II SIMPÓSIO INTERNACIONAL

GU - REVIEW 2018 - LACOG

23 E 24 | NOVEMBRO 2018 | HOTEL INTERCONTINENTAL | SÃO PAULO

Biomarcadores em Câncer Renal

Dr. Manuel Caitano Maia
Residência em Oncologia Clínica pelo Instituto do Câncer de São Paulo - ICESP
Fellowship em Oncologia Geniturinária no City of Hope Comprehensive Cancer Center - Califórnia

Conflitos de Interesse:

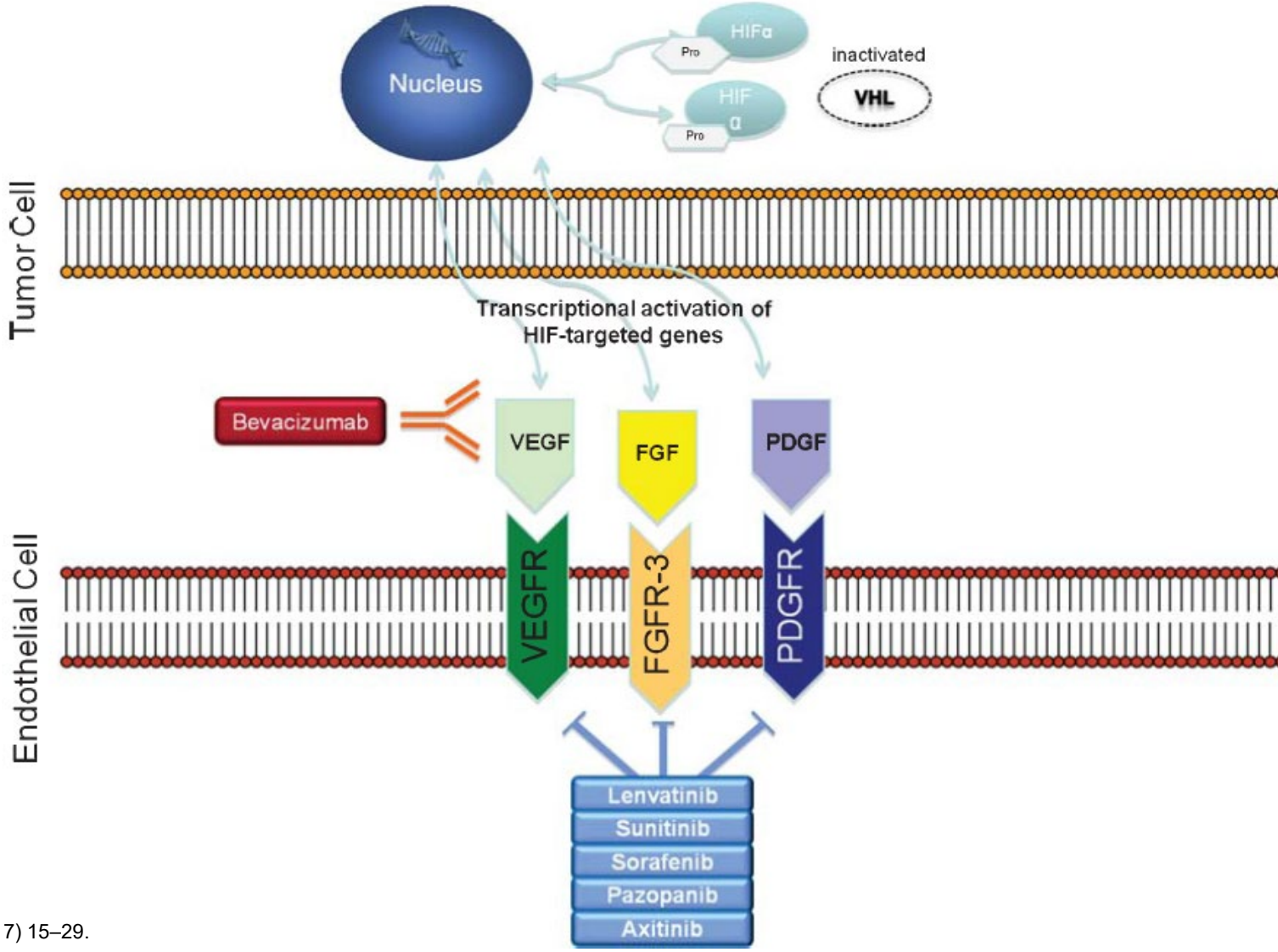
Honorários de Speaker: Pfizer

Honorários de Consulta: AstraZeneca

Apoio para Eventos: Libbs, Astellas, BMS, Bayer, Roche

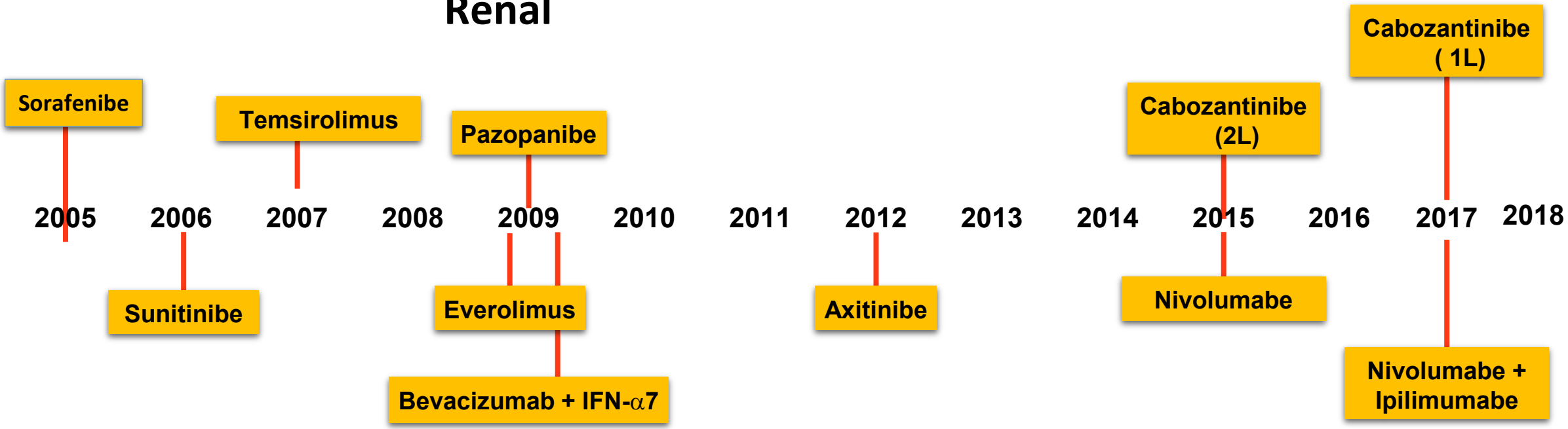
O Paradoxo do Tratamento do Câncer Renal

- Alvos relativamente bem definidos, *mas …*
- Alvos não usados para alocar tratamentos!



Maia MC *et al* Therapeutic Sequencing in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Kidney Cancer 1 (2017) 15–29.

Terapias Aprovadas para Câncer Renal



- Não há comparação direta entre a maioria delas, especialmente em 1a e 2a linhas;
- A melhor forma de sequenciá-las é **incerto**.

✓ Exemplo do **Ipilimumabe + Nivolumabe:**

Ipi + N

60% Corticóide

4% Descontinuação

Alto Custo $$

Precisamos de Biomarcadores!

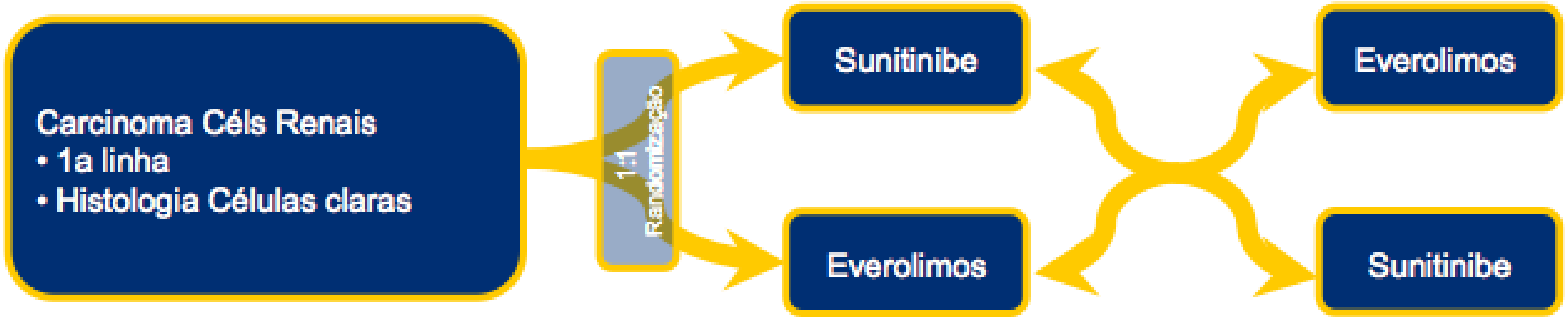
Potenciais Biomarcadores em Câncer Renal

- **Biomarcadores para agentes Anti-VEGFR e Inibidores de mTOR**
- **Biomarcadores para Combos**
- **Biomarcadores para Imunoterapia**

Biomarcadores para Drogas-Alvo

Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

- Análise retrospectiva do estudo **RECORD-3**

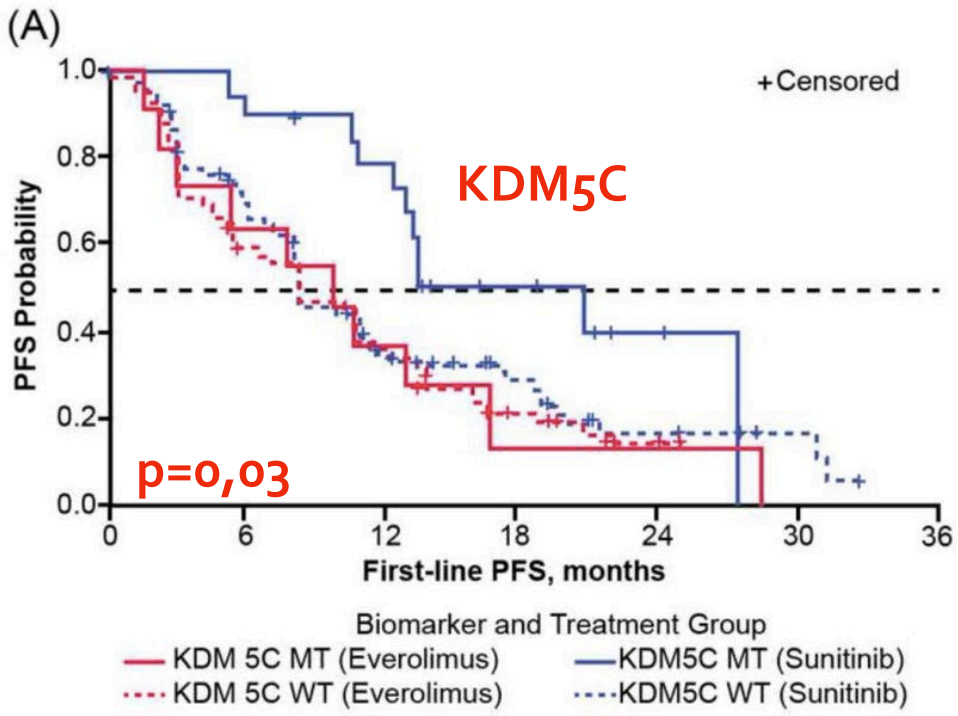


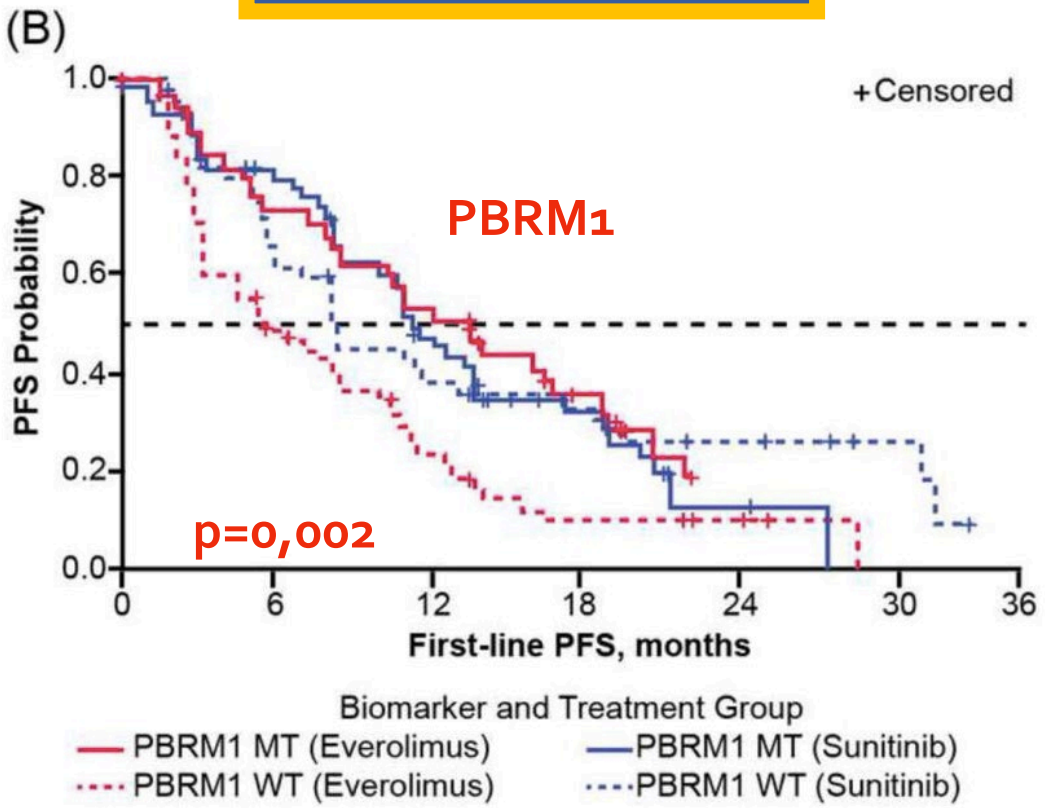
Hsieh JJ, et al. Eur Urol (2016)

Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Menor risco de PD com sunitinibe se mutado

Menor risco de PD com everolimos se mutado



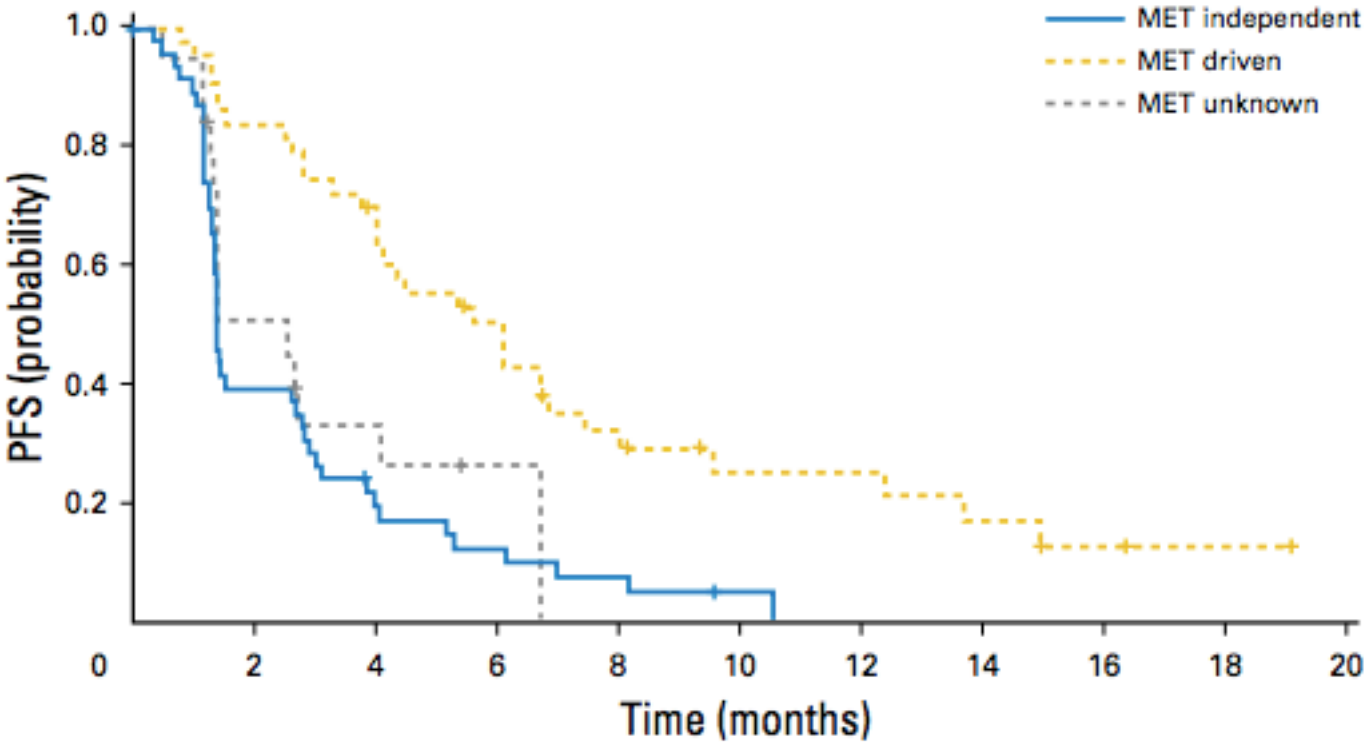


Hsieh JJ, et al. Eur Urol (2016)

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Biomarker-Based Phase II Trial of Savolitinib in Patients With Advanced Papillary Renal Cell Cancer

- Primeiro estudo prospectivo com avaliação de biomarcador preditivo
- **Savolitinib** —> TKI MET seletivo
- Fase II – braço único
- **Objetivo primário:** Atividade antitumoral em papilíferos e TR por status MET.



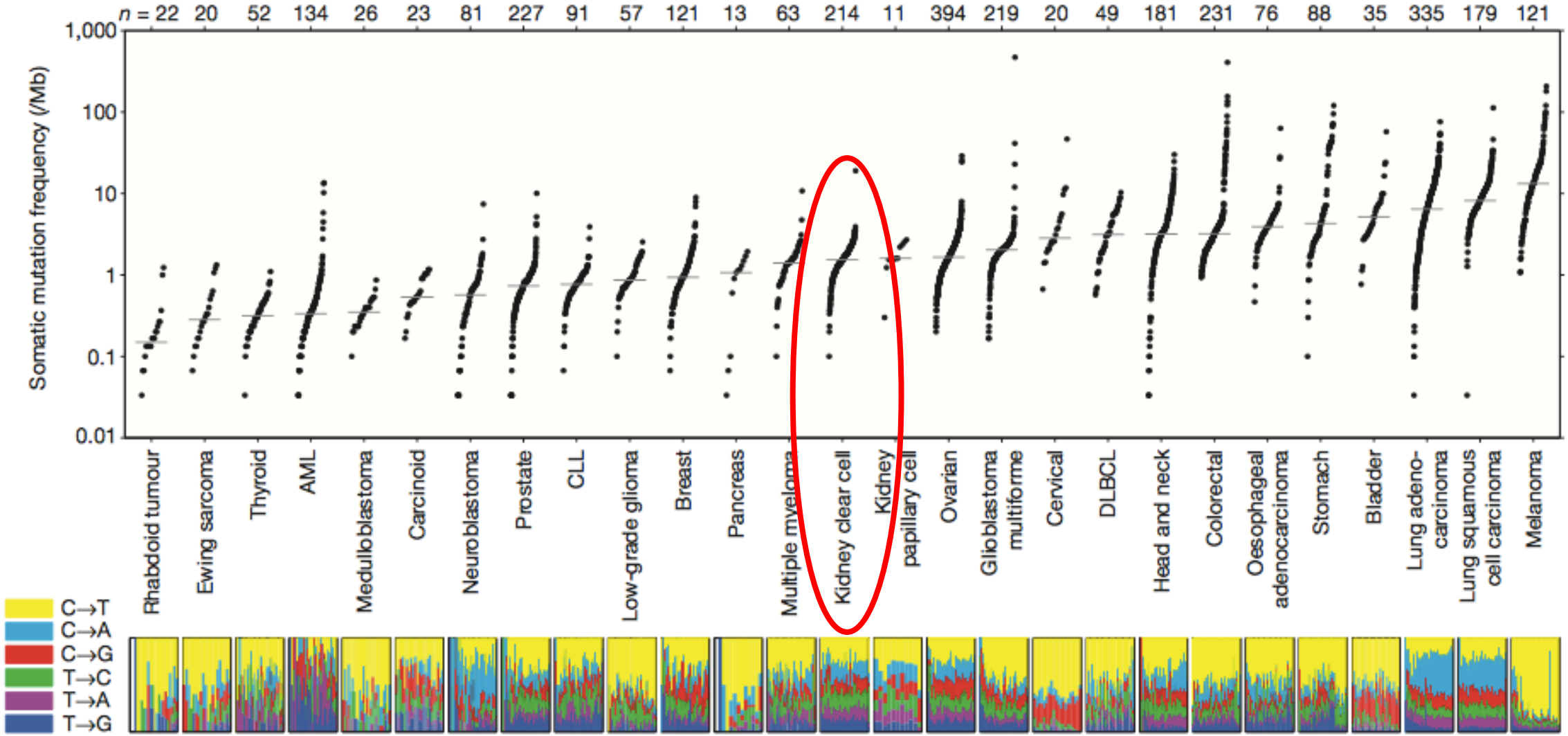
Choueiri, T. et al. J Clin Oncol 2017.

Biomarcadores para Imunoterapia em Câncer Renal

Biomarcadores para Imunoterapia em Câncer Renal

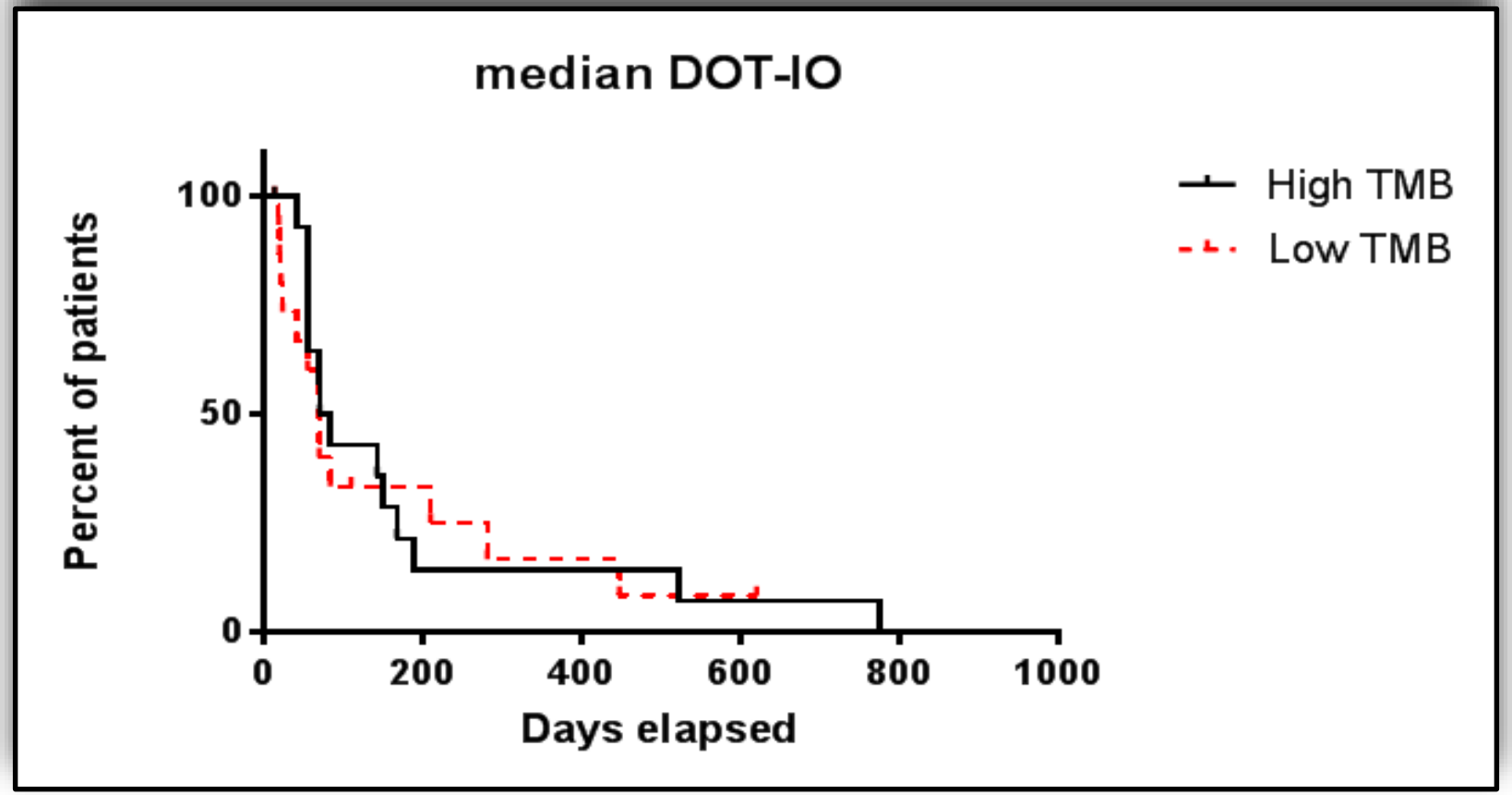
- **Perfil Genômico:**
  - ✓ **Carga Mutacional & Neoantígenos:**
    - NSCLC & melanoma: Nr absoluto de mutações **Não-sinônimas** é importante
    - mRCC: Indels Frameshift **>** mutações não-sinônimas
  - ✓ **Mutações Específicas:** correlação com resposta
- **PD-L1:** variável de sítio p/ sítio; resultados conflitantes em mRCC;
- **Microbioma fecal**

Carga Mutacional em Diferentes Tumores



Lawrence et al, Nature. 2013 July 11; 499(7457): 214–218

Carga Mutacional Tumoral e Resposta à IO em mRCC



Maia et al. Presented at Genitourinary Symposium in San Francisco, 2018.

Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis

- **mRCC:** Indels Frameshift **>** Mutações Não-sinônimas

Nem todas as mutações são iguais!

Carcinoma de Céls Renais

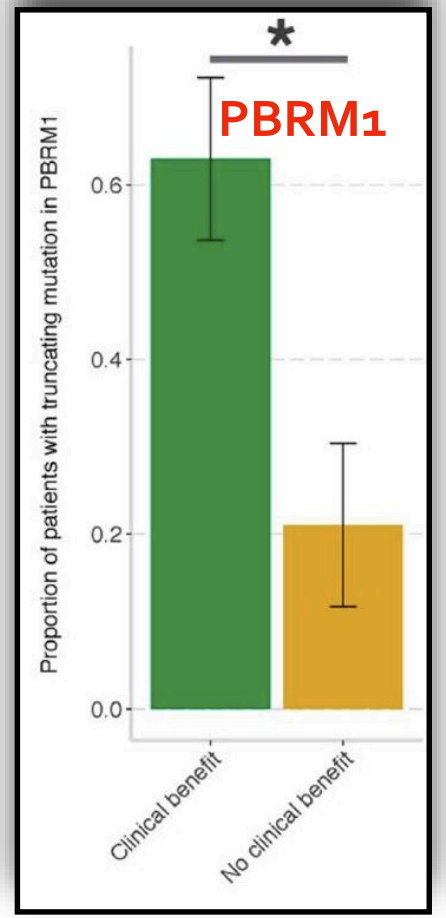
Samra Turaljic, Lancet Oncology, July 7, 2017

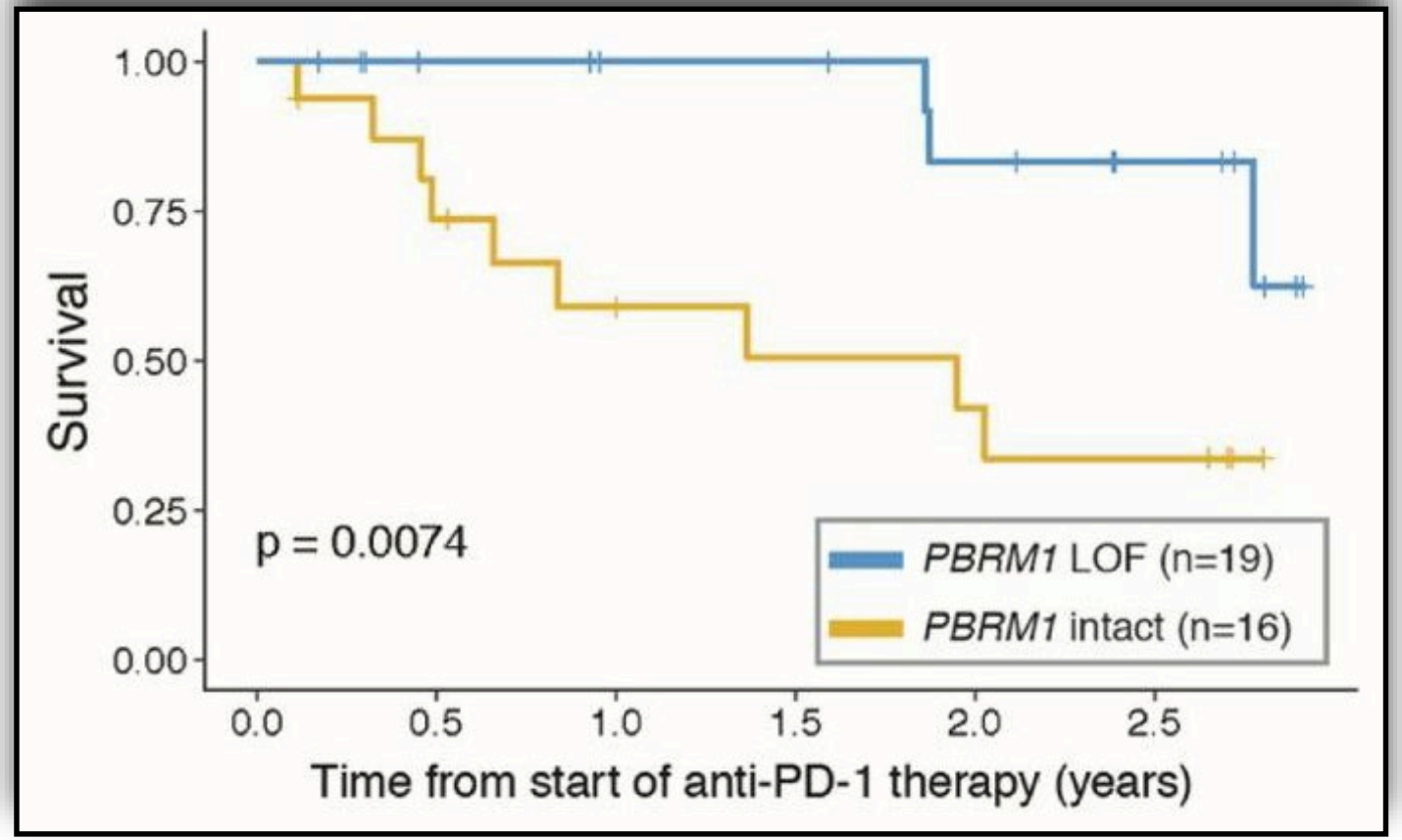
Biomarcadores para Imunoterapia em Câncer Renal

- **Perfil Genômico:**
  - **Carga Mutacional & Neoantígenos:**
    - NSCLC & melanoma: Nr absoluto de mutações **Não-sinônimas** é importante
    - mRCC: Indels Frameshift **>** mutações não-sinônimas
  - ✓ **Mutações Específicas:** correlação com resposta
- **PD-L1:** variável de sítio p/ sítio; resultados conflitantes em mRCC;

Science

Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma





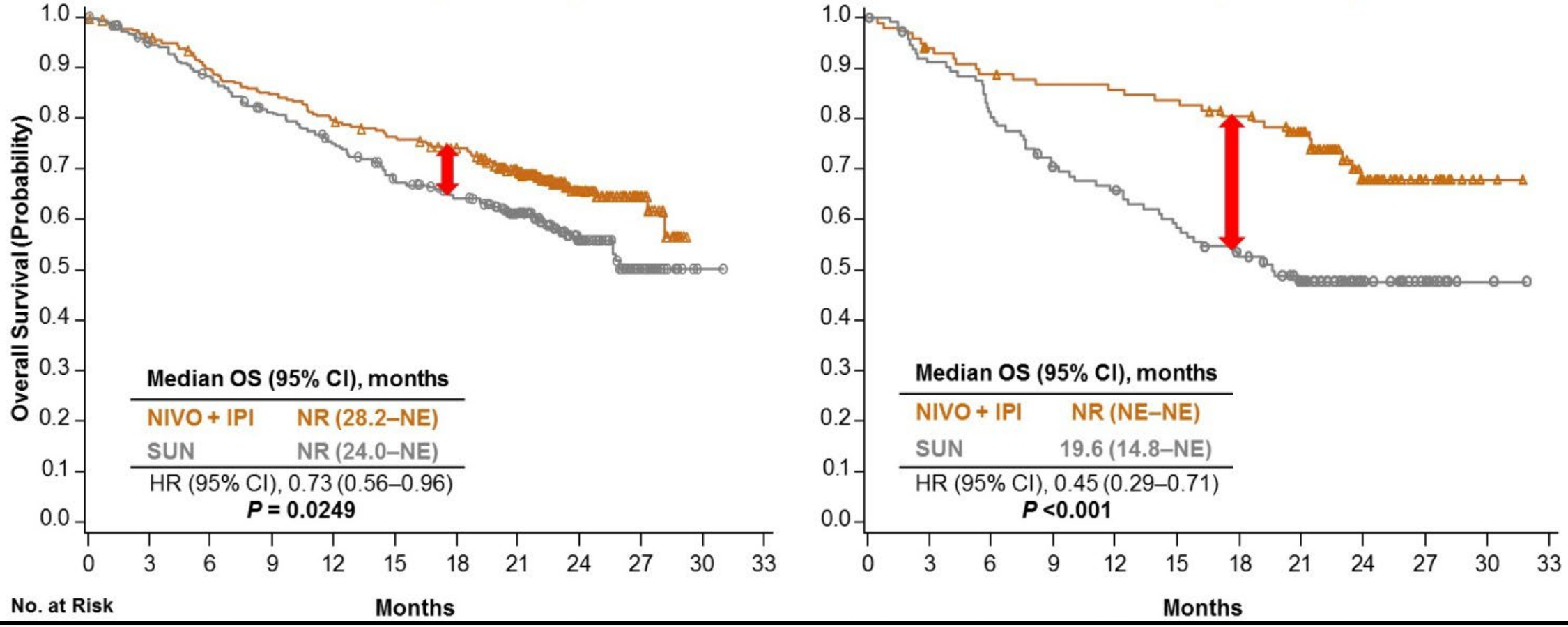
Miao, D et al. Science, 2018.

Biomarcadores para Imunoterapia em Câncer Renal

- **Perfil Genômico:**
  - **Carga Mutacional & Neoantígenos:**
    - NSCLC & melanoma: Nr absoluto de mutações **Não-sinônimas** é importante
    - mRCC: Indels Frameshift **>** mutações não-sinônimas
  - ✓ **Mutações Específicas:** correlação com resposta
- **PD-L1:** variável de sítio p/ sítio; resultados conflitantes em mRCC;
- **Microbioma fecal**

Motzer et al SITC 2017

OS by tumor PD-L1 expression: IMDC intermediate/poor risk

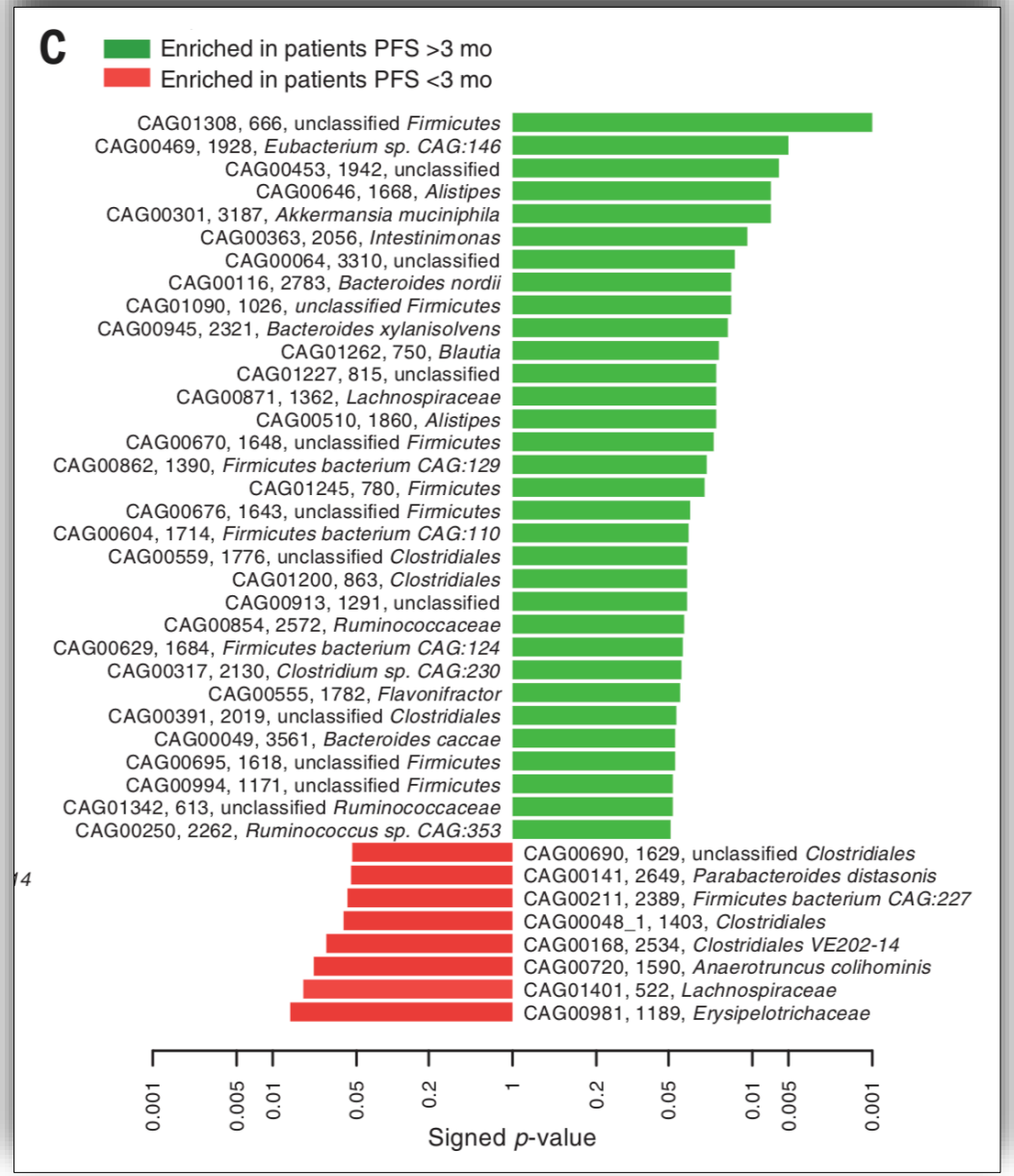


Escudier, B. et al. NEJM 2017.

Biomarcadores para Imunoterapia em Câncer Renal

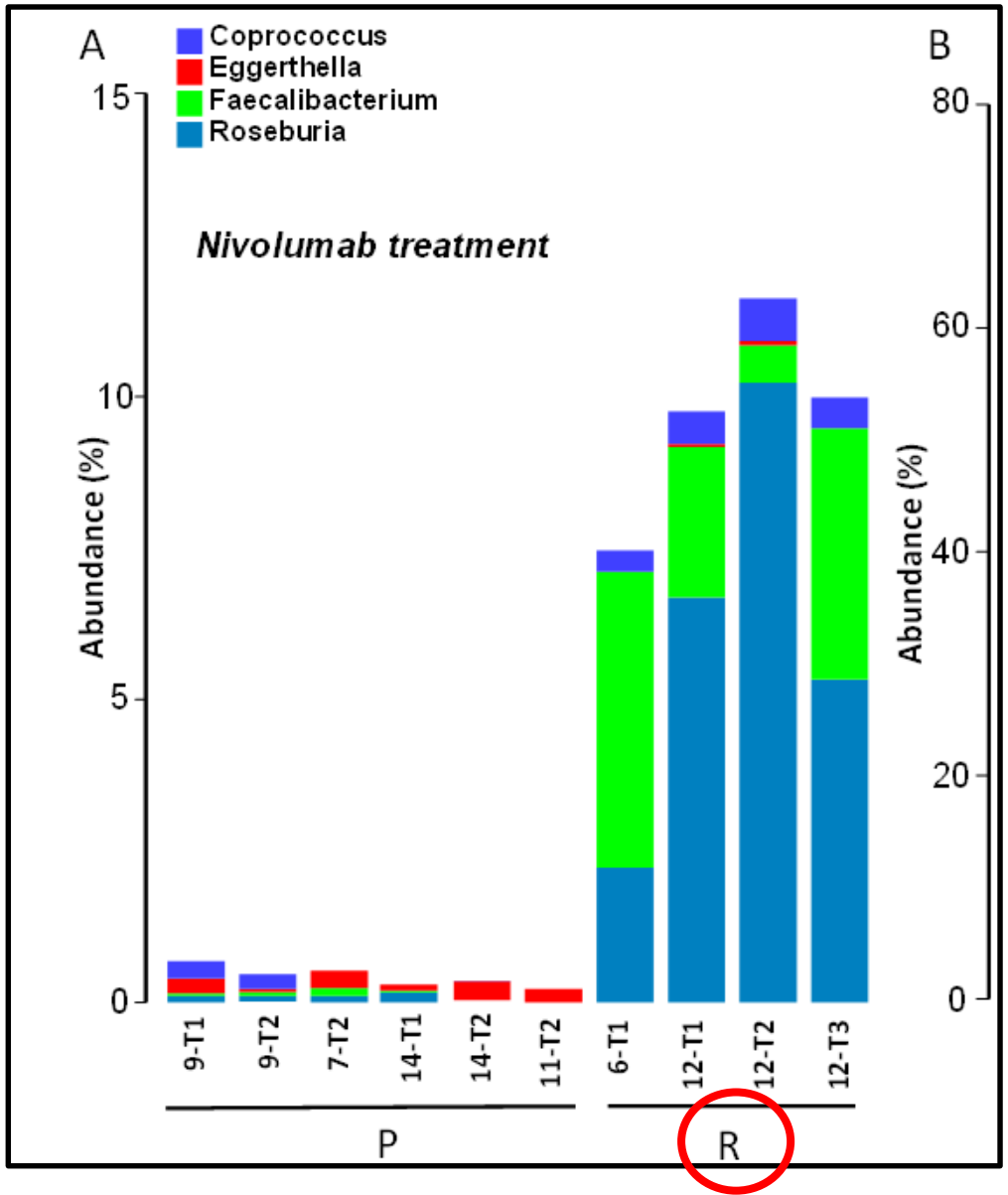
- **Perfil Genômico:**
  - **Carga Mutacional & Neoantígenos:**
    - NSCLC & melanoma: Nr absoluto de mutações **Não-sinônimas** é importante
    - mRCC: Indels Frameshift **>** mutações não-sinônimas
  - ✓ **Mutações Específicas:** correlação com resposta
- **PD-L1:** variável de sítio p/ sítio; resultados conflitantes em mRCC;
- **Microbioma fecal**

- Microbioma fecal enriquecido para alguns gêneros de bactérias entre aqueles que mais se beneficiaram com Anti-PD-1;
- Especialmente *A. muciniphila*;



Routy, B. et al. Science, 359(6371), 91–97. doi:10.1126/science.aan3706

Gut Microbiome



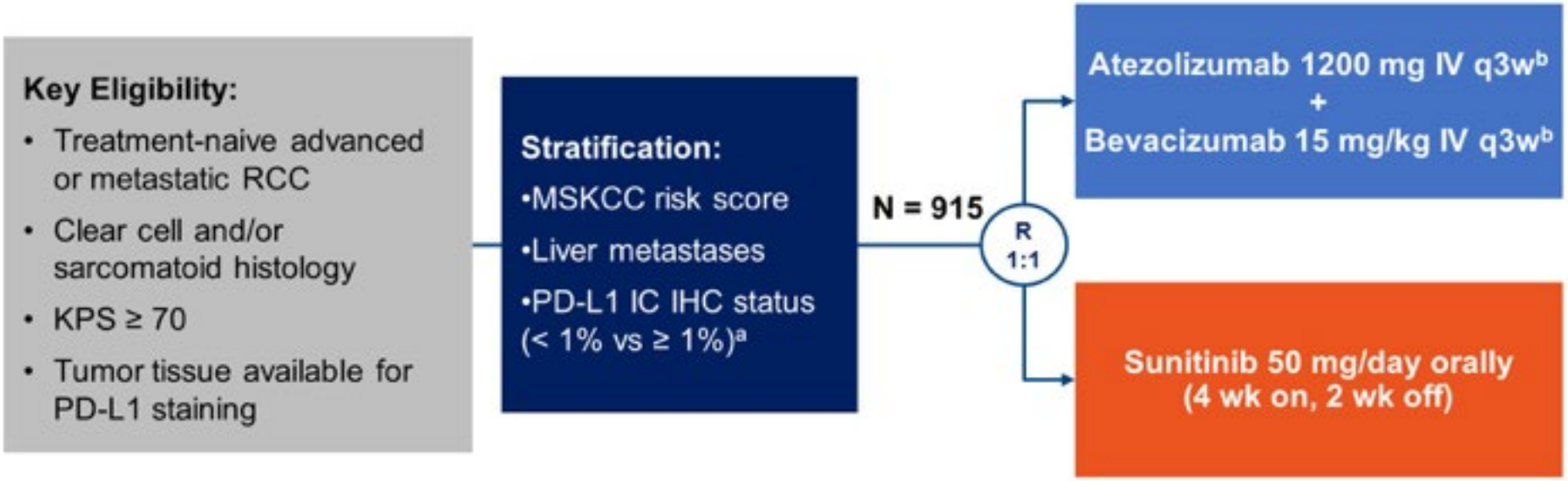
- Genera **Roseburia** and **Faecalibacterium** significantly elevated in **R** *vs* **P** ($p<0.05$).

Maia et al. Presented at Genitourinary Symposium in San Francisco, 2018.

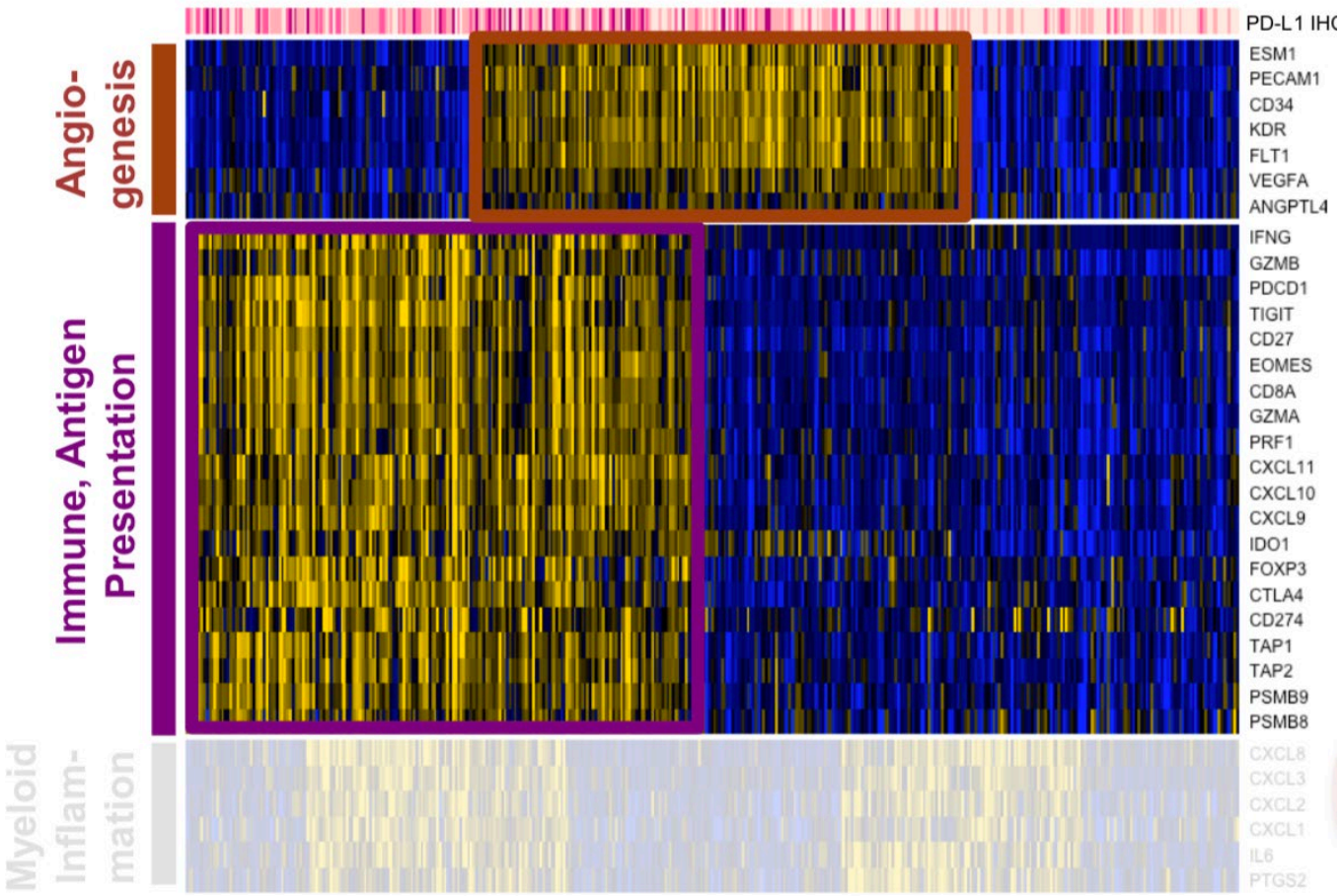
Biomarcadores para Combos IO-TKI

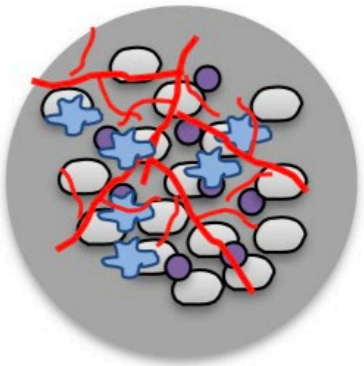
Molecular correlates differentiate response to atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib: results from a Phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma

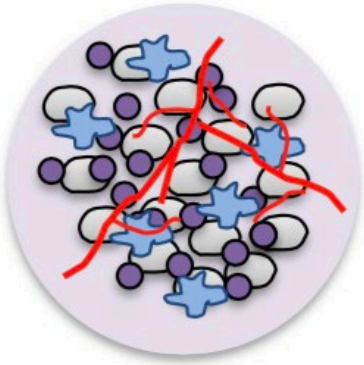
Study Design



Rini B, et al. IMmotion151 Biomarkers. ESMO 2018 [abstract LBA31]. http://bit.ly/2yaVqvl





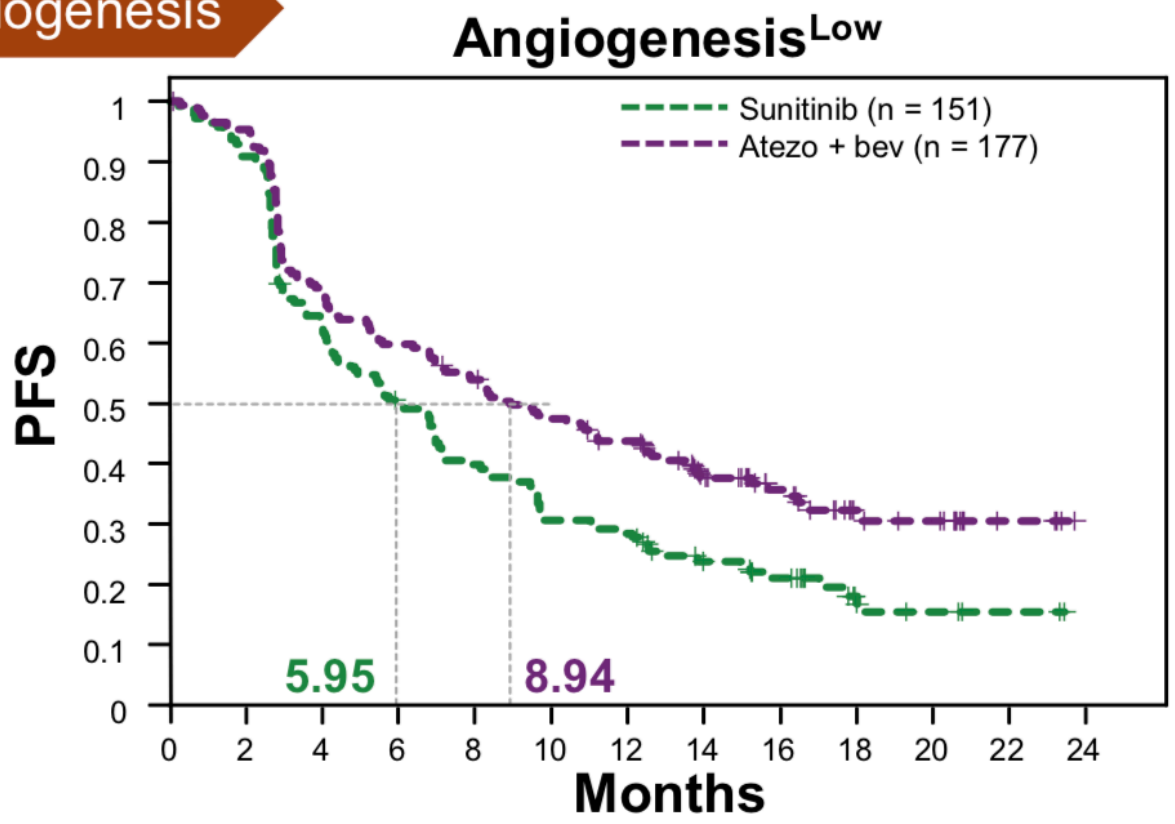


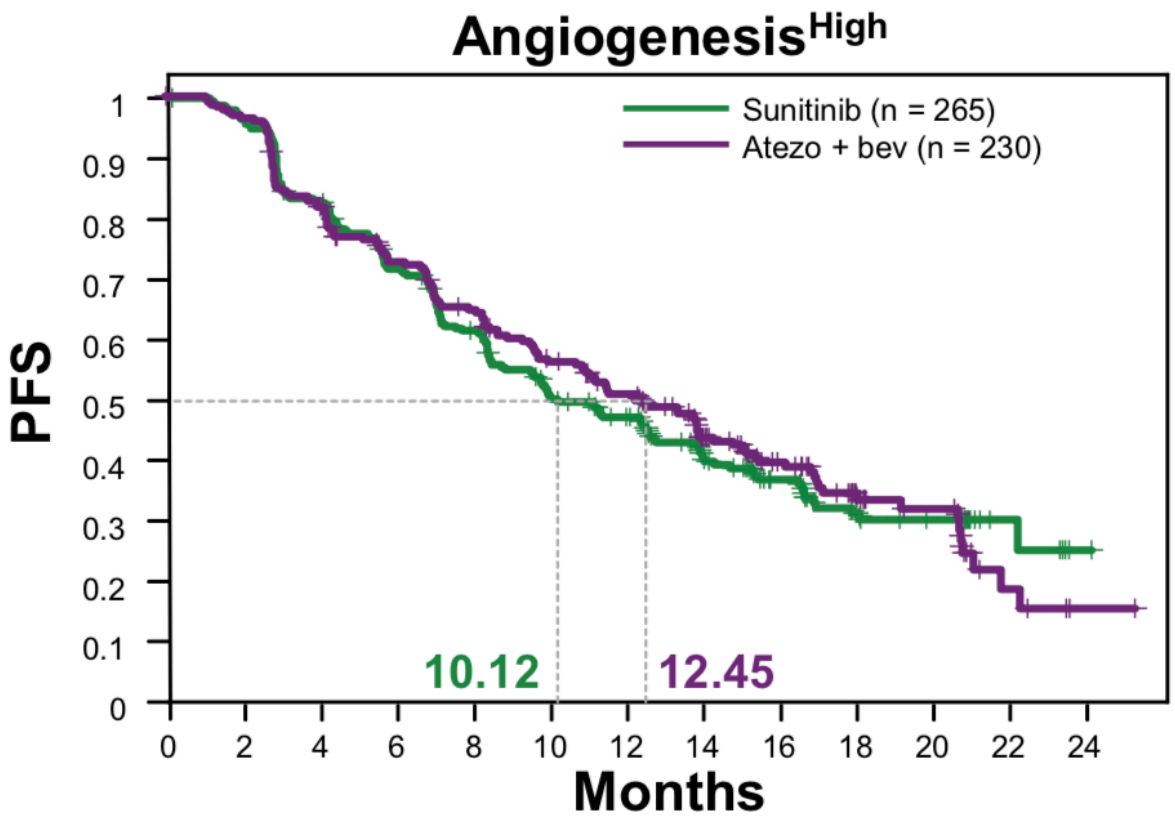
Angiogenesis High / Low

T-effector High / Low

- Tumour cells
- T-effector cells
- Myeloid cells
- Vasculature

Angiogenesis

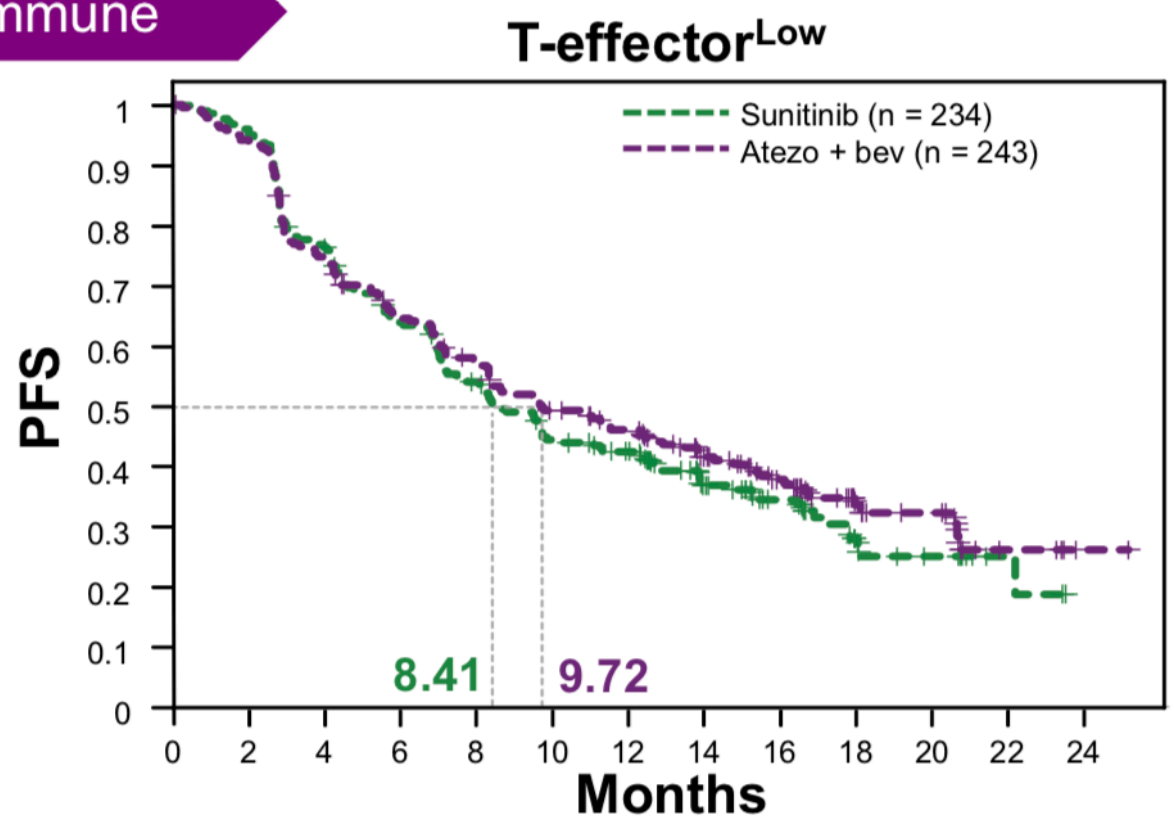


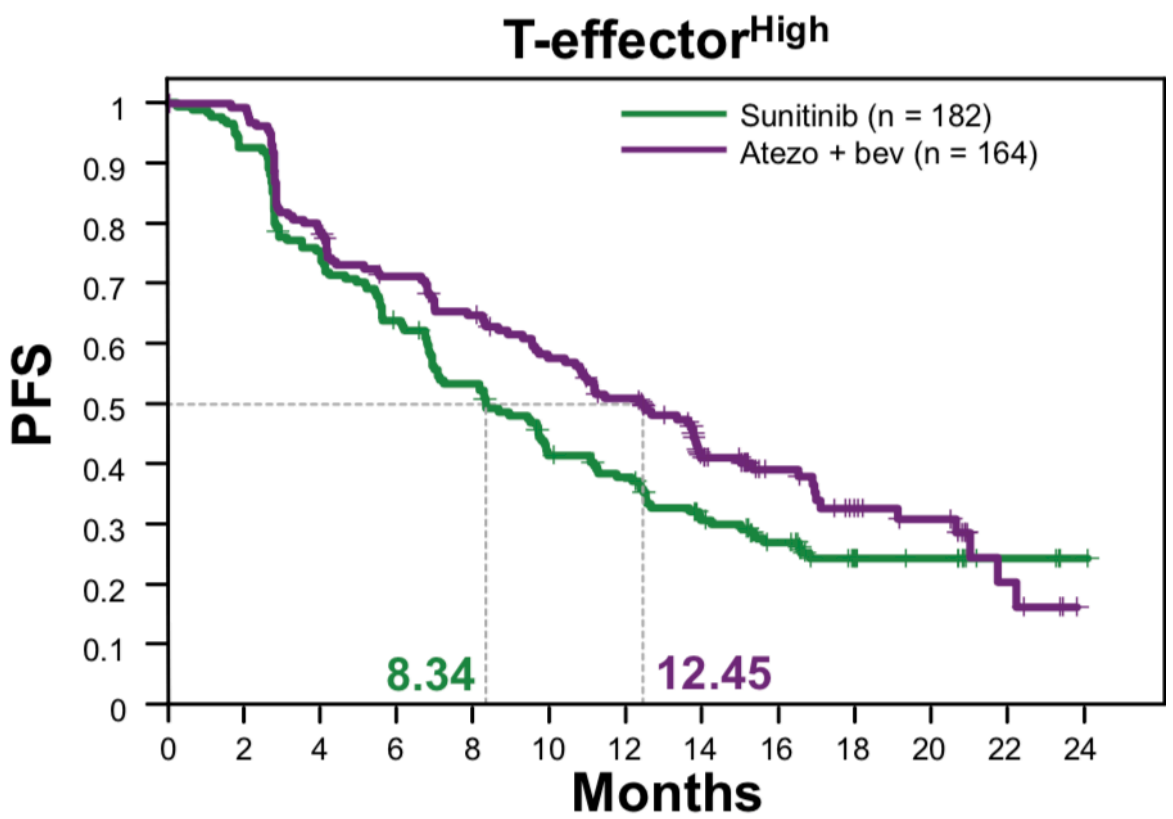


- No subgrupo ***Angiogenesis Low***, a adição de Atezo resgatou a eficácia da combinação

Rini B. et al. IMmotion151 Biomarkers. ESMO 2018 [abstract LBA31]. http://bit.ly/2yaVqyl

Immune





- No subgrupo ***T-effector High***, a adição de Atezo aumentou a eficácia da combinação

Conclusão

✓Muitos biomarcadores preditivos sendo explorados

- Nenhum deles atualmente validado para uso na prática clínica

✓Poucos dados definitivos

✓**Expectativa:**

- Melhor selecionar pctes para monoterapia ***Vs*** combos

Obrigado!

@manuelmaiamd

manuel@centrodeoncologia.com