

18 JANEIRO

**EIOT** 2020

50

**ENCONTRO  
IMUNO-ONCOLOGIA  
TORÁCICA**

# Imunoncologia no Carcinoma Pulmão de Células Pequenas

**E-mail: [hnovaisbastos@med.up.pt](mailto:hnovaisbastos@med.up.pt) | Website: [www.heldernovaisbastos.pt](http://www.heldernovaisbastos.pt)**



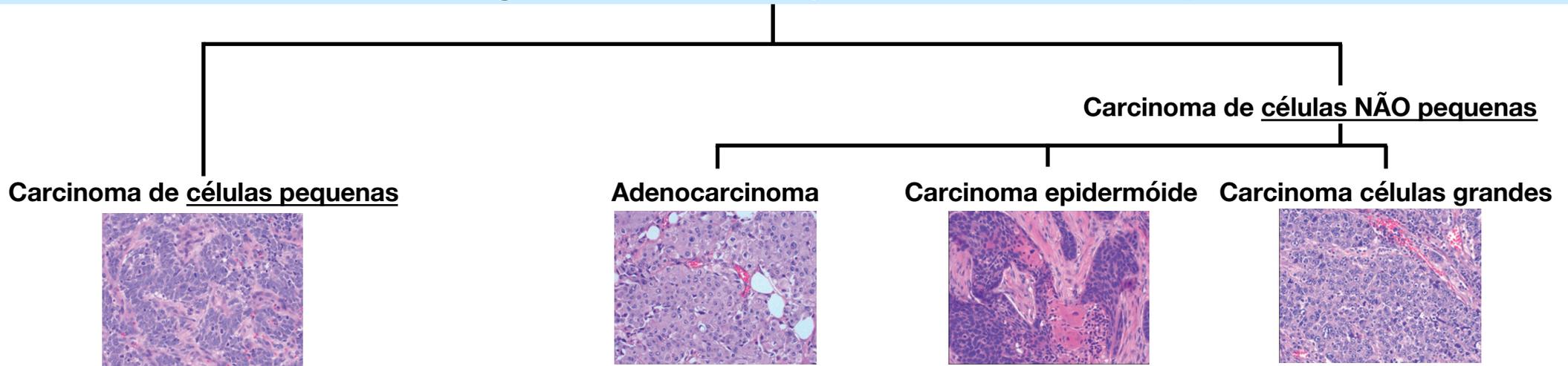
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR E CELULAR  
INSTITUTE FOR MOLECULAR AND CELL BIOLOGY



Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário São João  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto

# A dicotomização da histologia do cancro do pulmão



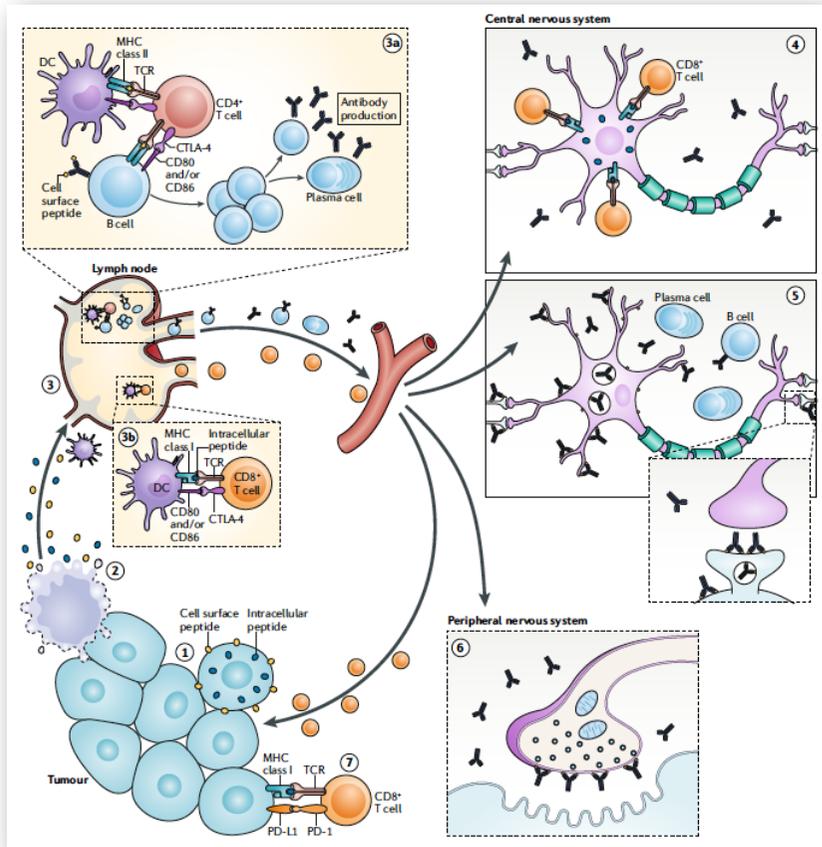
- ~15% dos doentes com cancro do pulmão
- Quase sempre fumadores ou ex-fumadores
- Elevado potencial de metastização (±80%)
- Taxa mitótica elevada (>10 mitoses/2mm<sup>2</sup>; Ki67 >40%)

- 80-90% dos doentes com cancro do pulmão
- ±20% mulheres e ±10% homens não fumadores
- ±30% com doença localizada (estádios I e II)

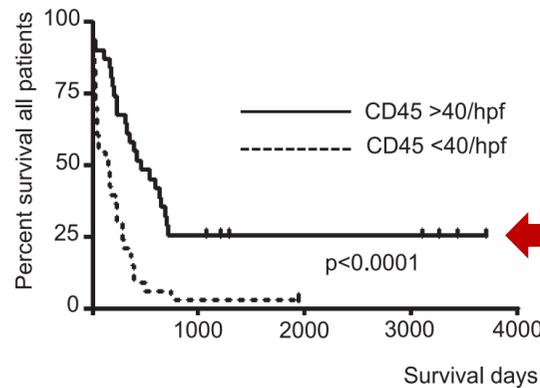
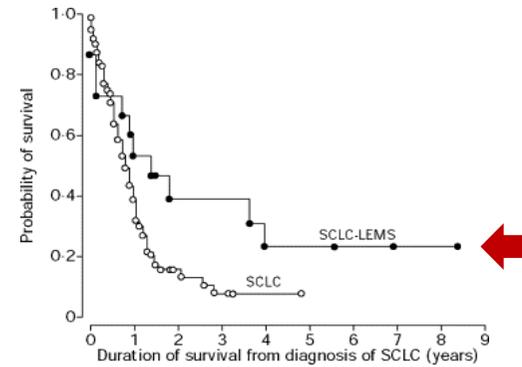
Estádio	Sobrevida mediana	Sobrevida 5 anos
Doença limitada	15-20 meses	10-13%
Doença extensa	8-13 meses	1-2%

Estádio	Sobrevida mediana	Sobrevida 5 anos
I	NR	68-92%
II	NR-66 meses	53-60%
III	13-29 meses	13-36%
IV	6-12 meses	0-10%

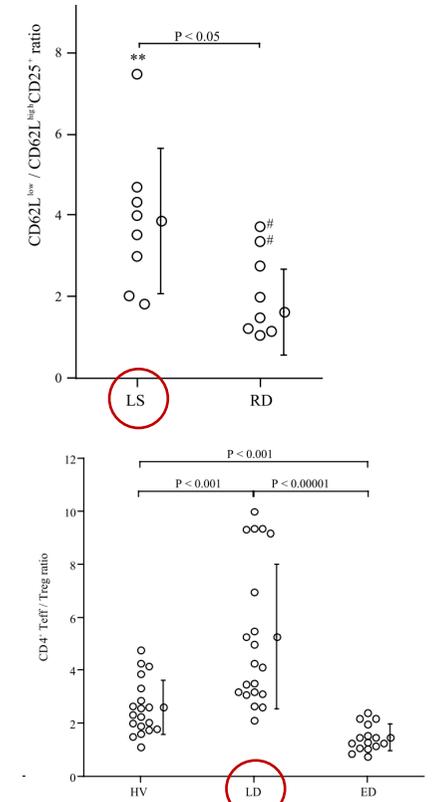
# Pistas para o sucesso da imunoterapia no CPCP



**Síndromes paraneoplásicas imunomediadas**  
 como o Síndrome miasténico de Lambert-Eaton  
 Antígenos co-expressos por CPCP e neurónios  
 saudáveis (HuD, HuC, Hel-N1, etc)

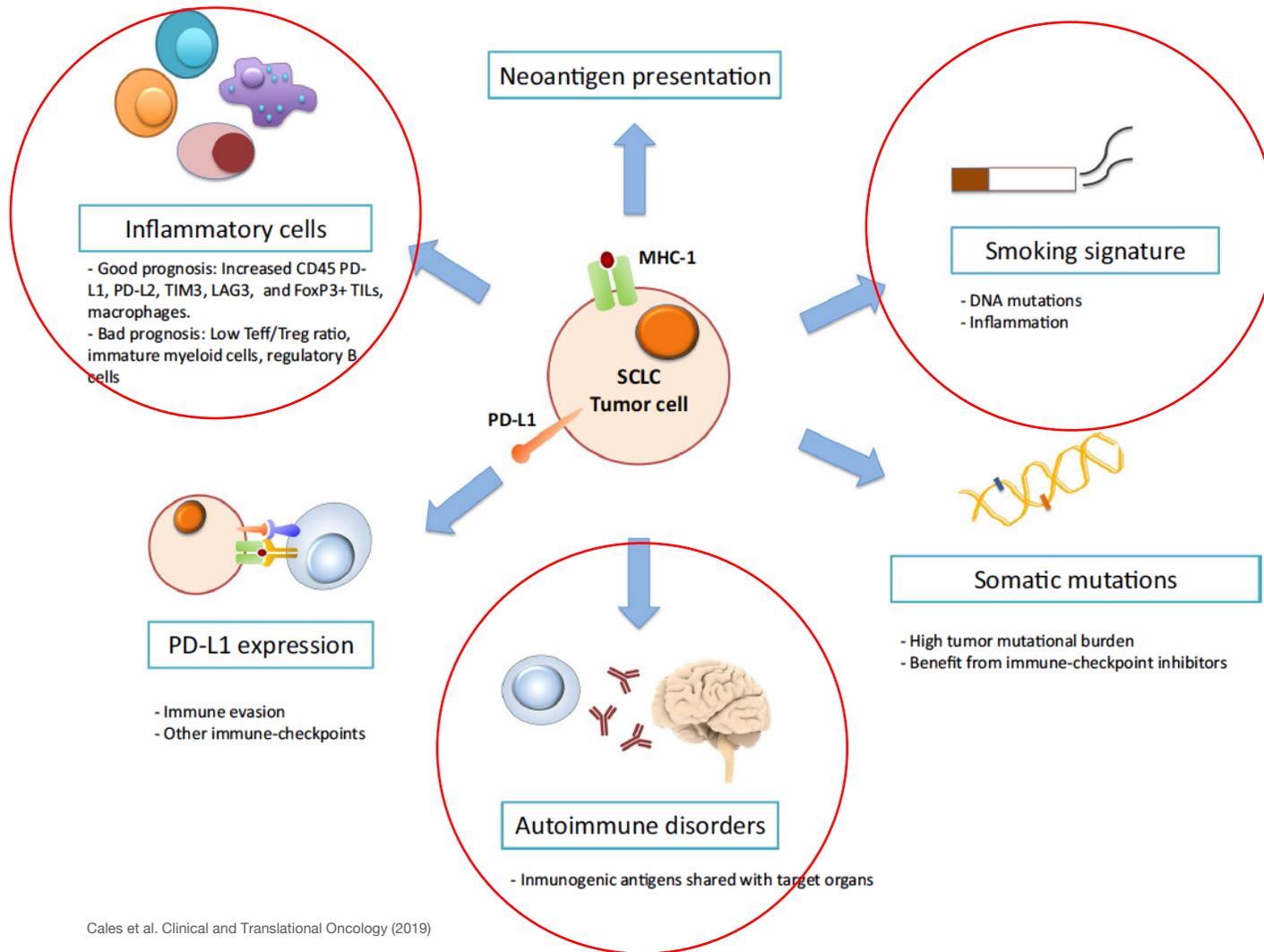


**LEMS e tumores com maior grau de  
 infiltração por céls T CD45+ são  
 indicadores de melhor prognóstico**

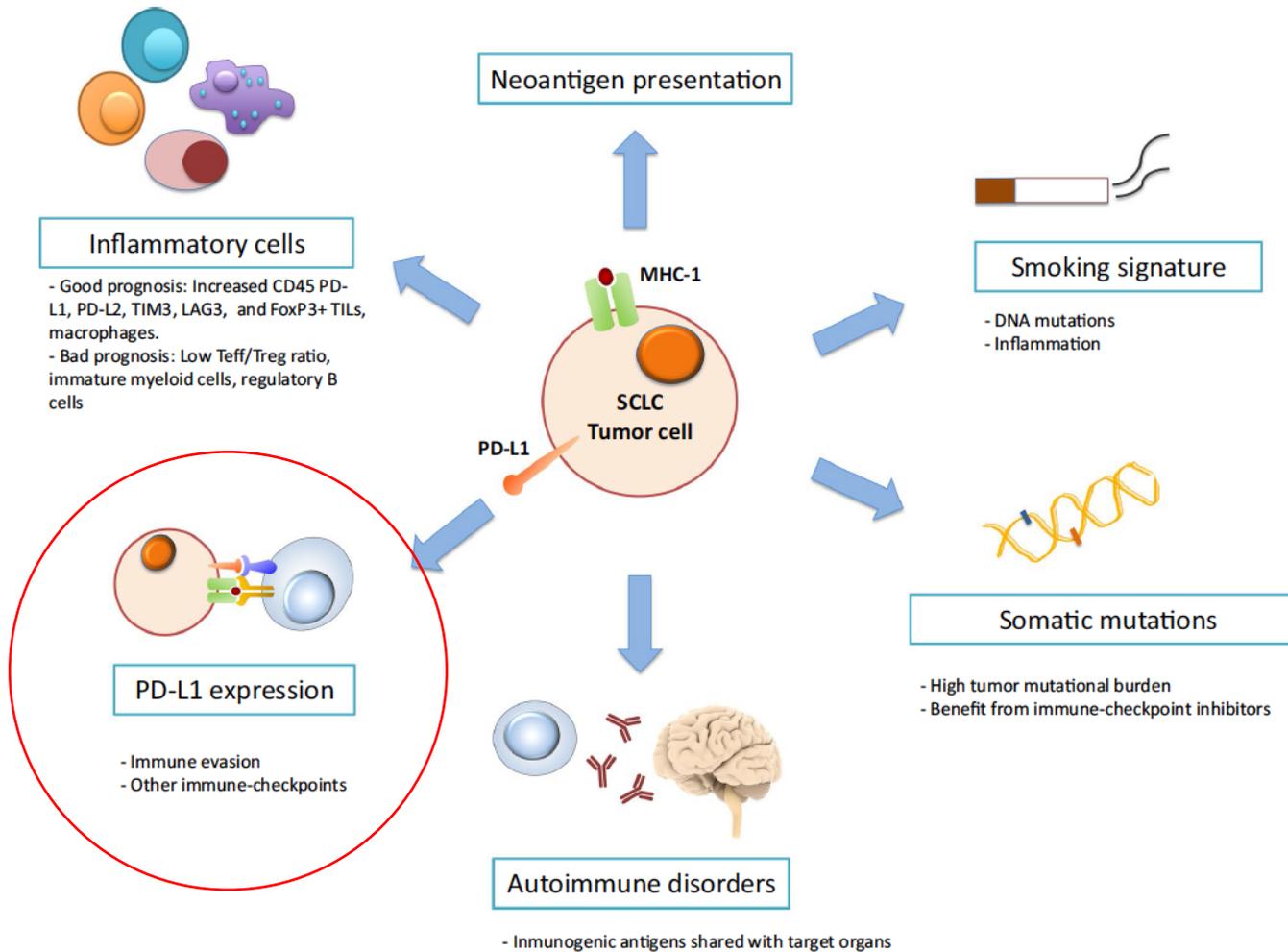


**Maior proporção de céls T effectoras  
 (vs. Treg) em sobreviventes >3 anos  
 e doente com doença limitada**

# Pistas para o sucesso da imunoterapia no CPCP

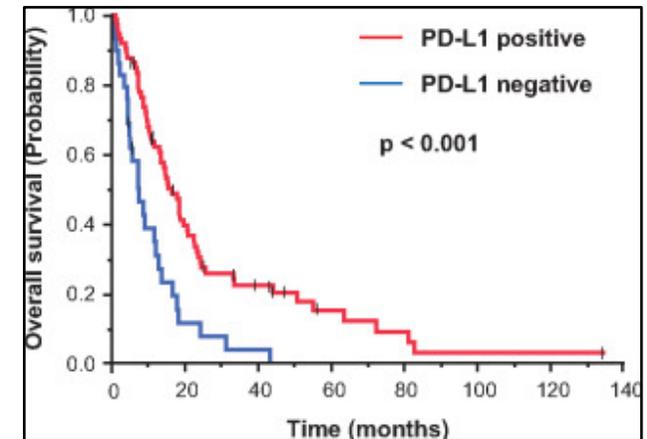


# Pistas para o sucesso da imunoterapia no CPCP



Cales et al. Clinical and Translational Oncology (2019)

**PD-L1  $\geq 1\%$  em 30% dos CPCP**  
(vs. 60-70% em CPCNP)



Expressão PD-L1 correlaciona-se positivamente com doença limitada e é um preditor independente de prognóstico mais favorável

Ishii et al. Journal of Thoracic Oncology 2015

# Pistas para o sucesso da imunoterapia no CPCP

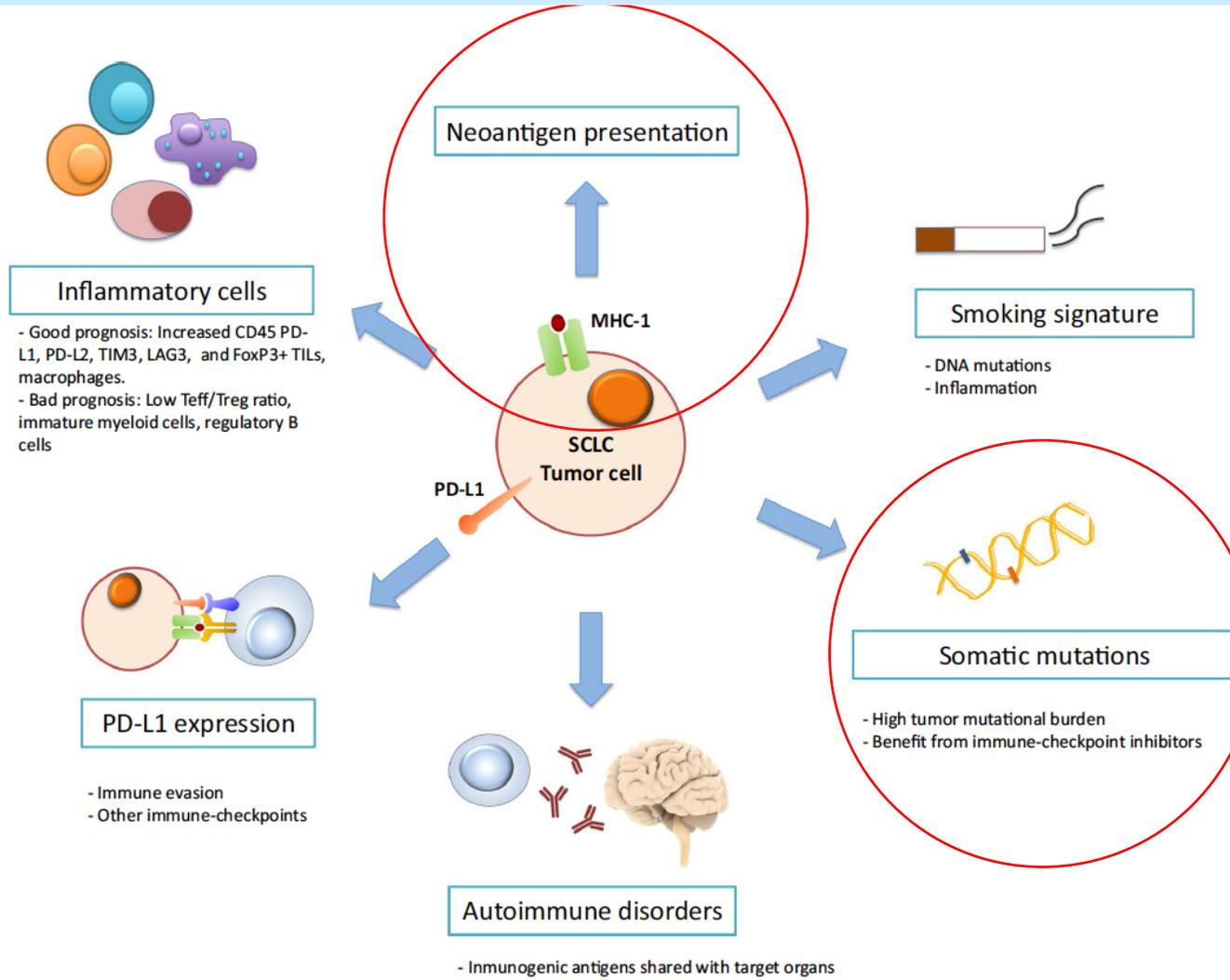
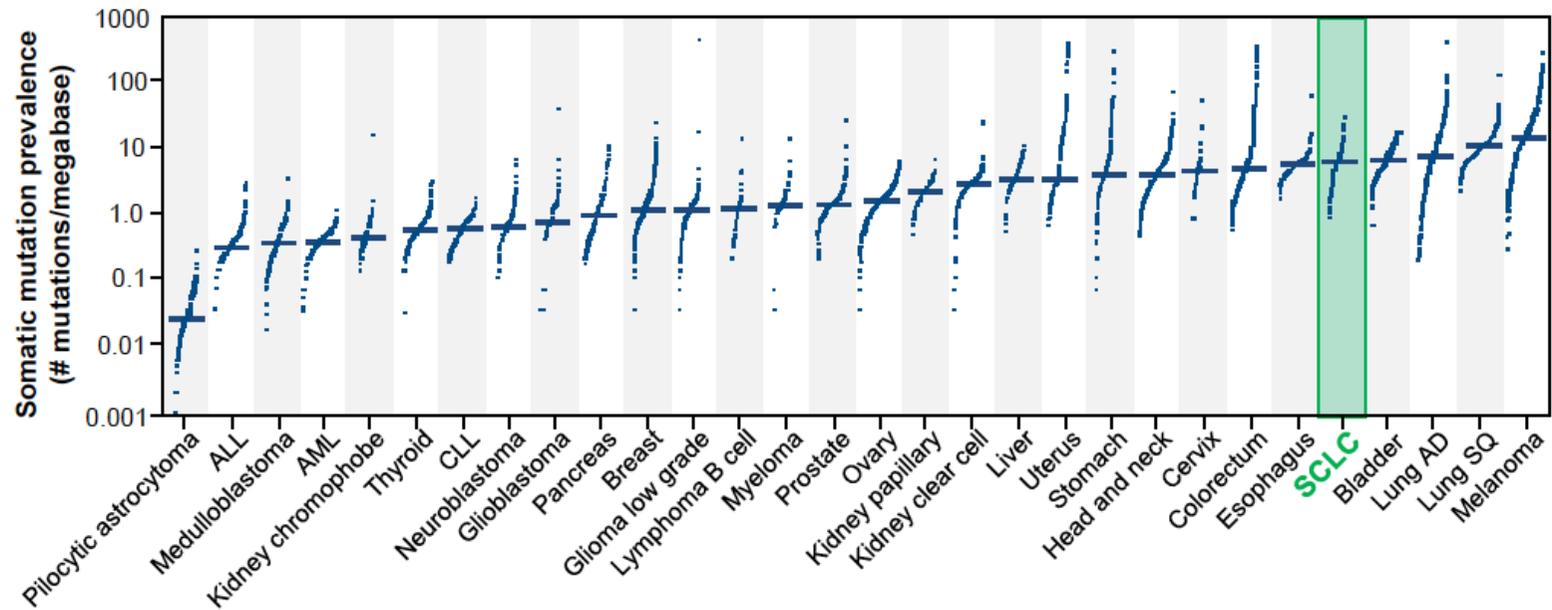


Table 1. Examples of molecular aberrations in lung cancer

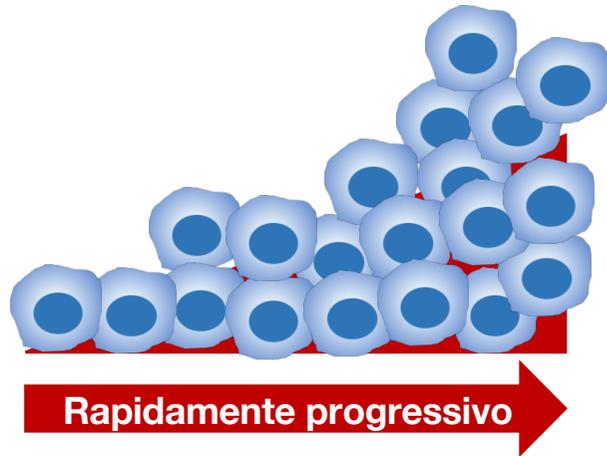
	SCLC
<b>Oncogenes</b>	
RAS mutation	<1%
MYC amplification/overexpression	~15-30%
EGFR mutation	Rare
EML4/ALK fusion	
ROS1 fusion	
LKB1 mutation	
HER2 mutation/amplification	
PIK3CA mutation/amplification	
TTF1 amplification	
BRAF alterations	
MET mutation/amplification	? rare
FGFR1 amplification	
SOX2 amplification	
Autocrine loops	GRP/GRPR, SCF/KIT
<b>Tumour suppressor genes</b>	
CDKN2A mutation	<1%
TP53 mutation	~75-100%
17p LOH	~80-90%
Absent RB1 expression	~90%
13q LOH	~75%
3p allele loss	>90%
9p LOH	~20-50%

# Pistas para o sucesso da imunoterapia no CPCP

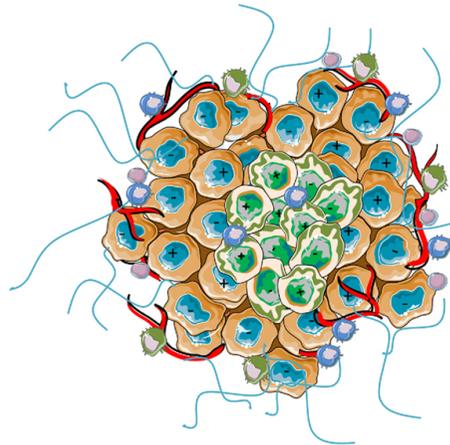


Alexandrov LB, et al. Nature 2013;500:415-421

# Pistas para o INSUCESSO da imunoterapia no CPCP



Complicações debilitantes, com necessidade de corticoterapia (SVCS, Mets. cerebrais)

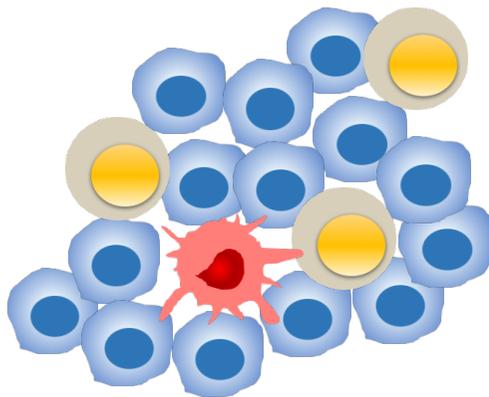


Microambiente tumoral

## Fenótipo imunossupressivo:

- Baixa expressão MHC classe I (HLA-A, B, C e beta 2-microglobulina) (evasão da vigilância imunológica)
- Células tumorais e linfócitos infiltrados no tumor (TILs) não expressam MHC classe II
- O nível de TILs é baixo
- Baixa expressão PD-L1, TIM3, LAG3 nos tumores

Quimioterapia  
+  
Inibidores PD-1/PD-L1

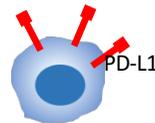


Microambiente tumoral

Efeito potencial de quimioterapia:



↑ Células apresentadoras de antígeno (APC)



↑ Expressão de PD-L1 nas células tumorais

↓ **Células tumorais**



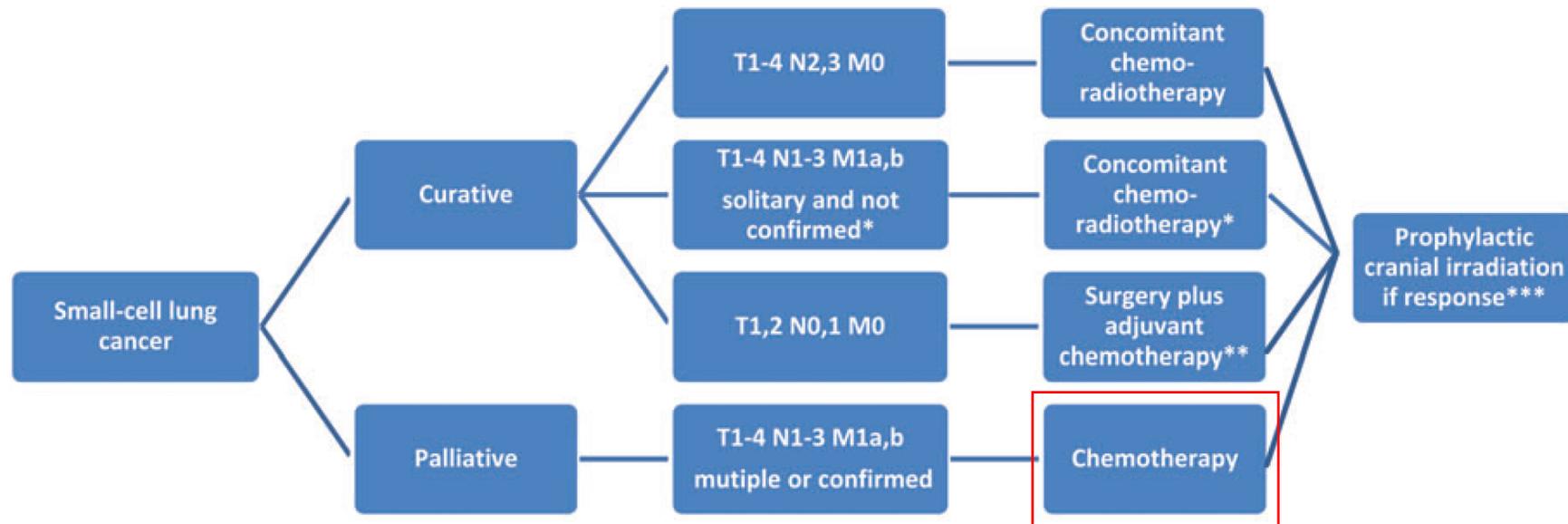
↑ Células T CD8+

↓ Células Treg ou MDSCs



↑ Macrófagos

## Algoritmo de tratamento ESMO (2013)



\*if no confirmation of solitary metastasis is obtained, radiotherapy may be added after first response evaluation and is omitted in case of obvious metastatic involvement

\*\* concomitant chemoradiotherapy as an alternative option

\*\*\* or stable disease in case of localised disease

**1ª opção:** Carbo/Cisplatina + Etoposido (4-6 ciclos)

**Poucas opções em 2ª linha:** Topotecan; CAV; Carboplatina + Etoposido (recorrência tardia); Amrubicina (Japão)

### First-Line Therapy for Extensive-Stage SCLC

Carboplatin/etoposide/atezolizumab	
Carboplatin/etoposide/durvalumab	
Cisplatin/etoposide/durvalumab	
Carboplatin/etoposide	
Cisplatin (75 mg)/etoposide (100 mg)	
Cisplatin (80 mg)/etoposide (80 mg)	
Cisplatin (25 mg)/etoposide (100 mg)	
Carboplatin/irinotecan	
Cisplatin (60 mg)/irinotecan (60 mg)	
Cisplatin (30 mg)/irinotecan (65 mg)	

### Maintenance Therapy

Atezolizumab <sup>†</sup>	
Durvalumab <sup>‡</sup>	

### SCLC SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY:<sup>d</sup>

Relapse ≤6 months  
PS 0-2

#### Preferred Regimens

- Topotecan PO or IV<sup>13-15</sup>
- Clinical trial

#### Other Recommended Regimens

- Nivolumab ± ipilimumab<sup>b,c,22,23</sup>
- Pembrolizumab<sup>b,c,24,34,35</sup>
- Paclitaxel<sup>17,18</sup>
- Docetaxel<sup>19</sup>
- Irinotecan<sup>16</sup>
- Temozolomide<sup>20,21</sup>
- Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV)<sup>12</sup>
- Oral etoposide<sup>27,28</sup>
- Vinorelbine<sup>25,26</sup>
- Gemcitabine<sup>29,30</sup>
- Bendamustine (category 2B)<sup>31</sup>

Relapse >6 months

- Original regimen<sup>b,32,33</sup>

For patients who relapse after >6 months of atezolizumab or durvalumab maintenance therapy, recommend re-treatment with carboplatin + etoposide alone or cisplatin + etoposide alone.

# IO em 1ª linha no tratamento de CPCP

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer

L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczęśna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer, G. Losonczy, M.L. Johnson, M. Nishio, M. Reck, T. Mok, S. Lam, D.S. Shames, J. Liu, B. Ding, A. Lopez-Chavez, F. Kabbinar, W. Lin, A. Sandler, and S.V. Liu, for the IMpower133 Study Group\*

**N Engl J Med 2018**

## Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

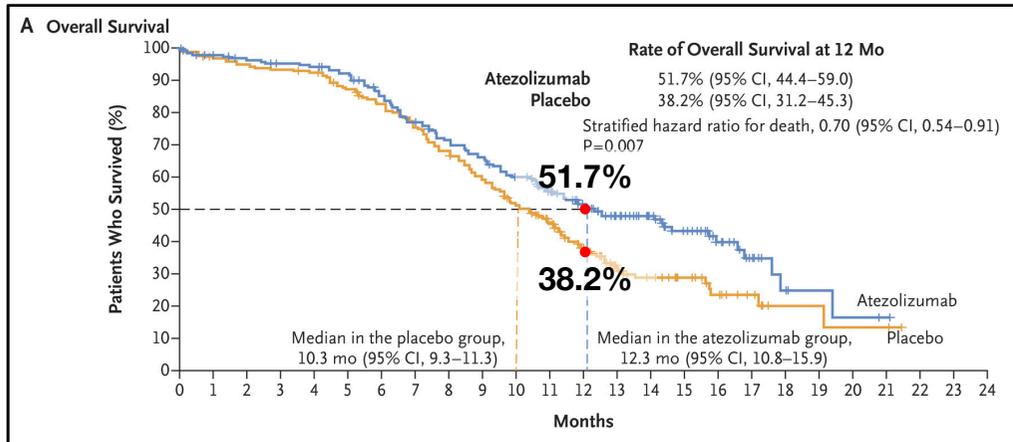
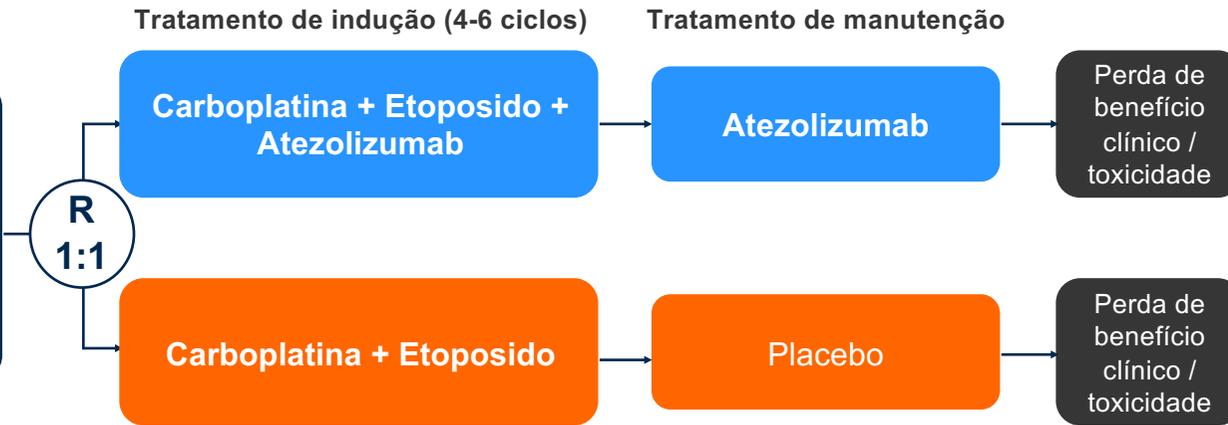
*Luis Paz-Ares, Mikhail Dvorkin, Yuanbin Chen, Niels Reinmuth, Katsuyuki Hotta, Dmytro Trukhin, Galina Statsenko, Maximilian J Hochmair, Mustafa Özgüroğlu, Jun Ho Ji, Oleksandr Voitko, Artem Poltoratskiy, Santiago Ponce, Francesco Verderame, Libor Havel, Igor Bondarenko, Andrzej Kazarnowicz, György Losonczy, Nikolay V Conev, Jon Armstrong, Natalie Byrne, Norah Shire, Haiyi Jiang, Jonathan W Goldman, for the CASPIAN investigators\**

**Lancet 2019**

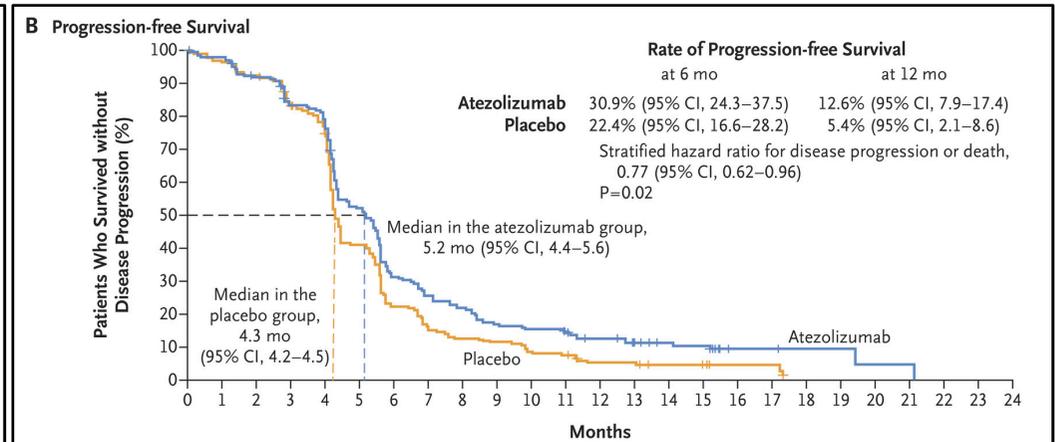
# IMpower133: OS de Atezolizumab + Carboplatino/Etoposido (1L) em CPCP (doença extensa)

Horn et al. NEJM 2018

- **SCLC doença extensa**
  - ECOG PS 0-1
  - Metástases cerebrais estáveis, assintomáticas ou tratadas permitidas
  - Sem QT prévia
- (n=403)



**Sobrevida global 10.3 vs 12.3 meses**

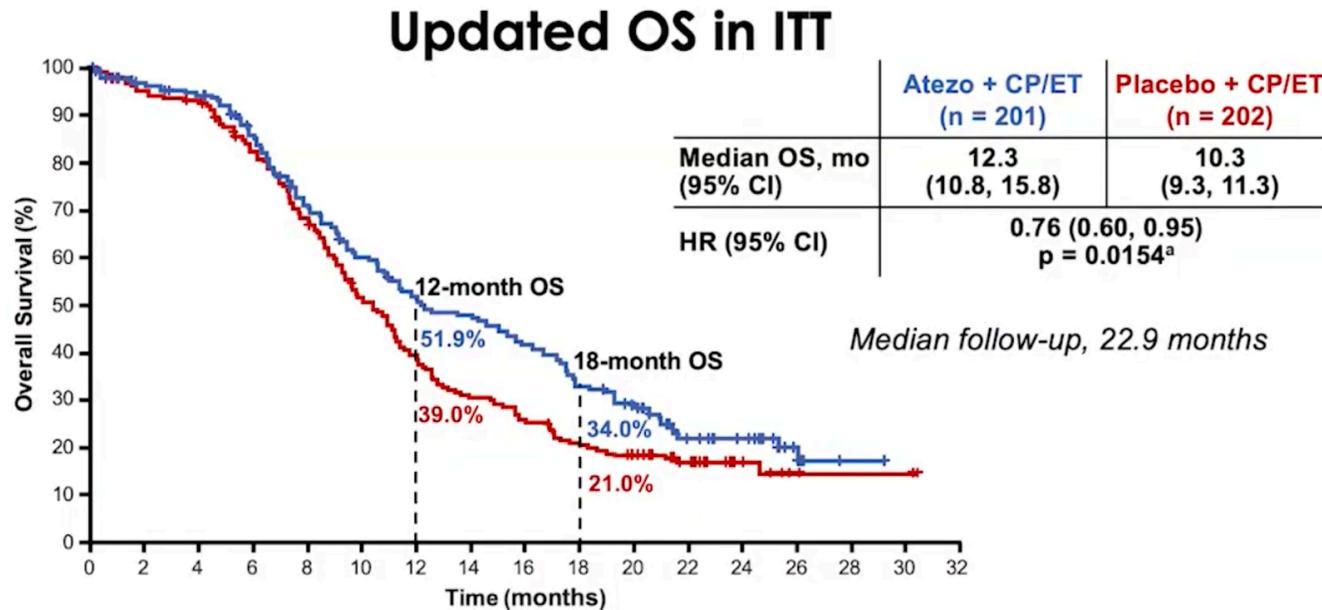


**PFS 4.3 vs 5.2 meses**

- 5 (2.5%) no grupo Atezolizumab com resposta completa vs 2 (1%) no grupo placebo
- Sem aumento dos efeitos adversos relativamente ao expectável para cada agente utilizado isoladamente

1736O (Martin Reck, Germany)

**IMpower133:** updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)

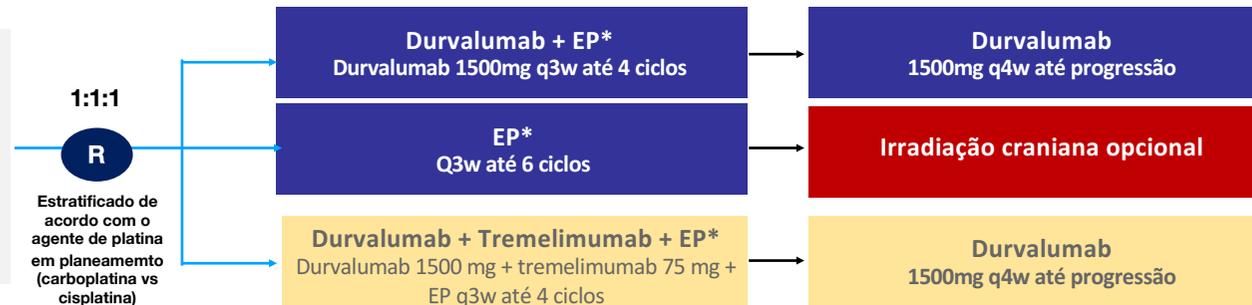


**Expressão PD-L1  
ou TMB não  
tiveram impacto  
nos resultados**

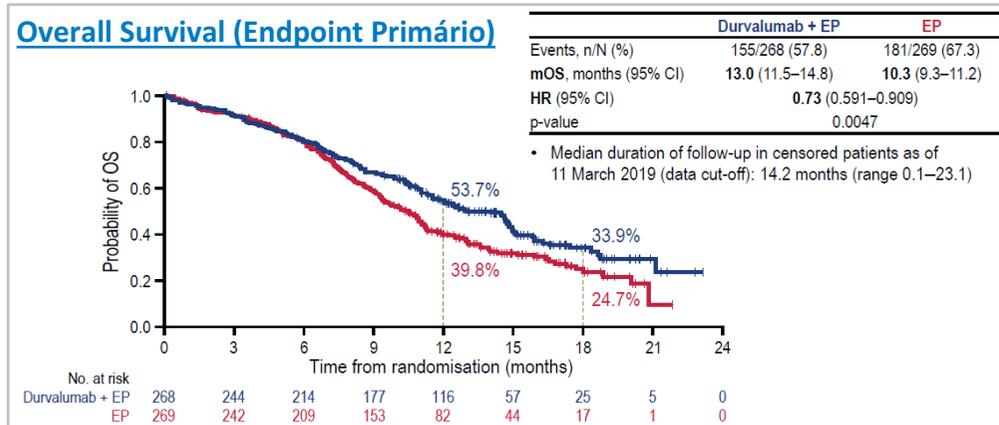
# CASPIAN: OS de Durvalumab + Platino/Etoposido (1L) em CPCP (doença extensa)

Paz-Ares, L. et al., Lancet 2019

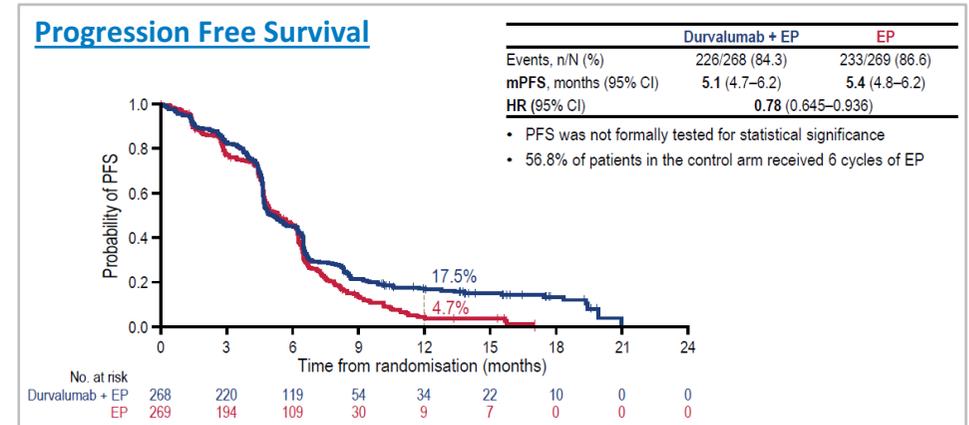
- Doentes com CPCP-DE (T3-4 ou M1) sem terapêutica sistêmica prévia
- ECOG PS 0-1
- Metástases cerebrais estáveis, assintomáticas ou tratadas permitidas
- Esperança de vida  $\geq 12$  semanas
- Doença mensurável pelo RECIST v1.1
- N=805 (randomizados)



- Endpoint Primário:**
- OS
- Endpoint Secundário:**
- PFS
  - ORR
  - Segurança & Tolerabilidade
  - HR QoL



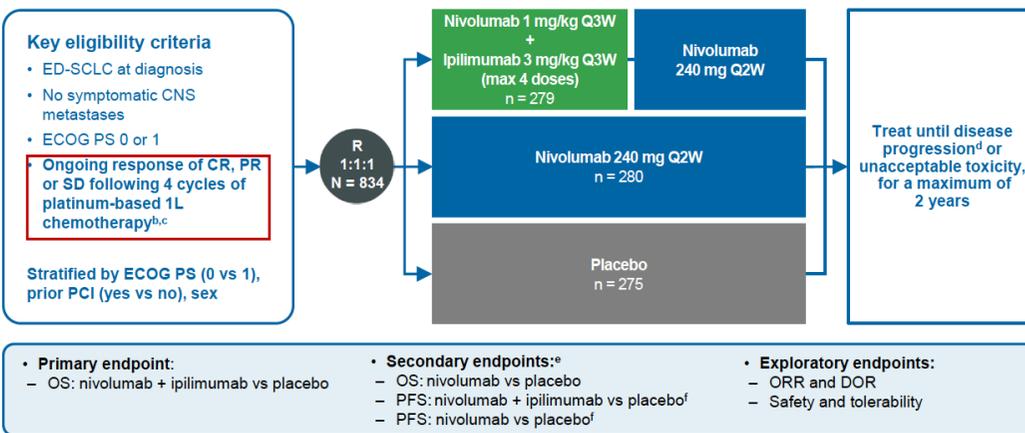
**Sobrevida global 10.3 vs 13 meses**



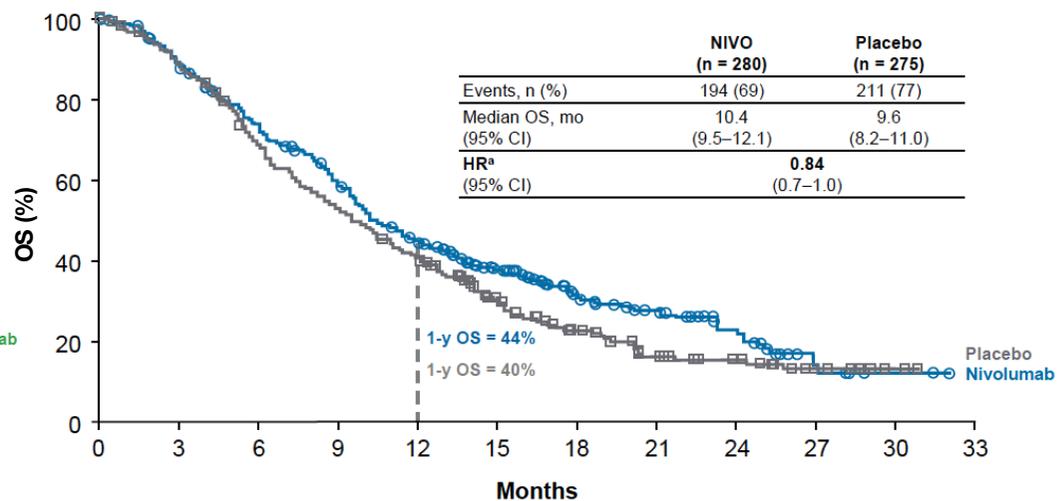
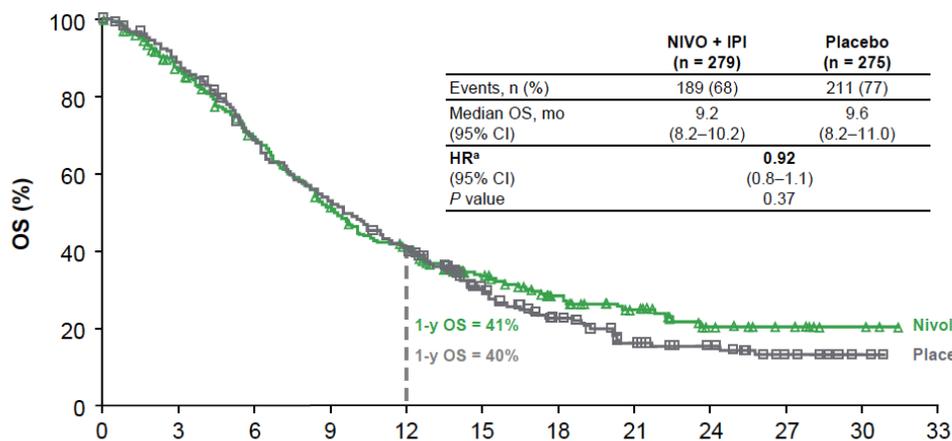
**PFS 5.4 vs 5.1 meses**

- **Benefícios idênticos ao IMpower 133 (Atezo+EP)**
- **Não se verificou uma interação significativa entre a OS e a expressão de PD-L1 como variável contínua (TC,  $p=0.54$ ; IC,  $p=0.23$ )**
- Ocorrência de efeitos adversos foi idêntica entre grupos: 31% (22% grau 3-4) Durva+EP vs 36% (26% grau 3-4) EP

# CheckMate 451: NIVO+IPI and NIVO Maintenance Therapy in ED-SCLC



- Endpoint primário não foi atingido
- Início mais precoce Nivo. aumenta OS (análise subgrupo)
- PFS e ORR com ligeira vantagem para imunoterapia



**Table 2** Ongoing clinical trials with immune checkpoint inhibitors in first line setting for SCLC

Clinical trial ID	Phase	Setting	Regimen	Endpoint
NCT03382561	II	ED-SCLC	CE vs CE plus nivolumab	PFS
NCT02580994 (REACTION)	II	ED-SCLC	CE vs CE plus pembrolizumab	PFS
NCT02934503	II	ED-SCLC	CE plus pembrolizumab +/- RT	PD-L1 changes
NCT03066778 (KEYNOTE-604)	III	ED-SCLC	CE plus pembrolizumab/placebo	PFS OS
NCT02763579	III	ED-SCLC	CE plus atezolizumab/placebo	PFS OS
NCT03043872	III	ED-SCLC	CE vs CE plus durvalumab +/- tremelimumab	PFS OS
NCT02402920	I	LD-SCLC	CE-RT plus pembrolizumab	MTD

**Table 3** Ongoing clinical trials in maintenance or consolidation setting after first line treatment for SCLC

Clinical trial ID	Phase	Setting	Regimen	Endpoint
NCT02046733 (STIMULI)	II	LD-SCLC, after C-RT	Nivolumab plus ipilimumab	OS PFS
NCT03043599	I/II	LD-SCLC, after Cx	Nivolumab plus ipilimumab plus RT	RP2D PFS

## 1ª linha

**Etopósido+Platino**  
(4-6 ciclos)

**ORR 58-64.4%**  
**PFS 4.3-5.4 meses**  
**OS 9.6-10.3 meses**

**EP+Atezo → Atezo**

**ORR 60.2%**  
**PFS 5.2 meses**  
**OS 12.3 meses**

**EP+Durva → Durva**

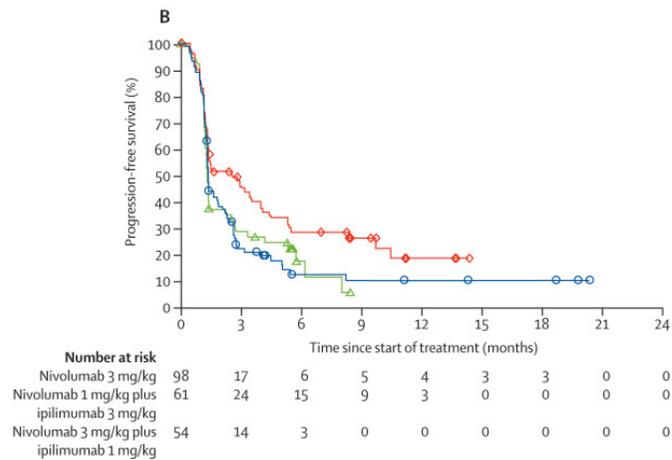
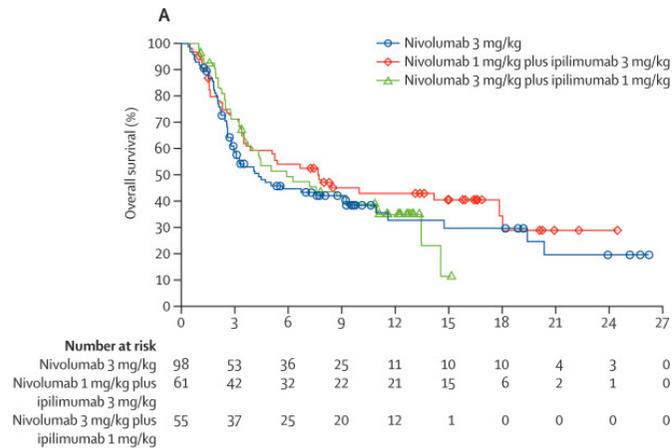
**ORR 68%**  
**PFS 5.1 meses**  
**OS 13 meses**

## 2ª linha?

- Combinação QT+IT com benefício na OS
- Expressão PD-L1 e TMB não são preditores de resposta a IT
- Sem aumento dos efeitos adversos relativamente ao expectável para cada agente utilizado isoladamente

# CheckMate 032: Nivolumab vs Nivo/Ipilimumab no CPCP recorrente – ensaio multicêntrico fase 1/2 sem ocultação

Antonia SJ, et al. The Lancet Oncology (2016)



	ORR (CR+PR)	SD / PD	Tempo até resposta, meses (IQR)	Sobrevida 1 ano	PFS, meses (95%CI)
<b>Nivolumab 3 mg/Kg</b>	10%	22% / 53%	2 (1.3-2.8)	33%	1.4 (1.4–1.9)
<b>Nivo 1 mg/Kg + Ipili- 3 mg/Kg</b>	23%	21% / 38%	2.1 (1.4-2.8)	43%	2.6 (1.4–4.1)
<b>Nivo 3 mg/Kg + Ipili- 1 mg/Kg</b>	19%	17% / 54%	1.4 (1.3-2.7)	35%	1.4 (1.3–2.2)

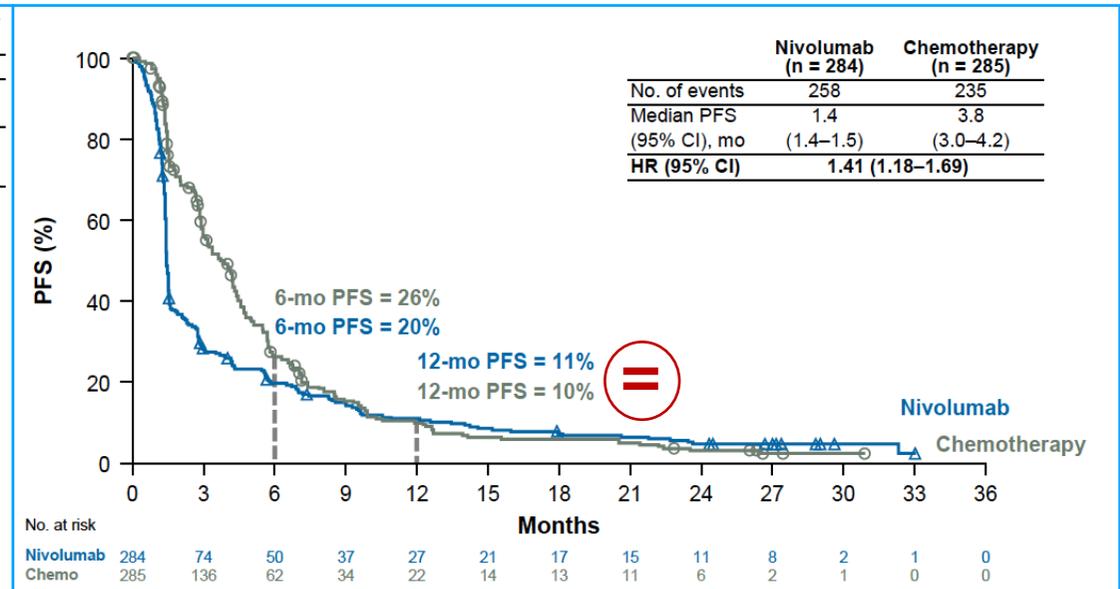
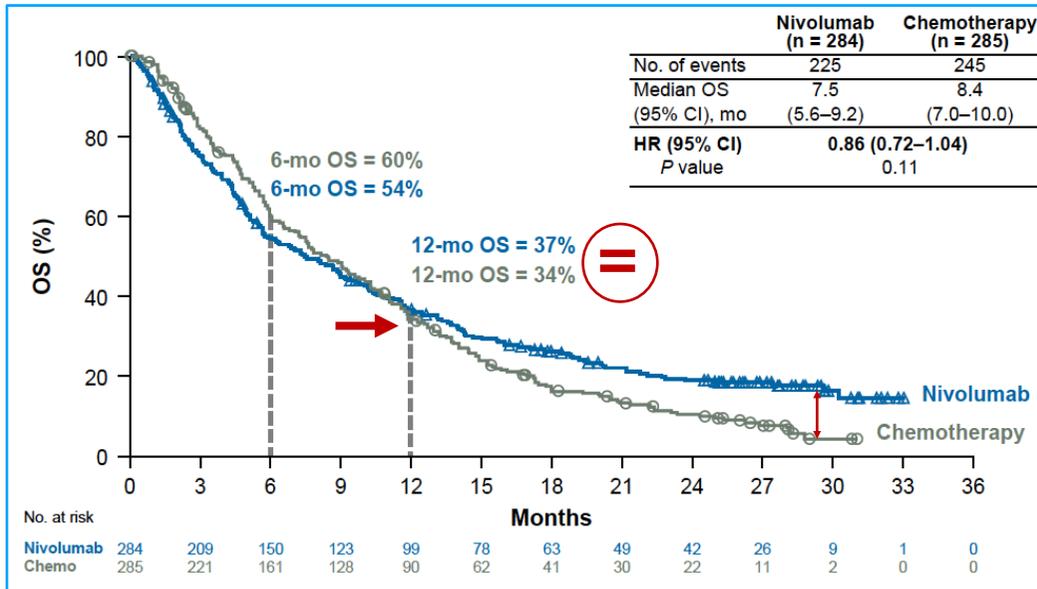
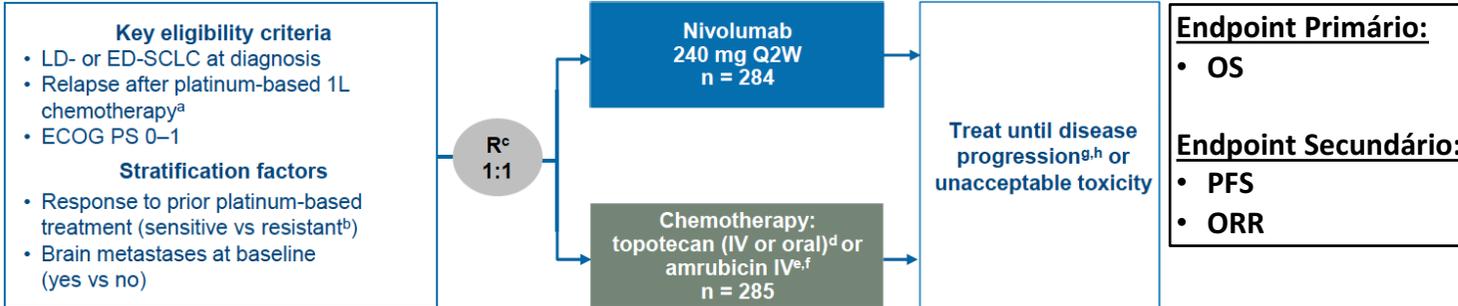
	Nivolumab 3 mg/Kg	Nivo 1 mg/Kg + Ipili- 3 mg/Kg	Nivo 3 mg/Kg + Ipili- 1 mg/Kg
<b>Tratamentos prévios ≥2</b>	59%	48%	59%
<b>Platino-resistentes (recaída &lt;90 d)</b>	31%	38%	39%
<b>PD-L1 ≥1%</b>	14%	24%	13%
<b>EA grau 3-4 *</b>	13%	30%	19%
<b>Mortes devido a trAE</b>	0	3% †	2% §

\* Aumento da lipase, diarreia

† Miastenia gravis (n=1), lesão renal (n=1)

§ Pneumonite (n=1)

# CheckMate 331: Nivolumab vs Quimioterapia no CPCP recorrente (≥1L) – ensaio randomizado fase 3 sem ocultação



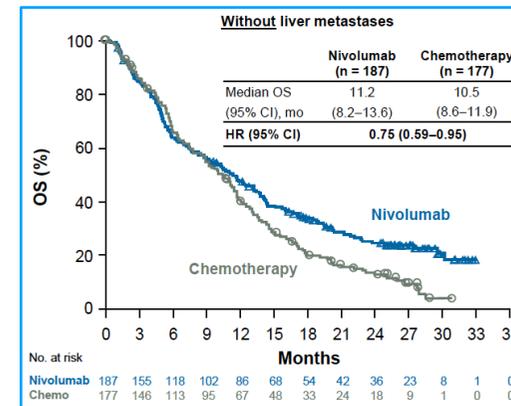
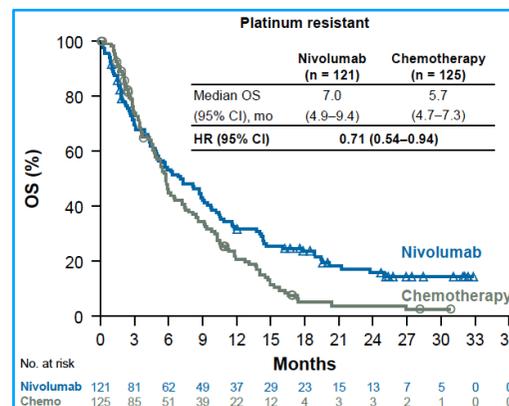
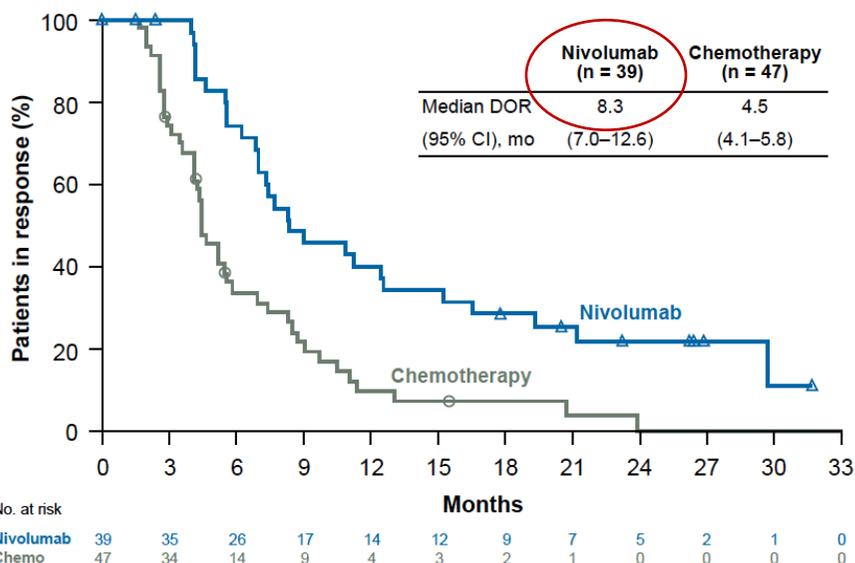
Reck M et al. Randomized Phase 3 Study of Nivolumab Monotherapy Versus Chemotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer: Results From CheckMate 331. Abstract 489 (ESMO 2018)

# CheckMate 331: Nivolumab em $\geq 2L$ com menor ORR, mas maior DOR

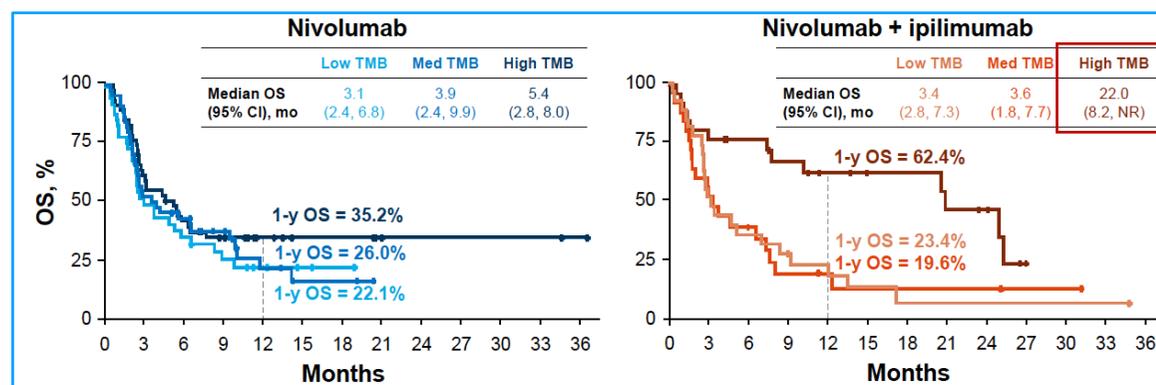
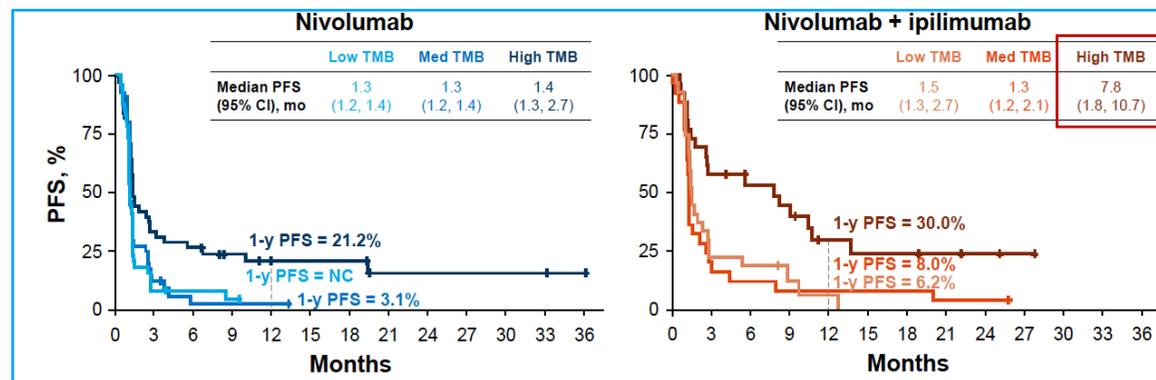
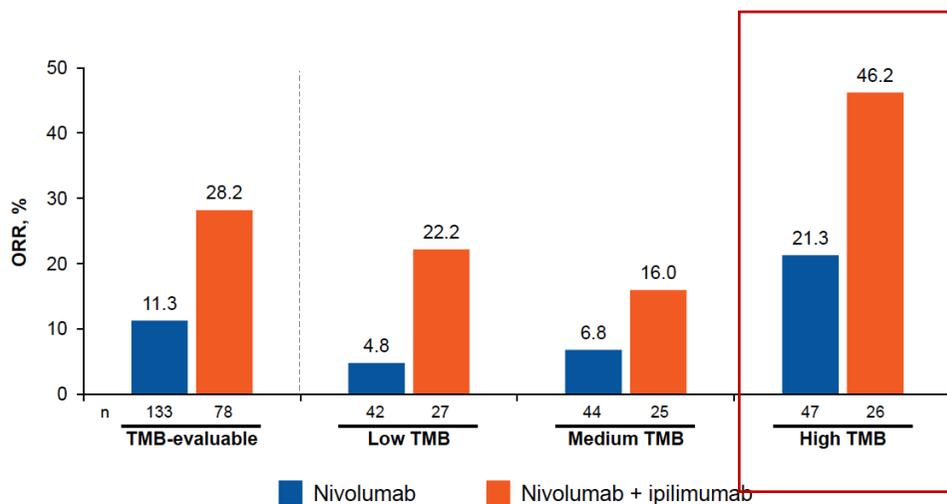
	PR/CR, %	ORR, %
Nivolumab	13.4/0.4	13.7%
Quimioterapia	16.1/0.4	16.5

## Análise de subgrupos

Subgrupo	OS mediana, m Nivolumab	OS mediana, m Quimioterapia	Unstratified HR
LDH $\leq$ ULN (n = 293)	13.6	11.6	0.70
Platino resistentes (n = 246)	7.0	5.7	0.71
Sem metástases hepáticas	11.2	10.5	0.75
Chineses	11.5	7.0	0.70



## Nivolumab: outros preditores de resposta

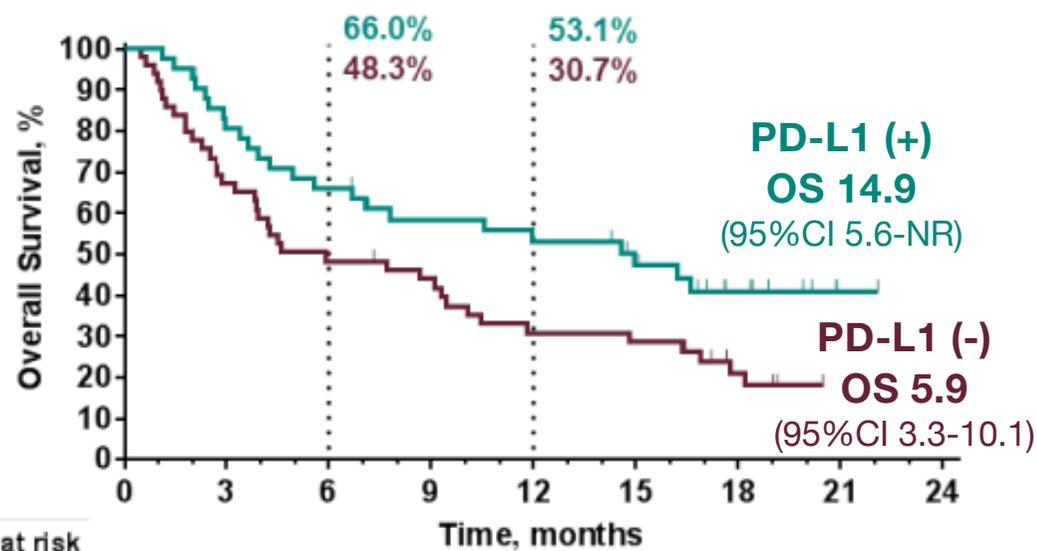


## Pembrolizumab: expressão de PD-L1 como preditor de resposta

Clinical Study	ORR <sup>a</sup>	DOR	PFS	OS
<b>KEYNOTE-028<sup>1</sup></b> (phase 1b; PD-L1+ only)	33.3% (95% CI, 15.6–55.3)	19.4 mo (3.6+ to 20.0+)	1.9 mo (95% CI, 1.7–5.9)	9.7 mo (4.1–NR)
<b>KEYNOTE-158<sup>2</sup></b> (phase 2; any PD-L1 expression)	18.7% (95% CI, 11.8–27.4)	NR (2.1+ to 18.7+ mo)	2.0 mo (95% CI, 1.9–2.1)	8.7 mo (5.6–12.0)

**KEYNOTE-158 (n=107)**  
≥2 linhas QT prévia: 57%

**39% PD-L1 positivos**  
47% PD-L1 negativos  
14% não avaliável

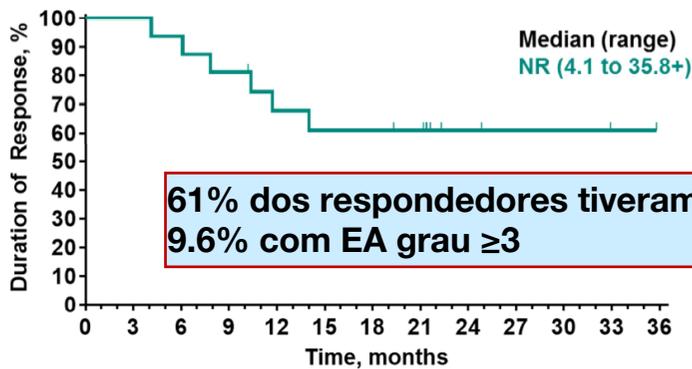
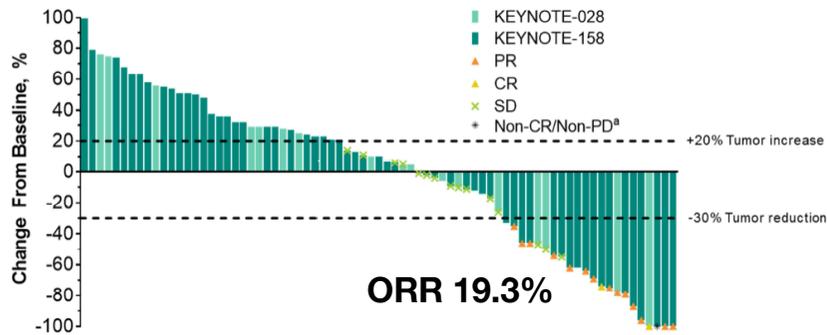


- Ott PA, et al. J Clin Oncol. 2017;35(34):3823-3829. Pembro 10 mg/Kg q2w
- Chung HC, et al. J Clin Oncol. 2018;36(15S):8506. Pembro 200 mg q3w

# KEYNOTE-028 & KN-158: Pembrolizumab após $\geq 2$ linhas de tratamento prévio por CPCP recorrente ou metastático

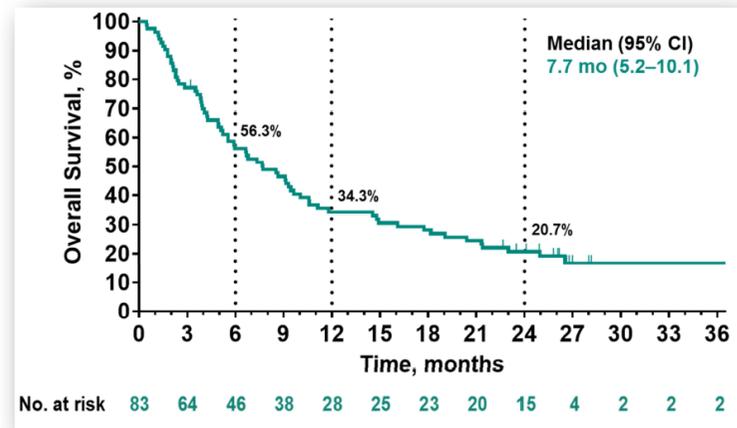
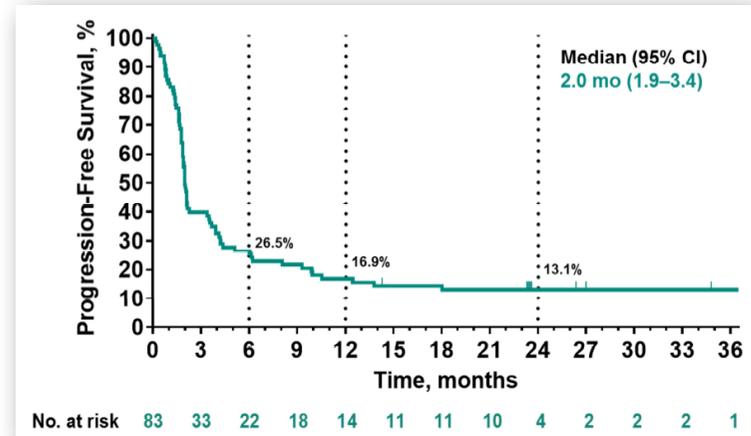
Chung, et al. Journal of Thoracic Oncology (2019)

- 83 doentes (KN-028, n=19; KN-158, n=64)
- PD-L1-positive tumors 47 (57%)



**61% dos respondedores tiveram resposta  $\geq 18$ m  
9.6% com EA grau  $\geq 3$**

No. at risk 16 16 15 13 10 9 9 8 3 2 2 1 0



# Terapêutica em SCLC refractária/resistente a quimioterapia de 1ª linha

Ensaio (fase)	Tratamento	N	ORR (%)	mPFS	mOS	Sobrevida 1 ano
von Pawel et al. JCO 1999 (III)	Topotecan	107	24%	2.8 m	5.6 m	14%
	CAV	104	24%	2.7 m	5.6 m	14%
von Pawel et al. JCO 2014 (III)	Amrubicina	424	31%	4.1 m	7.5 m	27%
	Topotecan	213	17%	3.5 m	7.8 m	25%
IFCT-1603 (II)	Topotecan / CPVP	24	10%	4.3 m	8.7 m	NR
	Atezolizumab	49	2%	1.4 m	9.5 m	NR
CM-032 (I/II)	Nivolumab	98	10%	1.4 m	4.1 m	30%
	Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/Kg	61	25%	2.6 m	7.9 m	42%
CM-331 (III)	Nivolumab	284	14%	1.4 m	7.5 m	37%
KN-028 (I)	Pembrolizumab	24	33% (PD-L1+)	1.9 m	9.7 m	38%
KN-158 (II)	Pembrolizumab	107	19% (36 vs 6%)	2.0 m	9.1 m	40%
BALTIC (II)	Durvalumab + Tremelimumab	25	10%	1.9 m	6 m	-

## 1ª linha

**Etopósido+Platino**  
(4-6 ciclos)

ORR 58-64.4%  
PFS 4.3-5.4 meses  
OS 9.6-10.3 meses

**EP+Atezo → Atezo**

ORR 60.2%  
PFS 5.2 meses  
OS 12.3 meses

**EP+Durva → Durva**

ORR 68%  
PFS 5.1 meses  
OS 13 meses

## 2ª linha

**Nivo+Ipil**

ORR ±20%  
PFS ±3 meses  
OS 7.7 meses

**Pembrolizumab**

ORR ±30% (PD-L1+)  
PFS ±2 meses  
OS 9-10 meses (±15 m se PD-L1+)

**Topotecan/CAV**

ORR ±20%  
PFS ±3 meses  
OS 5.6-7.8 meses

- Elevado TMB pode ser preditor de resposta a Nivo+Ipil
- Expressão PD-L1 pode ser preditor de resposta a Pembro
- Os respondedores a IT têm DOR mais longas
- Imunoterapia em ≥2ª linha com melhor perfil de segurança que QT