuertemente asociada a hábito tabáquico.
- Rápido crecimiento y diseminación sistémica precoz.
- Elevada QTsensibilidad inicial pero corta duración.
- 80 % pacientes EL y > 98% pac EE recaen



¹ Micke P et al. Lung Cancer 2002; 37: 271-6

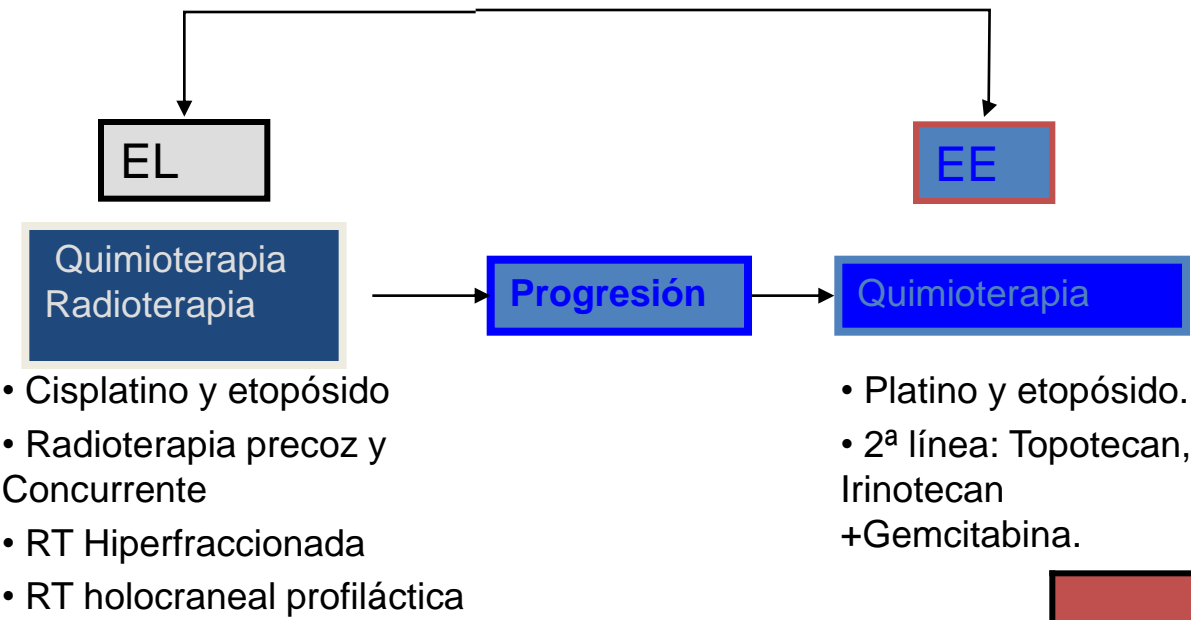
EL Enfermedad limitada (30-40%)
Tumor limitada a un hemitórax +/- adenopatías mediastínicas y SPCV.

EE Enfermedad extensa (60-70%)

No confinado al hemitórax o metástasis a distancia.

- Hígado 21-27%
- Hueso 27-41%
- Médula ósea 15-30%
- Suprarrenales 5-31%
- SNC 10-14%
- Gg retroperitoneales 3-12%
- Gg mediastínicos 66-80%
- Gg SPCV 17%
- Pulmón contralateral 1-12%
- Derrame pleural 16-20%
- Partes blandas 5%

CP de célula pequeña CPCP



- Cisplatino y etopósido
- Radioterapia precoz y Concurrente
- RT Hiperfraccionada
- RT holocraneal profiláctica

- Platino y etopósido.
- 2ª línea: Topotecan, Irinotecan +Gemcitabina.

Factores pronósticos:

- Estadío
- Performance status
- Sexo
- Pérdida de peso
- LDH

Forma limitada:

- Mal px:** Gg SPCV y mediastínica, derrame pleural.
- Buen px:** PS0-1, mujer y <70 años¹

Forma extensa:

- Mal px:** nº M1, M1 SNC o hepáticas.
- Buen px:** LDH normal, M1 única¹

	EL	EE
Tasa de respuestas	80-100%	60-80%
Respuestas completas	50-70%	20-30%
SV mediana	14-18 m	8-11 m
SV a 2 años	30-40%	5%
SV a 5 años	10-20%	1%

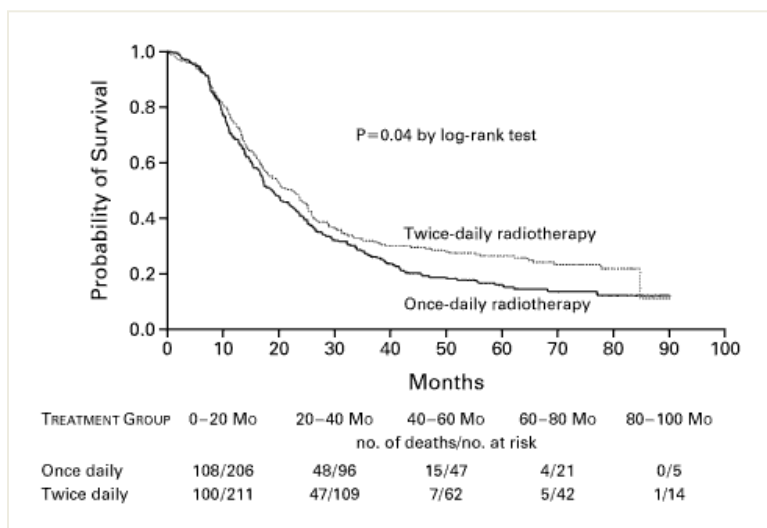
¹ Albain KP et al. JCO 1990; 8: 1563-74

Tratamiento. CPCP EL T1-4,N0-3M0

- SM 14-20 m (6 m sin tratamiento).
- SG 2 a: 40 %; SG 5 a 20-25%.
- En pac con buen PS estadios T1-4, N0-3, M0, la RT concurrente y precoz (en el 1º o 2º ciclo) con QT basada en **CISPLATINO-ETOPÓSIDO** debe ser el tratamiento estándar.
- 5% pac : **T1,2 N0,1 M0**: **cirugía** (SG 5 a 50%).
 - 4 ciclos de QT adyuvante (cisplatino-etopósido)
 - Si N1-2: valorar RT adyuvante

RT hiperfraccionada (1.5 Gy 2v/d 30 fracciones (45 Gy en 3 semanas) de forma concurrente con CDDP/VP16 (4 ciclos)

Si no posible: RT fraccionamiento normal (1.8 Gy. 25 fracciones, 60 Gy)



	2 year OS (%)	5 year OS (%)
QD XRT	41%	16%
BID XRT	47%	26%

Reduction in local failure:

36% vs 52%

Increased toxicity:

Grade 3 esophagitis

27% vs 11%

But no increase in mortality

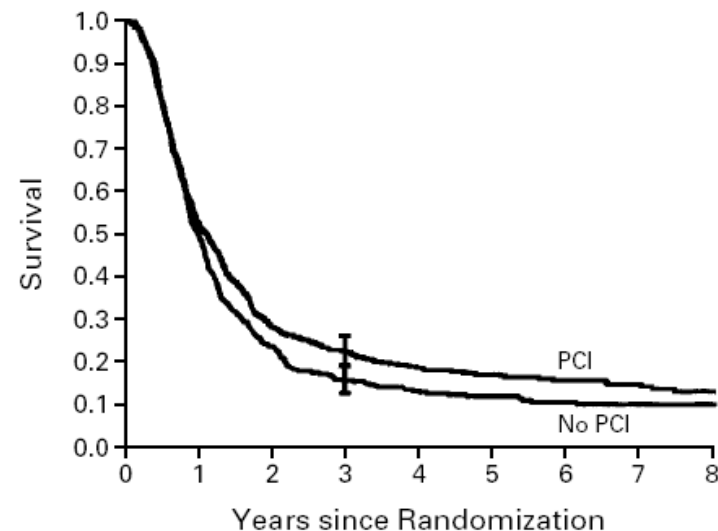
Turrissi, NEJM 1999

Tratamiento. CPCP EL T1-4,N0-3M0

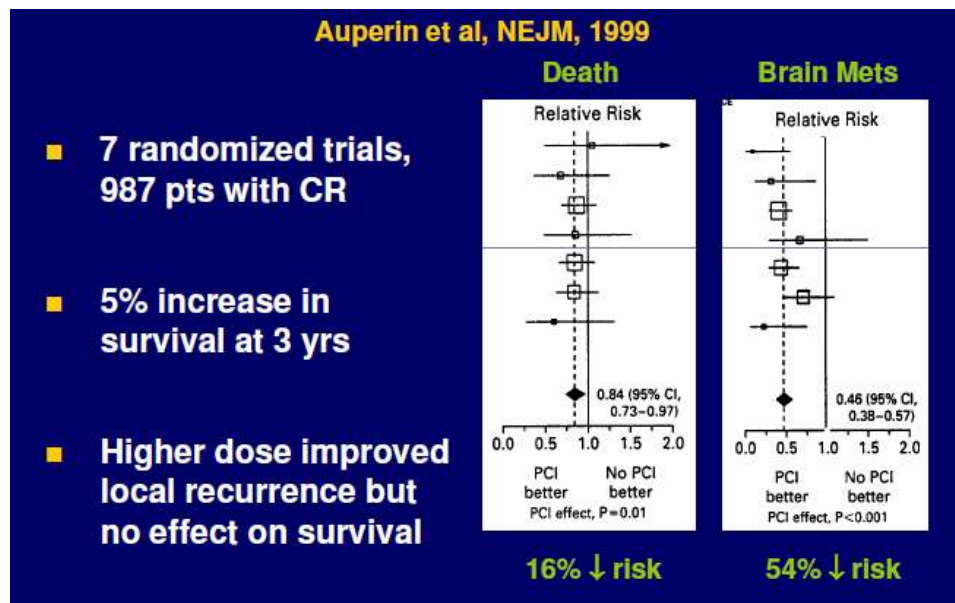
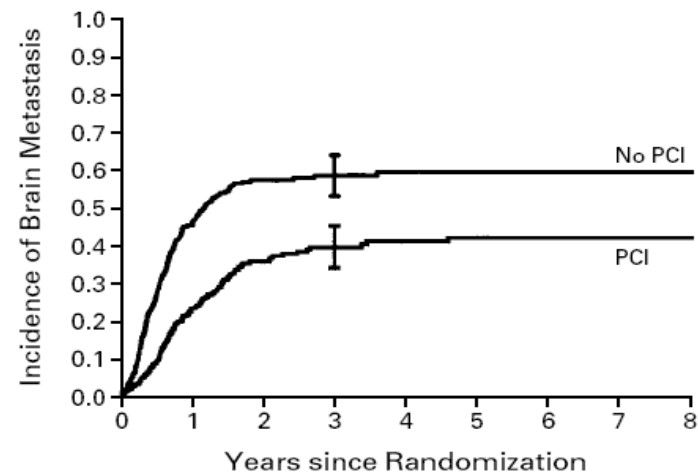
Irradiación craneal profiláctica

- Indicada en todos los pacientes que no han progresado al primer tratamiento.
- La irradiación craneal profiláctica (PCI) : disminuye la incidencia de metástasis cerebrales y aumenta la SG, sin impacto negativo en calidad de vida. (25 Gy, 10 fracciones)
- Los pac > 65 a o con imp enf vasc > riesgo de desarrollo de alt neurocognitivas

A



B



CPCP EE Tratamiento de enfermedad extensa o de progresión a QTRT

➤ La MAYORÍA de los pacientes van a RECIDIVAR:

- A los 12 meses en EL.
- A los 4 meses en EE.

Estadio IV: *tratamiento de 1ª línea*

- SVm 8-10 m (3 m sin tmtto). SG < 4 % a 5 a.
- 4-6 ciclos de Cisplatino/carboplatino-etopósido
- Alternativas: Cisplatino/Irinotecan, Cisplatino/Topotecan, Carboplatino/ Gemcitabina (mal PS) *Slotman B, et al; N Engl J Med 2007.*
- En paciente en respuesta y con buen estado general valorar PCI

Estadio IV: *tratamiento de 2ª línea*

➤ **NO** existen estudios randomizados de 2ª líneas de QT vs BSC.

➤ Tasa de respuestas en 2ª línea depende de:

- Intervalo libre de tratamiento ILP
- Respuesta a la quimioterapia previa.
- Modalidad terapéutica utilizada 1ª línea.

- **Refractario:** PE en el curso del tratamiento o ≤ 3 meses.
- **Sensible:** PE >3 meses tras finalizar 1ª línea de tratamiento.

- Si ILP largo ($> 4-6$ m): re-tratamiento (TR 50-60%)
- Si refractario o ILP < 6 m: Monoterapia (TR 10-20%)
- **NO** demostrada la superioridad de las combinaciones de fármacos.
 - **Topotecan oral o intravenoso: único agente aprobado en 2ª línea**
 - Etopósido oral.
 - Irinotecan + Gemcitabina
 - Otros: docetaxel, paclitaxel, vinorelbina

Sundstrom, J Clin Oncol 2002; Rossi, J Clin Oncol 2012.

Tractament del càncer de pulmó CP

Depèn de:

- Classificació anatòmica TNM 7th edition →
- Classificació histològica OMS
- Clasificación mol.lecular (mutacions genètiques)
- Altres: estat de salut del pacient i comorbiditats, edat, funció pulmonar.

1. CP de CÈL.LULA NO PETITA
2. CP de CÈL.LULA PETITA

OPCIONES TERAPÈUTIQUES

- Cirugia → **OPCIÓ CURATIVA** en CPNCP localitzat
- Radioteràpia combinada amb Quimioteràpia → **possibilitat curativa**
- Radioteràpia
- Quimioteràpia
- Teràpies diana en base a classificació mol.lecular
- Tractament de suport

MALALTIA AVANÇADA
ESTADI IV

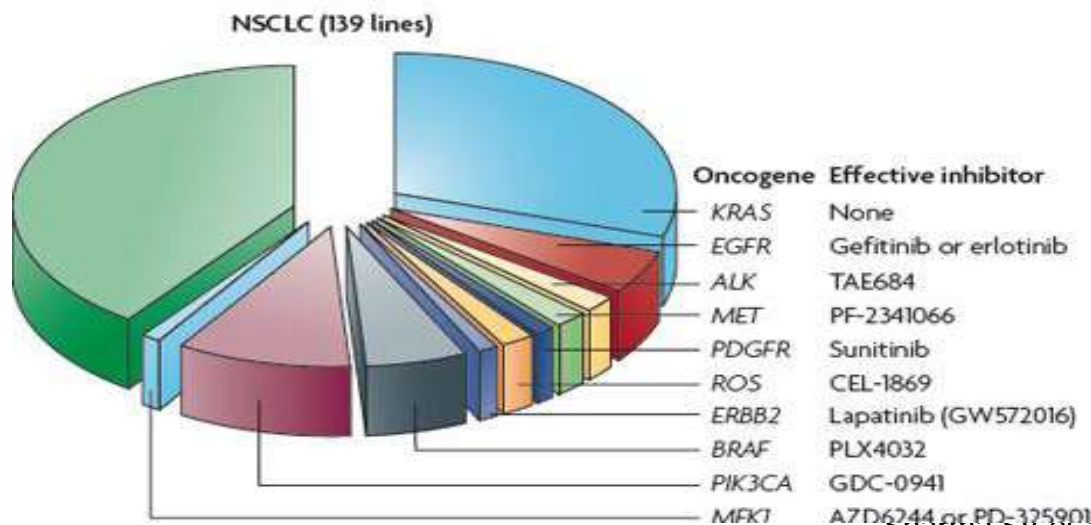
Conclusions: Tractament del CP

- El CP no és una entitat única: està constituïda per diferents subgrups de malalties amb diferents mecanismes patogènics.
- Decisions terapèutiques segons: extensió (TNM), classificació histològica i classificació molecular.
- Cal un abordatge en COMITÉS MULTIDISCIPLINARS
- En el CPCP malaltia limitada la SV a 5 anys és d'un 10-20% després de QTRT i en la malaltia extensa és anecdòtica.
- En el CPNCP localitzat la CIRUGIA és la principal opció amb SV a 5 anys del 50% (40-70%). En el CPNCP localment avançat, la QTRT pot aconseguir curació en una petita proporció de pacients amb SV 5 anys del 10-20%
- Les combinacions amb PLATINS són la base del tractament de QT en 1ª línia
- Coneixement dels mecanismes moleculars: tractaments personalitzats.
- Noves teràpies en ús actual: Gefitinib, Erlotinib per a mutacions d'EGFR i Crizotinib per a translocació d'ALK

Cal potenciar la participació de pacients en assaigs clínics que avaluin noves formes de tractament

Noves dianas terapèutiques en estudi

- **MET**: onartuzumab, rilotumumab, tivantinib
- **ROS**: crizotinib
- **BRAF**: dabrafenib, vemurafenib
- **HER2**: trastuzumab, afatinib
- **RET**: cabozantinib
- **KRAS**
- **FGFR1**: anti FGFR1 en ca escamoso
- **PI3CA**: PKI587; BEZ235; ZSTK474
- **Immunoteràpia**



Gene	Oncogenic activation	Frequency		Refs
		Patients	Cell lines	
EGFR	Deletion (Δ E746-A750), point mutation (L858R) and amplification	10–40%	5%	43,48
ALK	Translocation (EML4–ALK)	3–7%	2%	49,148
MET	Amplification	11%	2%	48,149
PDGFR	Amplification	13%	1%	52,53
ROS	Translocation (CD74–ROS)	1%	2%	53
ERBB2	Insertion	2–4%	1%	150,151
BRAF	Point mutation (exon 11)	3%	6%	152,153
PIK3CA	Point mutation	2%	10%	154
MEK1	Point mutation	0.50%	1%	155

EGFR, epidermal growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor.





**"Here's my
sequence..."**
**What drug
And dose do
I get ?**
New Yorker