

# ASCO 2017

CHICAGO, 05 JUNHO DE 2017

## ***Abstract 8500***

### **Gefitinib (G) versus vinorelbine+cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIa (N1-N2) non-small-cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR*-activating mutation (ADJUVANT): A randomized, Phase III trial (CTONG 1104).**

Até o momento o tratamento adjuvante padrão para pacientes com NSCLC EC II-IIIa permanece sendo quimioterapia baseada em platina. Nos estudos BR 19 e RADIANT o uso de inibidores de tirosina quinase não demonstraram benefício no cenário adjuvante em pacientes com mutação de *EGFR* não selecionada. Este estudo de fase 3 (ADJUVANT) comparou uso de Gefitinibe (G) 250mg/dia via oral por 24 meses com o uso de vinorelbina 25mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 + cisplatina (VP) 75m<sup>2</sup> D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos em pacientes com NSCLC completamente ressecados EC II-IIIa com mutações ativadoras do *EGFR*. 222 pacientes foram randomizados. O braço de tto que recebeu G apresentou aumento significativo na SLP (28,7 meses) qdo comparado com braço de quimioterapia (18 meses) IC 13,6 – 22,3; HR 0,6, p=0,005. A avaliação de SLP segue sendo favorável ao braço de G em 3 anos. Os dados de qualidade de vida foram favoráveis ao tratamento com inibidor de tirosina quinase.

Estes dados sugerem que o uso de Gefitinibe passa a ser uma opção de tratamento adjuvante para pacientes com mutação ativadora de *EGFR* com significativo aumento da SLP (diferença absoluta de 10 meses). É importante ressaltarmos que apesar da duração do tratamento (24 meses) e das toxicidades previamente conhecidas, a qualidade de vida também favoreceu o mesmo braço. Mesmo assim considerando tratar-se de uma população em tratamento curativo obter dados de sobrevida global é de fundamental importância para que possamos embasar a indicação para a população específica.

***Comentado pela Dra. Ana Gelatti***, oncologista clínica Hospital do Câncer Mãe de Deus, investigadora Centro de Pesquisa em Oncologia PUC/RS.

## ***Abstract 8501***

### **Salvage Guideline for local-regional failure after stereotatic ablative radiotherapy for early-stage non small cell lung cancer.** Brooks et al.

1 em 6 pacientes tratados com radioterapia ablativa apresentam recidiva local ou loco-regional. O estudo apresentado hoje pelo Dr Brooks, do MD Anderson, mostrou os dados prospectivos, retrospectivamente revisados de pacientes avaliados para radioterapia local. 912 pacientes tratados (Mediana de idade 72 anos, 82,9 % doença T1) com >90% confirmação patológica. Os resultados apresentados mostraram que 9,6% dos pacientes recidivaram à distância e o controle local de doença ocorreu em cerca de 90%. 102 pacientes apresentaram recidivas locais, destes houve benefício de tratamento para recidiva local resultando em sobrevida de 35,5 meses para os pacientes submetidos a salvamento e 7,5 meses para os pacientes que, por razões diversas, não foram submetidos a terapia de salvamento. Mais importante, pacientes submetidos a terapia de salvamento apresentaram sobrevida semelhante a pacientes que nunca recidivaram. Radioterapia estereotática é uma opção terapêutica com alto índice de cura para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com doença localizada (>90% controle local e regional). Terapia agressiva de salvamento representa a cura para a maioria dos pacientes, com sobrevida global similar a pacientes que nunca recidivaram. Existe a necessidade de estudar terapias sistêmicas para recidiva loco-regional no futuro além da necessidade de estabelecimento de guidelines para manejo destes pacientes.

***Comentado pela Dra. Clarissa Mathias,*** Presidente do GBOT, oncologista clínica NOB/Oncoclínicas.

## ***Abstract 8502***

### **Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus observation in radically treated stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase III NVALT11 study.**

O estudo NVALT11 avalia a Radioterapia de Cranio Profilática (PCI) no cenário de pacientes com NSCLC estadio III. Sabemos que o cérebro é um sitio frequente de recorrência de doença. O estudo concluiu que PCI reduz significativamente a incidência de metástase cerebral sintomática e assintomática ( objetivo primário principal) mas não teve um impacto significativo na Sobrevida Global. Median Overall Survival 24,2mo (95% CI 20,3-38,7) in PCI and 21,9mo (95% CI , 18,1-33,7) in observation arm p=0,52.

A conclusão final apesar do objetivo primário ser alcançado é que ainda não devemos considerar essa uma estratégia a ser adotada, em pacientes com doença localmente

avançada e receberam tratamento curativo principalmente pela ausência do impacto na sobrevida global.

**Comentado pelo Dr. Mauro Zukin**, oncologista do Grupo COI.

### **Abstract 8504**

#### **Phase II study of maintenance pembrolizumab (pembro) in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients (pts.).**

Este estudo fase II, não randomizado, foi parte da apresentação oral de câncer de pulmão. A hipótese era de que a adição do pembrolizumabe (anticorpo anti-PD1) como terapia de manutenção poderia melhorar a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com ES-SCLC, que apresentassem resposta ou doença estável após 4 ciclos de quimioterapia com platina/etoposide. Foram randomizados 45 pacientes. A taxa de controle de doença com pembrolizumabe foi 42% (IC 95% 3-54), e a SLP foi mediana 1,4 meses (IC 95% 1,3-2,8). A Sobrevida global (SG) em 12 meses foi de 30% (IC 95% 0,16-0,46). em uma análise pré-planejada, o subgrupo com alta expressão de PD-L1 na interface estromal parece ter melhor SLP e SG. Como conclusão, o estudo foi negativo para o objetivo primário, mas sugere que um subgrupo de pacientes, principalmente com alta expressão de PD-L1 podem ter grande benefício com a estratégia. Novos estudos estão em andamento.

**Comentado pela Dra. Clarissa Baldotto**, oncologista clínica do Americas Centro de Oncologia Integrado.

### **Abstract 8505**

#### **Estudo Randomizado de Cisplatina e Etoposide com Veliparib ou placebo em pacientes com SCLC com Doença extensa (ECOG-ACRIN 2511). Autor: Taofeek Kunle Owonikoko et al. Emory University, Atlanta, GA**

Neste estudo os investigadores avaliaram a combinação de Veliparib (inibidor de PARP) com quimioterapia standard de Cisplatino e Etoposide em pacientes com SCLC e doença extensa. Um total de 128 pacientes foram randomizados a receber doses standard da quimioterapia (Cisplatino e Etoposide) com Veliparib na dose de 100mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia versus a quimioterapia isolada. Quatro ciclos de 3 semanas foram planejados. O objetivo primário foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP). A mediana da SLP foi de 6.6 m vs. 5.5m (HR: 0.75; 1-sided p = 0.06) enquanto que a Sobrevida Global foi de 10.3m vs. 8.9m respectivamente em favor dos pacientes tratados com Veliparib (HR 0.83 (80% CI 0.64-1.07); 1-sided p = 0.17). Nesta doença com mau prognóstico, a adição do inibidor da PARP parece ter algum efeito embora as diferenças pareçam ser mais estatisticamente significativas do que clinicamente relevantes. A procura por algum tratamento que realmente modifique a história

natural deste grupo de doentes continua!

**Comentado pelo Dr. Carlos Barrios**, Diretor do LACOG, e do Hospital do Câncer Mãe de Deus.

### **Abstract 8506**

#### **Mature overall survival (OS) results from the LUME-Meso study of nintedanib (N) + pemetrexed/cisplatin (PEM/CIS) vs placebo (P) + PEM/CIS in chemo-naïve patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM).**

LUME-Meso é um estudo de fase II que randomizou 87 pacientes (1:1) portadores de mesotelioma pleural maligno (MPM) epitelioide (88,6%) ou bifásico (11,4%), irressecável, para receberem nintedanibe 200mg ou placebo 2x/dia associado à cisplatina + pemetrexede (até 6 ciclos), seguidos de manutenção com nintedanibe ou placebo até progressão. Com desfecho primário SLP, o estudo demonstrou maior SLP mediana no grupo de que recebeu nintedanibe quando comparado ao grupo que recebeu quimioterapia apenas (9,4 x 5,7 meses) (HR=0,54; 95%IC 0,33-0,87; p=0,01), além de maior taxa de resposta objetiva (57% x 44%) e maior duração de resposta (6,0 x 4,0 meses). O benefício da adição de nintedanibe foi maior para os pacientes com mesotelioma epitelioide (HR=0,49; p=0,006). O grupo que recebeu nintedanibe apresentou maior toxicidade, notadamente neutropenia, diarreia e alteração de enzimas hepáticas, embora a maioria de G1 ou G2. Estes dados reforçam o impacto da adição de terapia antiangiogênica à quimioterapia no tratamento do MPM. O papel da adição de nintedanibe será melhor definido no estudo de fase III LUME-Meso (NCT01907100).

**Comentado pelo Dr. Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima**, oncologista clínico do A. C. Camargo Cancer Center

### **Abstract 8507**

#### **Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial.**

Atualmente, não há tratamento estabelecido para pacientes com Mesotelioma refratários a primeira linha com pemetrexed-platina. A taxa de controle de doença (DCR) é de < 30% nas terapias de 2ª linha. O estudo fase II MAPS-2 incluiu 125 pacientes com mesotelioma que haviam progredido a 1 ou 2 linhas de tratamento, incluindo a combinação de platina e pemetrexed. Os pacientes foram randomizados para nivolumab (N=63) ou nivolumab mais ipilimumab (N=62). O estudo atingiu seu desfecho primário de taxa de controle da doença em 12 semanas, 44.4% no braço de

Nivolumab (18.5% resposta objetiva e 25.9% doença estável) e 50.0% com Nivolumab e Ipilimumab (25.9% resposta objetiva e 24.1% doença estável). A sobrevida livre de progressão foi de 4 meses e 5.6 meses para monoterapia e combinação respectivamente. A toxicidade em ambos os grupos foram manejáveis e houve 3 mortes relacionadas ao tratamento (hepatite, encefalite e insuficiência renal aguda) no grupo da combinação. Os dados do estudo MAPS-2 sugerem portanto que: 1. imunoterapia apresenta uma eficácia superior aos resultados dos estudos em segunda linha anteriores 2. a imunoterapia provavelmente mudará a prática clínica no tratamento de mesotelioma. 3. é preciso identificar os pacientes que se beneficiam mais do tratamento imunoterápico, especialmente da terapia combinada.

**Comentado pelo Dr. Gustavo Werutsky**, Chair LACOG e Centro de Oncologia do Hospital São Lucas PUCRS.

### **Abstract 8508**

#### **Neoadjuvant nivolumab in early-stage, resectable non-small cell lung cancers.**

Nivolumabe no cenário neoadjuvante foi avaliado neste estudo em 22 pacientes com diagnóstico de carcinoma pulmonar de células não pequenas, estádios IB – IIIA. O tratamento consistiu em 2 doses of nivolumabe 3mg/kg por 4 semanas antes da cirurgia. O estudo de janela de oportunidade teve como objetivo avaliar o mecanismo de ação e correlacionar achados imunológicos com os desfechos observados, sendo a eficácia medida por resposta patológica. Entre os 21 pacientes encaminhados a cirurgia, 20 foram operados com intenção curativa, com 9/21 (43%, 95% CI 24-63%) apresentando resposta patológica maior (<10% de células viáveis). No seguimento de 9 meses, 18 pacientes (86%) estavam vivos, sem recorrência. Sequenciamento do exoma tumoral pre-tratamento mostrou uma correlação entre mutações no tumor, carga de neoantigenos e resposta patológica. Ficou evidente o infiltrado de células T PD-1+CD8+ nos tumores responsivos. O sequenciamento de TCR mostrou expansão de clones T periféricos correspondentes ao clones infiltrantes do tumor. O tratamento não impactou desfavoravelmente na cirurgia.

**Comentado pelo Dr. Gilberto Castro**, oncologista clinico ICESP.