

Imunoterapie v léčbě solidních nádorů

Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

Metody kausální léčby nádorových onemocnění

- Chirurgie (chirurgická onkologie)
- Radioterapie (radiační onkologie)
- **Farmakoterapie (klinická onkologie)**

Modality farmakoterapie

- **Cytotoxická chemoterapie**
- **Hormonální léčba**
- **Cílená léčba**

Rozdělení metastatických nádorů dle citlivost na chemoterapii

1. nádory kurabilní	2. chemoterapie prodlužuje přežití	3. chemoterapie méně účinná	4. nádory resistantní
germinál.nádory dětské nádory lymfomy	karcinom prsu karcinom ovaria	kolorektální karcinom karcinom žaludku uroteliální nádory karcinom prostaty	karcinom ledviny melanom

Nádory citlivé na hormonální léčbu

- Karcinom prsu
- Karcinom prostaty
- Karcinom endometria
- Neuroendokrinní nádory

Cílená léčba



Editorial

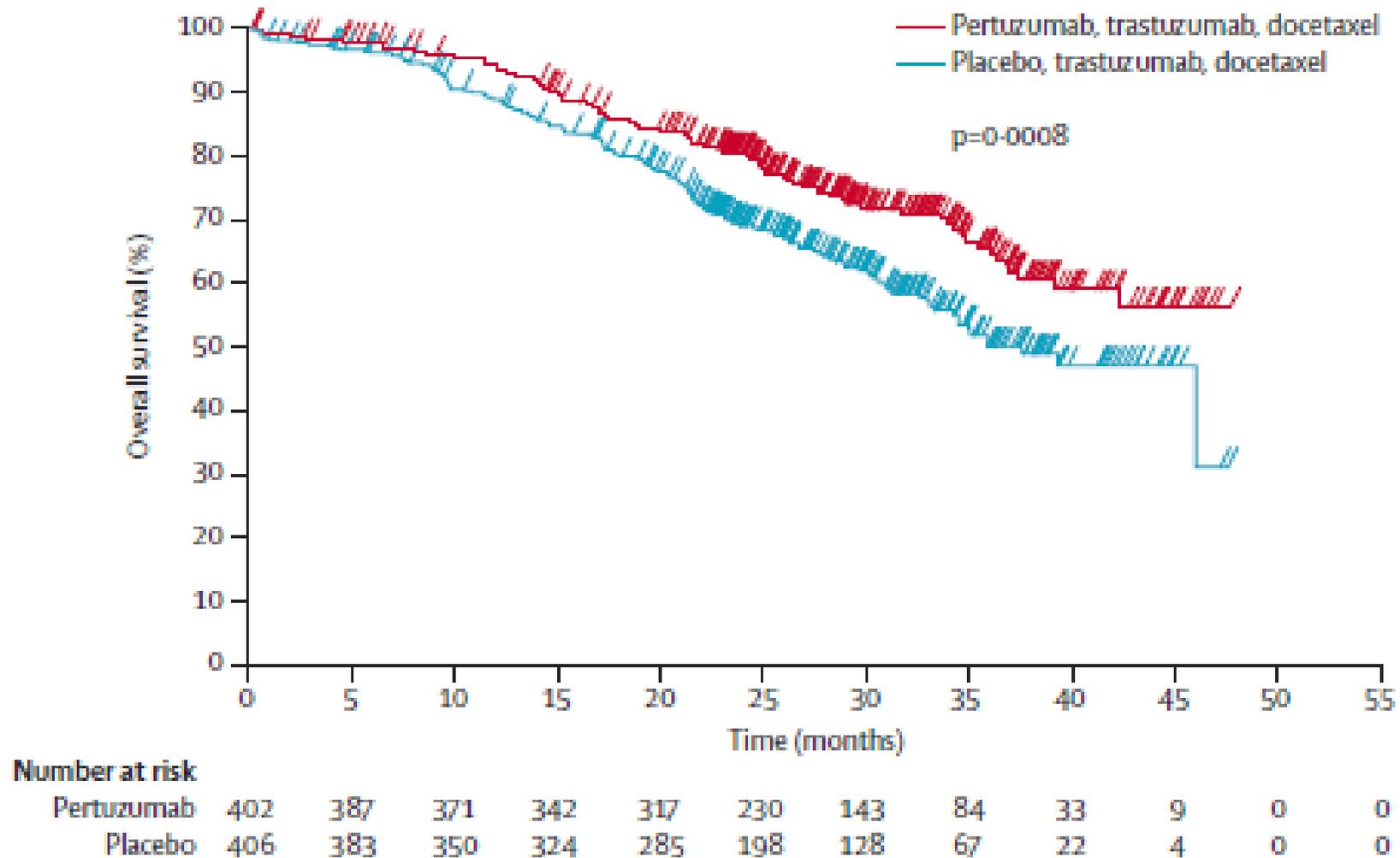
Targeted therapy for HER-2: personalized medicine for *her, too*

Bohuslav Melichar and Mario Plebani

tered as multiple lines of therapy. Sooner or later the tumor cells would have become resistant to cytotoxic agents and/or the patient's own body would be unable to tolerate this

- Nemocná přišla v září 2003 s ikterem (bilirubin 224 $\mu\text{mol/L}$)
- Zaveden stent do žlučových cest, biopsie potvrdila metastázu duktálního karcinomu prsu bez exprese hormonálních receptorů, s vysokou expresí HER-2
- Zobrazovacími metodami prokázány kromě jaterních metastáz i mnohočetné kostní metastázy
- Při vyšetření před ERCP a biopsií zjištěn inflamatorní tumor prsu, histologicky následně ověřen duktální karcinom
- Vzhledem k hyperbilirubinemii týdenní režim doxorubicinu a paclitaxel, následně paclitaxel/trastuzumab
- Dosaženo kompletní klinické a radiologické odpovědi primárního nádoru i metastáz
- Pokračováno v udržovací léčbě trastuzumabem do roku 2019

Efekt přidání pertuzumabu ve studii CLEOPATRA u metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu



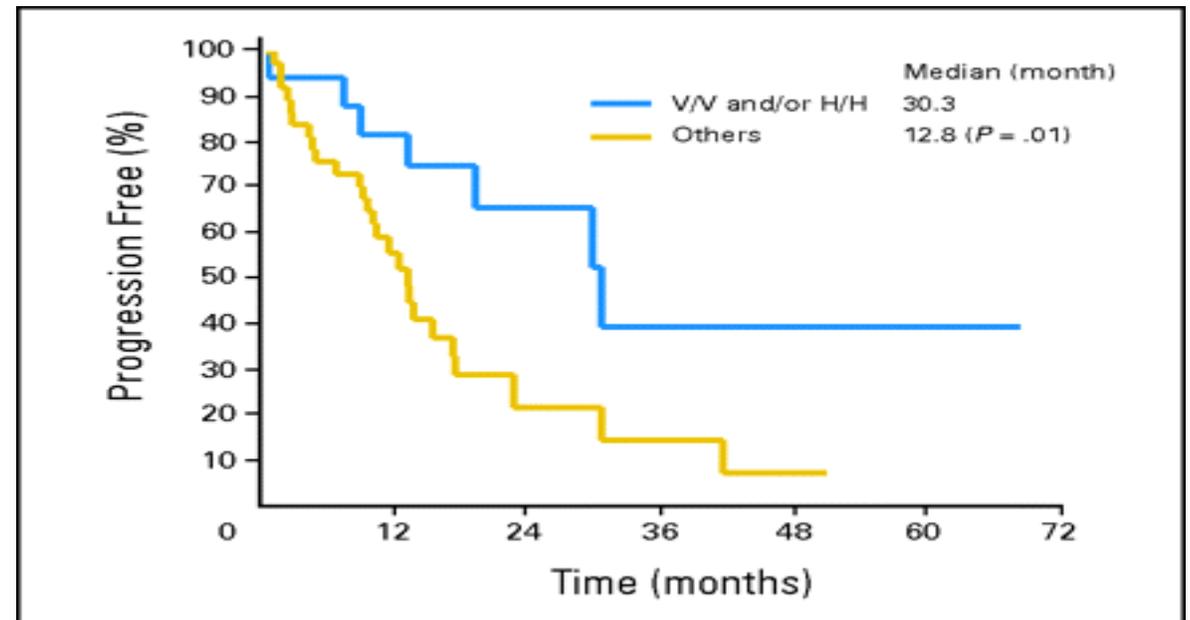
Swain SM et al. Lancet Oncol 2013, 14, 461-71.

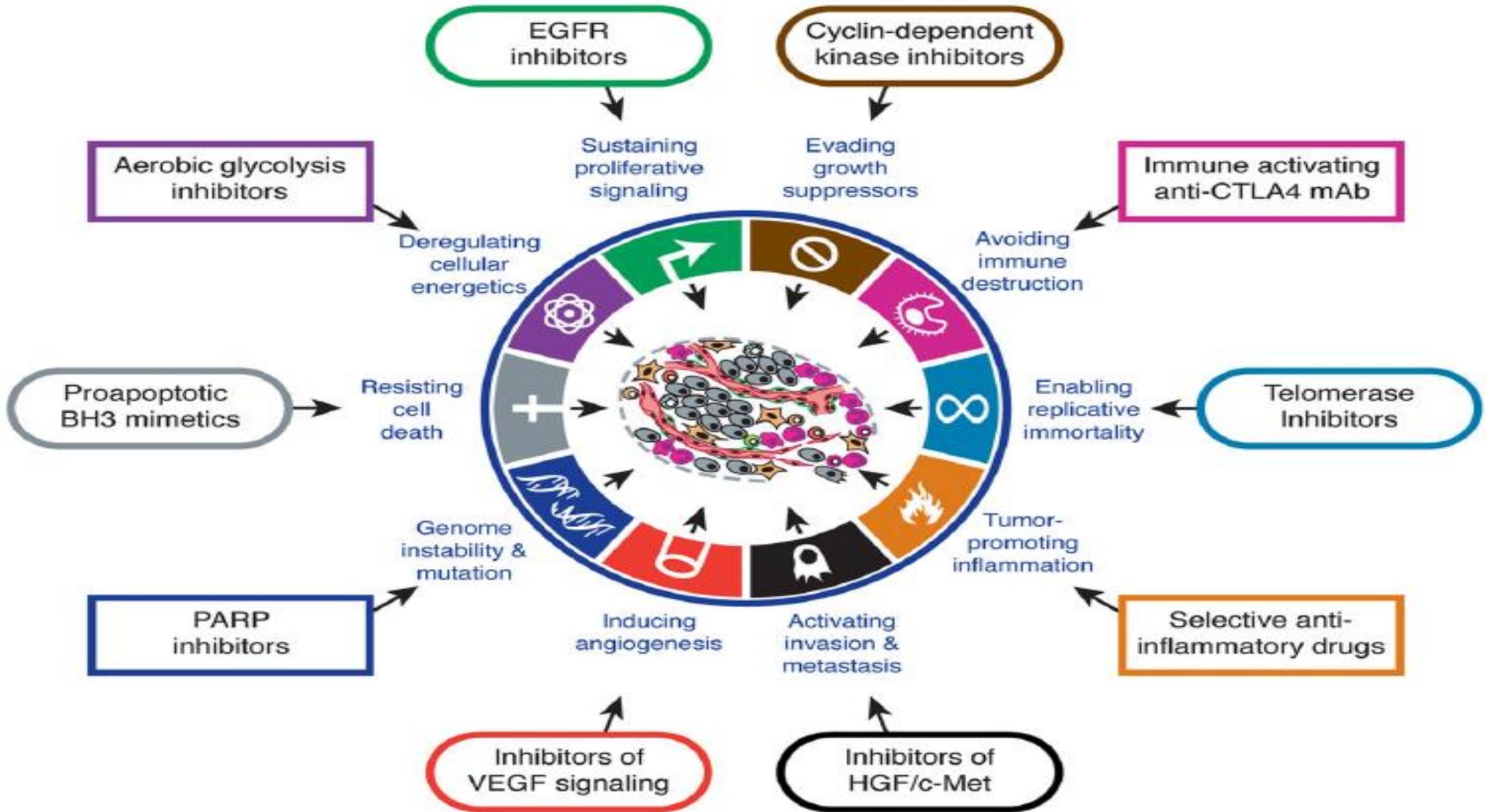
ADCC: Trastuzumab

Table 3. Clinical Response to Trastuzumab Therapy According to FcγR Polymorphisms

Response	V/V		V/F		F/F		F Carrier*		H/H		H/R		R/R		R Carrier*		V/V		V/T		T/T		T Carrier*		V/V and/or H/H		Other		P			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%				
No.	11		26		17		43		10		34		10		44		44		6		4		10		17		37					
CR + PR	9	82	11	42	6	35	17	40	.03	7	70	15	44	4	40	19	43	.17	24	55	1	17	1	25	2	20	.10	12	71	14	38	.04
SD + PD	2	18	15	58	11	65	26	60		3	30	19	56	6	60	25	57		20	45	5	83	3	75	8	80		5	29	23	62	

Abbreviations: FcγR, immunoglobulin G fragment C receptor; H, histidine allele; R, arginine allele; V, valine allele; F, phenylalanine allele; I, isoleucine allele; T, threonine allele; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.
*F carrier (V/F + F/F); R carrier (H/R + R/R); T carrier (V/T + T/T).



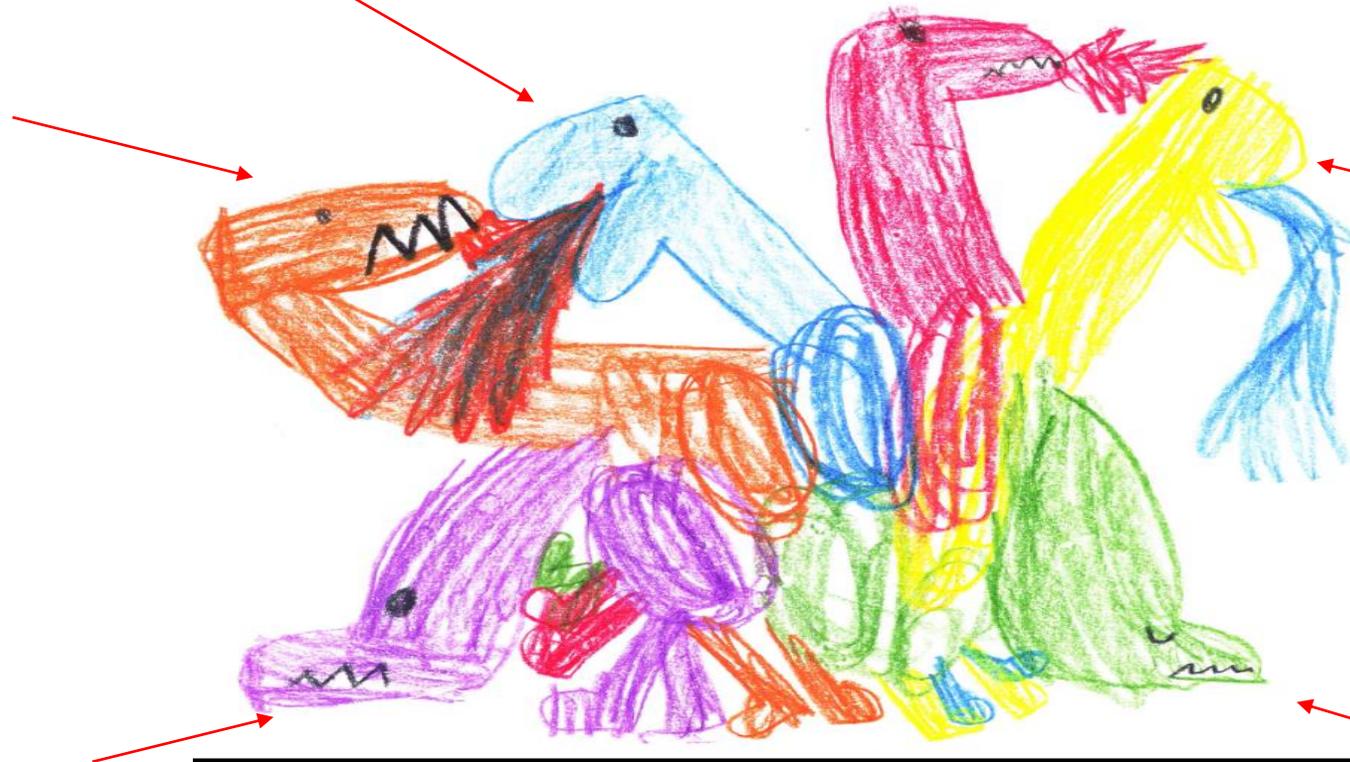


Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011, 144, 646

soběstačnost v tvorbě signálů
stimulujících růst

necitlivost k signálům tlumícím
růst

únik apoptóze



invaze okolní tkáně a tvorba
metastáz

novotvorba cév (angiogeneze)

neomezený potenciál replikace

B. Němcová, 1847

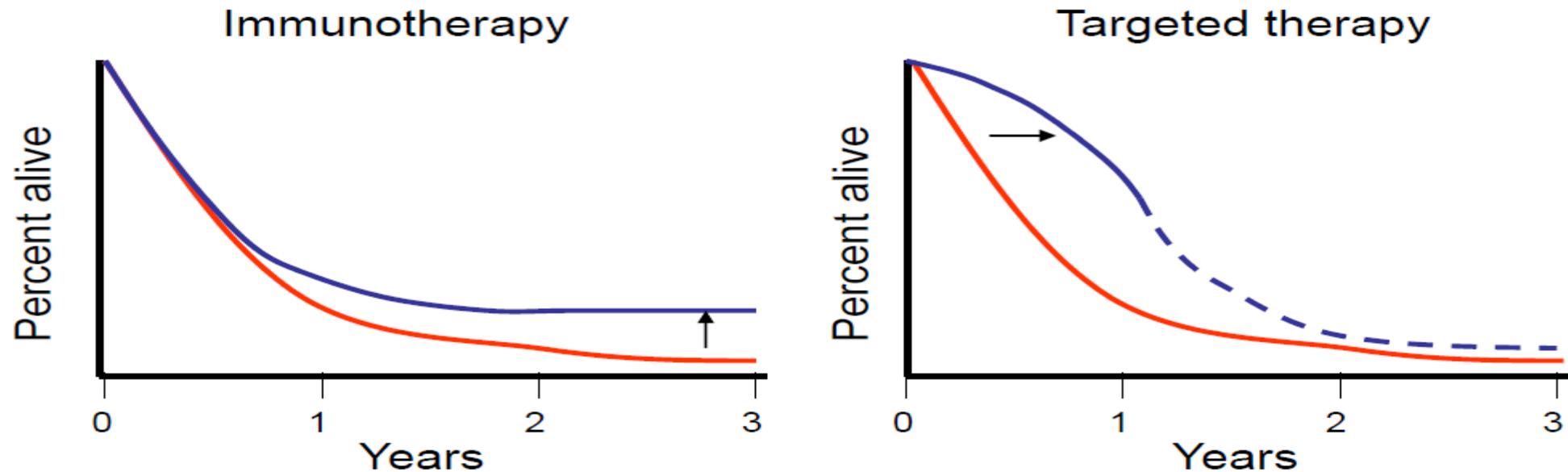
Hanahan & Weinberg, Cell 100, 2000, 57 - 70

Dvě zásadní limitace cílené léčby

- Účinnost jen u úzkého spektra nádorových onemocnění
- Časová omezenost účinku

Imunoterapie může překonat obě tyto limitace

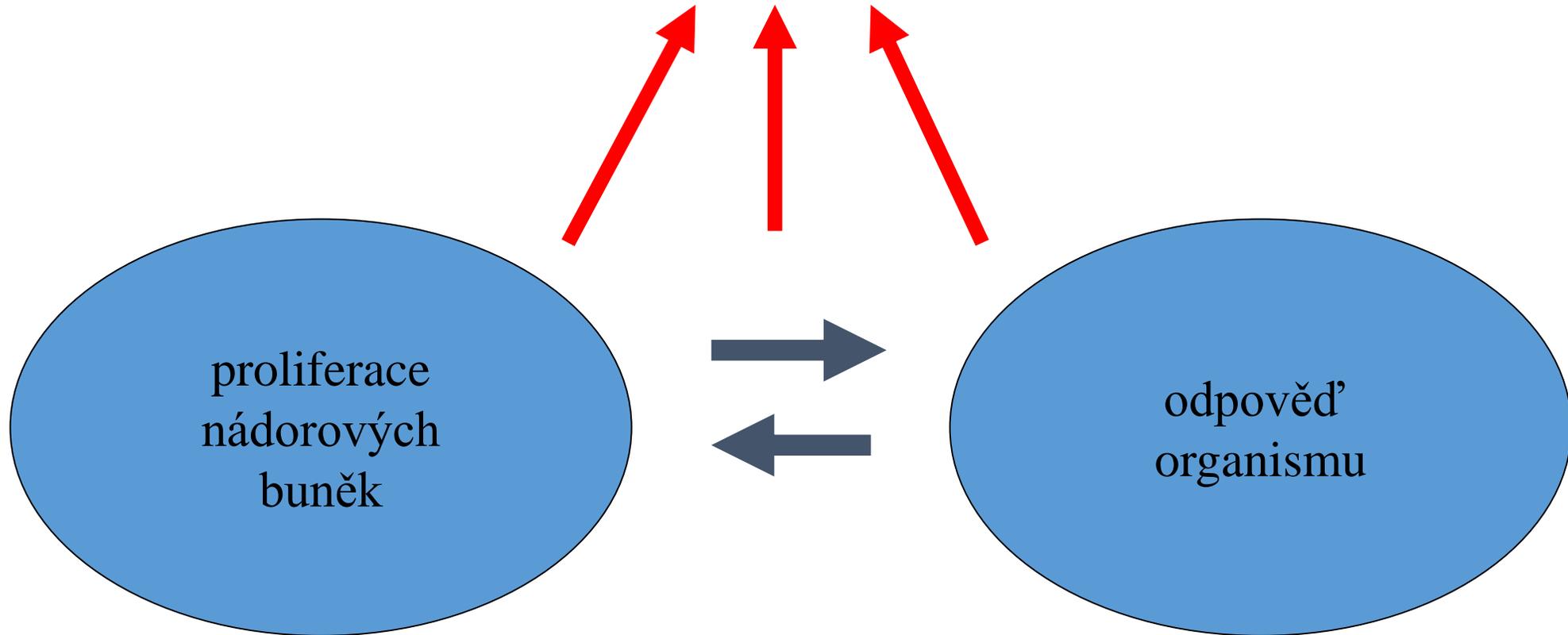
Rozdíl ve tvaru křivek přežití po imunoterapii a cílené terapii



Imunoterapie: nižší míra odpovědí, ale ty jsou obvykle dlouhotrvající, což vede k fázi plató na konci křivky přežívání...

Cílená terapie: rychlá, ale většinou krátkodobá, odpověď u většiny pacientů, na konci OS křivky je efekt na přežití nejasný...

Nádorové onemocnění



Principy imunitního systému

- Eliminace mikrobiálních agens nespecifickými mechanismy vrozené imunity
- Vysoce specifické rozpoznání cizích antigenů spojené s účinnými mechanismy eliminace mikrobů nesoucích tyto antigeny
- Nepřeborné spektrum rozlišných antigenních specifit a ohromná schopnost rozpoznávání těchto antigenů
- Schopnost imunologické paměti
- Tolerance vlastních antigenů

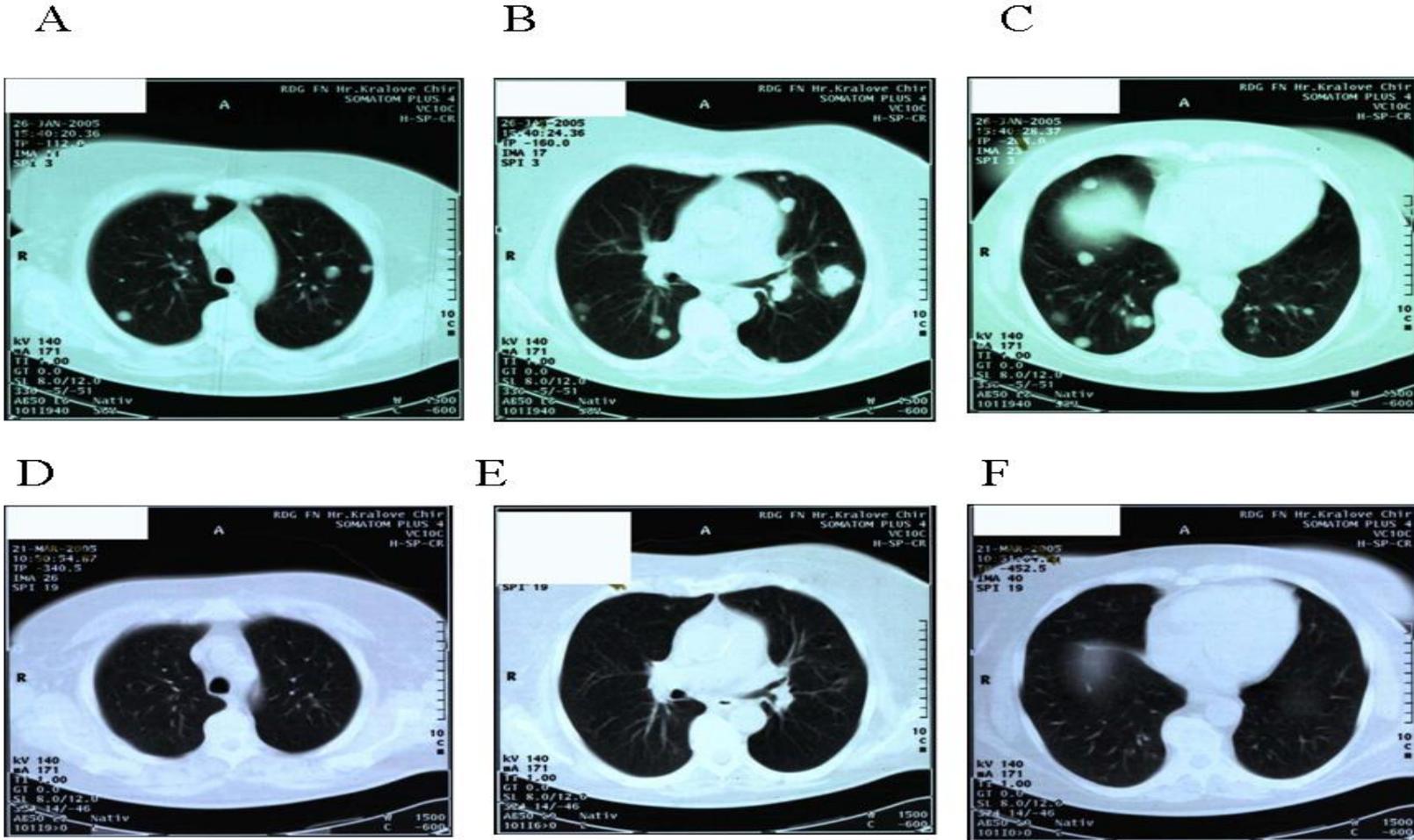
Pokud nádorové bujení vyvolává imunitní odpověď, proč tedy stále vidáme nádory?

- Imunitní systém se vyvinul v odpovědi na mikrobiální ohrožení, nikoliv na nádory
- Mortalita na infekční choroby byla před érou antibiotik vysoká

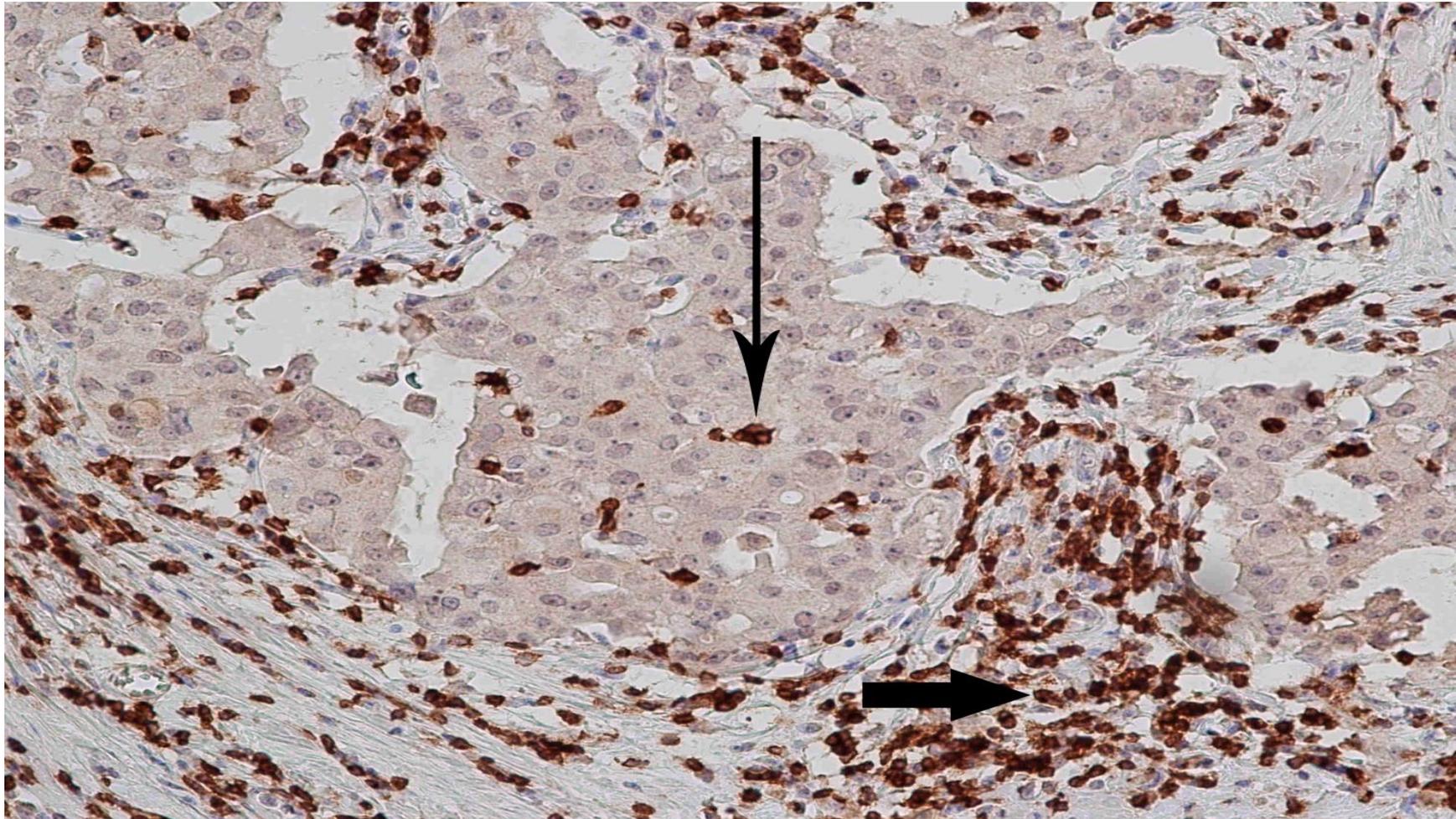
Rozdíl mezi protinádorovou a infekční imunitní odpovědí

- Mikroorganismy jsou fylogeneticky a biologicky zcela odlišné
- Imunitní odpověď zahrnuje všechny tělesné tkáně, nejen buňky imunitního systému
- Nádorové onemocnění je „perverted self“
- Na imunitní odpovědi se podílejí i vlastní nádorové buňky
- Imunitní odpověď vede k inhibici i stimulaci nádorového onemocnění

Spontánní regrese plicních metastáz karcinomu ledviny po nefrektomii



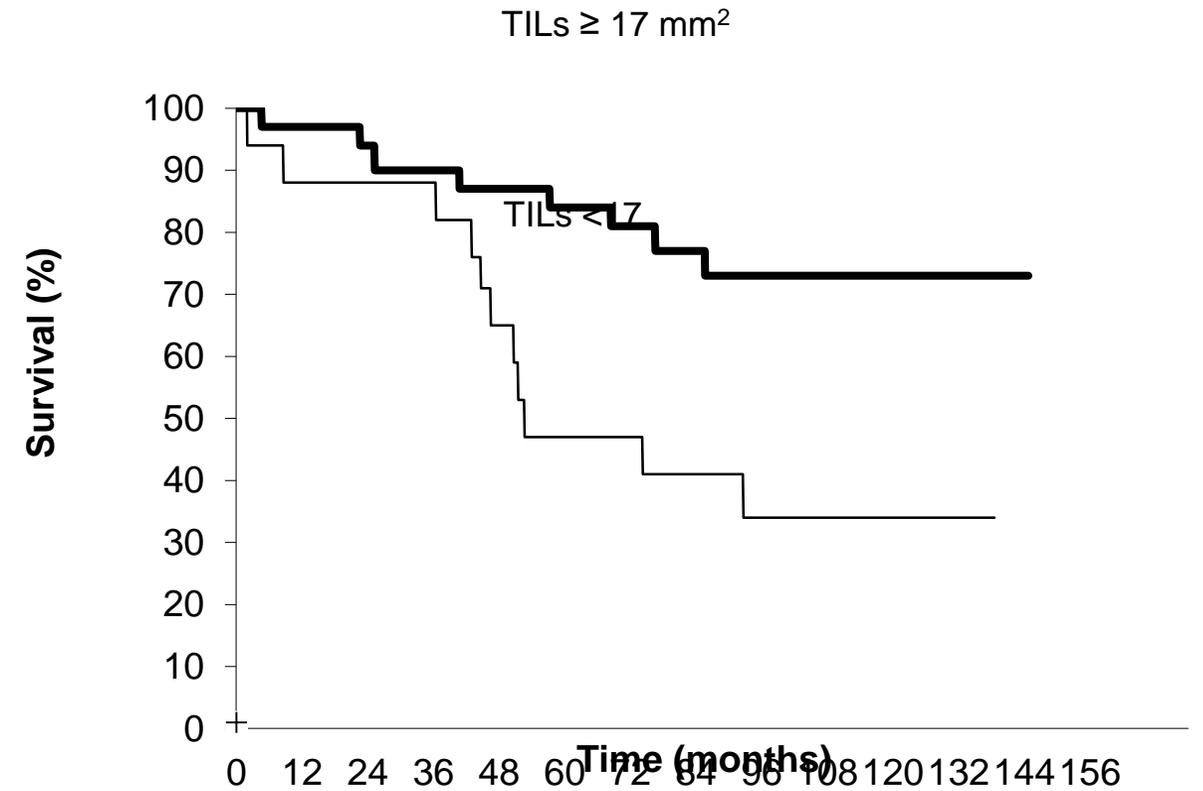
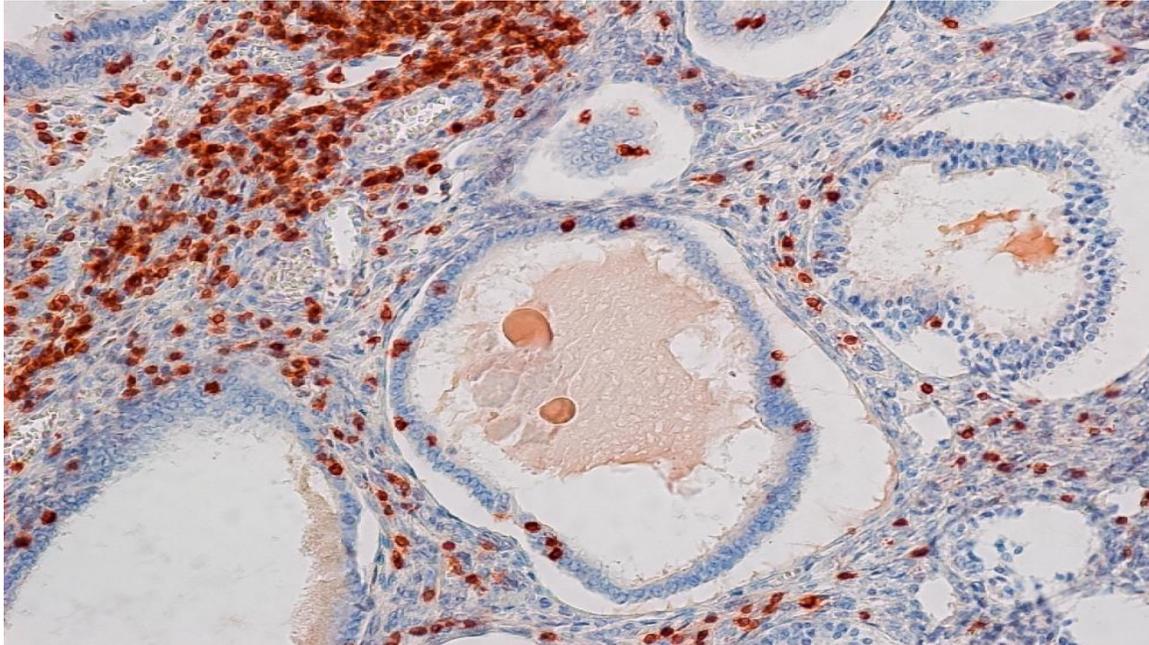
Intraepiteliální a stromální TIL u karcinomu prsu



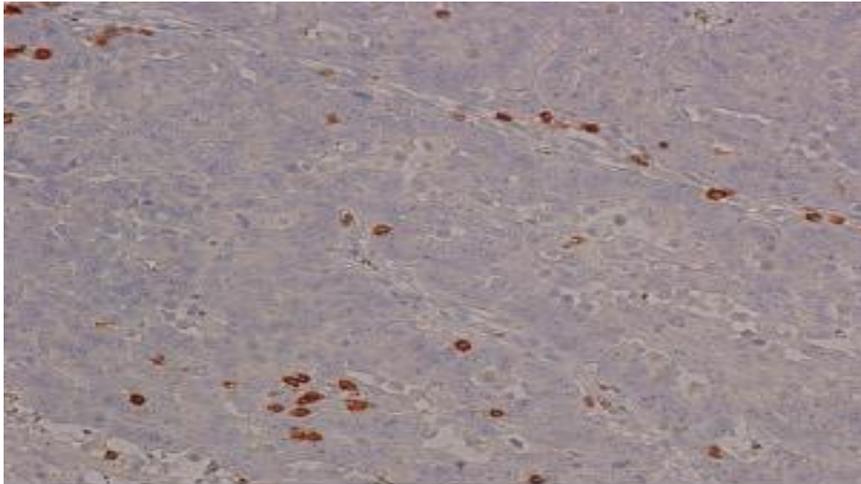
Tumor infiltrující lymfocyty jako prediktivní ukazatel patologické kompletní odpovědi u nemocných s karcinomem prsu

Parameter	pCR (n = 10)	no pCR (n = 63)	p value
Grade (score)	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.6	0.53
p53 (score)	1.5 ± 1.3	0.6 ± 0.9	0.01
p53 (%)	31 ± 38	13 ± 27	0.03
Estrogen receptor (IRS—range, 0–12)	5 ± 5	5 ± 5	0.80
Progesterone receptor (IRS—range, 0–12)	1 ± 3	4 ± 4	0.01
HER-2 (score—range, 0–3)	1.1 ± 1.2	1.0 ± 1.0	0.84
Ki-67 (%)	36 ± 26	26 ± 20	0.30
Tumor cellularity (%)	57 ± 25	47 ± 21	0.22
Stromal fat (%)	11 ± 10	11 ± 15	0.41
VEGF in tumor cells (score)	2.0 ± 1.2	2.1 ± 0.9	0.91
VEGF in stromal cells (score)	2.3 ± 1.3	2.8 ± 0.7	0.18
CD31 ⁺ capillaries (per HPF)	6 ± 2	5 ± 2	0.09
CD105 ⁺ capillaries (per HPF)	3 ± 3	4 ± 2	0.70
CD34 ⁺ capillaries (per HPF)	7 ± 2	7 ± 3	0.85
SMA ⁺ capillaries (per HPF)	0.3 ± 0.7	0.7 ± 1.1	0.41
Intraepithelial CD68 ⁺ histiocytes (maximum per HPF)	27 ± 53	7 ± 8	0.18
Intraepithelial CD68 ⁺ histiocytes (mean per HPF)	13 ± 23	3 ± 5	0.11
Stromal CD68 ⁺ histiocytes (maximum per HPF)	151 ± 142	127 ± 92	0.93
Stromal CD68 ⁺ histiocytes (mean per HPF)	59 ± 50	48 ± 41	0.47
Intraepithelial CD3⁺ lymphocytes (maximum per HPF)	14 ± 14	5 ± 7	0.004
Intraepithelial CD3⁺ lymphocytes (mean per HPF)	7 ± 8	2 ± 3	0.05
Stromal CD3 ⁺ lymphocytes (maximum per HPF)	263 ± 251	213 ± 162	0.76
Stromal CD3 ⁺ lymphocytes (mean per HPF)	34 ± 30	46 ± 51	0.61
Intraepithelial CD56 ⁺ cells (maximum per HPF)	0 ± 0	0 ± 0	0.69
Intraepithelial CD56 ⁺ cells (mean per HPF)	0 ± 0	0 ± 0	1.00
Stromal CD56 ⁺ cells (maximum per HPF)	1.2 ± 3.8	0.3 ± 1.1	0.90
Stromal CD56 ⁺ cells (mean per HPF)	0.1 ± 0.2	0 ± 0	0.13
Intraepithelial CD83⁺ cells (maximum per HPF)	0.8 ± 1.6	0.1 ± 0.6	0.02
Intraepithelial CD83 ⁺ cells in tumor (mean per HPF)	0.1 ± 0.2	0 ± 0.1	0.32
Stromal CD83 ⁺ cells (maximum per HPF)	3.8 ± 3.9	3.3 ± 5.7	0.25
Stromal CD83 ⁺ cells (mean per HPF)	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.9	0.60
Intraepithelial CD1a ⁺ cells (maximum per HPF)	0.6 ± 1.9	2.1 ± 5.3	0.50
Intraepithelial CD1a ⁺ cells (mean per HPF)	0.3 ± 1.1	0.5 ± 2.1	0.99
Stromal CD1a ⁺ cells (maximum per HPF)	1.3 ± 3.5	0.7 ± 2.1	0.96
Stromal CD1a ⁺ cells (mean per HPF)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.4	0.83
Intraepithelial S100 ⁺ cells (maximum per HPF)	0 ± 0	0.2 ± 0.8	0.31
Intraepithelial S100 ⁺ cells (mean per HPF)	0 ± 0	0 ± 0.1	0.69
Stromal S100 ⁺ cells (maximum per HPF)	0.4 ± 1.0	1.7 ± 7.7	0.93
Stromal S100 ⁺ cells (mean per HPF)	0 ± 0	0.1 ± 0.4	0.48

Prognostická role TIL u karcinomu endometria



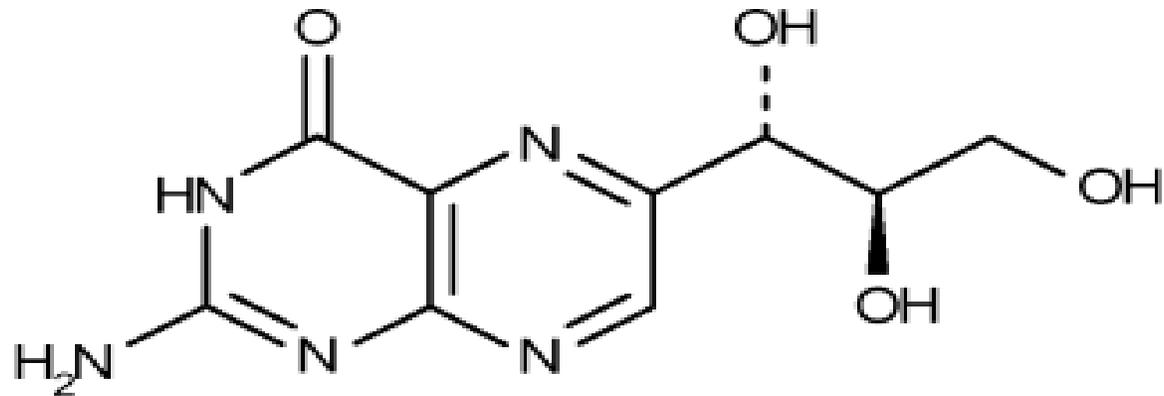
Prognostic significance of TIL in ovarian cancer



Multivariate analysis of overall survival

Variable	Hazard ratio	95% confidence intervals	<i>P</i>
Progesterone receptors (expressed vs. not expressed)	0.40	0.22–0.70	0.002
Stage (III/IV vs. I/II)	5.25	2.01–13.69	0.001
Optimal cytoreduction (more than 2 cm vs. less)	3.04	1.72–5.36	0.0001
Intraepithelial TIL (higher than 125 lymphocytes/mm ² vs. lower)	0.27	0.15–0.50	0.00001

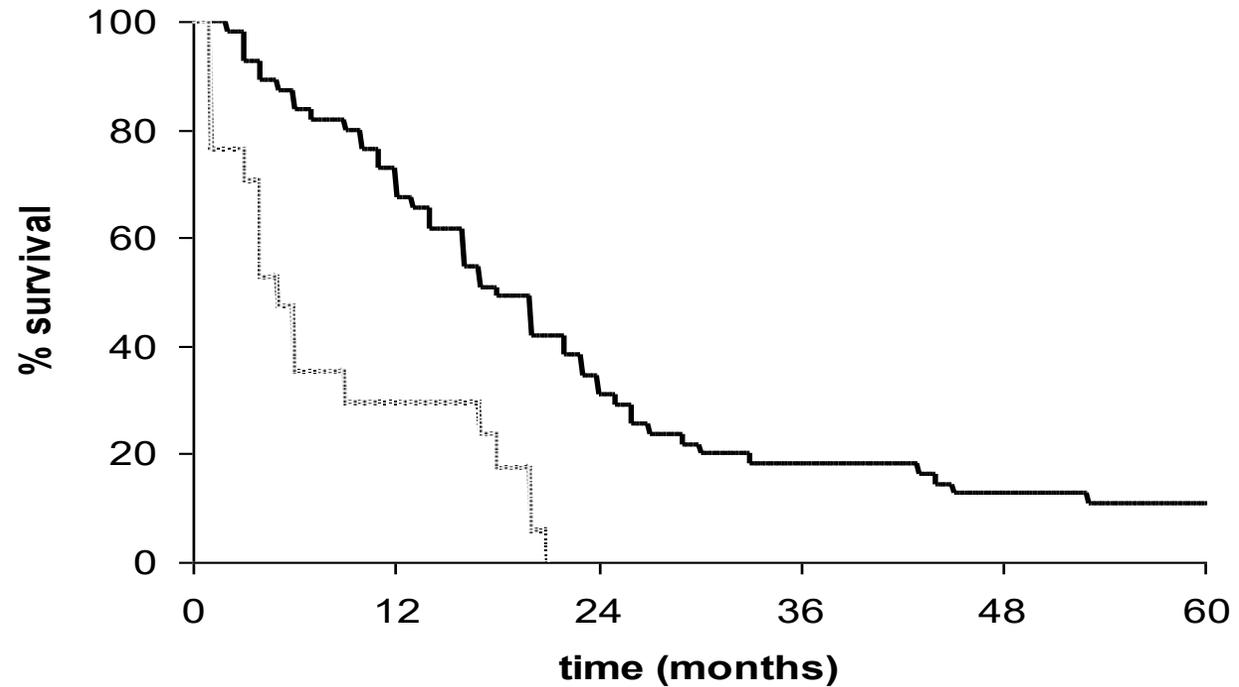
Neopterin (2-amino-4-oxo-6-(D-erythro-1, 2, 3 – trihydroxypropyl) – pteridin)



<i>guanosine triphosphate (GTP)</i>	
↓	GTP cyclohydrolase I
<i>7, 8 – dihydroneopterin triphosphate</i>	
↓	6 – pyruvoyl-tetrahydropterin synthase
<i>5, 6, 7, 8 – tetrahydro-6-pyruvoylpterin</i>	
↓	sepiapterin reductase
<i>5, 6, 7, 8 – tetrahydrobiopterin</i>	

- 1967 Sakurai a Goto izolovali neopterin z lidské moči
- 1979 Wachter et al. popsali zvýšené koncentrace neopterinu u nemocných s nádory a virovými infekcemi
- následně prokázána zvýšená produkce neopterinu u autoimunitních onemocnění a při rejekci transplantátu
- 1984 popsána regulace produkce neopterinu interferonem-g
- 1993 popsána antioxidační aktivita redukováného neopterinu
- možnost stanovení v moči (HPLC) i séru (RIA nebo ELISA)

Přežití nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem dle hladiny neopterinu (≥ 214 vs. < 214 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininu)



Melichar B, et al. Int J Biol Markers 2006, 21, 190 – 198

Imunoterapie jako šcílená léčba



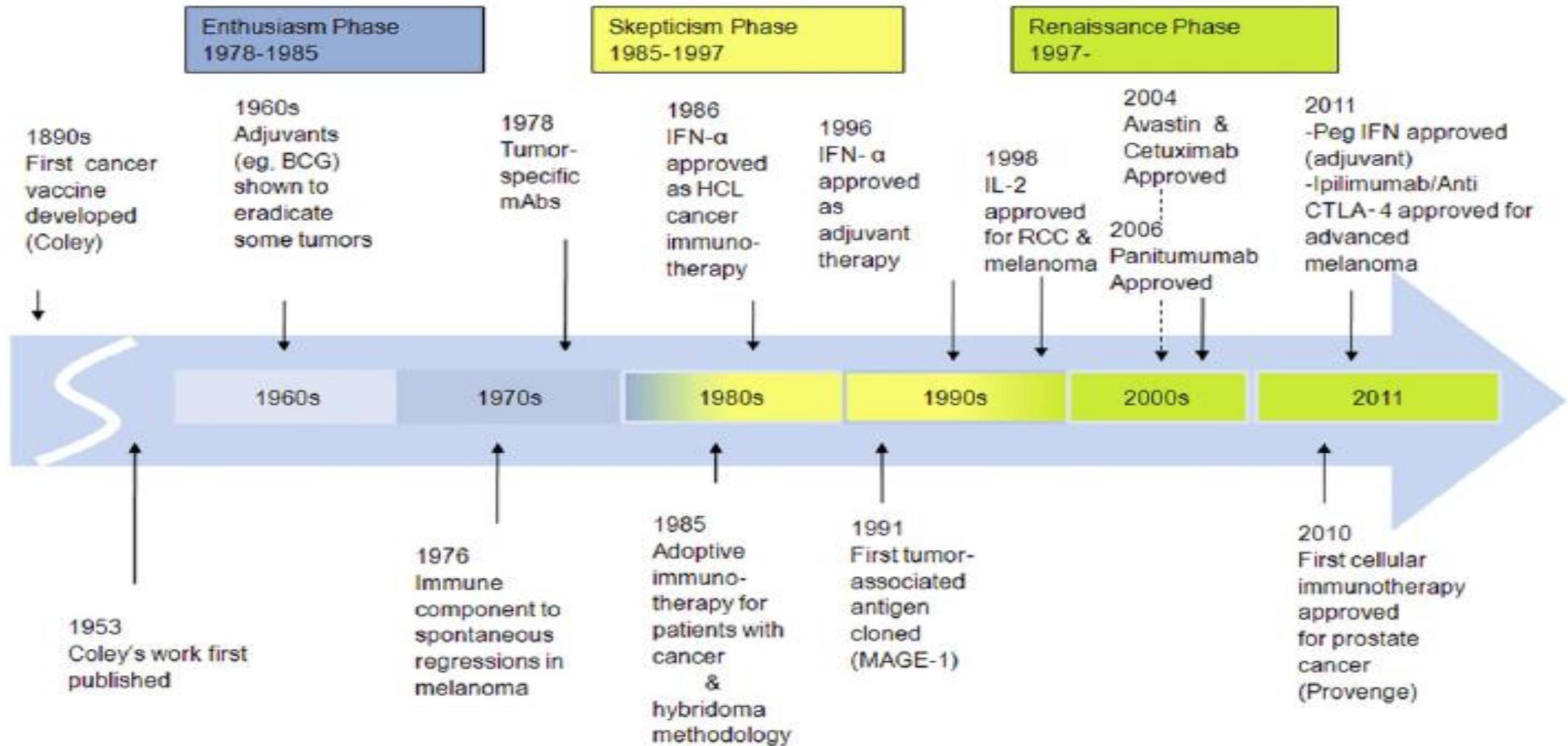
Imunoterapie nádorových onemocnění



Imunoterapie

- aktivní specifická – vakcíny
- aktivní nespecifická – cytokiny (IL-2, IFN- α , IFN- γ , IL-12, GM-CSF)
- pasivní – monoklonální protilátky
- adoptivní – ex vivo aktivované leukocyty autologní i alogenní (TIL, LAK buňky, nemyeloablativní transplantace)
- monoklonální protilátky zaměřené na regulační mechanismy imunitní odpovědi

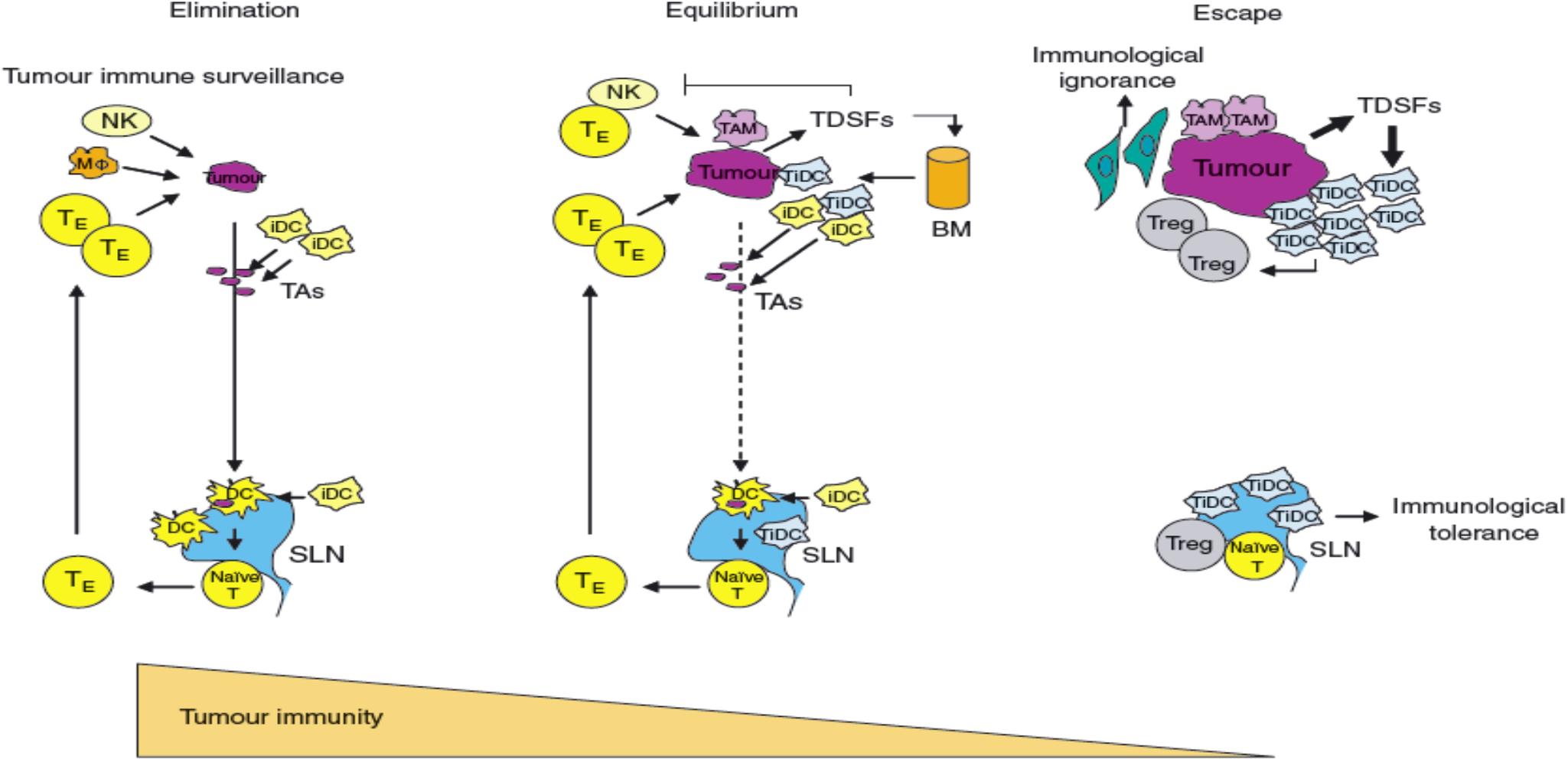
Vývoj imunoterapie



Obecné předpoklady účinnosti imunoterapie

1. Funkční imunitní systém
2. Minimální nádorová masa
3. Imunogenita nádoru

3E hypotéza

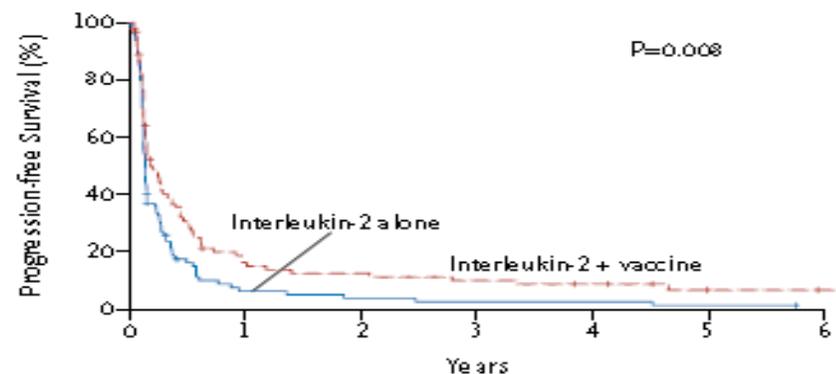


Objektivní odpověď ve studiích National Biotherapy Study Group s interleukinem-2

primární nádor	počet pacientů	počet obj.odpovědí	% obj. odpovědí
melanom	188	33	18
plíce	51	8	16
prs	34	5	15
ledviny	167	13	8
tračník	1	76	1
jiné	122	12	10

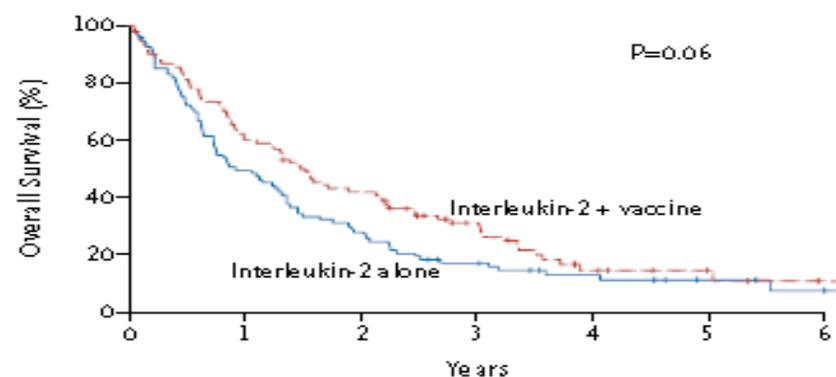
Dlouhotrvající odpověď při léčbě IL-2

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Interleukin alone	94	5	3	2	2	1	0
Interleukin-2 + vaccine	91	13	10	8	6	2	1

B Overall Survival



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Interleukin alone	94	46	26	14	8	4	1
Interleukin-2 + vaccine	91	54	37	20	8	4	1

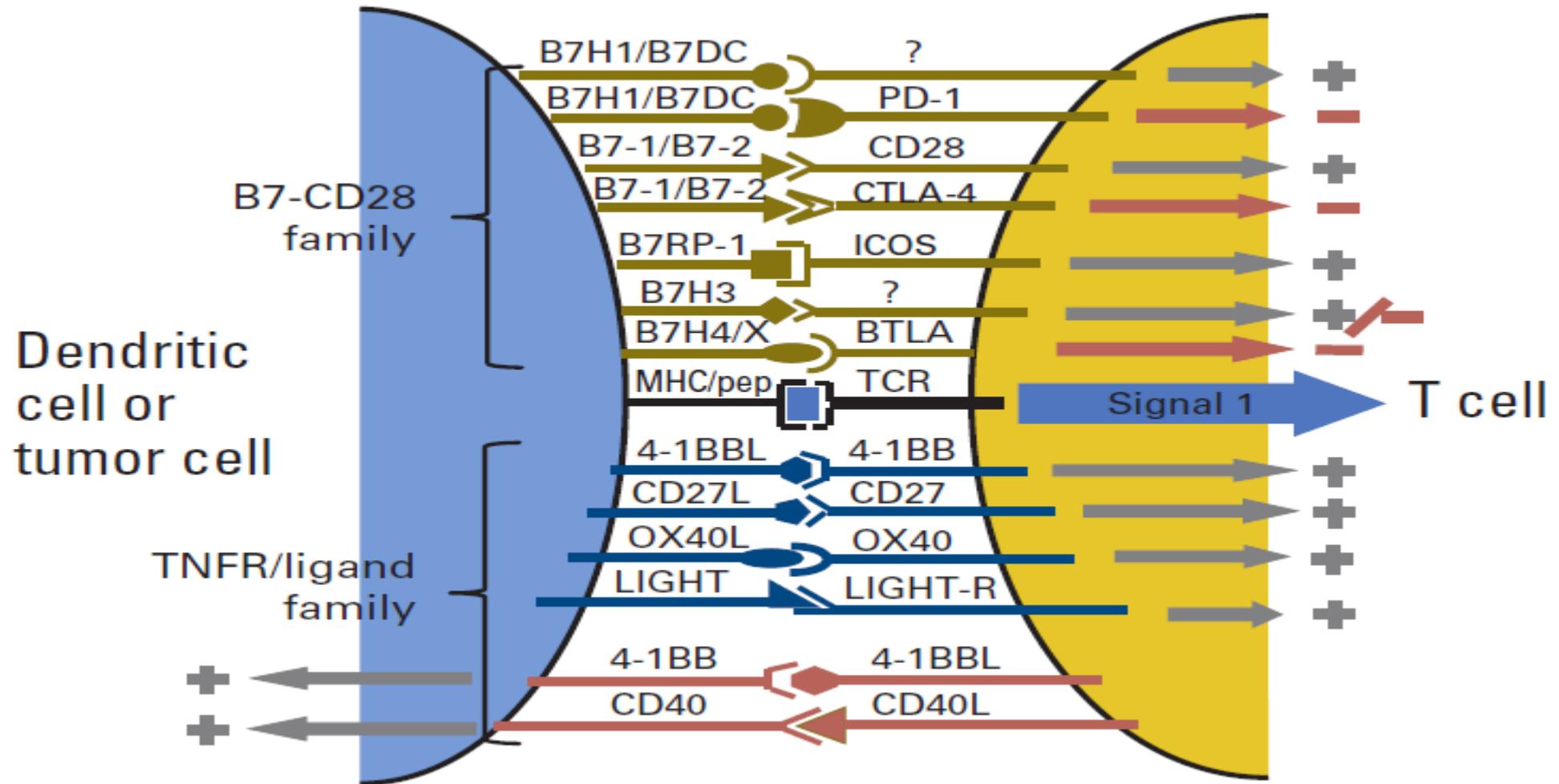
Dva modely imunoterapie

- Maligní melanom
- Karcinom ledviny

Immune checkpoints



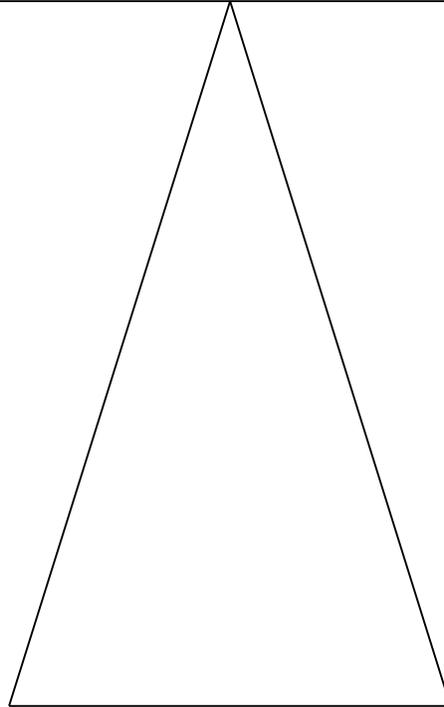
Imunologická synapse



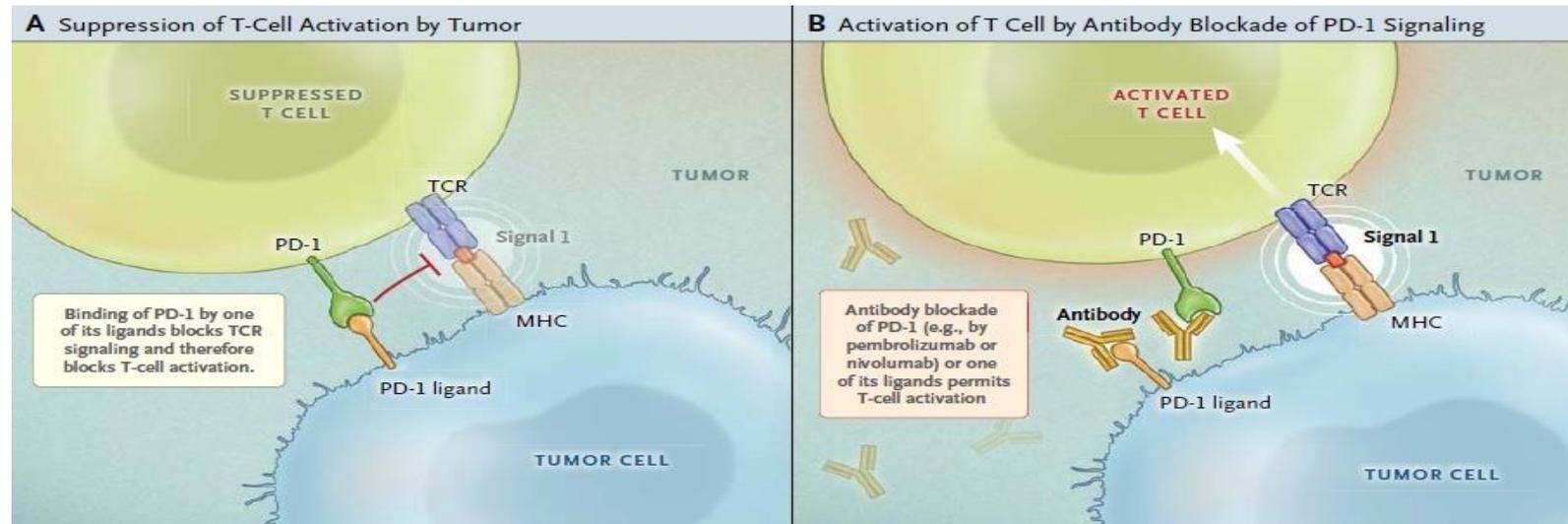
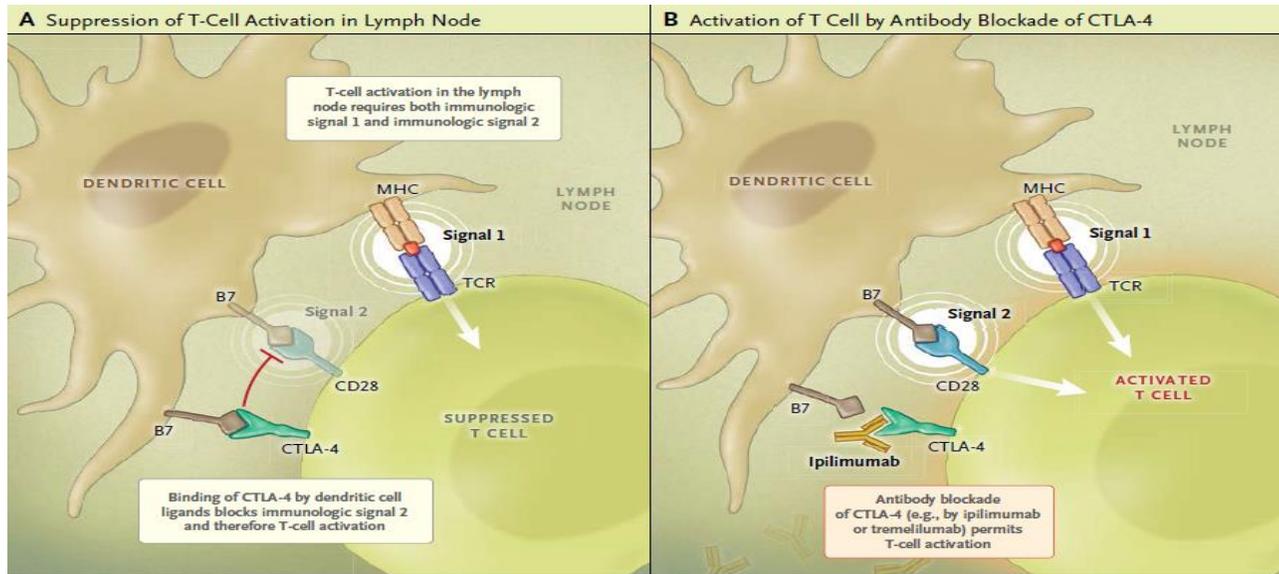


Elimination of invading
microorganisms

Autoimmunity



Cíle současné imunoterapie



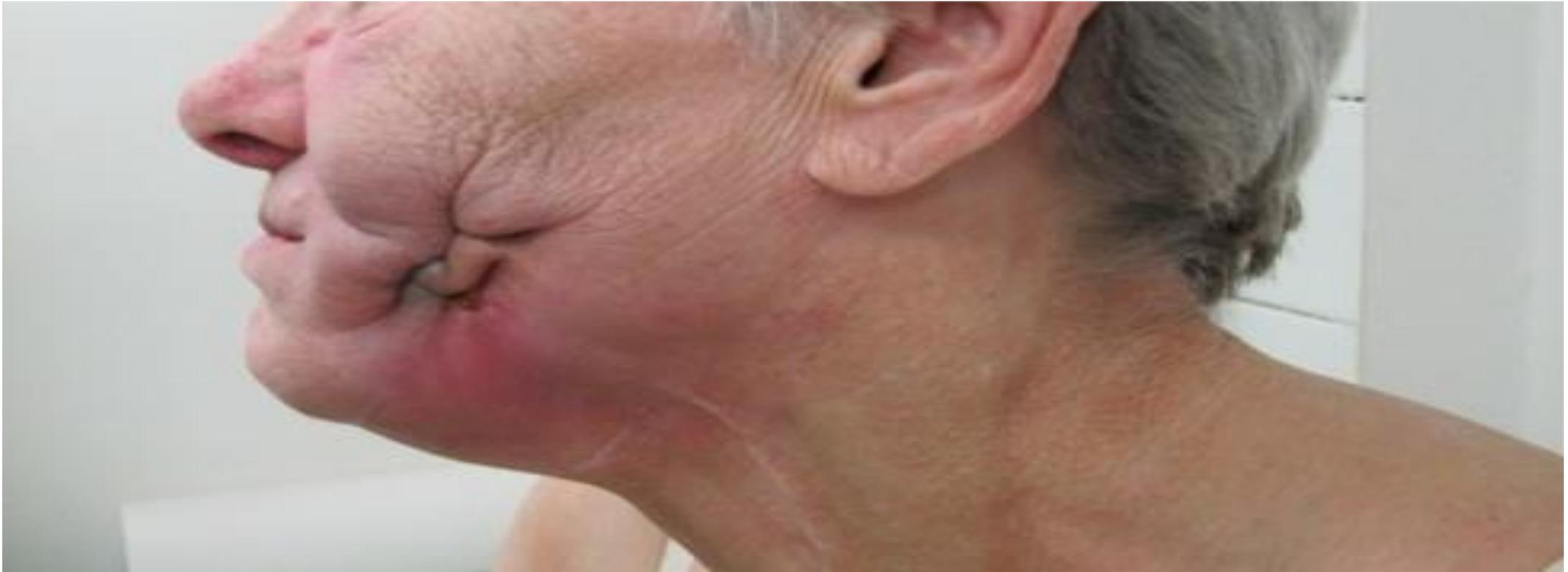
Před léčbou ipilimumabem (12.6.12)



Progrese při léčbě (14.8.12)



Následná regrese (1.3.2013)

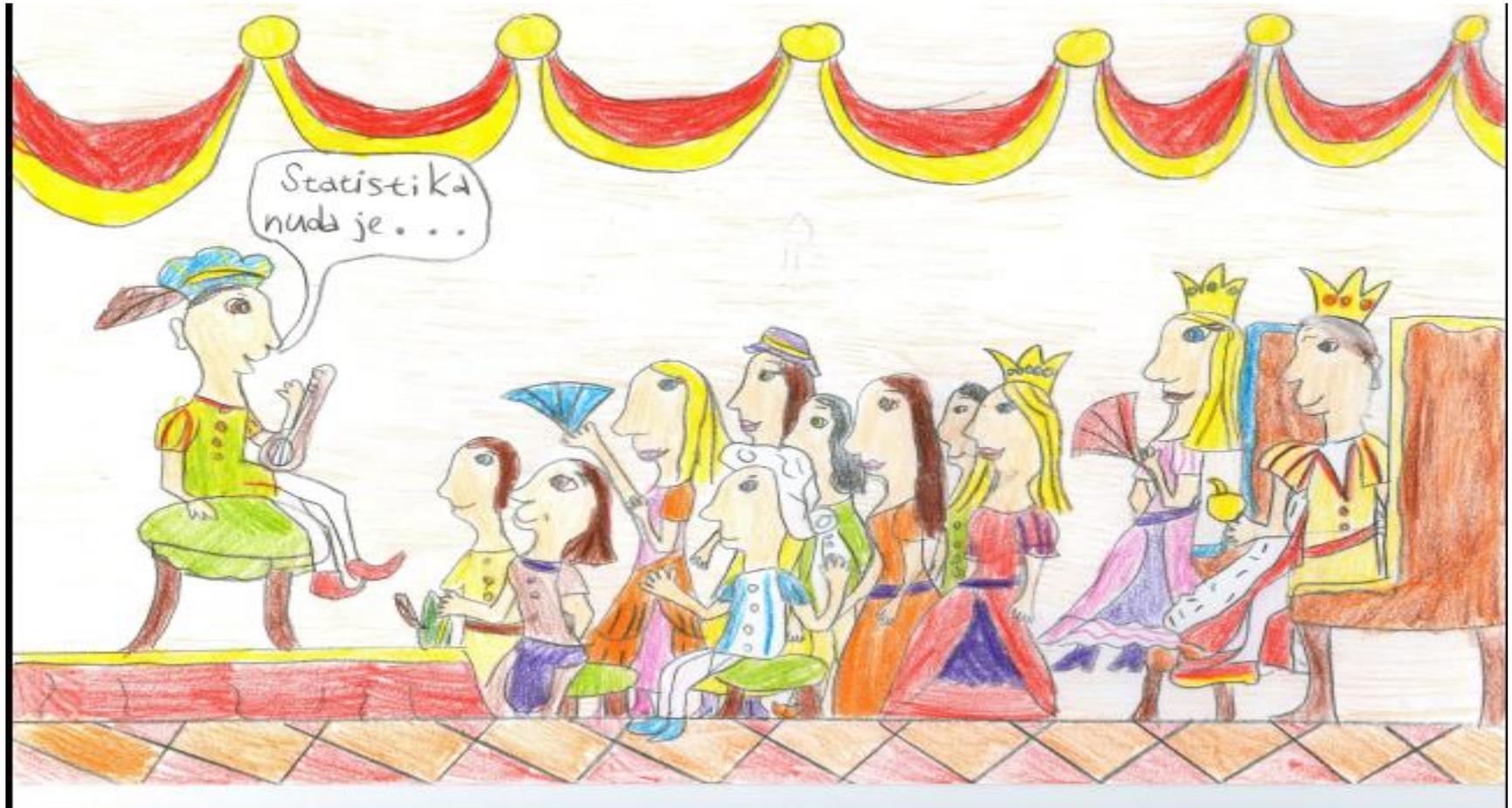




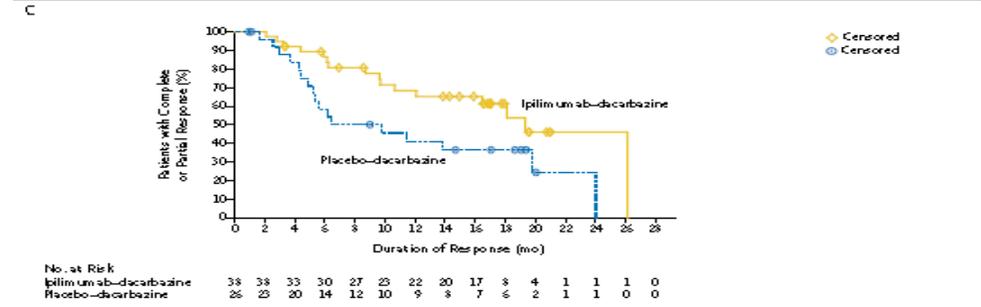
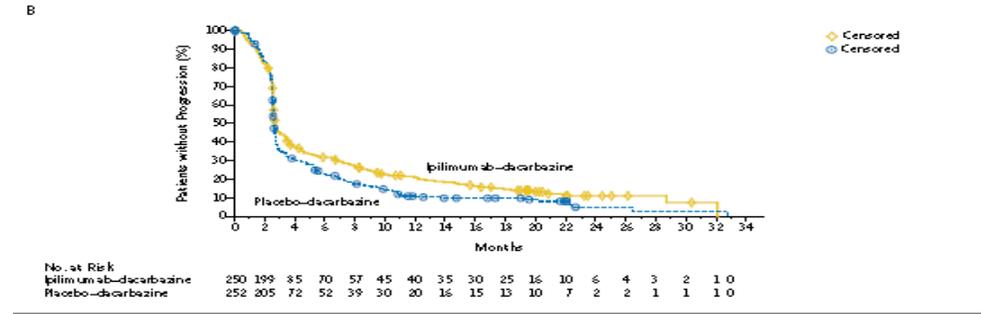
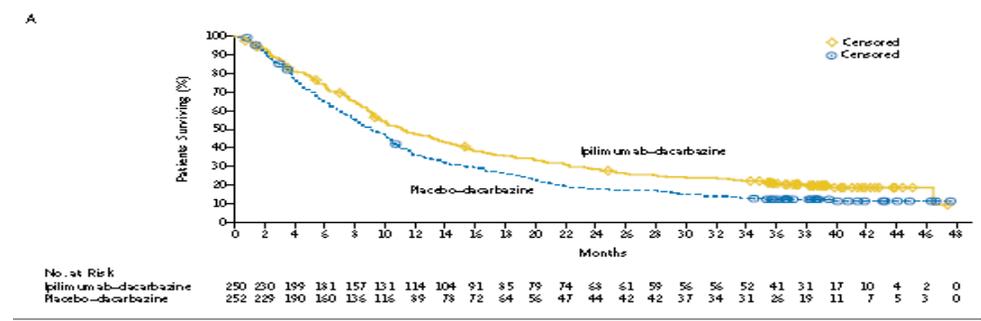
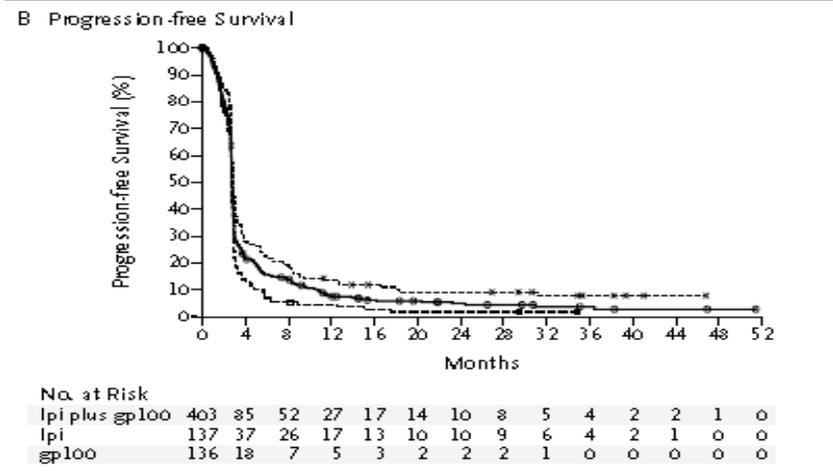
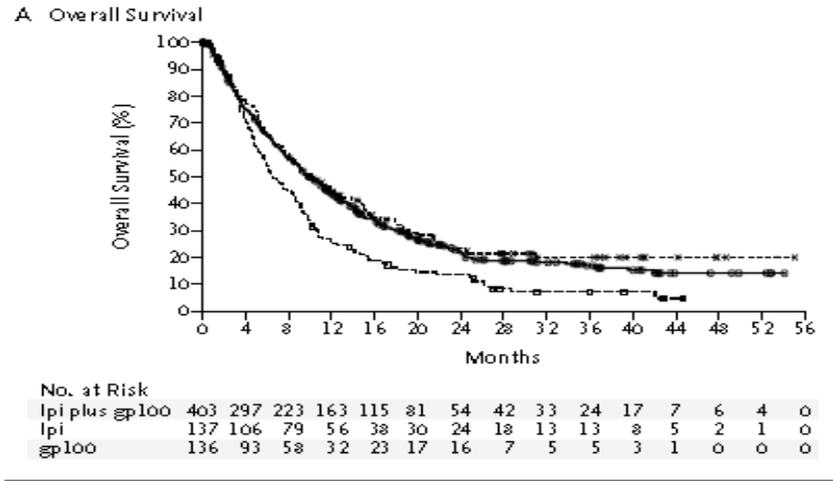
Ve většině případů však má statistická analýza zásadní význam

Statistika nuda je,
má však cenné údaje.
Neklesejme na mysli,
ona nám to vyčíslí.

Z.Svěrák. Statistika



Ipilimumab v léčbě metastatického melanomu



Hodi FS et al. NEJM 2010, 363, 711-723; Robert C et al. NEJM 2011, 364, 2517-2526

Vedlejší účinky ipilimumabu

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	Ipilimumab plus gp100 (N=380)			Ipilimumab Alone (N=131)			gp100 Alone (N=132)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Any event	374 (98.4)	147 (38.7)	26 (6.8)	127 (96.9)	49 (37.4)	11 (8.4)	128 (97.0)	54 (40.9)	8 (6.1)
Any drug-related event	338 (88.9)	62 (16.3)	4 (1.1)	105 (80.2)	25 (19.1)	5 (3.8)	104 (78.8)	15 (11.4)	0
<i>number of patients (percent)</i>									
Gastrointestinal disorders									
Diarrhea	146 (38.4)	16 (4.2)	1 (0.3)	43 (32.8)	7 (5.3)	0	26 (19.7)	1 (0.8)	0
Nausea	129 (33.9)	5 (1.3)	1 (0.3)	46 (35.1)	3 (2.3)	0	52 (39.4)	3 (2.3)	0
Constipation	81 (21.3)	3 (0.8)	0	27 (20.6)	3 (2.3)	0	34 (25.8)	1 (0.8)	0
Vomiting	75 (19.7)	6 (1.6)	1 (0.3)	31 (23.7)	3 (2.3)	0	29 (22.0)	3 (2.3)	0
Abdominal pain	67 (17.6)	6 (1.6)	0	20 (15.3)	2 (1.5)	0	22 (16.7)	6 (4.5)	1 (0.8)
Other									
Fatigue	137 (36.1)	19 (5.0)	0	55 (42.0)	9 (6.9)	0	41 (31.1)	4 (3.0)	0
Decreased appetite	88 (23.2)	5 (1.3)	1 (0.3)	35 (26.7)	2 (1.5)	0	29 (22.0)	3 (2.3)	1 (0.8)
Pyrexia	78 (20.5)	2 (0.5)	0	16 (12.2)	0	0	23 (17.4)	2 (1.5)	0
Headache	65 (17.1)	4 (1.1)	0	19 (14.5)	3 (2.3)	0	19 (14.4)	3 (2.3)	0
Cough	55 (14.5)	1 (0.3)	0	21 (16.0)	0	0	18 (13.6)	0	0
Dyspnea	46 (12.1)	12 (3.2)	2 (0.5)	19 (14.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	25 (18.9)	6 (4.5)	0
Anemia	41 (10.8)	11 (2.9)	0	15 (11.5)	4 (3.1)	0	23 (17.4)	11 (8.3)	0
Any immune-related event	221 (58.2)	37 (9.7)	2 (0.5)	80 (61.1)	16 (12.2)	3 (2.3)	42 (31.8)	4 (3.0)	0
Dermatologic									
Pruritus	67 (17.6)	1 (0.3)	0	32 (24.4)	0	0	14 (10.6)	0	0
Rash	67 (17.6)	5 (1.3)	0	25 (19.1)	1 (0.8)	0	6 (4.5)	0	0
Vitiligo	14 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0	0
Gastrointestinal									
Diarrhea	122 (32.1)	20 (5.3)	2 (0.5)	38 (29.0)	10 (7.6)	0	19 (14.4)	1 (0.8)	0
Colitis	115 (30.3)	14 (3.7)	0	36 (27.5)	6 (4.6)	0	18 (13.6)	1 (0.8)	0
Endocrine									
Hypothyroidism	20 (5.3)	11 (2.9)	1 (0.3)	10 (7.6)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	0	0
Hypopituitarism	15 (3.9)	4 (1.1)	0	10 (7.6)	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
Hypophysitis	6 (1.6)	1 (0.3)	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
Adrenal insufficiency	3 (0.8)	2 (0.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
	3 (0.8)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0

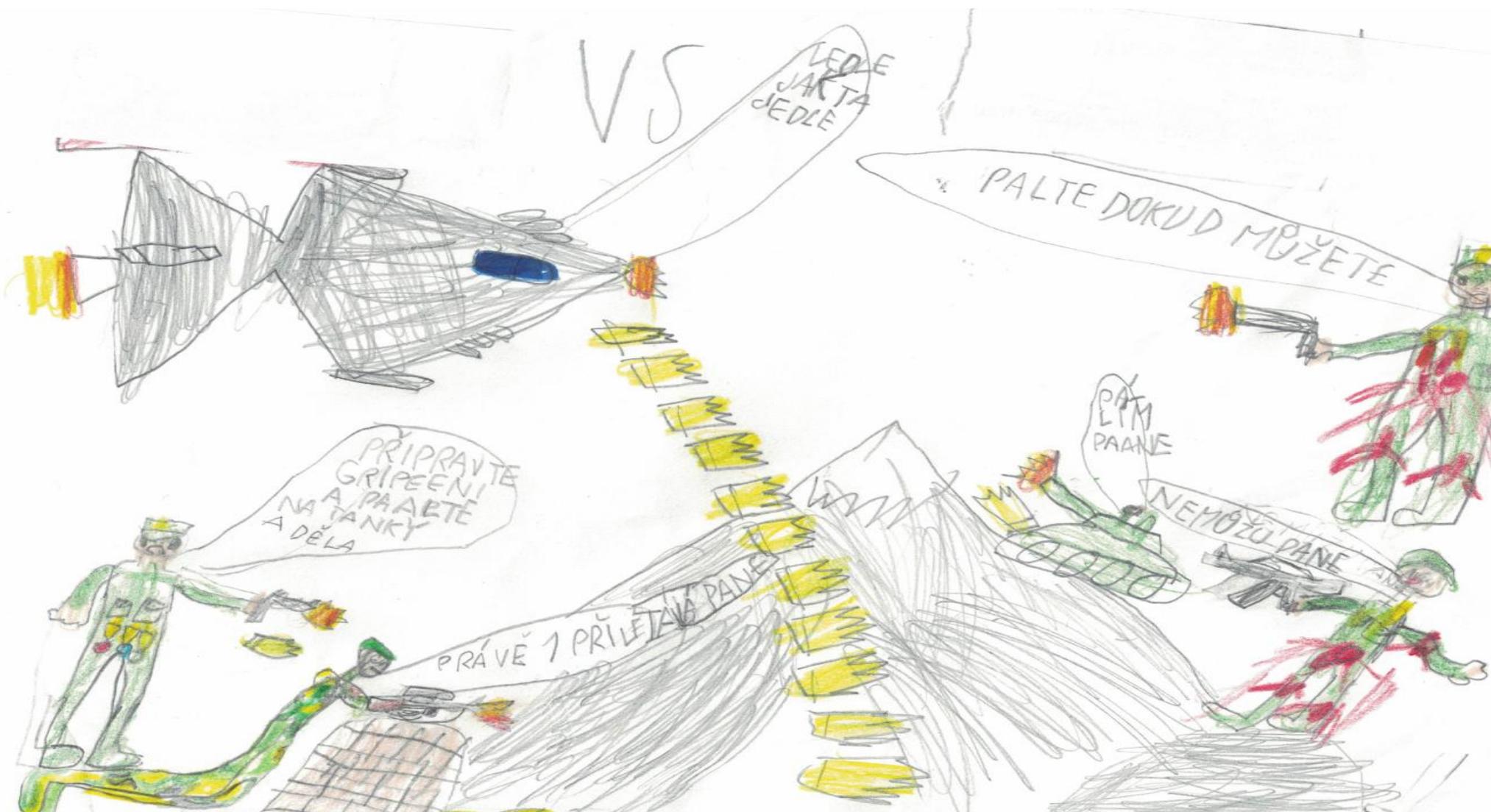
Manipulating immunity...



...with impunity



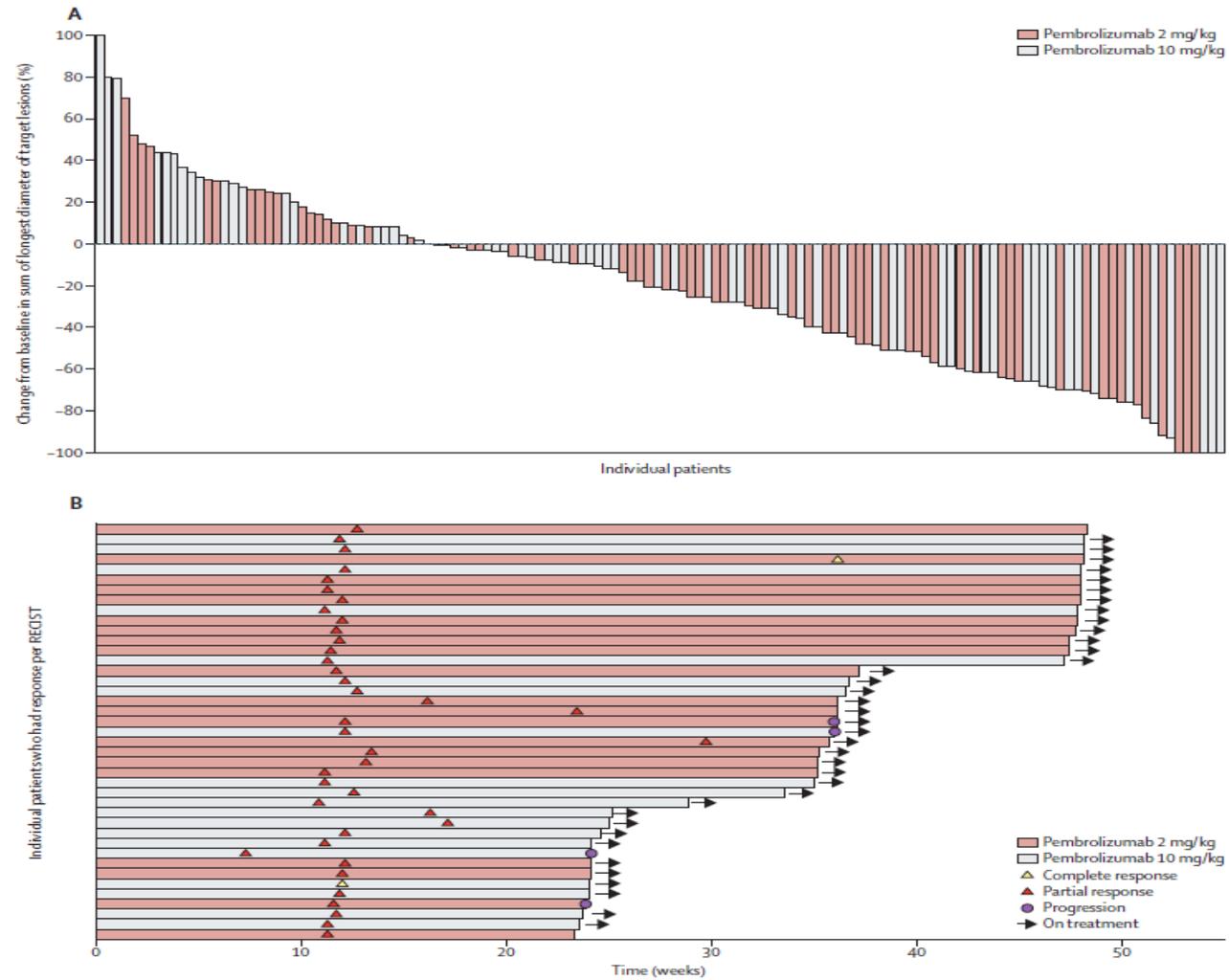
Blokáda interakce PD-1/PD-L1/2



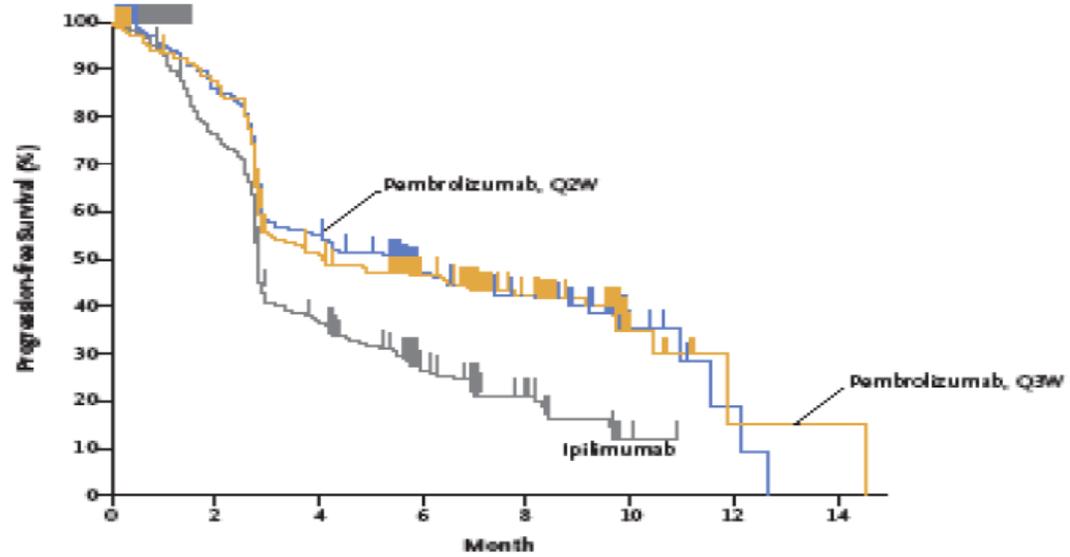
Protilátky působící proti PD-1 nebo PD-L1

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Atezolizumab
- Avelumab
- Durvalumab
- Cemiplimab

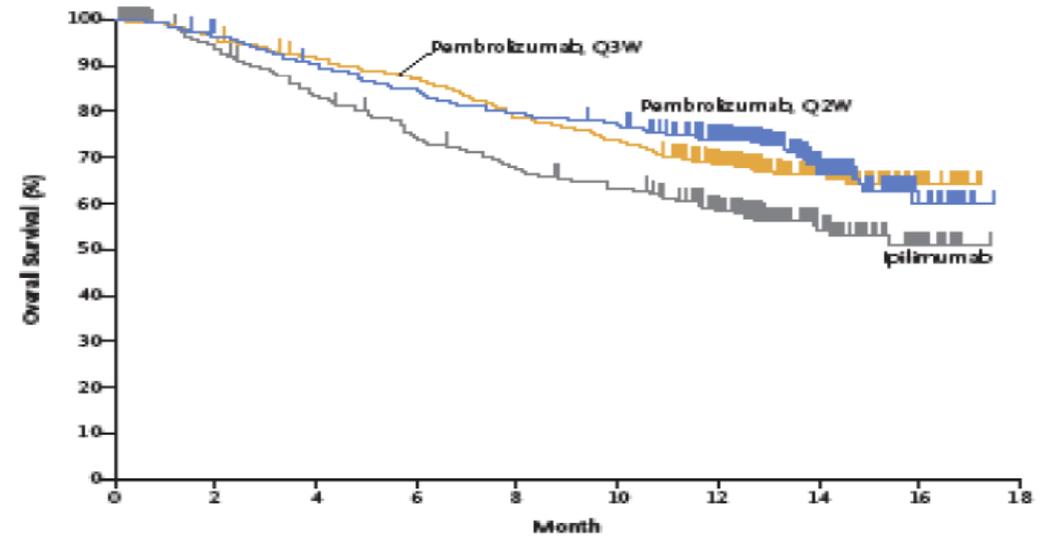
Pembrolizumab po selhání ipilimumabu u melanomu



KEYNOTE 006: Pembrolizumab vs. ipilimumab u metastatického melanomu



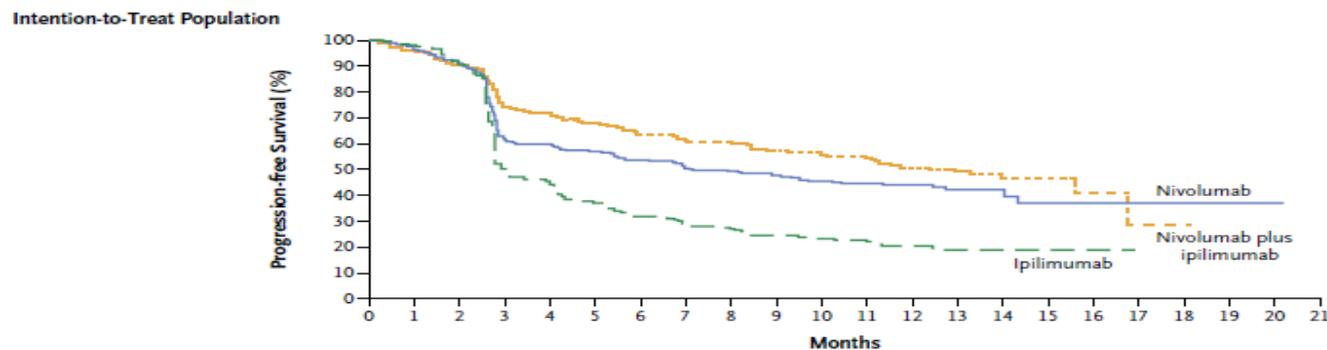
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab, Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab, Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab	278	186	88	42	18	2	0	0



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

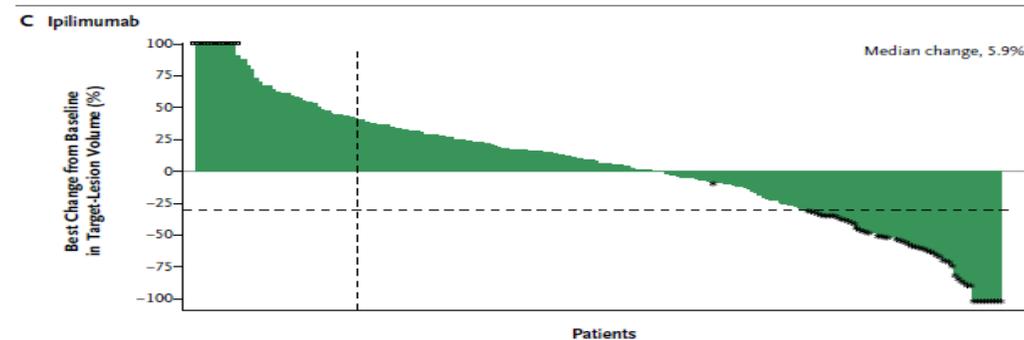
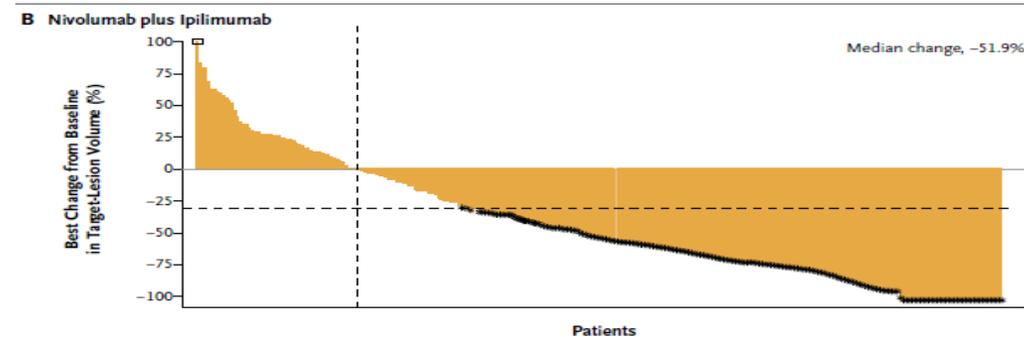
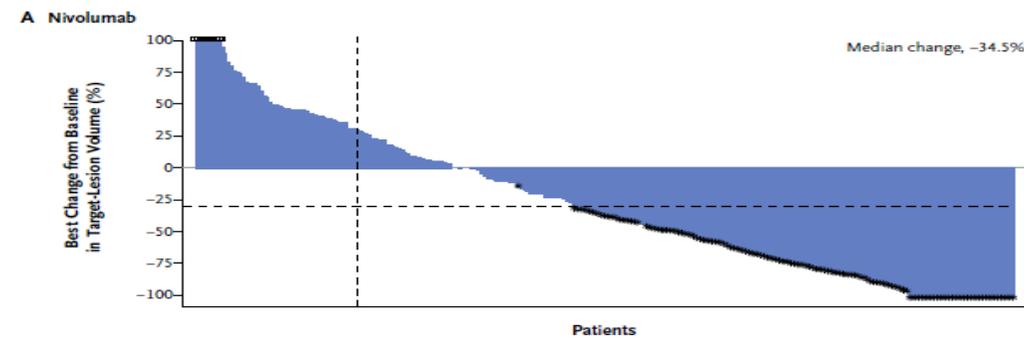
Robert C et al. NEJM 2015, 372, 2521-32.

CHECKMATE 067: Kombinace nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab vs. nivolumab

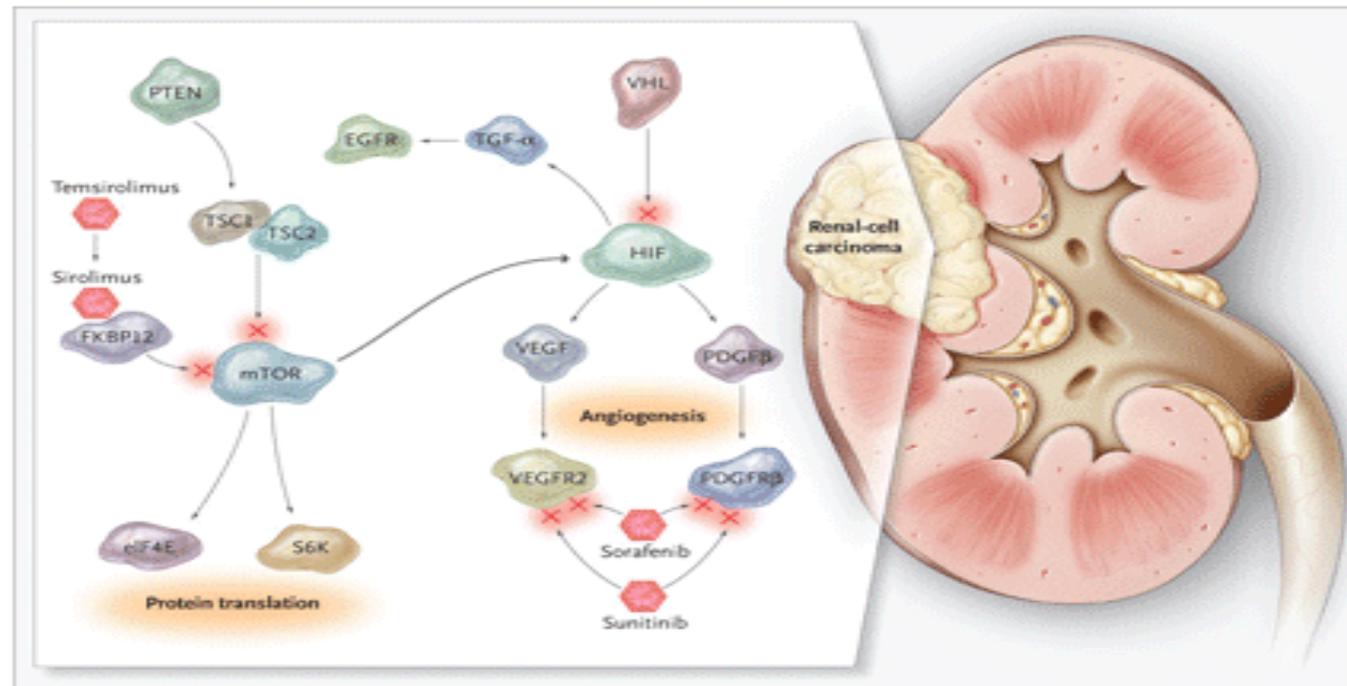


No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Nivolumab	316	292	271	177	170	160	147	136	132	124	106	86	50	38	14	9	6	2	1	1	1	0
Nivolumab plus ipilimumab	314	293	275	219	208	191	173	164	163	151	137	116	65	54	18	11	7	2	1	0	0	0
Ipilimumab	315	285	265	137	118	95	77	68	63	54	47	42	24	17	7	4	3	0	0	0	0	0



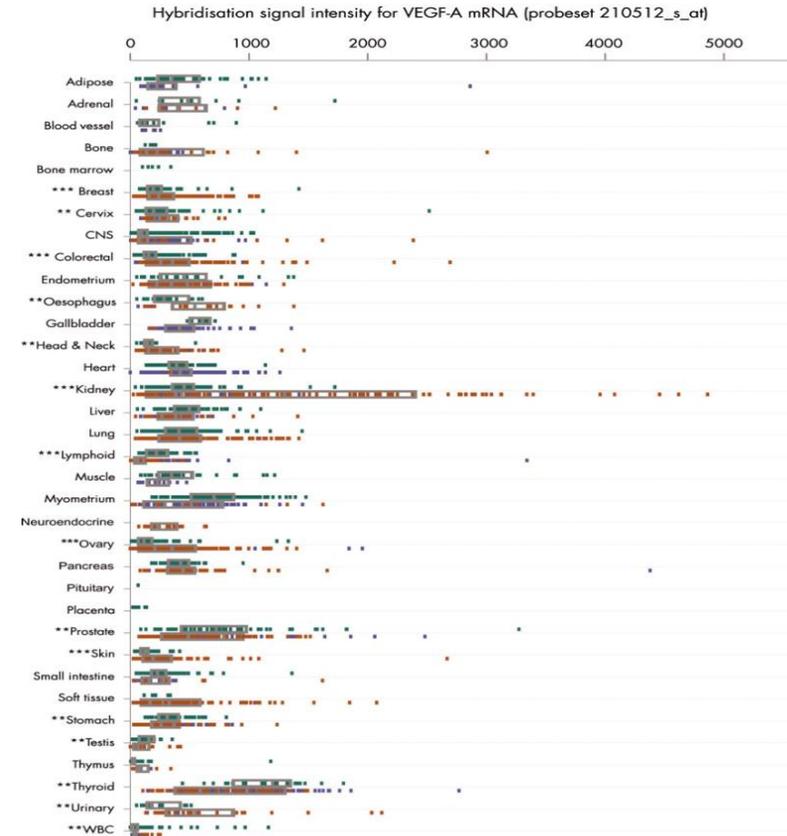
Molekulární patologie karcinomu ledviny: 2 cíle



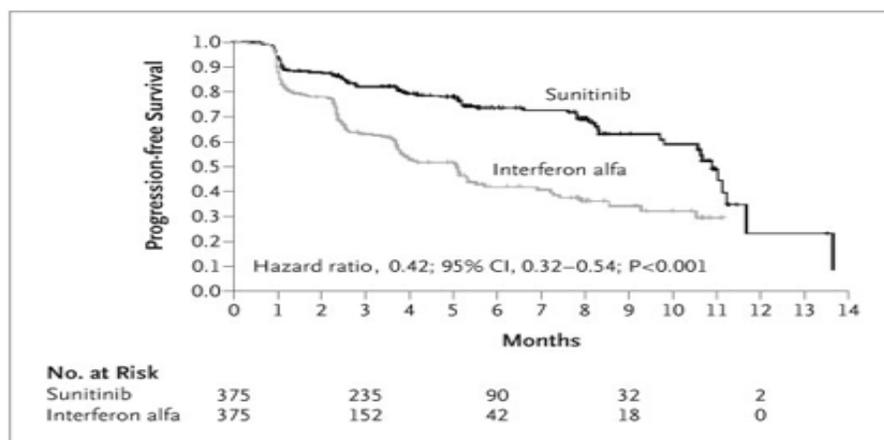
Brugarolas. N Engl J Med 2007, 356, 185 – 187.

VEGF jako cíl u metastatického karcinomu ledviny

- Růstový faktor endoteliálních buněk (angiogeneze)
- Zvýšená permeabilita cév (nádorová hypertenze, tvorba maligního výpotku)
- Inhibice dendritických buněk a lymfocytů (imunosuprese)
- Růstový faktor nádorových buněk



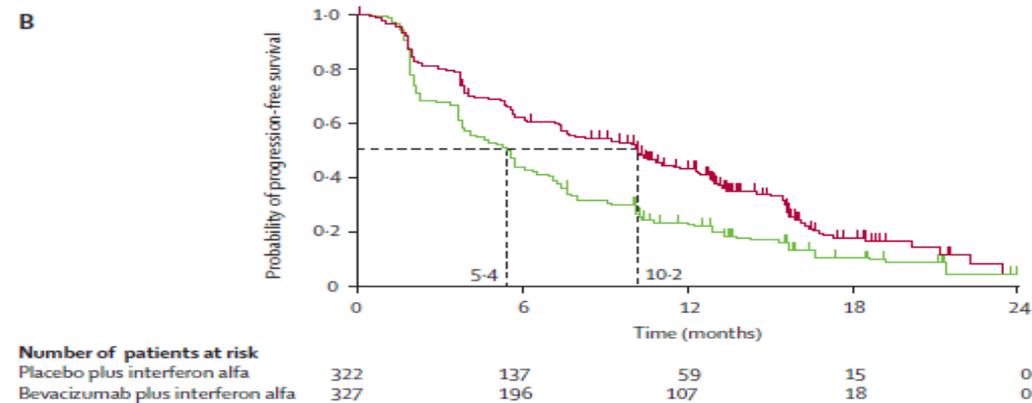
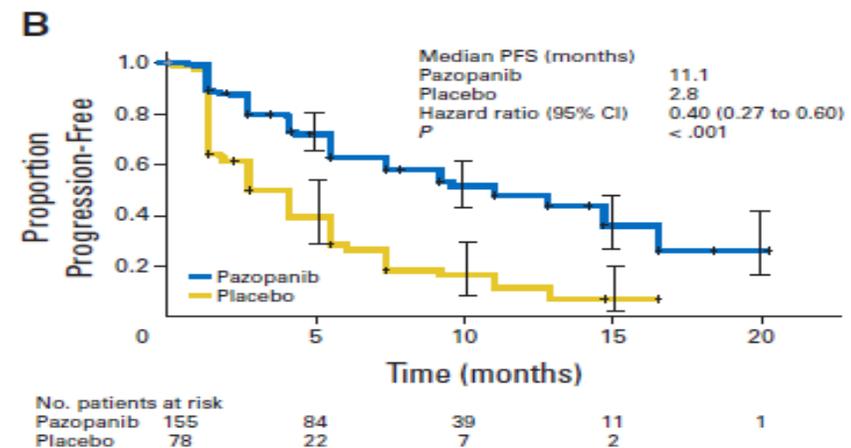
Medián PFS v první linii je mezi 10-11 měsíci bez ohledu na zvolenou léčbu



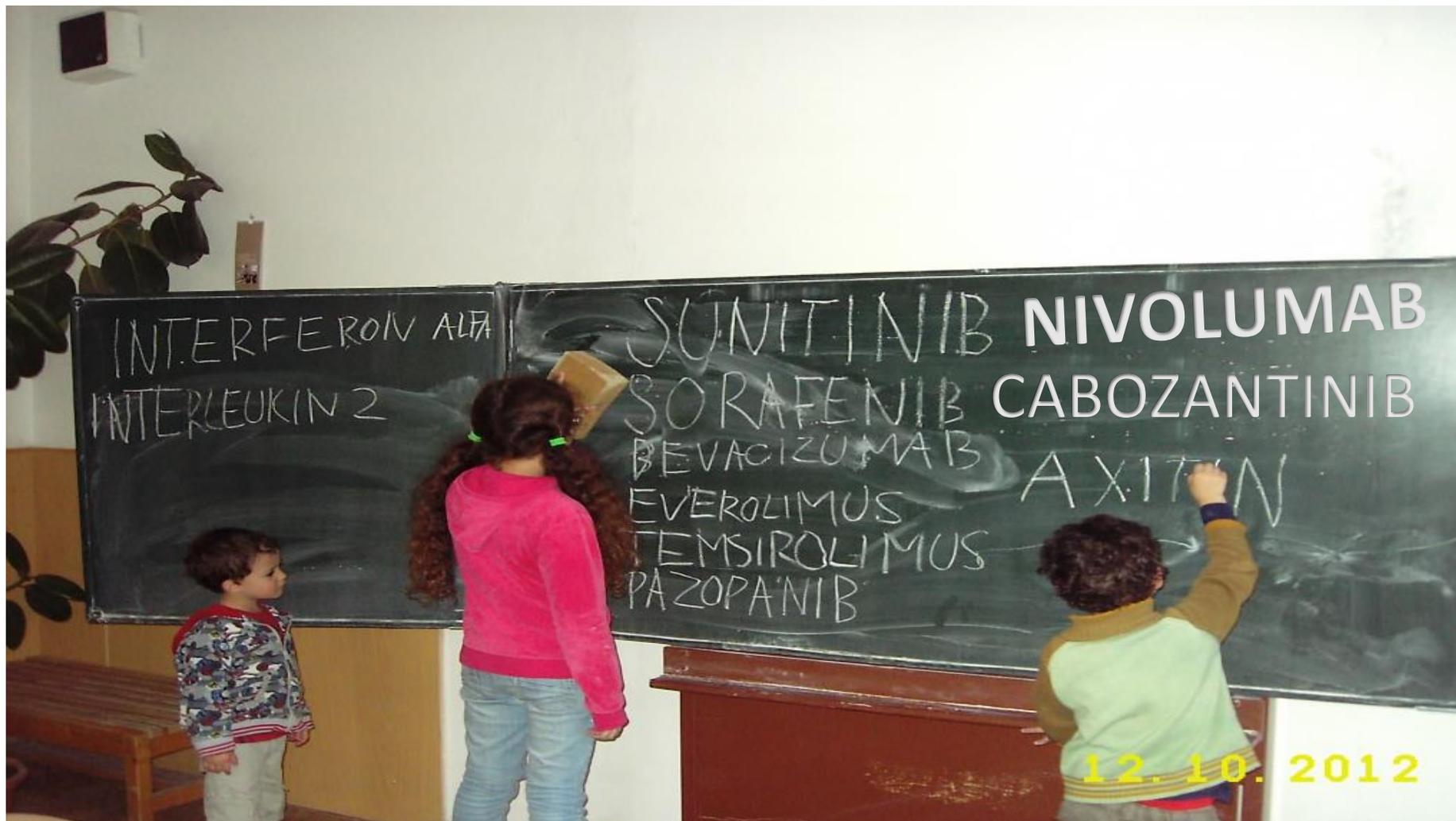
Motzer et al. N Engl J Med 2007, 356, 115 – 124.

Sternberg et al. J Clin Oncol 28, 2010, 1061

Escudier et al. Lancet 1007, 370, 2103,



Postupně přibývají účinné léky



Základní strategie do roku 2018: Sekvenční léčba



AXITINIB

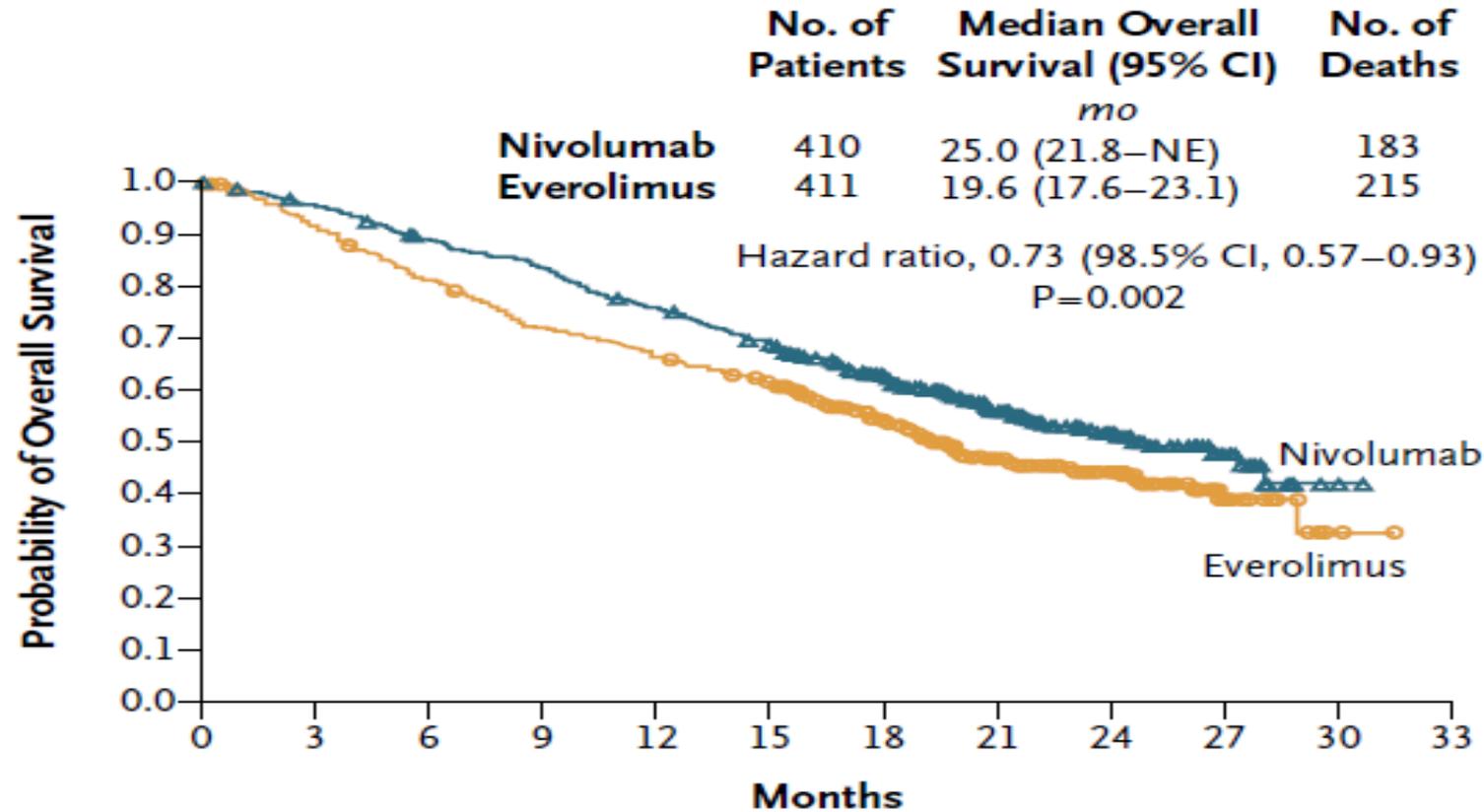
NIVOLUMAB

CABOZANTINIB

LENVATINIB +
EVEROLIMUS



Nivolumab u karcinomu ledviny



No. at Risk

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

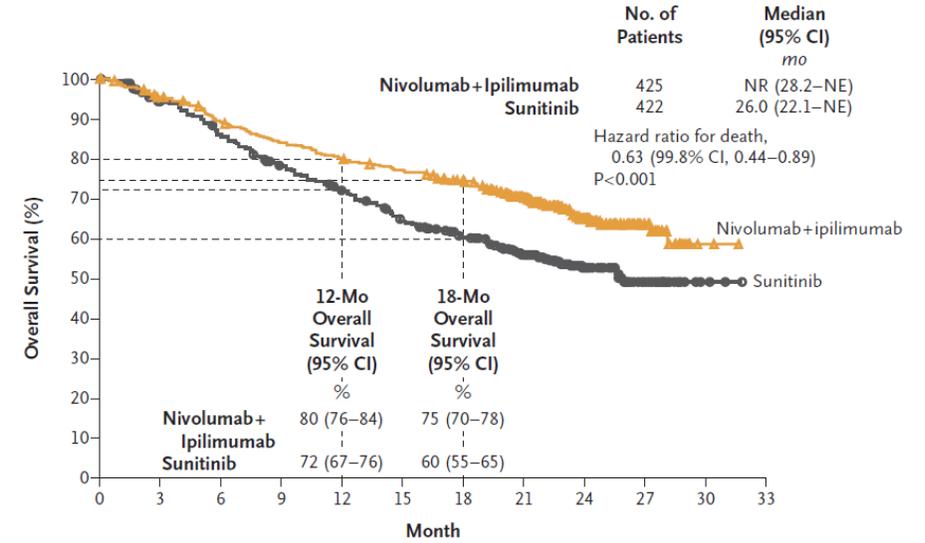
ORIGINAL ARTICLE

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*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=547)		Sunitinib (N=535)	
	Any Grade†	Grade 3 or 4	Any Grade‡	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
All events	509 (93)	250 (46)	521 (97)	335 (63)
Fatigue	202 (37)	23 (4)	264 (49)	49 (9)
Pruritus	154 (28)	3 (<1)	49 (9)	0
Diarrhea	145 (27)	21 (4)	278 (52)	28 (5)
Rash	118 (22)	8 (1)	67 (13)	0
Nausea	109 (20)	8 (1)	202 (38)	6 (1)
Increased lipase level	90 (16)	56 (10)	58 (11)	35 (7)
Hypothyroidism	85 (16)	2 (<1)	134 (25)	1 (<1)
Decreased appetite	75 (14)	7 (1)	133 (25)	5 (<1)
Asthenia	72 (13)	8 (1)	91 (17)	12 (2)
Vomiting	59 (11)	4 (<1)	110 (21)	10 (2)
Anemia	34 (6)	2 (<1)	83 (16)	24 (4)
Dysgeusia	31 (6)	0	179 (33)	1 (<1)
Stomatitis	23 (4)	0	149 (28)	14 (3)
Dyspepsia	15 (3)	0	96 (18)	0
Mucosal inflammation	13 (2)	0	152 (28)	14 (3)
Hypertension	12 (2)	4 (<1)	216 (40)	85 (16)
Palmar–plantar erythrodysesthesia	5 (<1)	0	231 (43)	49 (9)
Thrombocytopenia	2 (<1)	0	95 (18)	25 (5)

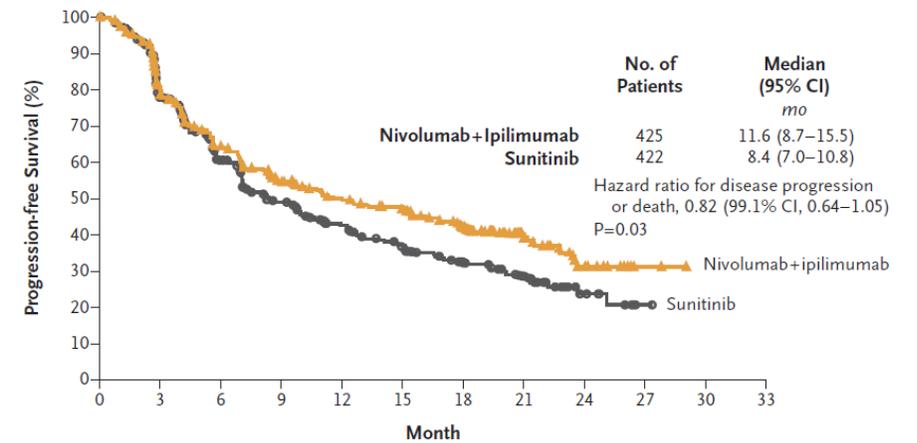
Overall Survival



Io. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
livolumab+ipilimumab	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
unitinib	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

Progression-free Survival



Io. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
livolumab+ipilimumab	425	304	233	187	163	149	118	46	17	3	0	0
unitinib	422	282	191	139	107	86	57	33	11	1	0	0

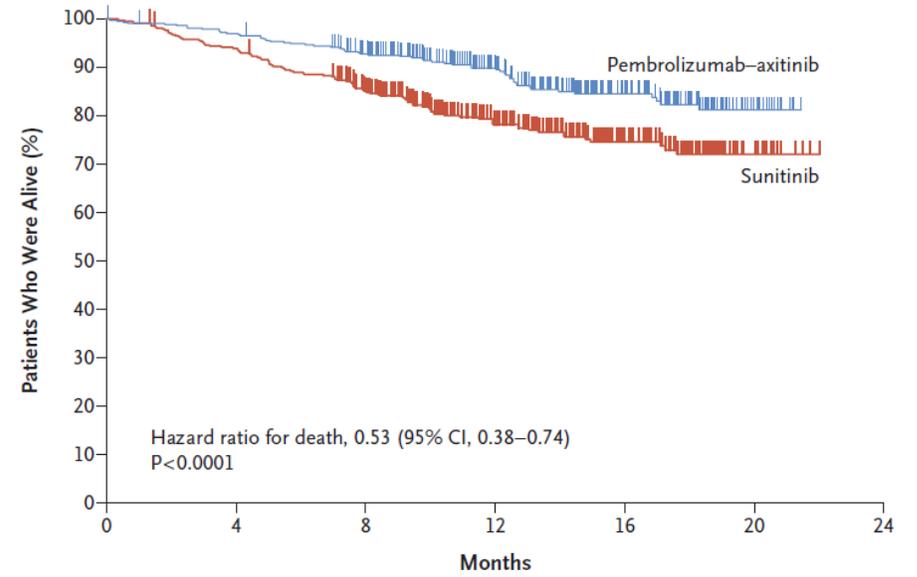
ORIGINAL ARTICLE

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. Borchellini, 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*

Characteristic	Pembrolizumab–Axitinib (N=432)	Sunitinib (N=429)
Age		
Median (range) — yr	62 (30–89)	61 (26–90)
<65 yr — no. (%)	260 (60.2)	278 (64.8)
Male sex — no. (%)	308 (71.3)	320 (74.6)
Region of enrollment — no. (%)		
North America	104 (24.1)	103 (24.0)
Western Europe	106 (24.5)	104 (24.2)
Rest of the world	222 (51.4)	222 (51.7)
IMDC prognostic risk — no. (%)†		
Favorable	138 (31.9)	131 (30.5)
Intermediate	238 (55.1)	246 (57.3)
Poor	56 (13.0)	52 (12.1)
Sarcomatoid features — no./total no. with known status (%)		
	51/285 (17.9)	54/293 (18.4)
PD-L1 combined positive score — no./total no. with data (%)‡		
≥1	243/410 (59.3)	254/412 (61.7)
<1	167/410 (40.7)	158/412 (38.3)
No. of organs with metastases — no. (%)§		
1	114 (26.4)	96 (22.4)
≥2	315 (72.9)	331 (77.2)
Most common sites of metastasis — no. (%)¶		
Lung	312 (72.2)	309 (72.0)
Lymph node	199 (46.1)	197 (45.9)
Bone	103 (23.8)	103 (24.0)
Adrenal gland	67 (15.5)	76 (17.7)
Liver	66 (15.3)	71 (16.6)
Previous radiotherapy — no. (%)	41 (9.5)	40 (9.3)
Previous nephrectomy — no. (%)	357 (82.6)	358 (83.4)

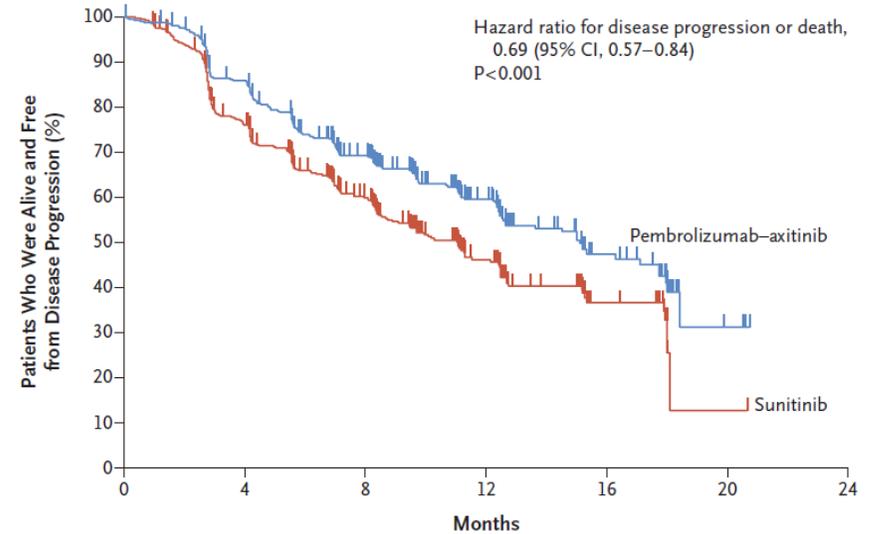
A Overall Survival



No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab–axitinib	432	417	378	256	136	18	0
Sunitinib	429	401	341	211	110	20	0

A Progression-free Survival



No. at Risk

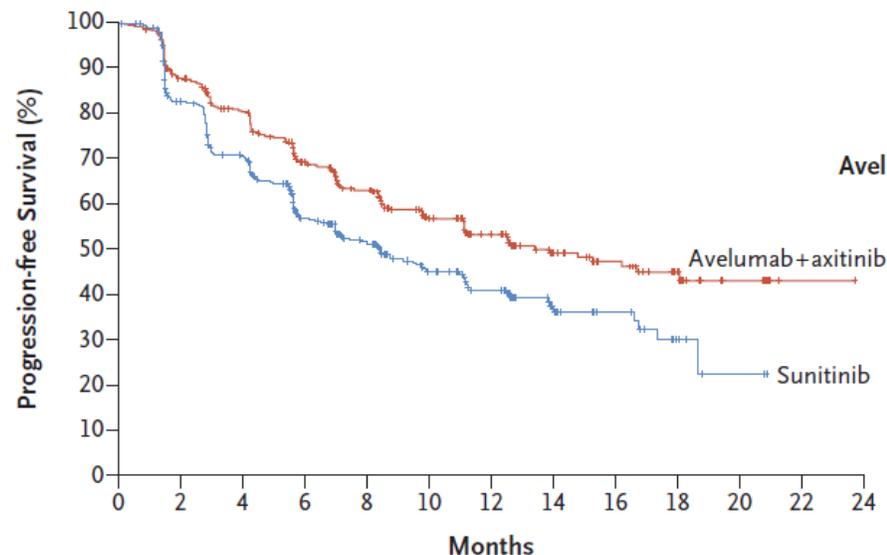
	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab–axitinib	432	357	251	140	42	3	0
Sunitinib	429	302	193	89	29	1	0

ORIGINAL ARTICLE

Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Konstantin Penkov, 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.

Characteristic	Patients with PD-L1-Positive Tumors		Overall Population	
	Avelumab plus Axitinib (N=270)	Sunitinib (N=290)	Avelumab plus Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Median age (range) — yr	62.0 (29.0–83.0)	60.5 (27.0–88.0)	62.0 (29.0–83.0)	61.0 (27.0–88.0)
Sex — no. (%)				
Male	203 (75.2)	224 (77.2)	316 (71.5)	344 (77.5)
Female	67 (24.8)	66 (22.8)	126 (28.5)	100 (22.5)
MSKCC prognostic risk group — no. (%)†				
Favorable	52 (19.3)	60 (20.7)	96 (21.7)	100 (22.5)
Intermediate	180 (66.7)	201 (69.3)	283 (64.0)	293 (66.0)
Poor	33 (12.2)	24 (8.3)	51 (11.5)	45 (10.1)
Not reported	5 (1.9)	5 (1.7)	12 (2.7)	6 (1.4)
IMDC prognostic risk group — no. (%)‡				
Favorable	52 (19.3)	59 (20.3)	94 (21.3)	96 (21.6)
Intermediate	173 (64.1)	191 (65.9)	271 (61.3)	276 (62.2)
Poor	44 (16.3)	39 (13.4)	72 (16.3)	71 (16.0)
Not reported	1 (0.4)	1 (0.3)	5 (1.1)	1 (0.2)
Geographic region — no. (%)				
United States	75 (27.8)	82 (28.3)	128 (29.0)	130 (29.3)
Canada and Western Europe	80 (29.6)	81 (27.9)	128 (29.0)	128 (28.8)
Rest of the world	115 (42.6)	127 (43.8)	186 (42.1)	186 (41.9)
Previous nephrectomy — no. (%)				
Yes	233 (86.3)	252 (86.9)	352 (79.6)	355 (80.0)
No	37 (13.7)	38 (13.1)	90 (20.4)	89 (20.0)
RECIST-defined tumor sites at baseline, according to independent review — no. (%)				
0	8 (3.0)	11 (3.8)	11 (2.5)	16 (3.6)
1	120 (44.4)	118 (40.7)	181 (41.0)	174 (39.2)
2	85 (31.5)	101 (34.8)	148 (33.5)	151 (34.0)
3	40 (14.8)	50 (17.2)	67 (15.2)	79 (17.8)
≥4	17 (6.3)	10 (3.4)	35 (7.9)	24 (5.4)



Median Progression-free Survival (95% CI) mo

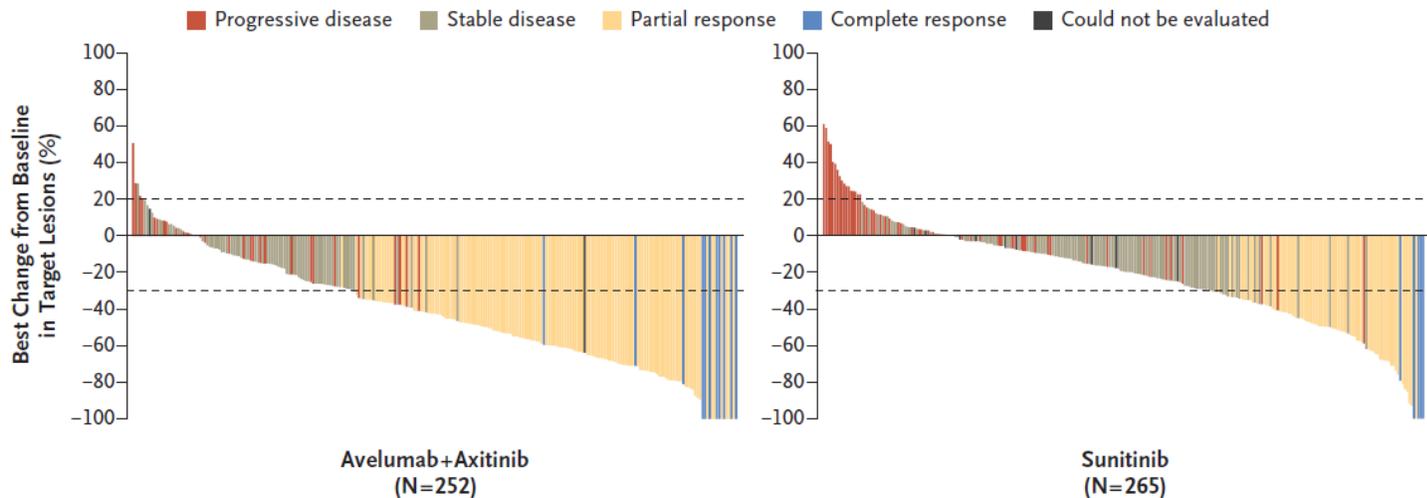
Avelumab+Axitinib 13.8 (11.1–NE)

Sunitinib 8.4 (6.9–11.1)

Stratified hazard ratio for disease progression or death, 0.69 (95% CI, 0.56–0.84) P<0.001

No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Avelumab+axitinib	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
Sunitinib	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	0



Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial

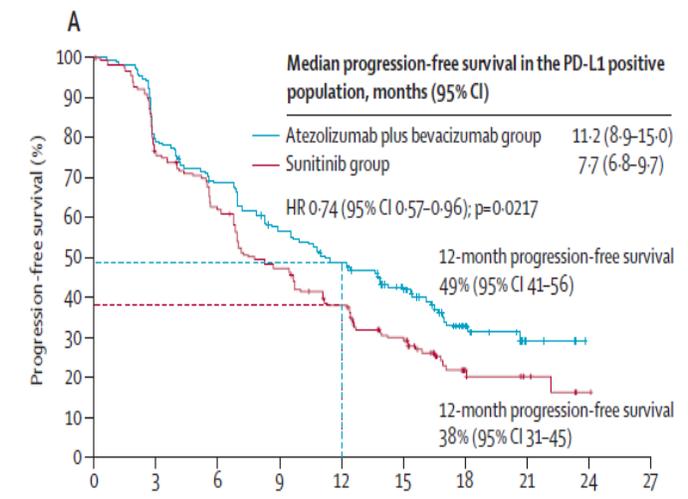
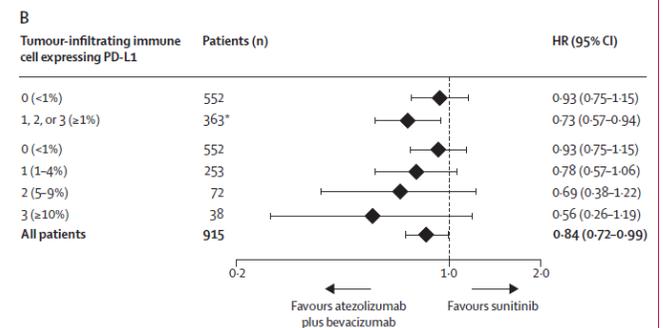
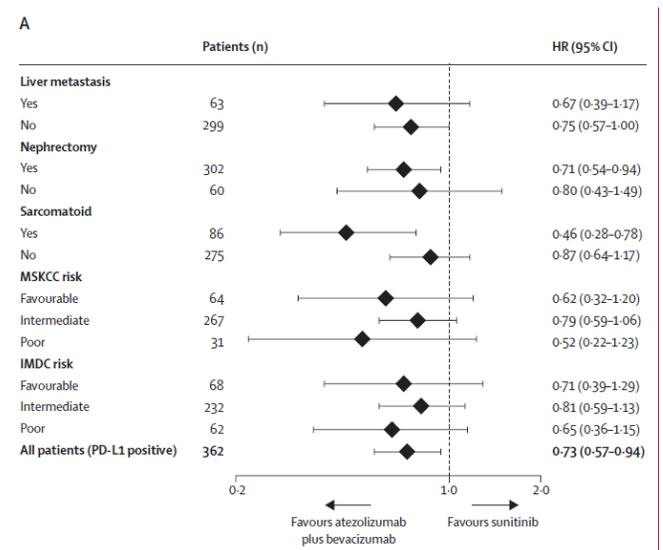


Brian I Rini, Thomas Powles, Michael B Atkins, Bernard Escudier, David F McDermott, Cristina Suarez, Sergio Bracarda, Walter M Stadler, Frede Donskov, Jae Lyun Lee, Robert Hawkins, Alain Ravaud, Boris Alekseev, Michael Staehler, Motohide Uemura, Ugo De Giorgi, Begoña Mellado, Camillo Porta, Bohuslav Melichar, Howard Gurney, Jens Bedke, Toni K Choueiri, Francis Parnis, Tarik Khaznadar, Alpa Thobhani, Shi Li, Elisabeth Piauxt-Louis, Gretchen Frantz, Mahrukh Huseni, Christina Schiff, Marjorie C Green, Robert J Motzer, on behalf of the IMmotion151 Study Group*

Summary

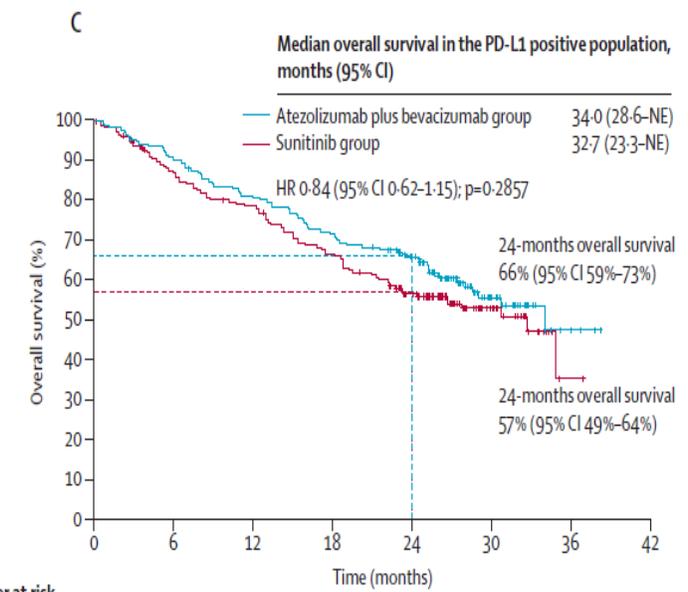
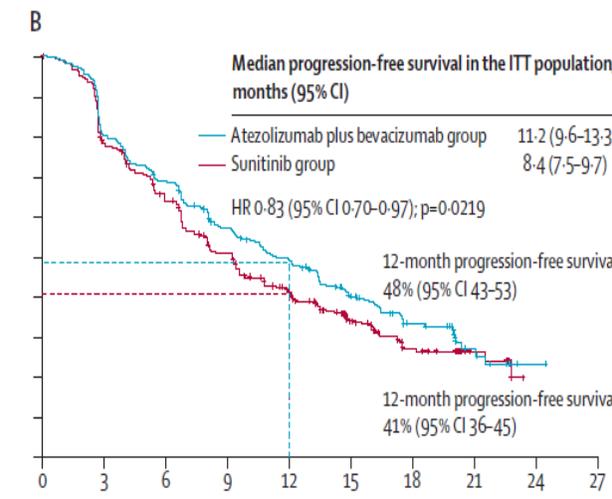
Background A phase 2 trial showed improved progression-free survival for atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma who express programmed death-ligand 1 (PD-L1). Here, we report results of IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in first-line metastatic renal cell carcinoma.

Published Online
May 9, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30723-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30723-8)



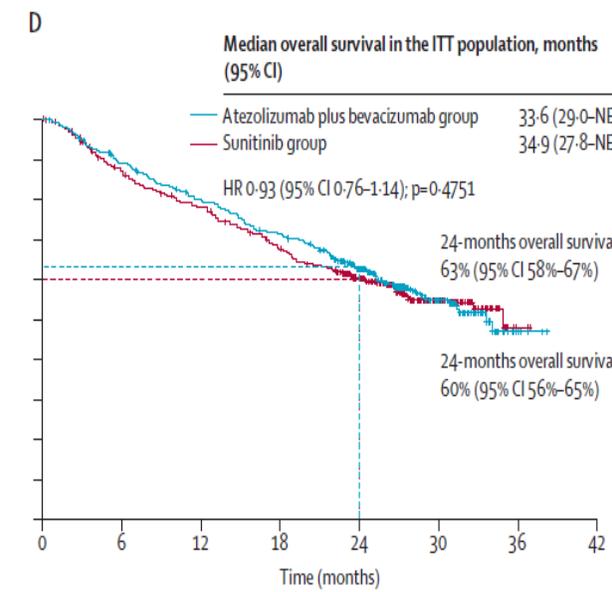
Number at risk (number censored)

Atezolizumab plus bevacizumab group	178 (0)	137 (5)	117 (7)	94 (9)	79 (11)	55 (26)	22 (49)	5 (64)
Sunitinib group	184 (0)	135 (5)	110 (6)	83 (7)	64 (10)	44 (17)	15 (37)	7 (44)	1 (49)	..



Number at risk (number censored)

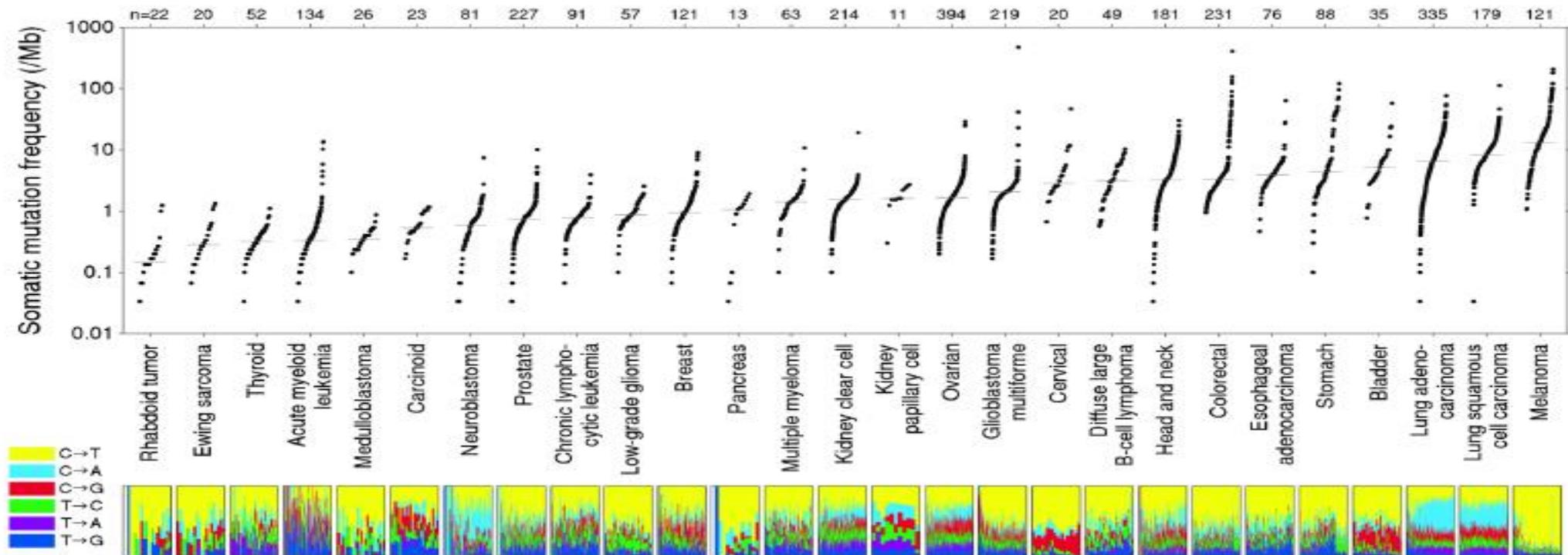
Atezolizumab plus bevacizumab group	178 (0)	169 (1)	160 (1)	147 (2)	142 (2)	135 (2)	126 (3)	119 (13)	105 (45)	65 (76)	30 (93)	12 (100)	4
Sunitinib group	184 (0)	168 (5)	154 (7)	142 (7)	138 (8)	124 (9)	116 (9)	106 (10)	86 (22)	56 (49)	32 (72)	12 (90)	1 (100)



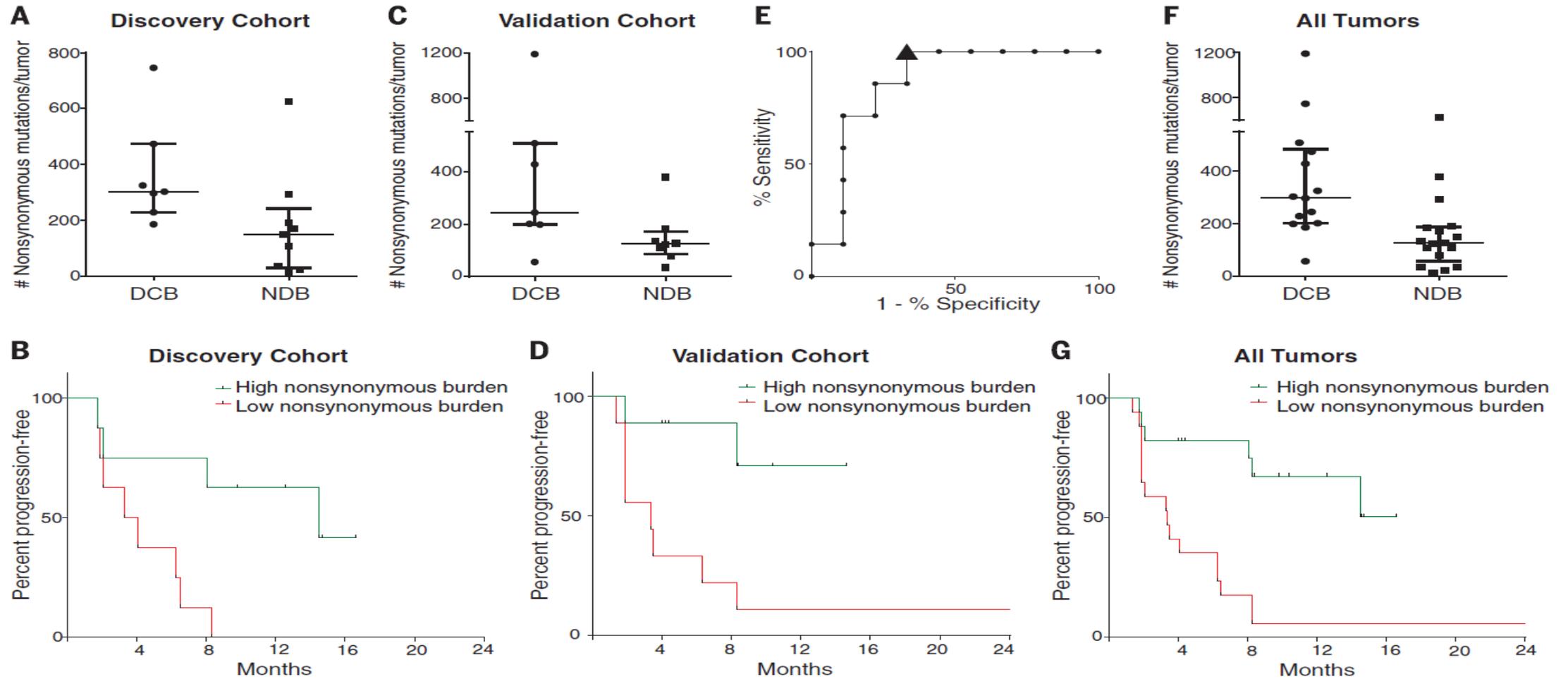
Number at risk (number censored)

Atezolizumab plus bevacizumab group	454 (0)	429 (2)	398 (6)	372 (8)	352 (10)	333 (11)	314 (14)	294 (48)	240 (118)	155 (181)	85 (229)	33 (254)	6
Sunitinib group	461 (0)	423 (12)	386 (16)	360 (18)	344 (20)	317 (22)	294 (24)	273 (26)	223 (63)	141 (135)	85 (187)	29 (241)	2 (267)

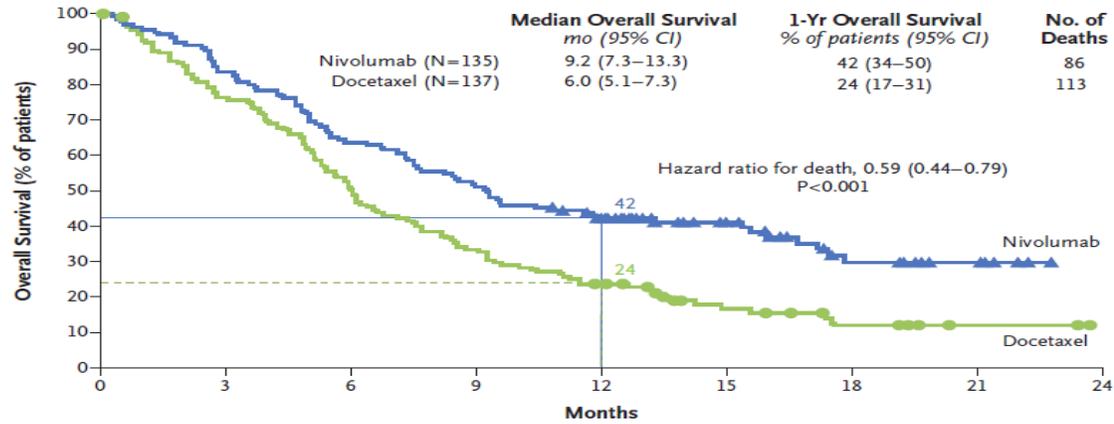
Frekvence somatických mutací u různých nádorů



Nesyonymní mutace a účinnost anti-PD1 léčby u NSCLC

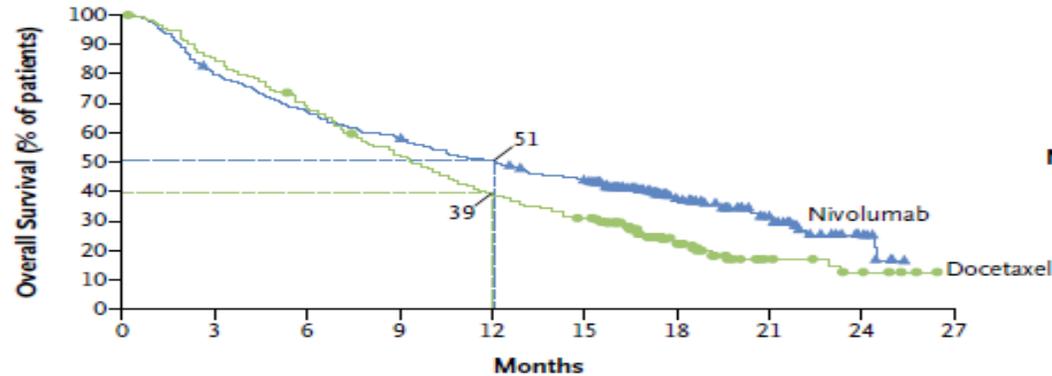


Aktivita nivolumabu u nemalobuněčného karcinomu plic



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

A Overall Survival



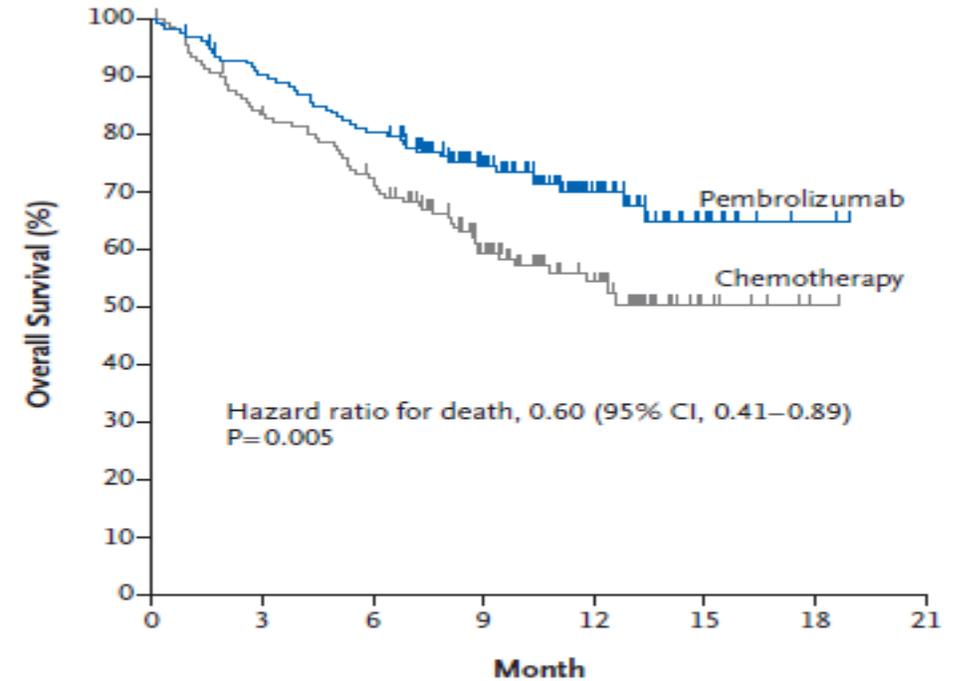
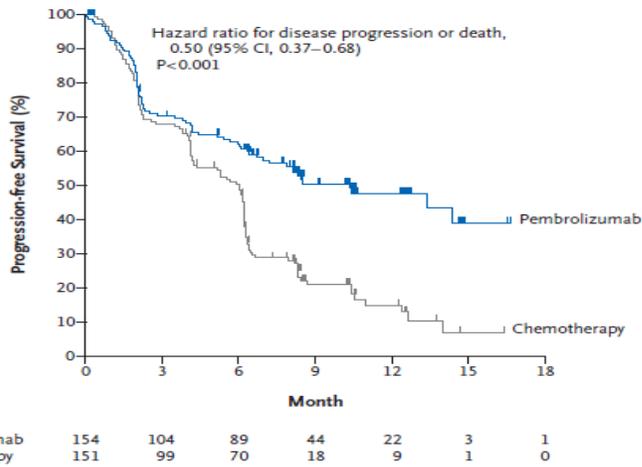
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Brahmer J et al. N Engl J Med 2015, 373,123-35.

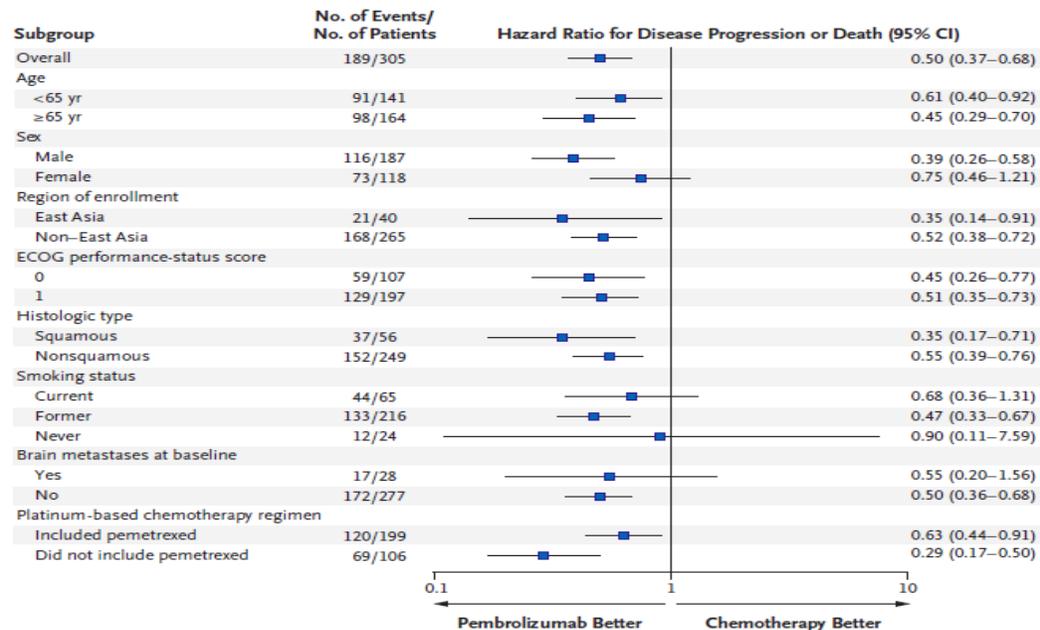
Borghaei H et al. N Engl J Med 2015, 373, 1627-39.

Pembrolizumab vs. chemoterapie – KEYNOTE-024

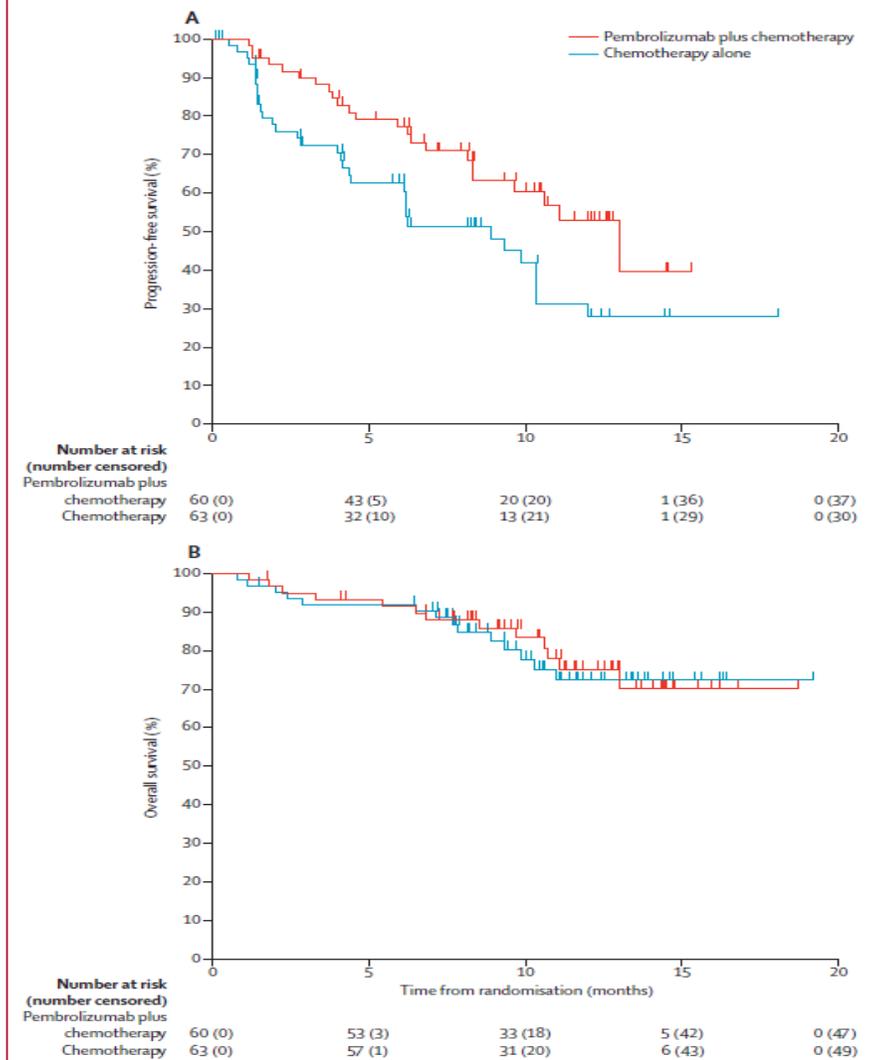
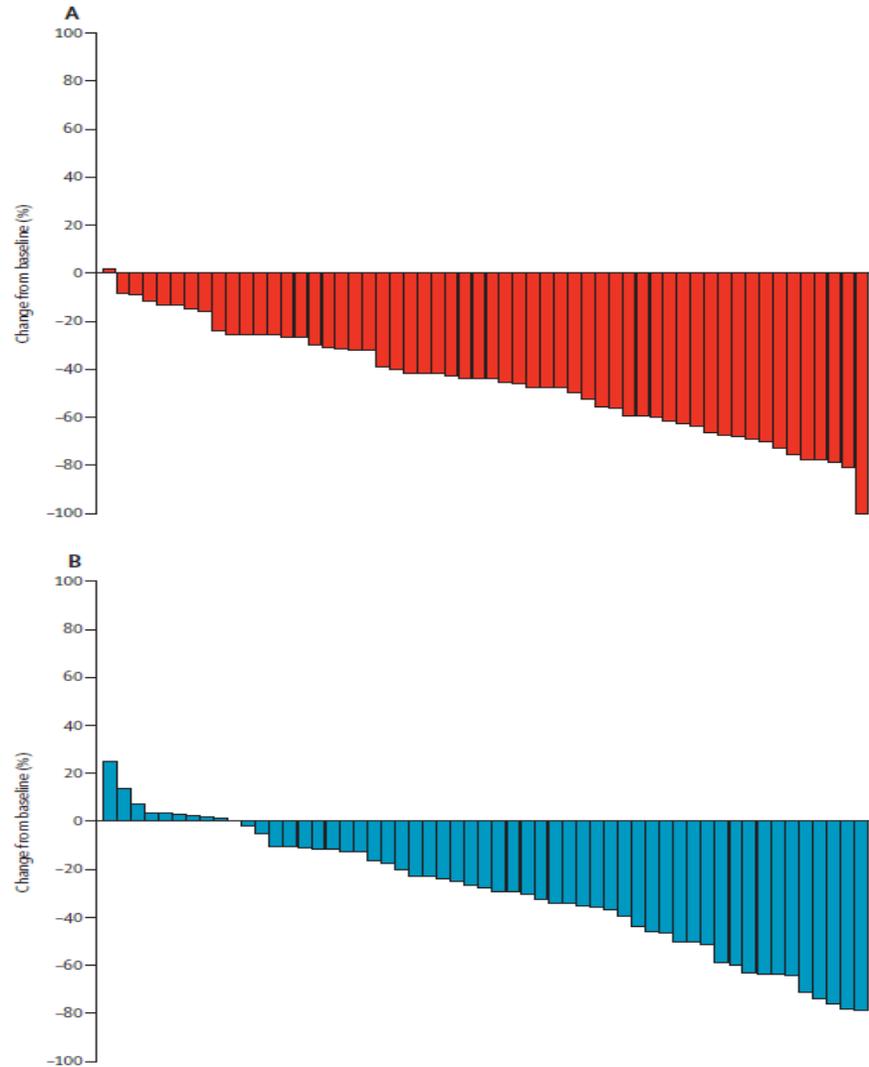
A



B



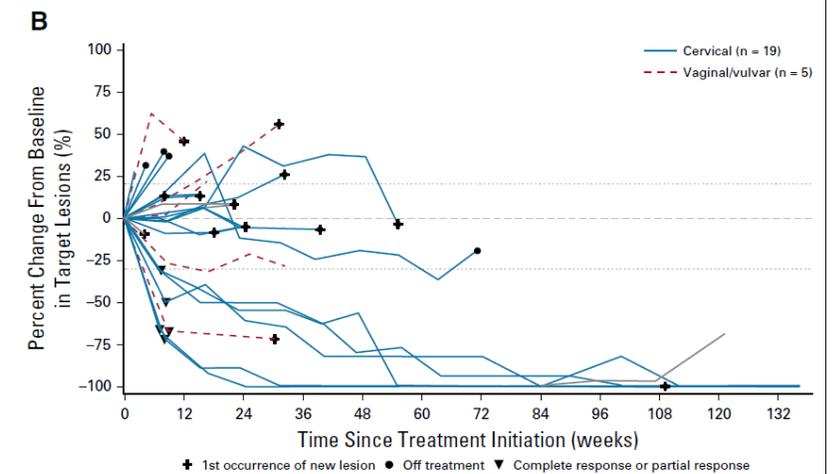
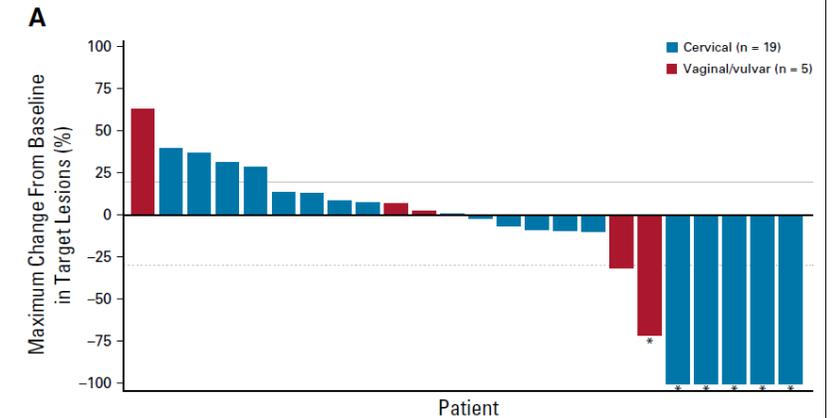
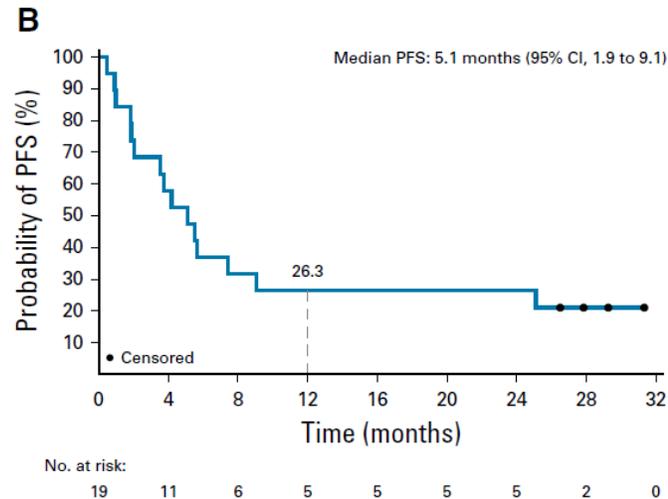
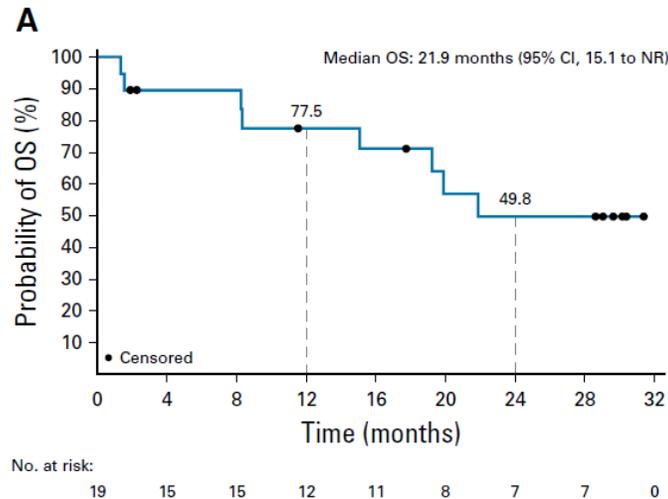
Pemetrexed/carboplatina ± pembrolizumab – KEYNOTE 021



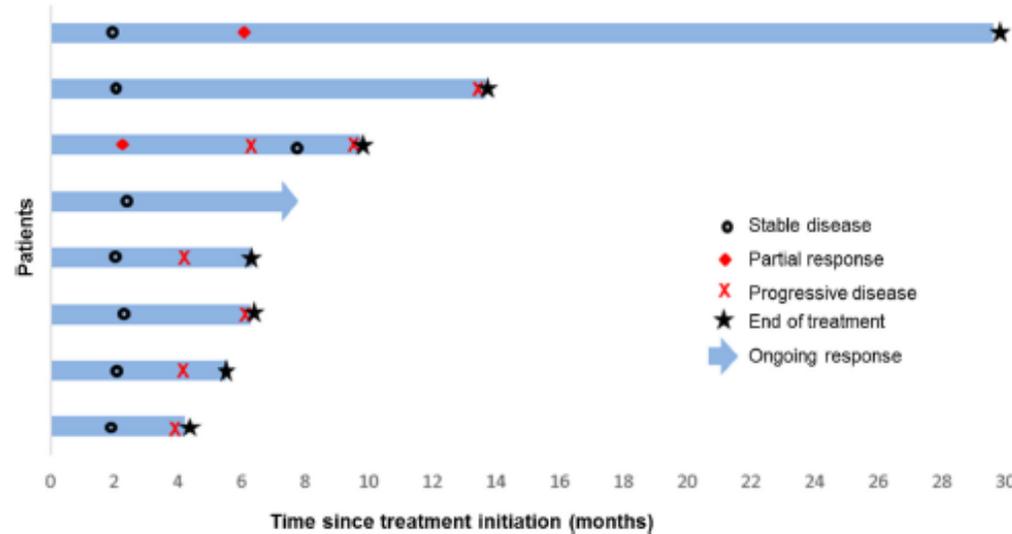
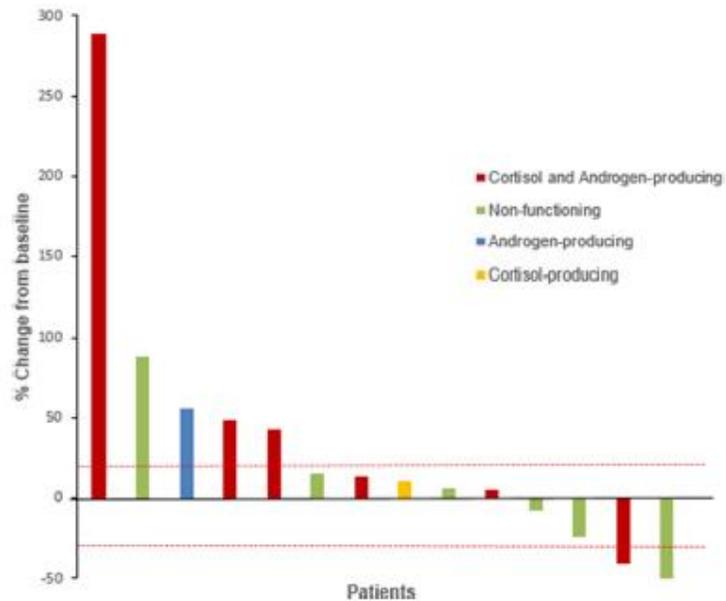
Langer CJ et al. Lancet Oncol 2016

Nivolumab v léčbě karcinomu děložního čípku (CheckMate 358)

Response	Cervical Cancer (n = 19)	Vaginal/Vulvar Cancers (n = 5)
Best overall response (assessed by investigator)*		
Complete response	3 (15.8)	0
Partial response	2 (10.5)	1 (20.0)
Stable disease	8 (42.1)	3 (60.0)
Progressive disease	6 (31.6)	1 (20.0)
ORR, No. (%; 95% CI)†	5 (26.3; 9.1 to 51.2)	1 (20.0; 0.5 to 71.6)
Disease control rate,‡ No. (%; 95% CI)†	13 (68.4; 43.4 to 87.4)	4 (80.; 28.4 to 99.5)
Median time to response (range), months	1.7 (1.6-1.9)	2.0 (2.0-2.0)
Median duration of response (range), months§	NR (23.3-29.5)	5.0 (5.0-5.0)



Pembrolizumab v léčbě metastatického karcinomu kůry nadledvin

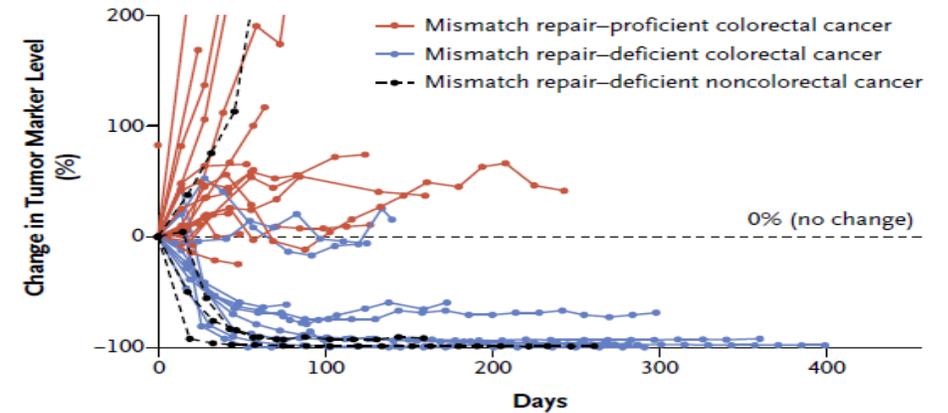


Adverse event	All grades N (96)	Grade ≥ 3N (96)
Fatigue	3 (19)	
Rash, maculo-papular*	2 (13)*	
Hypothyroidism*	2 (13)*	
Anorexia	2 (13)	
Colitis*	1 (6)*	1 (6)*
Pneumonitis*	1 (6)*	1 (6)*
Dyspnea*	1 (6)*	
Arthralgia*	1 (6)*	
Myalgia*	1 (6)*	
Nausea	1 (6)	
Mucositis oral	1 (6)	
Dry skin	1 (6)	
Anemia	1 (6)	
Alanine aminotransferase increased	1 (6)	
Aspartate aminotransferase increased	1 (6)	

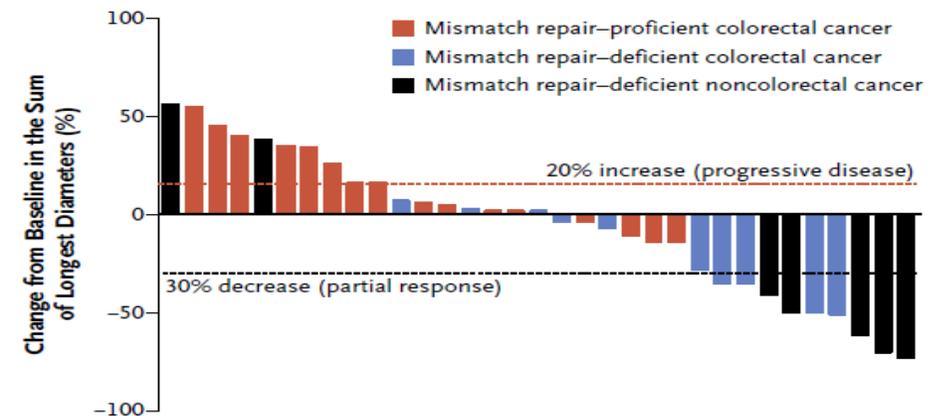
Aktivita pembrolizumabu u nádorů s defektem reparace genomu

Type of Response	Mismatch Repair–Deficient Colorectal Cancer (N=10)	Mismatch Repair–Proficient Colorectal Cancer (N=18)	Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancer (N=7)
Complete response — no. (%)	0	0	1 (14)*
Partial response — no. (%)	4 (40)	0	4 (57)†
Stable disease at week 12 — no. (%)	5 (50)	2 (11)	0
Progressive disease — no. (%)	1 (10)	11 (61)	2 (29)
Could not be evaluated — no. (%)‡	0	5 (28)	0
Objective response rate (95% CI) — %	40 (12–74)	0 (0–19)	71 (29–96)
Disease control rate (95% CI) — %§	90 (55–100)	11 (1–35)	71 (29–96)
Median duration of response — wk	Not reached	NA¶	Not reached
Median time to response (range) — wk	28 (13–35)	NA¶	12 (10–13)

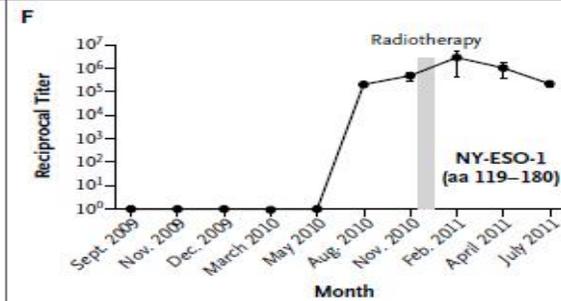
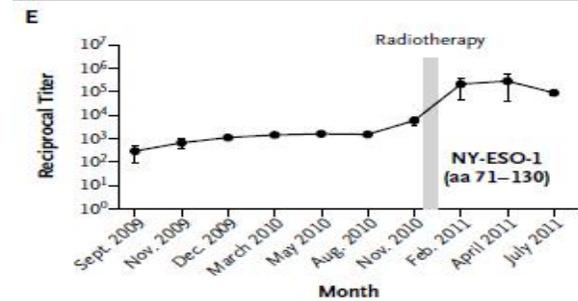
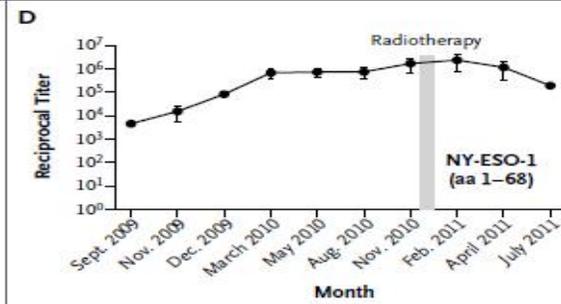
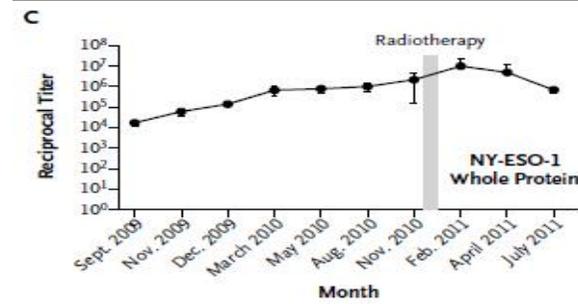
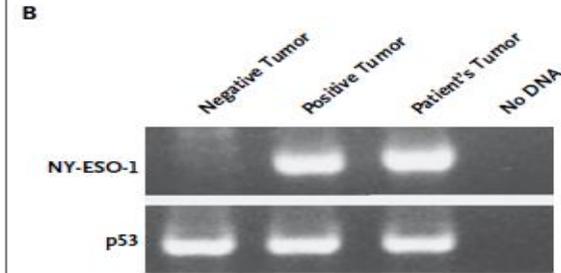
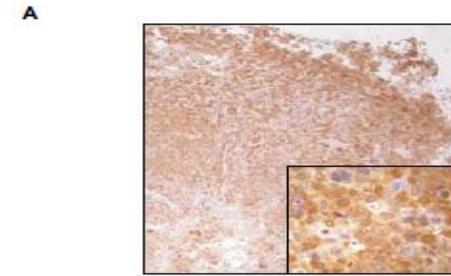
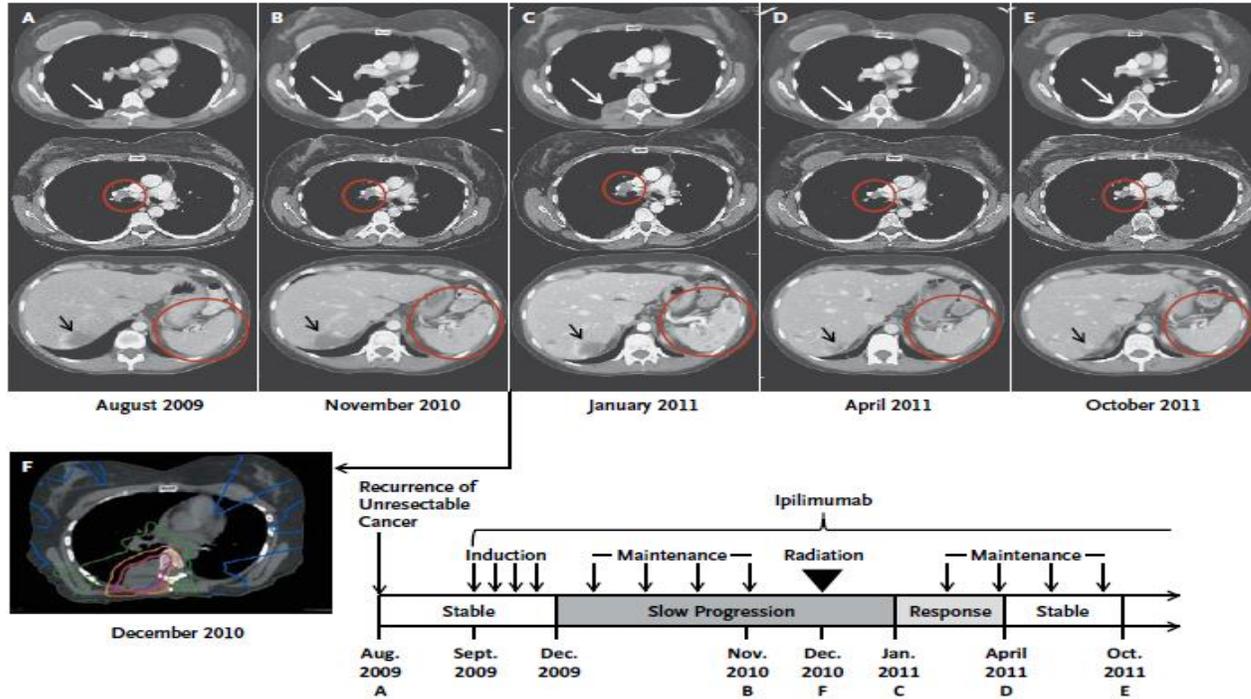
A Biochemical Response



B Radiographic Response



Abskopální efekt radioterapie



Vývoj použití protilátek proti kontrolním bodům imunitní odpovědi

- Monoterapie u nádorů neodpovídajících na systémovou léčbu
- Kombinace inhibice CTLA-4 a PD-1/PD-L1
- Kombinace s cílenou léčbou či chemoterapií
- Kombinace s radioterapií
- Použití u citlivých nádorů bez ohledu na primární lokalizaci

„Dvě věže“ adaptivní imunity

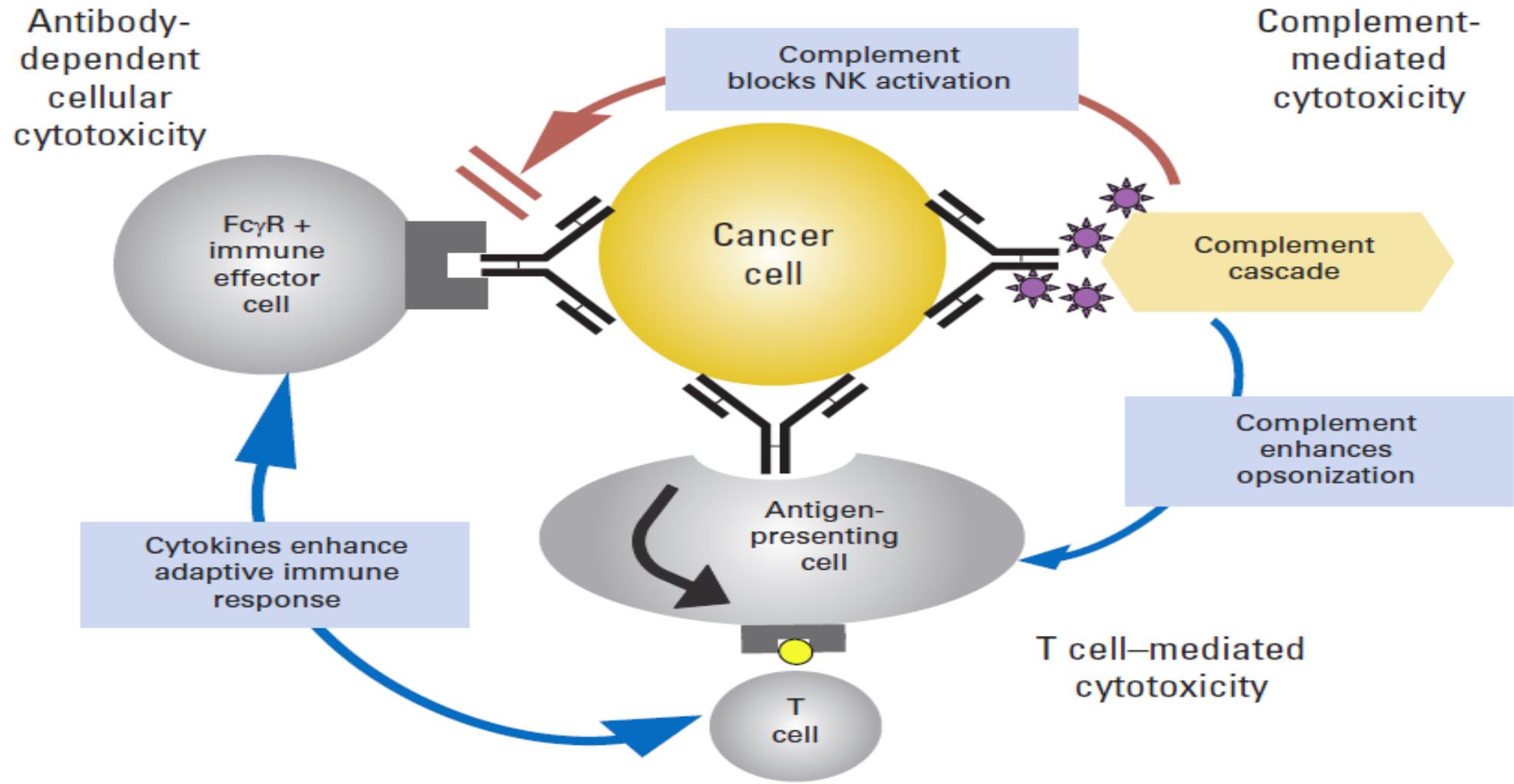


- Buněčná
- Humorální

Rozpoznání antigenů T a B lymfocyty

- B-LYMFOCYTY
 - Protilátky
 - Terciární struktura
 - Rozpoznává nativní molekuly
- T-LYMFOCYTY
 - Receptor T buněk
 - Primární struktura (peptid)
 - Poznává ve spojení s MHC
 - Komplexní interakce závisí na kostimulačních signálech

Protinádorová aktivita protilátek



Dva pilíře imunity



- Vrozená imunita
- Adaptivní imunita

Receptory vrozené a adaptivní imunity

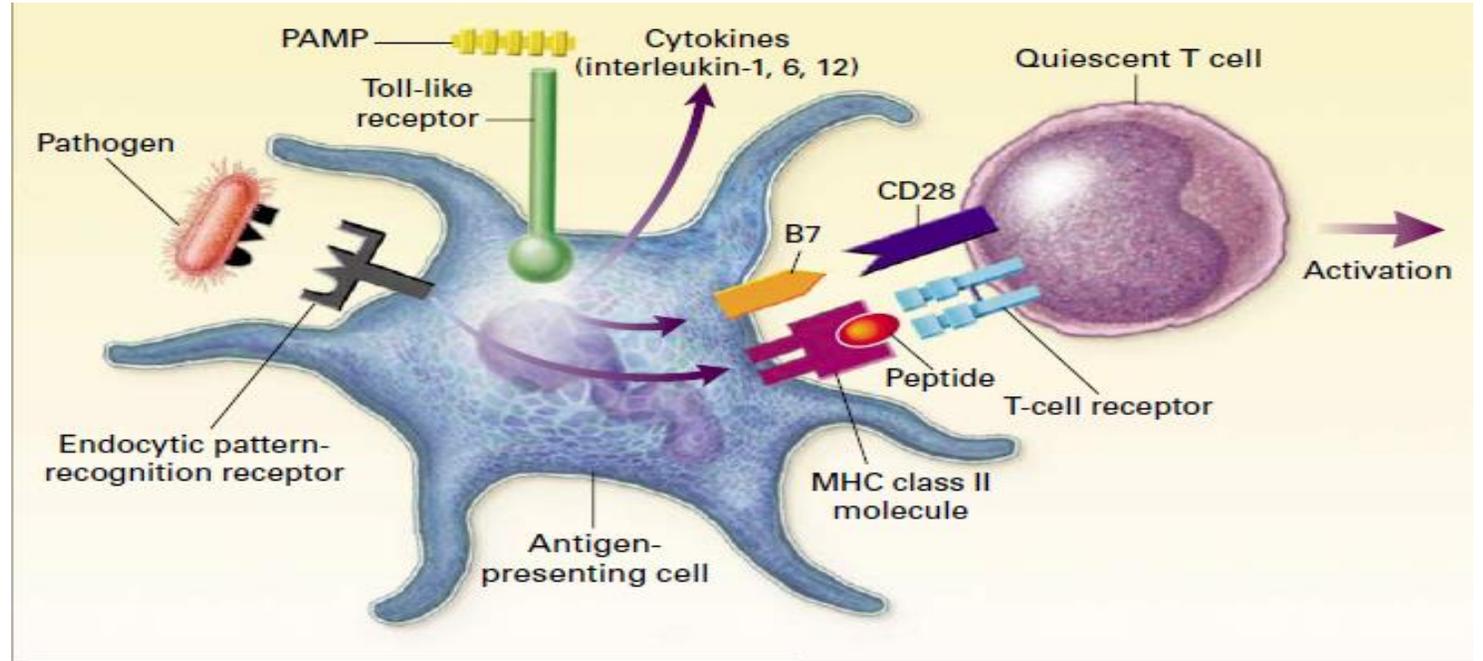
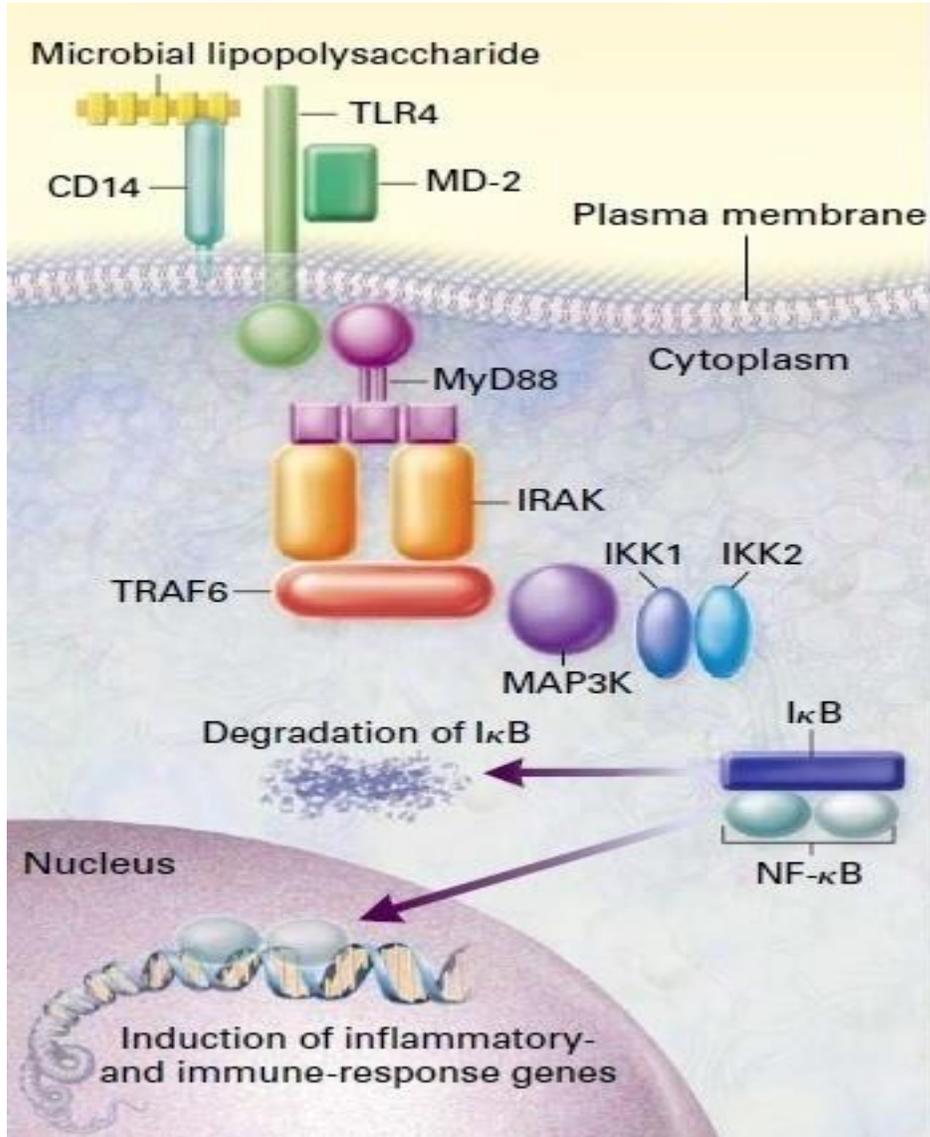
VROZENÁ:

- Evolučně starší
- Germinální
- Velmi omezená diverzita (10^2)
- Společné struktury (PAMP)
- Dědičná

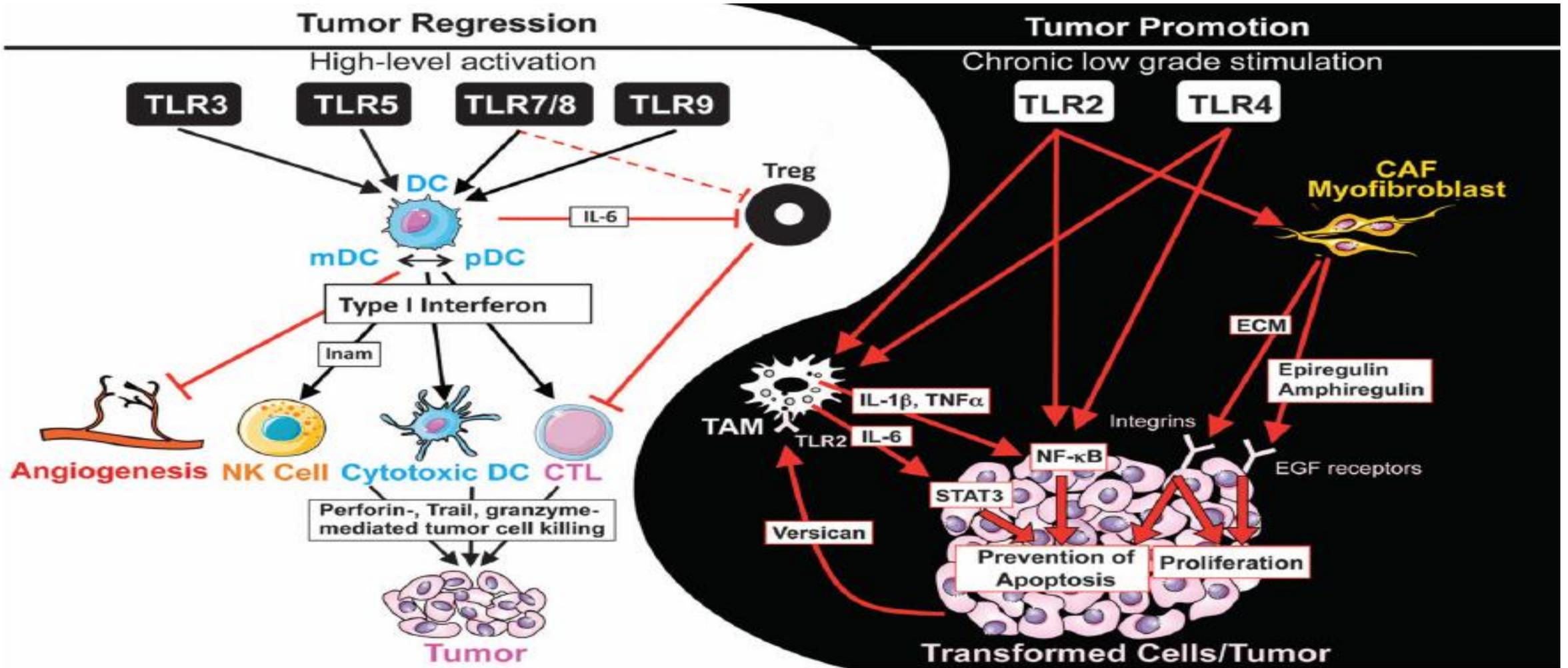
ADAPTIVNÍ:

- Evolučně mladší
- Vzniká náhodně somaticky
- Ohromná diverzita (10^{14} - 10^{18})
- Jedinečné
- Není přenositelná na potomstvo

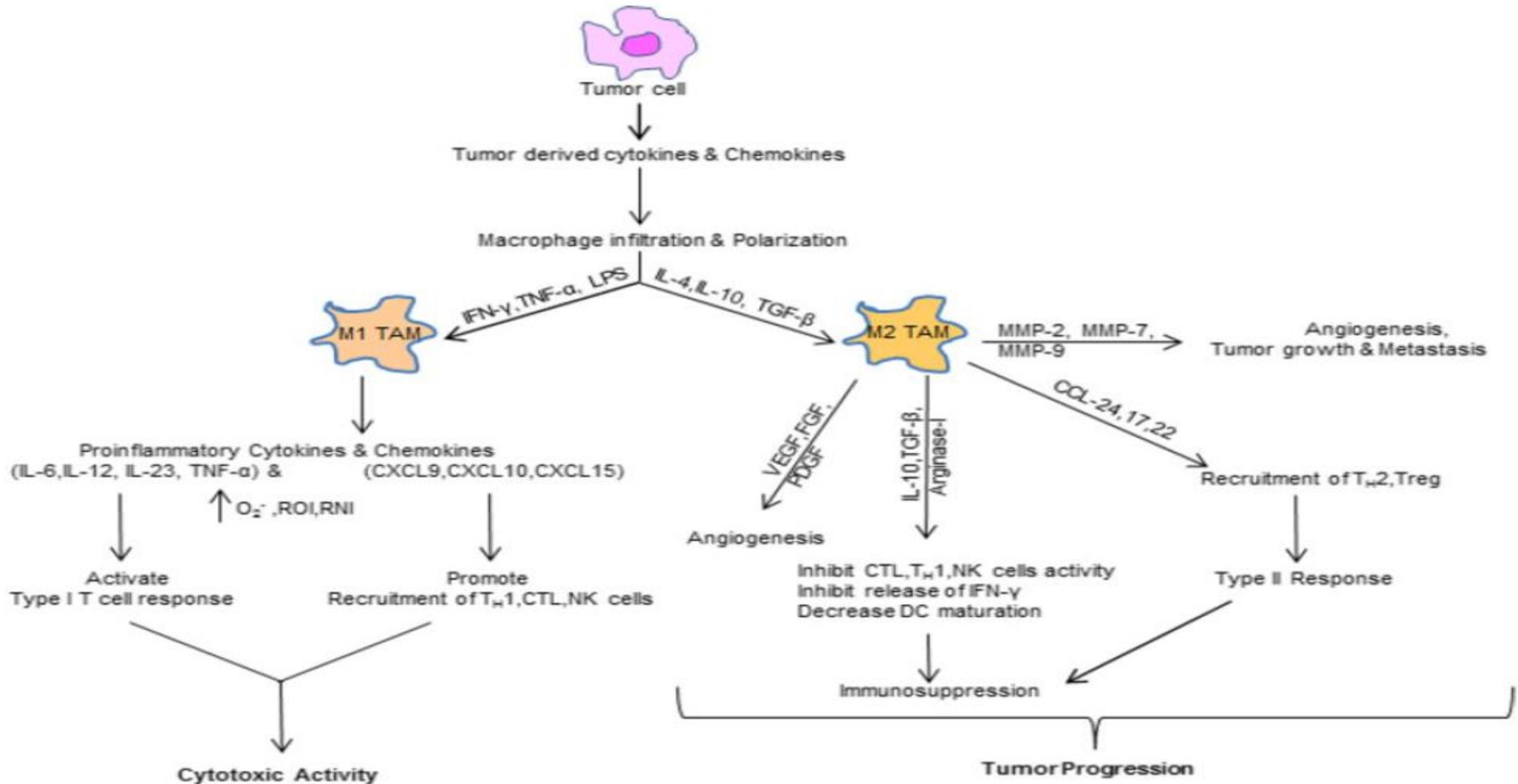
Pattern-recognition receptors



Diferenciální účinek stimulace TLR



Ústřední role makrofágů v regulaci imunitní odpovědi



Závěr

- Imunitní systém hraje významnou roli v patogenezi a prognóze většiny nádorových onemocnění
- Imunoterapie se však stala léčebnou metodou s reálným dopadem až v posledních několika letech
- Imunoterapie je účinná u nádorů citlivých i rezistentních na chemoterapii
- Použití napříč spektrem nádorů na základě molekulární analýzy
- Renesance imunoterapie akcentuje roli klinické onkologie jako oboru odpovědného za systémovou léčbu napříč spektrem nádorů
- Nejnadějnější se jeví výsledky kombinované léčby