



## Stage 2 Lung Adenocarcinoma: Biomarkers and Treatment Approaches

Stephen: All right, well here's a case, a 66-year-old woman, presents with clinical stage two lung adenocarcinoma with a biopsy to primary right upper lobe 4 1/2 centimeter mass, she had some enlarged right hilar adenopathy, these were pet avid but no distance spread on pet scan. She had an endobronchial ultrasound, no evidence of mediastinal involvement. So let's start with one question, what biomarker testing do you favor at this time if any, Justin, your thoughts...

Stephen: Muy bien, aquí hay un caso, una mujer de sesenta y seis años de edad, se presenta con adenocarcinoma pulmonar en estado clínico dos con una biopsia a la masa primaria del lóbulo superior derecho de cuatro y medio centímetros, tenía algunas adenopatías hiliares derechas agrandadas, estas eran PET ávidas pero sin propagación a distancia en el PET Scan. Se le hizo una ecografía endobronquial, sin evidencia de afectación mediastínica. Así que vamos a empezar con una pregunta, ¿qué pruebas de biomarcadores favorece en este momento, de haber alguna? Justin, ¿qué piensas?

Justin: Yeah, this is in evolution right now I mean, literally on Friday I had a meeting with our molecular pathologist as well as our anatomic pathologist, medical oncologist etc., to help define this and I think that's been informed by you know some of the latest neoadjuvant data for us you know. The oncologist in me, you know where I want all the information ideally I'd want PDL1, I'd want complete molecular genotyping, you know, but admittedly you know, if you pressed me you know how much would I use that molecular genotyping at you know, my initial decision making, it's much more limited and so we've run into issues with payers, genotyping earlier stage lung cancers, I think in light of the checkmate 816 data though where patients with EGFR and ALK who were excluded from that trial and therefore that paradigm, I think that does put molecular genotyping more in the forefront of earlier stage disease, and so we are now, as of Friday, starting to genotype our early stage patients, if there are

candidates for neoadjuvant therapy. So, we're getting both PDL1 and a rapid NGS platform.

Justin: Sí, esto está en evolución ahora mismo, es decir, literalmente el viernes tuve una reunión con nuestro patólogo molecular, así como con nuestro patólogo anatómico, oncólogo médico, etc., para ayudar a definir esto y creo que ha sido informado por algunos de los últimos datos neoadyuvantes para nosotros. El oncólogo que hay en mí, que quiere toda la información, idealmente querría el PDL1, querría un genotipo molecular completo, pero hay que admitir que, si me presionan, sabes cuánto utilizaría ese genotipo molecular en mi toma de decisiones inicial, es mucho más limitado y por eso nos hemos encontrado con problemas con los pagadores, con el genotipo de los cánceres de pulmón en etapas tempranas, Creo que a la luz de los datos de Checkmate 816, donde los pacientes con EGFR y ALK que fueron excluidos de ese ensayo y por lo tanto ese paradigma, creo que pone el genotipo molecular más en la vanguardia de la enfermedad en etapas tempranas, y por lo que ahora, a partir del viernes, estamos empezando a genotipar a nuestros pacientes en etapa temprana, si hay candidatos para la terapia neoadyuvante. Así que estamos consiguiendo tanto PDL1 como una plataforma NGS rápida.

Stephen: So NGS and PDL1, at your side Ana, on your approach, and I guess it's sort of a balance between the quantity of information that you want, but also a little bit of turnaround time as a factor in as well, right?

Stephen: Así que NGS y PDL1, en su lado Ana, en su enfoque, y supongo que es una especie de equilibrio entre la cantidad de información que usted quiere, pero también un poco de tiempo de respuesta como factor, ¿verdad?

Ana: Definitely and that was going to be my other comment, I think for PDL one we have less pressure in terms of time, which usually it's a lot easier to get in terms of tests, but when we come down to what are the other molecular biomarkers, do we need complete sequencing of the tumor which would have a 2, 3, 4 week turnaround depending on platform and hospital that is available, versus should we go back to the testing that, all of us as oncologists, I don't think any

more try to do in piecemeal getting specific EGFR or ALK, that would maybe potentially be faster and at the same time less costly from a payer standpoint and really is the information that we would use at this point in making decisions. The other part I think that is important is thinking, do we have access to clinical trials in which we would use that NGS testing and information on the neoadjuvant setting for this patient potentially, for example at my institution we do, and that has helped us move towards pushing a lot more for early biomarker testing, and the other part is how much tissue do we have in this stage and should we use it all for trying to get this information?, is it gonna be sufficient?, do we believe for example that the negative in the bronchial biopsies at that point were accurate, or if there's suspicion of higher stage which would potentially make us think differently and push more for biomarker testing, I think all of those are also things to take into account.

Ana: Definitivamente y eso iba a ser mi otro comentario, creo que para PDL1 tenemos menos presión en términos de tiempo, que por lo general es mucho más fácil de conseguir en términos de pruebas, pero cuando llegamos a lo que son los otros biomarcadores moleculares, ¿necesitamos la secuenciación completa del tumor que tendría un 2, 3, 4 semanas de respuesta dependiendo de la plataforma y el hospital que está disponible, frente a si deberíamos volver a las pruebas que, como oncólogos?, no creo que tratemos de hacer más en la obtención de EGFR o ALK específicos, que tal vez sería más rápido y al mismo tiempo menos costoso desde el punto de vista de los pagadores y realmente es la información que utilizaríamos en este momento en la toma de decisiones. La otra parte que creo que es importante es pensar si tenemos acceso a los ensayos clínicos en los que utilizaríamos las pruebas NGS y la información sobre el entorno neoadyuvante para este paciente, por ejemplo, en mi institución lo tenemos, y eso nos ha ayudado a impulsar mucho más las pruebas tempranas de biomarcadores, y la otra parte es la cantidad de tejido que tenemos en esta etapa y si deberíamos utilizarlo todo para tratar de obtener esta información, Creemos, por ejemplo, que los resultados negativos de las biopsias bronquiales en ese momento son precisos, o si se sospecha que el estado es superior, lo que podría hacernos pensar de forma diferente e impulsar más las pruebas de biomarcadores? Creo que todo eso también es algo a tener en cuenta.

Stephen: So, great point there, sometimes if its EBUS we might not have a whole lot of tissue we have to be a little selective. I think an important point is while in this stage 4 setting, I think all of us are big proponents of full next-gen sequencing in these big comprehensive panels. I think that we're still establishing a workflow in the front, and it wouldn't be out of line to order PCR and fish for a smaller panel in this setting, so we have to think of the context of our testing a little differently here and make sure we don't get confused. Now let's say in this particular case where we have a 4 1/2-centimeter tumor, suspicious hilar nodes but no biopsy proven adenopathy, here we get biomarker testing, one way or another, let's say we find no driver mutations and our PDL1 expression is low at 8%, and so, what approach do you recommend that your center, we're thinking just broadly pre-operative versus post-operative systemic therapy, or both maybe. I'll start with you this time Ana.

Stephen: Así que, gran punto allí, a veces si es EBUS podríamos no tener una gran cantidad de tejido que tenemos que ser un poco selectivo. Creo que un punto importante es que en este escenario de la fase 4, creo que todos nosotros somos grandes defensores de la secuenciación completa de próxima generación en estos grandes paneles integrales. Creo que todavía estamos estableciendo un flujo de trabajo en la parte delantera, y no estaría fuera de línea para ordenar PCR y pescado para un panel más pequeño en este entorno, por lo que tenemos que pensar en el contexto de nuestras pruebas un poco diferente aquí y asegurarse de que no se confunda. Ahora digamos que en este caso particular en el que tenemos un tumor de 4,5 centímetros, ganglios hiliares sospechosos pero sin adenopatía probada por biopsia, aquí tenemos pruebas de biomarcadores, de una manera u otra, digamos que no encontramos mutaciones de conductor y nuestra expresión de PDL1 es baja en un 8%, y entonces, qué enfoque recomienda que su centro, estamos pensando en términos generales en la terapia sistémica preoperatoria frente a la postoperatoria, o ambas tal vez. Empezaré contigo esta vez, Ana.

Ana: I think one, is how would our surgery change whether you do pre-op versus post-op chemotherapy at this at this stage, would be one consideration. The other one, at least with a lot of discussions, this is a case that I would definitely bring to tumor board and engage with our surgeons in defining one type of surgery that they would address, is this a central peripheral tumors and other thing that they definitely quote in taking to account. In this particular stage I

would probably go straight to surgery and then do postoperative adjuvant therapy, primarily, because of the unknown nodal involvement, if I had a couple of prior imaging in which the lymph nodes were enlarged and those are stable overtime you could potentially think, is this not going to be a nodal disease related to cancer, or some other you know chronic illness that is striving that, but with this question mark I would want to have a full staging at least surgically to then drive my adjuvant treatment.

Ana: Creo que uno, es cómo cambiaría nuestra cirugía si se hace la quimioterapia preoperatoria frente a la postoperatoria en este en esta etapa, sería una consideración. El otro, al menos con un montón de discusiones, este es un caso que sin duda llevar a la junta de tumores y participar con nuestros cirujanos en la definición de un tipo de cirugía que se abordan, es este un central de los tumores periféricos y otra cosa que definitivamente cita en tener en cuenta. En esta etapa en particular probablemente iría directamente a la cirugía y luego hacer la terapia adyuvante postoperatoria, principalmente, debido a la participación nodal desconocido, si tuviera un par de imágenes anteriores en el que los ganglios linfáticos se ampliaron y los que son estables las horas extras que potencialmente podría pensar, es esto no va a ser una enfermedad nodal relacionados con el cáncer, o algún otro usted sabe enfermedad crónica que está luchando que, pero con este signo de interrogación me gustaría tener una estadificación completa al menos quirúrgicamente para luego conducir mi tratamiento adyuvante.

Stephen: Justin, any thoughts on your side?

Justin, ¿alguna idea por tu parte?

Justin: It's a good question and you know, I think the point of mediastinal staging is a good one, I think this is usually would be a case where our thoracic surgeons would be doing the ebus, and if there was concern they'd actually follow it up with the mediastinoscopy, at the same time preoperatively, and so we'd have that information. I think in the setting of a negative PET, negative ebus, negative mediastinoscopy, that's as good as you can get in terms of your therapeutic decision making. I think there are arguments for new neoadjuvant approaches here, I think the neoadjuvant platform offers a few advantages to address. One is based on preclinical models it looks like having the tumor inside you, actually leads to a more diverse immune response, just having more antigens present as

opposed to an adjuvant paradigm, so in my mind, that's one big plus for neoadjuvant approaches. I also think it can be a paradigm for drug development, biomarker discovery things like that but ultimately those are secondary, the main point is gonna be what do we think is going to provide a more robust response, and in this patient with lower PDL1 expression I feel better about giving you a drink chemo immunotherapy, rather than just relying on sequential chemo followed by immunotherapy, given the low PDL1 expression.

Justin: Es una buena pregunta y creo que el punto de la estadificación del mediastino es bueno, creo que esto es normalmente un caso en el que nuestros cirujanos torácicos harían el EBUS, y si hubiera preocupación lo seguirían con la mediastinoscopia, al mismo tiempo preoperatoriamente, y así tendríamos esa información. Creo que si el PET es negativo, el EBUS es negativo y la mediastinoscopia es negativa, eso es lo mejor que se puede conseguir en términos de toma de decisiones terapéuticas. Creo que hay argumentos para nuevos enfoques neoadyuvantes aquí, creo que la plataforma neoadyuvante ofrece unas cuantas ventajas para abordar. Una de ellas es que, según los modelos preclínicos, el hecho de tener el tumor dentro de uno conduce a una respuesta inmunitaria más diversa, ya que hay más antígenos presentes que en un paradigma adyuvante, por lo que, en mi opinión, es una gran ventaja para los enfoques neoadyuvantes. También creo que puede ser un paradigma para el desarrollo de fármacos, el descubrimiento de biomarcadores, etc., pero en última instancia, esto es secundario; el punto principal va a ser qué creemos que va a proporcionar una respuesta más sólida, y en este paciente con una expresión de PDL1 más baja, me siento mejor dándole una quimio-inmunoterapia bebida, en lugar de confiar en la quimioterapia secuencial seguida de inmunoterapia, dada la baja expresión de PDL1.

Stephen: I think that these these are great points, and while you're right the neoadjuvant approach allows you to deliver IO (Immuno-Oncology). One could also argue that in that group they didn't seem to derive as much benefit from the IO either, and I think we have a lot of reasonable options. In this particular case, the patient with clinically a stage two non-small cell lung cancer went to surgery first, and while I think that I agree with both of you that there are potential advantages to initial systemic therapy, I still think that most people probably would go to surgery up front at least in the community practices, certainly not an unreasonable approach and so, upfront surgery performed however in this case,

there were three of five mediastinal nodes that were involved, these are 4R and so N2 adenopathy unsuspected microscopic disease PDL1 again 8%. So what do you recommend here and maybe a pointed question Justin, radiation? any role here for microscopic N2 at your institution?

Stephen: Creo que estos son grandes puntos, y aunque tienes razón, el enfoque neoadyuvante te permite entregar IO (Inmuno-Oncología). También se podría argumentar que en ese grupo tampoco parecían obtener tanto beneficio de la IO, y creo que tenemos un montón de opciones razonables. En este caso en particular, el paciente con un cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio dos se sometió a cirugía primero, y aunque creo que estoy de acuerdo con ambos en que hay ventajas potenciales en la terapia sistémica inicial, sigo pensando que la mayoría de la gente probablemente iría a la cirugía por adelantado, al menos en las prácticas de la comunidad, ciertamente no es un enfoque irrazonable y, por lo tanto, la cirugía por adelantado realizada, sin embargo, en este caso, había tres de los cinco ganglios mediastínicos que estaban involucrados, estos son 4R y por lo tanto N2 adenopatía enfermedad microscópica no sospechada PDL1 de nuevo 8%. ¿Qué recomienda usted aquí, y tal vez una pregunta concreta, Justin, ¿la radiación?, ¿juega algún papel aquí el N2 microscópico en su institución?

Justin: So I think it warrants at least a meeting with the radiation oncologist we see these patients in a multi-disciplinary clinic, the short answer is currently there's really not a ROF (Report of Findings) in the management of surgically resected stage three disease, based upon the Lung ART data, but I think it's worth a conversation, you know, if patients were worried about gross residual disease, you know, those are cases where, you know, I think there is more of a conversation, but for this particular patient I don't think there's a ROF report here.

Justin: Así que creo que justifica al menos una reunión con el oncólogo de radiación que vemos a estos pacientes en una clínica multidisciplinaria, la respuesta corta es que actualmente no hay realmente un ROF (Informe de Resultados) en la gestión de la enfermedad resecada quirúrgicamente en la etapa tres, sobre la base de los datos de Lung ART, pero creo que vale la pena una conversación, ya sabes, si los pacientes estaban preocupados por la enfermedad

residual gruesa, ya sabes, esos son los casos en los que, ya sabes, creo que hay más de una conversación, pero para este paciente en particular no creo que haya un informe ROF aquí.

Stephen: Yeah, and what about at your institution Ana?

Stephen: Sí, ¿y en tu institución, Ana?

Ana: I agree I think in our institution, so we would probably have a discussion at tumor board regarding if there's any particular role or feeling but most likely we wouldn't recommend radiation in this patient, but we would proceed with systemic therapy.

Ana: Estoy de acuerdo, creo que en nuestra institución, probablemente tendríamos una discusión en la junta de tumores con respecto a si hay algún papel o sentimiento particular, pero lo más probable es que no recomendaríamos la radiación en este paciente, pero procederíamos con la terapia sistémica.

Stephen: Yeah same at our institution and I have to say that the you know while we debate about the different approaches, for us at our institution Lung ART was immediately practice changing and you know we had used post-operative radiotherapy for years, but based on fairly weak evidence with a lot of potential selection bias and that prospective study that really failed to show a survival benefit caveats aside with radiation approach, it really put I think, the burden of proof on showing that there was benefits so that immediately changed practice for us we would not offer radiation in the absence of positive margins, and for us we would recommend, with nodal involvement, adjuvant cisplatin based chemotherapy and then for PDL 1 low, I'll start, at our institution we do recommend teplizumab med, we do give it, that is the FDA approved. I acknowledge then the PDL1 low group there was sort of a less impressive hazard ratio and we know that our colleagues in Europe generally reserve adjuvant immunotherapy for the PDL 1 high subgroup.

Stephen: Sí, lo mismo que en nuestra institución, y tengo que decir que, aunque debatimos sobre los diferentes enfoques, para nosotros, en nuestra institución, el



tratamiento antirretroviral del pulmón cambió inmediatamente la práctica, y ya sabes que habíamos utilizado la radioterapia postoperatoria durante años, pero basándonos en pruebas bastante débiles, con un gran sesgo de selección potencial, y ese estudio prospectivo que realmente no demostró un beneficio para la supervivencia, dejando de lado las advertencias sobre el enfoque de la radiación, creo que realmente puso la carga de la prueba en demostrar que había beneficios, así que inmediatamente cambió la práctica para nosotros, no ofreceríamos radiación en ausencia de márgenes positivos, y para nosotros recomendaríamos, con afectación ganglionar, quimioterapia adyuvante basada en cisplatino y luego para PDL 1 bajo, empezaré, en nuestra institución recomendamos teplizumab med, lo damos, que es el aprobado por la FDA. Reconozco que en el grupo de PDL1 bajo hubo una relación de riesgo menos impresionante y sabemos que nuestros colegas en Europa generalmente reservan la inmunoterapia adyuvante para el subgrupo de PDL1 alto.

Stephen: Last question, in this case, for both of your groups, PDL 1 low, are you favoring the use of adjuvant checkpoint inhibitors, Ana, is this something that you guys routinely recommend?

Stephen: Última pregunta, en este caso, para ambos grupos, PDL1 bajo, ¿estás favoreciendo el uso de inhibidores de punto de control adyuvantes, Ana, es esto algo que ustedes recomiendan rutinariamente?

Ana: Yes, we are similar to you know, explaining and taking into account that in that setting yes the data is less strong and questionable whether there is a lot of impact or improvement in DFS. I do think though, with N2 disease in surgery you'll also have the argument of potentially adding better improvement when you have the PDL 1 meta test. So for this particular case, so we do recommend the chemotherapy and immunotherapy unless there are reasons why the patient should not be getting immunotherapy as prior history of other comorbidities.

Ana: Sí, somos similares a usted sabe, explicando y teniendo en cuenta que en ese entorno sí los datos son menos fuertes y cuestionable si hay mucho impacto o mejora en DFS. Sin embargo, creo que con la enfermedad N2 en la cirugía también tendrás el argumento de añadir una mejora potencial cuando tengas el meta test PDL 1. Así que para este caso en particular, recomendamos la

quimioterapia y la inmunoterapia a menos que haya razones por las que el paciente no deba recibir inmunoterapia como antecedentes de otras comorbilidades.

Stephen: And Justin, your institution, assuming there were no drivers on NGS PDL1 low here, what's your recommendation?

Stephen: Y Justin, su institución, suponiendo que no hay conductores en NGS PDL1 baja aquí, ¿cuál es su recomendación?

Justin: Yeah so, definitely chemotherapy, you know, I would be, I guess in the minority, I would probably not give adjuvant PDL1 blockade here. I think you know if you compare the strength of the data neoadjuvant versus adjuvant in this patient population, the neoadjuvant data is much stronger, right, there was a difference in path CR rate and the hazard ratio is 0.58 in the 1 to 49% in neoadjuvant, and you know, it was a much smaller sample size. In empowers 010, the adjuvant to teslizumab I think there is more like 0.86 in that group and it really looked like it was driven entirely by the 50% or above. I said you know, it's FDA approved in that context I'll have a conversation with the patient would go over the pros and cons, I don't think I can be dogmatic about it but, I you know it's not my default recommendation for the high expresser's, default for the 1 to 49. I think we also have to be careful with their language, right, you know, they low, what is low, what is high, I think here is the 1 to 49% group and it's not my default recommendation.

Justin: Sí, así que, definitivamente la quimioterapia, usted sabe, yo sería, supongo que en la minoría, probablemente no daría adyuvante PDL1 bloqueada aquí. Creo que si comparas la fuerza de los datos neoadyuvantes frente a los adyuvantes en esta población de pacientes, los datos neoadyuvantes son mucho más fuertes, ya que hay una diferencia en la tasa de RC y la relación de riesgo es de 0,58 en el 1 a 49% en neoadyuvantes, y ya sabes, era un tamaño de muestra mucho más pequeño. En cuestión del 010, el adyuvante a teplizumab creo que hay más como 0,86 en ese grupo y realmente parecía que fue impulsado por completo por el 50% o más. Dije, ya sabes, que está aprobado por la FDA en ese contexto, tendré una conversación con el paciente y repasaré los pros y los contras, no creo que pueda ser dogmático al respecto, pero, ya sabes, no es mi recomendación por

defecto para los altos expresores, por defecto para los 1 a 49. Creo que también tenemos que ser cuidadosos con su lenguaje, ya sabes, lo que es bajo, lo que es alto, creo que aquí está el grupo de 1 a 49% y no es mi recomendación por defecto.

Ana: And I think one question is all of this cutoffs are at the same time arbitrary so it's really 1 to 49 the cutoff that we should be seeking for for what is a low expressor versus using a separate one we've just used those through trials but can we really say that somebody that has 49% PDL1 expression versus one, will have the same response I don't know that we have actually any data surrounding that either.

Ana: Y creo que una pregunta es que todos estos puntos de corte son al mismo tiempo arbitrarios por lo que es realmente de 1 a 49 el punto de corte que debemos buscar para lo que es un bajo expresador frente a la utilización de uno por separado que acabamos de utilizar a través de los ensayos, pero ¿podemos realmente decir que alguien que tiene el 49% de expresión de PDL1 frente a uno, tendrá la misma respuesta? No sé si tenemos realmente ningún dato en torno a eso tampoco.

Stephen: I also think that philosophically, how much strength we put in sort of non primary end point subset analysis and I think that's been a really area of difference between the US regulatory authorities and the European regulatory authorities and then hard to know exactly who's right. I think there's no question that the benefit is stronger in the PDL 1 high and I agree the numbers, even though not significant in the confidence intervals are pretty wide, it did look better for the PDL1 low in the neoadjuvant setting, the adjuvant setting I think the hazard ratio was 0.87 but if you take out the EGFR and ALK, it drops down to sort of the low point eights and we've certainly changed practice for less impact before, right, so I think that what will also be waiting to see is its impact on survival and hopefully we won't have to wait too long for some of those results, but I think that there are a lot of reasonable options, clearly we would discuss this with the patient going forward. I think we agreed on the chemotherapy in this setting and then immunotherapy would take a bit of a conversation. So, interesting case I think one that we have seen already and will continue to see in the very near future.

Stephen: También creo que, filosóficamente, la fuerza que ponemos en una especie de análisis de subconjuntos de puntos finales no primarios y creo que eso ha sido realmente un área de diferencia entre las autoridades reguladoras de Estados Unidos y las autoridades reguladoras europeas y entonces es difícil saber exactamente quién tiene razón. Creo que no hay duda de que el beneficio es mayor en el PDL1 alto y estoy de acuerdo en que las cifras, aunque no son significativas en los intervalos de confianza, son bastante amplias, 0.87, pero si se quita el EGFR y el ALK, baja a una especie de punto bajo de ocho y ciertamente hemos cambiado la práctica para un menor impacto antes, correcto, así que creo que lo que también se esperará a ver es su impacto en la supervivencia y espero que no tengamos que esperar demasiado para algunos de esos resultados, pero creo que hay un montón de opciones razonables, claramente discutiríamos esto con el paciente en el futuro. Creo que estamos de acuerdo con la quimioterapia en este entorno y luego la inmunoterapia tendría un poco de conversación. Así pues, creo que es un caso interesante que ya hemos visto y que seguiremos viendo en un futuro próximo.