PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII

Cancro do pulmão: perspectivas actuais em doentes com mutação *EGFR*

www.**heldernovaisbastos**.pt

PATROCÍNIO INSTITUCIONAL

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

IPATIMUP
Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto

SERVIÇO ONCOLOGIA MÉDICA
SERVIÇO HEMATOLOGIA CLÍNICA
SÃO JOÃO

Questões para discutirmos hoje

- *EGFR*, como exemplo da personalização do tratamento no cancro do pulmão?
- Qual o impacto do estudo molecular do cancro do pulmão na vida real?
- Quais os principais mecanismos de resistência adquirida aos EGFR-TKIs, como prevenir e/ou tratar?
- Qual a melhor sequência de tratamento em mutados *EGFR*?

O caminho para a medicina personalizada: o caso do *EGFR*

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

EGFR identificado como potencial alvo terapêutico no cancro do pulmão

Erlotinib aprovado para tratamento de 2ª linha

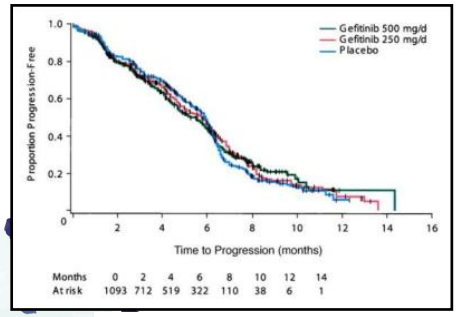
Identificada mutação de resistência EGFR **T790M**

Alterações genéticas com potencial para alvos terapêuticos em até 60% dos ADC

EGFR-TKI 3ª geração (Osimertinib) contra EGFR T790M

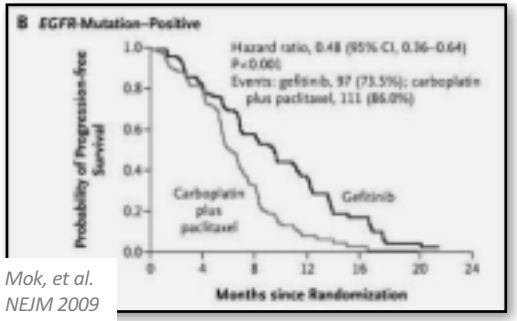
1992 | 2004 | 2005 | 2009 | 2010 | 2014 | 2015 | 2017

Gefitinib = Placebo



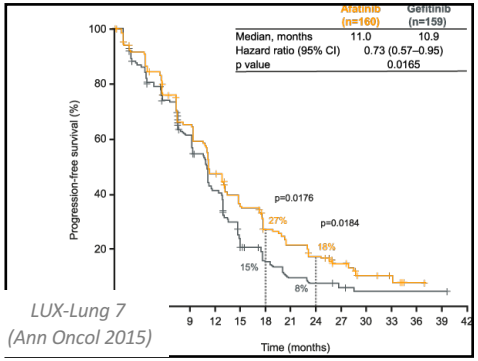
Giaccone, et al. J Clin Oncol 2004

Gefitinib melhor que QT convencional se EGFR+ (aprovado com esta indicação)



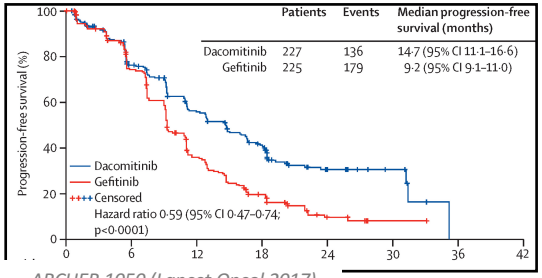
Mok, et al. NEJM 2009

Afatinib e Gefitinib com PFS idênticas, mas com duração de resposta favorecendo Afatinib



LUX-Lung 7 (Ann Oncol 2015)

Dacomitinib melhor que Gefitinib

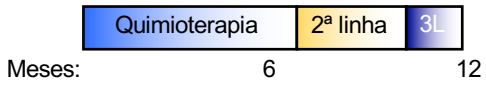


ARCHER 1050 (Lancet Oncol 2017)

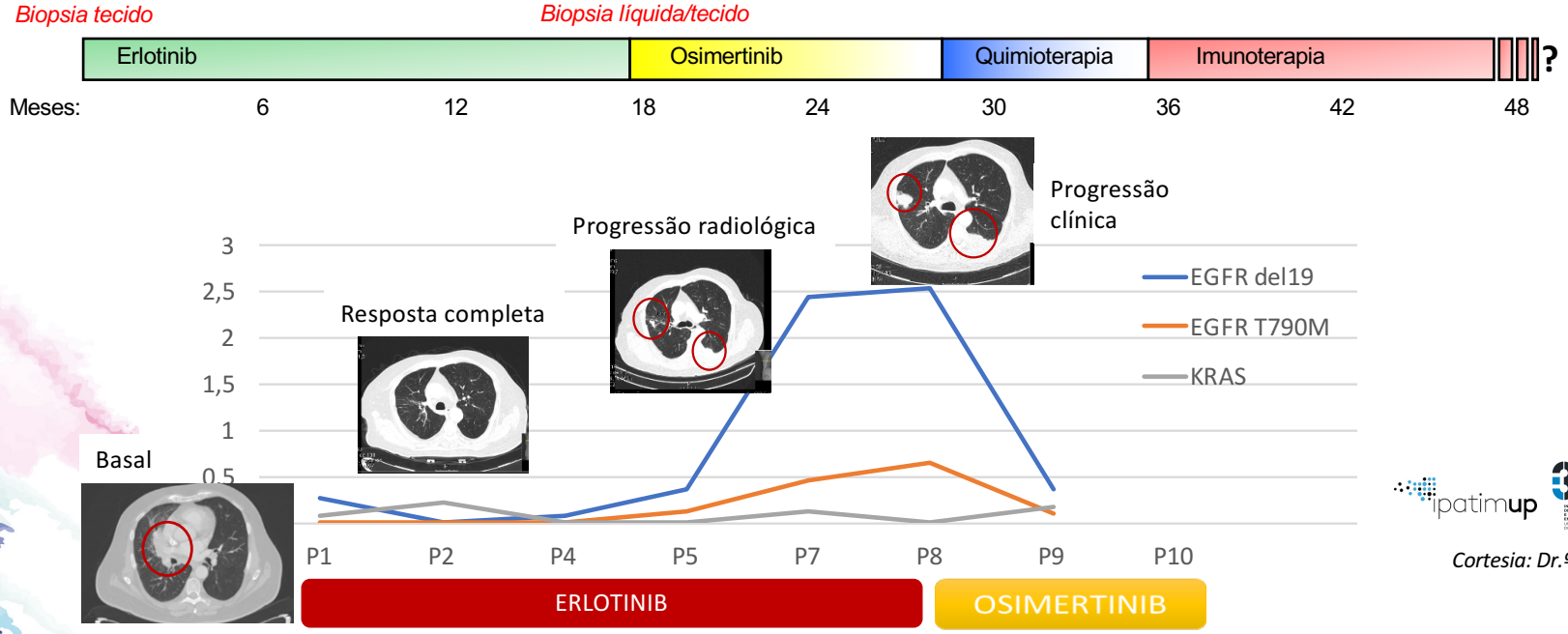
O caminho para a cronificação do cancro de pulmão

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

Tratamento de doente EGFR+ em 2008:



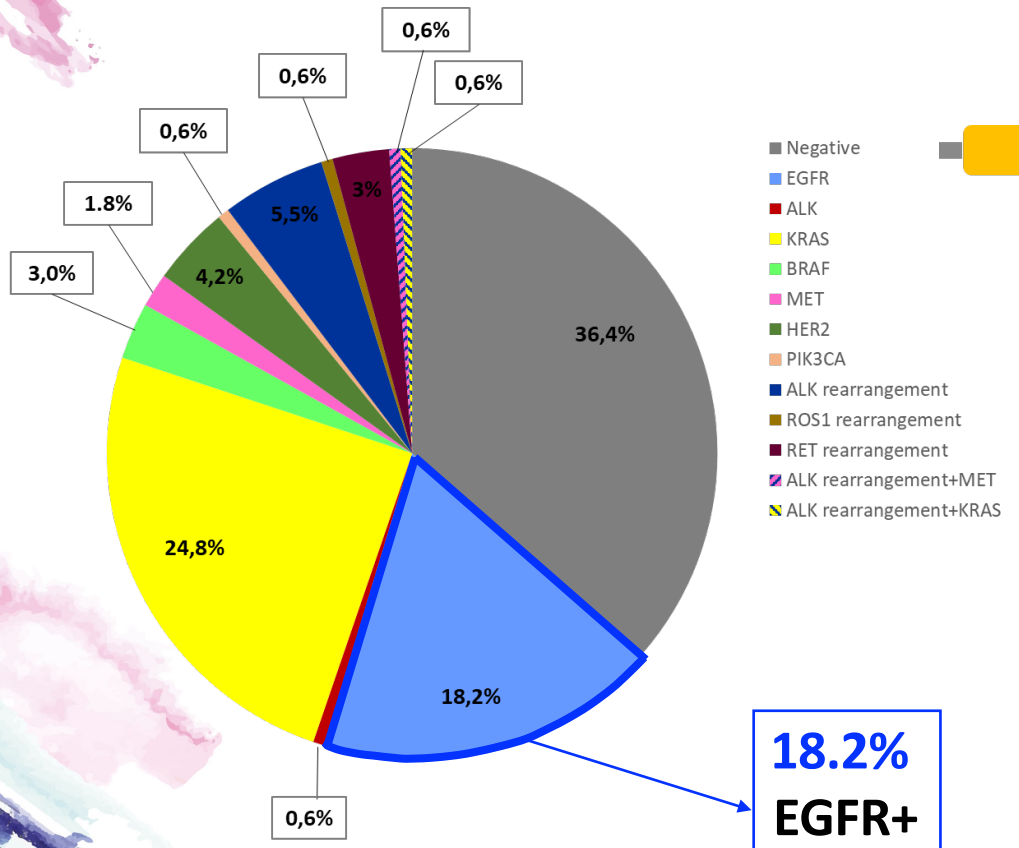
Tratamento de doente EGFR+ em 2019:



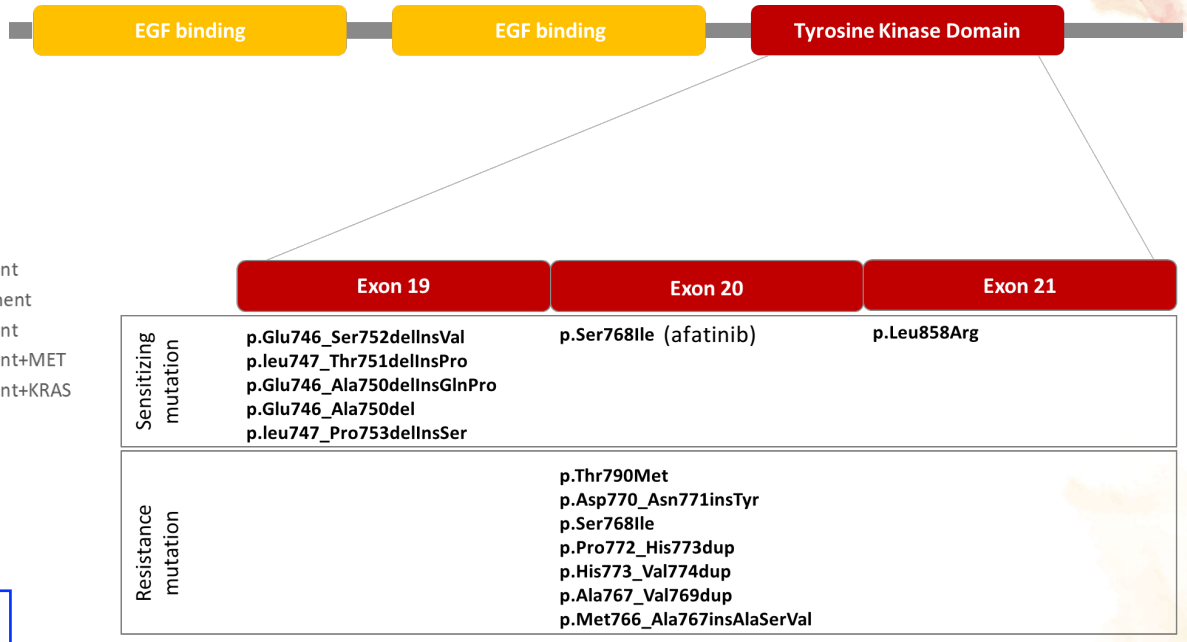
Cortesia: Dr.ª Gabriela Fernandes

Resultados de *next-generation sequencing* CHSJ Jan 2017-Jun 2018 (n=165 ADC III-IV)

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019



18.2%
EGFR+
ADC III-IV

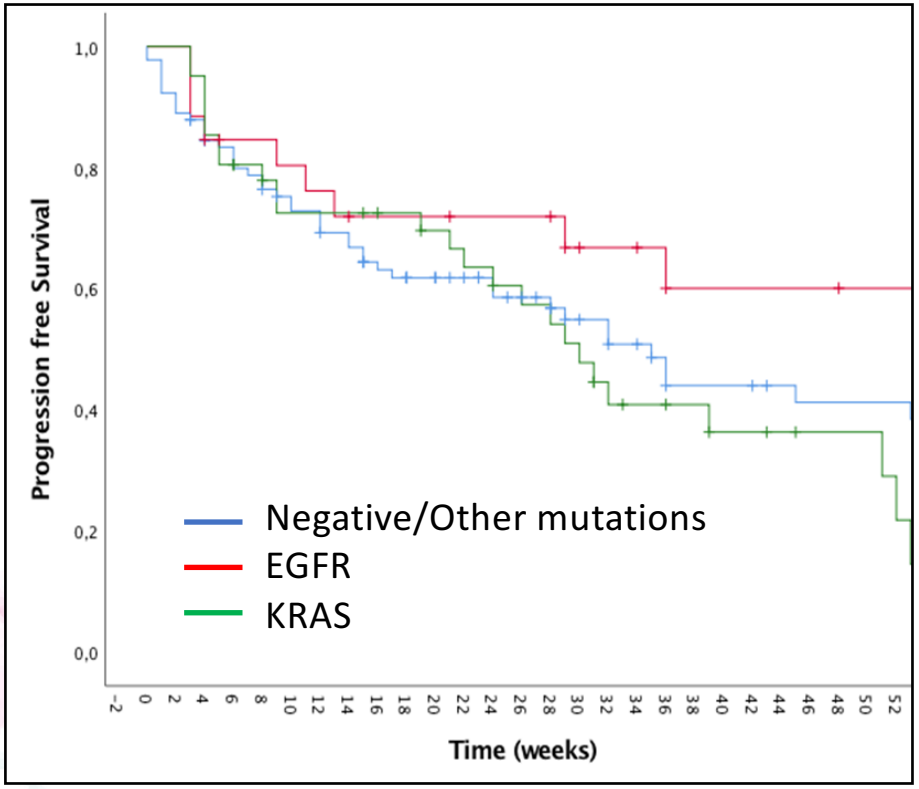


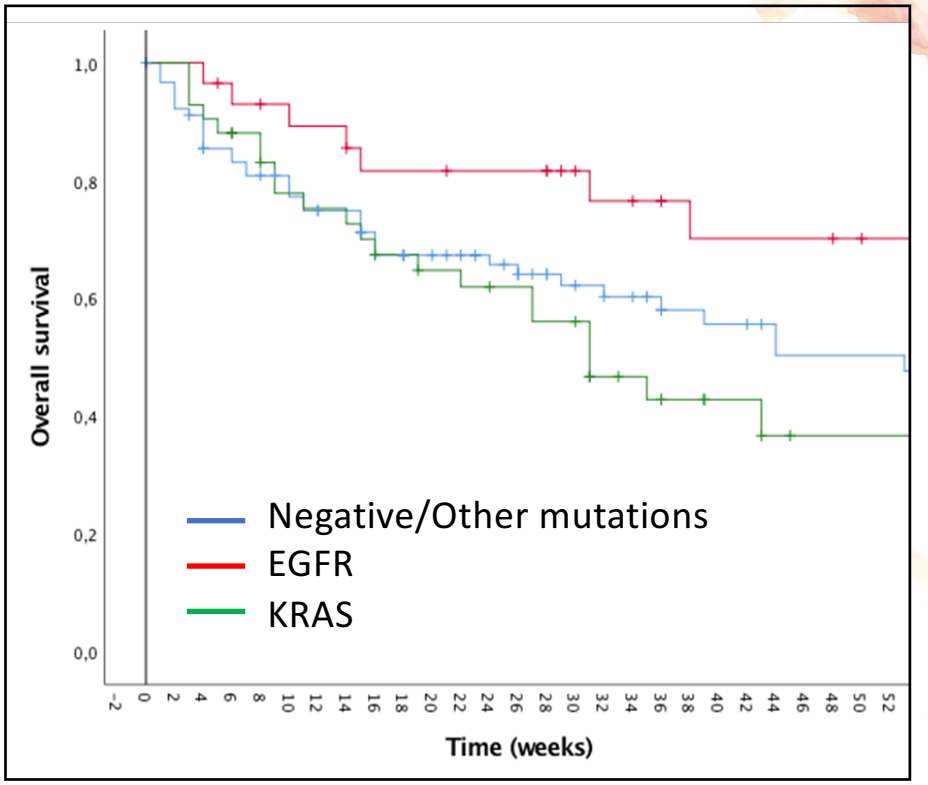
53.3% ex19del

16.7% L858R

O conhecimento de mutação *EGFR* tem real impacto clínico

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

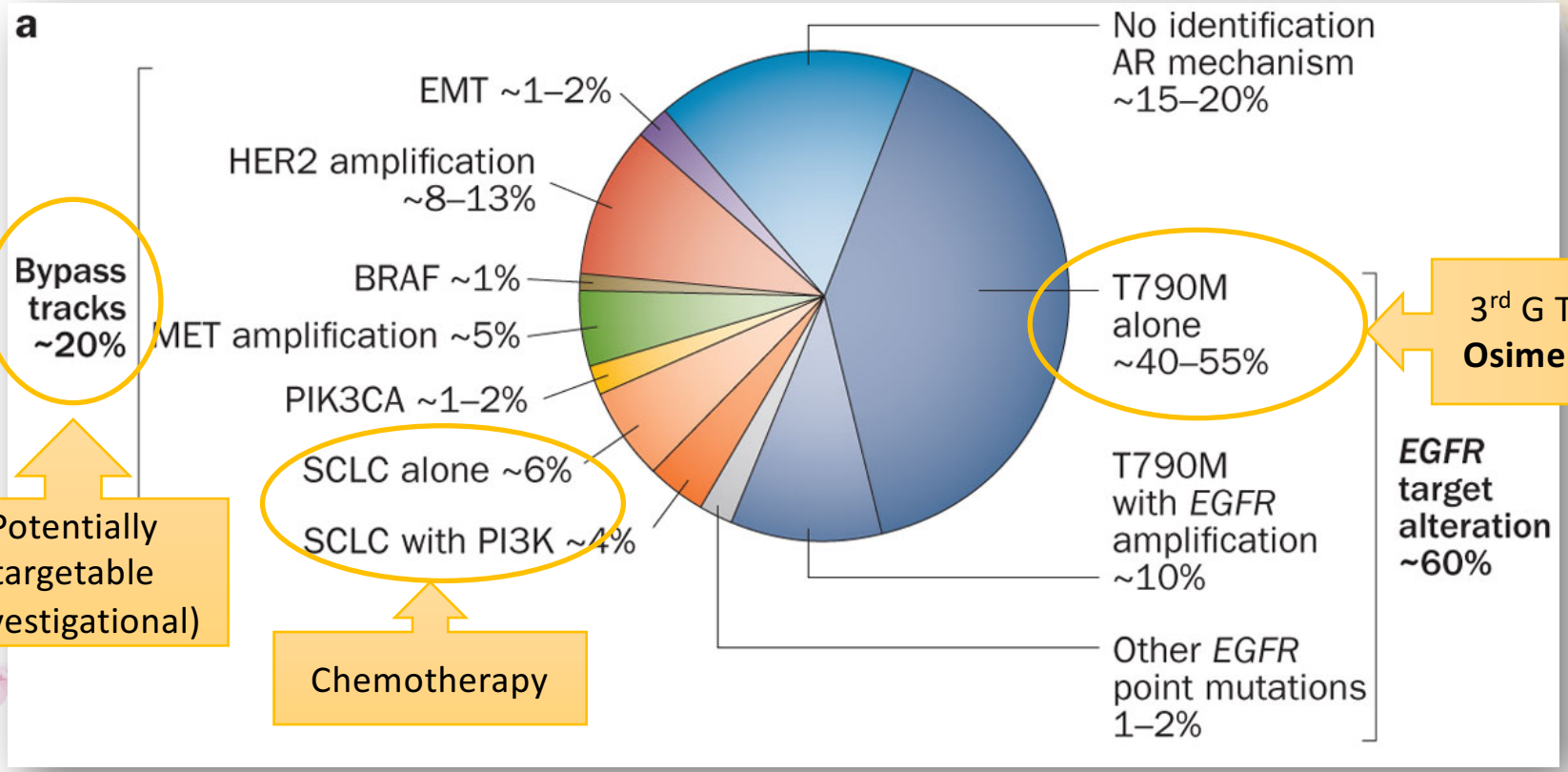




CHSJ Jan 2017-Jun 2018 (n=165 ADC estádios III-IV)

Mecanismos de resistência adquirida aos EGFR-TKI 1ª/2ª geração

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019



Camidge, *et al. Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014 doi:10.1038/nrclinonc.2014.104

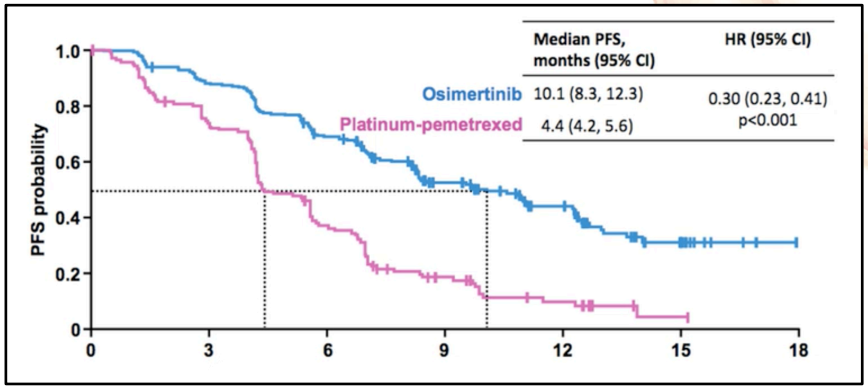
Osimertinib: EGFR-TKI 3ª geração

AURA3

(vs Platino/Pemetrexed)

EGFR TKI 1ª geração → Osimertinib (2ªL) → Progressão/ Suspensão

419 patients with T790M+ advanced NSCLC

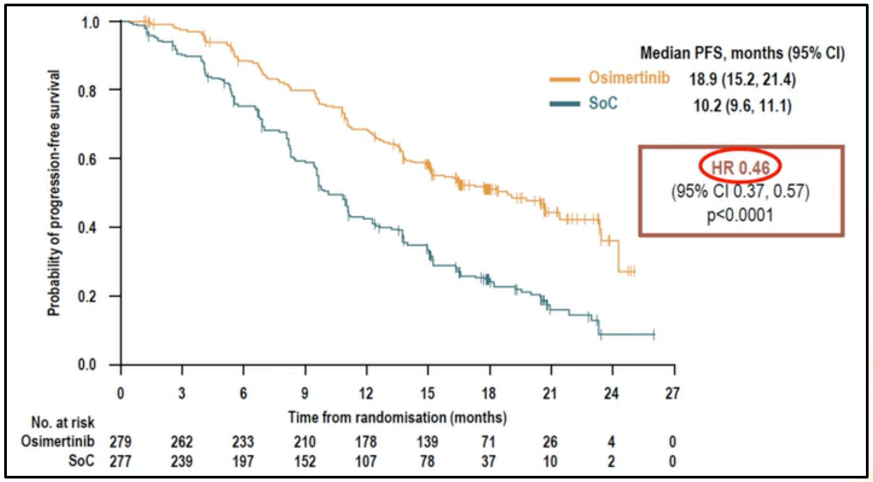


Mok et al. NEJM 2016

FLAURA (vs EGFR TKI 1ªg)

Osimertinib (1ªL) → Progressão/ Suspensão

556 patients with previously untreated, *EGFR*+ (ex19del/L858R) advanced NSCLC



Soria et al. NEJM 2018

Plasma (ctDNA) de doentes com mutEGFR L858R / ex19del e/ou T790M

Mecanismos de resistência a Osimertinib

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

Osimertinib	AURA3 (2ªL) N=83	FLAURA (1ªL) N=91
% perda T790M	49	(N/A)
Alterações genéticas adquiridas (%)		
EGFR mut	21	9
MET amp	19	15
HER2 amp	5	2
PIK3CA mut	1	7
BRAF mut	3	3
KRAS mut		3
Rearranjos	3	1
Outros	52	60

AURA3 (Osimertinib 2ª linha)

- 49% com **perda de T790M (pior prognóstico)**, 6x mais frequente em doentes com ex19del (vs L858R)
- Mutações secundárias no EGFR em 21% dos doentes, sobretudo **C797S** (14%)
  - Mutações secundárias C797S foram 2x mais frequentes em doentes com L858R (vs ex19del)
  - Todos mantinham T790M à progressão
- **Amplificação MET** em 19% dos casos, em 43% dos quais com perda de T790M

FLAURA (Osimertinib 1ª linha)

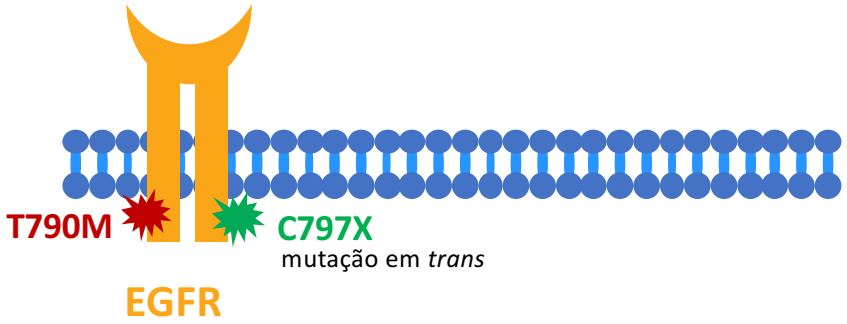
- Sem evidência de mutação adquirida *EGFR* T790M
- O mecanismo de resistência mais comum foi **amplificação do *MET***
- 14% doentes tinham ≥2 mutações de resistência concomitantes

Ramalingam et al. ESMO 2018. LBA50 - Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study
Papadimitrakopoulou et al. ESMO 2018. LBA51 - Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study

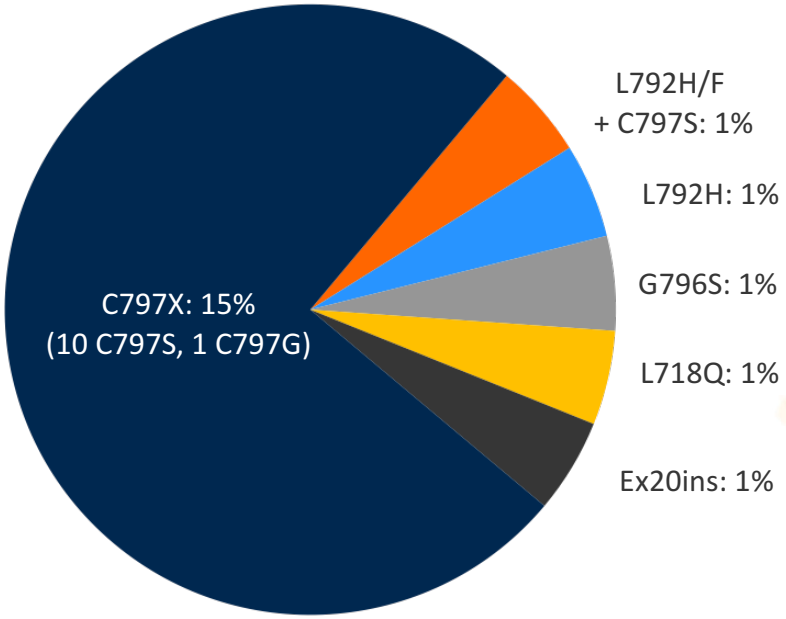
Como prevenir ou tratar resistência adquirida ao Osimertinib?

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

Combinação Osimertinib +
Afatinib/Erlotinib/Gefitinib

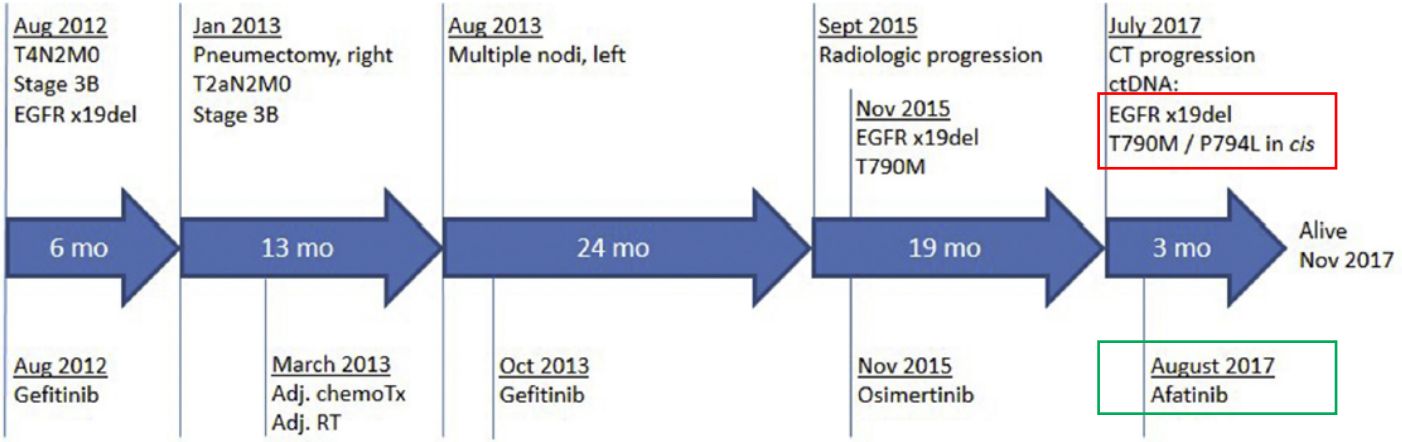


Acquired EGFR mutations with osimertinib (AURA3)
(represents 21% of total patients)



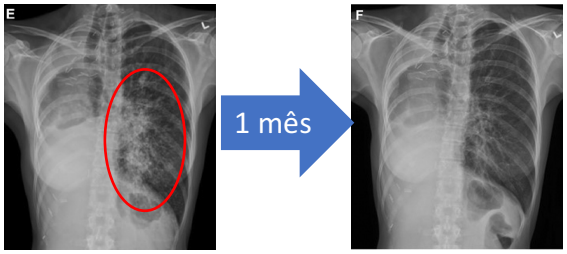
Papadimitrakopoulou VA, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):Abstr LBA51

Contudo, a maioria das mutações secundárias de resistência ocorrem em *cis* com T790M



Combinação Afatinib + Ac EGFR	ORR em T790M+
Afatinib+Cetuximab (fase Ib)	32%
Afatinib+Nimotuzumab (fase Ib/II)	18%

Bennouna, J. Future Oncology. 2017



Van Kempen, et al. J Thorac Oncol. 2018

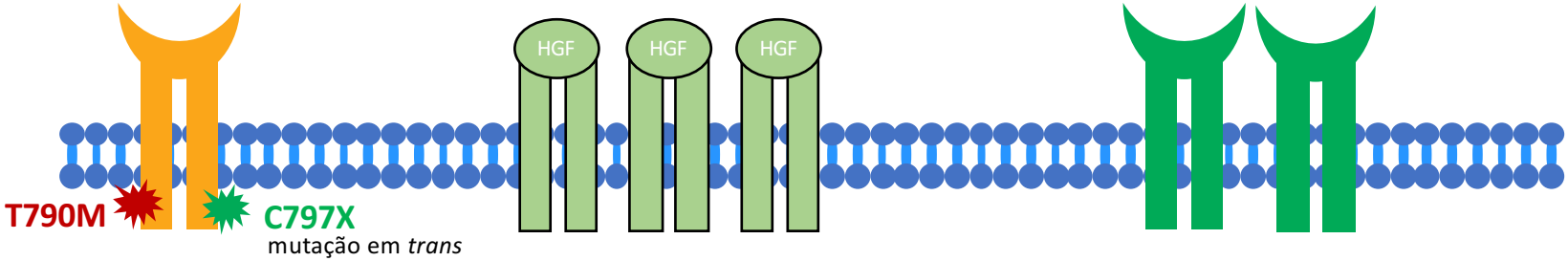
Como prevenir ou tratar resistência adquirida ao Osimertinib?

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

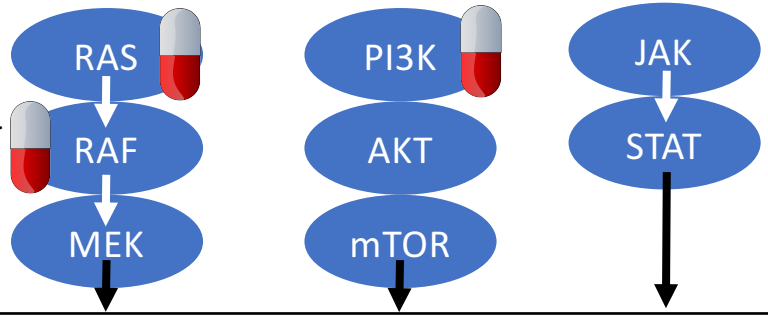
Combinação Osimertinib + Afatinib/Erlotinib/Gefitinib

Combinação Osimertinib + Crizotinib (ou Savolitinib, Capmatinib, Tepotinib)

Combinação Osimertinib + Trastuzumab emtansine/ Afatinib



Combinação Osimertinib + Trametinib/Selumetinib



Proliferação | Sobrevivência | Diferenciação | Polaridade | Adesão | Migração

Rudin. ESMO 2018
Arbour and Riely. Cancer 2018
Tang and Lu. Cancer Letters 2018

Qual a melhor sequência de tratamento em mutados *EGFR*?

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

TKI	Ensaios	PFS mediana (meses)	Ref.
Gefitinib	WJTOG3405, NEJ002, LUX-Lung 7, ARCHER 1050	9.2–10.9	Maemondo et al. NEJM 2010; Mitsudomi et al. Lancet Oncol 2010; Park et al. Lancet Oncol 2016; Wu et al. Lancet Oncol. 2017
Erlotinib	EURTAC, OPTIMAL, NEJ026	10.4–13.3	Zhou et al. Lancet Oncol 2011; Rosell et al. Lancet Oncol 2012; Furuya et al. ASCO 2018
Afatinib	LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7	11.0–11.1	Sequist et al. JCO 2013; Wu et al. Lancet Oncol 2014; Park et al. Lancet Oncol 2016
Dacomitinib	ARCHER 1050	**14.7**	Wu et al. Lancet Oncol. 2017
Erlotinib + Bevacizumab	NEJ026	**16.9**	Furuya et al. ASCO 2018
Osimertinib (2ªL)	AURA3	10.1	Mok et al. NEJM 2017
Osimertinib (1ªL)	FLAURA	**18.9**	Soria et al. NEJM 2018

Qual a melhor sequência de tratamento em mutados *EGFR*?

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

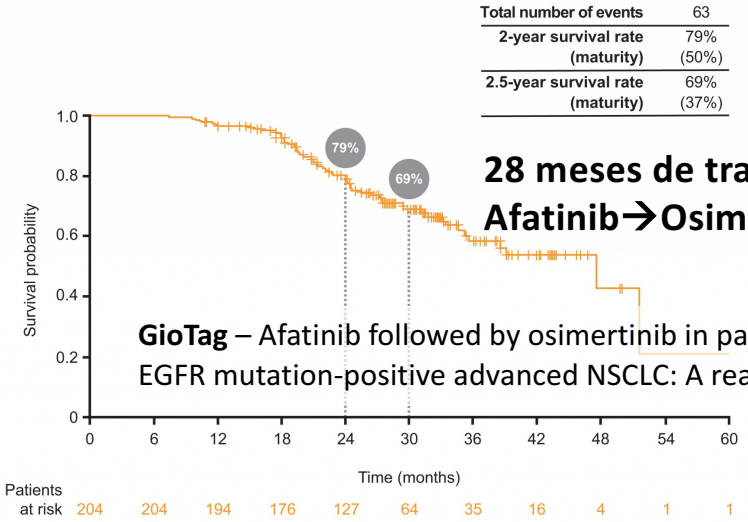
TKI 1ª geração
Gefitinib / Erlotinib
10 meses

TKI 3ª geração
Osimertinib
10 meses

OS 26.8 meses | Sobrevida aos 24 meses = 56% | Duração mediana de tratamento com Osimertinib 8.1 meses (AURA3)

TKI 2ª geração
Afatinib / Dacomitinib
11-15 meses

TKI 3ª geração
Osimertinib
10 meses



28 meses de tratamento combinado Afatinib→Osimertinib

GioTag – Afatinib followed by osimertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: A real-world study

TKI 3ª geração
Osimertinib
19 meses

Dados de OS ainda imaturos | PFS2 >24 meses | Sobrevida aos 18 meses = 83% (FLAURA)

Mok T. New aspects of targeted therapy of NSCLC. ESMO 2018 | Hochmair et al. GioTag (LBA7) ESMO 2018 | Soria et al. NEJM 2018

Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study

Maximilian J Hochmair*,[1], Alessandro Morabito[2], Desiree Hao[3], Cheng-Ta Yang[4], Ross A Soo[5], James C-H Yang[6], Rasim Gucalp[7], Balazs Halmos[7], Lara Wang[8], Amanda Golembesky[9], Angela Märten[10] & Tanja Cufer[11]

Hochmair et al. Future Oncol. 2018

TKI 2ª geração Afatinib → **TKI 3ª geração** Osimertinib

Tempo mediano tratamento 27.6 meses (39.3m se ex19del)

11.9 meses (Af) ---------- 14.3 meses (Osi)

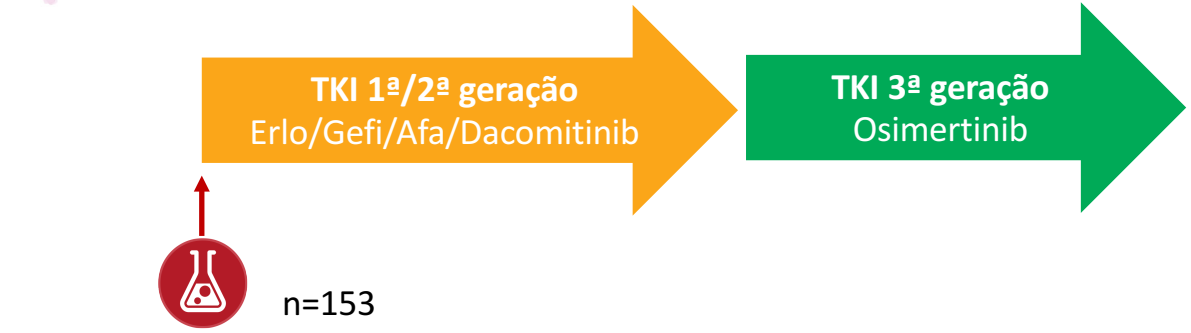
Notas:

- Estudo de vida real (15.3% doentes com ECOG PS ≥ 2)
- Sobrevida global aos 2 anos foi de 78.9%

Afatinib em 1ª linha:

- Muito eficaz nas *EGFR* ex19del (OS 31-33 meses, [LUX-Lung 3, 6 e 7] e ORR 75% [LUX-Lung 7])
- Nos ensaios LUX-Lung: (a) somente 6% dos doentes faleceram durante Afatinib 1ª linha; (b) 71-80% fizeram tratamentos subsequentes ≥2ª linha (~30% fizeram tratamento de 4ª linha)
- Doentes tratados com Afatinib têm taxa elevada de aquisição de T790M (75% dos ex19del, 1.5x maior do que em tumores L858R+)

Poderemos seleccionar melhor os doentes para terapêutica sequencial?



Tumor mutation burden (TMB)

	Resistência por T790M	Outro mecanismo de resistência
TMB mediano pré-tratamento	3.77 mutações/Mb	4.72 mutações/Mb

Offin et al. Clin Cancer Res 2019

TMB é menor em casos EGFR+ (vs casos WT)

Em casos EGFR+, TMB elevado associa-se a mau prognóstico

- TTD mais curto, *P* = 0.006
- OS mais curto, *P* = 0.03

Existem doentes em que seja claro o benefício de Osimertinib em 1ª linha?

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

TKI	PFS mediana (meses)	PFSm (meses) metástases SNC	Principais efeitos adversos (% grau ≥3)
Gefitinib	9–11	10	Toxicidade hepática (8%), rash (3%), diarreia (1%)
Erlotinib	10–13	11	Rash (13%), diarreia e fadiga (5%)
Afatinib	11	8	Diarreia (13%), rash (9%), Fadiga (6%), Estomatite (4%)
Osimertinib (2ªL)	10	8.5	**Rash, diarreia, xerose cutânea, paroníquia (1-2%)**
Osimertinib (1ªL)	**19**	**15**	

Portadores T790M

Rosell et al. Lancet Oncol 2012 | Jiang et al. BMC Pulm Med 2018 | *Park et al. Lancet Oncol 2016* | *Paz-Ares et al. Ann Oncol. 2017* | *Iuchi et al. Lung Cancer. 2013* | Mok et al. NEJM 2017 | Soria et al. NEJM 2018

Qual o melhor tratamento após progressão com *EGFR*-TKIs?

PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA VII
7 | 9 FEV 2019

TKI 1ª geração Gefitinib / Erlotinib — 10 meses → **TKI 3ª geração** Osimertinib — 10 meses → ?

TKI 2ª geração Afatinib / Dacomitinib — 11-15 meses → **TKI 3ª geração** Osimertinib — 10 meses → ?

TKI 3ª geração Osimertinib — 19 meses → ?

Quimioterapia±Antiangiogénico
- Platino+Pemetrexed: PFS 5m / OS ? (AURA3)
- Docetaxel+Nintedanib: PFS 4m / OS 13m (LUME-Lung 1)

Imunoterapia
- Nivolumab: PFS 2m / OS 12m (CM-017&057)
- Atezolizumab: PFS 3m / OS 14m (OAK)
- Pembrolizumab (PD-L1≥1%): PFS 4m / OS 15m (KN-010)

Combinação
- Atezo+Bevac+Carbo/Pacl:
PFS 8 m / OS 19.2 m (IMpower150)

Terapêutica-alvo?

Mok T. New aspects of targeted therapy of NSCLC. ESMO 2018 | Hochmair et al. GioTag (LBA7) ESMO 2018 | Soria et al. NEJM 2018

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

905 estudos encontrados para:

EGFR | Lung Cancer

KEEP CALM

cause this is just the

BEGINNING