Educação e Pesquisa

# A importância dos biomarcadores para a seleção de tratamentos, hiperprogressão e toxicidade nos tumores

Curso de Imuno-Oncologia em Tumores Urológicos: Princípios da Imuno-oncologia

Lucas V. dos Santos

Oncologia Clínica

# Declaração de Conflitos de Interesse

**Declaro que não possuo conflitos de interesse relevantes em relação a esta apresentação**

# Agenda

Biomarcadores

Hiperprogressão

Toxicidade

# Biomarcadores

# Biomarcadores

Preditor de resposta ao tratamento

Desfecho intermediário

Preditor de EAs

Acurácia

Reprodutibilidade

Robustez



Lawrence MS et al. Nature 2013; 499:214-218

# Biomarcadores

Relacionado às células tumorais

Relacionado ao microambiente

Acurácia

Reprodutibilidade

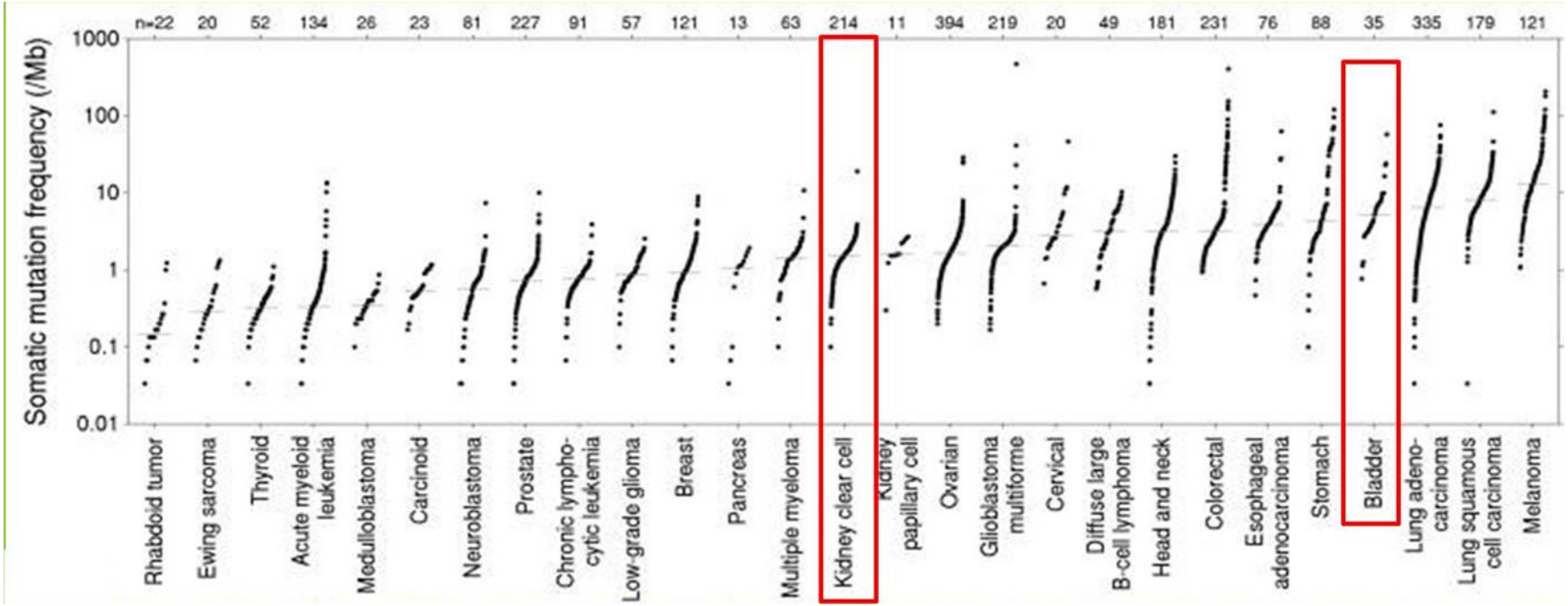
Robustez



Educação e Pesquisa

Lawrence MS et al. Nature 2013; 499:214-218

# Carga Mutacional

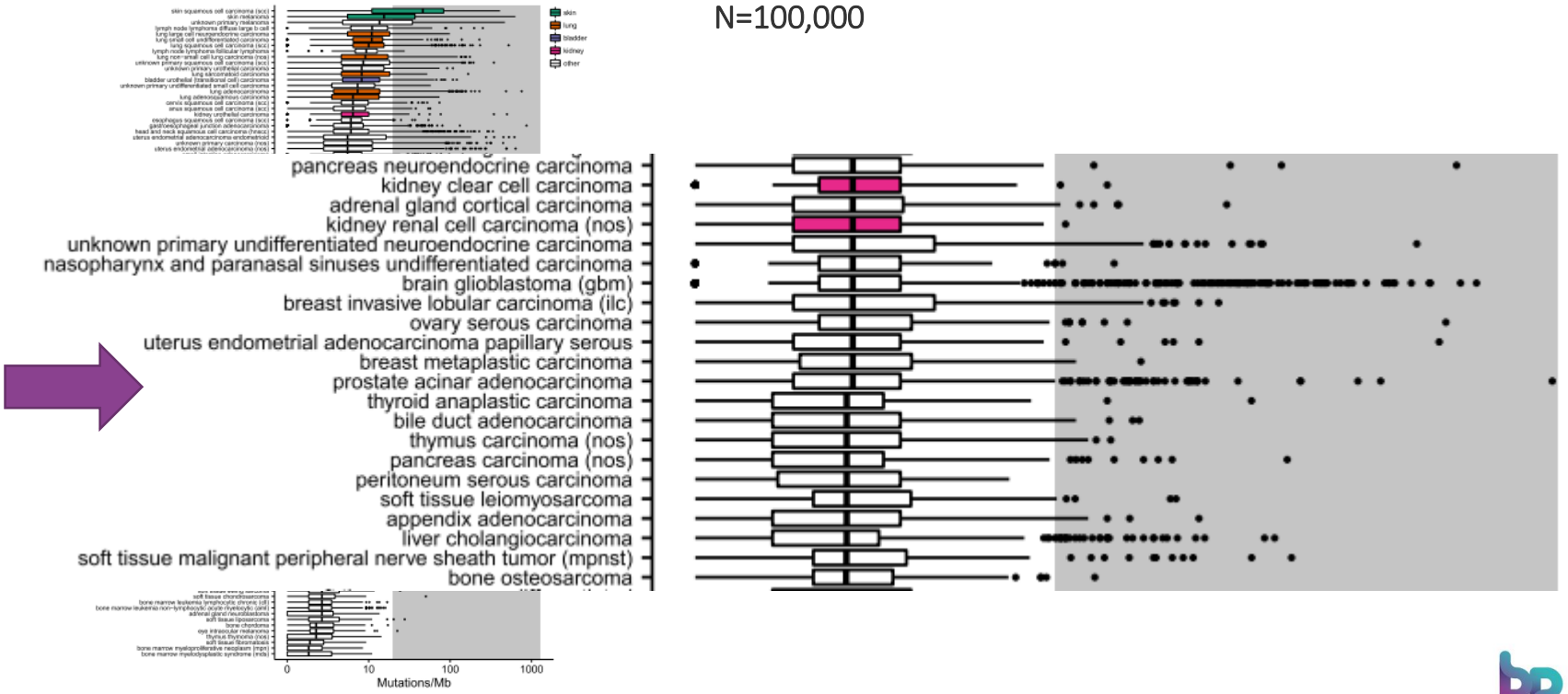



Educação e Pesquisa



Lawrence MS et al. Nature 2013; 499:214-218

# Carga mutacional




N=100,000



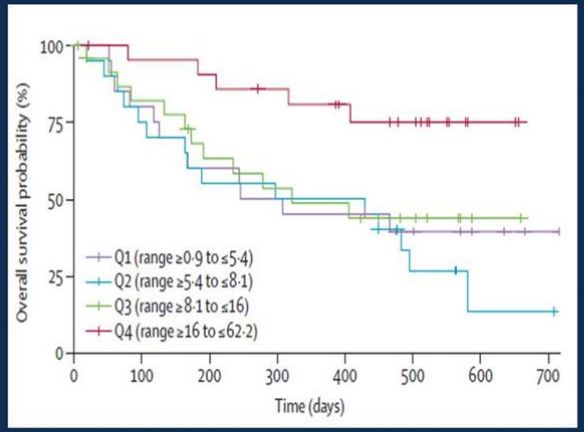
*Chalmers ZR et al. Genome Med 2017; 9:34*

Educação e Pesquisa

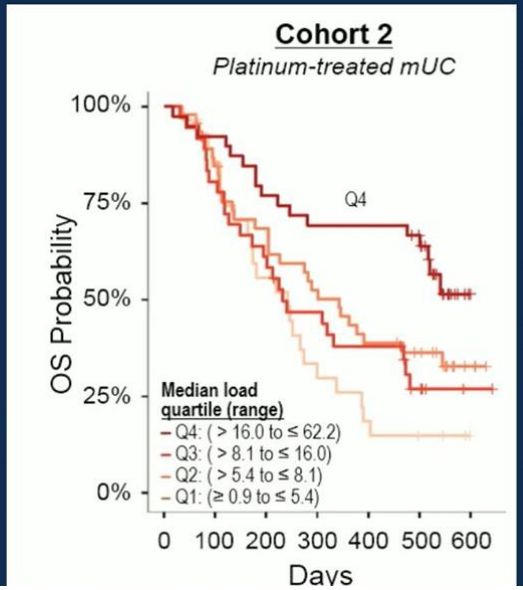
# Carga Mutacional

## Mutational Burden and Outcomes to Atezolizumab

*Cohort 1*; Balar Lancet 2016




*Cohort 2*; Rosenberg ASCO 2016




- Validation needed in another study and drug context

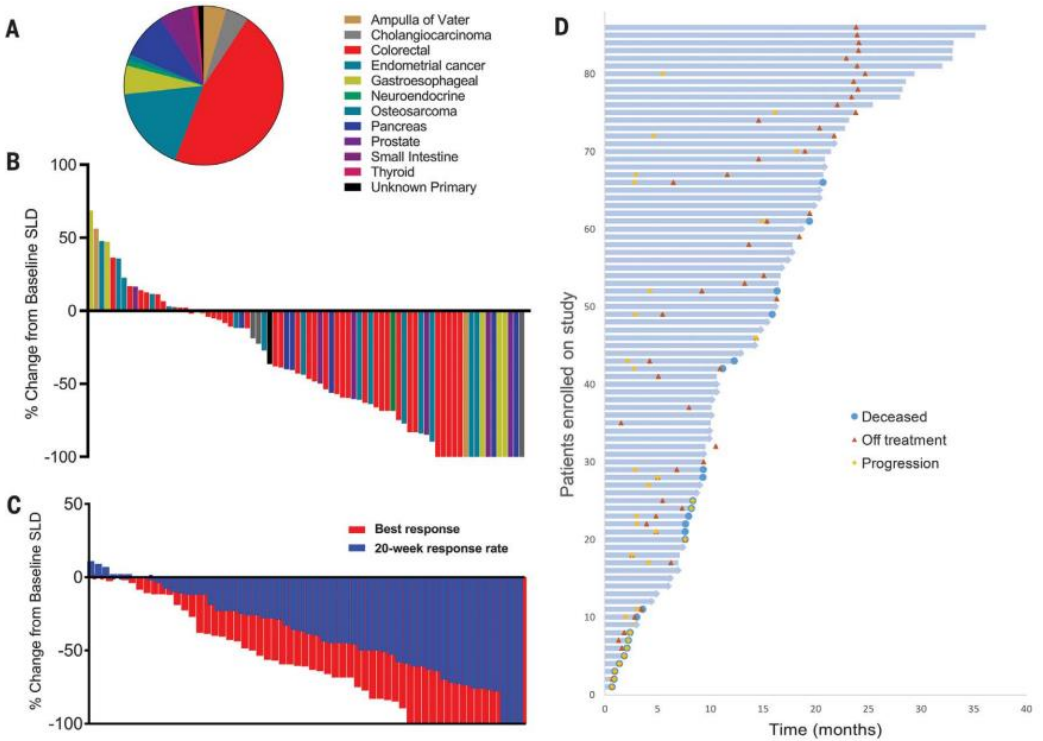
# Anti-PD-1 in MMRd tumors

N= 86 pts

Prospective

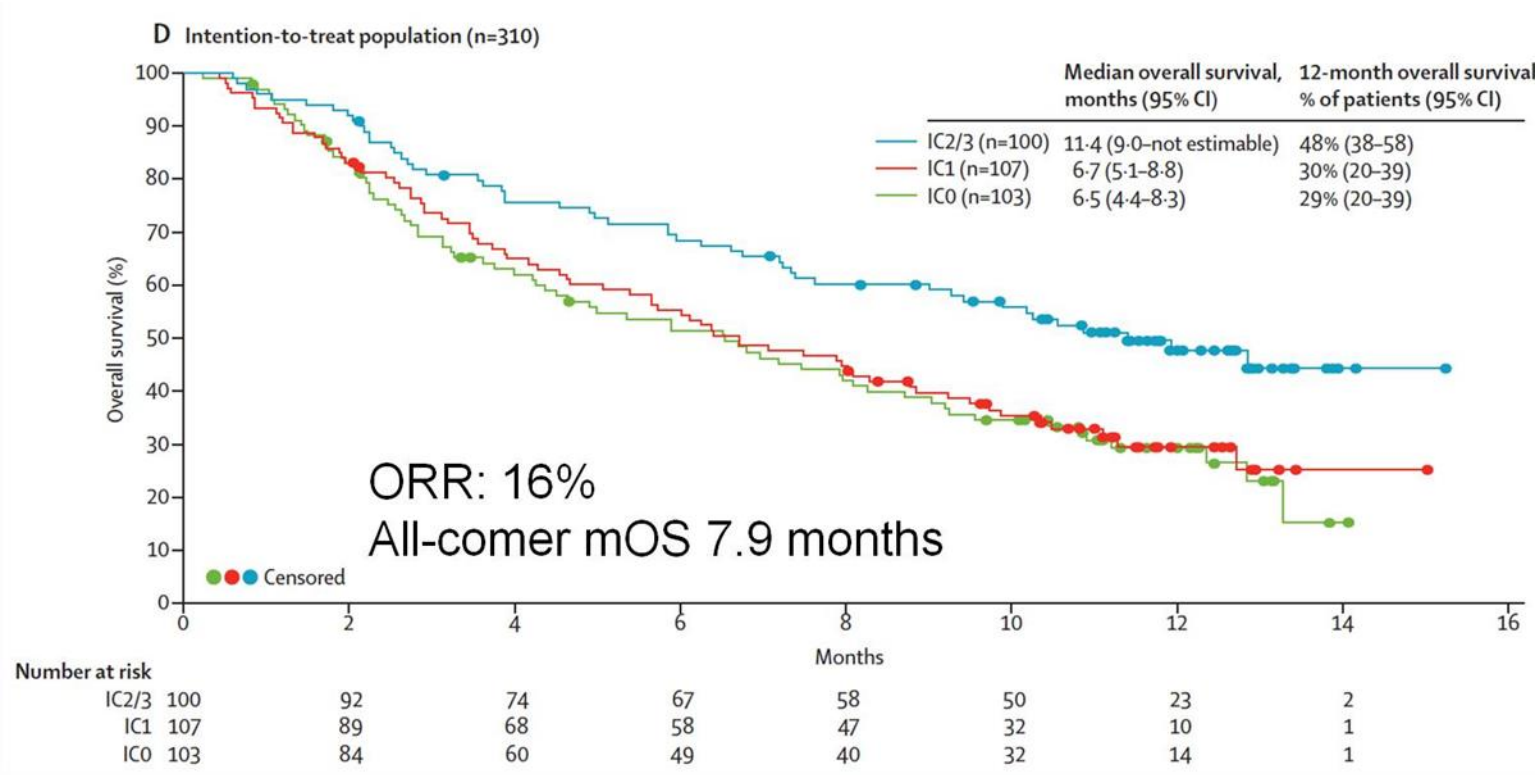
MMRd (MSI-H) pts

1 PC patient, with response




*Le DT et al., Science 2017; 357, 409–413*

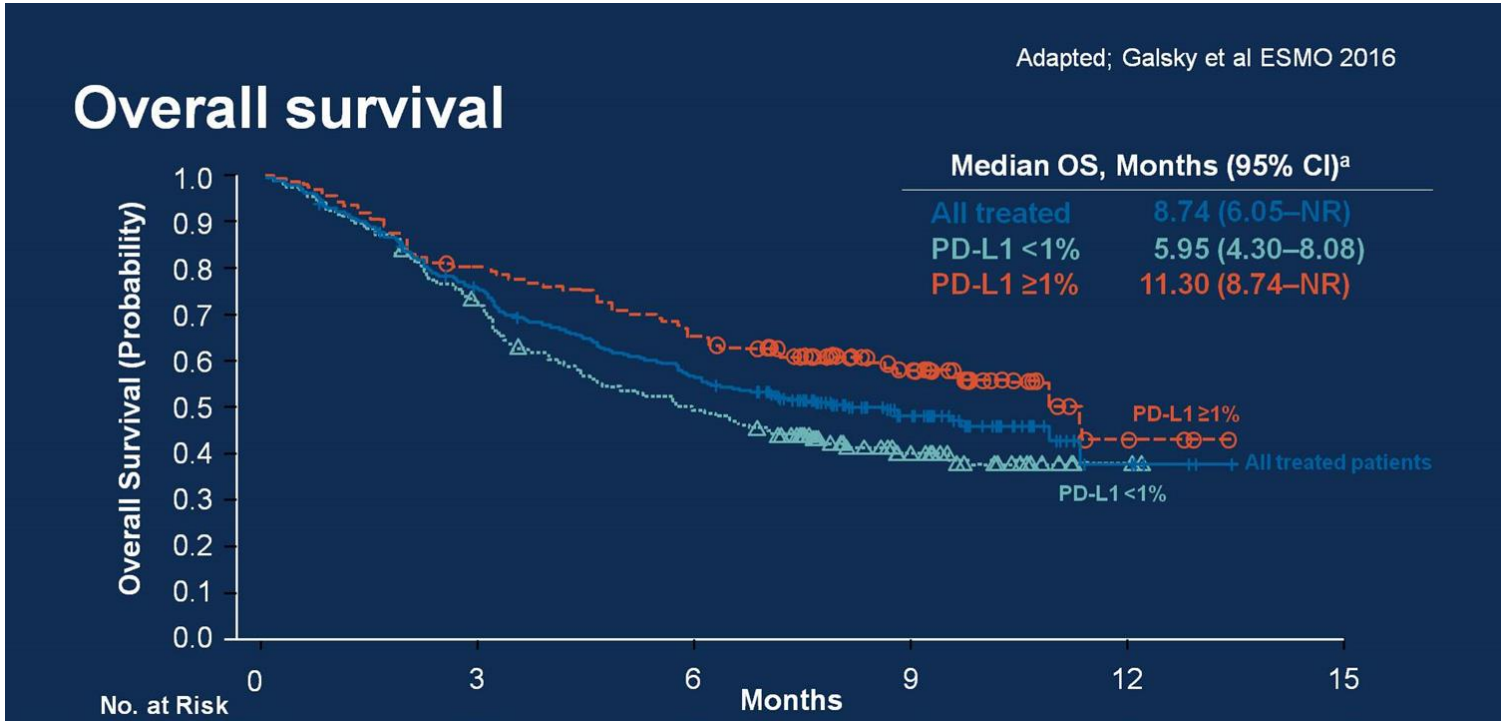
# Expressão de PD-L1




Imvigor 210: Atezo 2ª linha

Rosenberg et al. Lancet 2016

# Expressão de PD-L1

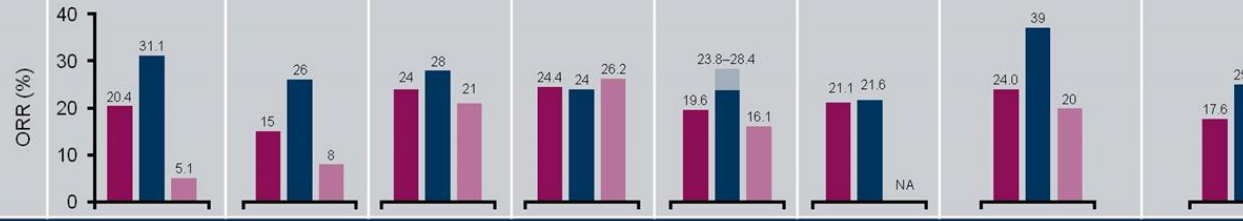





Galsky et al. ESMO 2016

# Expressão de PD-L1

| | Durvalumab | Atezolizumab | | Nivolumab | | Pembrolizumab | | Avelumab |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PD-L1 assay | Ventana SP263 | Ventana SP142 | | Dako 28.8 | | Dako 22C3 | | Dako 73-10 |
| Cell-types scored for UC | IC and TC | IC | | TC | | TC and IC | | TC |
| **Study (Phase)** | **Study 1108 – UC cohort (phase 1/2)[1]** | **IMvigor 210 (phase 2)[2]** | **IMvigor 210 (phase 2)[3]** | **CM-032 – UC cohort (phase 1/2)[4]** | **CM-275 (phase 2)[5]** | **KN-045 (phase 3)[6]** | **KN-052 (phase 2)[7]** | **JAVELIN – UC cohort (phase 1)[8]** |
| Line of therapy | ≥1L | ≥2L | 1L (cis-inel.) | ≥2L | ≥2L | 2L | 1L (cis-inel.) | ≥2L |
| Number of patients | 103 | 310 | 119 | 78 | 265 | 270 | 370 | 153 |
| PD-L1 cut-offs: High/positive Low/negative | ≥25% TC or IC <25% TC and IC | ≥5% IC <1% IC | ≥5% IC <1% IC | ≥1% TC <1% TC | ≥1%, ≥5% TC <1% TC | ≥10% CPS NA | ≥10% CPS <10% CPS | ≥5% TC No visible staining |






Educação e Pesquisa

# Expressão de PD-L1

| Study | Agent | Companion IHC Antibody | Threshold for Positivity | Target Cells | Assay Associated w/ Response? |
|---|---|---|---|---|---|
| Powles T, et al. *Nature*. 2014. | Atezolizumab | "Proprietary" | 5% | TILs | Yes |
| Rosenberg JE, et al. *Lancet*. 2016. | Atezolizumab | SP142 | 5% | TILs | Yes |
| Balar AV, et al. *Lancet*. 2017. (platinum ineligible) | Atezolizumab | SP142 | 5% | TILs | No |
| Massard C, et al. *J Clin Oncol*. 2017. | Durvalumab | SP263 | 25% | TILs & TCs | Yes |
| Sharma P, et al. *Lancet Oncol*. 2016. | Nivolumab | Dako 28-8 | 1% | TCs | No |
| Sharma P, et al. *Lancet Oncol*. 2017. | Nivolumab | Dako 28-8 | 1% | TCs | Yes |
| Plimack ER, et al. *Lancet Oncol*. 2017. | Pembrolizumab | 22C3 | 1% | TILs & TCs | TILs only |
| Bellmunt J, et al. *N Engl J Med*. 2017. (chemo vs immuno 2nd line) | Pembrolizumab | 22C3 | 10% | TILs & TCs | No |

# Outros Marcadores

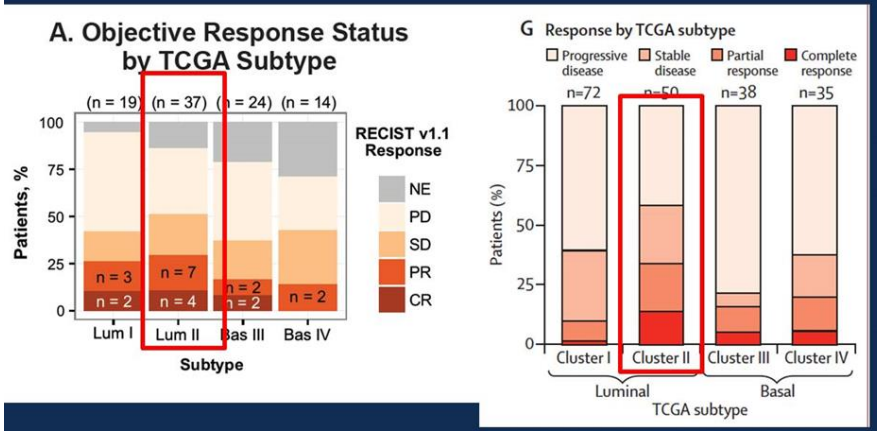
## Response by TCGA Molecular Subtype

IMvigor 210

Cohort 1

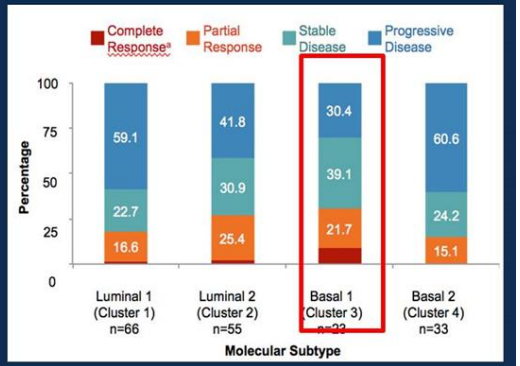
Cohort 2

Checkmate 275










PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

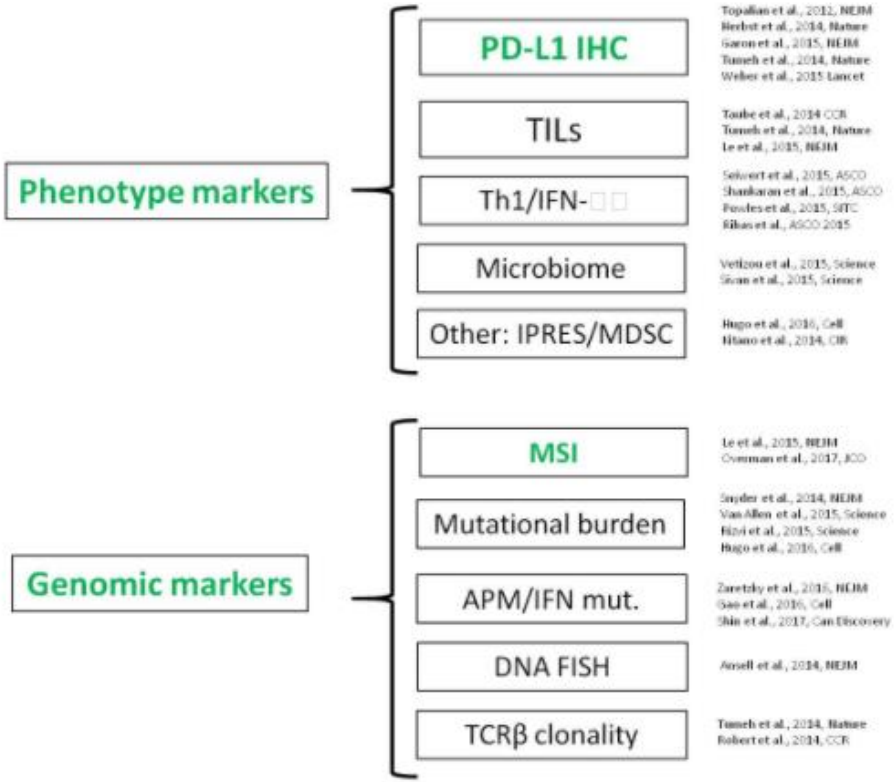
Galsky et al Nivolumab ESMO 2016



Educação e Pesquisa

Galsky et al. ESMO 2016

# Biomarcadores




Approved by the FDA



Educação e Pesquisa

# Biomarcadores

Expressão de enzimas de reparo de DNA (MSI-H)

- Raro em neoplasias GU

PD-L1

- Baixa acurácia

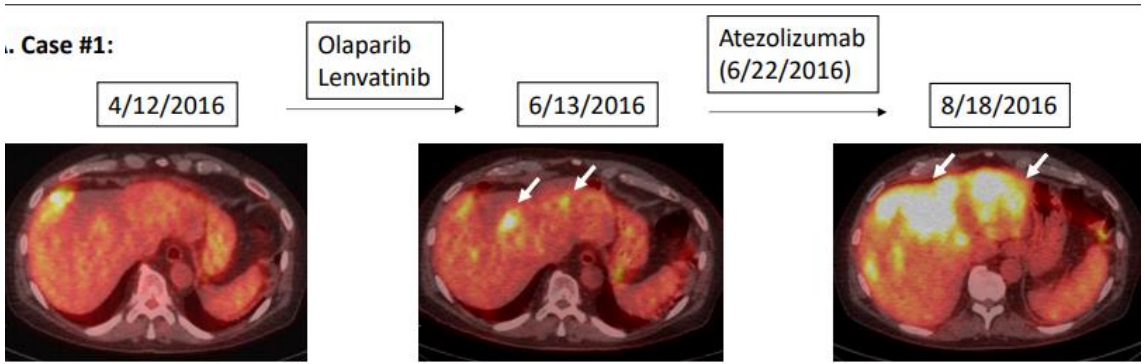
# Hiperprogressão

# Hiperprogressão

"HPD was defined as a RECIST progression at the first evaluation and as a ≥2-fold increase of the TGR between the REF and the EXP periods."

"We defined hyperprogression as time-to-treatment failure (TTF) <2 months, >50% increase in tumor burden compared with preimmunotherapy imaging, and >2-fold increase in progression pace."

EGFR, MDM2, JAK, etc





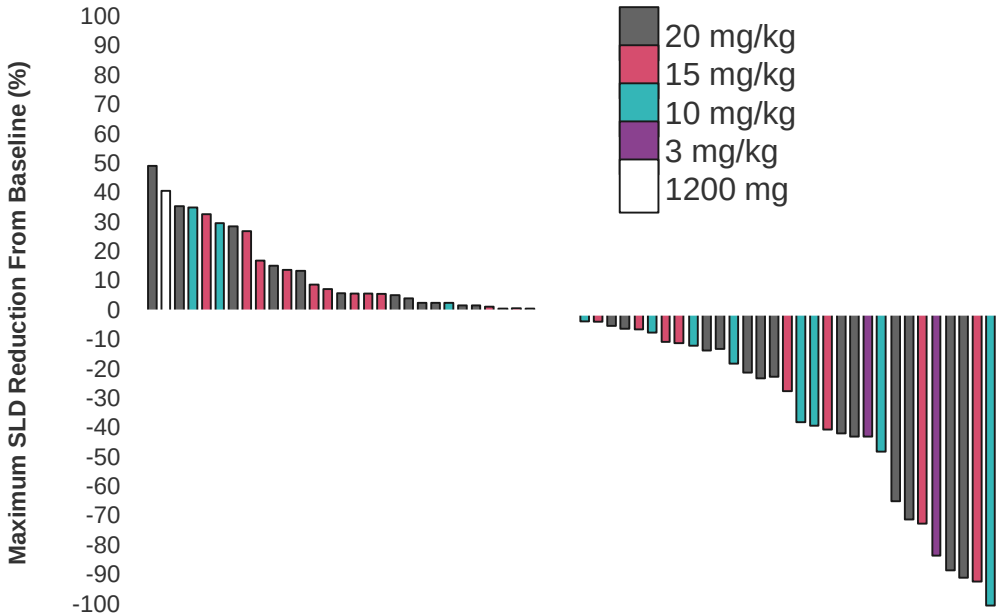

Champiat S et al; 2017: 23(8):1920-1928; Kato S et al. Clin Cancer Res 2017; 23(15):4242-4250

# Atezolizumabe (mpdl3280a) (fase 1)

Clear-cell RCC (n = 62)

- ORR: 15%
- Median PFS: 5.6 mos
- Median OS: 28.9 mos

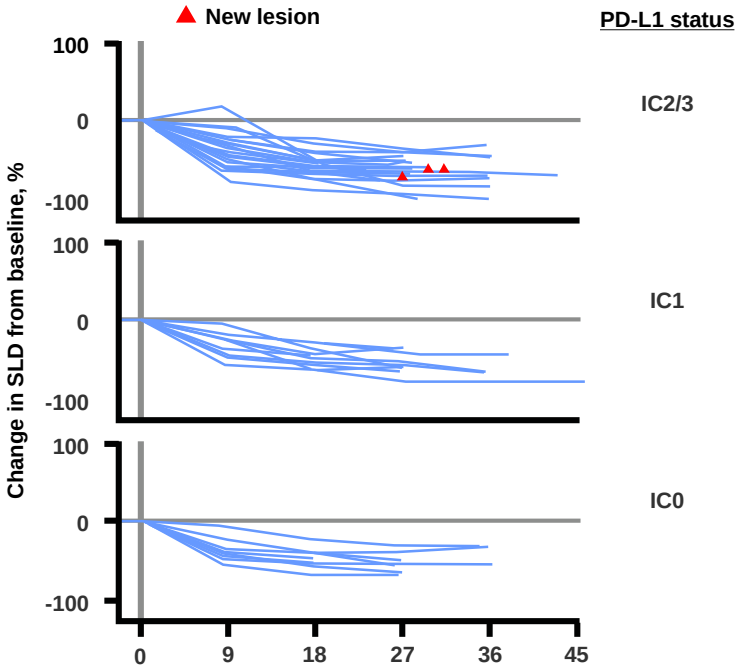
Similar activity in VEGF-targeted therapy naive and refractory pts




Educação e Pesquisa

McDermott DF, et al. J Clin Oncol: Jan 11, 2016 [Epub Ahead Of Print].

# ATEZOLIZUMABE – FASE 2 (IMvigor 210)




- Responses were durable, with median DoR not reached in any subgroup
- Ongoing responses seen in 43/47 patients (92%)
- Median follow-up time is 7 months (range, 0–11 months)

Per RECIST v1.1 (independent review)
Data cutoff May 5, 2015. Follow up ≥ 24 weeks.

Rosenberg, et al. ECC 2015

# Toxicidade

# Toxicidade

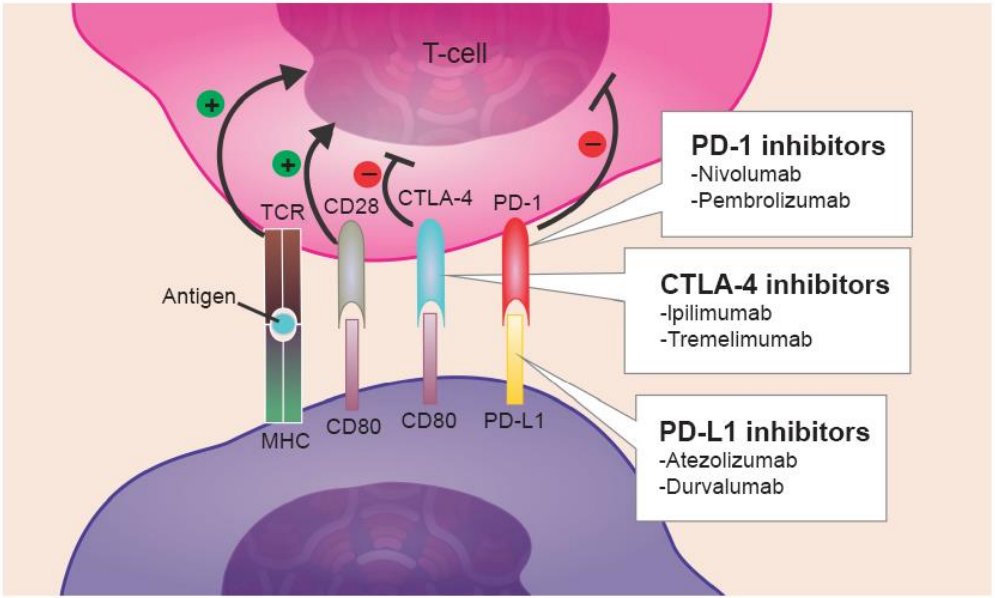
## Hipersensibilidade

- Fugaz, curta duração
- Induzidos
- Esteróides, aminas
- Não são irAE

## Autoimunes Inflamatórias

- Longa duração
- Mediados
- Esteróides, imunossupressão secundária
- Alguns mediados por auto-anticorpos (plasmaférese, imunoglobulinas)

# Toxicidade




15% G3-4AE

15-60% G3-4AE

15% G3-4AE

**Figure 2** Mechanism of action of immune checkpoint inhibitors.
**Notes:** $T_{regs}$ depend on the activity of CTLA-4, PD-1, and PD-L1 to induce immunosuppression. Ipilimumab and tremelimumab are monoclonal antibodies that inhibit CTLA-4, while nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, and durvalumab inhibit PD-1 and PD-L1. These drugs act by reducing immuno checkpoint activity on a $T_{reg}$-rich microenvironment, thus diminishing tumor evasion.
**Abbreviations:** $T_{regs}$, regulatory T-cells; TCR, T-cell receptor; MHC, major histocompatibility complex.



Mello RA et al. OncoTargets and Therapy, 2017, in press

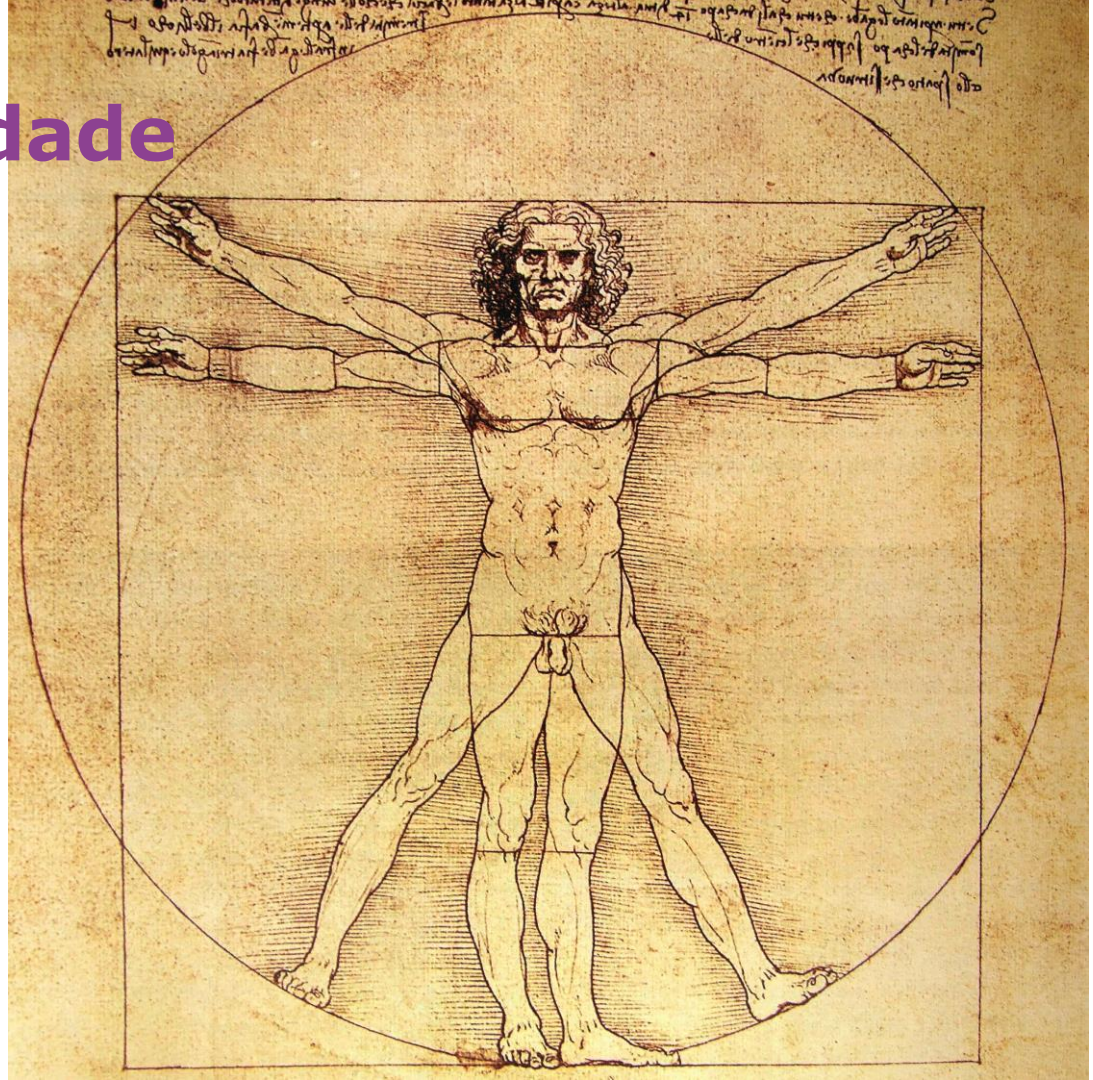
# Toxicidade

Tireóide

Fígado

Adrenal

Articulações



Pituitária

Pele

Pulmão

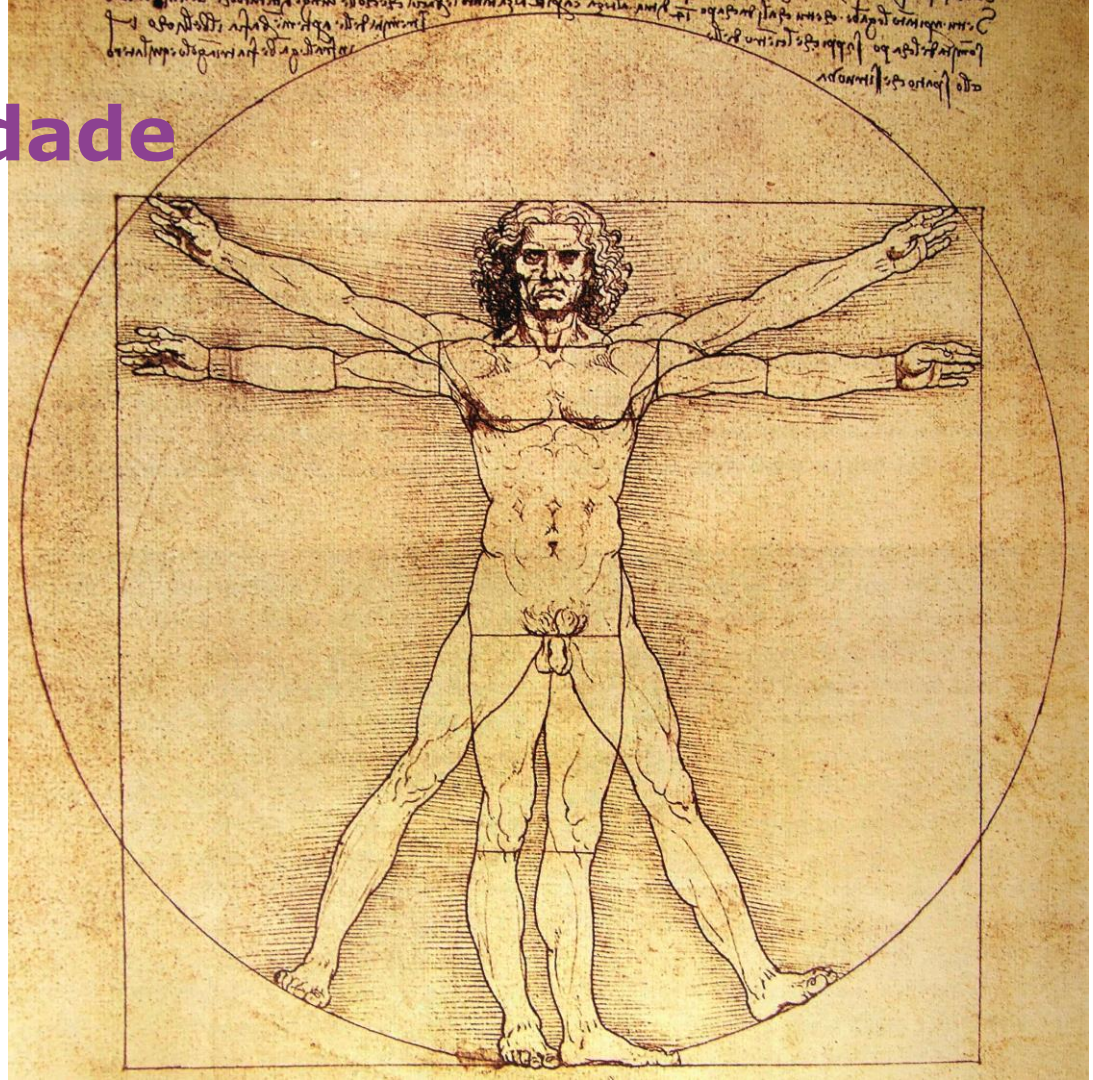
Rins

TGI



Educação e Pesquisa

# Toxicidade

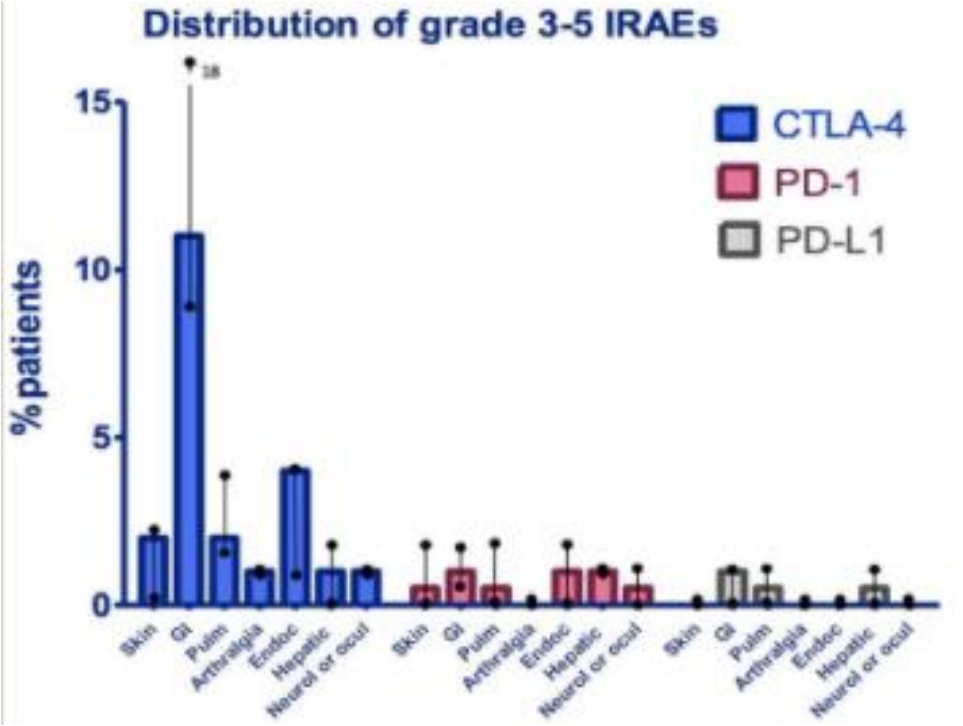


Fadiga
Rash
Prurido
Artralgia
Diarréia
Náuseas
Mucosite
Olho seco
Xerostomia

# Raros e muito graves

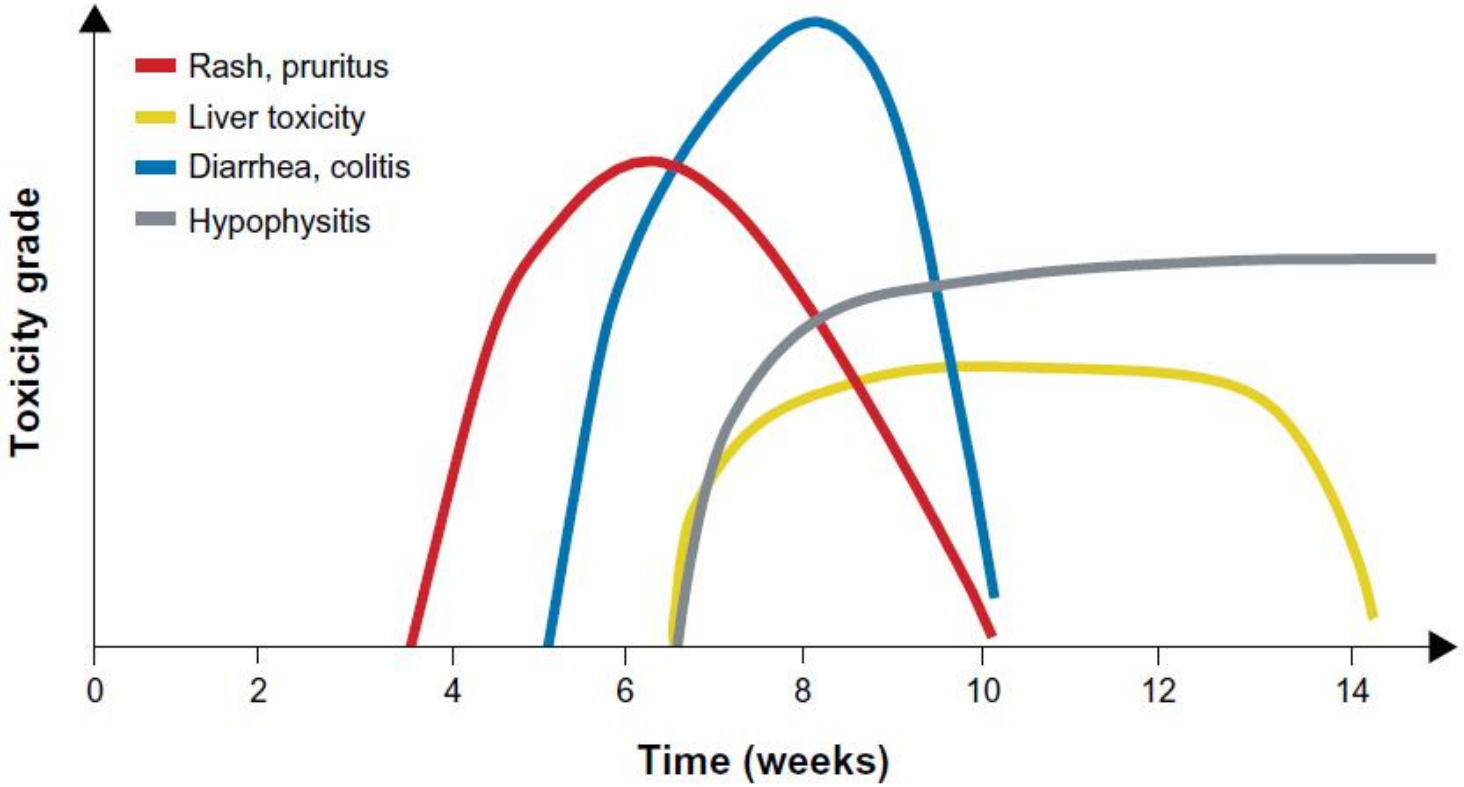
- Sistêmicos
  - Sd inflamatórias
  - Linfohistiocitose hematofagocítica
  - Pan-serosite
- GI
  - Enterite/colite
  - Perfuração intestinais
  - Pancreatite
- Pulmão
  - Pneumonite
- CV
  - Miocardite/ICC
  - Pericardite
  - Endomiocardiofibrose
  - Disfunção autonômica
- Pele
  - Stevens-Johnson
- Musc-Esq
  - Artralgia debilitante
  - Miosite
- SNC
  - Neuropatia motora multifocal / ascendente
  - Miastenia gravis
  - Neurite óptica
  - Uveíte
  - Radionecrose
- Hematológicos
  - Citopenias
- Endócrino
  - CAD / DMID

# Raros e muito graves




Michot JM, EJC 2016

# Toxicidade




Educação e Pesquisa



Weber JS, et al. J Clin Oncol. 2012;30(21):2691–2697

# Cuidados

Seja proativo

- Educação
- Busca ativa
- Monitore sintomas

Tratamento sintomático imediato

Esteróides

Siga recomendações já estabelecidas

Considere admissão hospitalar para diagnóstico

Descarte sempre outras causas: infecções, progressão tumoral

# Terapêutica de EA graves

Esteróides: altas doses pelo menos uma semana (ou até resolução)

considere pulso com metilprednisolona 1mg/kg: refratários

desmame gradual

IS secundários: micofenolato, remicade

IG/plasmaférese (miastenia, polineuropatias)

Reexposição: < grau 3, resolução rápida, baixo risco de dano se recorrência

Aguarde o término do esteróide

Não reexponha ao mesmo agente se EA grave (exceto Anti-CTLA-4 ± Anti-PD-1 → Anti-PD-1)

Considere Bactrim e aciclovir

Duplo bloqueio ou uso prolongado de esteróides

# Resolução

Espere sempre boa resolução

Exceto para endocrinológicas

Resolução pode ocorrer em dias a semanas

# Seleção de pacientes

Disfunções de órgãos e sistemas

Metástases SNC

PS

Doenças auto-imunes

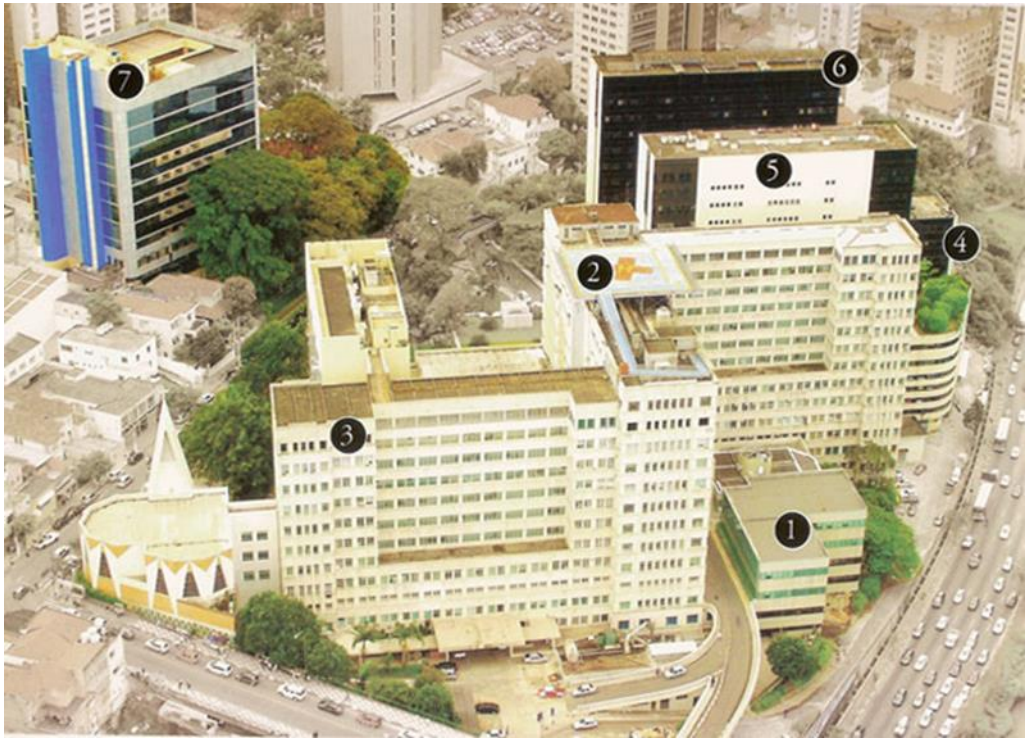
Exarcebação vs nova manifestação

Infecções virais

Transplante de CH prévio

Toxicidade prévia

# Conheça a BP




Educação e Pesquisa