



Caso Clínico

André P. Fay, MD, PHD

Chefe do Serviço de Oncologia da PUCRS

Professor da Escola de Medicina da PUCRS

Pesquisador Visitante: Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School

Disclosure

- Honoraria: Pfizer, Astellas, BMS, Novartis, Roche, Astra-Zeneca
- Scientific Advisory Board: Janssen, Novartis, Roche
- Research Grant: CAPES – CNPq, BMS, Roche, Astra-Zeneca



Caso 1: feminina, 48 anos

- Junho/2016: dor lombar associada a hematúria
 - Procura atendimento de emergência
 - US do aparelho urinário: dilatação pielocalicinal à direita, observando-se material amorfo, sem vascularização, no interior da pelve renal (sangue? pus?)

HMP

- Litíase renal (Dez/2015)
- Asma



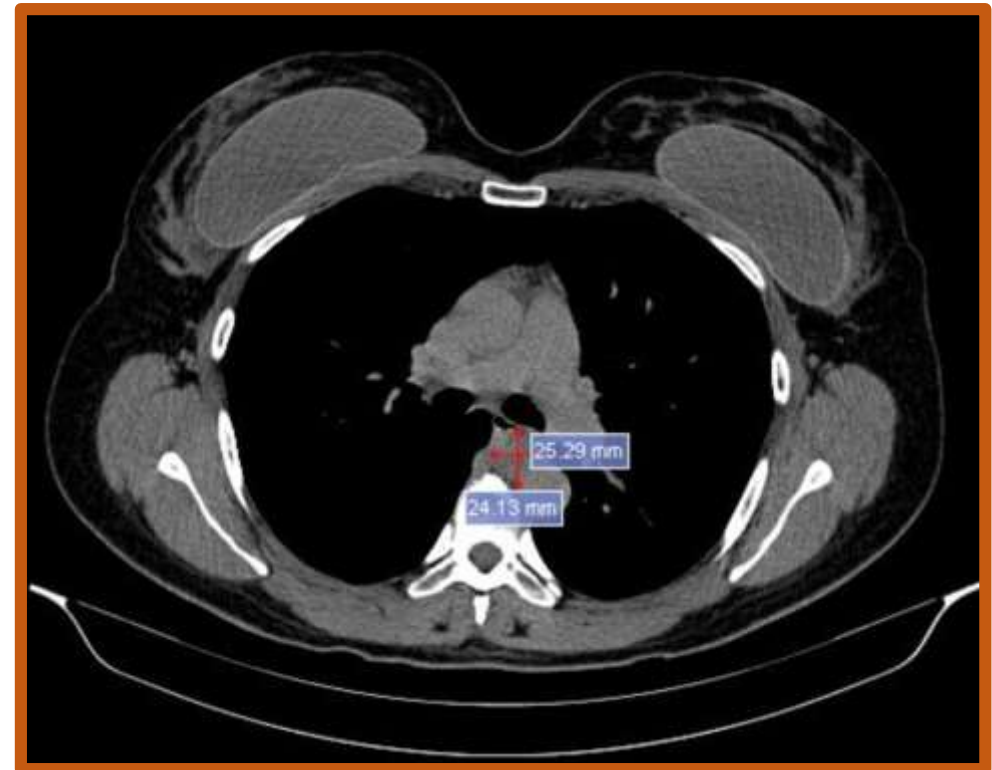
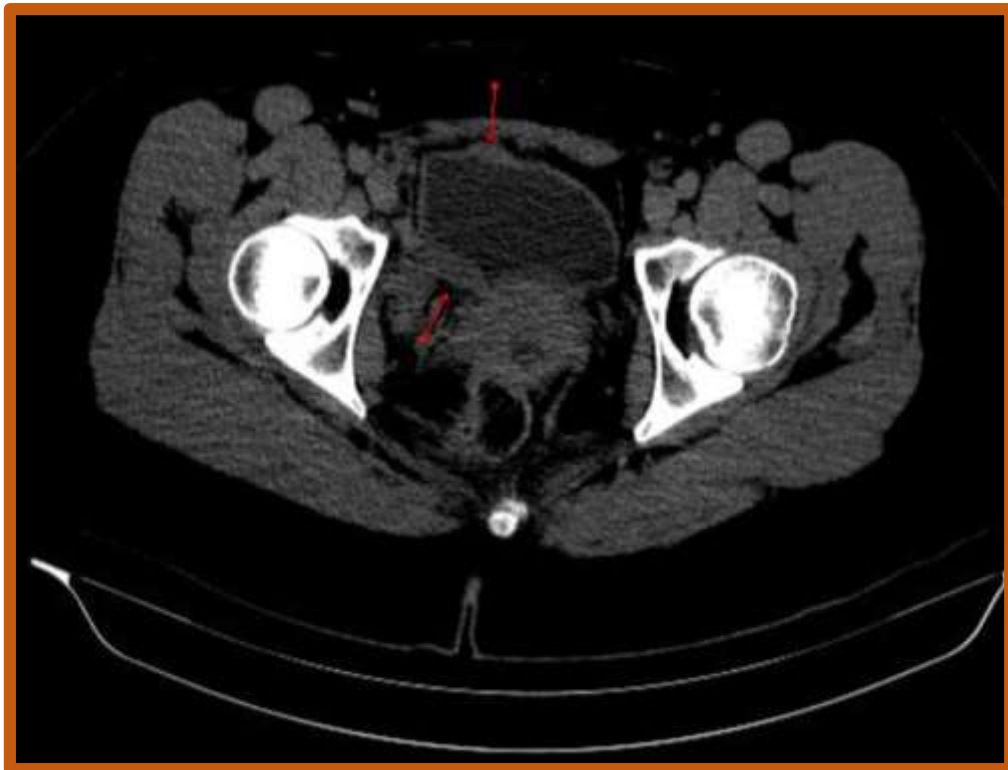
Caso 1: feminina, 48 anos

- TC: Defeito de enchimento da pelve renal esquerda (trombo? Cálculo? Lesão tumoral)
- Junho/2016:
 - Cistoscopia: normal
 - Ureteroscopia: identificação de lesão tumoral em pelve renal D
 - Nefroureterectomia direita
- AP: Carcinoma urotelial papilífero de alto grau (3,5 x 2,3cm) com invasão da camada muscular na junção uretero-pélvica. Margens cirúrgicas livres. Ausência de invasão angiolinfática. pT2Nx
- Persistência da hematúria + surgimento de linfonodo cervical à esquerda.
 - Biópsia de linfonodo + Cistoscopia/RTU → carcinoma urotelial metastático



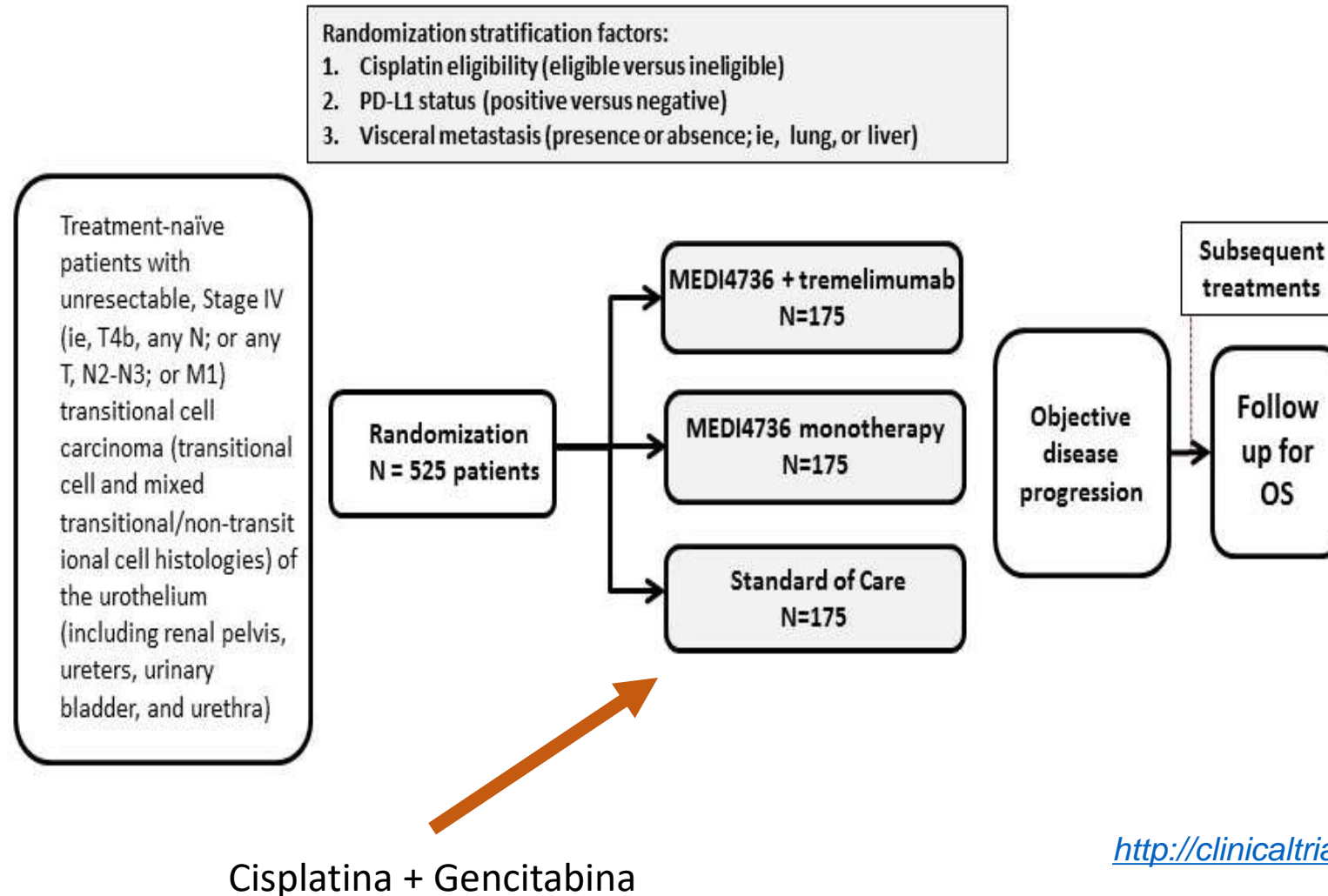
Carcinoma Urotelial Metastático

- Lesões vesicais
- Linfonodo Mediastinal subcarinal: 2,5 x 2,4 cm





Novembro/2016: DANUBE trial



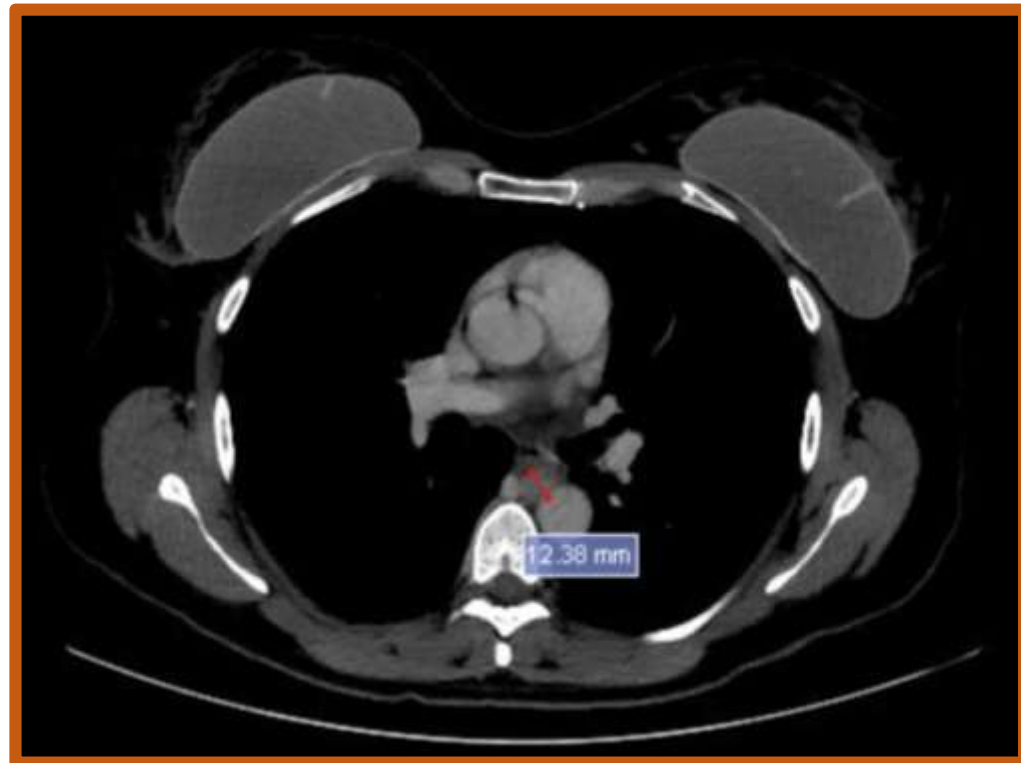


Toxicidades

- Neuropatia Periférica
- Zumbido
- Náuseas
- Anorexia
- Neutropenia afebril C3 → atraso do D8C3

Primeira reavaliação após C3:

- Linfonodo mediastinal: 2,4 → 1,2

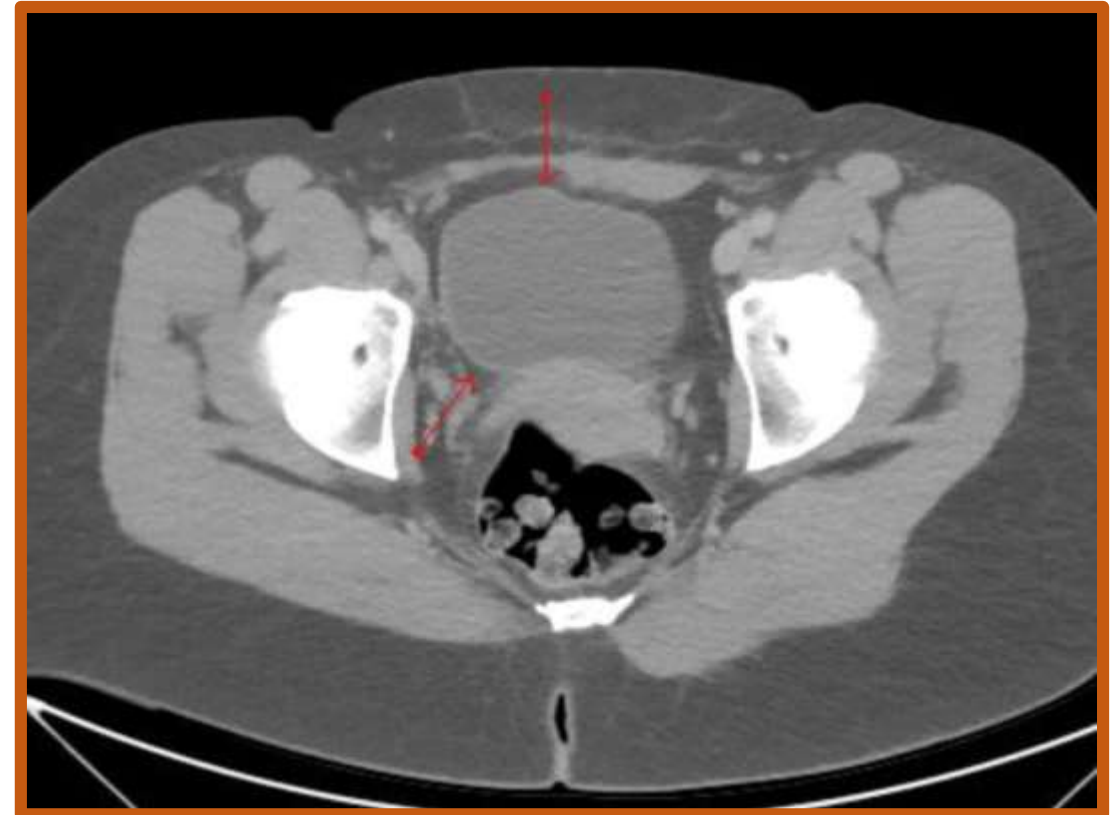
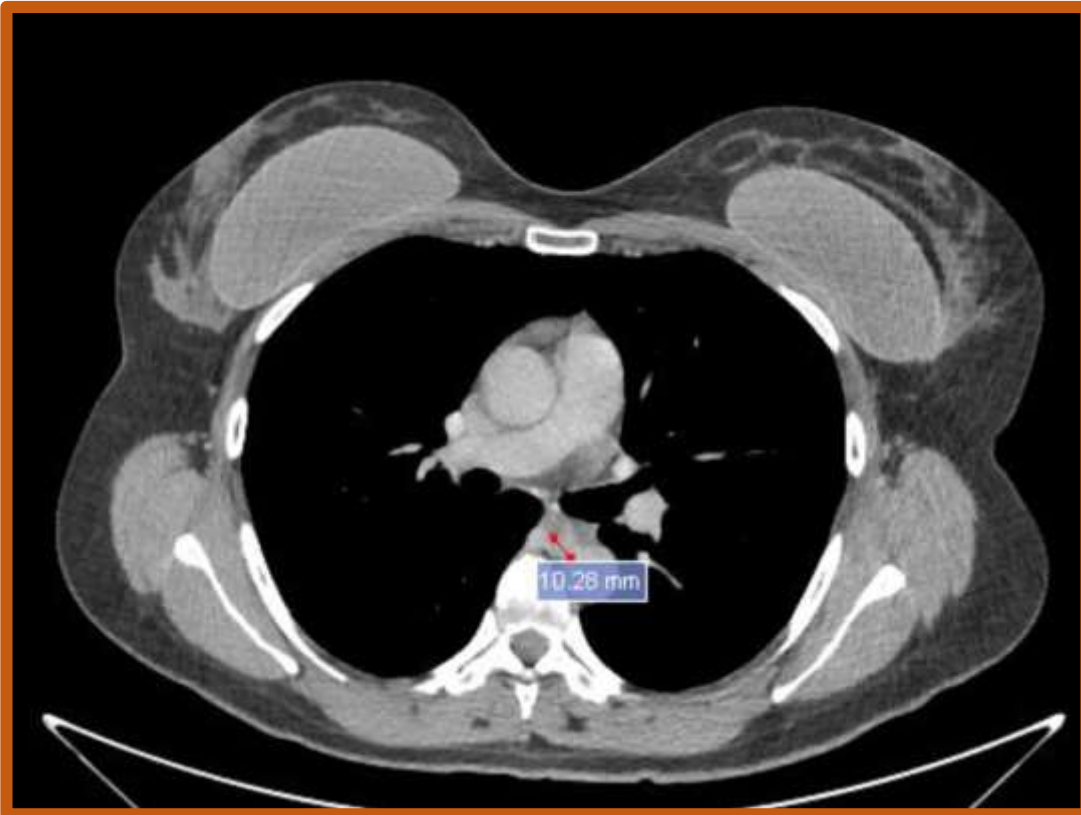


- Necessitou redução de dose por neutropenia afebril G3 persistente



Março/2017: Completou 6 ciclos:

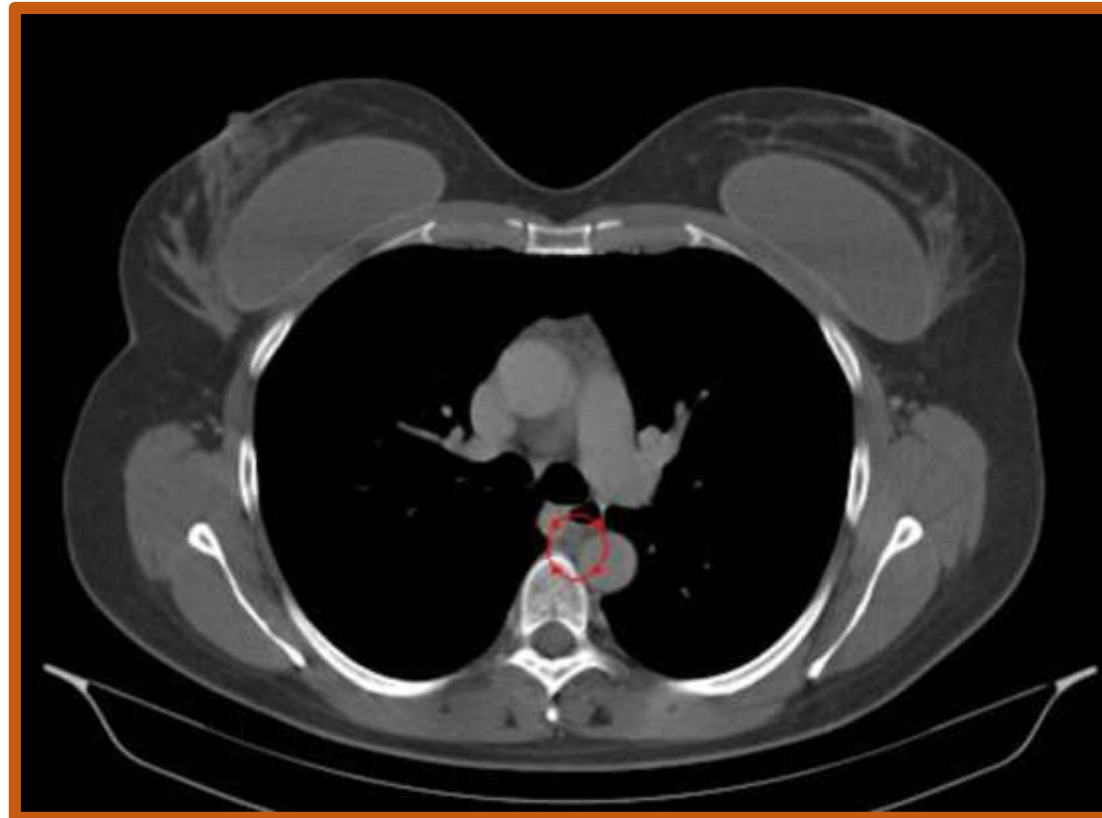
- Linfonodo Subcarinal: 2,4 → 1,2 → 1,0 (redução 58%)





Maio/2017

- 8 semanas após término quimioterapia: não se identifica linfonodo subcarinal





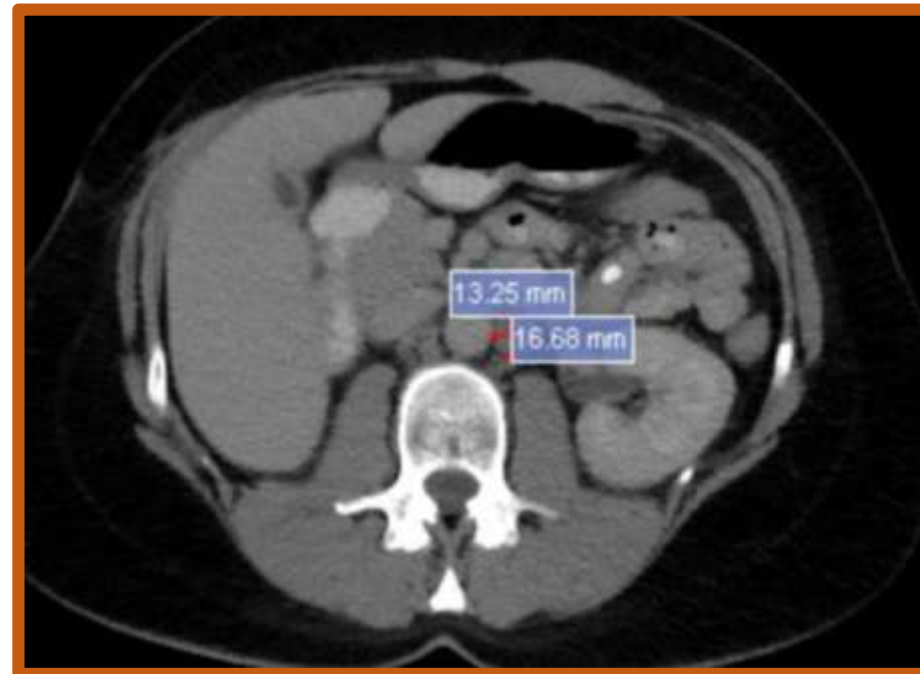
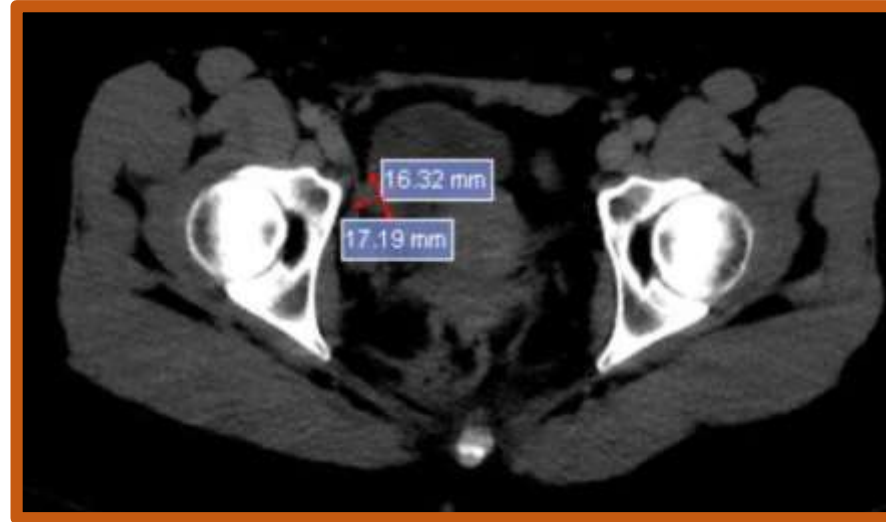
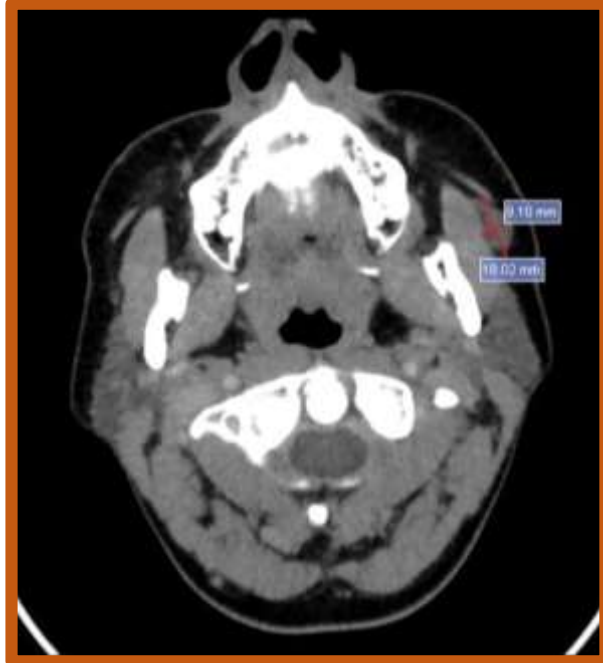
Caso 1: feminina, 48 anos, Carcinoma urotelial metastático

Julho/2017

- Perda de peso
- Fadiga
- Hematúria



Julho/2017





SAUL Clinical Trial:

Principais critérios de elegibilidade:

- Carcinoma urotelial ou não urotelial do trato urinário localmente avançado ou metastático
- Um esquema anterior de quimioterapia combinada (por exemplo, MVAC, GC, etc.)
- PS ECOG 0, 1 ou 2
- Amostra tumoral obrigatória

N=1000

Atezolizumabe
1200 mg IV a cada
três semanas

Até a perda do benefício clínico, toxicidade inaceitável, decisão de retirada pelo paciente ou investigador, ou óbito



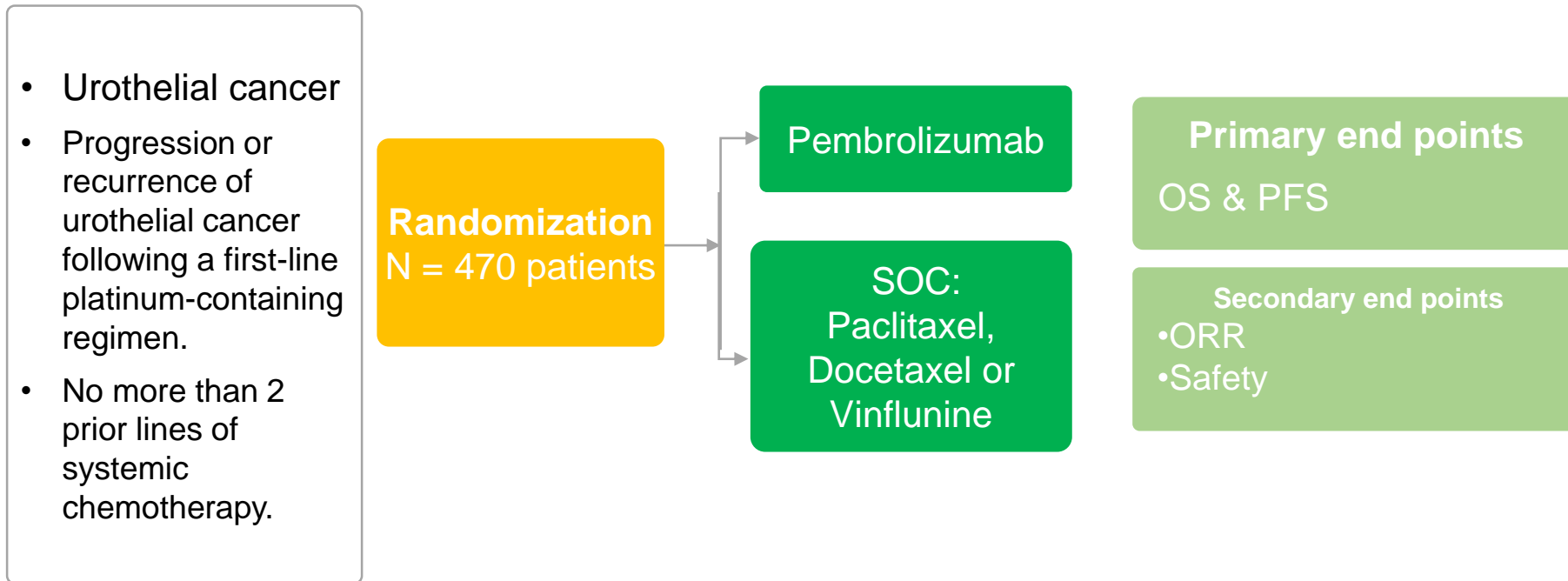
Caso 1: feminina, 48 anos, segunda linha com Atezolizumabe

- Setembro/2017: Primeira aplicação de Atezolizumabe
 - Melhora clínica

Após 2 aplicações:

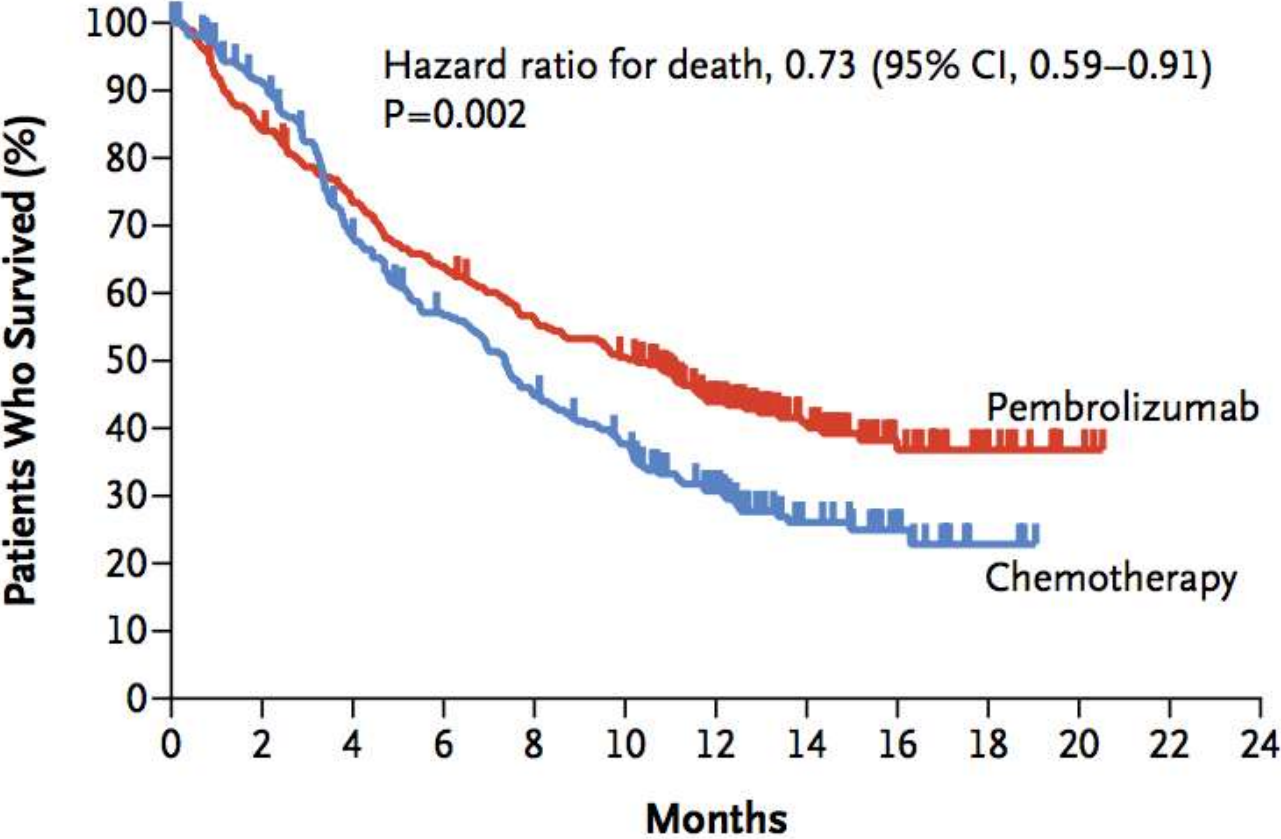
- Melhora clínica importante
- Episódio isolado de febre, associado a cefaléia e leve dor articular.
 - Sem alterações ao exame físico
 - TC crânio: normal
 - Laboratório:
 - TSH: suprimido com aumento de T4 livre
 - US tireóide: edema difuso sugestivo de tireoidite
 - Captação de Iodo reduzida: compatível com tireoidite
 - Iniciado corticoesteróide + beta bloqueadores para controle de FC

KEYNOTE-045 Study Design (NCT02256436)



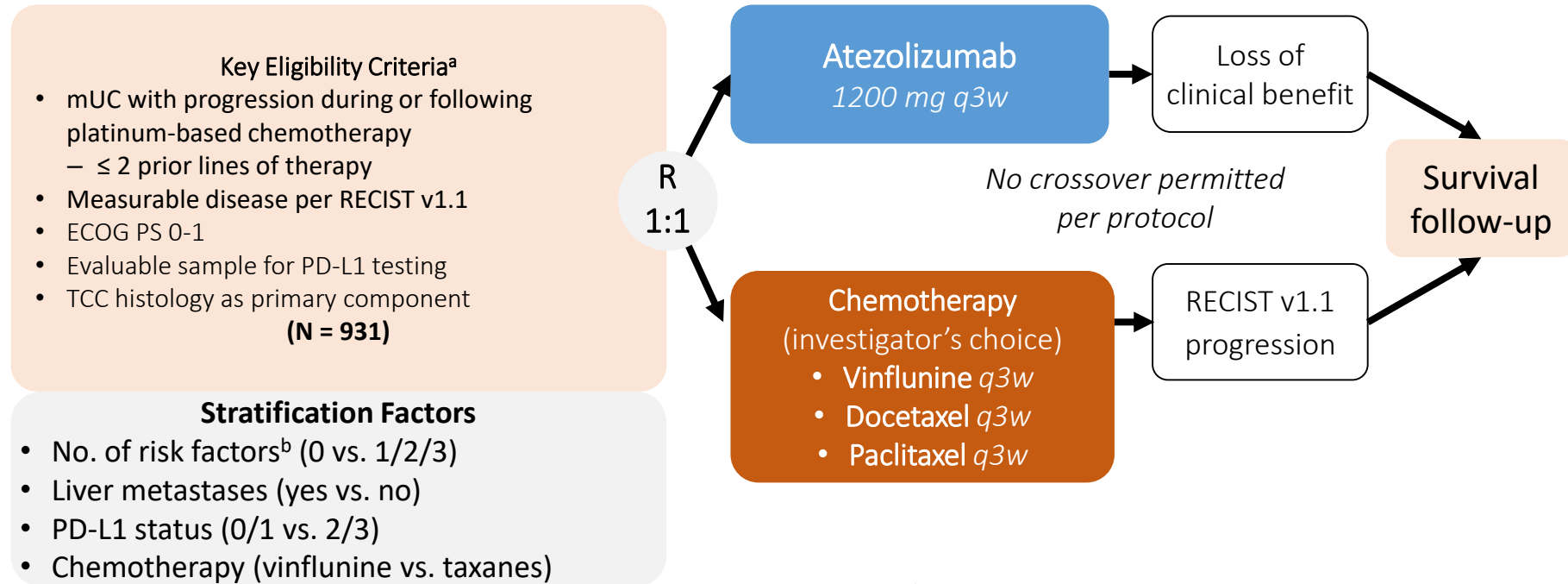
STOPPED EARLY!!!

Keynote-045: Overall Survival



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0	0
Chemotherapy	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0	0

IMvigor211 Study Design



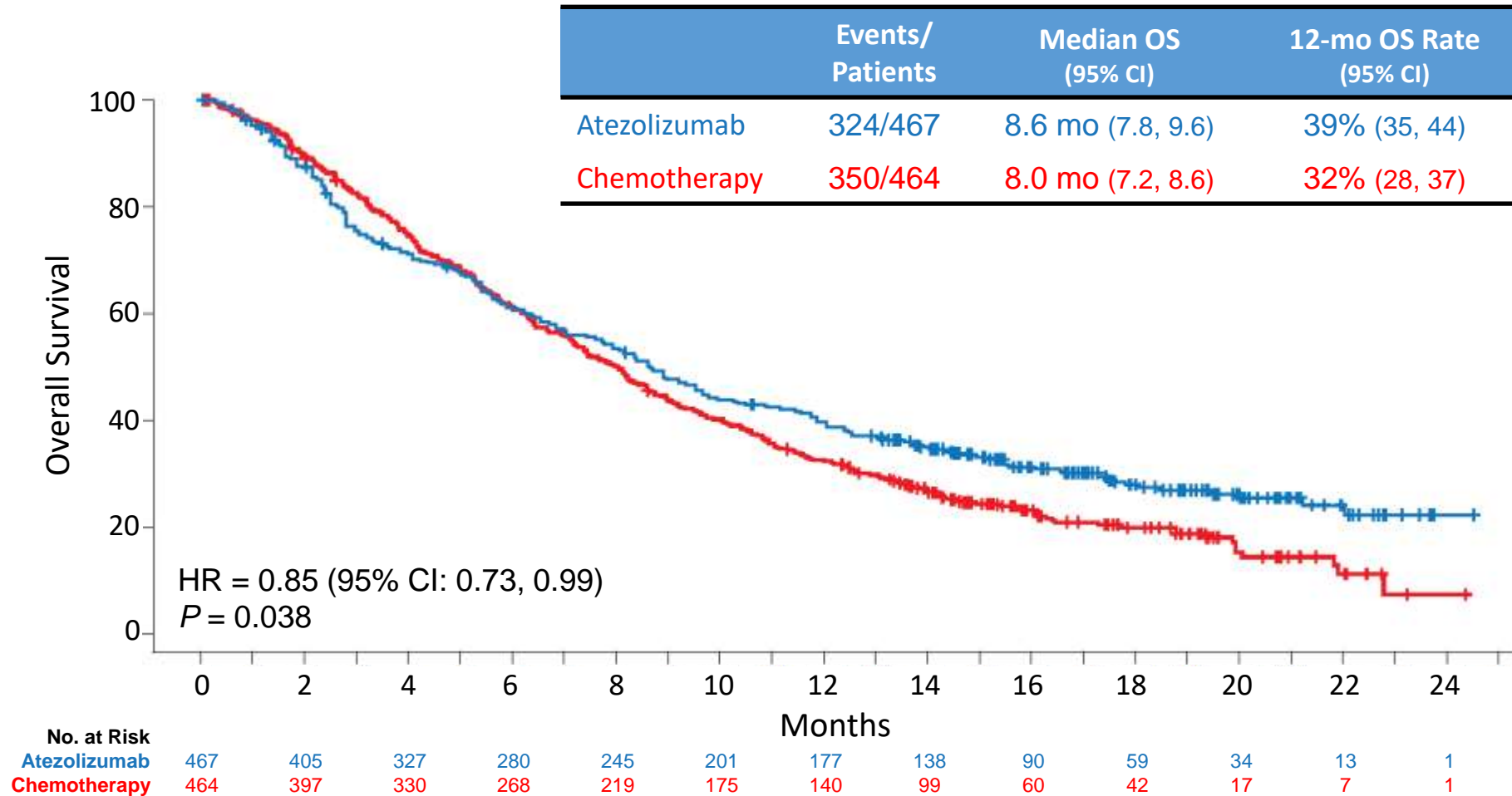
- **Primary endpoint**

- OS, tested hierarchically in pre-specified populations

- **Additional endpoints**

- Efficacy: RECIST v1.1 ORR, PFS and DOR^c
- Safety
- PROs: EORTC QLQ-C30

OS Analysis: ITT Population

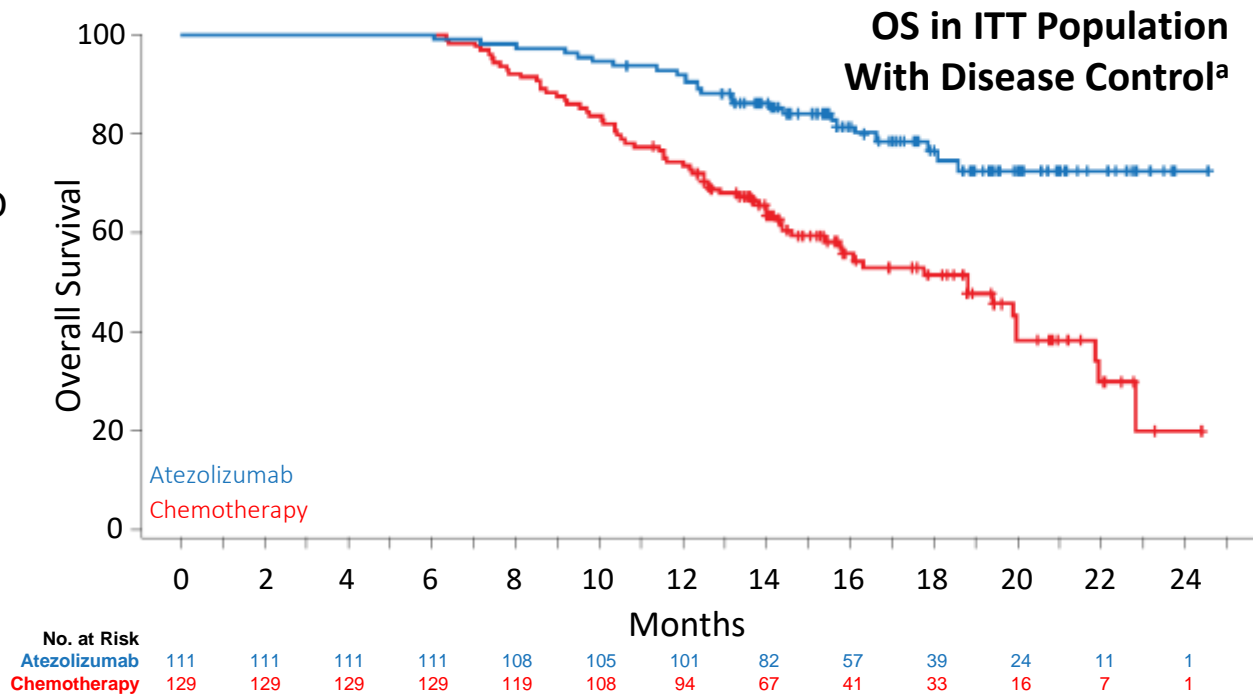


- Median follow-up duration in ITT population: 17.3 mo (range, 0 to 24.5 mo)

Disease Control

Disease Control	IC2/3		IC1/2/3		ITT	
	Atezo (n = 113)	Chemo (n = 116)	Atezo (n = 312)	Chemo (n = 306)	Atezo (n = 462)	Chemo (n = 461)
DCR, %	34%	33%	26%	28%	24%	28%
95% CI, %	25, 43	24, 42	21, 31	23, 34	20, 28	24, 32

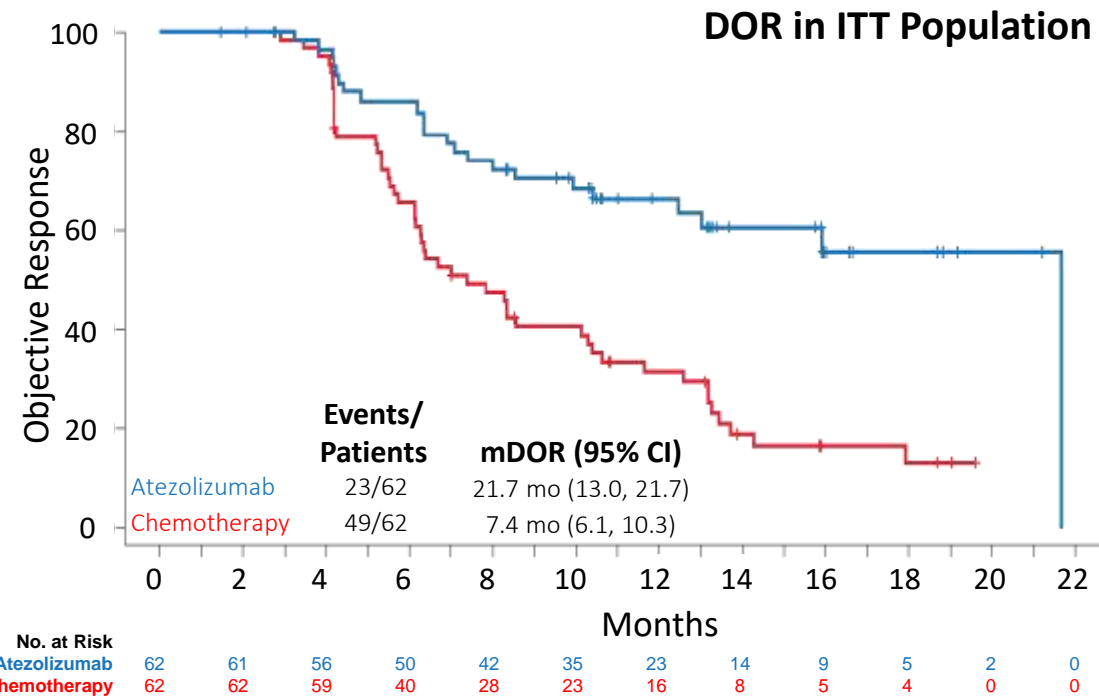
- Disease control was also observed across arms
 - DCR is defined by patients with confirmed CR/PR or SD \geq 24 weeks per RECIST v1.1
- OS analysis suggests improved survival in patients with disease control in the atezolizumab arm



Response by PD-L1 Subgroup

Confirmed ORR ^a	IC2/3		IC1/2/3		ITT	
	Atezo (n = 113)	Chemo (n = 116)	Atezo (n = 312)	Chemo (n = 306)	Atezo (n = 462)	Chemo (n = 461)
Responders, n (%)	26 (23%)	25 (22%)	44 (14%)	45 (15%)	62 (13%)	62 (13%)
95% CI, %	16, 32	15, 30	10, 19	11, 19	11, 17	11, 17
CR, n (%)	8 (7%)	8 (7%)	11 (4%)	13 (4%)	16 (3%)	16 (3%)

- Objective response was similar between arms
- Responses to atezolizumab were durable regardless of PD-L1 status
 - 63% of patients in the atezolizumab arm and 21% in the chemotherapy arm had ongoing responses at data cutoff



mDOR, median DOR.

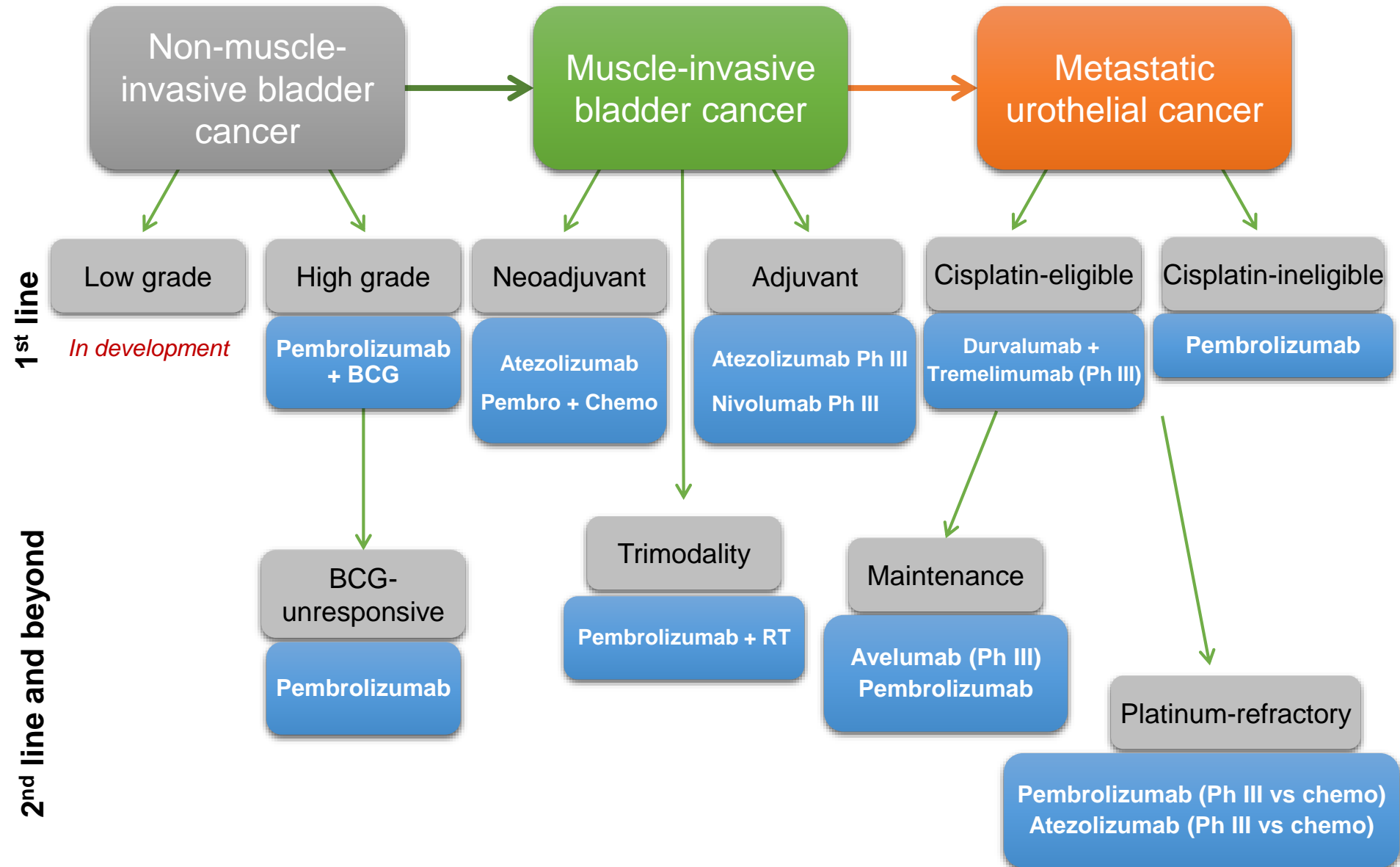
^a Confirmed RECIST v1.1 responses were assessed as an exploratory endpoint.

Systemic Therapy for Bladder Cancer Now

Non-Muscle Invasive	Neoadjuvant Adjuvant	1 st Line Metastatic	2 nd Line Metastatic	Next Line Metastatic
No systemic therapy				
	Gem + Cisplatin or A-MVAC (Cisplatin)			
		Gem + Cisplatin <div data-bbox="1090 714 1411 1096" data-label="Text"> <p>Cisplatin: ORR 50-60% median OS 15 mo. 1 year OS 60%</p> <p>Carboplatin ORR 36% median OS 9 mo. 1 year OS 37%</p> </div>		
			Pembrolizumab Atezolizumab Durvalumab Nivolumabe Avelumab	
				<div data-bbox="1735 1210 2125 1405" data-label="Text"> <p>ORR: 12% ? Median OS 7 mo. ? 1 year OS 26%* ?</p> </div>



Future development of PD1 inhibitors in UC



O conteúdo desta apresentação expressa tão somente as opiniões de seu autor e não representa posicionamento de seu(s) empregador(es).
BR/ATEZ/1017/0143.