

Curso Académico: 2022/23

66154 - Biomarcadores, toxicidades y evaluación de la respuesta en Inmuno-oncología

Información del Plan Docente

Año académico: 2022/23

Asignatura: 66154 - Biomarcadores, toxicidades y evaluación de la respuesta en Inmuno-oncología

Centro académico: 104 - Facultad de Medicina

Titulación: 637 - Máster Universitario en Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer

Créditos: 6.0

Curso: 1

Periodo de impartición: Primer semestre

Clase de asignatura: Obligatoria

Materia:

1. Información Básica

1.1. Objetivos de la asignatura

Conocer las bases biológicas y moleculares del cáncer y los principios generales de la inmunoncología, para poder entender los procesos que acontecen durante la inmunoterapia del cáncer y su integración con el resto de tratamientos en el manejo de esta enfermedad. Reconocer y afrontar los diferentes efectos secundarios inmuno-relacionados. Saber valorar la respuesta a los diferentes tratamientos inmunológicos, diferenciando los fenómenos de hiperprogresión y pseudoprogresión. Conocer el valor actual de los biomarcadores como predictores de respuesta y toxicidad, así como su papel pronóstico en la clínica asistencial habitual y la importancia de la investigación en este campo.

Estos planteamientos y objetivos están alineados con los siguientes Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030 de Naciones Unidas (<https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/>), de tal manera que la adquisición de los resultados de aprendizaje de la asignatura proporciona capacitación y competencia para contribuir en cierta medida a su logro:

Objetivo 3: Salud y bienestar

Objetivo 4: Educación de calidad

Objetivo 8: Trabajo decente y crecimiento económico

1.2. Contexto y sentido de la asignatura en la titulación

En esta asignatura se describirán las diferentes formas de valoración de respuesta a la inmunoterapia, desde la valoración radiológica mediante el sistema irRECIST, hasta la valoración clínica. Se profundizará sobre los fenómenos de pseudoprogresión e hiperprogresión y se analizarán las imágenes radiológicas de toxicidad respiratoria, haciendo el diagnóstico diferencial con progresión de enfermedad e infecciones oportunistas. Se revisará la bibliografía sobre efectos secundarios inmuno-relacionados, haciendo hincapié en las diferentes guías clínicas, recientemente publicadas. Trataremos la necesidad de aprendizaje de los profesionales sanitarios, (enfermeras, servicios de urgencias, médicos de familia, etc) para familiarizarse con este nuevo tipo de toxicidad y la coordinación multidisciplinar, para poder atender correctamente a los pacientes con efectos secundarios graves a la inmunoterapia. Un aspecto clave, es la educación de los pacientes y familiares sobre el tipo de toxicidad esperado y la identificación de los mismos, mediante tarjetas identificativas de los tratamientos empleados y la posibilidad de aparición de efectos secundarios inmuno-relacionados

1.3. Recomendaciones para cursar la asignatura

Disponer de Recursos informáticos suficientes con acceso a Internet para poder acceder a los contenidos online.

2. Competencias y resultados de aprendizaje

2.1. Competencias

BÁSICAS y GENERALES:

CG01 - Que los estudiantes sepan desarrollar aplicaciones tecnológicas de los procesos inmuno-oncológicos de inmunoterapia antitumoral y transferir soluciones a la industria en el sector farmacéutico y sanitario.

CG02 - Adquirir la formación, aptitudes, destrezas y método necesarios para iniciarse en la investigación dentro del área de la Inmunología tumoral y la Inmunoterapia Tumoral.

CG03 - Desarrollar y planificar actividades de investigación o tecnológicas en Organismos Públicos relacionados con investigación (Universidad, CSIC, INIA, y otros Institutos de Investigación) así como en empresas privadas.

CB6 - Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.

CB7 - Que los estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.

CB8 - Que los estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.

CB9 - Que los estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.

CB10 - Que los estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.

ESPECÍFICAS:

CE35 - Comprender la evolución de los diferentes tipos de tratamientos del cáncer, incluyendo la inmunoterapia

CE36 - Reconocer situaciones de pseudoprogresión e hiperprogresión

CE37 - Valorar la aportación de nuevas técnicas de imagen y nuevos biomarcadores en la valoración de respuesta

CE38 - Reconocer los diferentes síntomas y signos secundarios a la toxicidad de los diferentes tipos de inmunoterapia

CE39 - Ser capaz de clasificar la toxicidad en grados de severidad y aplicar los tratamientos propuestos en las diferentes guías clínicas sobre efectos tóxicos inmuno-relacionados

CE40 - Reconocer el valor actual de los biomarcadores de respuesta y toxicidad a la inmunoterapia y la necesidad primordial de investigación en esta área

TRANSVERSALES:

CT01 - Analizar y sintetizar de manera adecuada la información referente a las principales temáticas ligadas a la Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer.

CT03 - Transmitir de manera oral o escrita en su lengua nativa, información, ideas, problemas y soluciones a un público tanto especializado como no especializado.

CT04 - Conocer, valorar críticamente y saber utilizar las fuentes de información clínica y biomédica para obtener, organizar e interpretar la información científica y sanitaria.

CT07 - Ser capaz de formular hipótesis, recolectar y valorar de forma crítica la información para la resolución de problemas, siguiendo el método científico.

CT08 - Reconocer la importancia del aprendizaje autónomo de nuevos conocimientos y técnicas vinculados a Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer.

CT09 - Reconocer las propias limitaciones y la necesidad de mantener y actualizar la competencia profesional, prestando especial importancia a la motivación por la calidad.

2.2. Resultados de aprendizaje

El estudiante, para superar esta asignatura, deberá demostrar los siguientes resultados:

Resultados de aprendizaje

1.- Conocer los principales hitos de la Historia de la Inmunoncología

2.- Conocer los procedimientos diagnósticos más utilizados en Oncología.

3.- Entender la importancia del enfoque multidisciplinar y la necesidad de la participación activa del paciente y su familia en la toma de decisiones.

4.- Conocer, desde un punto de vista multidisciplinar, las principales opciones terapéuticas y resultados de los tratamientos de las enfermedades oncológicas más frecuentes y relevantes.

5.- Conocer la importancia y los diferentes sistemas de valoración de la respuesta y cuantificación de los síntomas mediante escalas visuales y cuestionarios centrados en el paciente, para poder valorar la evolución de la enfermedad a los diferentes tratamientos.

6.- Interpretar las pruebas complementarias necesarias para establecer el diagnóstico diferencial entre diferentes situaciones clínicas y planificar la estrategia terapéutica.

7.- Entender los diferentes enfoques y la intención del tratamiento antineoplásico: Paliativo, curativo, radical, adyuvante, neoadyuvante, etc

8.- Conocer los diferentes sistemas de valoración de la respuesta en inmunoterapia.

9.- Reconocer la aparición del fenómeno de pseudoprogresión y la forma de manejarlo.

10.- Reconocer la posibilidad de hiperprogresión y las formas habituales de presentación, así como el manejo clínico de la misma.

11.- Conocer la toxicidad habitual (frecuencia y cronología de presentación) de los diferentes fármacos y combinaciones utilizados en el tratamiento inmunológico.

12.- Entender la importancia de la planificación, comunicación e información al paciente sobre los diferentes efectos secundarios, para anticiparse a la aparición de los mismos y reconocerlos en estadios precoces.

13.- Reconocer la importancia de disponer de un equipo multidisciplinar preparado y coordinado para atender los efectos secundarios graves de la inmunoterapia.

14.- Entender la importancia de la experiencia del equipo para poder atender con garantía los efectos secundarios inmuno-relacionados.

15.- Conocer el manejo de las diferentes toxicidades inmuno-relacionadas y la importancia de la reevaluación continuada.

16.- Conocer los diferentes biomarcadores utilizados en práctica clínica y la necesidad de disponer de ellos para prescribir los diferentes tratamientos inmunológicos.

17.- Conocer las líneas de investigación sobre biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta a la inmunoterapia.

18.- Saber planificar un estudio piloto sobre potenciales biomarcadores en inmunoterapia.

2.3. Importancia de los resultados de aprendizaje

Al finalizar la asignatura el alumno será más competente para entender los procesos biológicos del cáncer y la heterogeneidad de las respuestas al tratamiento inmunológico del cáncer, tanto en lo que respecta a la toxicidad, como a la eficacia. Deberá reconocer la importancia de diagnosticar precozmente la progresión de la enfermedad y la aparición de efectos adversos relacionados con la inmunoterapia. El proceso de aprendizaje que se ha diseñado para esta asignatura se basa en lo siguiente: Exposición en clases magistrales de los contenidos del programa teórico y la participación en talleres sobre casos clínicos de toxicidad y valoración respuesta a la inmunoterapia

3. Evaluación

3.1. Tipo de pruebas y su valor sobre la nota final y criterios de evaluación para cada prueba

El estudiante deberá demostrar que ha alcanzado los resultados de aprendizaje previstos mediante las siguientes actividades de evaluación:

La nota final de la asignatura es el **PROMEDIO PONDERADO** de la nota obtenida en cada uno de los dos apartados que constituyen la participación activa en las clases magistrales y la resolución de problemas y casos. Es necesario para aprobar una **nota mínima de 5 PUNTOS (sobre 10)**.

A. Participación activa en las clases magistrales de la asignatura:

La asistencia a las clases magistrales es **OBLIGATORIA**, precisando una asistencia mínima del 80%.

Tendrá una ponderación del 25% sobre el total de la calificación final de la asignatura.

B. Resolución de problemas y casos:

El alumno realizará un **INFORME** estructurado sobre los problemas y casos desarrollados en las sesiones de problemas y casos en el que se incluirá las respuestas a un cuestionario de preguntas relacionadas con las actividades realizadas en dichas sesiones.

Tendrá una ponderación del 75% sobre el total de la calificación final de la asignatura.

4. Metodología, actividades de aprendizaje, programa y recursos

4.1. Presentación metodológica general

La materia tiene 6 créditos (ECTS) que equivalen a 60 horas, de las cuales son presenciales el 80% (48 horas) y el 20% no presenciales (12 horas).

Para la formación de los alumnos, se van a realizar los siguientes tipos de actividades:

1. Clases teóricas: lecciones magistrales participativas (28 horas)
2. Resolución de problemas, ejercicios y casos clínicos (32 horas)
3. Tutorías.

4.2. Actividades de aprendizaje

El proceso de aprendizaje que se ha diseñado consiste en:

- **Clases teóricas:** lecciones magistrales de una hora de duración en que se exponen los contenidos teóricos necesarios y generales de la materia para desarrollar las competencias. Es interés general del profesorado fomentar la participación.
- **Resolución de casos clínicos:** exposición y discusión de casos prácticos relacionados con la evaluación de radiológica de la respuesta a inmunoterapia, biomarcadores de respuesta y aproximación al diagnóstico, gradación y tratamiento de los distintos tipos de toxicidad inmunorelacionada
- **Incorporación de materiales hechos al ADD** y que se consideran elementos de consulta para todos los componentes del curso.
- **Tutorías:** El alumno podrá realizar tutorías personales solicitando a través del correo interno de la asignatura. Para ello se pactará al comienzo del curso una franja horaria que convenga.

4.3. Programa

El programa que se ofrece al estudiante para ayudarle a lograr los resultados previstos comprende las siguientes actividades:

1.- Evaluación de la respuesta a inmunoterapia:

- Criterios de respuesta radiológica: Porqué son necesarios unos criterios estandarizados de evaluación de la respuesta radiológica. Criterios tradicionales de evaluación radiológica de la respuesta (RECIST 1.1). Porqué son necesarios nuevos criterios de evaluación de respuesta específicos para la inmunoterapia. Criterios de evaluación de respuesta a inmunoterapia (imRECIST). Conceptos de pseudoprogresión e hiperprogresión. Monitorización de respuesta inmunológica.
- Otras técnicas de imagen y valoración de respuesta. Nuevas técnicas de imagen en la evaluación de respuesta: PET. Nuevos radionúclidos y su utilidad. Inmuno-PET. Criterios de evaluación de respuesta por PET (PERCIST).
- Manifestaciones radiológicas de efectos adversos inmunorrelacionados. Diagnóstico diferencial de toxicidades específicas inmunorelacionadas: pneumonitis, hepatitis, colitis, pancreatitis, encefalitis/meningitis.
- La respuesta radiológica como factor pronóstico. Tiempo hasta respuesta radiológica. Frecuencia de las evaluaciones radiológicas de la respuesta y su justificación. Relación entre respuesta radiológica y supervivencia (supervivencia libre de progresión, supervivencia global).
- Qué pueden aportar los biomarcadores a la valoración de respuesta. Biomarcadores en sangre, tejido y otros. Marcadores bioquímicos en la evaluación de respuesta. Marcadores de respuesta inmune.

2.- Evaluación y tratamiento de la toxicidad de la inmunoterapia (I):

Aspectos generales:

- Definición de efecto adverso inmunorrelacionado (irAEs)
- Incidencia y cronología de la aparición de efectos adversos
- Clasificación por grados de la inmunotoxicidad (CTCAE)
- Pilares básicos de manejo de la inmunotoxicidad
- Intervenciones según la gravedad del efecto tóxico
- Re-evaluación temporal de la evolución de un efecto tóxico. Periodicidad en el seguimiento.
- La información como prevención y anticipación
- Canales de comunicación
- Evaluación basal previa al inicio de la inmunoterapia
- Papel de la colaboración multidisciplinar
- Experiencia de equipo en el hospital

2.1.- Talleres sobre toxicidad inmunoterapia:

- Comentarios y evaluación materiales de apoyo información irAEs: propuestas innovación Registros toxicidad y eficacia inmunoterapia.

- Valor biobancos e inmunoterapia del cáncer.

3.- Evaluación y estrategia terapéutica de los diferentes irAEs (I)

- Toxicidad dermatológica / cutánea.
- Toxicidad digestiva.
- Toxicidad endocrina.

3.1.- Talleres interactivos: Presentación diversos casos clínicos toxicidad inmuno-relacionada Discusión de casos clínicos en grupos y presentación manejo toxicidad.

4.- Evaluación y estrategia terapéutica de los diferentes irAEs (II)

- Toxicidad aparato respiratorio
- Toxicidad neurológica.
- Toxicidad músculo-esquelética.
- Toxicidad ocular.
- Toxicidad cardiovascular.
- Toxicidad génito-urinaria. Toxicidad renal.
- Toxicidad hematológica.
- Fenómenos de hipersensibilidad y reacciones alérgicas.

4.1.- Talleres interactivos:

Presentación diversos casos clínicos toxicidad inmuno-relacionada Discusión de casos clínicos en grupos y presentación valoración respuesta.

5.- Evaluación y tratamiento de toxicidad secundaria a inmunoterapia celular.

- Concepto de terapia celular adoptiva. Terapia de acondicionamiento. Toxicidad aguda y toxicidad tardía.

5.1.- Talleres interactivos de terapia celular adoptiva y toxicidad.

B. Clases prácticas que incluyen las siguientes actividades:

- **Resolución de problemas y casos:** Solución de problemas de casos relacionados con las distintas aproximaciones de la inmunoterapia del cáncer.
- Evaluación **mediante resolución tests de preguntas referidas a casos prácticos y** que se realizarán durante los talleres interactivos

C. Tutorías. El alumno podrá realizar tutorías personales solicitando a través del correo interno de la asignatura. Para ello se pactará al comienzo del curso una franja horaria que convenga.

4.4. Planificación de las actividades de aprendizaje y calendario de fechas clave

Consultar horarios y actividades en el siguiente enlace:

https://estudios.unizar.es/estudio/asignaturas?anyo_academico=2021&estudio_id=20210726¢ro_id=104&plan_id_nk=637

Las tutorías serán, de carácter presencial y/o telemático, desarrollándose, previa petición de cita si ello es necesario y su contenido contemplará la previsible necesidad de tutela para la realización de trabajos docentes.

4.5. Bibliografía y recursos recomendados

La bibliografía actualizada de la asignatura se consulta a través de la página web de la biblioteca.

- Lesley Seymour, Jan Bogaerts, Andrea Perrone, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-152
- Thorsten Persigeh, Simon Lennartz and Lawrence H. Schwartz. iRECIST: how to do it. *Cancer Imaging* 2020;20:2
- Davide Ippolito, Cesare Maino, Maria Ragusi, et al. Immune response evaluation criteria in solid tumors for assessment of atypical responses after immunotherapy. *World J Clin Oncol* 2021;12(5): 323-334
- Joo Hyun O, Martin A. Lodge, Richard L. Wahl. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.01. *Radiology* 2016;280(2):576-584
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S
- Lucy Boyce Kennedy MD, April K. S. Salama. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020;70:86-104
- Julie R Brahmer, Hamzah Abu-Sbeih, Paolo Antonio Ascierto, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002435
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714?68.
- *Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer/* edited by Antonio Antón, Alberto Anel, Luis Martínez Lostao, Julián Pardo y Roberto Pazo. Amazing Books. 2018.