



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



# 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:**

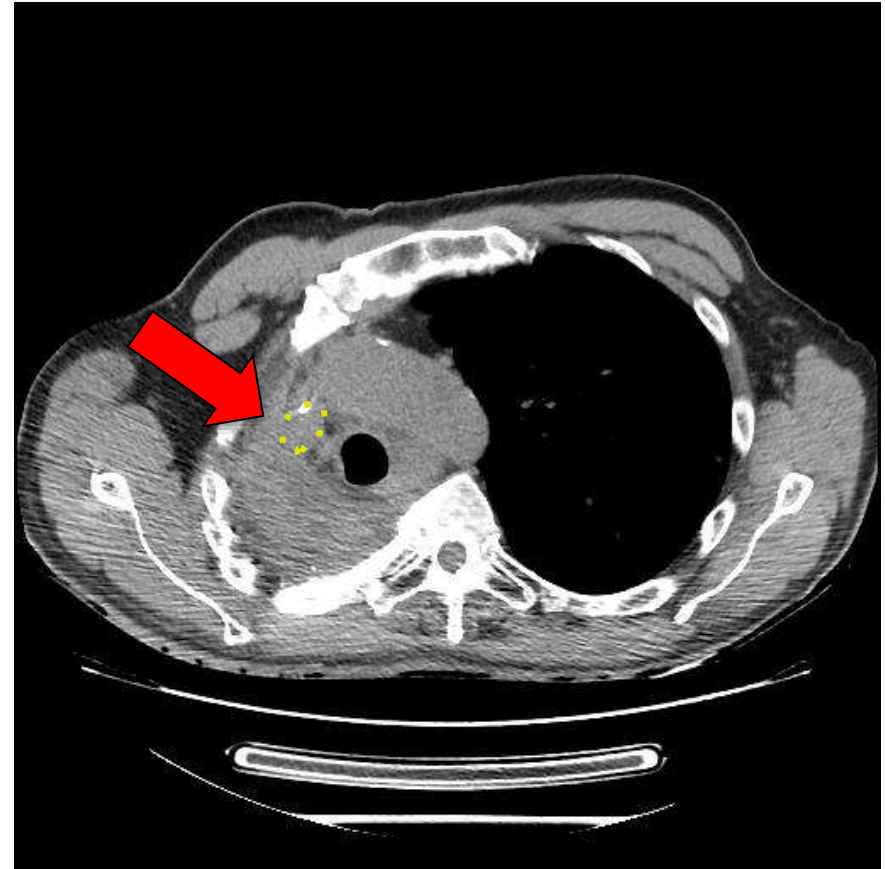
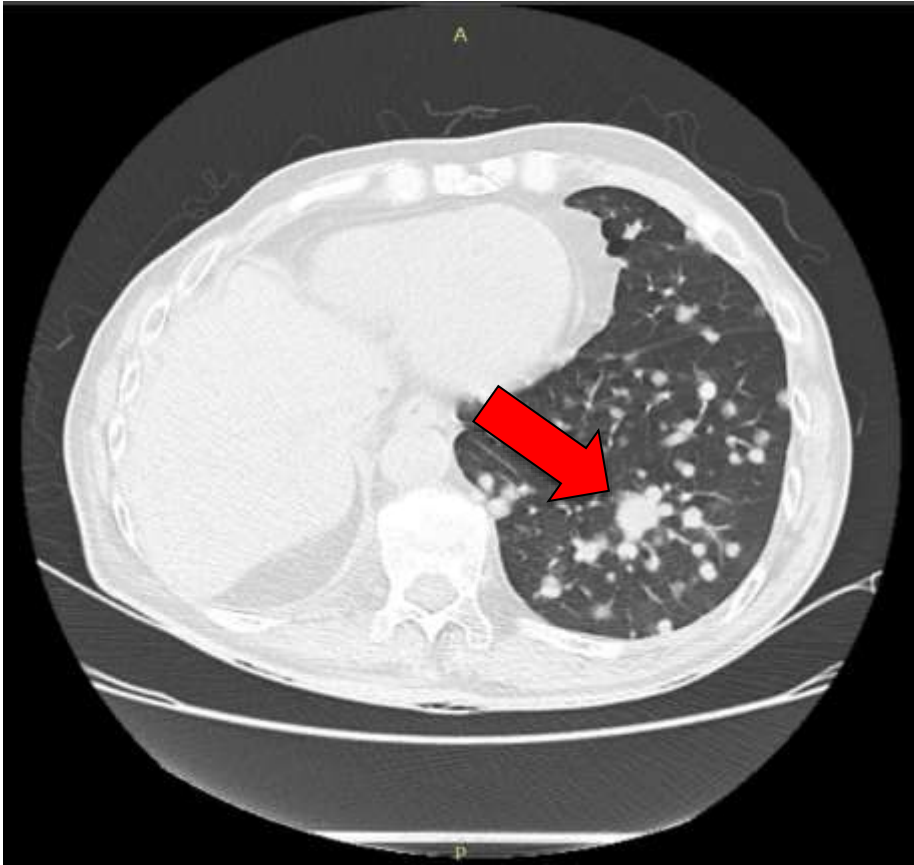
- **Nov/12** – Diagnóstico de Adenocarcinoma de pulmão
- **Dez/12** - Pneumonectomia direita
  - pT3pN1M0 - EC IIIA
- **Mai – Set/13** – Quimioterapia adjuvante
  - Cisplatina + Vioerlbina x 16 semanas

# 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 palitiva
  - 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?**

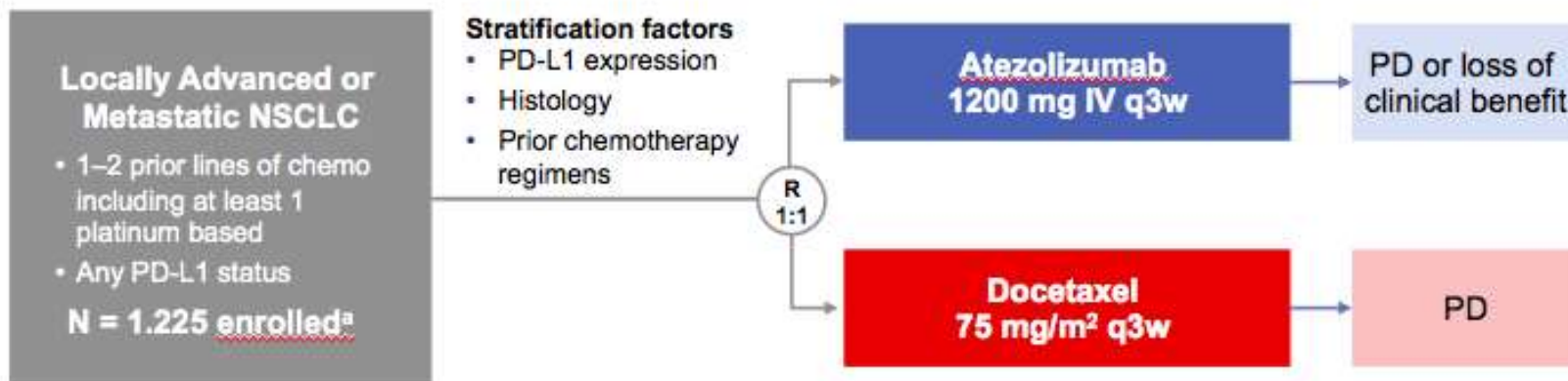
1. Quimioterapia citotóxica (docetaxel, gencitabina, pemetrexate...)
2. Anti-EGFR (Gefitinibe, Erlotinibe ou Afatinibe)
- 3. Imunoterapia anti-PD1/PDL1**
4. Imunoterapia anti-PD1/PDL1 combinado com anti-CTLA4
5. Imunoterapia anti-PD1/PDL1 combinado com quimioterapia

# 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

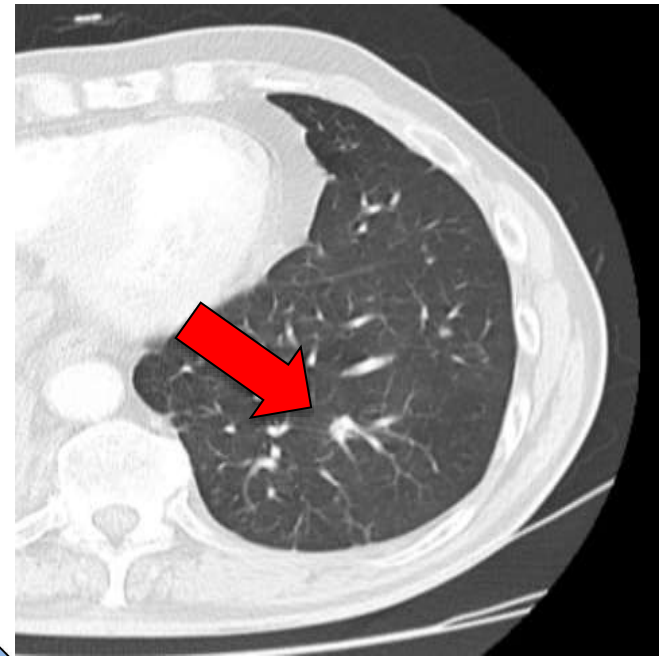
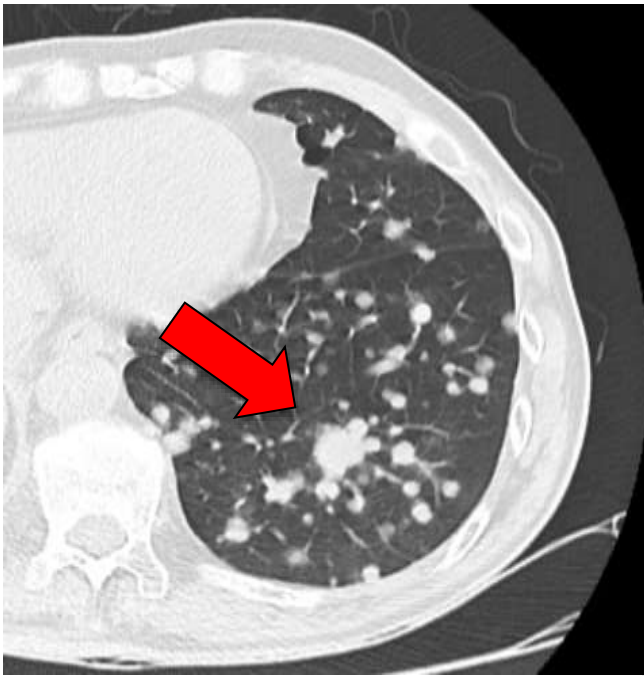
LESÕES ALVO (TC 24-MAR-15)	MAIOR DIÂMETRO (mm)
LOBO INFERIOR ESQUERDO – SEGM BASAL POSTERIOR	19
LOBO INFERIOR ESQUERDO – SEGM BASAL LATERAL	11
LINFONODO PARATRAQUEAL	22
SOMATÓRIO DOS DIÂMETROS	52

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

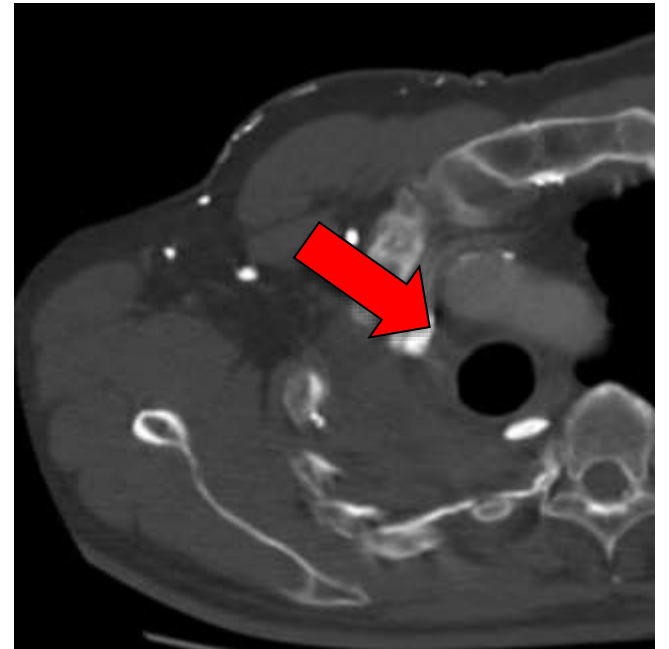
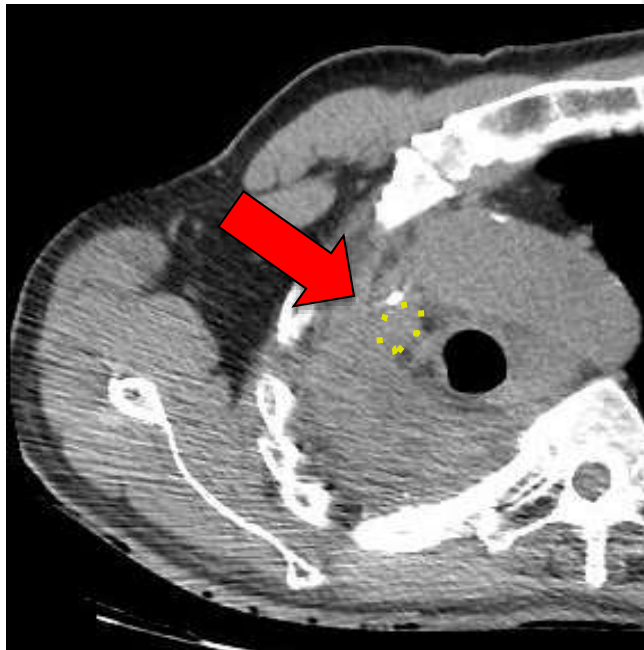
# Caso Clínico

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

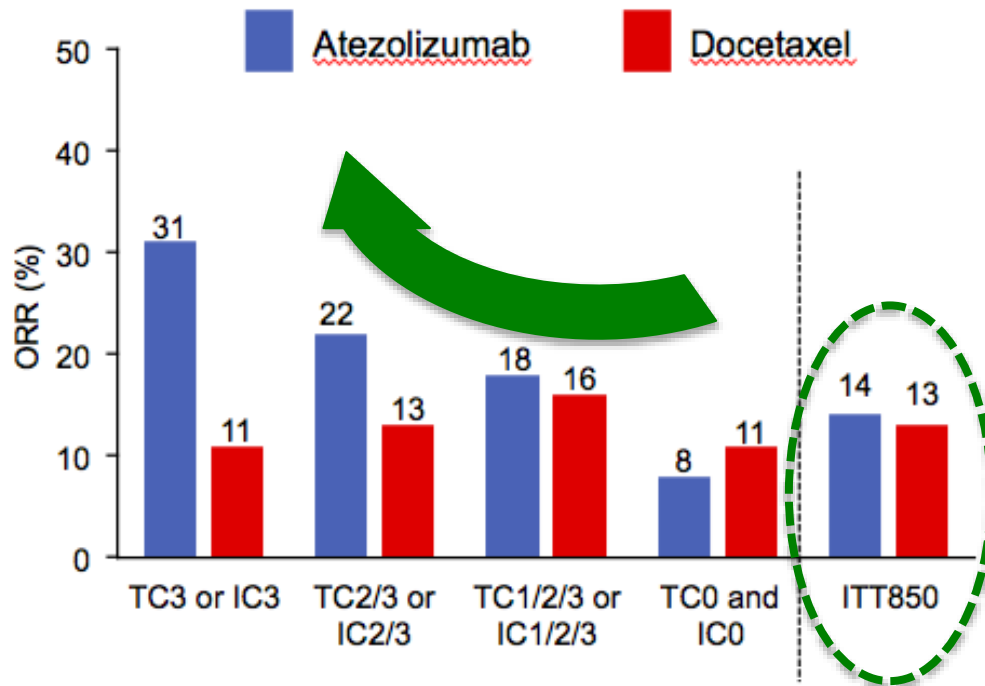


APÓS 08 DOSES DE  
ATEZO (06 MESES)



# Respostas com Atezolizumab: Dados Estudo OAK

## Objective Response Rate



## Duration of Response

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

# Respostas com Bloqueadores PD1

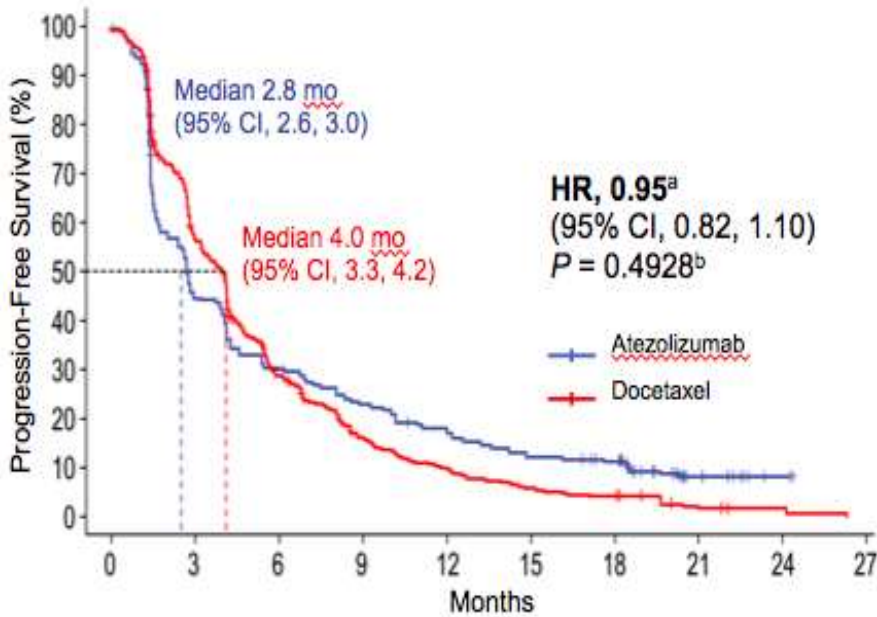
## Keynote 010

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

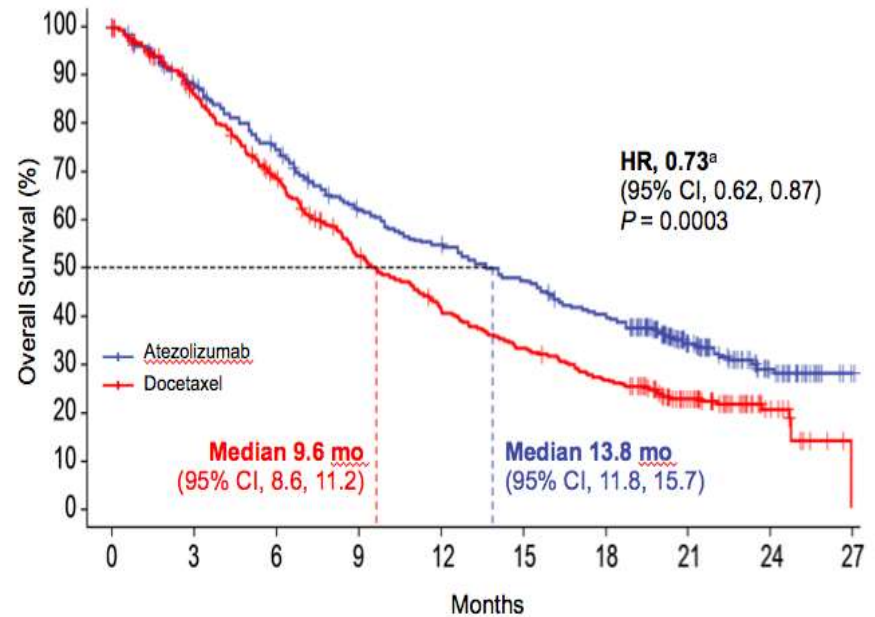
## Checkmate 017

	Nivol. n = 135	Docet. n = 137
Taxa de resposta objetiva, %	20 (14, 28)	9 (5, 15)
<i>P-value</i> <sup>a</sup>	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



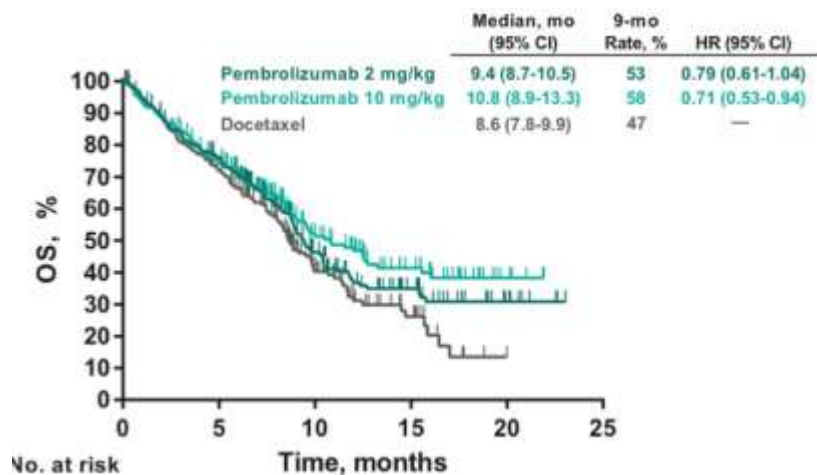
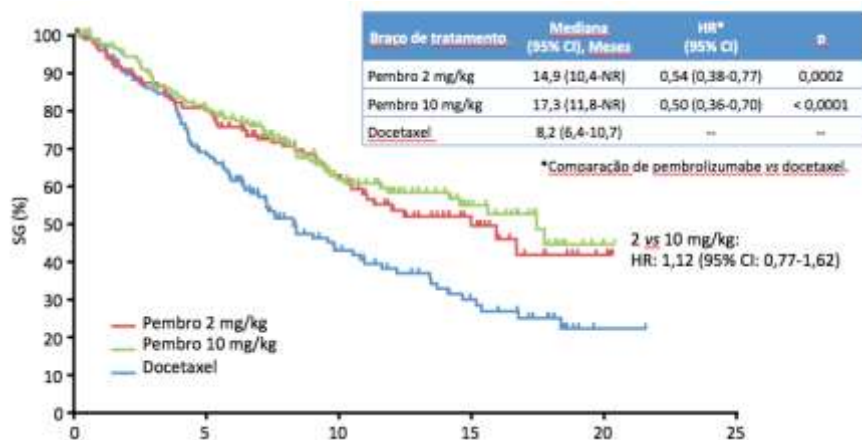
**PROGRESSION-FREE SURVIVAL**



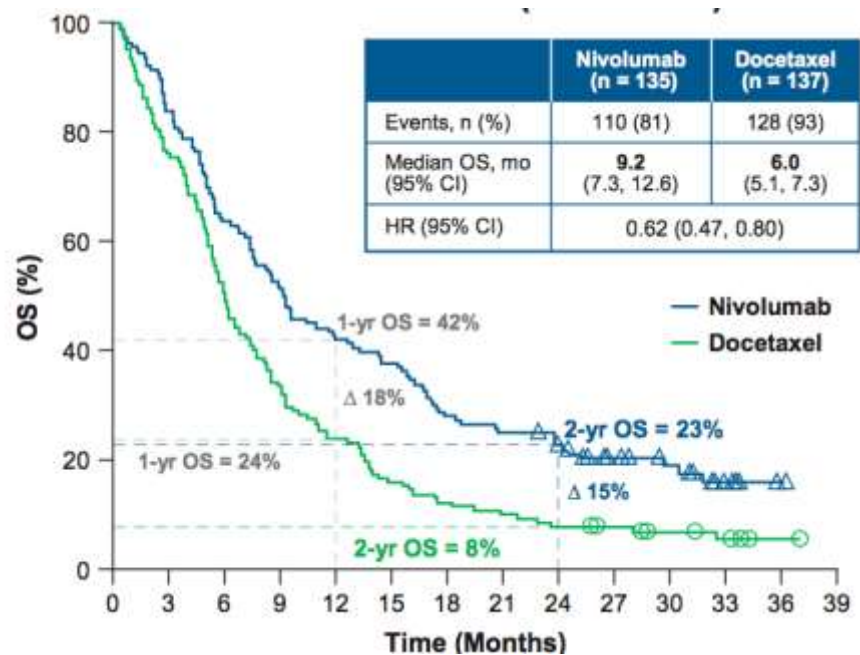
**OVERALL SURVIVAL**

# 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

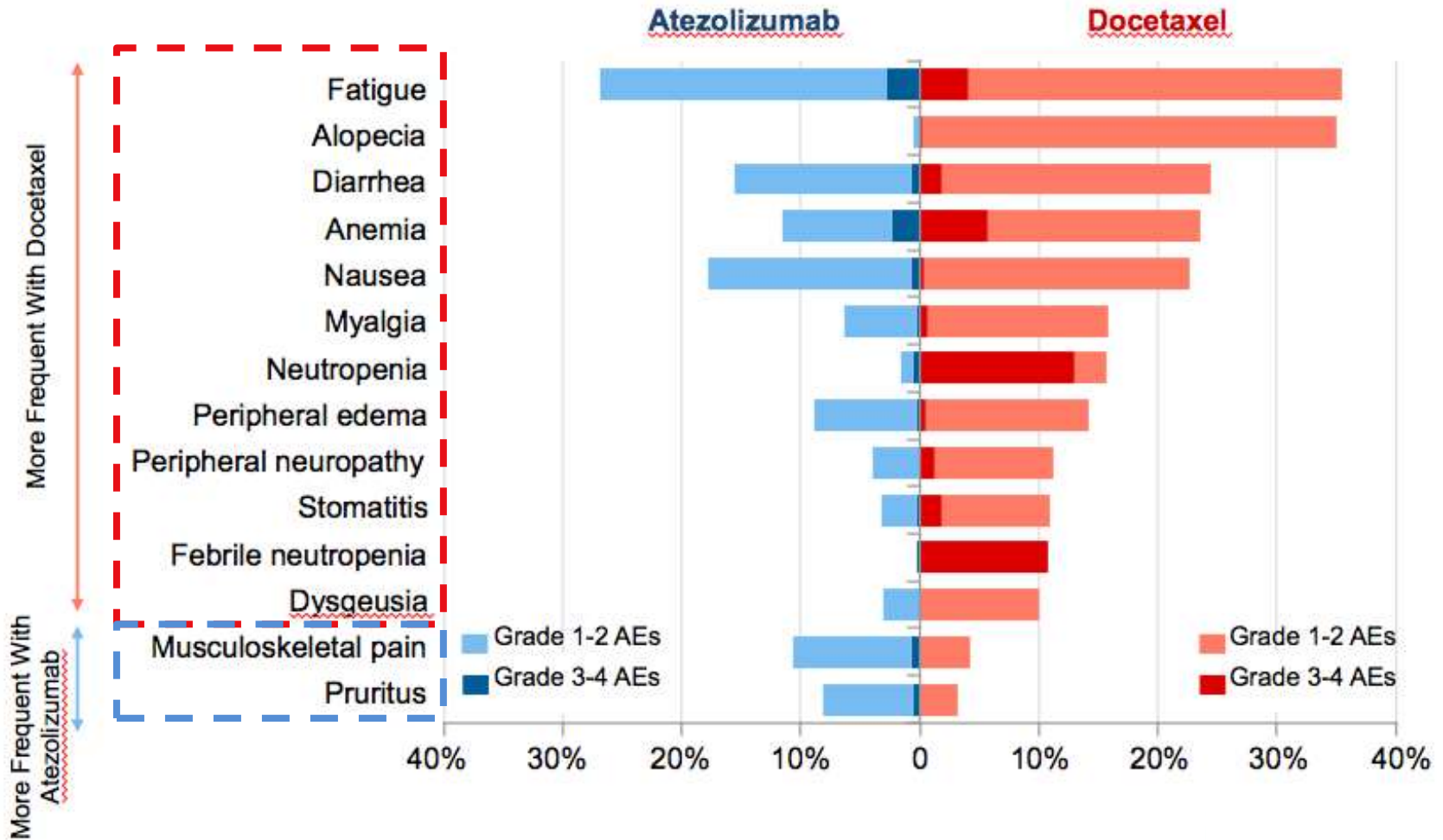
# Caso Clínico

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**

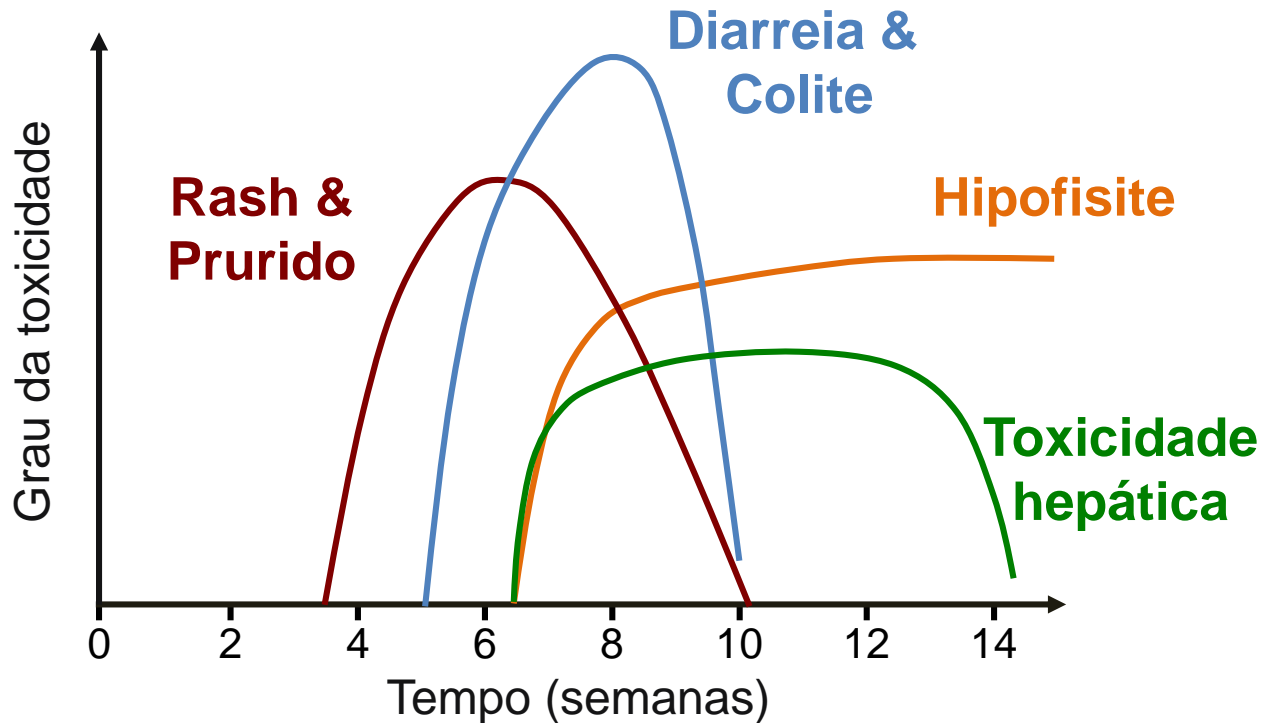
# Eventos Adversos – 850 Pacientes Estudio OAK



# 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%

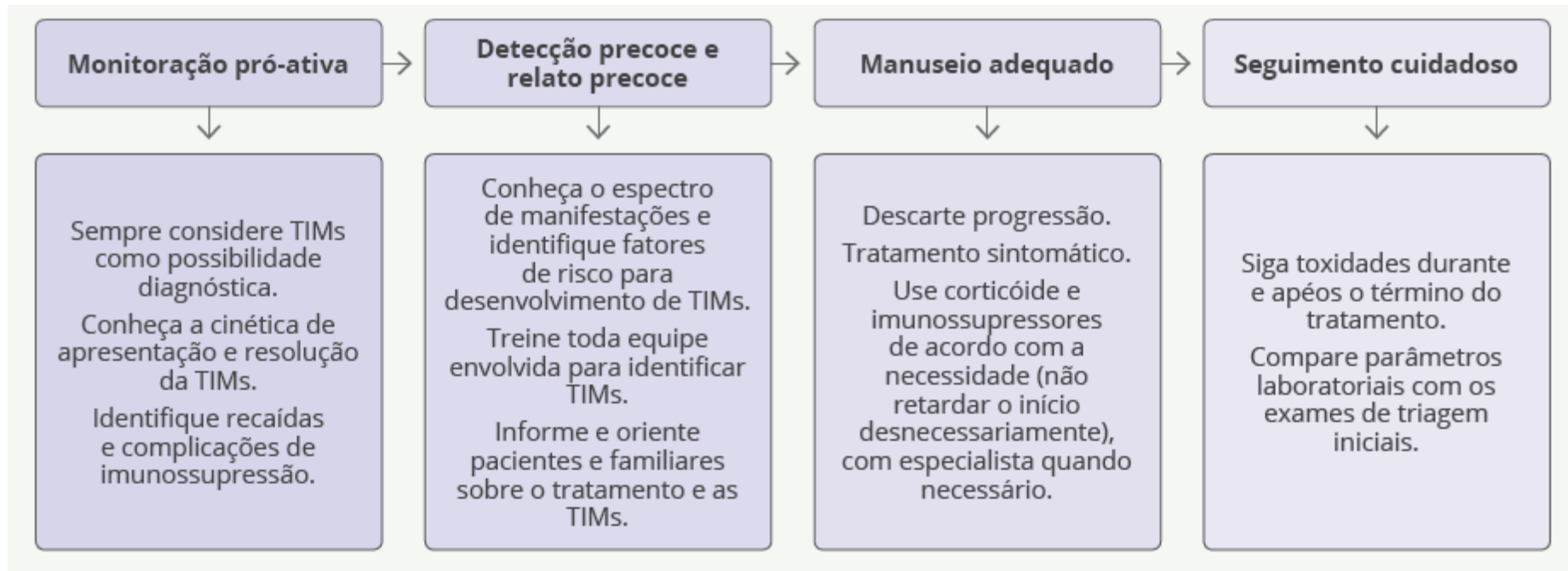
# “Padrão esperado” de ocorrência dos eventos imuno-mediados



- 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 <sup>#</sup>	Considerar suspensão temporária <sup>§</sup>	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 <sup>¶</sup>
Grau 4	Suspender em definitivo	Metilprednisolona EV 1 - 2mg/kg/dia. Considerar imunossupressores	Reavaliações a cada 24- 48 horas. Considerar possibilidade de recorrências tardias <sup>¶</sup>

# 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

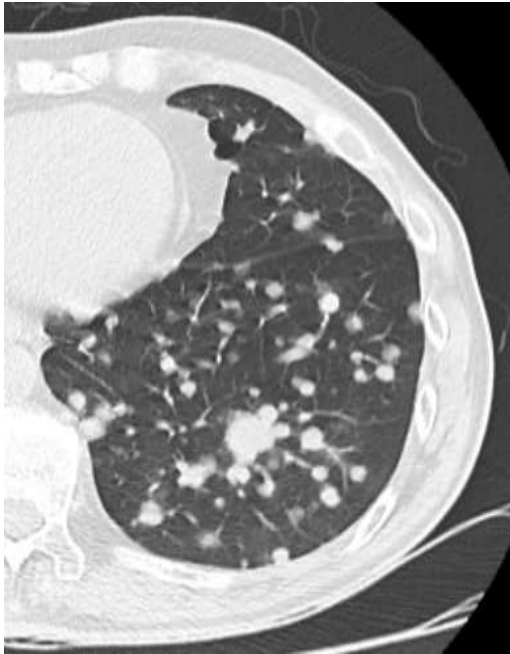
# Caso Clínico

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	<b>12</b>	<b>18</b>
LIE – BASAL LATERAL	11	5	5	5	5
LNF	22	10	10	10	10
SOMATÓRIO	52	20	20	27	33
VARIAÇÃO	---- // ----	- 62%	- 62%	<b>+ 35%</b>	<b>+ 65%</b>
RESPOSTA	---- // ----	RP	RP	<b>PD</b>	<b>PD</b>

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

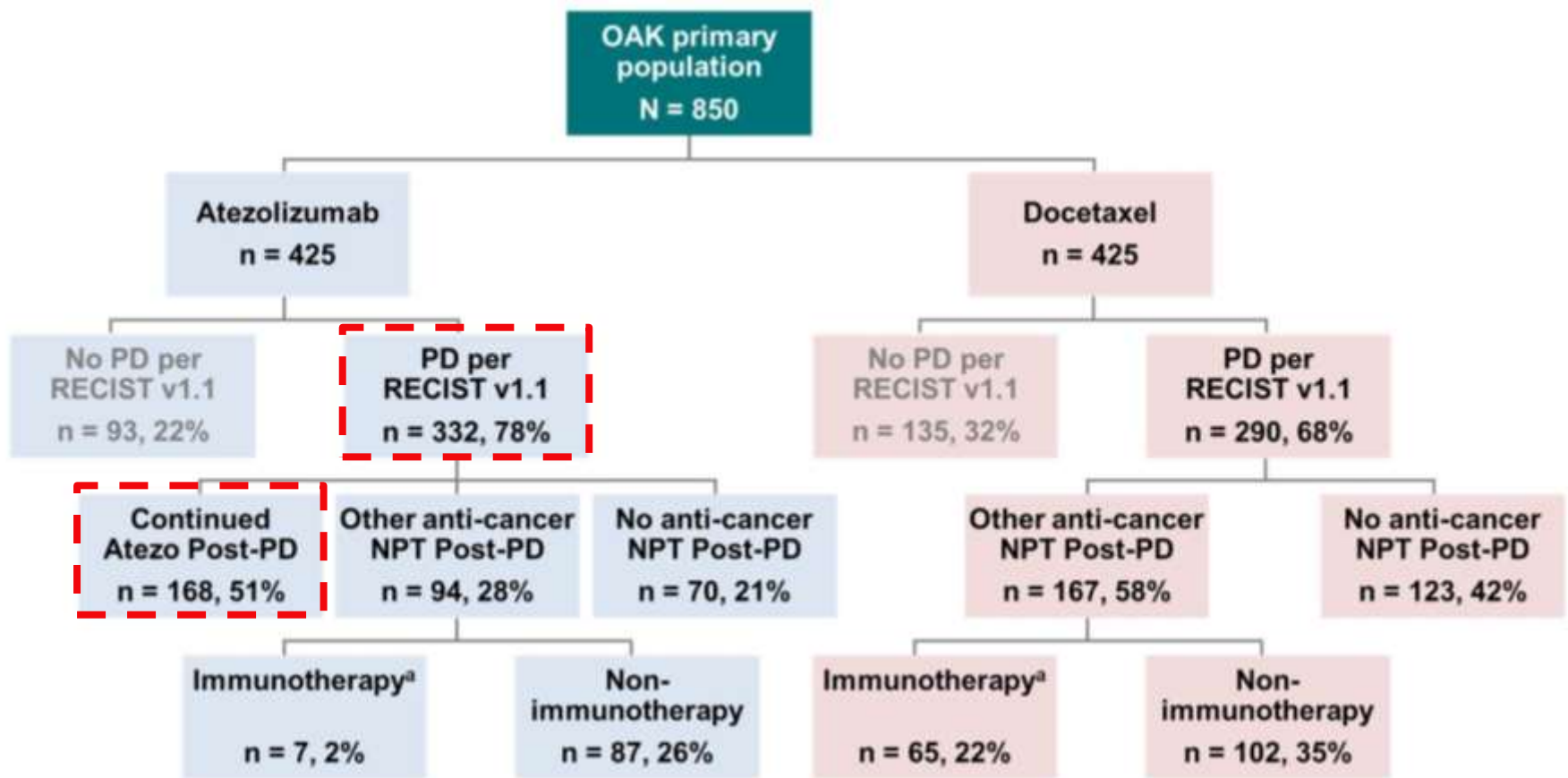
# Caso Clínico

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

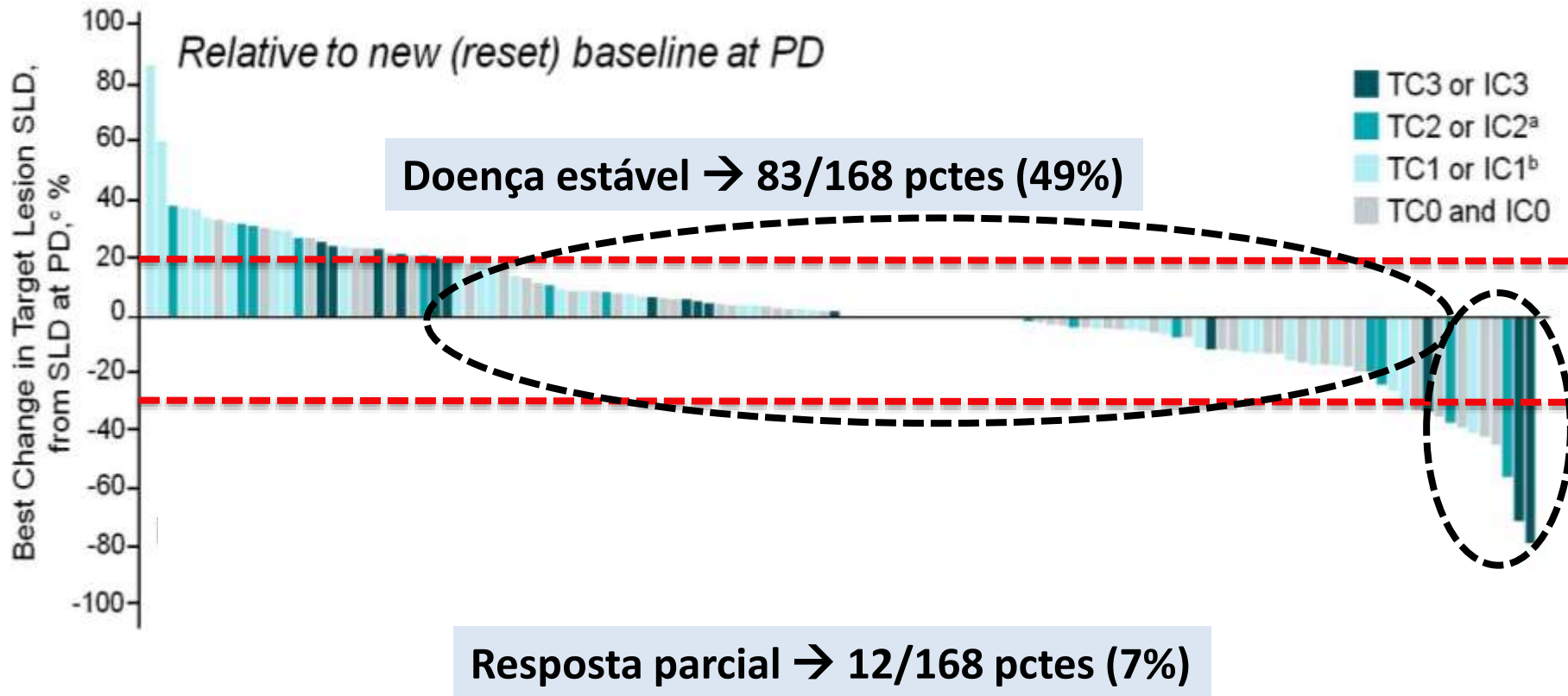
**Qual o tratamento você recomendaria para esta paciente?**

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

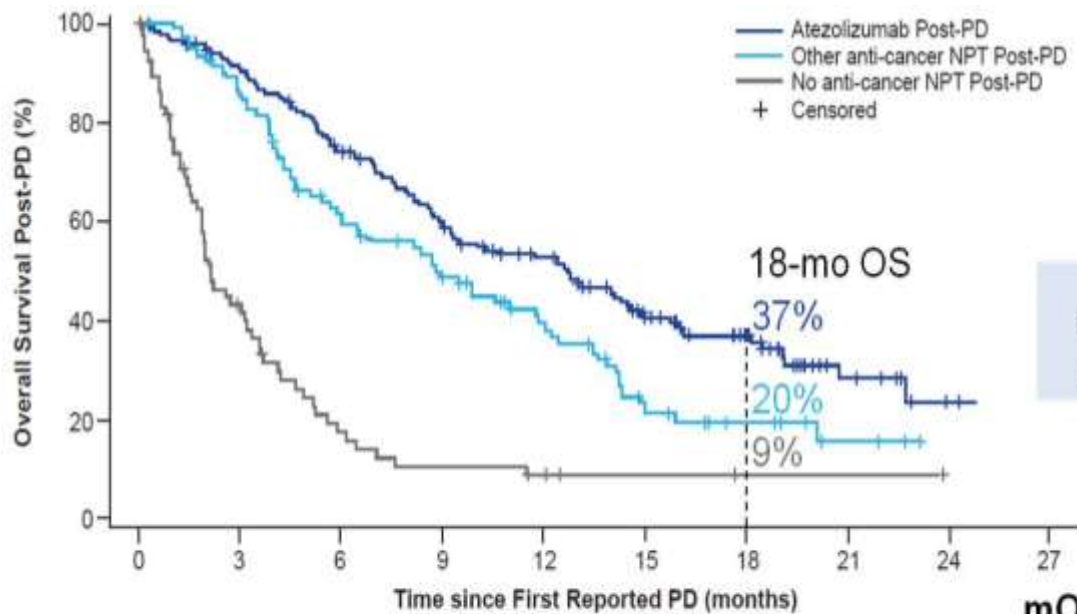


# Atezolizumab Após Progressão: Dados Estudo OAK

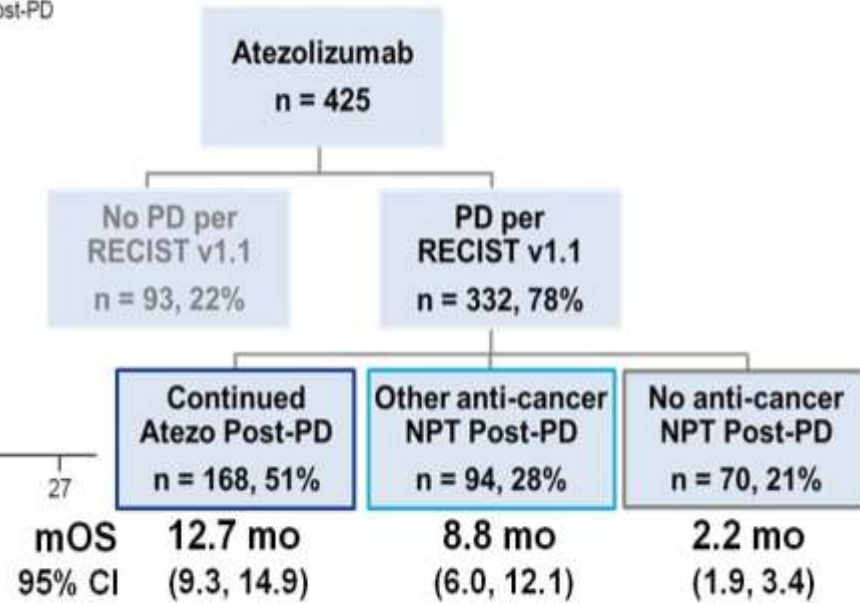




# Atezolizumab Após Progressão: Dados Estudo OAK



	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. (%) <sup>a</sup>	TBP > 6 wk, No. (%) <sup>a</sup>	>30% Tumor Reduction With TBP, No. (%) <sup>a</sup>	>30% Tumor Reduction/TBP > 6 wk, % <sup>b</sup>
Long et al, <sup>5</sup> 2017	Melanoma	Anti-PD-1	526	306	NA	85 (16)	24 (4.6)	28
George et al, <sup>6</sup> 2016	Renal cell carcinoma	Anti-PD-1	168	154	62 (37)	36 (21)	12 (7)	33
Escudier et al, <sup>7</sup> 2016 and Escudier et al, <sup>8</sup> 2017	Renal cell carcinoma	Anti-PD-1	406	316	171 (42)	153 (38) <sup>c</sup>	20 (4.9)	13
Escudier et al, <sup>7</sup> 2016	Renal cell carcinoma	mTOR inhibitor	397	320	176 (44)	65 (16) <sup>c</sup>	0	0
Kazandjian et al, <sup>9</sup> 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](mailto: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.