



HOSPITAL DO CÂNCER
MÃE DE DEUS
SISTEMA DE SAÚDE MÃE DE DEUS



Unidade de Pesquisa
Clínica em Oncologia



Dos Trials para a Prática: Caso clínico de Câncer de Pulmão

Juliano Cé Coelho

Oncologista clínico do Instituto do Câncer Mae de Deus

Pesquisador da Unidade de Pesquisa em Oncologia – HCPA

Doutorando programa de ciências médicas - UFRGS

Conflitos de interesse

- Honorários recebidos da Roche Farmacêutica para ministrar esta apresentação
- Participação em estudos clínicos patrocinados (ANVISA / CONEP / CEP)

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, tosse seca há 60 dias e dispneia aos grandes esforços.

➤ **Histórico da doença:**

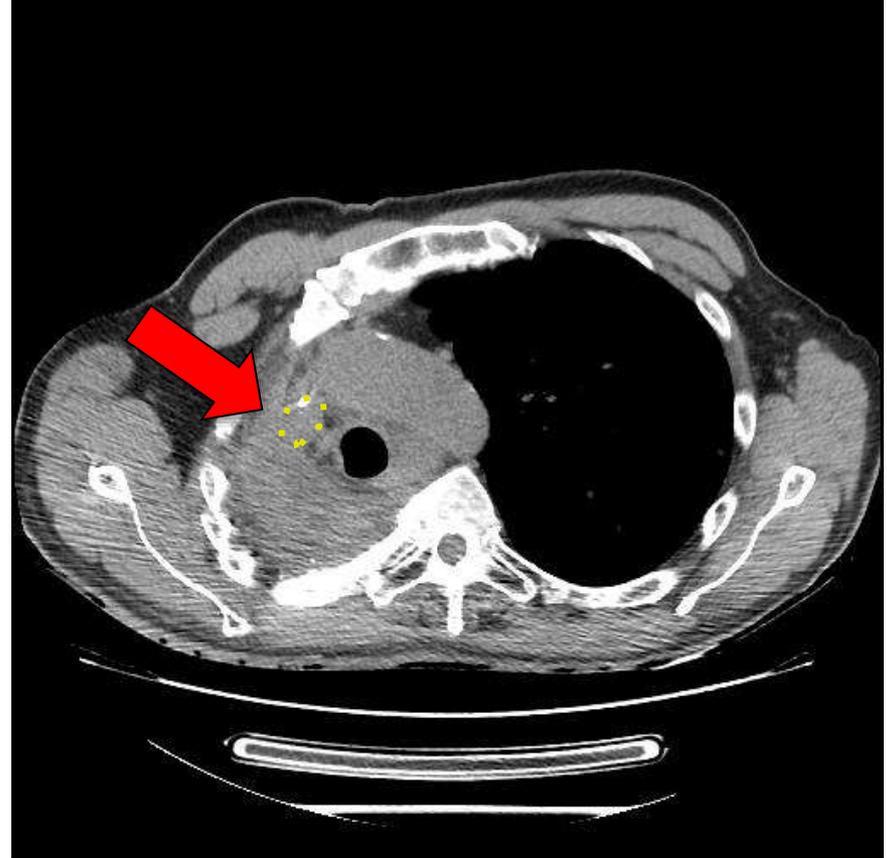
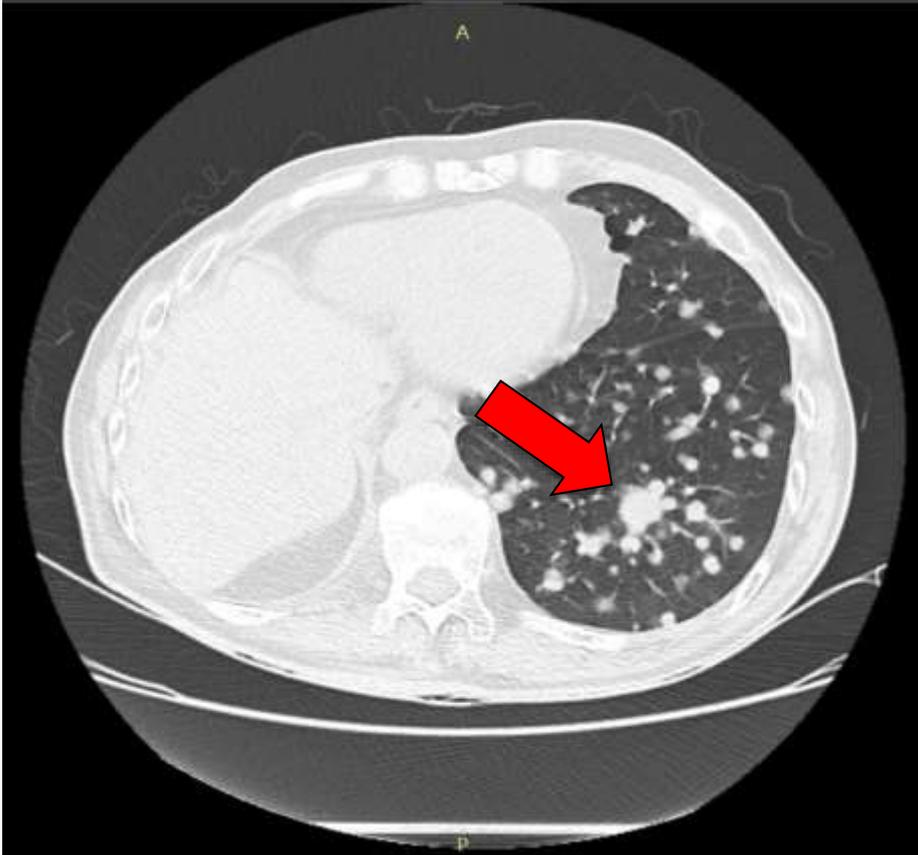
- **Nov/12** – Diagnóstico de Adenocarcinoma de pulmão
- **Dez/12** - Pneumonectomia direita
 - pT3pN1M0 - EC IIIA
- **Mai – Set/13** – Quimioterapia adjuvante
 - Cisplatina + Vioerlbina x 16 semanas

Caso Clínico

➤ **Histórico da doença (cont.):**

- **Set/14** - Recidiva de doença
 - Lesão em mediastino e arcos costais
 - Testagem de biomarcadores: EGFR / ALK negativos
- **Set – Dez/14** - Qt paliativa
 - Carbo-taxol x 06 ciclos
- **Jan/15** - Optado por não realizar manutenção
- **Mar/15** - Progressão de doença
 - Lesões nodulares em pulmão E + linfonodo paratraqueal

Caso 1



Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, progressão após 1 linha de quimioterapia paliativa, EGFR e ALK negativos.

Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?

1. Quimioterapia citotóxica (docetaxel, gencitabina, pemetrexate...)
2. Anti-EGFR (Gefitinibe, Erlotinibe ou Afatinibe)
3. Imunoterapia anti-PD1/PDL1
4. Imunoterapia anti-PD1/PDL1 combinado com anti-CTLA4
5. Imunoterapia anti-PD1/PDL1 combinado com quimioterapia

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, progressão após 1 linha de quimioterapia paliativa, EGFR e ALK negativos.

Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?

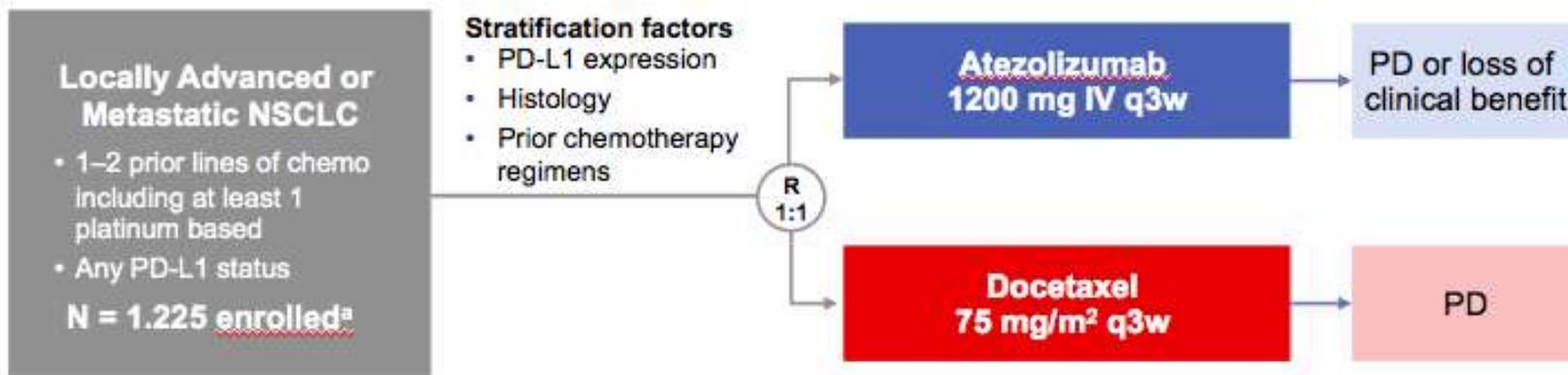
1. Quimioterapia citotóxica (docetaxel, gencitabina, pemetrexate...)
2. Anti-EGFR (Gefitinibe, Erlotinibe ou Afatinibe)
- 3. Imunoterapia anti-PD1/PDL1**
4. Imunoterapia anti-PD1/PDL1 combinado com anti-CTLA4
5. Imunoterapia anti-PD1/PDL1 combinado com quimioterapia

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, progressão após 1 linha de quimioterapia paliativa, EGFR e ALK negativos.

- Encaminhado para estudo OAK (Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

PHASE III OAK STUDY DESIGN



Primary Endpoints (first 850 enrolled patients):

- OS in the ITT population
- OS in patients with PD-L1 expression on $\geq 1\%$ TC or IC

Secondary Endpoints: ORR, PFS, DoR, Safety

Características Basais – 850 Pacientes Estudo OAK

Característica Clínica	Atezolizumab n = 425	Docetaxel n = 425
Idade	63	64
≥ 65 anos	45%	49%
Masculino	61%	61%
Histologia		
Não-escamoso	74%	74%
Escamoso	26%	26%
ECOG PS, 0 / 1	37% / 64%	38% / 62%
No. terapias prévias, 1 / 2	75% / 25%	75% / 25%
Tabagismo		
Não	20%	17%
Atual / Prévio	14% / 66%	16% / 67%
MTX em SNC, Sim / Não	9% / 91%	11% / 89%
EGFR		
Mutado / Wild type	10% / 75%	10% / 73%

Caso Clínico

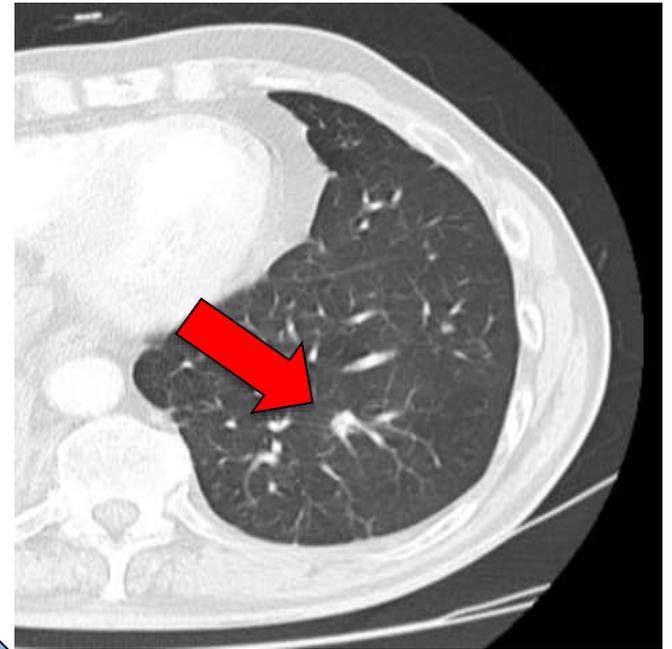
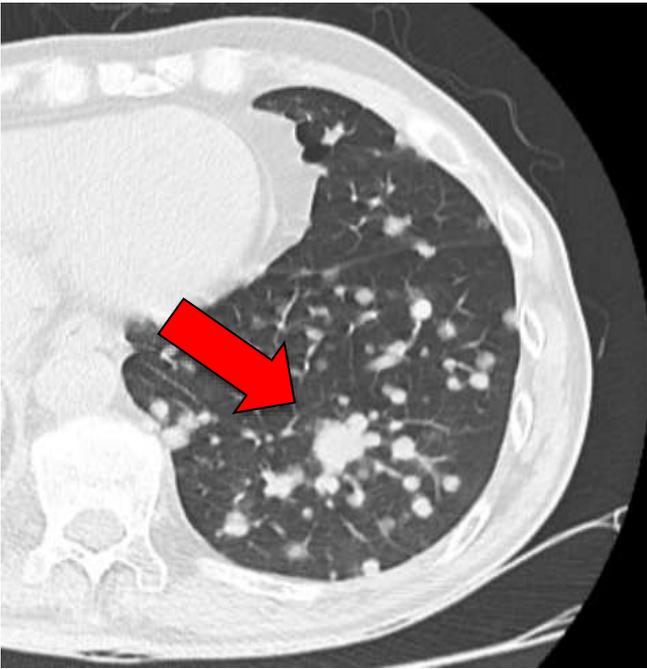
LESÕES ALVO (TC 24-MAR-15)	MAIOR DIÂMETRO (mm)
LOBO INFERIOR ESQUERDO – SEGM BASAL POSTERIOR	19
LOBO INFERIOR ESQUERDO – SEGM BASAL LATERAL	11
LINFONODO PARATRAQUEAL	22
SOMATÓRIO DOS DIÂMETROS	52

- Randomizado para atezolizumab 1200mg 21/21 dias
- Início do tratamento em 08/04/2015

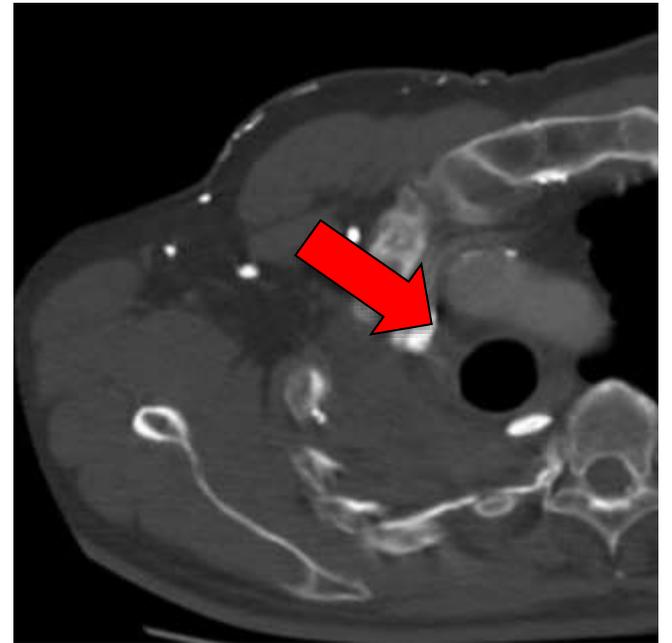
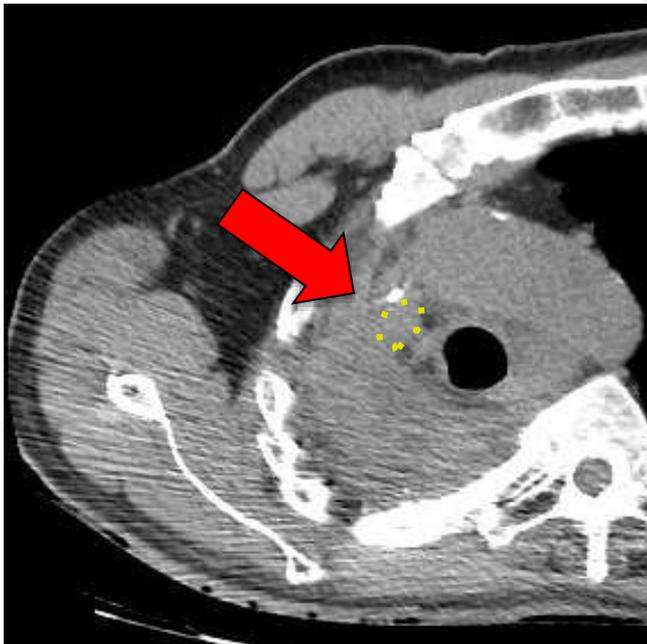
Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, randomizado para braço atezolizumab no estudo OAK

LESÕES ALVO	MAR/15 (baseline)	ABR/15	JUN/15	SET/15 (nadir)	NOV/15
LIE – BASAL POSTERIOR	19	19	11	5	5
LIE – BASAL LATERAL	11	11	7	5	5
LNF	22	19	12	10	10
SOMATÓRIO	52	49	30	20	20
VARIAÇÃO	---- // ----	- 6%	- 42%	- 62%	- 62%
RESPOSTA	---- // ----	DE	RP	RP	RP

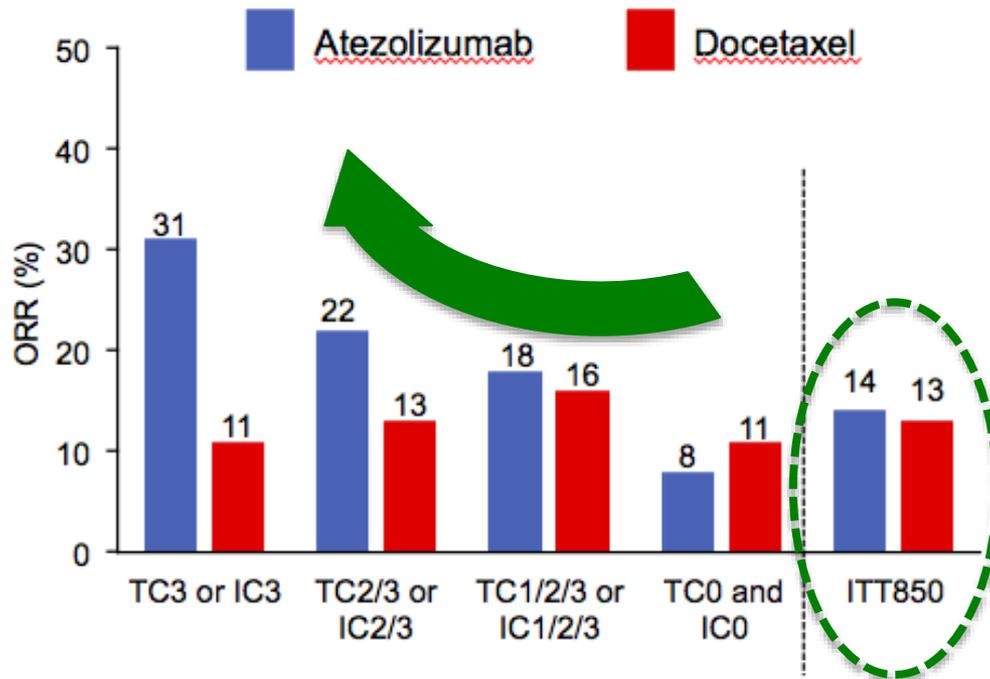


APÓS 08 DOSES DE
ATEZO (06 MESES)



Respostas com Atezolizumab: Dados Estudo OAK

Objective Response Rate



Duration of Response

	Atezolizumab	Docetaxel
ITT	n = 58	n = 57
Ongoing response	52%	18%
Median (mo)	16.3	6.2
TC1/2/3 or IC1/2/3	n = 43	n = 36
Ongoing response	47%	11%
Median (mo)	16.0	6.2
TC0 and IC0	n = 14	n = 21
Ongoing response	71%	29%
Median (mo)	NE	6.2

Respostas com Bloqueadores PD1

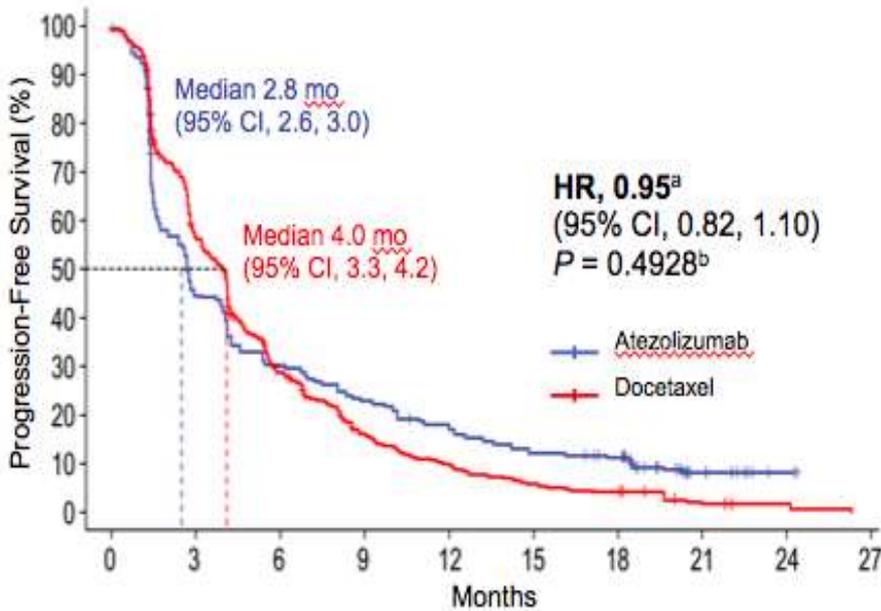
Keynote 010

Tx resposta, %	Pembroliz. 2 mg/kg (n = 139)	Pembroliz. 10 mg/kg (n = 151)	Docet. (n = 152)
PD-L1 TPS ≥ 1%	18 (P < .0005*)	18 (P < .0002*)	9
PD-L1 TPS 1 – 49%	10 (P = 1)	10 (P = 1)	10
PD-L1 TPS ≥ 50%	30 (P < .0001*)	29 (P < .0001*)	8

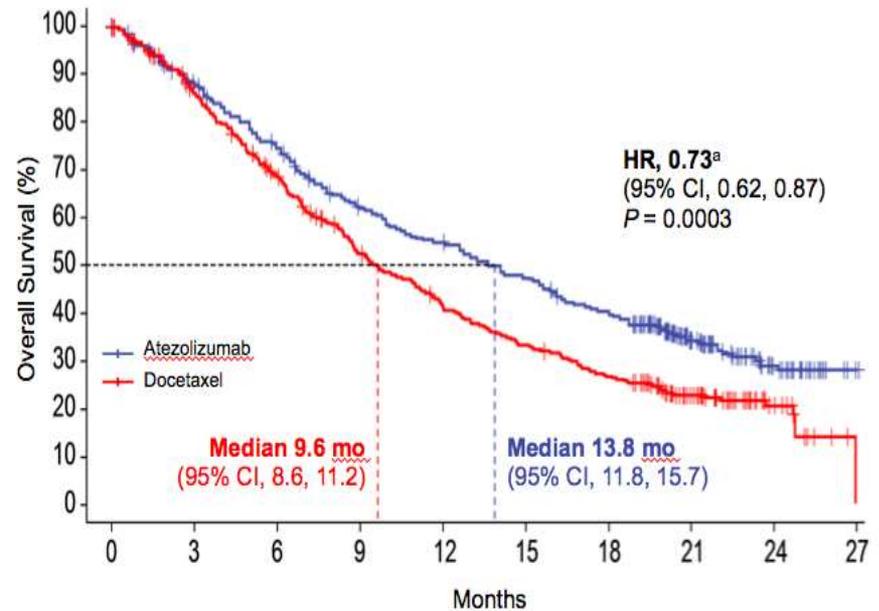
Checkmate 017

	Nivol. n = 135	Docet. n = 137
Taxa de resposta objetiva, %	20 (14, 28)	9 (5, 15)
<i>P-value</i> ^a	0,0083	
Duração de resposta	NR (2,9 - 21+)	8.4 (1,4+ - 15+)
Tempo para resposta	2,2 (1,6 - 12)	2,1 (1,8 - 9,5)

Sobrevidas com Atezolizumab: Dados Estudo OAK



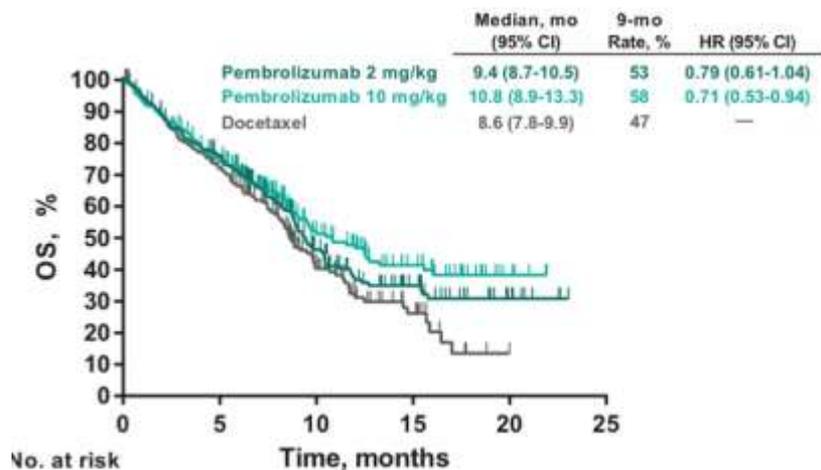
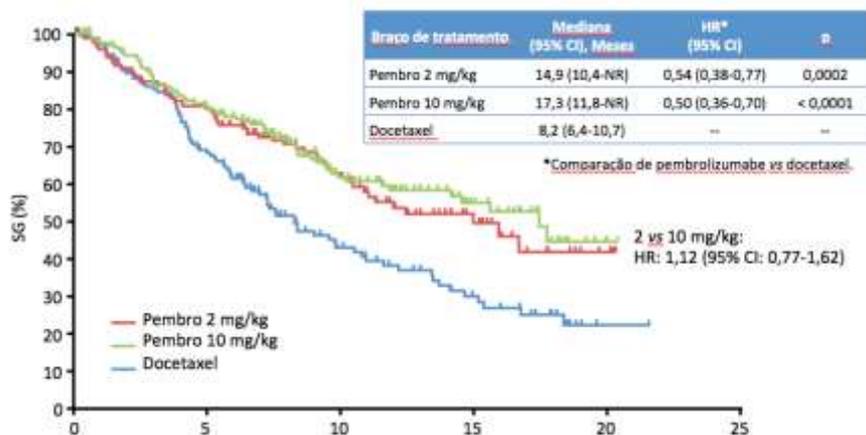
PROGRESSION-FREE SURVIVAL



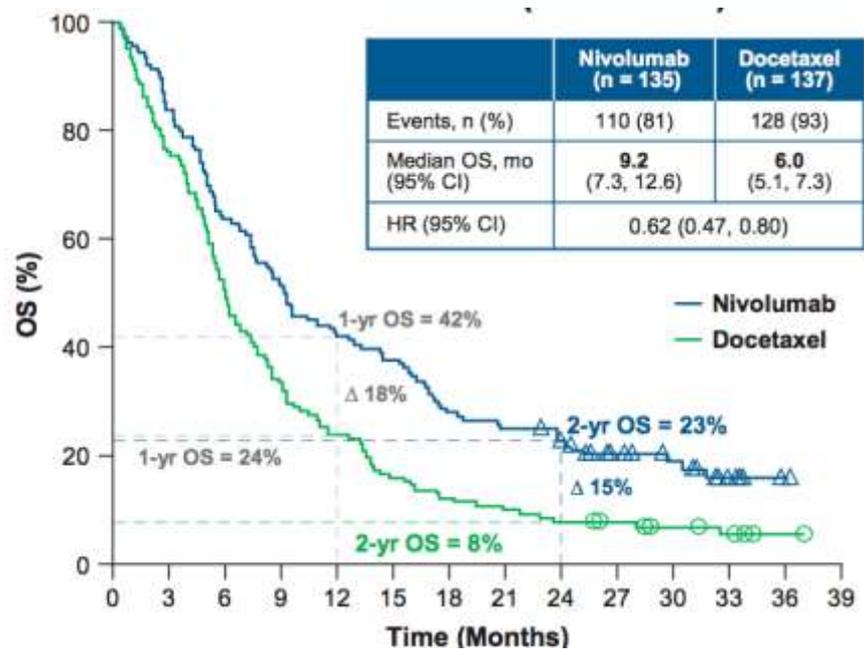
OVERALL SURVIVAL

Sobrevida com Bloqueadores PD1

Keynote 010



Checkmate 017



Garon et al. ASCO 2016 (Abstract 9024)
Herbst RS, et al. Lancet Oncol 2016; 387:1540.
Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015; 373:123.

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 09 meses, resposta objetiva com redução tumoral de 62%.

- Prurido intenso principalmente em axilas, coxas e região inferior do abdomen com início há 1 semana
- Erupção eritemato-edematosa em cerca de 20% do tegumento
 - Rash grau 2 (CTCCAE 4.0)



Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 09 meses, resposta objetiva com redução tumoral de 62%, rash cutâneo grau 2.

Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?

1. Interrupção definitiva do atezolizumab + corticoide sistêmico
2. Interrupção definitiva do atezolizumab + anti-TNF (infliximab)
3. Interrupção temporária do atezolizumab + corticoide sistêmico
4. Manter atezolizumab + corticoide sistêmico
5. Interrupção temporária do atezolizumab + corticoide tópico

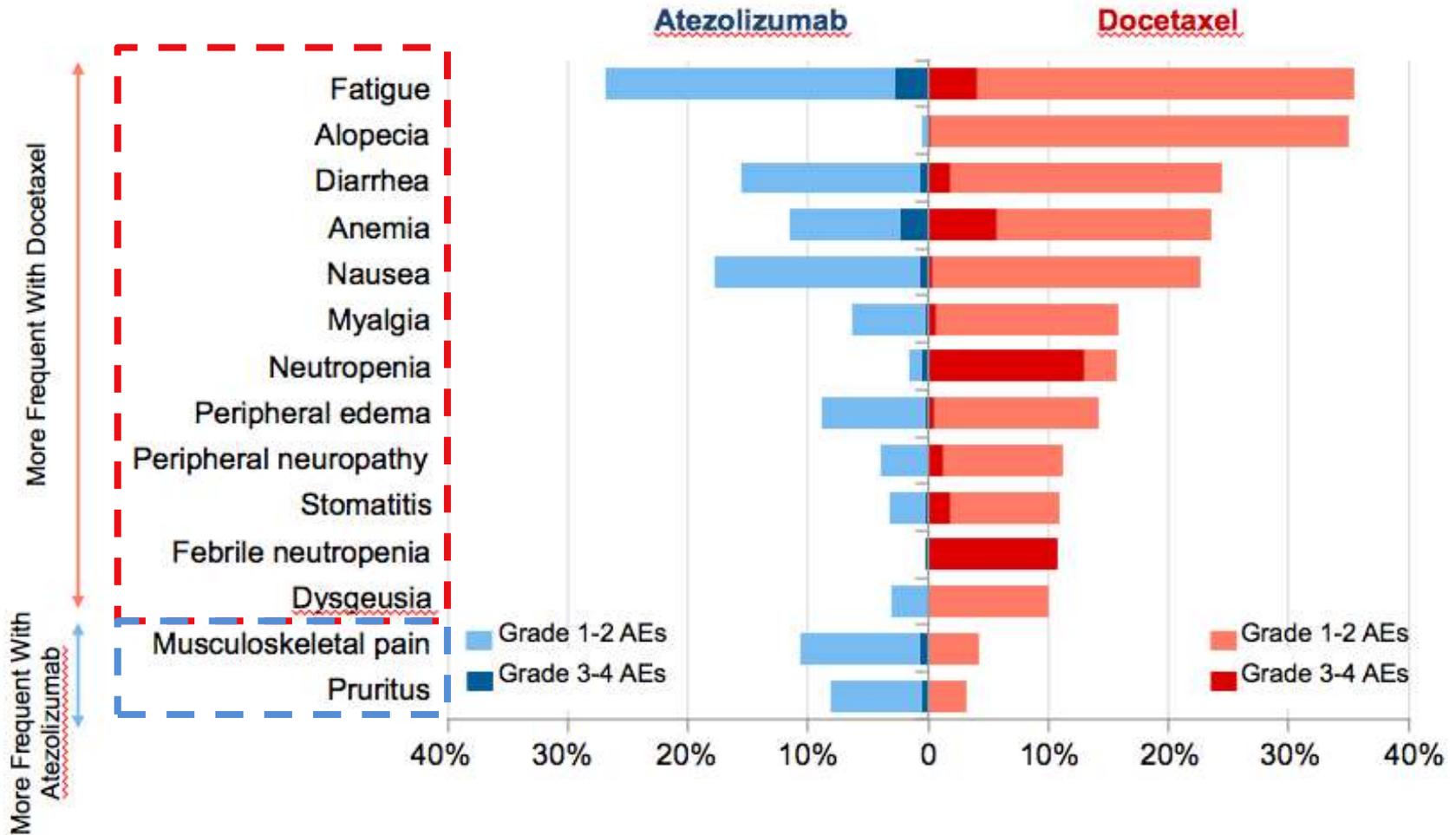
Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 09 meses, resposta objetiva com redução tumoral de 62%, rash cutâneo grau 2.

Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?

1. Interrupção definitiva do atezolizumab + corticoide sistêmico
2. Interrupção definitiva do atezolizumab + anti-TNF (infliximab)
3. Interrupção temporária do atezolizumab + corticoide sistêmico
4. Manter atezolizumab + corticoide sistêmico
- 5. Interrupção temporária do atezolizumab + corticoide tópico**

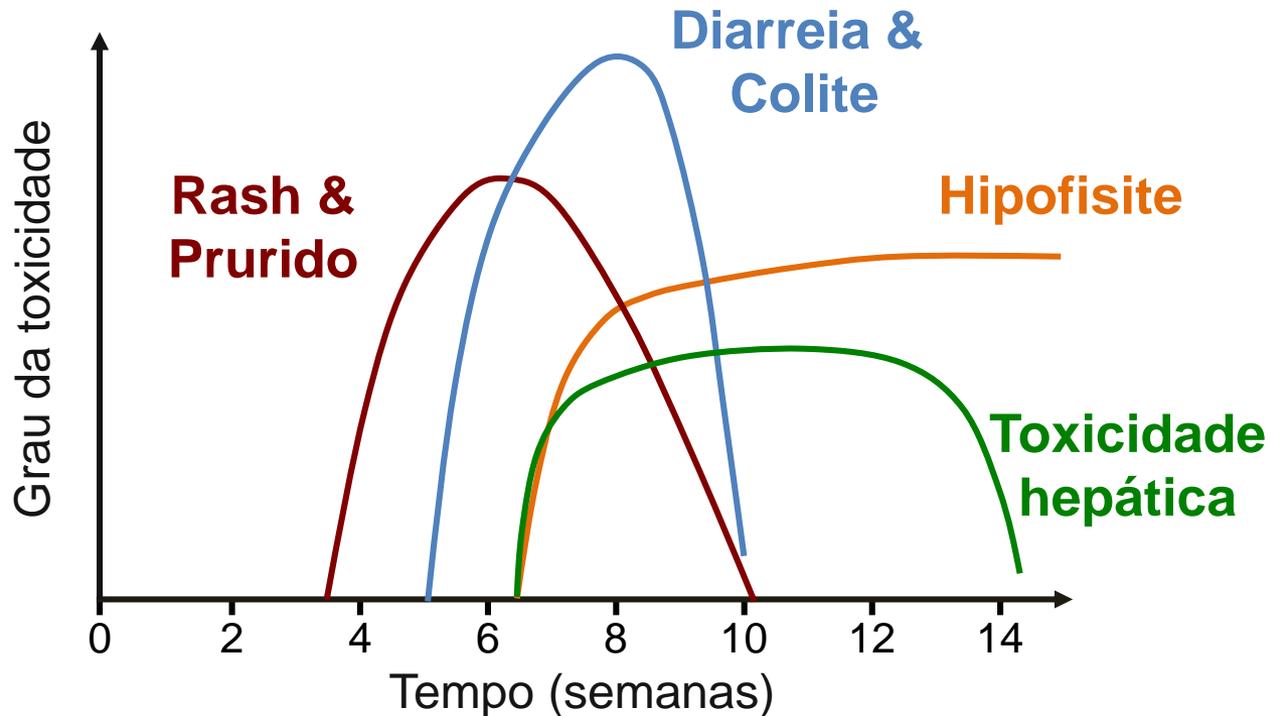
Eventos Adversos – 850 Pacientes Estudio OAK



Eventos Imuno-mediados – 850 Pacientes Estudo OAK

	Atezolizumab n = 609	
Principais eventos imuno-mediados	Qualquer grau	Grau 3–4
Pneumonite	1.0%	0.7%
Hepatite	0.3%	0.3%
Colite	0.3%	0%

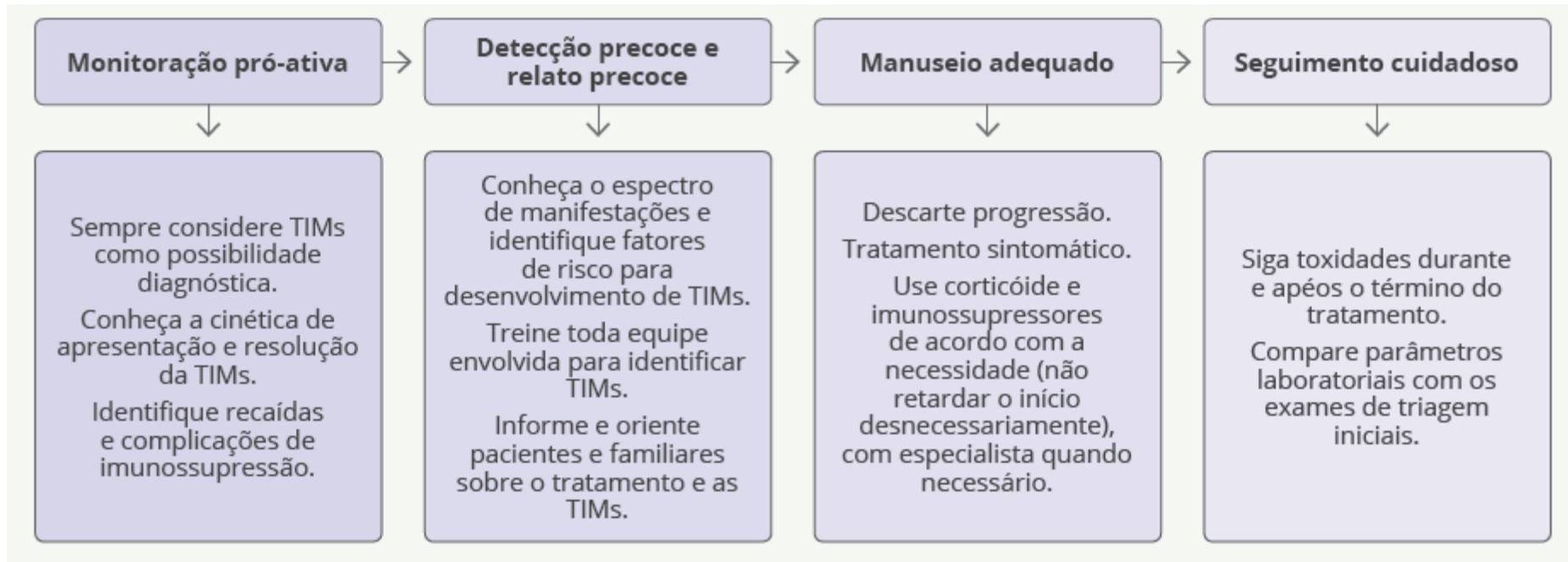
“Padrão esperado” de ocorrência dos eventos imuno-mediados



- Maioria dos eventos imuno-mediados ocorrem até **a semana 24**.

Manejo Eventos Imuno-mediados

– Diretrizes Brasileiras



Manejo Eventos Imuno-mediados

– Diretrizes Brasileiras

Toxicidade	Abordagem (após exclusão de diagnósticos diferenciais/considerar avaliação por especialista)		
Grau*	Imunoterápico	Tratamento dirigido	Seguimento
Grau 1	Continuar tratamento	Sintomáticos; esteróides tópicos	Intensificar vigilância
Grau 2 [#]	Considerar suspensão temporária [§]	Sintomáticos; esteróides tópicos. Considerar Prednisona VO 0.5 - 1.0mg/kg/dia se persistente	Intensificar vigilância. Em casos de suspensão/atraso, reintroduzir imunoterápico se toxicidade grau 1 ou resolvida
Grau 3	Suspender, considerar reintrodução apenas em situações selecionadas	Prednisona VO 1-2mg/kg/dia ou Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia	Reavaliações a cada 3-5 dias. Considerar imunossupressores se ausência de melhora com esteróides [¶]
Grau 4	Suspender em definitivo	Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia. Considerar imunossupressores	Reavaliações a cada 24- 48 horas. Considerar possibilidade de recorrências tardias [¶]

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 09 meses, resposta objetiva com redução tumoral de 62%, rash cutâneo grau 2.

- Interrupção do atezolizumab
- Iniciado corticoide tópico (beclometasona)
- Melhora completa do rash cutâneo após 3 semanas de tratamento.
- Suspenso corticoide tópico e reiniciado atezolizumab

junho/2016

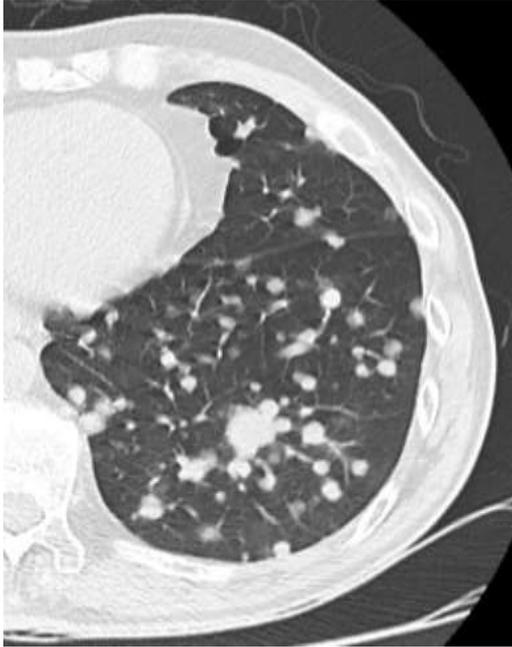
Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 15 meses, melhor resposta objetiva com redução tumoral de 62%, aumento isolado de 1 lesão

LESÕES ALVO	MAR/15 (Basal)	SET/15 (Nadir)	MAR/16	JUN/16 (progressão)	AGO/16 (confirmatório)
LIE – BASAL POSTERIOR	19	5	5	12	18
LIE – BASAL LATERAL	11	5	5	5	5
LNF	22	10	10	10	10
SOMATÓRIO	52	20	20	27	33
VARIAÇÃO	---- // ----	- 62%	- 62%	+ 35%	+ 65%
RESPOSTA	---- // ----	RP	RP	PD	PD

18/março/2015

Caso 1



BASELINE
19mm



NADIR
5mm
6 meses



PROGRESSÃO
12mm
15 meses

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 17 meses, progressão de doença confirmada por RECIST (+65%).

Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?

1. Interrupção do atezolizumab e início de quimioterapia
2. Interrupção do atezolizumab e início de outro agente imunoterápico
3. Manter atezolizumab em doses habituais
4. Manter atezolizumab, porém em dose dobrada
5. Encaminhar para cuidados paliativos exclusivos

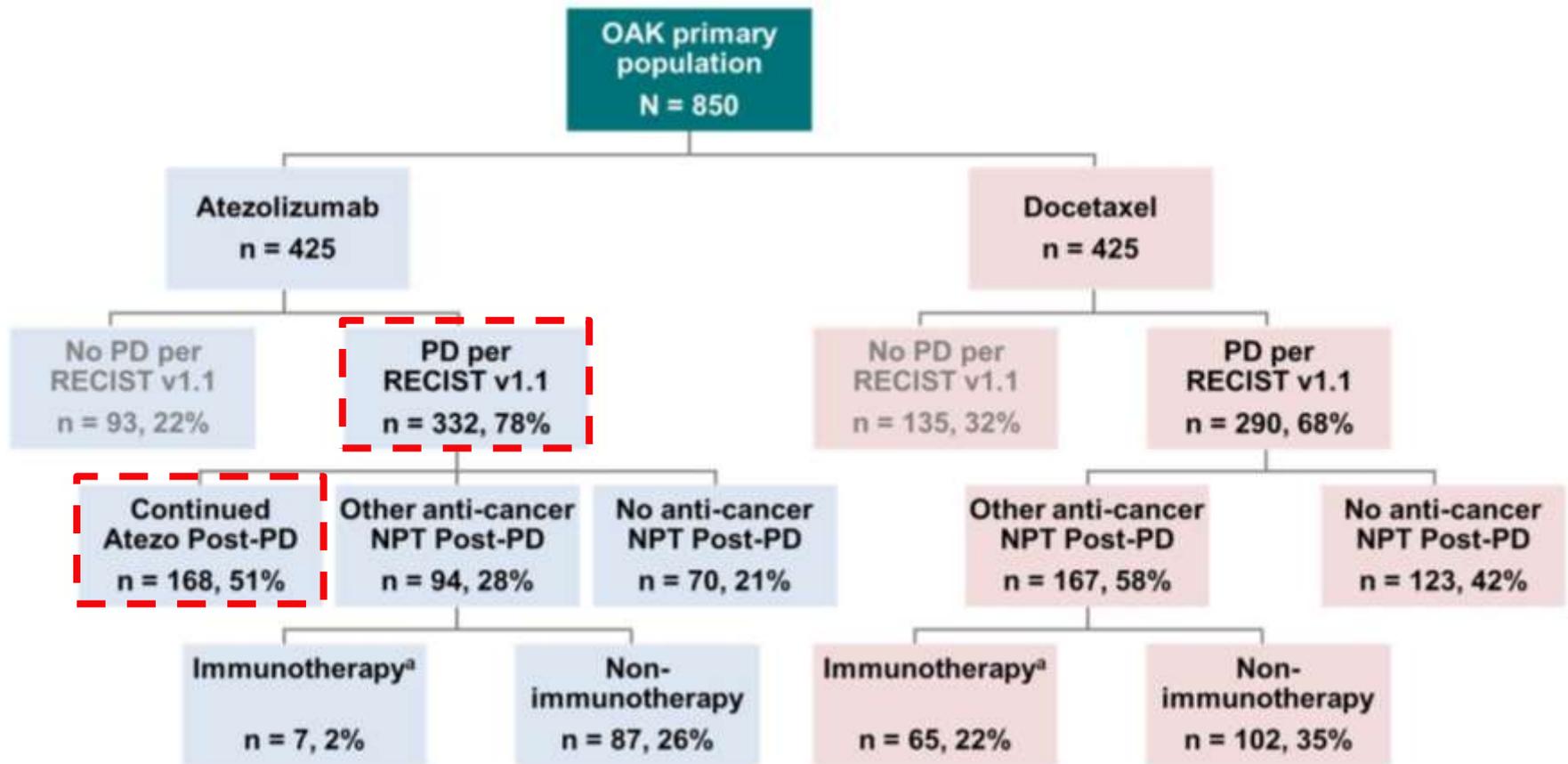
Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 1, recebendo atezolizumab por 17 meses, progressão de doença confirmada por RECIST (+65%).

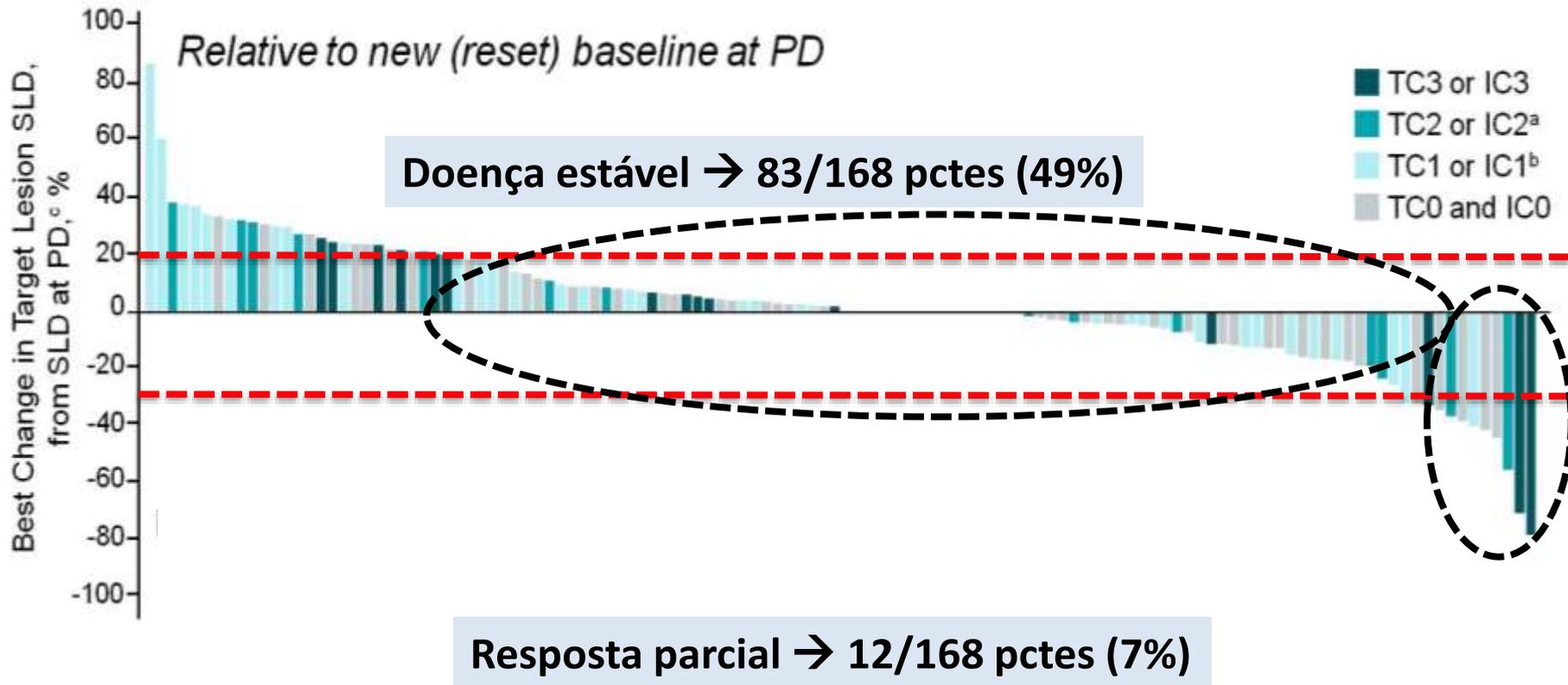
Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?

1. Interrupção do atezolizumab e início de quimioterapia
2. Interrupção do atezolizumab e início de outro agente imunoterápico
- 3. Manter atezolizumab em doses habituais**
4. Manter atezolizumab, porém em dose dobrada
5. Encaminhar para cuidados paliativos exclusivos

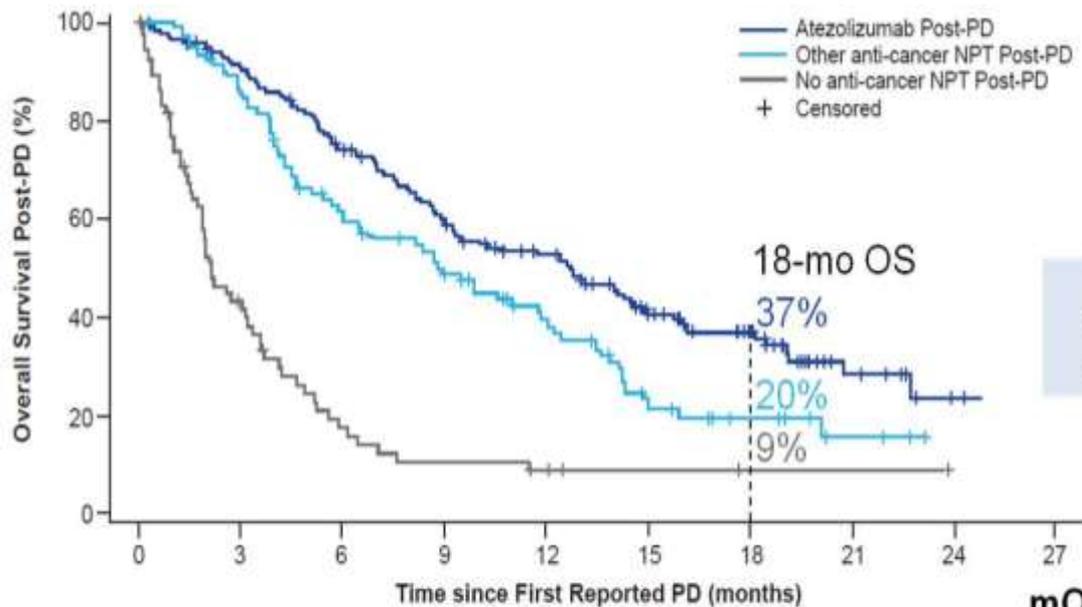
Atezolizumab Após Progressão: Dados Estudo OAK



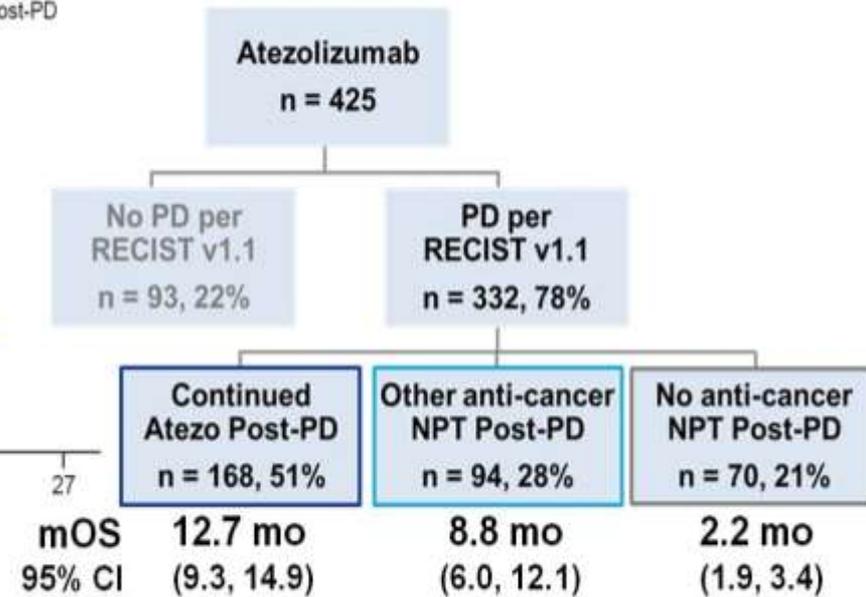
Atezolizumab Após Progressão: Dados Estudo OAK



Atezolizumab Após Progressão: Dados Estudo OAK



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
— Atezolizumab Post-PD	168	146	117	90	73	48	31	11	3	
— Other anti-cancer NPT Post-PD	94	79	54	41	28	14	8	3		
— No anti-cancer NPT Post-PD	70	26	10	6	4	2	1	1		



Imunoterapia Após Progressão

Source	Disease	Drug	Patients, No.	Progressive Disease, No.	TBP, No. (%) ^a	TBP > 6 wk, No. (%) ^a	>30% Tumor Reduction With TBP, No. (%) ^a	>30% Tumor Reduction/TBP > 6 wk, % ^b
Long et al, ⁵ 2017	Melanoma	Anti-PD-1	526	306	NA	85 (16)	24 (4.6)	28
George et al, ⁶ 2016	Renal cell carcinoma	Anti-PD-1	168	154	62 (37)	36 (21)	12 (7)	33
Escudier et al, ⁷ 2016 and Escudier et al, ⁸ 2017	Renal cell carcinoma	Anti-PD-1	406	316	171 (42)	153 (38) ^c	20 (4.9)	13
Escudier et al, ⁷ 2016	Renal cell carcinoma	mTOR inhibitor	397	320	176 (44)	65 (16) ^c	0	0
Kazandjian et al, ⁹ 2017	Non-small-cell lung cancer	Anti-PD-1	535	420	121 (23)	49 (9)	10 (1.9)	20

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, recebendo atezolizumab após progressão por 12 meses (total de 27 meses de tratamento).

- Lesão pulmonar isolada seguiu apresentando crescimento lento
 - (5 → 12 → 18 → 32 → 40mm)
- Demais lesões estáveis
- Mantinha tosse seca e dispneia aos grandes esforços
- ECOG 2
- Paraefeitos progressivos do uso de atezolizumab
 - Parestesias em membros inferiores
 - Rash psoriático em membros inferiores e superiores

18/março/2015

Caso 1



NADIR
5mm



PROGRESSAO
12mm



PROGRESSÃO
32mm



PROGRESSÃO
40mm



ANTEBRAÇO ESQUERDO



PERNA ESQUERDA

junho/2017

Caso Clínico

Masculino, 64 anos, branco, ECOG 2, recebendo atezolizumab após progressão por 12 meses, crescimento progressivo da lesão pulmonar, paraefeitos da medicação.

- Conforme orientação da equipe médica do estudo, em consenso com equipe assistente, optado por descontinuar atezolizumab
- Reencaminhado para seu médico assistente

Obrigado!

juliano.oncologia@gmail.com

O conteúdo desta apresentação expressa tão somente as opiniões de seu autor e não representa posicionamento de seu(s) empregador(es).
BR/ATEZ/1017/0140.