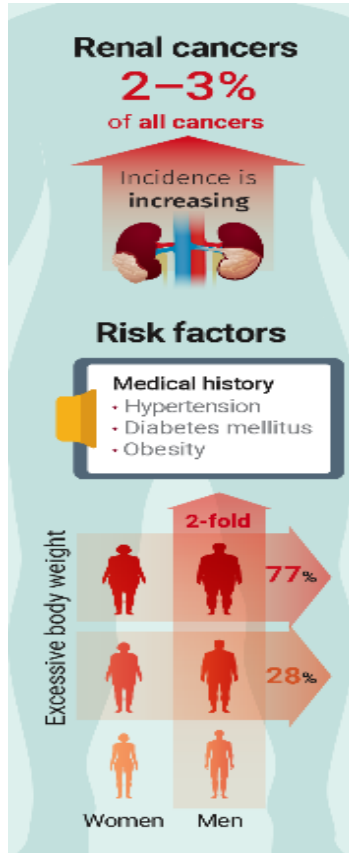




Efficacia della terapia target e dell'immunoterapia nel paziente con metastasi ossee da carcinoma renale

Mélanie Claps, MD
Oncologia Medica 1 - S.S. Oncologia Genitourinaria
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano





Carcinoma Renale (RCC)

RENE	
Incidenza	I casi attesi in Italia nel 2019 di tumori del rene sono 12.600 (8.100 tra gli uomini e 4.500 tra le donne).
Mortalità	Nel 2016 in Italia sono stati 3.717 i decessi per tumore del rene (2.422 uomini e 1.295 donne).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del rene in Italia è pari al 71%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 66%.
Fattori di rischio	Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi. A sovrappeso e obesità, soprattutto nelle donne, è attribuibile il 25% circa dei casi. Nel 4% circa si tratta di forme eredo-familiari. Alcune rare malattie genetiche predispongono alla insorgenza precoce.

I numeri del cancro 2019



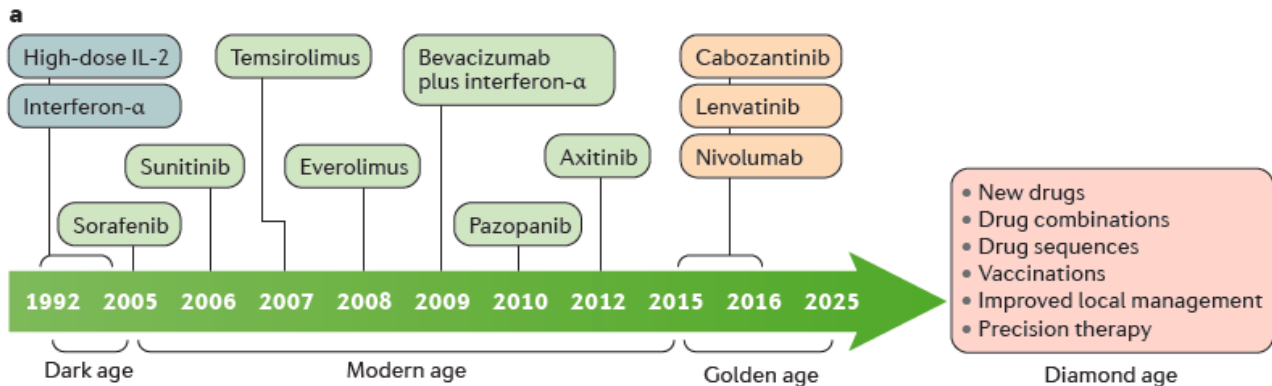


Metastasi ossee in RCC: epidemiologia

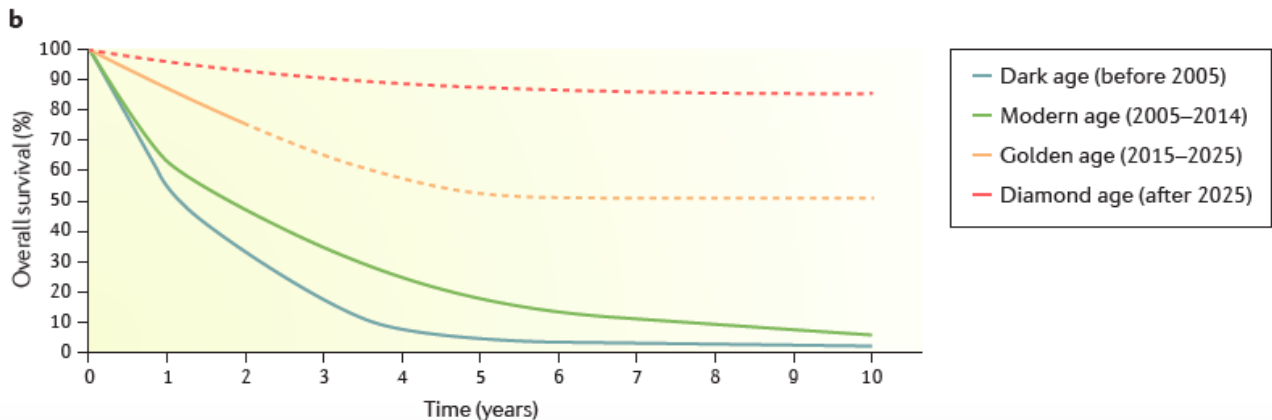
- Seconda sede per frequenza
- Secondarismi ossei presenti nel 35-40% pazienti con mRCC: 31% sincrone, 68% metacrone, 71% sede multipla
- mOS 12-28 mesi
- 79% osteolitiche, 7% osteoblastiche, 13% miste
- Skeletal-related events (SREs)



Evoluzione del trattamento del RCC



- Ipilimumab/Nivolumab
- Pembrolizumab/Axitinib
- Avelumab/Axitinib
- Cabozantinib/Nivolumab
- Pembrolizumab/Lenvatinib





Nuove opzioni di trattamento

CHECKMATE 214¹

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack, P. Barthélémy, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney, R. Hawkins, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan, M.B. McHenry, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers, and B. Escudier, for the CheckMate 214 Investigators*

KEYNOTE 426²

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

B.I. Rini, E.R. Plimack, V. Stus, R. Gafanov, R. Hawkins, D. Nosov, F. Pouliot, B. Alekseev, D. Soulières, B. Melichar, I. Vynnychenko, A. Kryzhanivska, I. Bondarenko, S.J. Azevedo, D. Borchelli, C. Szczylik, M. Markus, R.S. McDermott, J. Bedke, S. Tartas, Y.-H. Chang, S. Tamada, Q. Shou, R.F. Perini, M. Chen, M.B. Atkins, and T. Powles, for the KEYNOTE-426 Investigators*

JAVELIN RENAL 101³

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Konstantin Perkov, M.D., Ph.D., John Haanen, Ph.D., Brian Rini, M.D., Laurence Albiges, M.D., Ph.D., Matthew T. Campbell, M.D., Balaji Venugopal, M.D., Christian Kollmannsberger, M.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Motohide Uemura, M.D., Ph.D., Jae L. Lee, M.D., Ph.D., Aleksandr Vasiliev, M.D., Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Howard Gurney, M.D., Manuela Schmidinger, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Michael B. Atkins, M.D., Jens Bedke, M.D., Boris Alekseev, M.D., Jing Wang, Ph.D., Mariangela Mariani, Ph.D., Paul B. Robbins, Ph.D., Aleksander Chudnovsky, M.D., Camilla Fowst, M.D., Subramanian Hariharan, M.D., Bo Huang, Ph.D., Alessandra di Pietro, M.D., Ph.D., and Toni K. Choueiri, M.D.

CHECKMATE 9R⁴

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, T. Powles, M. Burotto, B. Escudier, M.T. Bourlon, B. Zurawski, V.M. Ouyédes Juárez, J.J. Hsieh, U. Basso, A.Y. Shah, C. Suárez, A. Hamzaj, J.C. Goh, C. Barrios, M. Richardet, C. Porta, R. Kowalszyn, J.P. Feregrino, J. Zolnierak, D. Pook, E.R. Kessler, Y. Tomita, R. Mizuno, J. Bedke, J. Zhang, M.A. Maurer, B. Simsek, F. Ejzykowicz, G.M. Schwab, A.B. Apolo, and R.J. Motzer, for the CheckMate 9ER Investigators*

CLEAR⁵

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma

R. Motzer, B. Alekseev, S.-Y. Rha, C. Porta, M. Eto, T. Powles, V. Grünwald, T.E. Hutson, E. Kopytsov, M.J. Méndez-Vidal, V. Kozlov, A. Alyasova, S.-H. Hong, A. Kapoor, T. Alonso Gordo, J.R. Merchan, E. Winquist, P. Maroto, J.C. Goh, M. Kim, H. Gurney, V. Patel, A. Peer, G. Procopio, T. Takagi, B. Melichar, F. Rolland, U. De Giorgi, S. Wong, J. Bedke, M. Schmidinger, C.E. Dutkus, A.D. Smith, L. Dutta, K. Mody, R.F. Perini, D. Xing, and T.K. Choueiri, for the CLEAR Trial Investigators*

Coming soon...

cosmic-313

1. Motzer et al NEJM 2018;378:1277-90
2. Rini et al NEJM 2019; 380(12):1116-1127
3. Motzer et al NEJM 2019;380(12):1103-1115
4. Choueiri et al NEJM 2021; 384(9):829-841
5. Motzer et al NEJM 2021 Feb 13



VII CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI OSTEONCOLOGIA

20-21 OTTOBRE 2022 ROMA

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA



	CheckMate 214 ^{7,8}		KEYNOTE-426 ^{9,10}		JAVELIN Renal 101 ¹¹		CheckMate 9ER ¹²		CLEAR ¹		
	Nivo/Ipi (n = 550)	Sun (n = 546)	Pembro/Axi (n = 432)	Sun (n = 429)	Ave/Axi (n = 442)	Sun (n = 444)	Nivo/Cabo (n = 323)	Sun (n = 328)	Len/Pembro (n = 355)	Len/Eve (n = 357)	Sun (n = 357)
Primary endpoint	OS, PFS Int/poor*		OS, PFS ITT		PFS, OS PD-L1-positive†		PFS ITT		PFS ITT		
Median follow-up	55 mo		30.6 mo		19.3 mo		18.1 mo		26.6 mo		
mOS	NR	38.4 mo	NR	35.7 mo	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
OS HR	0.69		0.68		0.80		0.60		0.66		1.15
95% CI	0.59–0.81		0.55–0.85		0.62–1.03		0.40–0.89		0.49–0.88		0.88–1.50
mPFS	12.2 mo	12.3 mo	15.4 mo	11.1 mo	13.3 mo	8.0 mo	16.6 mo	8.3 mo	23.9 mo	14.7 mo	9.2 mo
PFS HR	0.89		0.71		0.69		0.51		0.39		0.65
95% CI	0.76–1.05		0.60–0.84		0.58–0.83		0.41–0.64		0.32–0.49		0.53–0.80
ORR	39.1%	32.4%	60%	40%	52.5%	27.3%	55.7%	27.1%	71.0%	53.5%	36.1%
CR	10.7%	2.6%	9%	3%	3.8%	2.0%	8.0%	4.6%	16.1%	9.8%	4.2%
PR	28.4%	29.9%	51%	37%	48.6%	25.2%	47.7%	22.6%	54.9%	43.7%	31.9%
PD	17.6%	14.1%	11%	17%	12.4%	19.4%	5.6%	13.7%	5.4%	7.3%	14.0%
Prognostic groups (fav/Int/poor)	23%/61%/17%	23%/61%/16%	32%/55%/13%	31%/57%/12%	21%/61%/16%	22%/62%/16%	23%/58%/19%	22%/57%/21%	27%/64%/9%	28%/64%/9%	27%/64%/9%
Dose reduction	NA	NA	NA	NA	42.2%	42.6%	56.3%	51.6%	69%	73%	50%
Discontinue Rx, 1st drug/2nd drug/both	22.7% (1e, for 1st drug, 2nd drug, or both)	13.1%	21%/20%/7%	12%	NA/NA/8%	13%	6.6%/7.5%/5.6%	16.9%	26%/29%/13%	22%/25%/19%	14%
% ≥ G3 TRAE	48%	64%	67%	62%	57%	56%	61%	51%	72%	73%	59%

Motzer et al NEJM 2018;378:1277-90
Rini et al NEJM 2019; 380(12):1116-1127
Motzer et al NEJM 2019;380(12):1103-1115
Choueiri et al NEJM 2021; 384(9):829-841
Motzer et al NEJM 2021 Feb 13









IMDC Risk Model



Step 1

Before treatment

		Yes (1) / No (0)
Time from initial diagnosis to treatment	 < 1 Year	1 / 0
+		
Karnofsky Performance Score (KPS)	 < 80%	1 / 0
+		
Low Hemoglobin	 < LLN	1 / 0
+		
High Calcium	 > 10mg/dL	1 / 0
+		
High Platelet	 > ULN	1 / 0
+		
High Neutrophil	 > ULN	1 / 0
= Total		

Step 2

Risk Categories

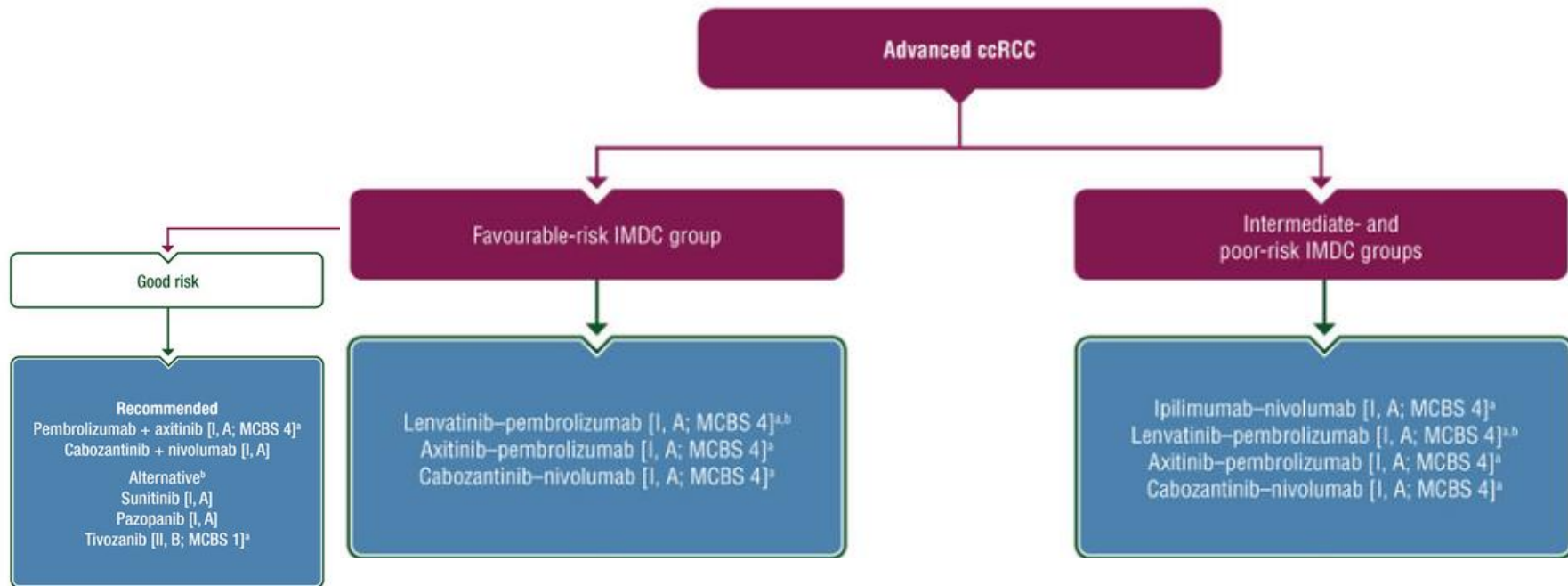
Favourable Risk	▶ 0
Intermediate Risk	▶ 1 - 2
Poor Risk	▶ ≥ 3

Step 3

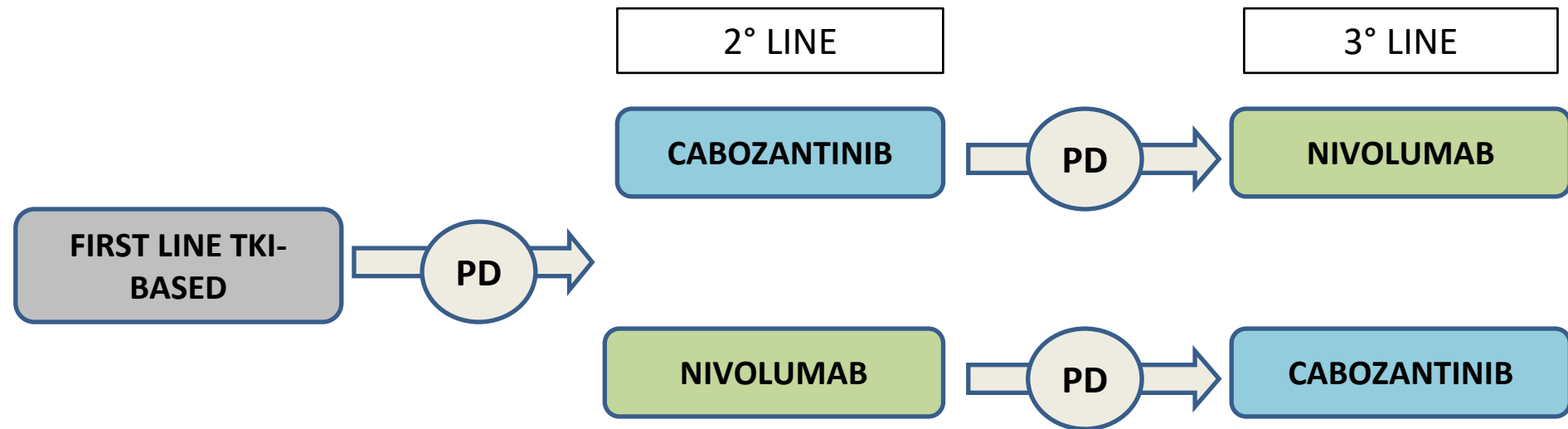
Treatment Selection



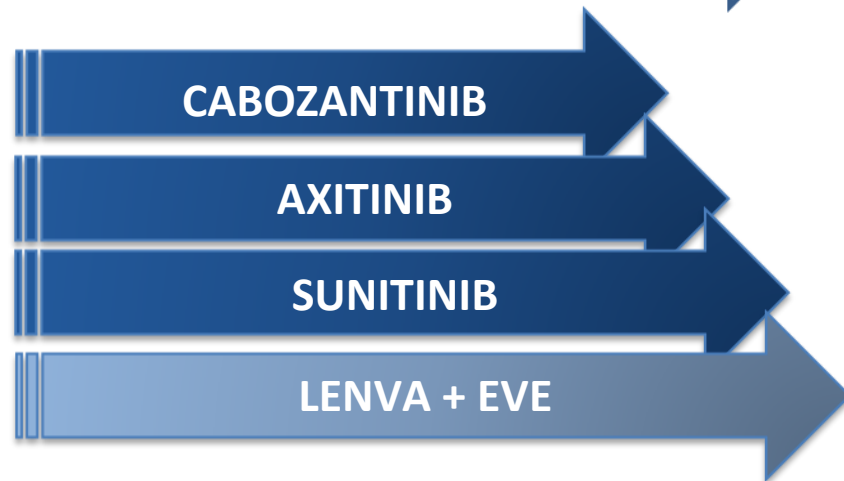
ESMO guidelines



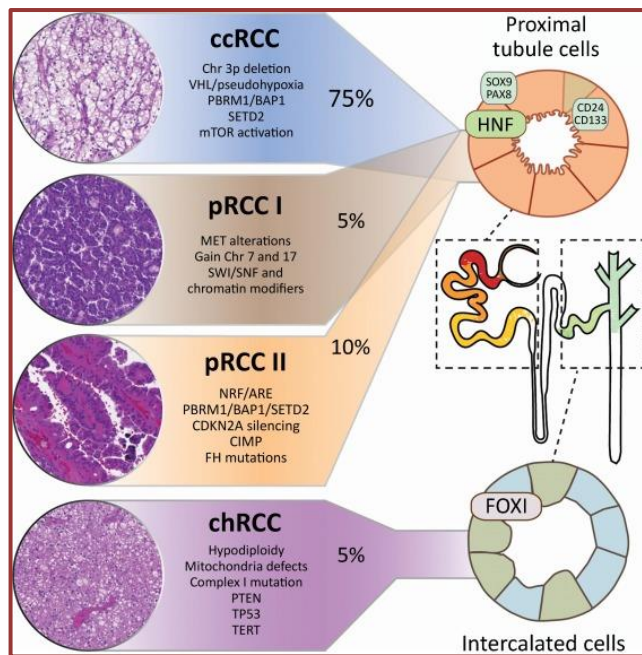
Linee successive



Linee successive

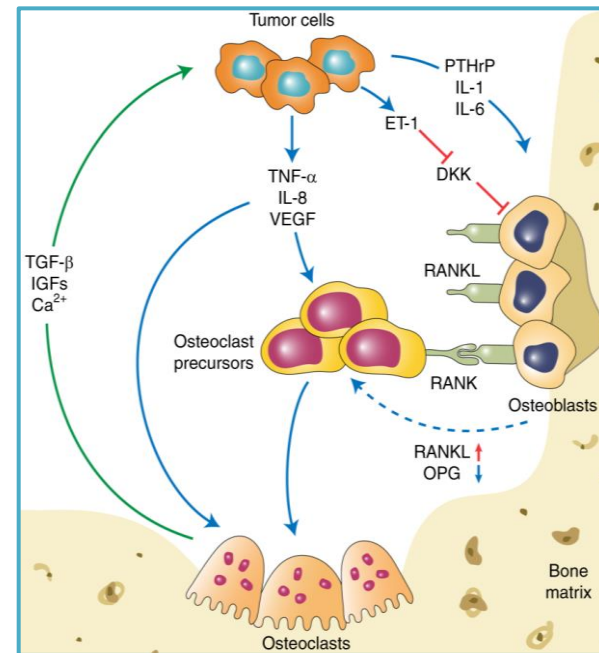


Biologia del Tumore Renale e metastasi ossee



- 3p loss presente nel 95% dei tumori renali a cellule chiare
- Geni coinvolti nella patogenesi: VHL, PBRM-1, SETD2, BAP-1, KDM5C, MTOR, c-Met
- Metastatizzazione per via ematogena: cellule staminali tumorali CD105+, mRNA pro-angiogenici, HIF-regulated CUB-domain-containing protein, MUC1
- Iperespressione di CXCR4 e c-Met: chemotassi e “seeding”

- Interplay CXCR4 e 7 – CXCL12
- Fattori osteoclastogenici: IL-1, IL-6, PTHrP, Pg E2, CSF 1, TNF- α –
- Asse RANK-RANKL-OPG



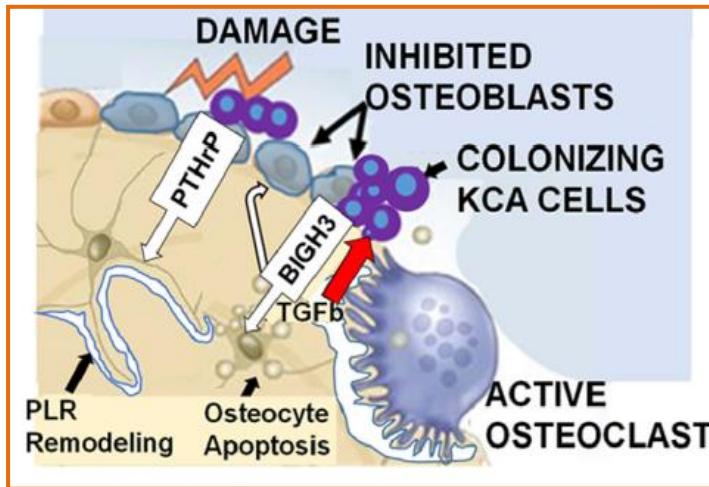
Biologia del Tumore Renale e metastasi ossee



Fase precoce

BIGH3

- Inibizione della differenziazione osteoblastica
- Apoptosi degli osteociti



Fase tardiva

Attivazione osteoclasti

RANKL

Proliferazione tumorale
TGF- β , VEGF, PTHrP

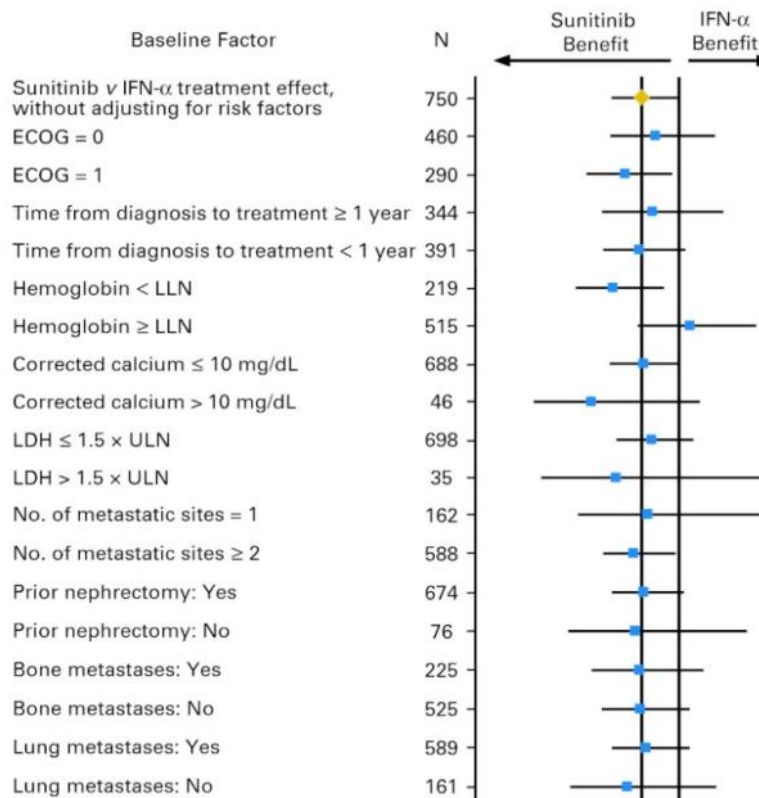
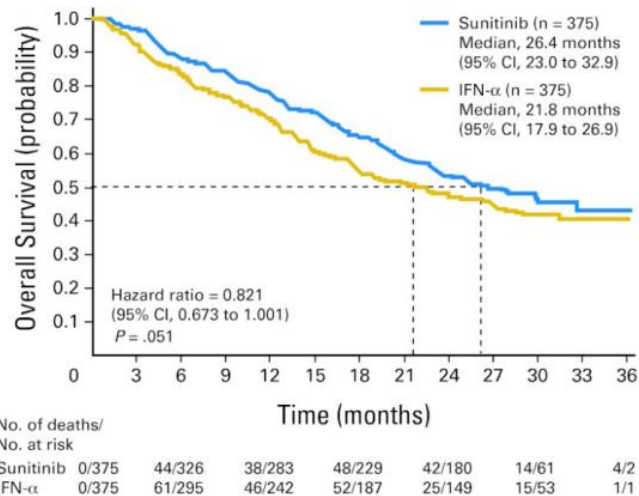
Microambiente pro-osteolitico
TGF- β , PDGF, FGF, IGF, bone
morphogenic protein (BMP)



TKIs

Sunitinib

- Inibizione della maturazione degli osteoclasti
- Riduzione significativa dei livelli sierici e urinari di CTX

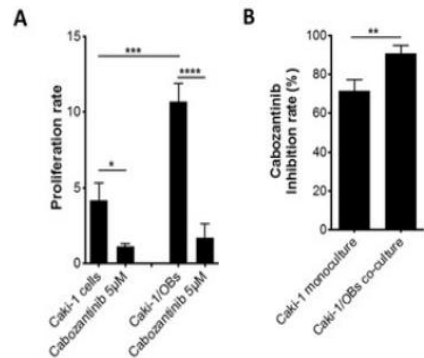
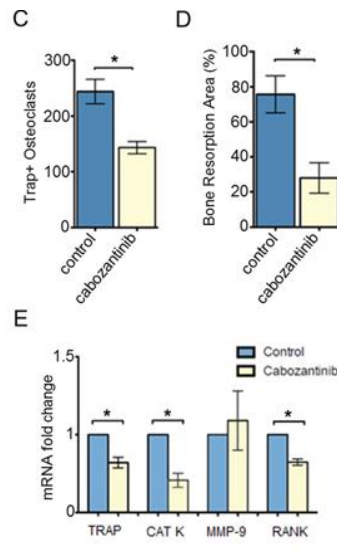
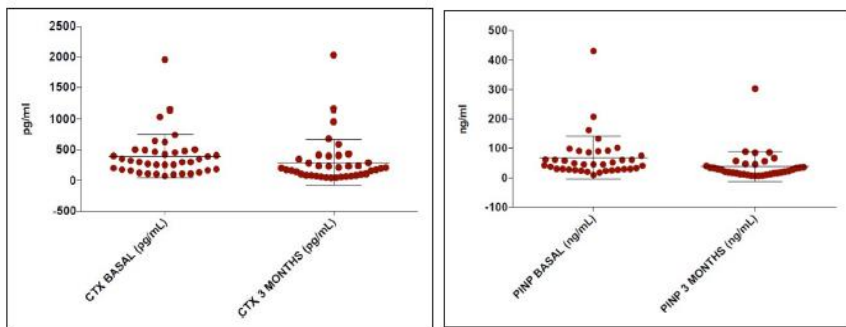


TKIs

Cabozantinib

1) Studi in vitro¹⁻² hanno dimostrato che cabozantinib:

- Inibisce la differenziazione degli osteoclasti
- Downregola l'espressione di TRAP, CATHEPSIN K, RANK e RANKL
- Incrementa OPG (sia mRNA che livelli proteici)
- In co-culture cellulari di osteoblasti e cellule tumorali di RCC è stato osservato un effetto inibitorio della proliferazione cellulare maggiore rispetto alle monoculture: effetto indiretto osteoblasta-mediato

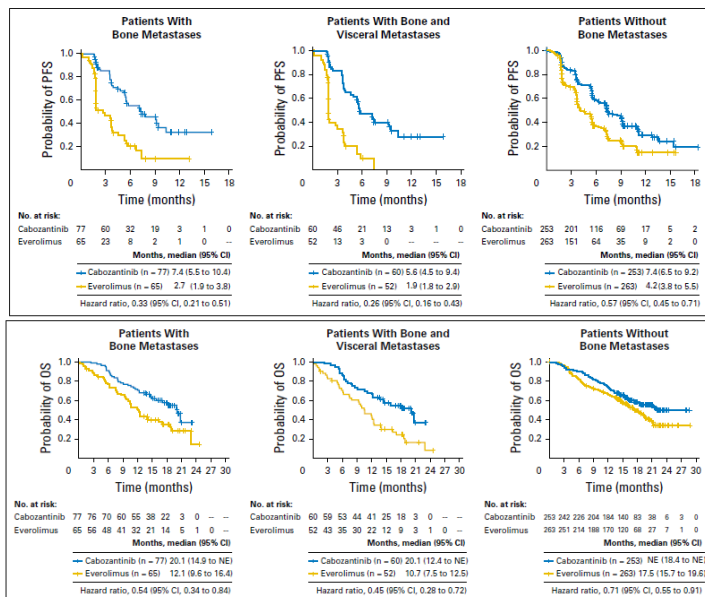


2) Studio in vivo³ ha descritto una significativa riduzione statisticamente significativa dei livelli circolanti di CTx e PINP dopo 3 mesi di terapia con cabozantinib in pazienti affetti da mRCC.

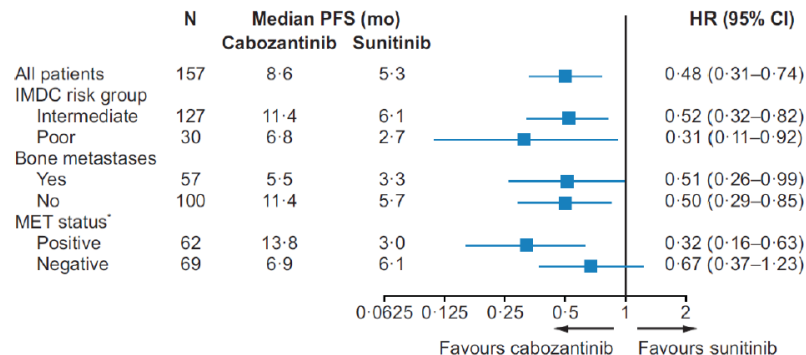




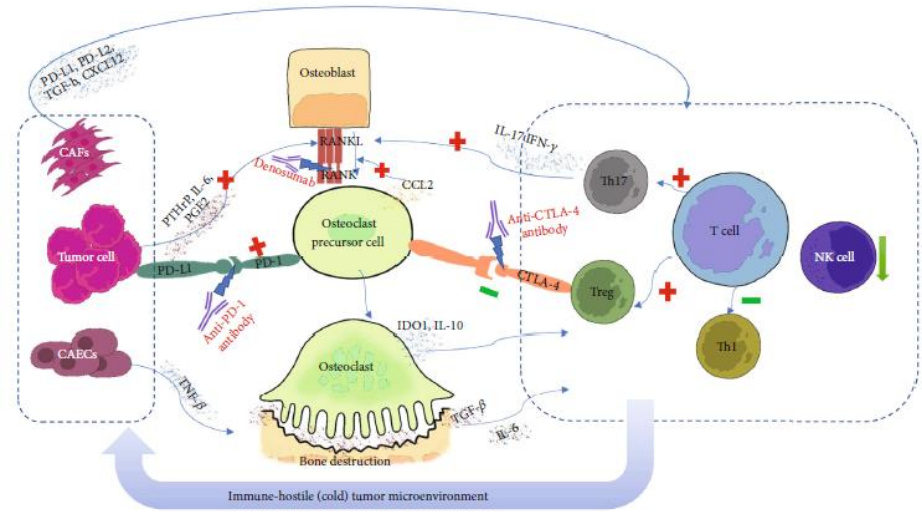
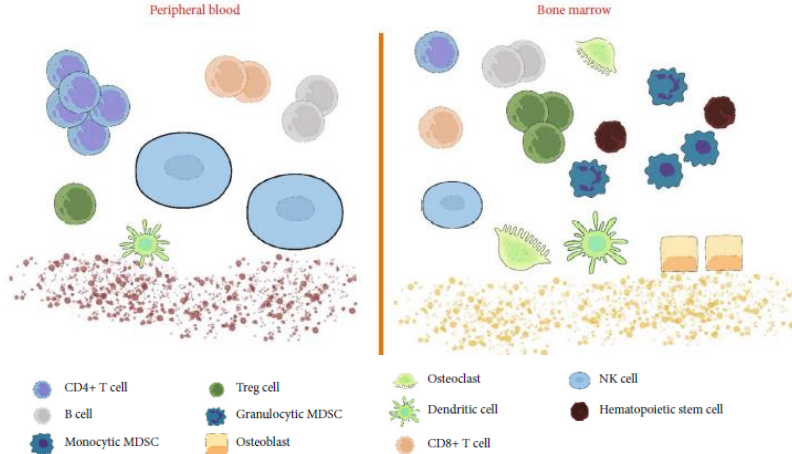
Analisi di sottogruppo **studio METEOR**: mOS 20.1 vs 12.1 mesi (HR 0.54 [95% CI, 0.34 to 0.84]) e mPFS 7.4 vs 2.7 mesi (HR 0.33 [95% CI, 0.21 to 0.51]).



Analisi di sottogruppo **studio CABOSUN**: mOS 26.6 vs 21.2 mesi (HR 0.54 [95% CI, 0.34 to 0.84]) e mPFS 8.6 vs 5.3 mesi (HR 0.48 [95% CI, 0.31 to 0.74]).



Microambiente e immuno-checkpoints



- La popolazione cellulare del midollo osseo è costituita in larga parte da Treg e MDSCs e in minor misura da cellule effettrici del sistema immunitario (CD4+ T, CD8+ T, NK)
- **Microambiente immunosoppressivo** → **proliferazione tumorale**

- Le cellule tumorali secernono PTHrP e PGE2 → attivazione della pathway di RANKL → **maturazione e attivazione degli osteoclasti** → attivazione **pathway PD-1** via CCL2
- Gli osteoclasti secernono IDO-1 e IL-10 → **immunosoppressione** → **proliferazione tumorale**
- **Osteolisi** → incremento livelli di IL-6 e TGF-β → **immunosoppressione** → differenziazione cellule T in Treg e Th17 → **microambiente "freddo"** → **proliferazione tumorale**
- Th17 secernono IL-17 e IFN-γ → **maturazione e attivazione degli osteoclasti**
- Treg inibiscono la maturazione dei precursori degli osteoclasti attraverso **pathway CTLA-4**

Liu C. et al. J Immunol Res 2021

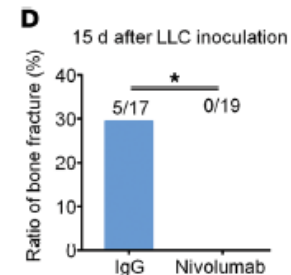
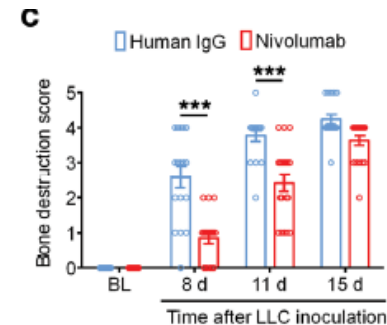
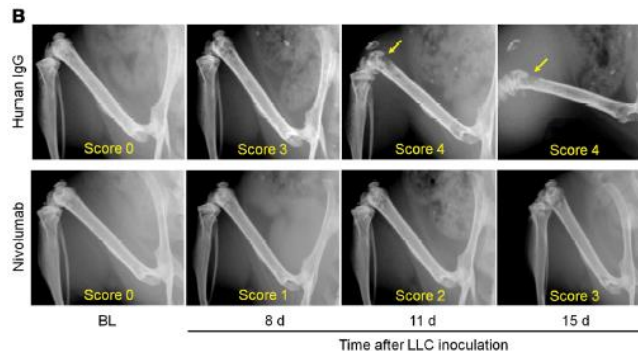
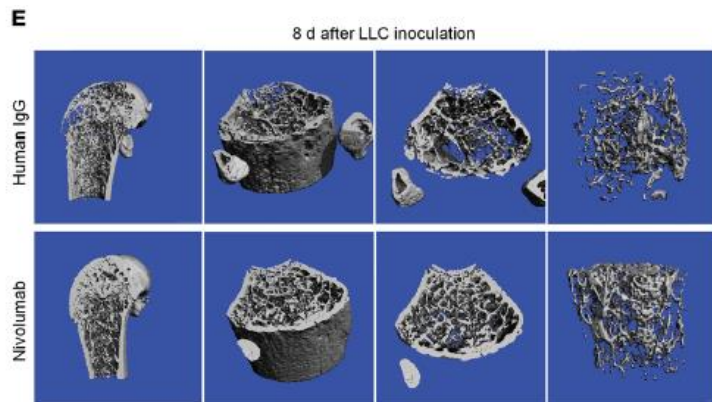


ICIs

Nivolumab

Uno studio in vivo su topi WT e PD1^{-/-} ha dimostrato che la somministrazione di nivolumab:

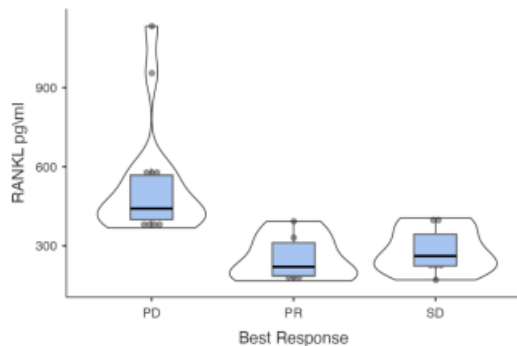
- ha attenuato significativamente il riassorbimento osseo rispetto al IgG4 umana, portando anche ad un incremento di volume e densità ossei valutati alla TC
- ha inibito la differenziazione di osteoclasti TRAP+
- ha consentito di ottenere un significativo sollievo dal dolore osseo



ICIs

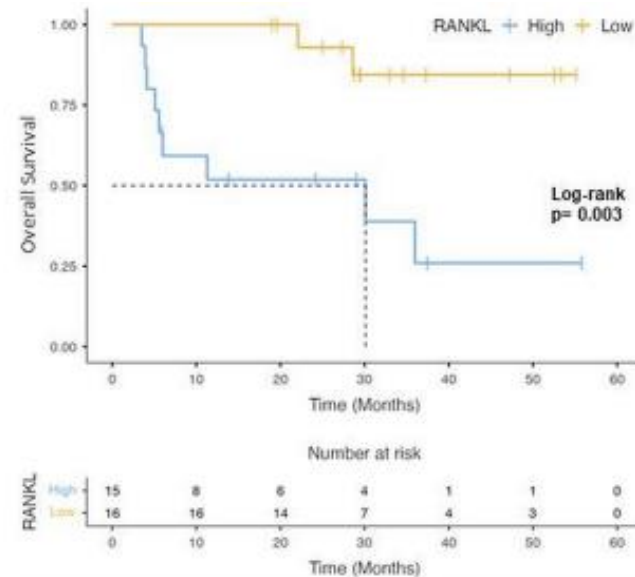
Nivolumab

Un lavoro di recente pubblicazione, ha dimostrato una correlazione tra livelli plasmatici di RANKL e risposta a nivolumab in pazienti affetti da mRCC: RANKL overespresso nei pazienti non responders



	Best Response	N	Mean	SD	SE
RANKL pg/ml	PD	16	532	215.6	53.9
	PR	7	253	86.7	32.8
	SD	8	283	85.3	30.2

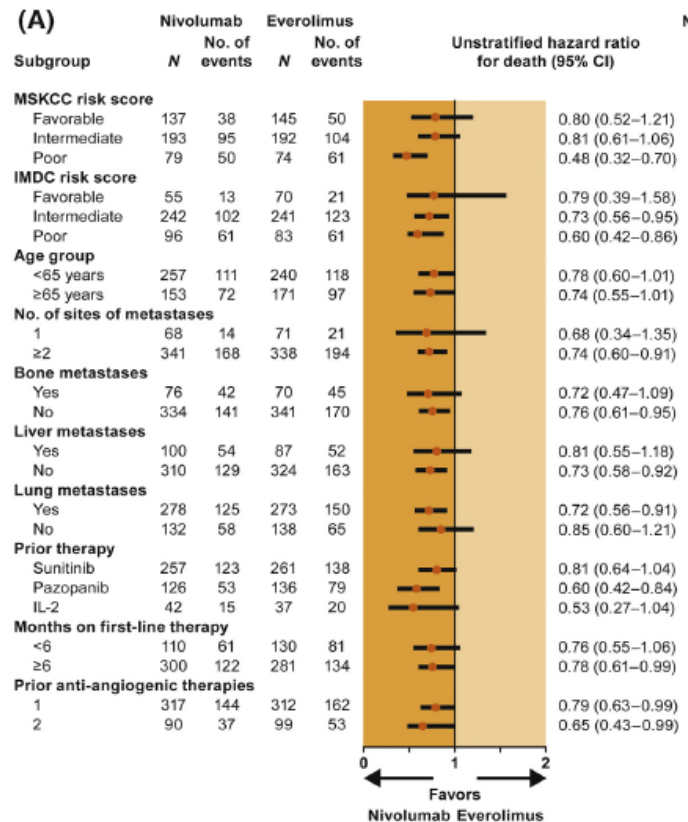
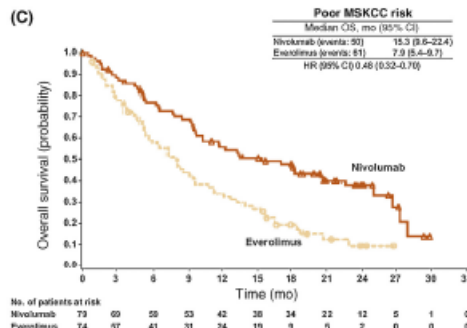
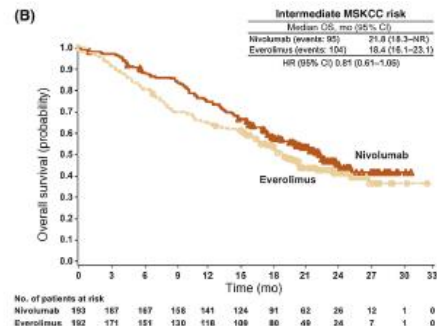
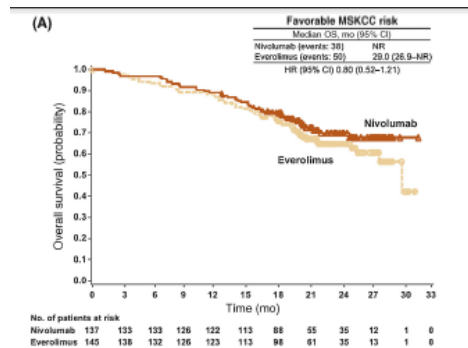
		PD	PR	SD
PD	Mean difference	—	279	248.3
	p-value	—	0.003	0.006
PR	Mean difference	—	—	-30.4
	p-value	—	—	0.935
SD	Mean difference	—	—	—
	p-value	—	—	—



ICIs

Nivolumab

Analisi di sottogruppo studio
CHECKMATE-025: mOS 18.5 (95% CI
10.2–NR) vs 13.8 mesi (95% CI 7.0–16.4)





Terapie di combinazione: Analisi di sottogruppo

Trial	% of patients with BM	HR (95%CI) vs. sunitinib (PFS)	HR (95%CI) vs. sunitinib (OS)
Checkmate-214 ^[9]	20.0%	NR	0.71 (0.47-1.08)
Javelin Renal 101 ^[10]	NR	NR	NR
KEYNOTE-426 ^[11]	23.8%	NR	NR
CHECKMATE-9ER ^[12]	24.1%	0.34 (0.22-0.55)	0.54 (0.32-0.92)
CLEAR ^[13]	23.9%	NR	NR

BM: Bone metastases; HR: hazard ratio; NR: not reported; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.





Take-home message

- Il carcinoma renale è un tumore raro con spiccata tendenza alla metastatizzazione a livello dell'osso
- Le metastasi ossee da RCC sono prevalentemente litiche e a sede multipla: SREs
- TKIs e ICIs sono efficaci nel trattamento dei pazienti affetti da mRCC, anche nei soggetti con metastasi ossea
- Gestione degli SREs: integrazione di terapia sistemica, bone-targeted, chirurgia e radioterapia
- Complesso interplay tra sistema immunitario, nicchia osteogenica e cellule tumorali
- Biomarcatori...

Grazie

