

12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

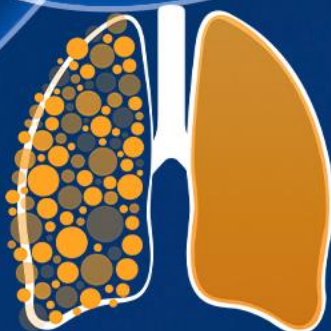
CÂNCER DE PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS MÉDICOS



12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

CÂNCER DE
PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

A importância da microbiota para pacientes oncológicos em imunoterapia

Ilanna Marques

Doutora em Gastroenterologia - Faculdade de Medicina da USP

Graduada e mestre em Nutrição - UFRN

Residência em Nutrição Clínica – HC UFPE

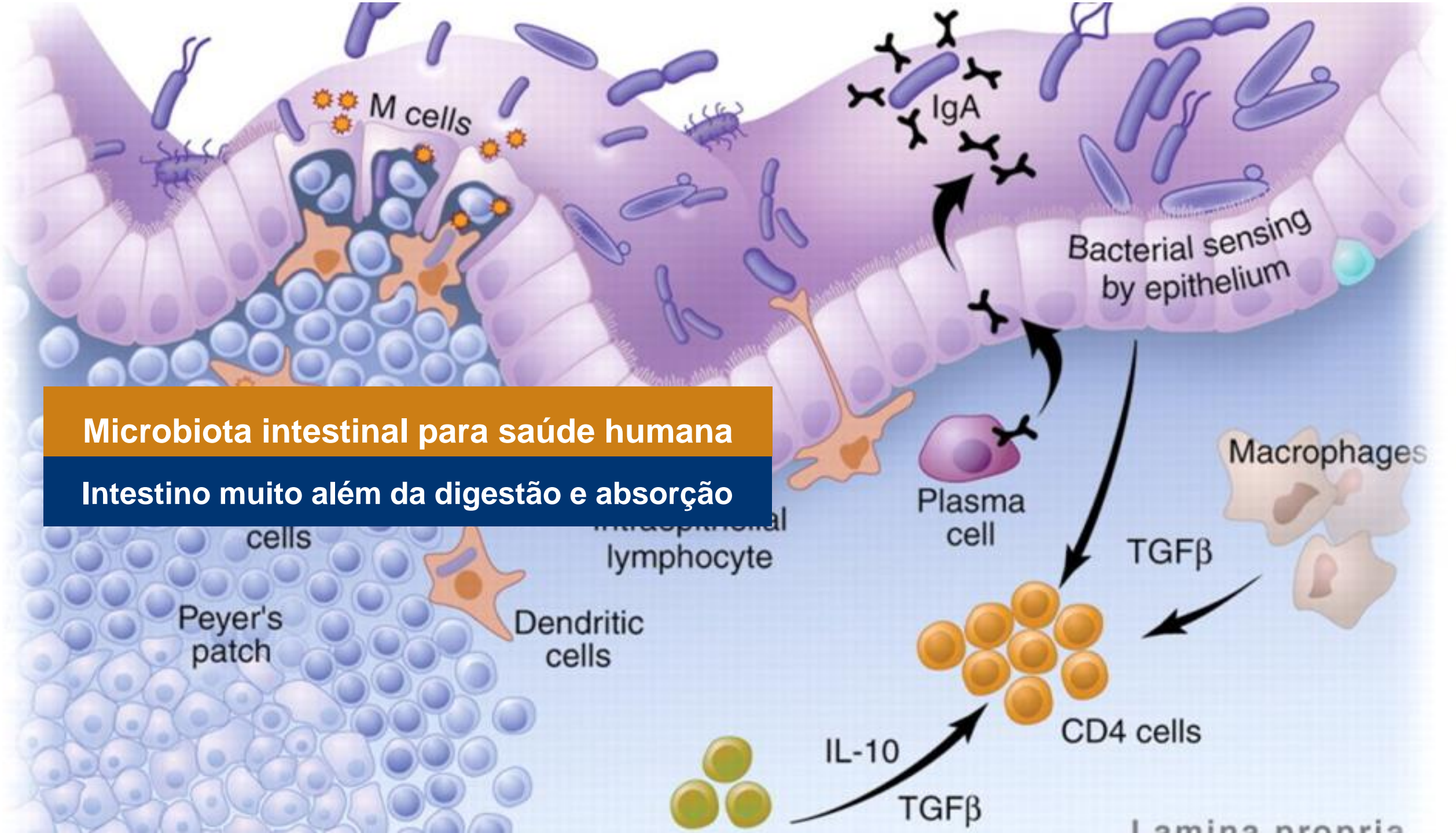
Pesquisadora – LIM 35 FMUSP

Consultora Científica - Biomagenetics

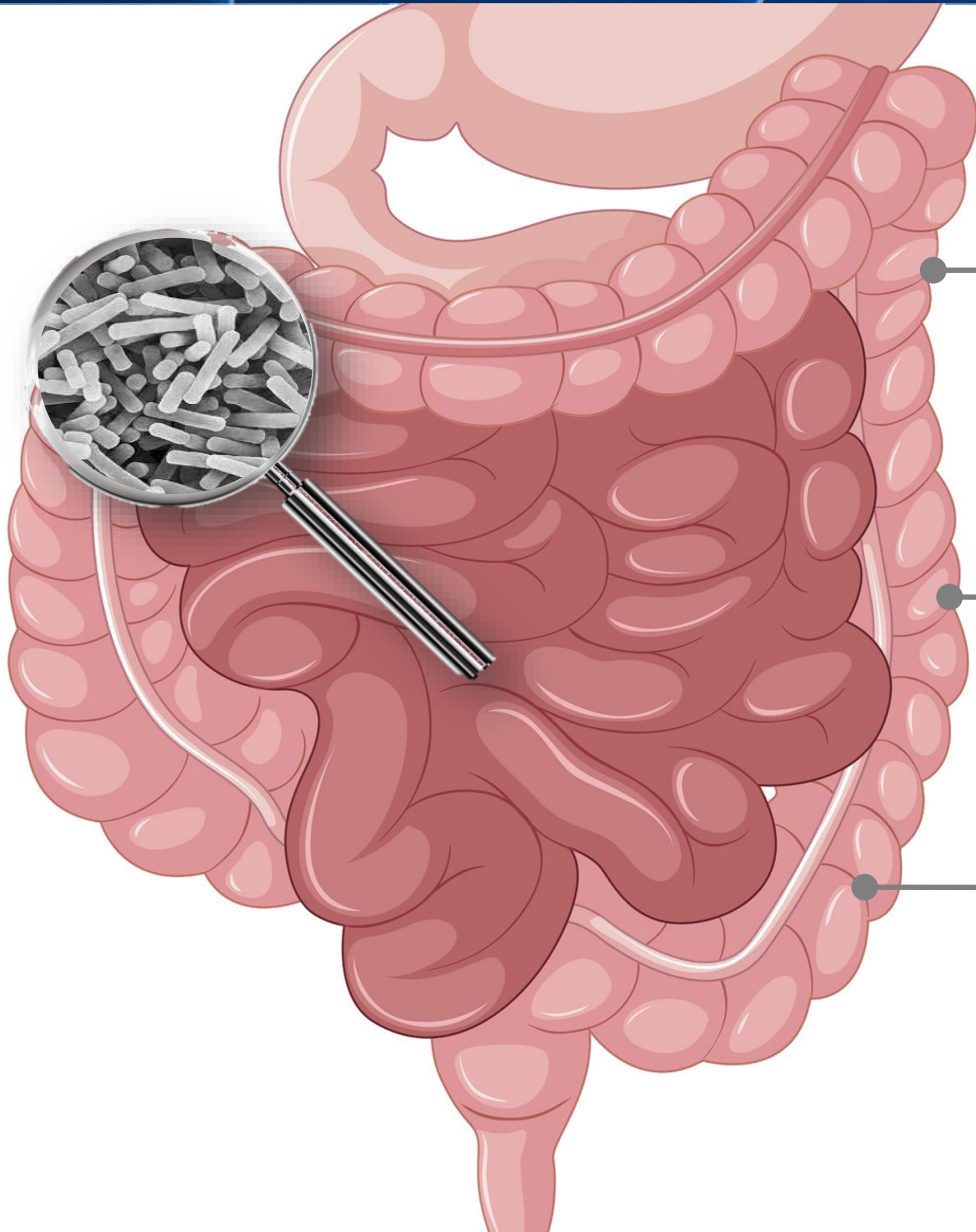
GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO



Microbiota intestinal para saúde humana
Intestino muito além da digestão e absorção



Microbiota intestinal

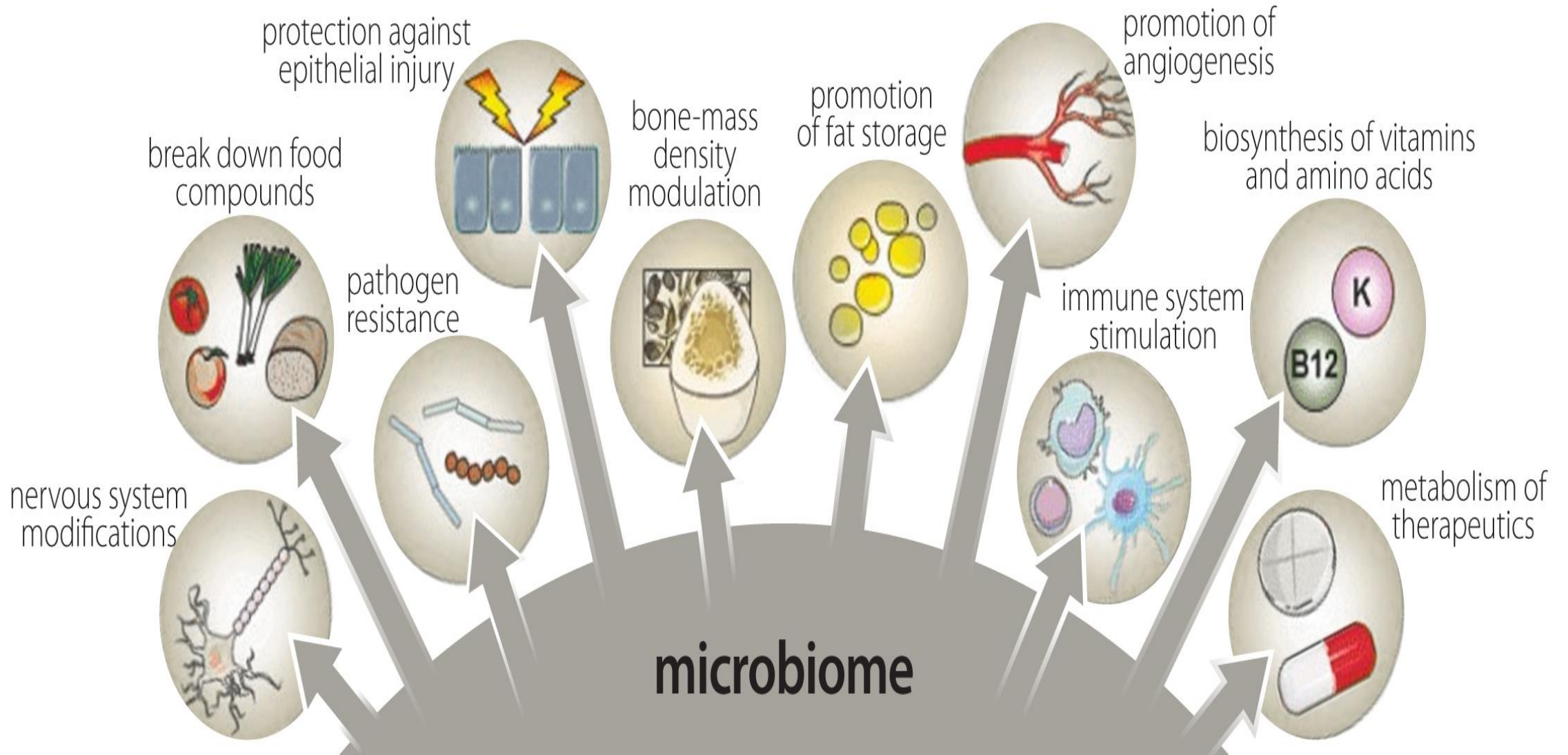


Vasta comunidade de microrganismos que coloniza o trato gastrointestinal.

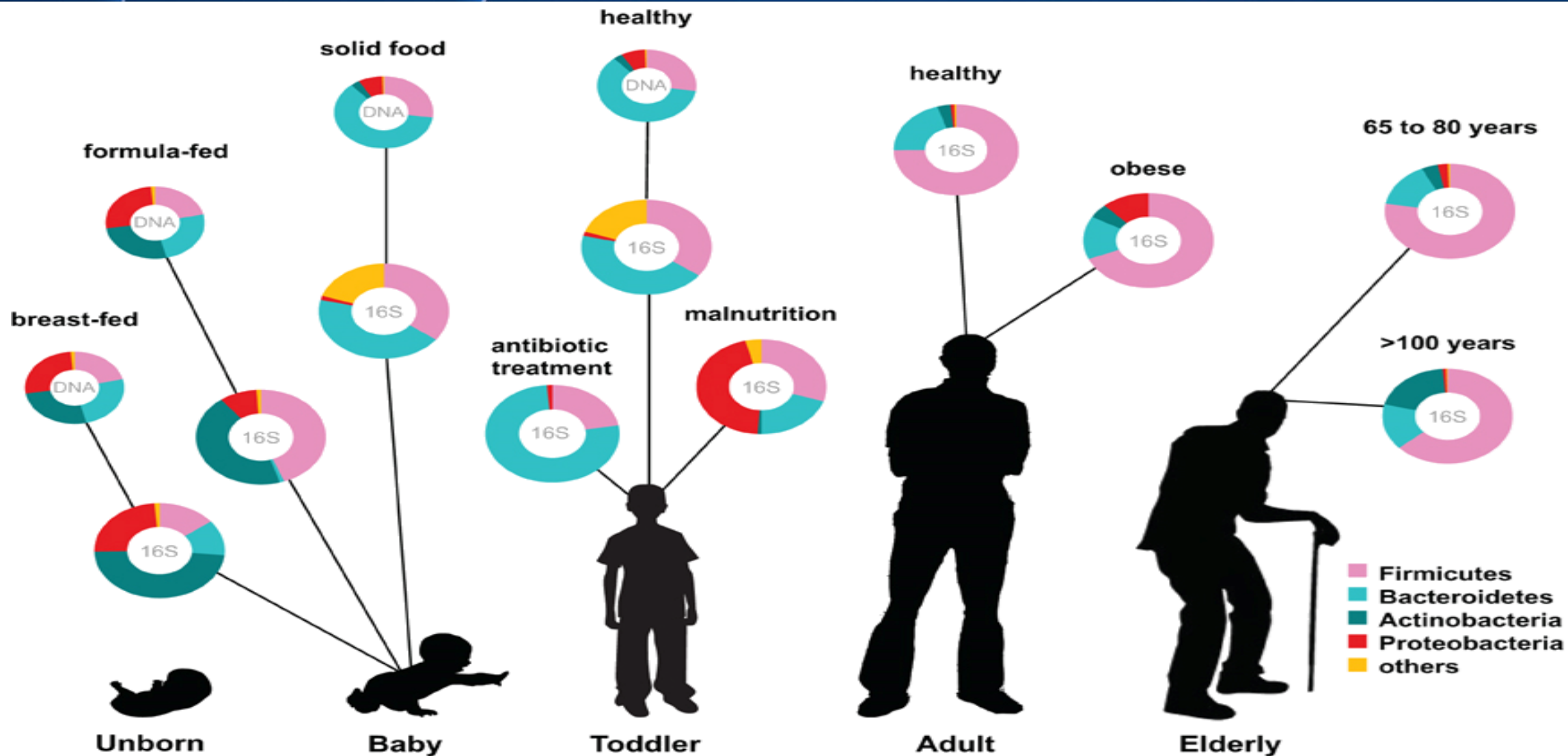
Formação nos primeiros anos de vida.

Em equilíbrio, entrega inúmeros benefícios ao hospedeiro.

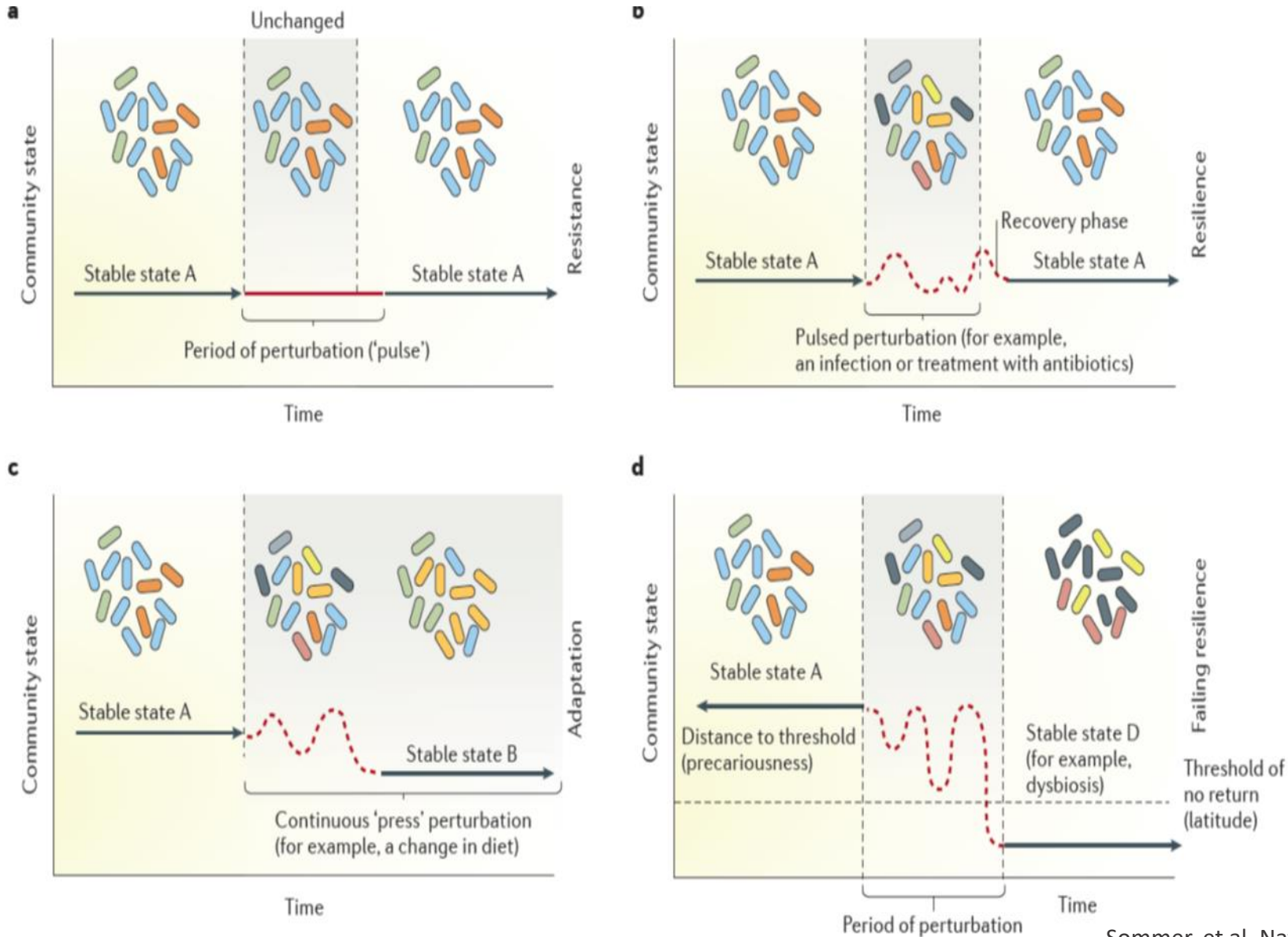
Qual a importância da microbiota?



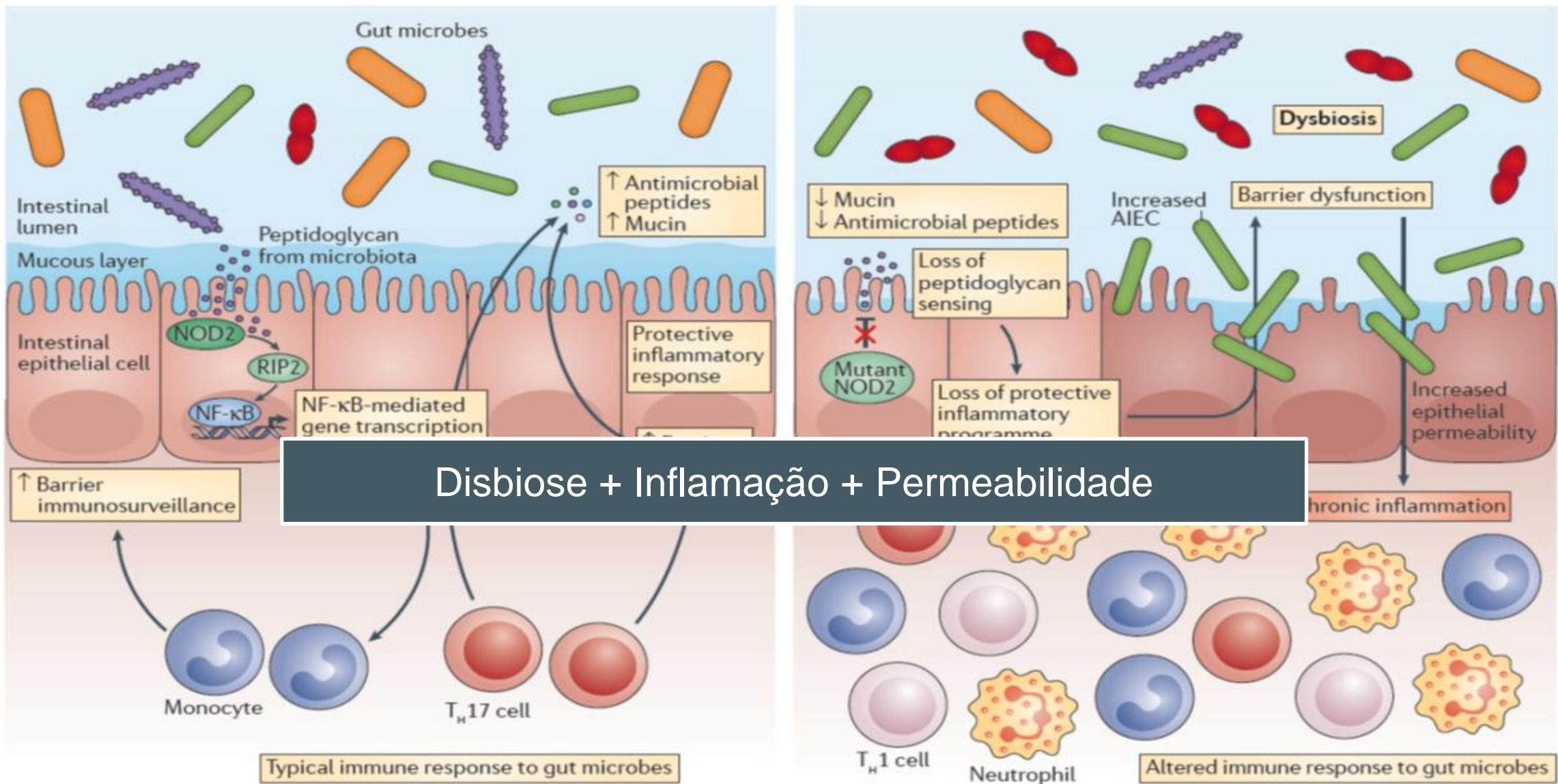
Microbiota nos ciclos de vida



Plasticidade e resiliência da microbiota



Disbiose e condições de doenças

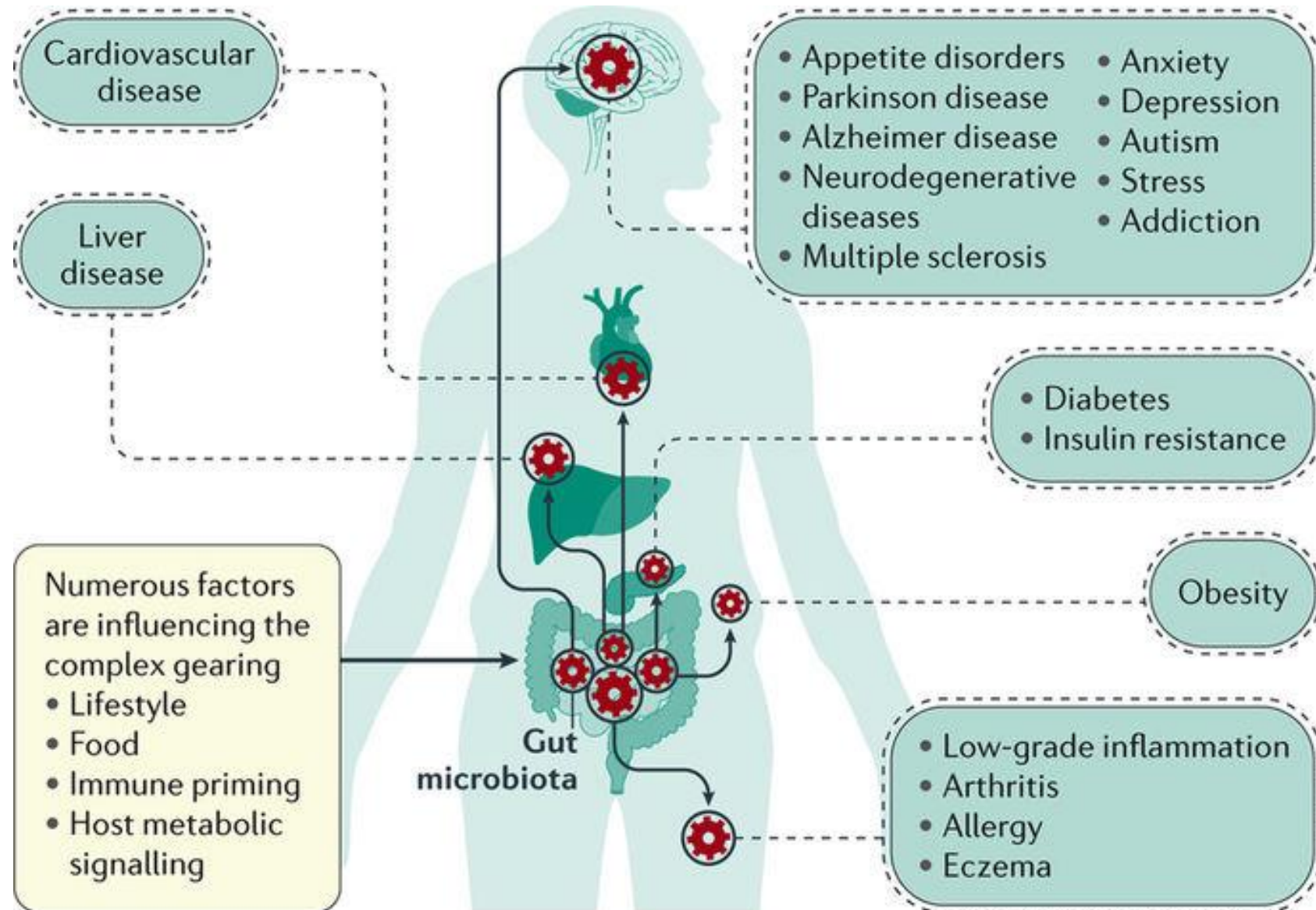


Disbiose e condições de doenças

Gut microbiota — at the intersection of everything?

Patrice D. Cani

Over the past decade, numerous studies have found an association between the gut microbiota composition and many diseases. However, is it reality? Or is the truth hidden in the shadow of several thousand publications a year with inflated expectations in almost any disease?

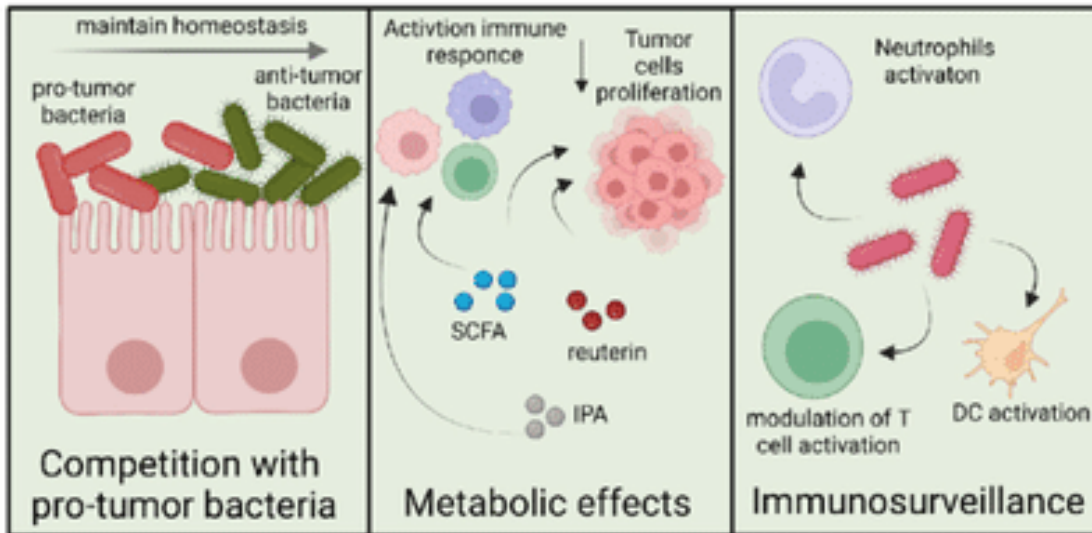


Microbiota intestinal e câncer

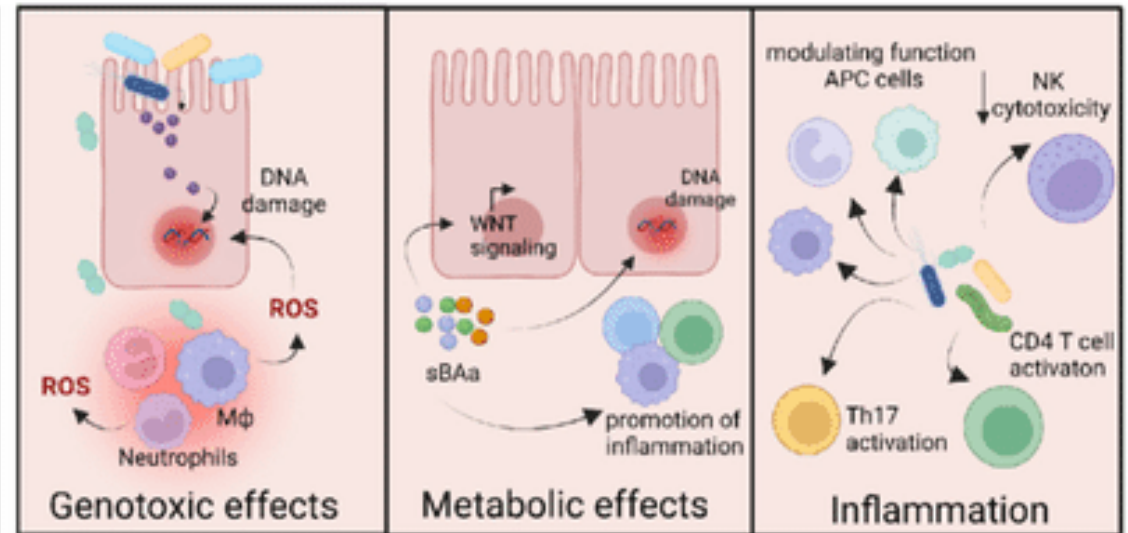
Supressora de tumor

Oncogênica

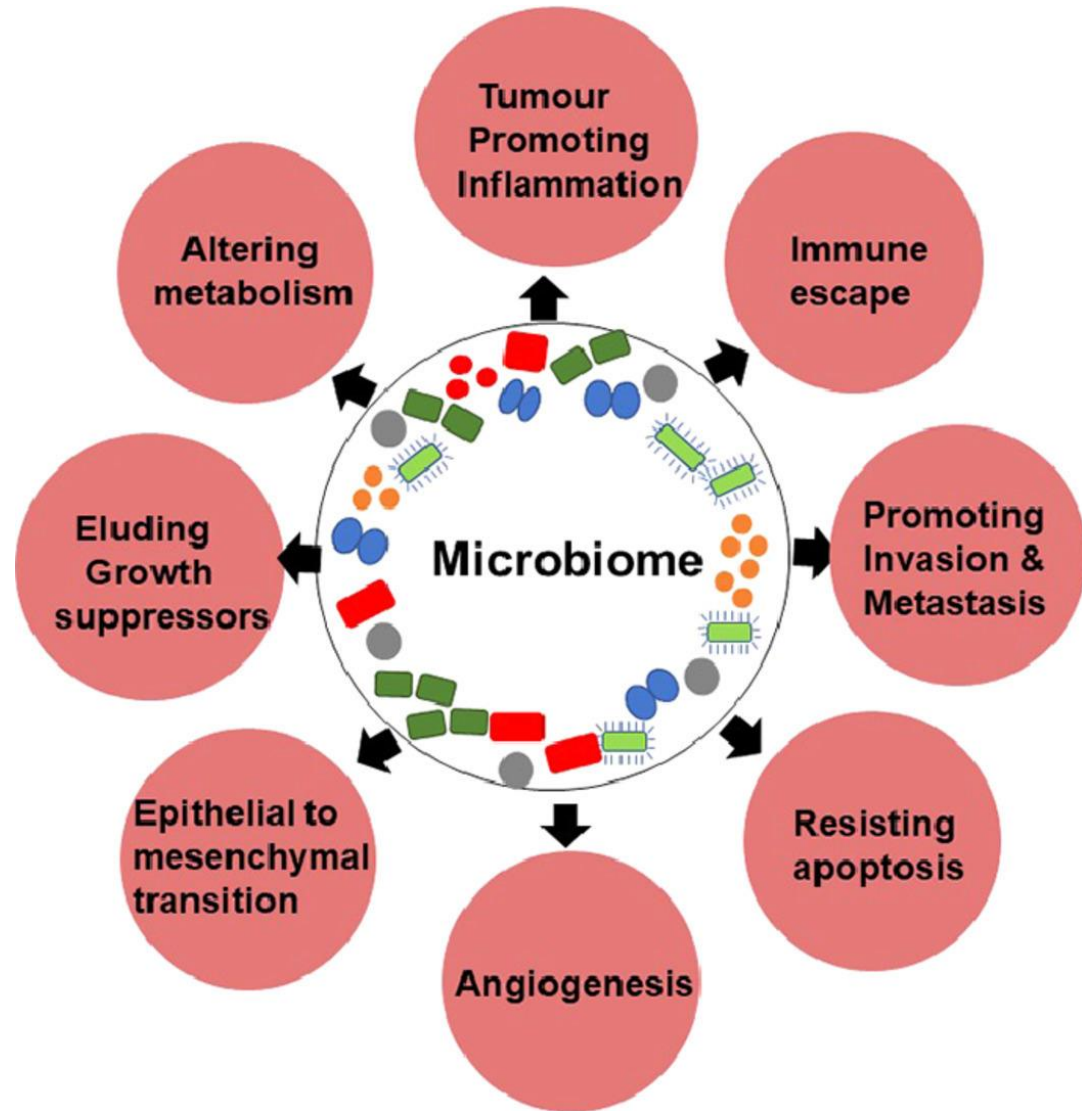
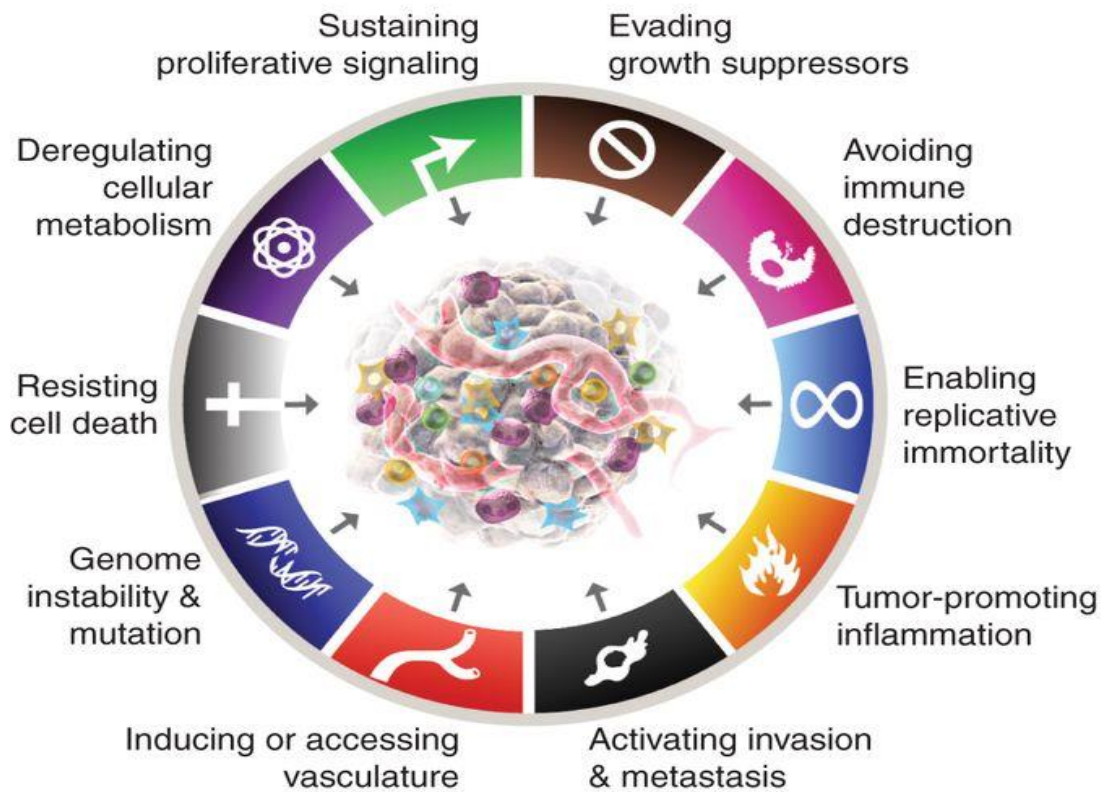
Anti-tumorigenic effects



Pro-tumorigenic effects

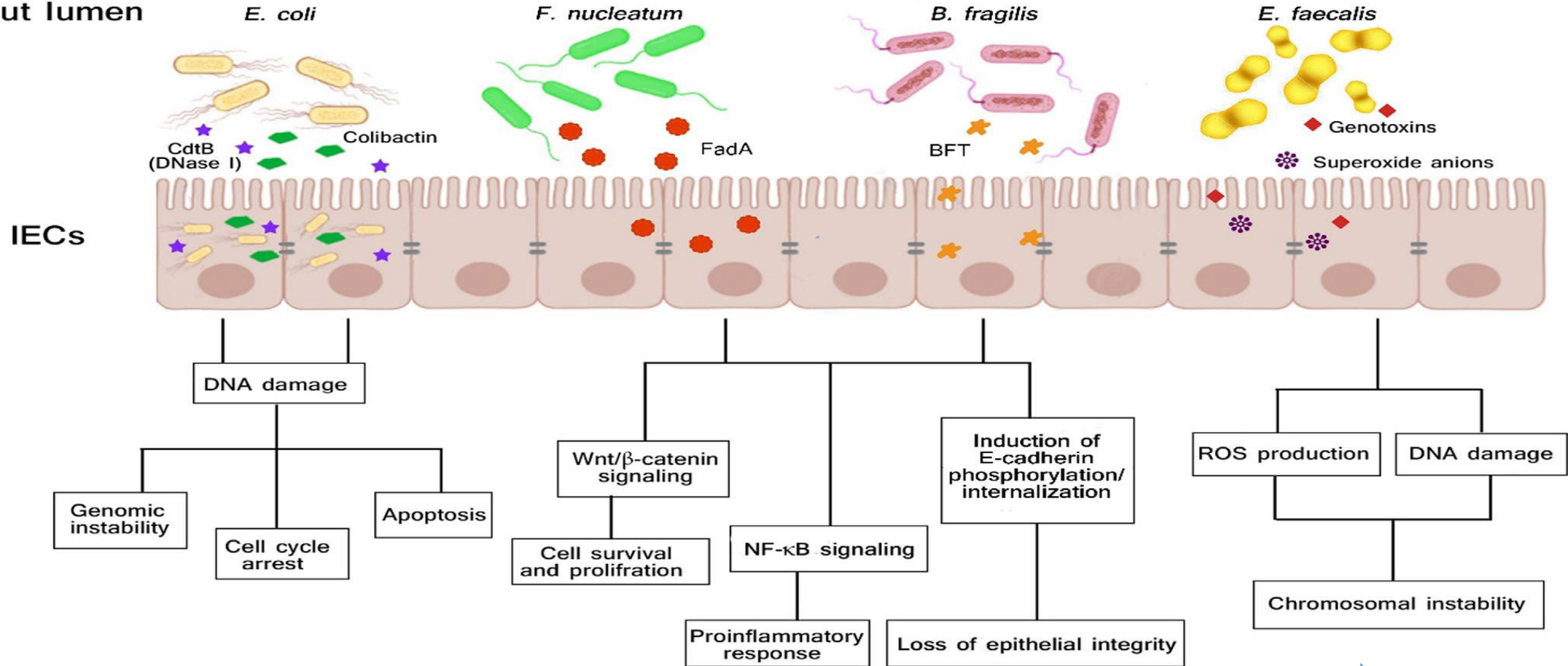


Disbiose e câncer



Microbiota e câncer

Gut lumen

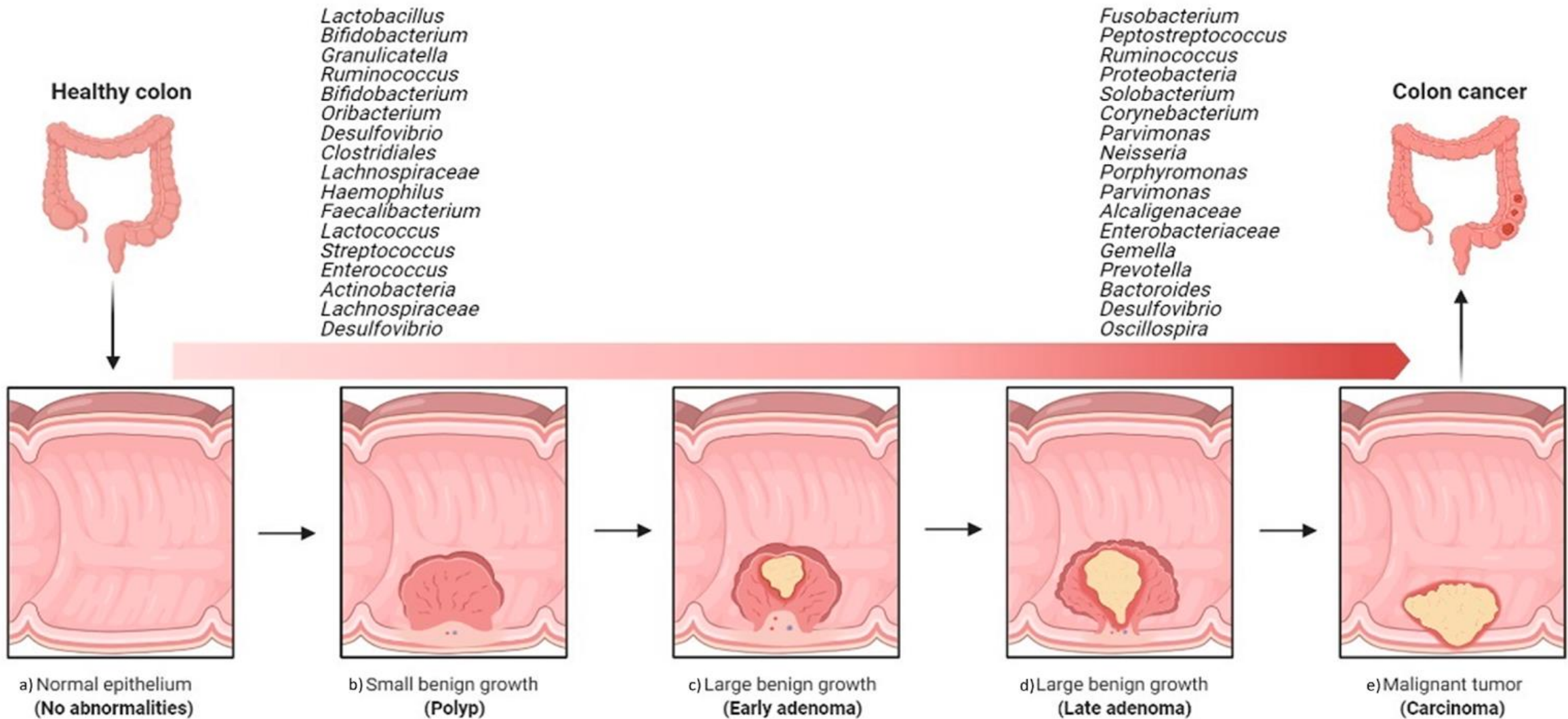


Oncogênese

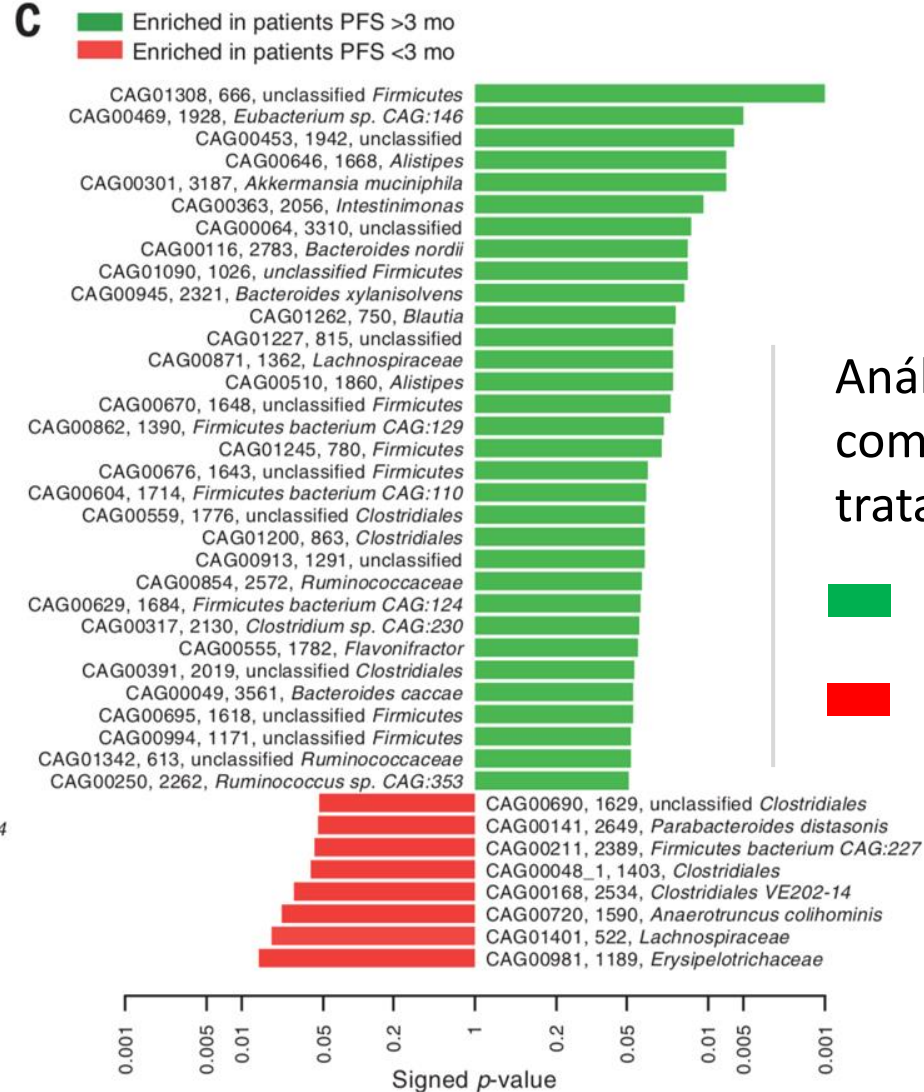
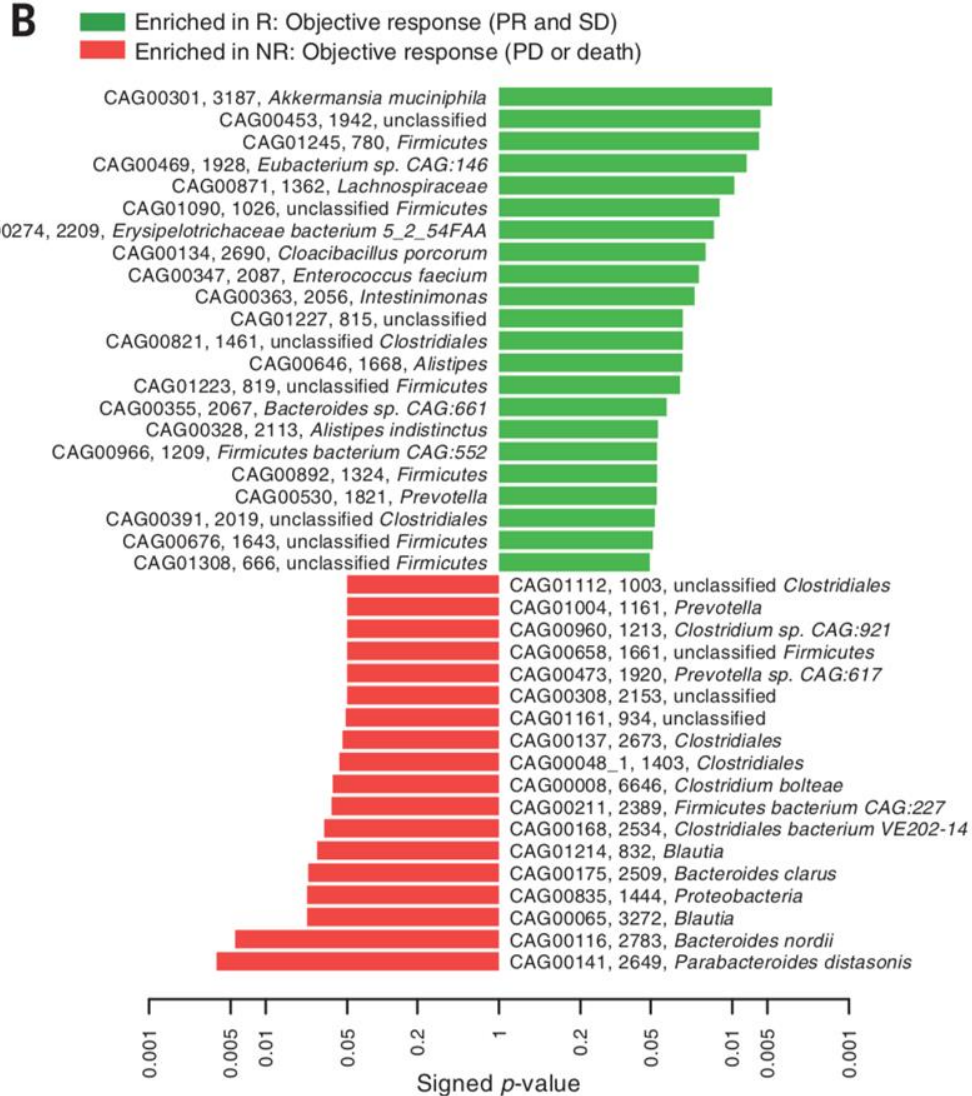
Progressão

Migração

Microbiota intestinal e câncer



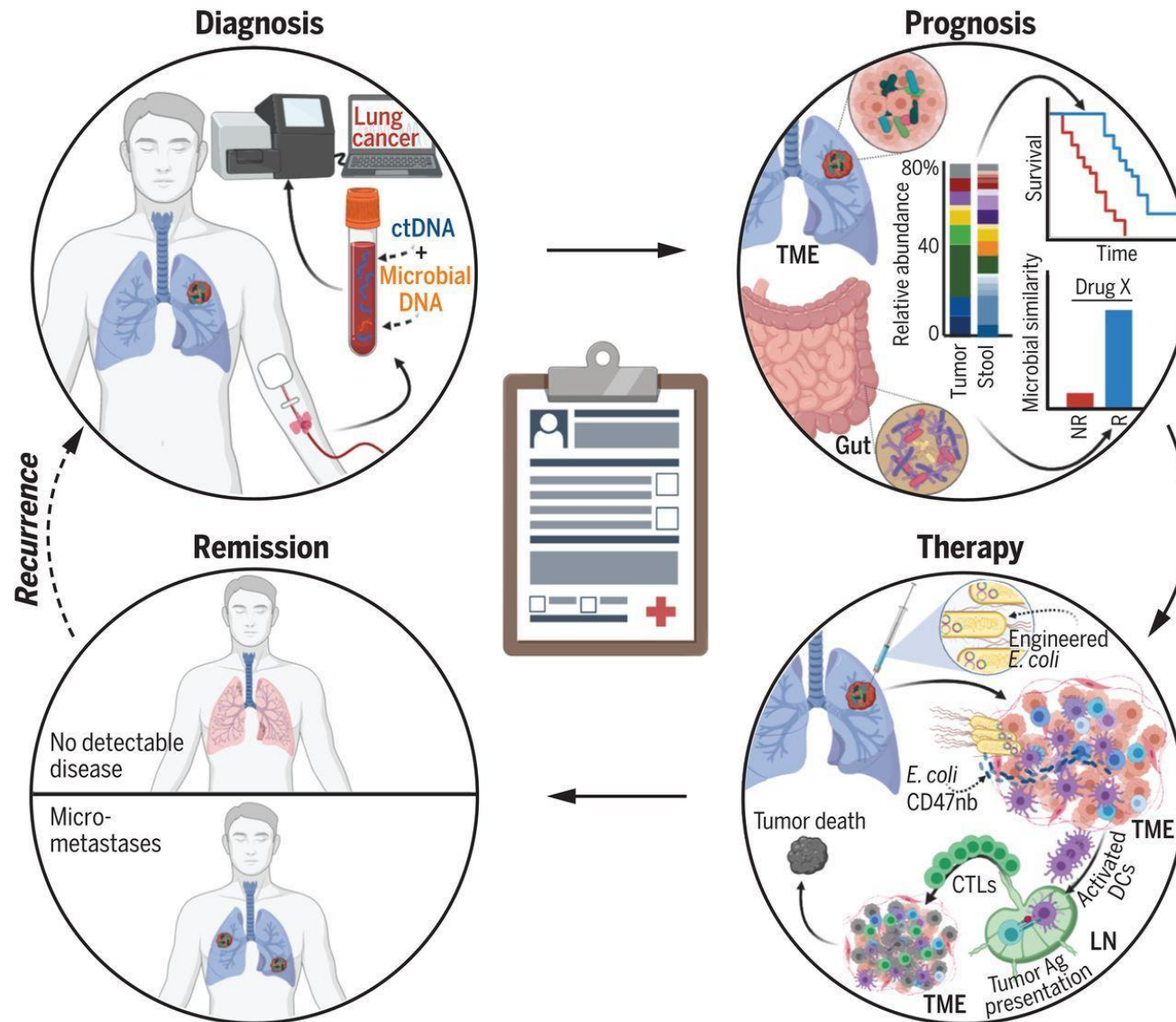
Microbiota intestinal e câncer de pulmão



Análise da microbiota como preditora ao tratamento:

■ Respondedores
■ Não respondedores

Como a microbiota intestinal se relaciona com o tratamento oncológico?

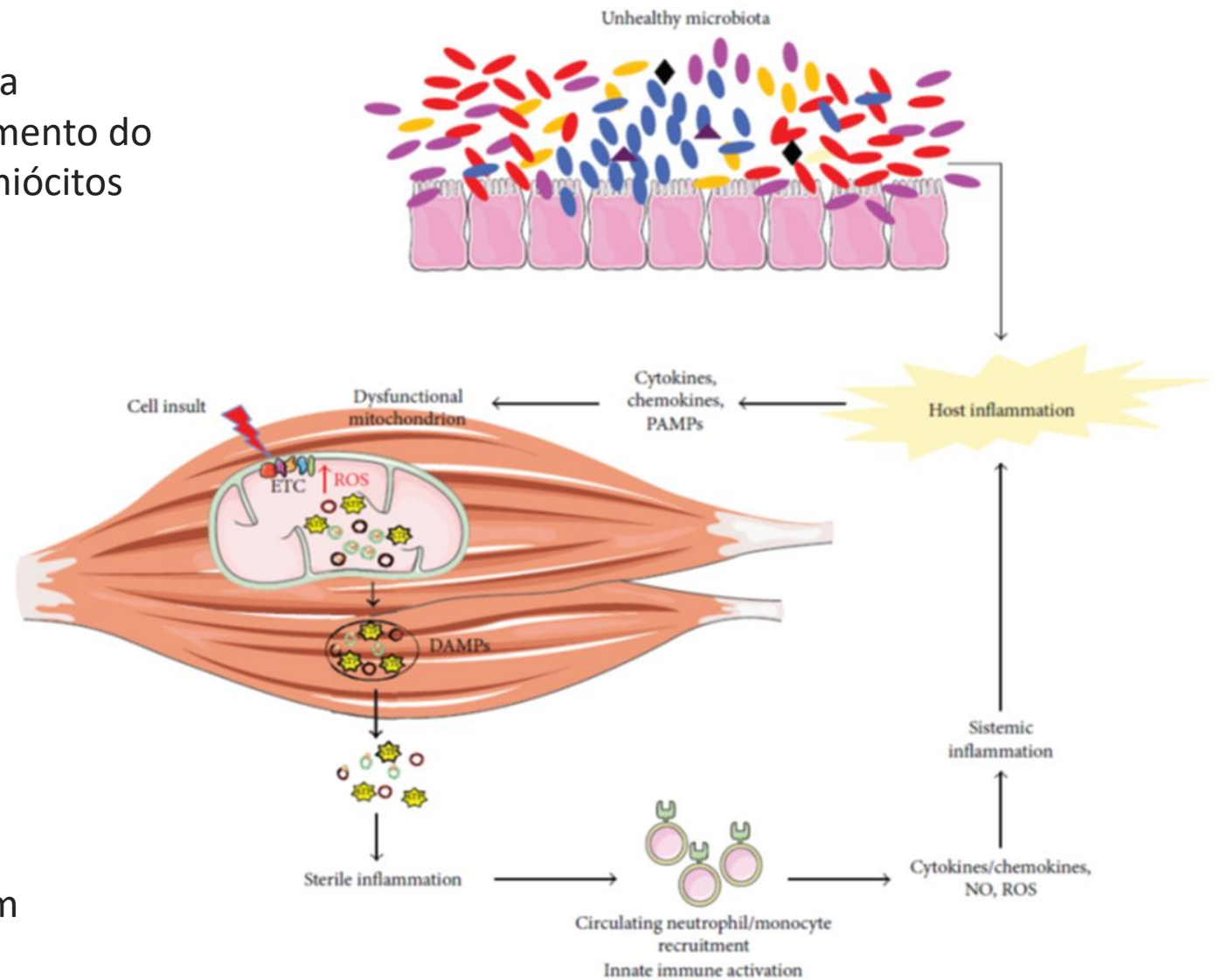


Microbiota e sarcopenia no câncer

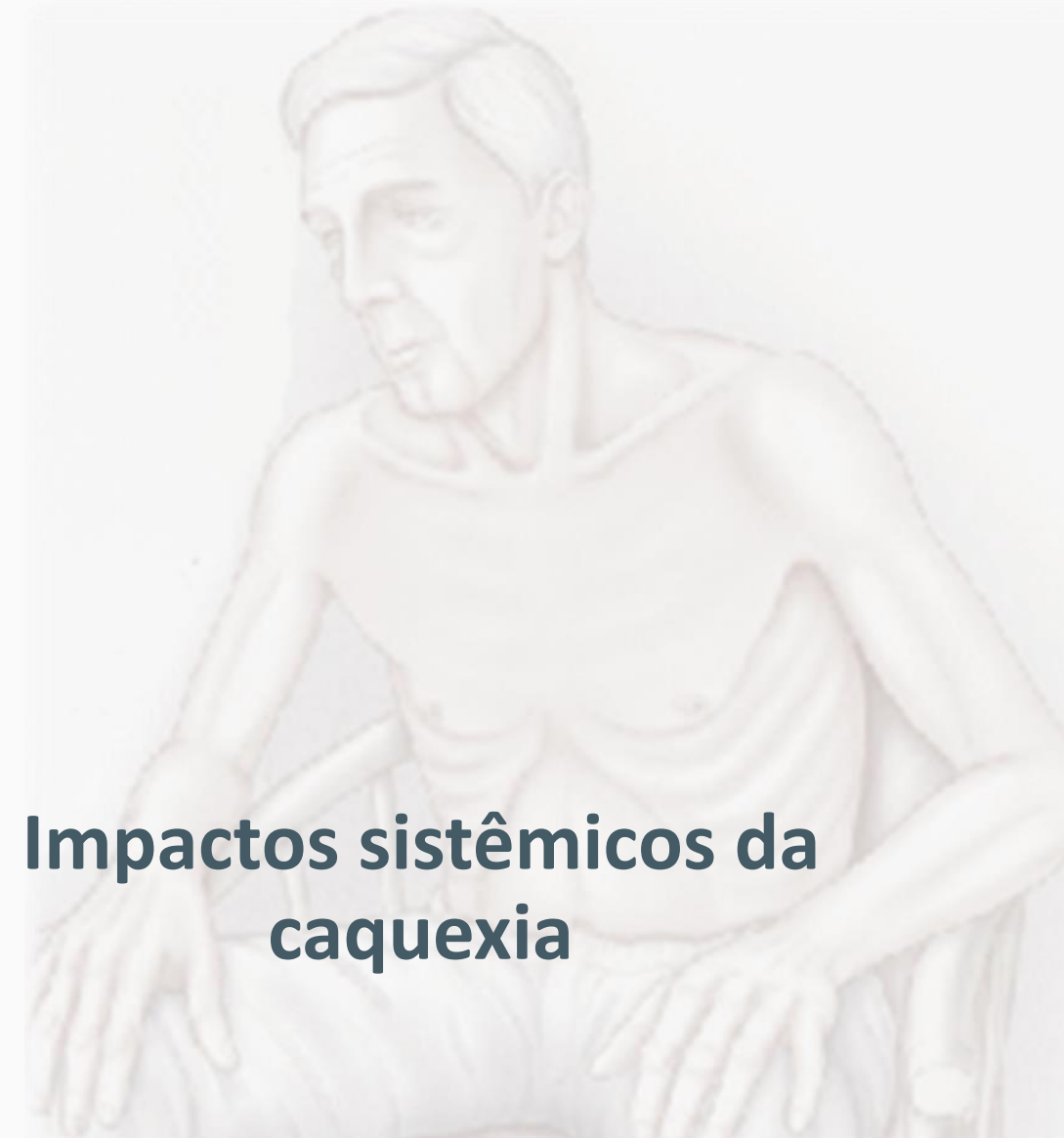
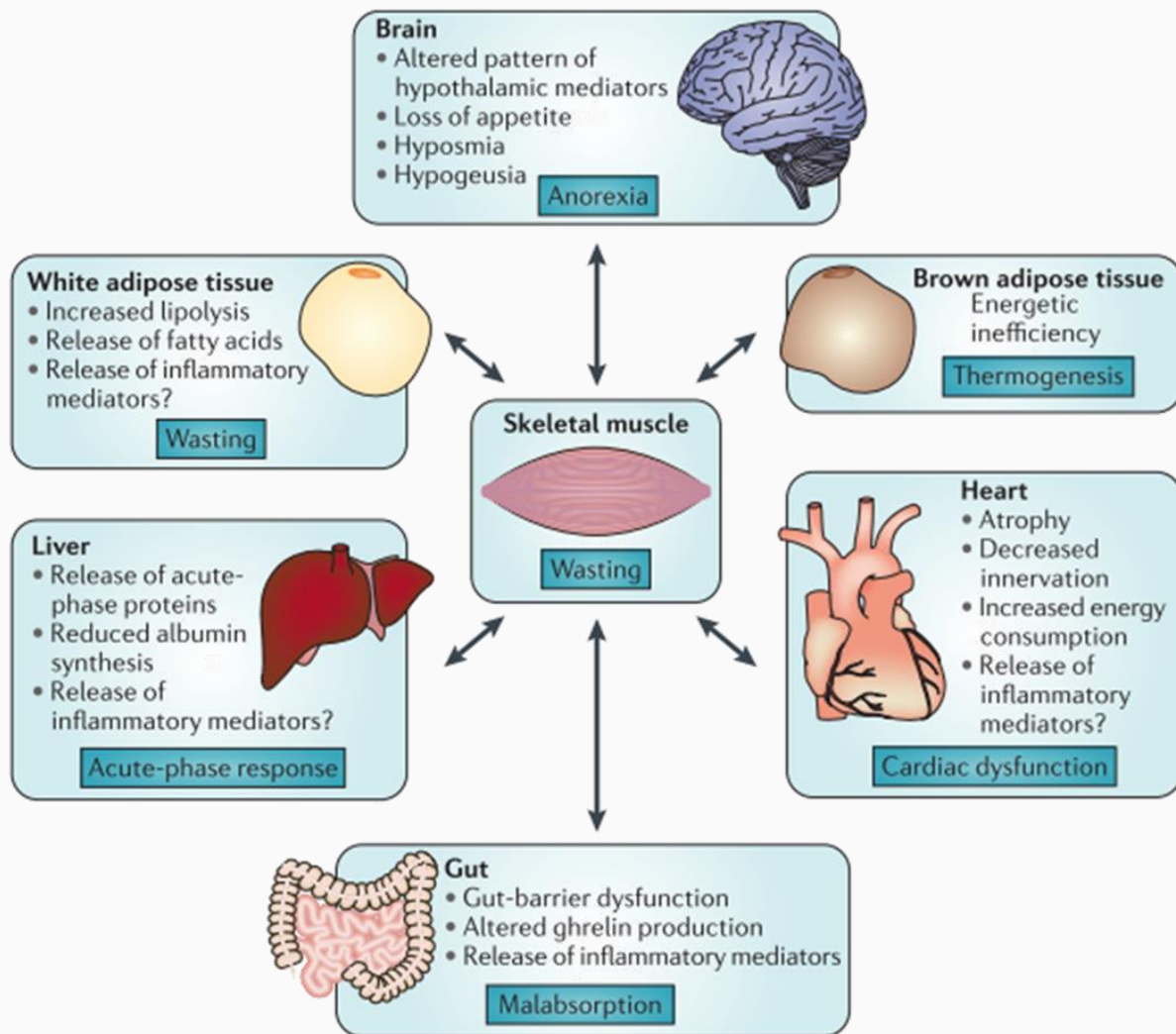
Microbiota intestinal desequilibrada contribui para a inflamação e comprometimento do controle da qualidade mitocondrial nos miócitos

Liberação de padrões moleculares associados a danos mitocondriais (DAMPs)

Recrutamento subsequente de macrófagos locais podem manter um ambiente inflamatório persistente, com resposta sistêmica



Microbiota e caquexia no câncer



**Impactos sistêmicos da
caquexia**

Ilanna Marques Rocha, Danielle Cristina Fonseca,
Raquel Susana Matos Torrinhas and Dan Linetzky Waitzberg

Table 1. Clinical studies evaluating gut microbiota composition in patients with cancer cachexia

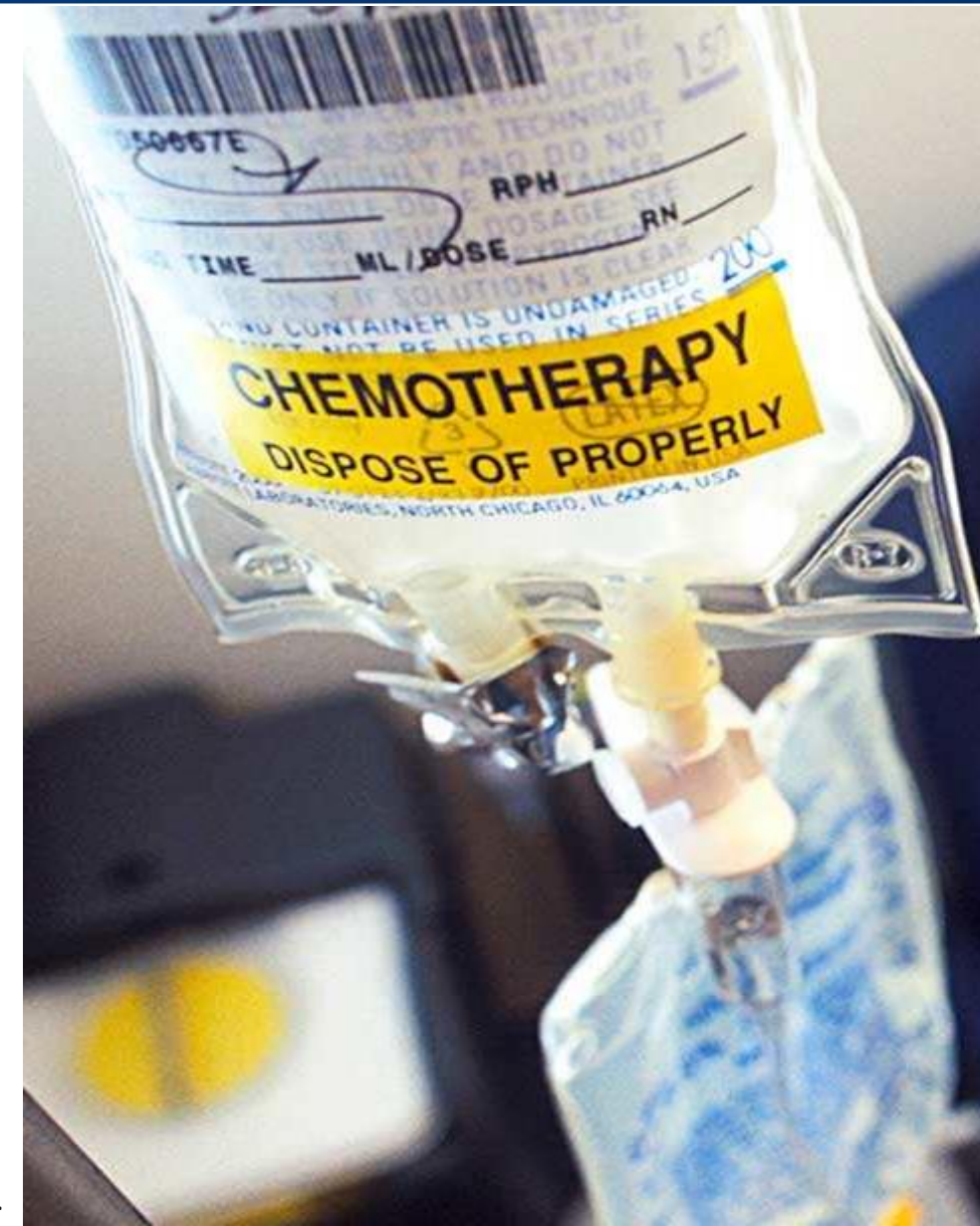
Author, year [reference]	Participants	Type of cancer	Main findings
Ubachs <i>et al.</i> , 2021 [17**]	107 patients 76 healthy controls	Pancreatic (n = 27; 66.7% cachectic) Breast (n = 52; 17.3% cachectic) Lung (n = 24; 20.8% cachectic) Ovarian (n = 4; 25% cachectic)]	Cachectic patients compared with noncachectic patients and healthy controls: No significant difference in richness and diversity <i>Proteobacteria</i> phylum, <i>Enterobacteriaceae</i> family and <i>Veillonella</i> genus significantly enriched in cachectic patients. <i>Megamonas</i> and <i>Peptococcus</i> genera were decreased in cachectic patients
Ni <i>et al.</i> , 2021 [25]	31 patients	Lung cancer (38.7% cachectic)	Cachectic patients compared with noncachectic patients: No significant difference in richness and alpha-diversity, but significant difference in beta-diversity between cachectic and noncachectic patients. <i>Klebsiella oxytoca</i> species enriched in cachectic patients. <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , and <i>Lactobacillus ruminis</i> species decreased in cachectic patients.
Hakozaki <i>et al.</i> , 2022 [26**]	113 patients	Advanced nonsmall-cell lung cancer (50.4% cachectic)	Cachectic patients compared with noncachectic patients: No significant difference in alpha-diversity <i>Escherichia-Shigella</i> genus enriched in cachectic patients. <i>Blautia</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium hallii</i> group, <i>Eubacterium ventriosum</i> group, and <i>Butyricoccus</i> underrepresented in cachectic patients.

Microbiota e tratamento quimioterápico

- A microbiota intestinal atua no metabolismo de quimioterápicos, influenciando a toxicidade e a eficácia.

β-glucuronidases produzidas por microrganismos regulam os níveis da forma bioativa do irinotecano dentro do lúmen intestinal e influenciam sua toxicidade;

Em conjunto, a microbiota e o sistema imunológico contribuem para a eficácia da oxaliplatina.



Microbiota e imunoterapia

- Dada a natureza interligada da microbiota e do sistema imunológico, é possível que **a microbiota influencie a responsividade de um hospedeiro à imunoterapia;**
- Os microrganismos podem induzir respostas imunossupressoras, contribuindo para **eficácia do tratamento.**



Cancer and the microbiota

WENDY S. GARRETT [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE • 3 Apr 2015 • Vol 348, Issue 6230 • pp. 80-86 • DOI: 10.1126/science.aaa4972

Imunoterapia
Cpg Oligonucleotídeo



Antibiótico via parenteral



Resposta
adequada à
imunoterapia

Tumor
subcutâneo

Antibiótico por via oral



Alteração na microbiota intestinal

Resposta
insatisfatória
à imunoterapia

Table 1 Clinical evidences that the key intestinal microbes are associated with the efficacy of cancer immunotherapy

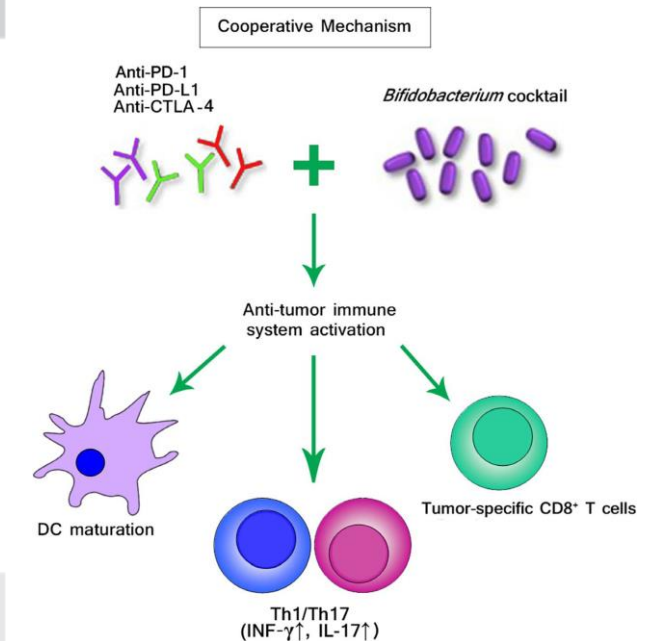
Antineoplastic treatment	Tumor	Relevant intestinal microbes	Publication date/reference
Anti-PD-L1 mAbs	Melanoma	<i>Bifidobacterium</i>	2015/[17]
Anti-CTLA-4 mAbs (ipilimumab)	Melanoma	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	2015/[34]
Anti-CTLA-4 (ipilimumab) and/or anti-PD-1 (nivolumab) mAbs	Melanoma	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Dorea formicigenerans</i>	2017/[35]
Anti-CTLA-4 (ipilimumab) and/or Anti-PD-1 (nivolumab), or PD-1 (pembrolizumab) mAbs	Melanoma	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides thetaiotamicron</i> , <i>Holdemania filiformis</i> , <i>Dorea formicogenerans</i> , <i>Bacteroides caccae</i>	2017/[36]
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 mAbs	Non-small cell lung cancer/renal cell carcinoma/urothelial carcinoma	<i>Akkermansia muciniphila</i>	2018/[37]
Anti-PD-1 or anti-CTLA-4 mAbs	Melanoma	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	2018/[38]
Anti-PD-1 (pembrolizumab) mAbs	Melanoma	<i>Ruminococcaceae</i>	2018/[39]

mAbs monoclonal antibodies

Microbiota intestinal e eficácia da imunoterapia

TABLE 2 Microbial species and viral agents that are positively and negatively associated with PD-1 and PD-L1 blockade immunotherapy

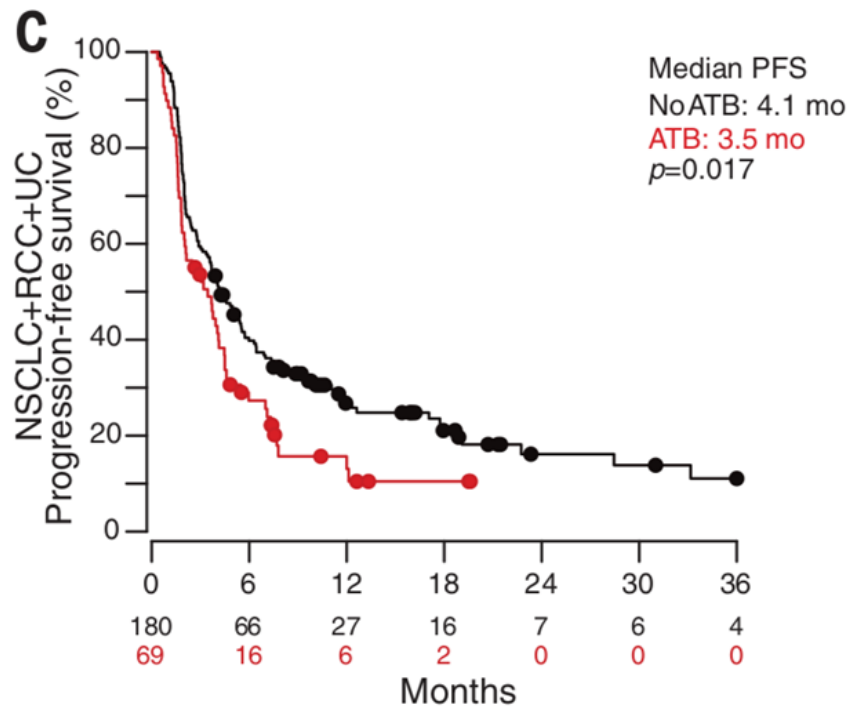
Microbiota	Main effects on immunity	Potential effect on immunotherapy	Ref.
Beneficial microbiota	Enhanced the antitumor efficacy of PD-L1 blockade, enhancement of DC maturation, improving activity of the tumor-specific CD8 ⁺ T cells, increased IFN- γ production	Effective	90,107
<i>Bifidobacterium</i>			
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	Increased the efficacy of anti-CTLA-4 therapy by inducing Th1 response and promoting DC maturation, an increase in CD8 ⁺ T cells and a decrease in Tregs in the tumor environment	Effective	93
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Enhanced the infiltration of immune cells in tumor site, as CCR9 ⁺ CXCR3 ⁺ CD4 ⁺ T cells were recruited to the tumor microenvironment and the ratio of CD4 ⁺ T cells to CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ T cells (Tregs) was enhanced	Effective	69
<i>Enterococcus hirae</i>	Enhanced IL-12 secretion by DCs	Effective	110
Harmful microbiota	Increased host PD-1 and PD-L1 expression, higher level of pro-inflammatory cytokines (TNF- α), suppressed the proliferation of CD4 ⁺ T cells, the inhibitory effect can be blocked using antibodies PD-L1	Ineffective	111
<i>Helicobacter pylori</i>			
HBV, HCV, HPV, EBV	Established chronic infections in humans and increased host PD-1 or PD-L1 expression	Ineffective	6



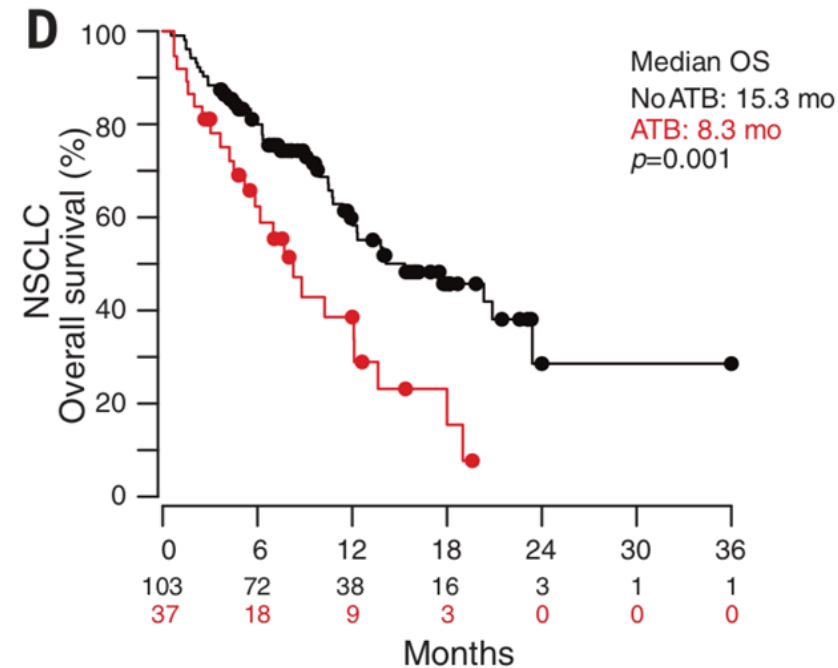
Microbiota e imunoterapia em câncer de pulmão

CANCER IMMUNOTHERAPY

Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors

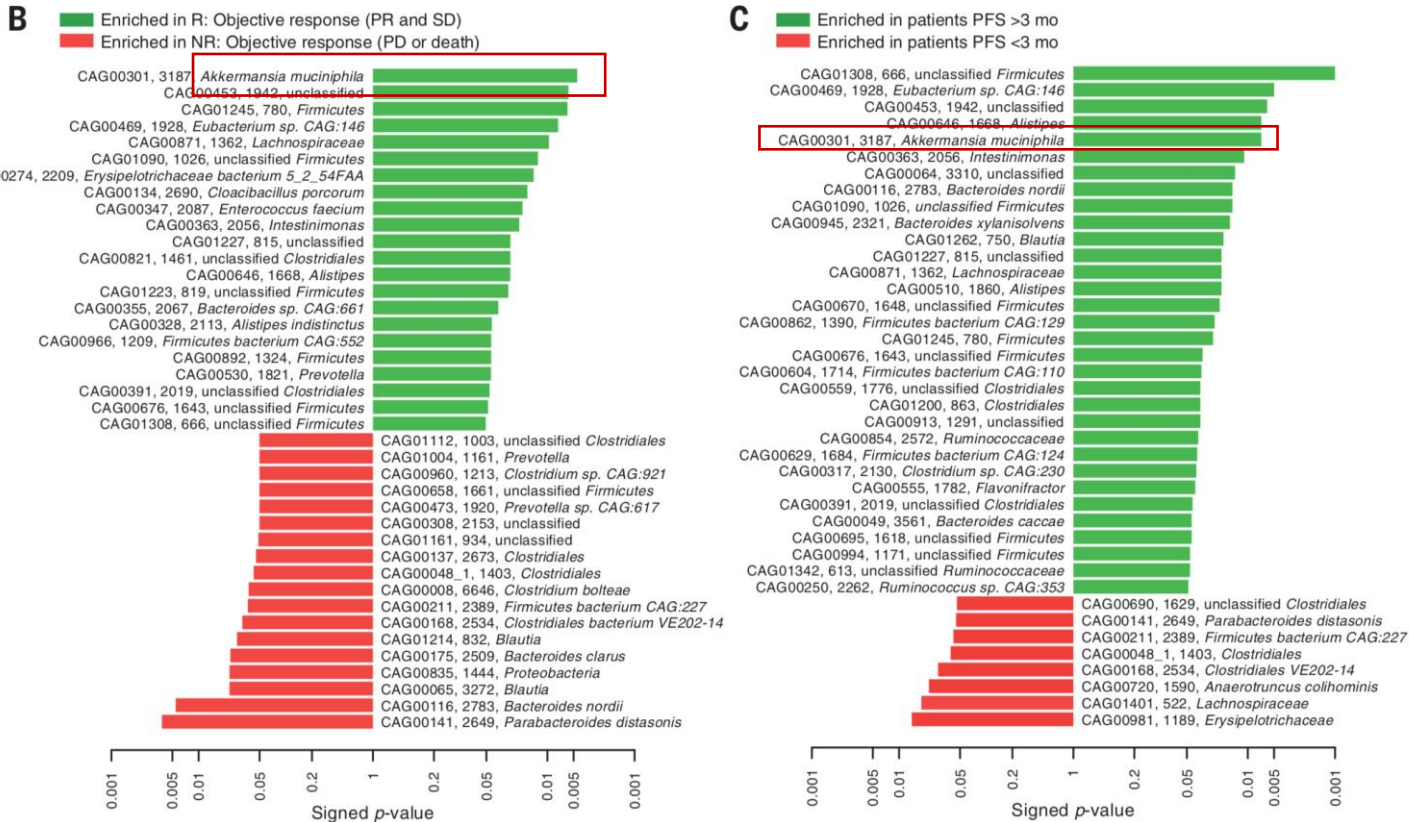


- A resistência primária aos checkpoints PD-1 / PD-L1 pode ser atribuída à composição anormal da microbiota intestinal.
- Antibióticos inibiram o benefício clínico de checkpoints.



Microbiota e imunoterapia em câncer de pulmão

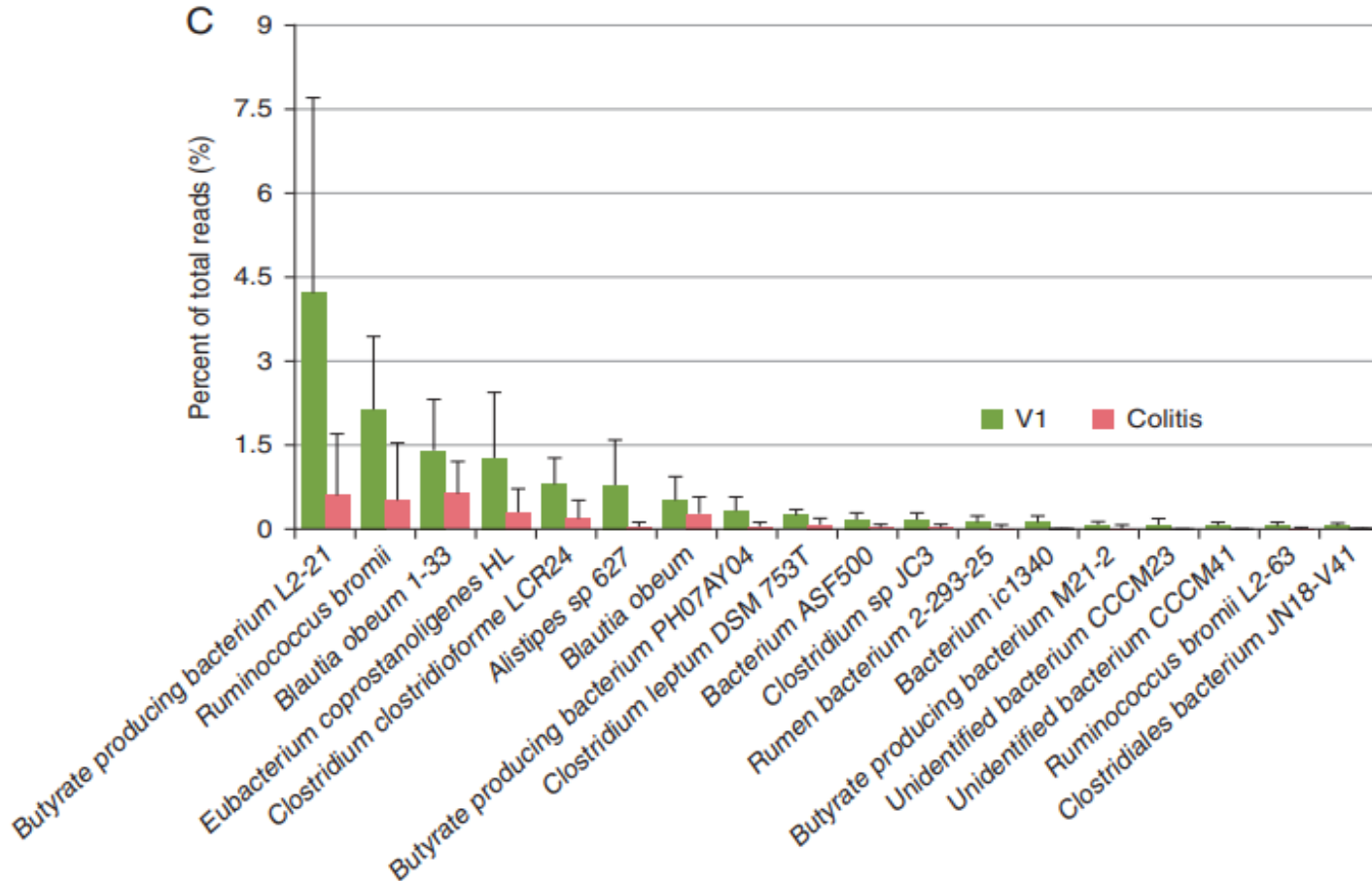
Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors



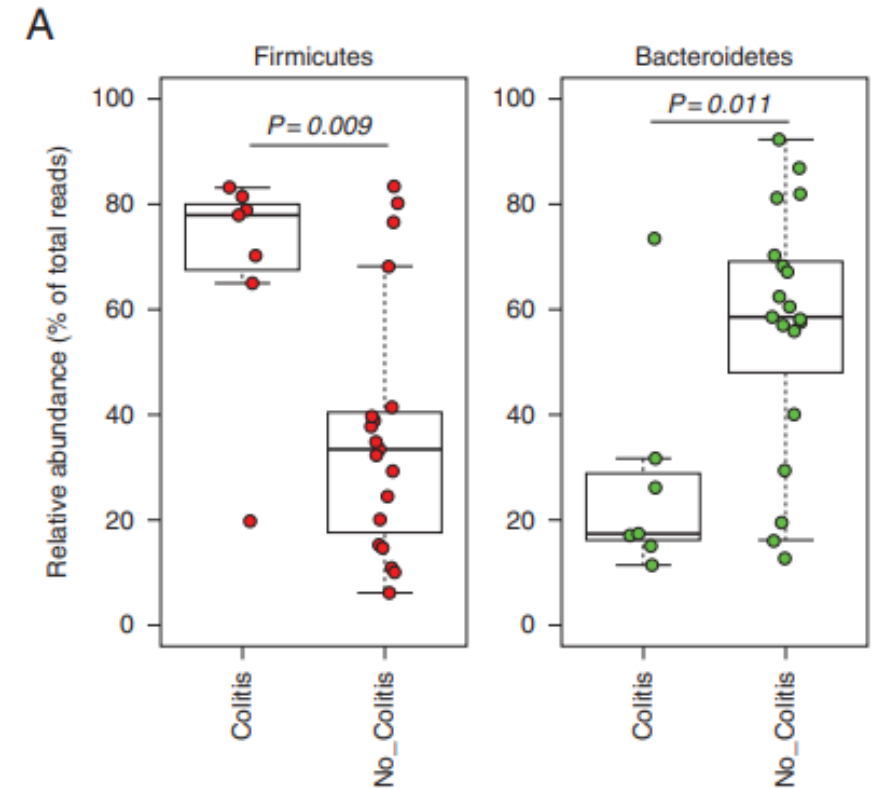
Akkermansia muciniphila enriquecida em pacientes respondedores a imunoterapia e em pacientes com melhor SLP

Akkermansia muciniphila foi capaz de prever resposta ao tratamento.

Microbiota e Ipilimumabe em melanoma



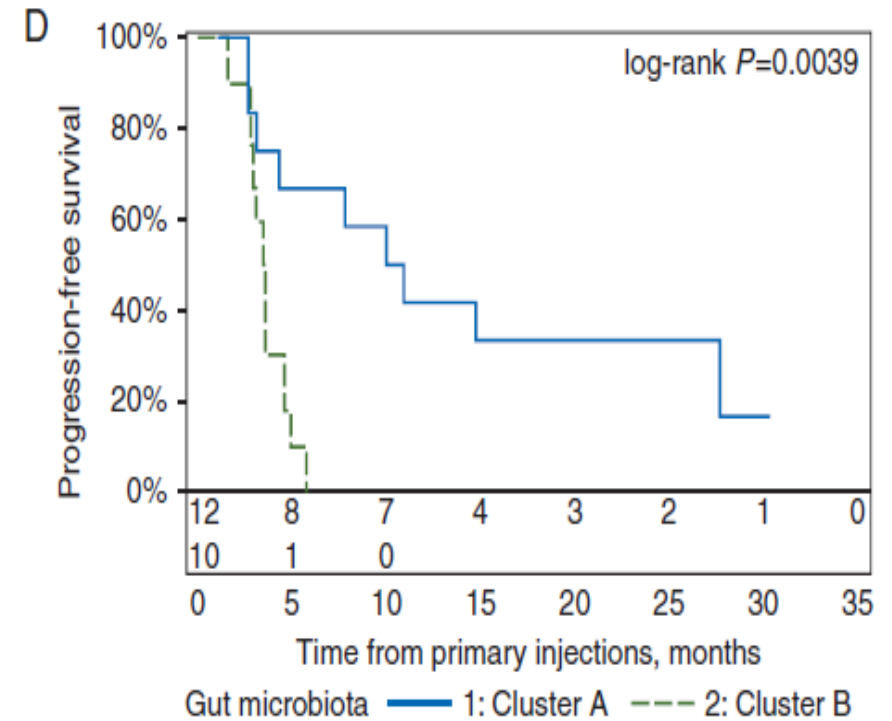
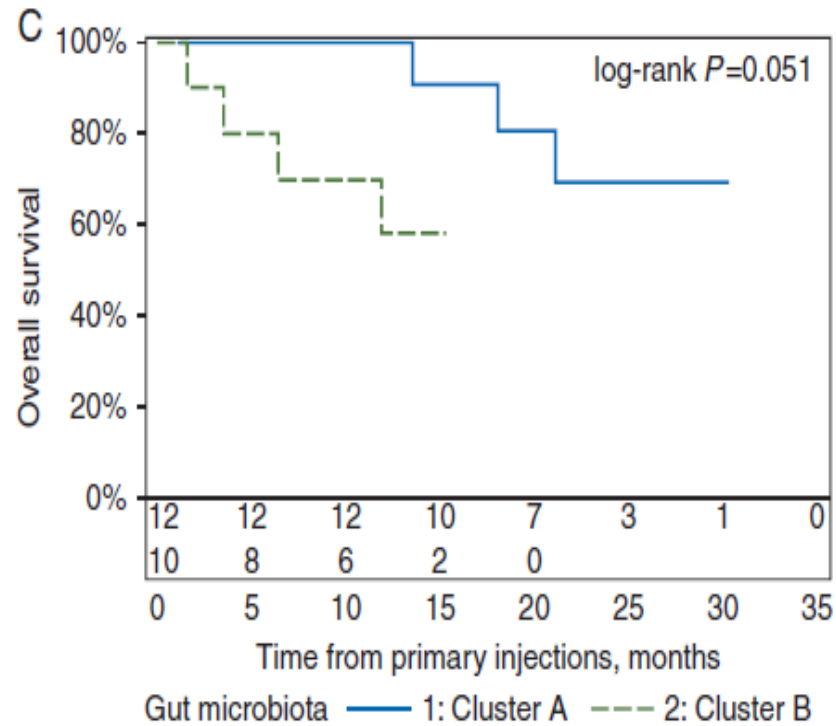
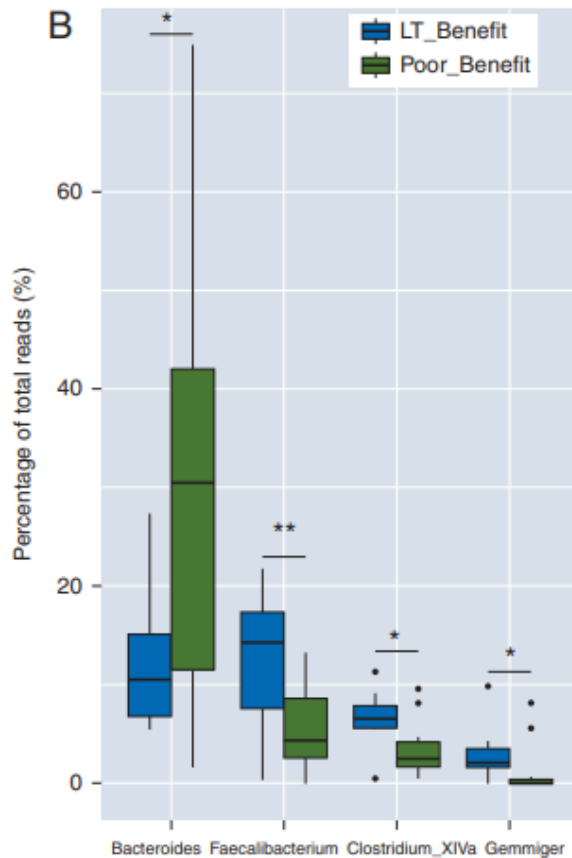
Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab



A composição da MI foi associada à resposta clínica e à colite

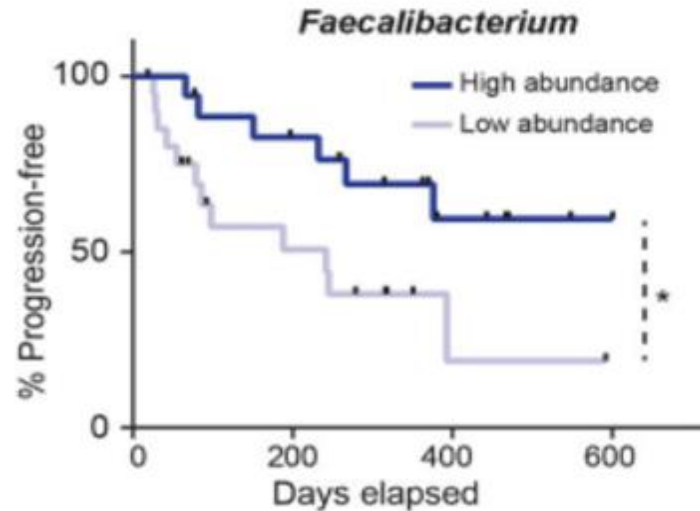
Microbiota e Ipilimumabe em melanoma

Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab

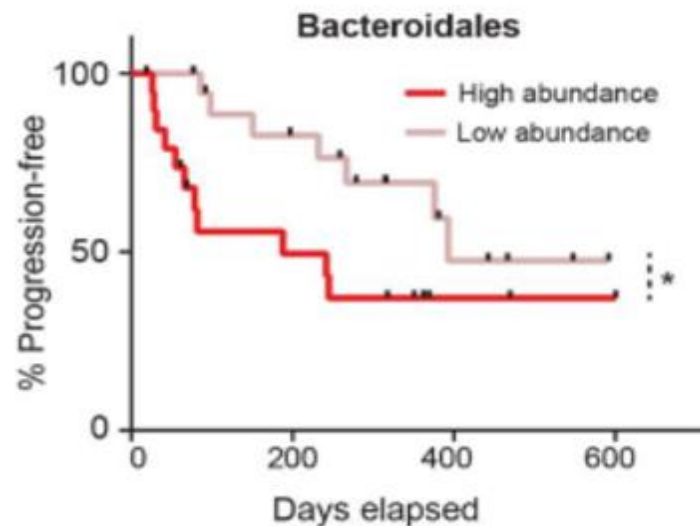


Elevado Bacteroides → Baixa responsividade (Cluster 2)
Elevado Faecalibacterium → Elevada responsividade (Cluster 1)

Microbiota e imunoterapia em câncer de pulmão



Maior sobrevida em pacientes com elevada abundância de espécies de *Faecalibacterium* pré Imunoterapia



Menor sobrevida em pacientes com elevada abundância de espécies de *Bacteroidales* pré Imunoterapia

RESEARCH

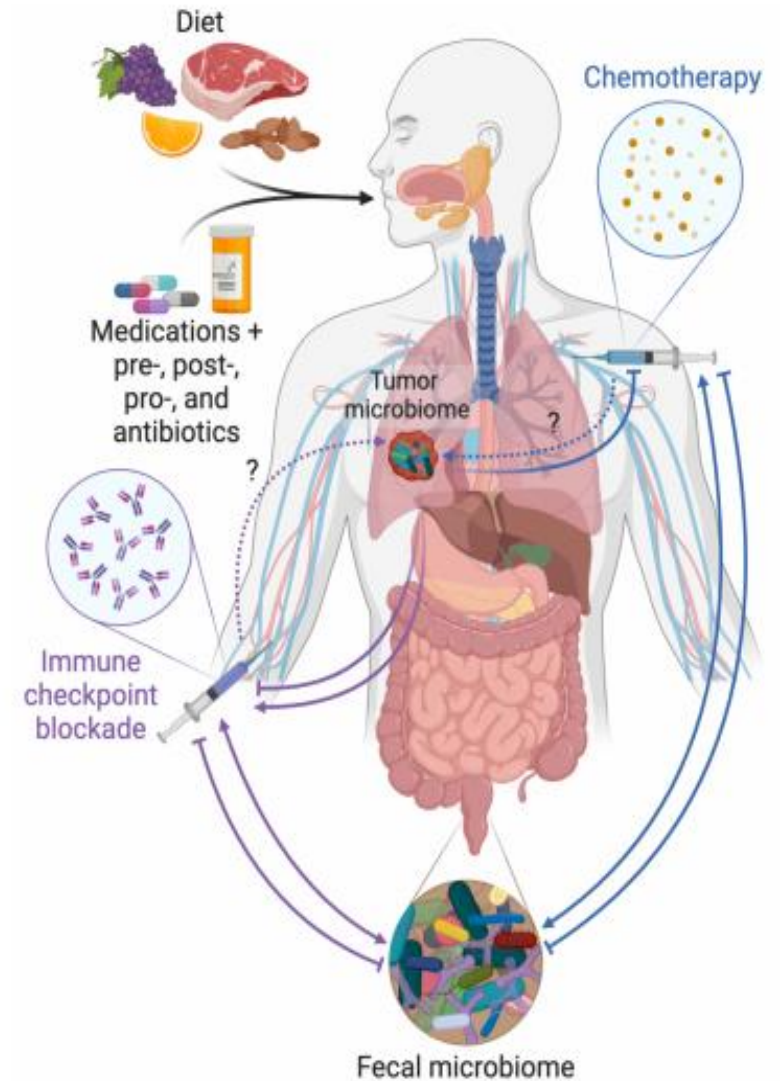
REVIEW SUMMARY

CANCER MICROBIOME

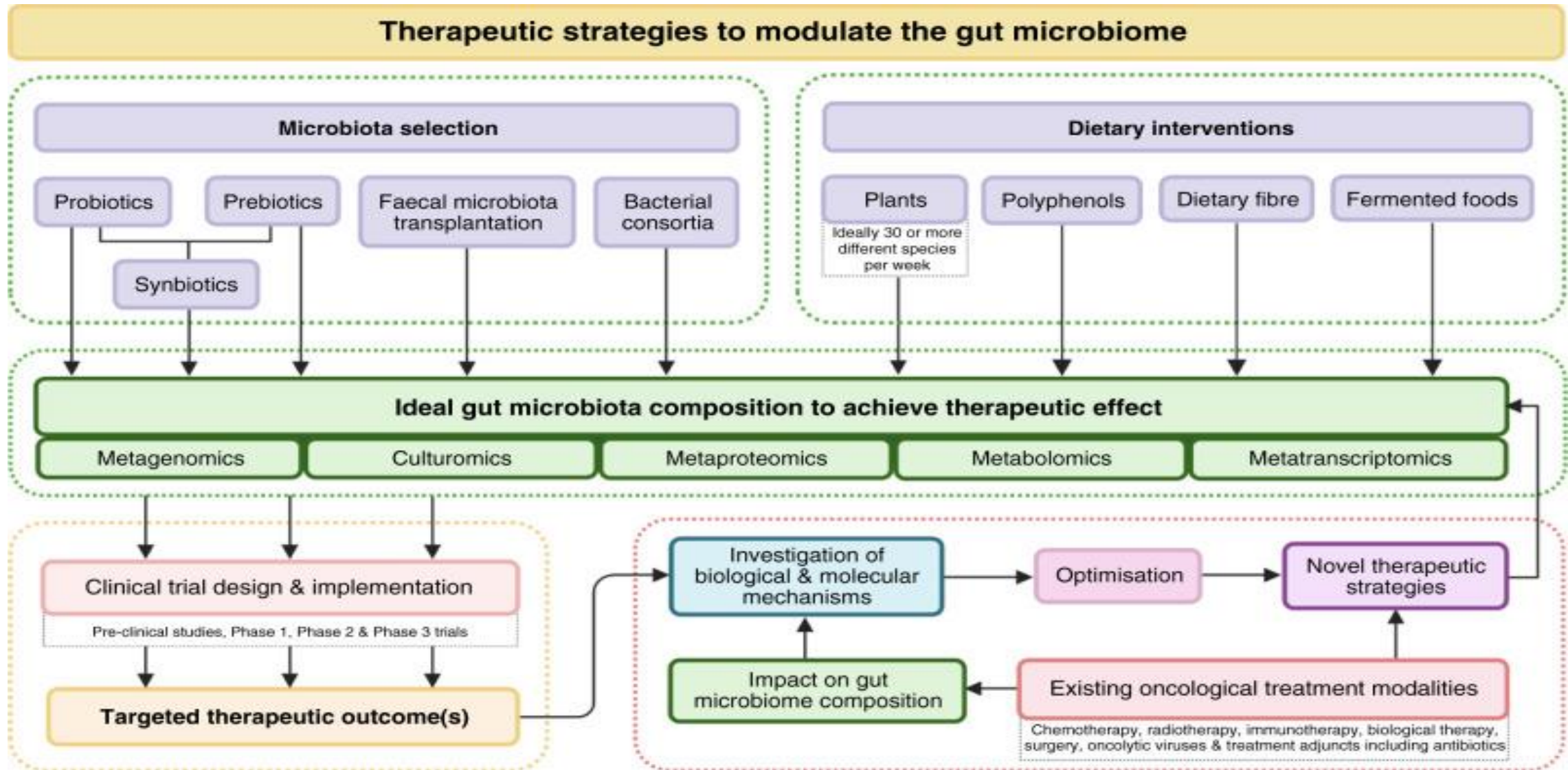
The microbiome and human cancer

Gregory D. Sepich-Poore, Laurence Zitvogel, Ravid Straussman, Jeff Hasty, Jennifer A. Wargo, Rob Knight*

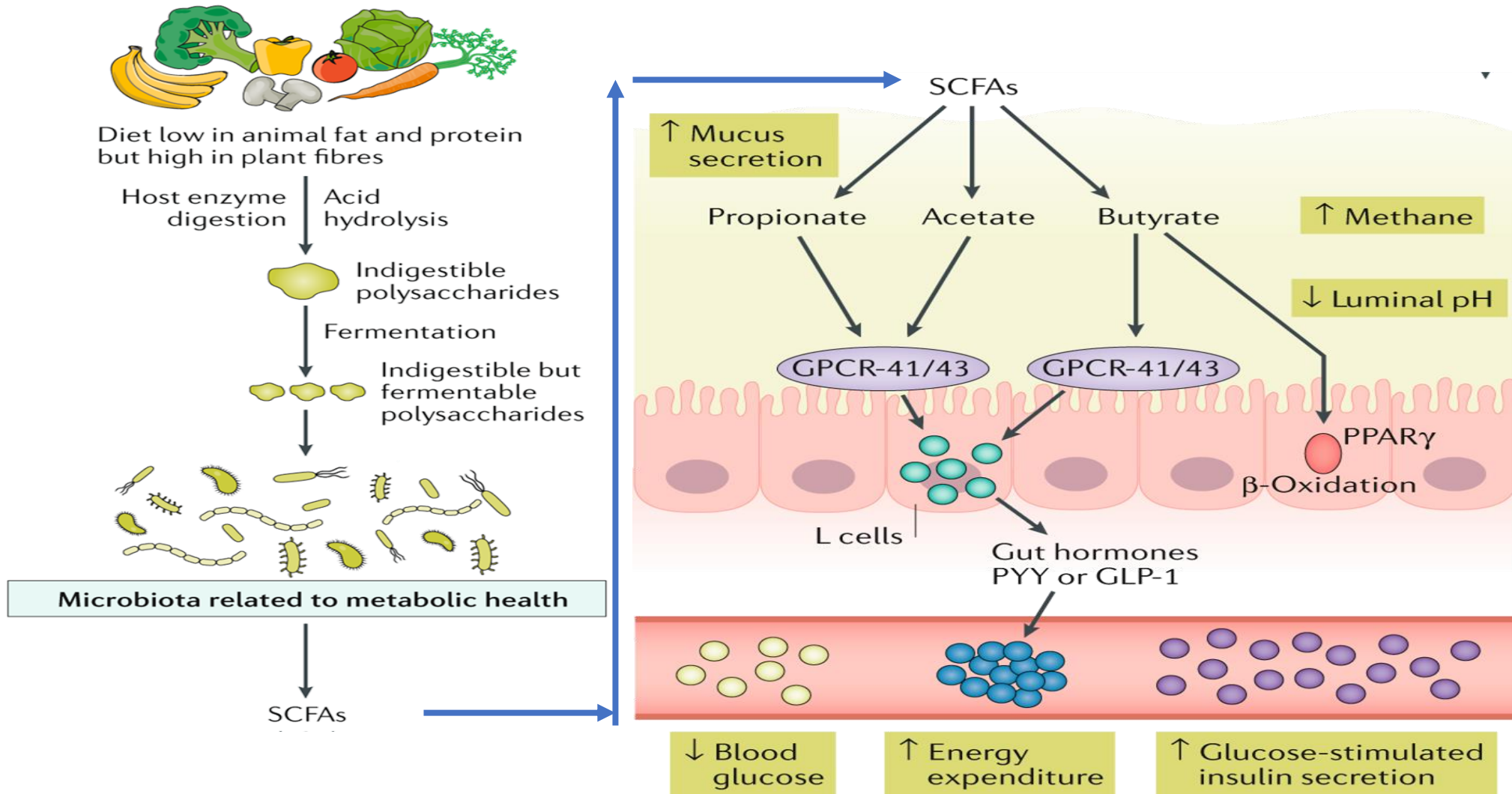
- **Dieta, medicamentos e prebióticos, pós-bióticos, probióticos e antibióticos** têm a capacidade de modificar microbiota intestinal e os microbiomas tumorais;
- Podem existir influências **bidirecionais entre esses microbiomas e as terapias contra o câncer** (quimioterapia e imunoterapia).



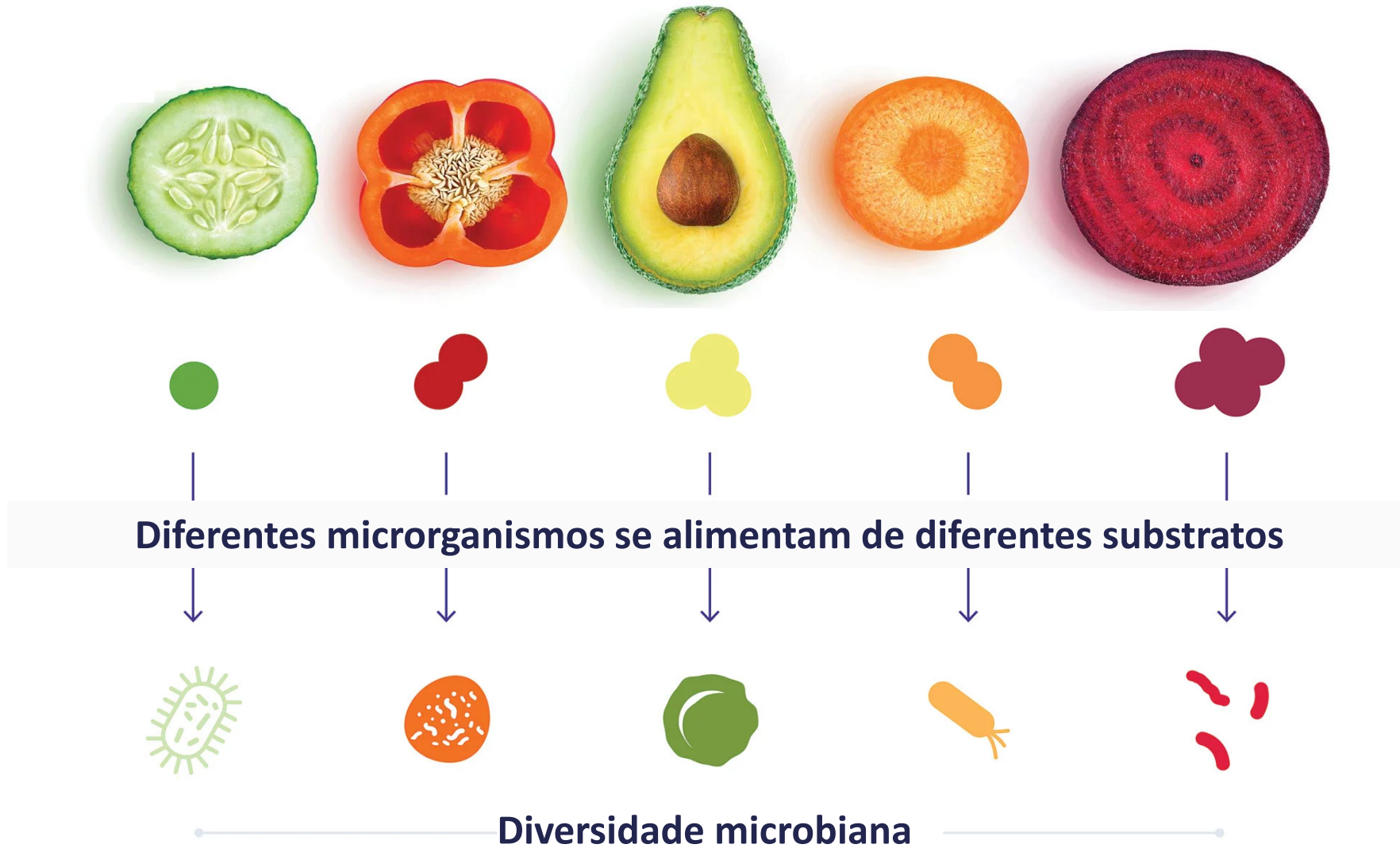
Estratégias de saúde intestinal no paciente oncológico



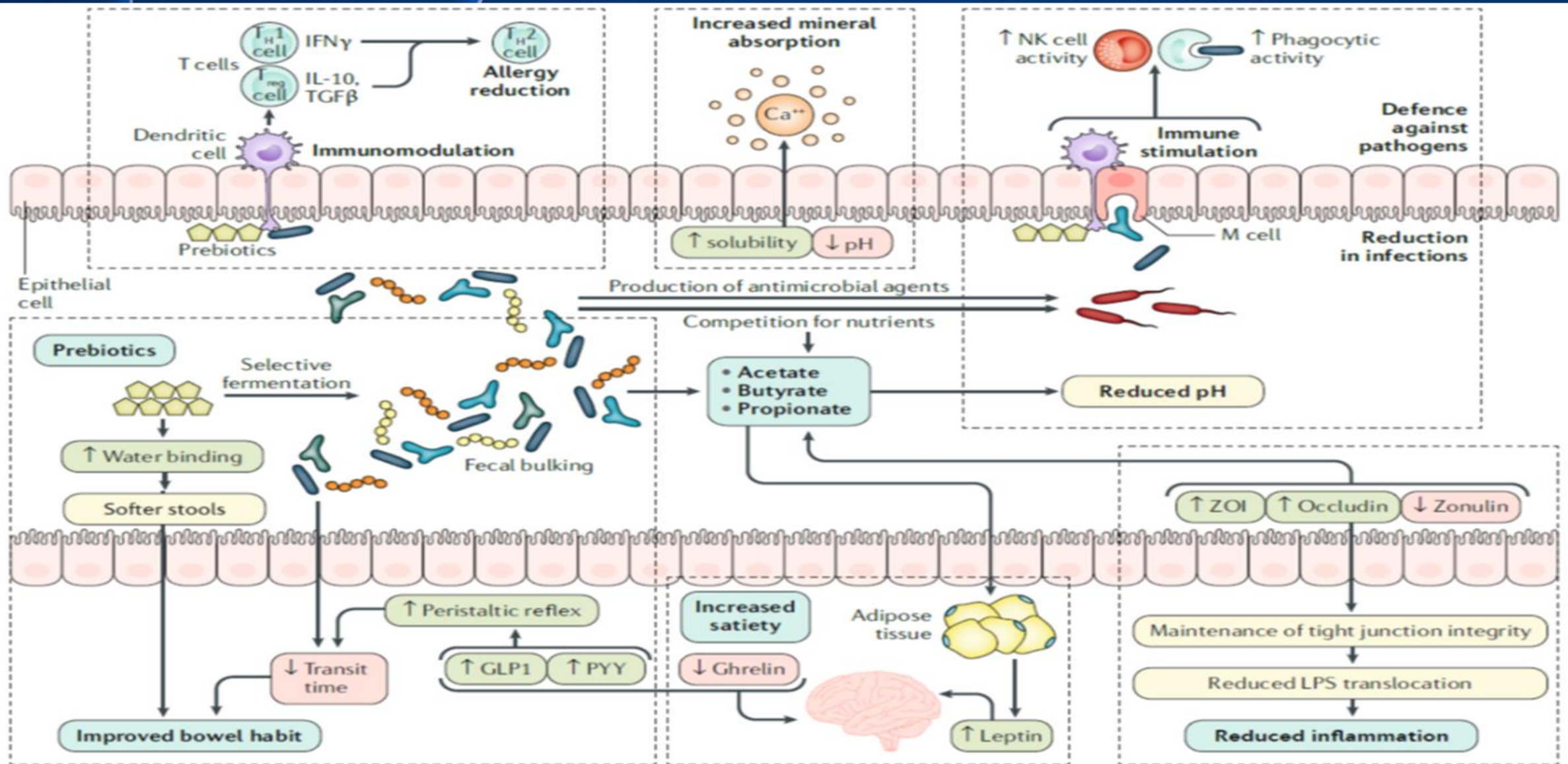
Estratégias de saúde intestinal no paciente oncológico



Por que a variedade alimentar é tão importante?



Estratégias de saúde intestinal no paciente oncológico



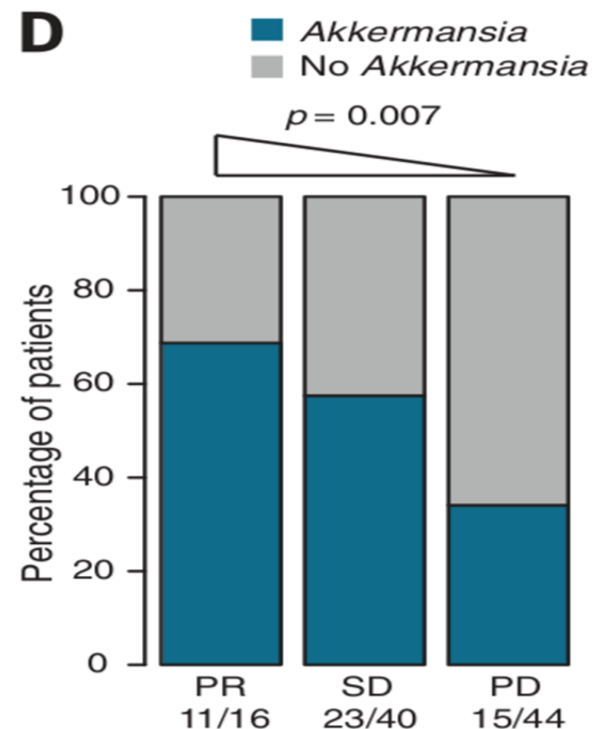
Prebióticos podem beneficiar a imunoterapia?

CANCER IMMUNOTHERAPY

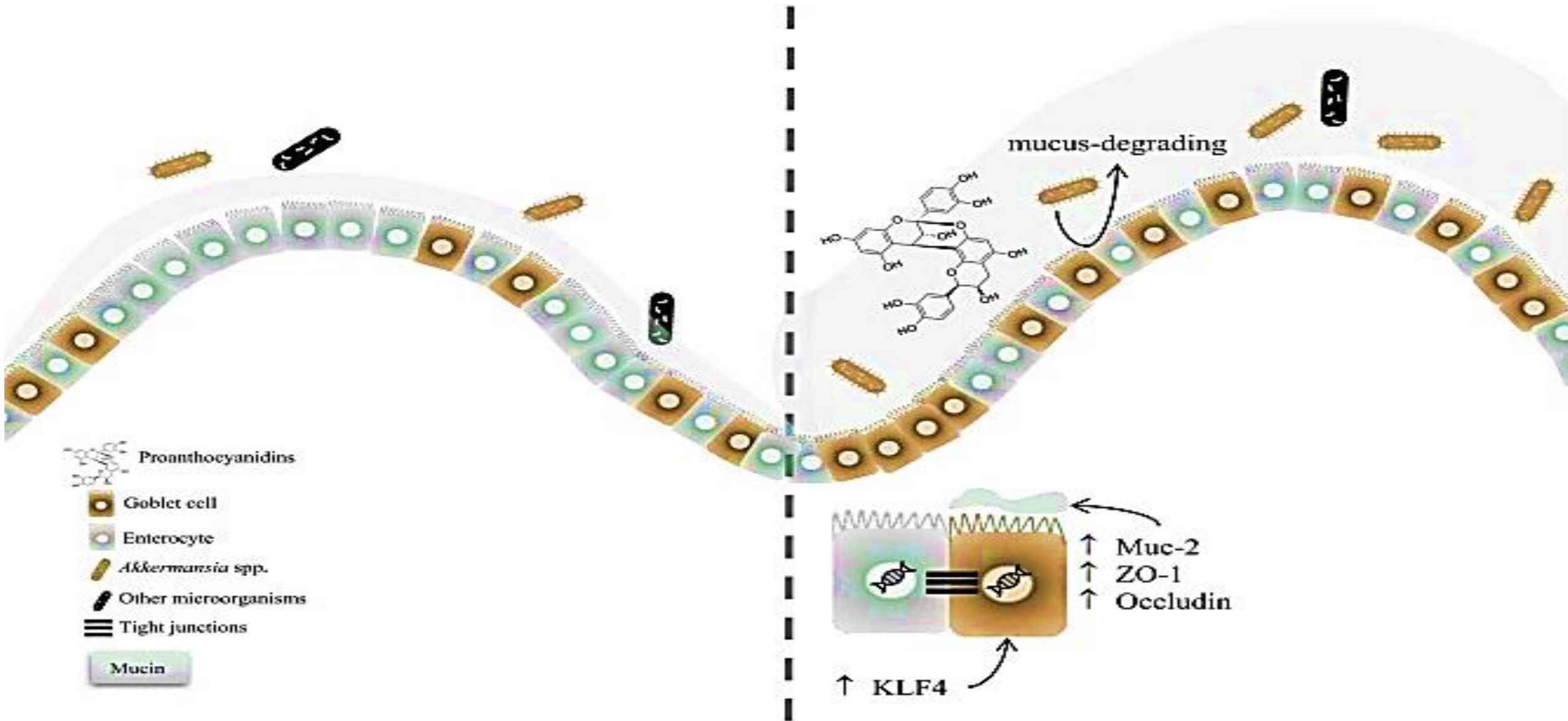
Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors

Presença de *A. muciniphila* na microbiota associada com resposta ao tratamento

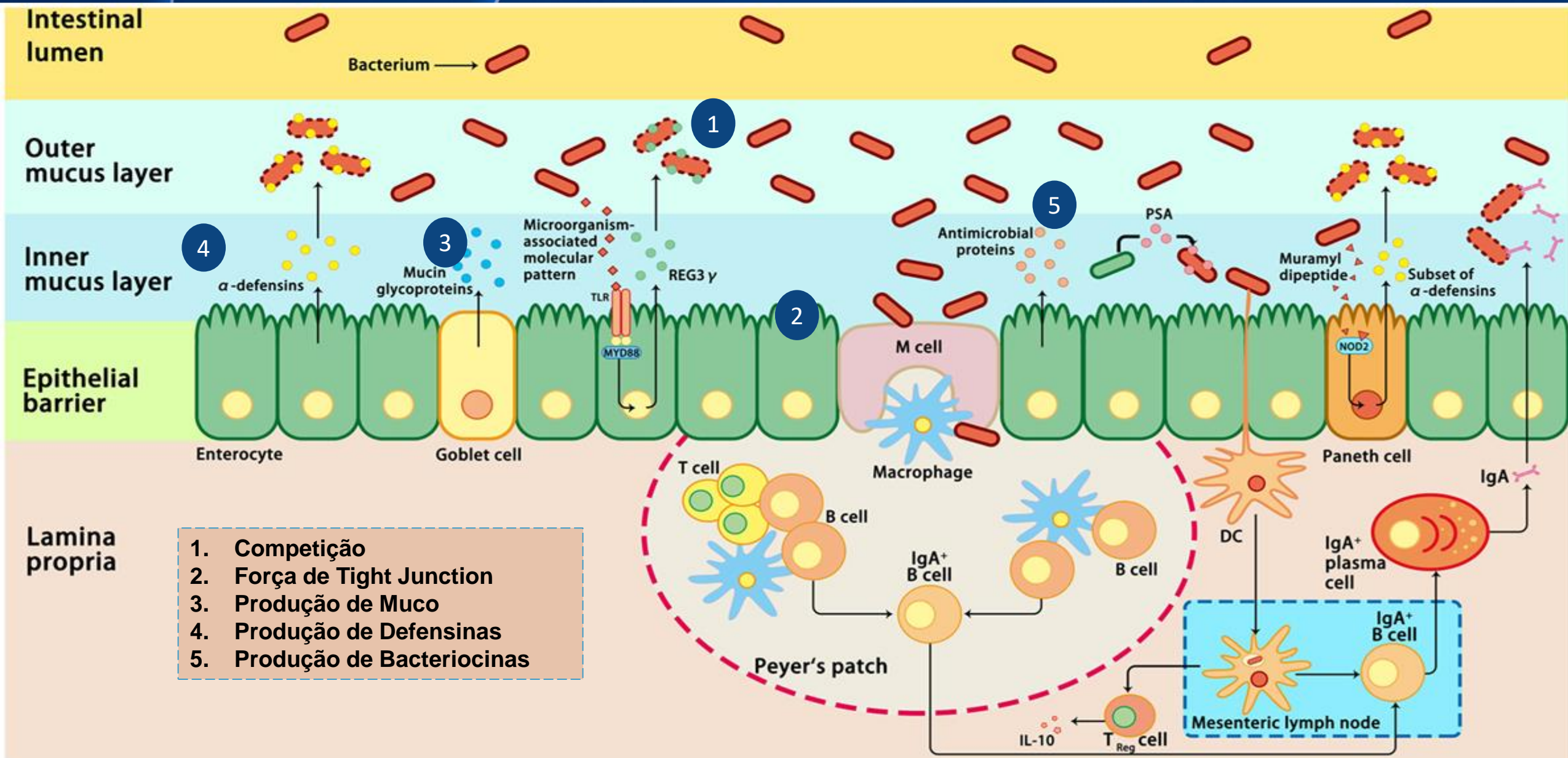
*PR (resposta parcial), SD (doença estável) ou PD (doença progressiva).



Prebióticos e permeabilidade intestinal



Probióticos podem beneficiar a imunoterapia?

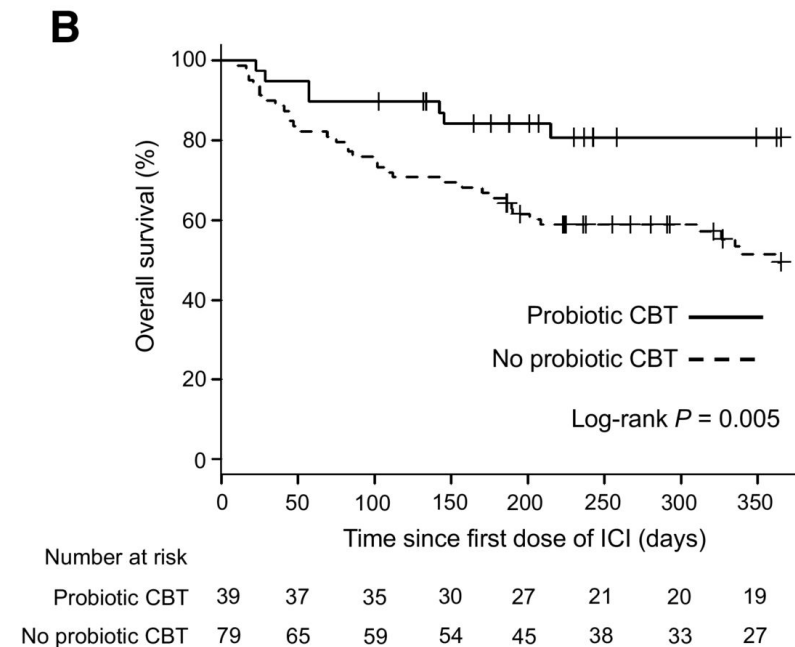
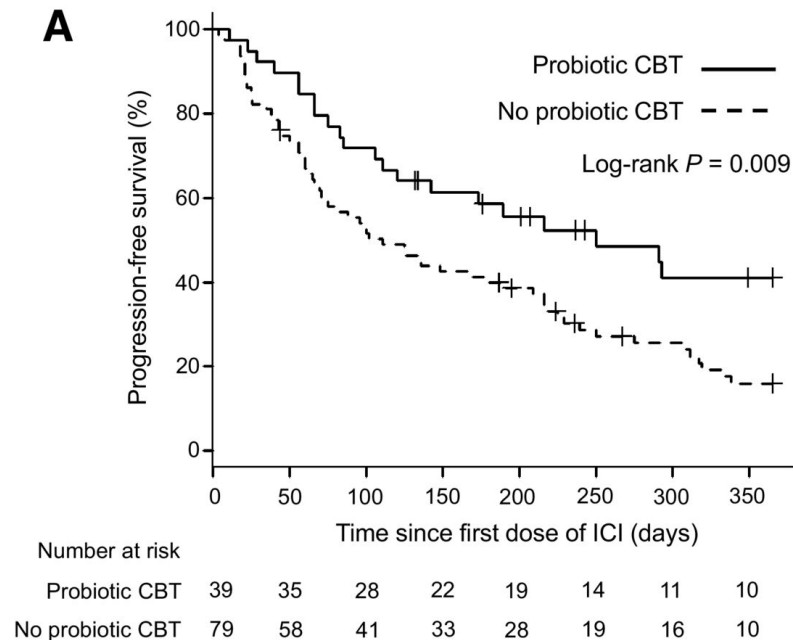


Agentes adjuvantes ao tratamento

- Potencial de aumentar a eficácia terapêutica e reduzir efeitos colaterais;
 - Regulação do sistema imunológico;
- Preparo intestinal para melhor resposta ao tratamento;
- Efeitos moduladores em vias de sinalização do câncer;
 - Proteção do DNA do dano oxidativo.

Estudo retrospectivo - 118 pacientes com NSCLC avançado.

Clostridium butyricum MIYAIRI 588



Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer

Yusuke Tomita¹, Tokunori Ikeda², Shinya Sakata¹, Koichi Saruwatari¹, Ryo Sato¹, Shinji Iyama¹, Takayuki Jodai¹, Kimitaka Akaike¹, Shiho Ishizuka¹, Sho Saeki¹, and Takuro Sakagami¹



***Clostridium butyricum* → ↑ *Bifidobacterium* → ↓ dano epitelial intestinal.**

Bifidobacterium comensal promove a função das células dendríticas e a imunidade antitumoral direcionada às células T, levando a uma melhor eficácia dos checkpoints.


Há segurança para uso?

Supportive Care in Cancer (2018) 26:2503–2509
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4216-z>

REVIEW ARTICLE



Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer

Hadeel Hassan^{1,2}  · M. Rompola^{1,2} · A. W. Glaser^{1,2} · S. E. Kinsey^{1,2} · R. S. Phillips^{1,3}

Received: 8 January 2018 / Accepted: 13 April 2018 / Published online: 27 April 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

- Probióticos reduzem a incidência de diarreia;
- Os probióticos podem ser uma fonte rara de infecção, com nenhuma morte atribuída ao seu consumo.

Ainda não há evidências suficientes para concluir que os probióticos são eficazes e seguros em pessoas com câncer.



I Consenso Brasileiro de
NUTRIÇÃO ONCOLÓGICA
da SBNO

Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline

Eric J. Roeland, MD¹; Kari Bohlke, ScD²; Vickie E. Baracos, PhD³; Eduardo Bruera, MD⁴; Egidio del Fabbro, MD⁵; Suzanne Dixon, MPH, MS, RD⁶; Marie Fallon, MD⁷; Jørn Herrstedt, MD, DMSci⁸; Harold Lau, MD⁹; Mary Platek, PhD, MS, RD¹⁰; Hope S. Rugo, MD¹¹; Hester H. Schnipper, LICSW, BCD, OSW-C¹²; Thomas J. Smith, MD¹³; Winston Tan, MD¹⁴; and Charles L. Loprinzi, MD¹⁵

Clinical Nutrition 40 (2021) 2898–2913



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>



ESPEN Guideline

ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer



Diretrizes ainda não recomendam o uso de probióticos em imunoterapia

Por que não há uma recomendação?

Clinical Nutrition 40 (2021) 2898–2913

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>



ESPEN Guideline

ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer



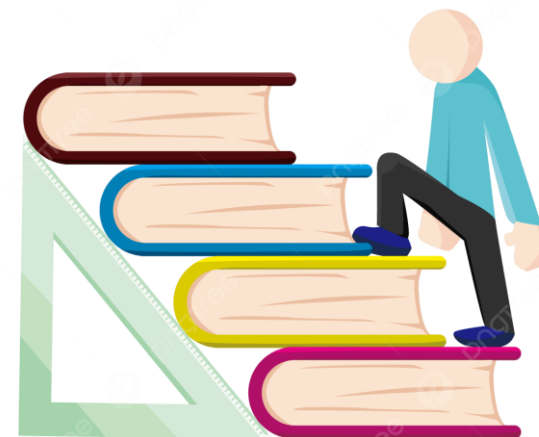
- Há alguma indicação de efeitos protetores dos **probióticos**, porém devido à heterogeneidade dos dados e à qualidade limitada do estudo, **nenhuma recomendação pode ser feita**.
- Além disso, a segurança do uso de probióticos deve ser abordada de forma confiável, antes que esses produtos possam ser recomendados em pacientes imunocomprometidos

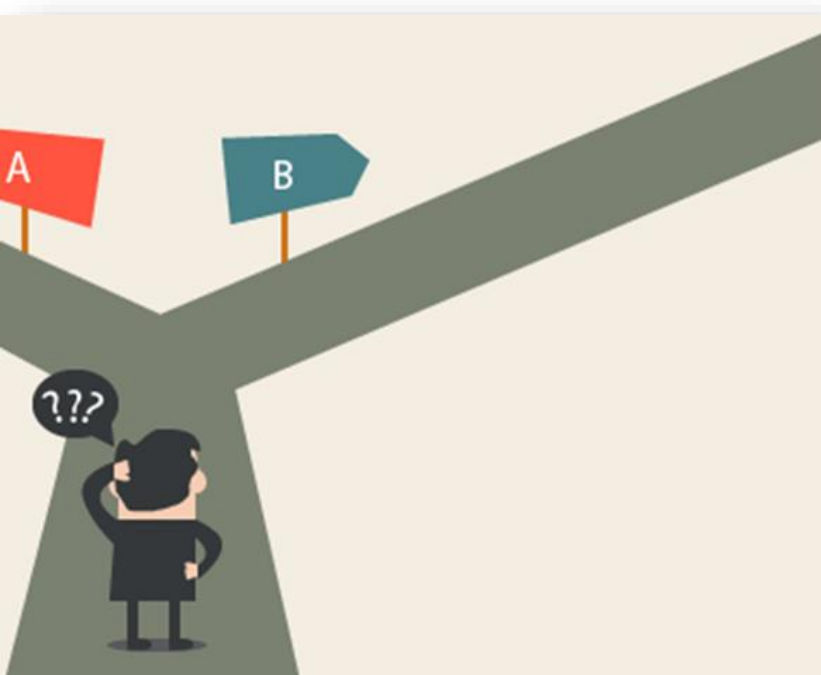
Heterogeneidade dos estudos (idade, sintomas gastrointestinais, hábitos alimentares, diferentes terapias);

Amostras pequenas;

Falta de indicadores para avaliar as intervenções a longo prazo;

Escassez de estudos mostrando o efeito das intervenções.





Modulação intestinal: Terapia personalizada baseada no sequenciamento genético do microbioma;



Prebióticos e Probióticos: Identificar dose e tempo dependentes; estudos mais homogêneos;

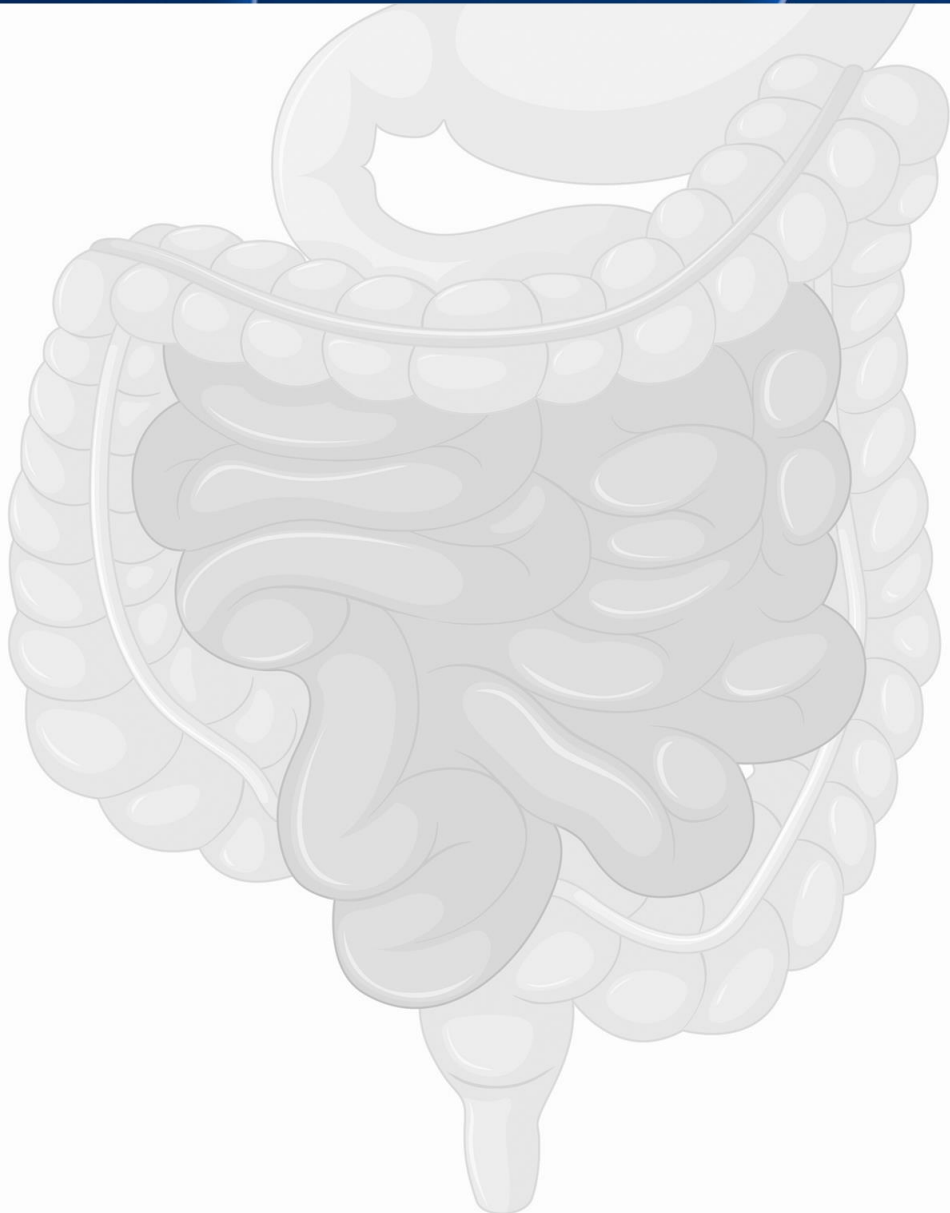


Substituição do TMF por comunidades bacterianas personalizadas?



Papel da modulação intestinal nas novas modalidades de tratamento.

Take home messages



- A ciência demonstra crescente interesse no estudo da microbiota e modulação intestinal em pacientes com câncer;
- Há um longo percurso pela frente: Conhecer as diferentes composições de MI em diferentes tipos de câncer e modalidades de tratamento;
- Trabalho multiprofissional é essencial.



Obrigada!

Ilanna Marques

contato@ilannamarques.com.br

[@ilannamarques.nutri](https://www.instagram.com/ilannamarques.nutri)

Doutora em Gastroenterologia - Faculdade de Medicina da USP

Graduada e mestre em Nutrição - UFRN

Residência em Nutrição Clínica – HC UFPE

Pesquisadora – LIM 35 FMUSP

Consultora Científica - Biomagenetics

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

