

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/m² D1 e D8 + cisplatina (VP) 75m² 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/m² 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) epitelióide (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 epitelióide (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 neoantígenos 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 clínico ICESP.