ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA

Slovensko Zdravniško Društvo

Onkološki inštitut Ljubljana
Sektor za internistično onkologijo

Sekcija za internistično onkologijo

11. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

IMUNOTERAPIJA V ONKOLOGIJI

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
20. in 21. NOVEMBER 2015

Strokovni odbor:
prof. dr. Branko Zakotnik, dr.med.
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.
mag. Erika Matos, dr.med.

Organizacijski odbor:
prof. dr. Branko Zakotnik, dr.med.
mag. Erika Matos, dr.med.
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.
dr. Marina Mencinger, dr.med.
Tanja Ovčariček, dr.med.
Lidija Kristan

Urednika zbornika:
mag. Erika Matos, dr.med.
Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):
Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Ljubljana, 2015

PROGRAM SREČANJA:

PETEK, 20.11.2015

Moderator: E. Matos

11.00-11.30 *S. Novaković:* Imunski sistem in rak: medsebojni vplivi
11.30-12.15 *S. S. Agarwala:* Integrating Immuno-Oncology Therapy Into Clinical Practice
12.15-12.45 *A. Ihan:* Imunoterapevtiki in (ne)želeni učinki

12.45-13.45 ODMOR (KOSILO)

Moderator: B. Šeruga

13.45-14.30 *M. P. Colombo:* Co-inhibition and Co-stimulation Tune the Immune Response in Cancer
14.30-15.00 *T. Čufer:* Imunoterapija, novo učinkovito biološko zdravljenje raka pljuč
15.00-15.30 *B. Jezeršek Novaković:* Imunoterapija pri limfoproliferativnih obolenjih

15.30-16.00 ODMOR

Moderator: M. Mencinger

16.00-16.30 *J. Ocvirk:* Sistemsko zdravljenje metastatskega melanoma z imunoterapijo
16.30-17.00 *B. Šeruga:* Imunoterapija pri raku ledvice in sečnega mehurja

17.00 ZAKLJUČEK PRVEGA DNEVA

SOBOTA, 21.11.2015

PRIKAZI PRIMEROV 1. del (moderator: E. Matos)

08.30-09.00 *R. Devjak, A. Žist, A. Demšar, B. Škrbinc:* Vloga imunoterapije pri zdravljenju raka ledvic
09.00-09.30 *L. Boltežar, U. Rugelj, S. Zver, B. Jezeršek Novaković:* Primera zdravljenja limfoproliferativnega obolenja z imunoterapijo

09.30-10.00 ODMOR

PRIKAZI PRIMEROV 2. del (moderator: E. Matos)

10.00-10.30 *J. Pahole-Goličnik, D. Mangaroski, M. Unk:* Primer zdravljenja razsejanega raka pljuč z imunoterapijo
10.30-11.00 *N. Hribernik, M. Ignjatović, M. Reberšek, J. Ocvirk:* Primera zdravljenja razsejanega malignega melanoma z imunoterapijo

11:00 ZAKLJUČEK SREČANJA

SODELUJOČI

Mario P. Colombo, PhD
Deputy Director, Department of Experimental Oncology and Molecular Medicine
Director of Molecular Immunology Unit Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

Sanjiv S. Agarwala, MD, Professor of Medicine
Chief, Oncology & Hematology
St. Luke's University Hospital and Temple University, Bethlehem, USA

Prof. dr. Tanja Čufer, dr.med.
specialistka internistične onkologije
Univerzitetna klinika Golnik
Medicinska fakulteta Ljubljana

Znan. svet. dr. Srdjan Novaković, univ. dipl. biol.
pomočnik strokovnega direktorja za raziskovanje in izobraževanje
vodja Oddelka za molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Prof. dr. Alojz Ihan, dr.med.
specialist klinične mikrobiologije, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo
Medicinska fakulteta Ljubljana
vodja Oddelka za imunologijo na Inštitutu za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani

Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.
specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta Ljubljana
predstojnica Sektorja za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med.
specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta Ljubljana

Dr. Breda Škrbinc, dr.med.
specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Mag. Mojca Unk, dr.med.
specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Martina Reberšek, dr.med.
specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Samo Zver, dr.med.
specialist internist hematolog, Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta Ljubljana

<u>Specializanti internistične onkologije</u>:

Dr. Rok Devjak, dr.med.
Andrej Žist, dr.med.
Lučka Boltežar, dr.med.
Urška Rugelj, dr.med.
Jana Pahole Goličnik, dr.med.
Dušan Mangaroski, dr.med.
Marija Ignjatović, dr.med.
Nežka Hribernik, dr.med.
Ana Demšar, dr.med.

VSEBINA:

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

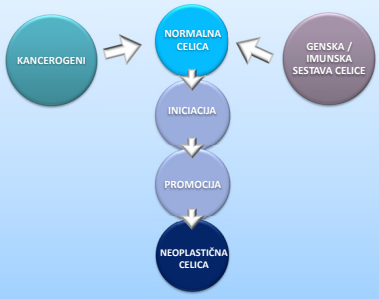
IMUNSKI SISTEM IN RAK: MEDSEBOJNI VPLIVI

Srdjan Novaković

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

NEOPLASTIČNA PREOBRAZBA CELICE – KANCEROGENEZA



S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

NASTANEK TUMORJA - TUMORIGENEZA

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

PRIDOBITVE RAKASTIH CELIC

Genomska nestabilnost!

Aktiven vpliv na imunski sistem – imunsko preurejanje!

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

OSNOVNE LASTNOSTI RAKASTIH CELIC

- Samozadostnost za lastno proliferacijo.
- Neodzivnost na signale, ki uravnavajo število celičnih delitev.
- Neodzivnost na signale, ki sprožajo apoptozo.
- Preureditev tvorbe citokinov in izražanja celičnih antigenov.
- Zmožnost prehoda rakastih celic v limfni in krvni obtok.
- Pritrditev v drugih organih in ponovna klonalna rast.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

MHC/HLA MOLEKULE

Razred I

- Sestava: polimorfma α veriga in nepolimorfna ß2 -microglobulin
- Prisotnost: HLA razred I je prisoten na skoraj vseh humanih celicah
- Funkcija: predstavljanje antigenih peptidov CTL (CD8+)

Razred II

- Sestava: polimorfma α veriga in ß veriga
- Prisotnost: omejena; na antigen predstavitvenih celicah - makrofagi, dendritske celice, B limfociti
- Funkcija: predstavljanje antigenih peptidov T_H (CD4+) limfocitom

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

PROTITUMORSKA IMUNOST

CELICE PRIROJENE IMUNOSTI

DENDRITSKE CELICE (DC)

NARAVNE CELICE UBIJALKE (NK)

NARAVNE CELICE T UBIJALKE (NKT)

MAKROFAGI

CELICE PRIDOBLJENE IMUNOSTI

LIMFOCITI T
- Citotoksični limfociti T
- Celice T pomagalke

LIMFOCITI B

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKI SISTEM KOT SISTEM ZA PREPREČEVANJE NASTANKA TUMORJEV

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKO PREUREJANJE

- Eliminacija
- Ravnovesje
- Toleranca

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

FAZA ELIMINACIJE TUMORSKIH CELIC

RAZVOJ IMUNOSTI IN ELIMINACIJA TUMORSKIH CELIC:

- prepoznavanje tumorskih celic s strani efektorjev prirojene imunosti – NK, NKT, γδT, in različnih APC
- nespecifično uničevanje tumorskih celic:
  - sproščanje večje količine tumorskih antigenov v okolico in povečana tvorba pro-inflamatornih citokinov (npr. IL12 in IFNγ)
  - usmerjanje migracijskih tokov imunsko zmožnih celic:
    - efektorske celice iz bezgavk potujejo na mesto, kjer je povečana količina antigena,
    - dozorele (maturirane) DC, ki so fagocitirale tumorske celice, se premaknejo v bezgavke, kjer povečajo predstavljanje tumorskih antigenov

Rezultat:
nastanek specifičnih T in B limfocitov in njihova klonalna pomnožitev

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

FAZA RAVNOVESJA MED DELOVANJEM IMUNSKEGA SISTEMA IN NAMNOŽITVIJO TUMORSKIH CELIC

Imunski sistem še vedno nadzira razraščanje tumorja, vendar tumorske mase ne more več zmanjševati - ravnovesje med aktivnim odstranjevanjem tumorskih celic in povečevanjem števila celic v tumorju.

Prilagajanje tumorskih celic na pogoje, ki jih narekuje imunski sistem!

Rezultat:
selekcioniranje manj imunogenih (razpoznavnih) tumorskih celic

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

FAZA RAVNOVESJA MED DELOVANJEM IMUNSKEGA SISTEMA IN NAMNOŽITVIJO TUMORSKIH CELIC

Prilagoditve, ki jih tumorske celice sprožajo

- **lastno preoblikovanje**
  - regulacije izražanja antigenskih struktur
  - regulacije tvorbe citokinov
  - produkcija rastnih dejavnikov…
- **aktivno poseganje v imunski sistem**
  - regulacije tvorbe citokinov in uravnavanja klonalnih razmerij med različnimi vrstami imunsko zmožnih celic
  - polarizacija Th1/Th2 v korist stimulacije nadaljnje imunske supresije

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Zmanjšana prepoznavnost tumorskih antigenov

- spremenjen antigenski profil tumorskih celic
  - zmanjšano izražanje tumorskih antigenov preko MHC I molekul
  - popolna odsotnost MHC/HLA I molekul na površini celice
  - zmanjšanje izražanja adhezijskih molekul
- spremembe v efektorskih celicah, ki jih sprožijo tumorske celice z izločanjem imuno-regulatornih citokinov

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Zmanjšana prepoznavnost tumorskih antigenov

Dejstvo: odsotnost MHC /HLA molekul na površini tumorski celic - signal za NK celice

Prilagoditev tumorskih celic: izražajo ne-klasične MHC/HLA molekule: HLA-G in HLA-E

- topni HLA-G1 sproži apoptozo CD8+ celic T preko Fas-FasL mehanizma;
- topni HLA-E, HLA-F in HLA-C pa sprožijo apoptozo NK ravno tako preko Fas-FasL mehanizma;
- prisotne pri malignem melanomu, raku dojke in ovarijev.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Zmanjšana prepoznavnost tumorskih antigenov

Dejstva:

- MIC ligandi → NKG2D receptorji (T, NK)
- MIC molekul več na celicah, ki so pod stresom, kar omogoča NK, da jih prepoznajo

Prilagoditve tumorskih celic:

- Izločajo topne MIC se vežejo na NKG2D na T in NK celicah, znižajo ekspresijo NKG2D receptorjev in s tem inhibirajo delovanje NK.

Blokirajo delovanje TAP proteinov in izražanje adherentnih molekul.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Tvorba imunomodulatornih snovi

- izločajo imuno-supresorske citokine - IL10 in TGFβ
- Izločajo kemokine – CCL2, CCL22, CCL5

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Razvoj rezistence tumorskih celic za apoptotične in/ali nekrotične signale

Rezistenca na perforin

NK in T celice lahko uničijo tumorske celice s pomočjo grancima B in perforina. Tumorji se uničenju z grancimom B in perforinom izognejo tako, da razvijejo rezistenco na perforin s povečano ekspresijo PI-9 (inhibitor serinske proteaze) in katepsina B. PI-9 inhibira grancim B, sicer pa je njegova fiziološka vloga, da zaščiti CTL pred grancimom B ob lastni degranulaciji. Podobno vlogo ima katepsin B, ki inaktivira perforin.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Spremenmjeno Izražanje receptorjev in ligandov za receptorje smrti

Tumorji tvorijo:

- topne Fas receptorje,
- Fas ligande
- PDL1 in PDL2
- nefunkcionalne DR receptorje.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

STANJE PO ZAKLJUČENEM PROCESU IMUNSKE PREUREDITVE

- Koncentracija regulatornih celic:
  - MDSC ($CD11b^+$ $CD33^+$ $HLA\text{-}DR^-$),
  - T_{reg} ($CD4^+$ $CD25^+$),
  - T_H17,
  - B_{reg} ($CD25^+$ $B220^+$).
- Zmanjšana prepoznavnost tumorskih antigenov (bodisi zaradi sprememb v samih tumorskih celicah ali v efektorskih celicah).
- Inhibicija namnoževanja in diferenciacije T limfocitov.
- Neobčutljivost tumorskih celic za apoptotične in/ali nekrotične signale, ki jih posredujejo efektorske celice (npr. CTL).
- Blokada sinteze aktivacijskih citokinov.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TOLERANCA ZA TUMORSKE CELICE IN DOKONČEN IZOGIB DELOVANJU IMUNSKEGA SISTEMA

Rezultat:

Tumorji so zgrajeni iz slabo imunogenih celic

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKI SISTEM KOT SISTEM ZA PREPREČEVANJE NASTANKA RAKA

IMUNSKI SISTEM KOT SPODBUJEVALEC TUMORSKE RASTI

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKI SISTEM KOT SPODBUJEVALEC PRIMARNE TUMORSKE RASTI

Imunski sistem s produkcijo bioaktivnih molekul spodbuja razrast tumorjev

- rastni dejavniki (EGF, IGF, TGF),
- proangiogeni dejavniki, ki omogočajo neovaskularizacijo (VEGF, FGF2).

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKE CELICE KOT SPODBUJEVALKE METASTAZIRANJA

Mieloidne celice - MDSC ($CD11b^+$ $CD33^+$ $HLA\text{-}DR^-$)
(monocitne $CD14^{hi}$ $CD15^-$, in granulocitne $CD14^{low}$ $CD15^+$)

različne podskupine makrofagov („tumor-associated macrophages" - TAM, „metastasis associated macrophages" - MAM),
nevtrofilci („tumor-associated neutrophils" - TAN, „neutrophil extracellular trap" - NET),
mastociti.

Limfoidne celice

nekateri podtipi T limfocitov ($CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$), T_H17
nekateri podtipi B limfocitov ($CD25^+$ $B220^+$).

Trombociti

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

METASTAZIRANJE PRIMARNIH TUMORJEV

METASTATSKA KASKADA:

Sproščanje tumorskih celic iz tumorja → Prehod skozi ekstracelularno bazalno membrano → Vdor v ožilje

- število cirkulirajočih tumorskih celic je premo sorazmerno z velikostjo tumorja
- število metastaz ni odvisno od števila cirkulirajočih tumorskih celic
- »pozitivno« okolje - ki naj bi stimuliralo pritrditev tumorskih celic in rast metastaz
- »negativno« okolje – ki naj bi onemogočalo te procese

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

METASTAZIRANJE PRIMARNIH TUMORJEV

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKE CELICE SOUDELEŽENE PRI PRIPRAVI METASTATSKIH NIŠ

Mieloidne matične celice!

- Mieloidne celice - MDSC ($CD11b^+$),
- T limfociti: T ($CD4^+$) in njihova produkcija ligandov za NF-kB receptor - RANKL („receptor activator of nuklear factor-kB ligand“).

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKE CELICE SOUDELEŽENE PRI LOČITVI TUMORSKIH CELIC IZ PRIMARNEGA TUMORJA

Mieloidne celice

- TAM
  - produkcija metaloproteinaze in cistein katepsinske proteaze, heparanaze
  - različnih angiogenih dejavnikov (VEGFA, angioprotein 2 - ANG2)
  - rastnih dejavnikov (EGF)
- TAN

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

TUMORSKI MAKROFAGI („TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES“ – TAM)

Suprimirajo citotoksične limfocite

Neposredno
- Izražanje inhibitornih ligandov kot so PDL1 in B7-H4

Posredno
- Produkcija CCL22 in aktivacija Treg.

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKE CELICE SOUDELEŽENE PRI LOČITVI TUMORSKIH CELIC IZ PRIMARNEGA TUMORJA

Mieloidne celice in EGF-CSF1 zanka

Makrofagi v tumorju izločajo EGF, s katerim spodbujajo pomnoževanje tumorskih celic ter večjo produkcijo CSF-1 v tumorskih celicah

CSF-1 spodbuja delitev makrofagov in večjo produkcijo EGF

Končni rezultat sodelovanja med tumorskimi celicami in makrofagi je v tem primeru učinkovitejši prehod tumorskih celic v krvni obtok in metastaziranje

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKE CELICE SOUDELEŽENE PRI RAZVOJU TOLERANCE ZA TUMORJE

- Mieloidne celice (makrofagi in neutrofilci) - MDSC ($CD11b^+$ $CD33^+$ $HLA\text{-}DR^-$),
- T limfociti: T_{reg} ($CD4^+$ $CD25^+$), T_H17
- B limfociti: B_{reg} ($CD25^+$ $B220^+$)

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

IMUNSKE CELICE SOUDELEŽENE PRI EKSTARVAZACIJI

- Makrofagi – MAM (CCR2+)
  - Izločanje angiogenih dejavnikov, predvsem VEGFA
- Neutrofilci - NET
- Trombociti
  - Soudeleženi pri formiranju fibrinskih mrež v katere se vgenzdijo tumorske celice
  - Produkcija TGFβ ki sproži dediferenciacijo celic (EMT proces)

S. NOVAKOVIĆ

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Oddelek za molekularno diagnostiko

INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
Department of Molecular diagnostics

ZAKLJUČEK

Proti tumorsko delovanje

Imunski sistem je odgovoren za prepoznavanje in odstranjevanje tumorskih celic. Pri tem sodelujejo celice prirojene in pridobljene imunosti. Proces imenujemo imunsko preurejanje (»immunoediting«). Je slojevit in vključuje v grobem tri faze delovanja imunskega sistema:

- I faza – razvoj imunosti in eliminacija
- II faza - ravnovesje med aktivnim odstranjevanjem tumorskih celic in povečevanjem števila celic v tumorju
- III faza - razvoj tolerance za večino tumorskih celic in dokončen izogib tumorskih celic delovanju imunskega sistema.

Pro tumorsko delovanje

Imunski sistem s tvorbo bioaktivnih molekul kot so rastni dejavniki, pro-angiogeni dejavniki, različni encimi, ki omogočajo neo-vaskularizacijo in metastaziranje, spodbuja razrast tumorjev.

S. NOVAKOVIĆ

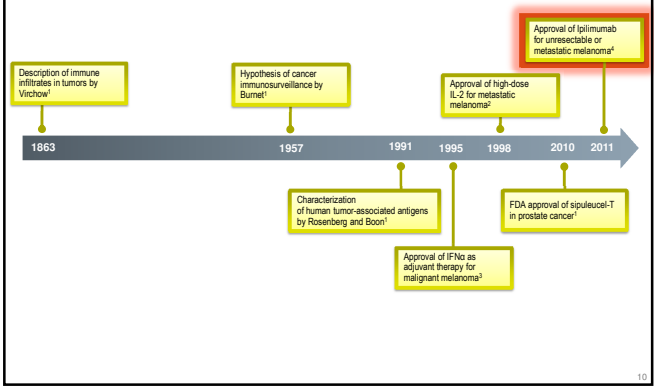
Integrating Iimmuno-Oncology Into Clinical Practice

Sanjiv S. Agarwala, MD
Professor of Medicine
Temple University School of Medicine
Chief, Oncology & Hematology
St. Luke's Cancer Center, Bethlehem, PA

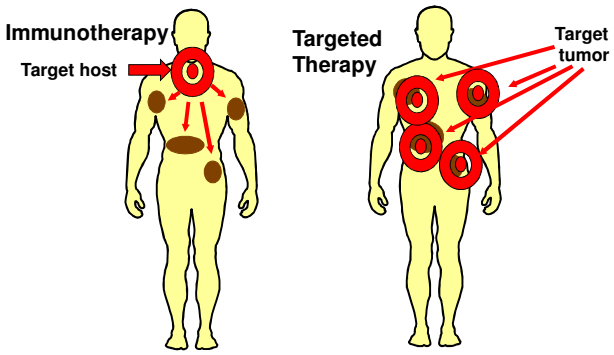
Overview

- Background
- Immunotherapy clinical decision questions 2015
- Clinical issues with immunotherapy
  - Toxicity management
  - Response assessment

The History of Cancer Immunotherapy



New Paradigm in the treatment of melanoma: Hit a Target

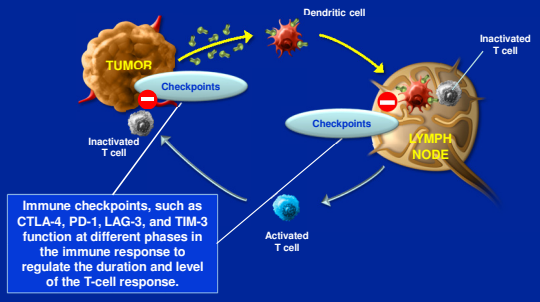


Current Immuno-Oncology Era Check-Point Inhibitors

- Anti CTLA4 antibody: Ipilimumab
  - Approved for melanoma 2011
- Anti PD-1 inhibitors: pembrolizumab nivolumab
  - Approved for melanoma and lung cancer 2014, 2015
- Others in Development

What is a "Check-Point"?

T-Cell Activity Is Regulated By Immune Checkpoints to Limit Autoimmunity[1]



Immune checkpoints, such as CTLA-4, PD-1, LAG-3, and TIM-3 function at different phases in the immune response to regulate the duration and level of the T-cell response.

CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1 = programmed cell death protein 1; LAG-3 = lymphocyte activation gene 3; TIM-3 = T-cell immunoglobulin and mucin protein 3.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–264.

What is a "Check-Point" Inhibitor?

T-cell receptor: Antigen-MHC

CD-28: B7

CTLA-4: B7

Ipilimumab

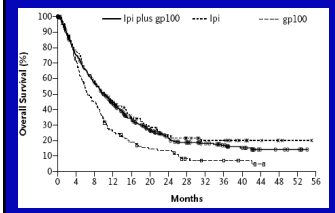
Overview

- Background
- Immunotherapy clinical decision questions 2015
- Clinical issues with immunotherapy
  - Toxicity management
  - Response assessment

Immunotherapy for Melanoma Questions in November 2015

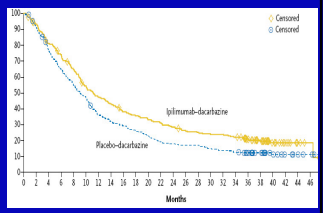
- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?

Clinical Results with Ipilimumab (2nd and 1st line) Ipilimumab vs vaccine and Ipi + DTIC vs DTIC



HR: 0.66 and 0.68
Pre-treated pts
Ipi 3 mg/kg +/- gp100

Hodi FS, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.



HR: 0.72
First line
Ipi 10 mg/kg + DTIC

Robert C, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-26.

Ipilimumab (anti CTLA-4) is better than chemotherapy or vaccines

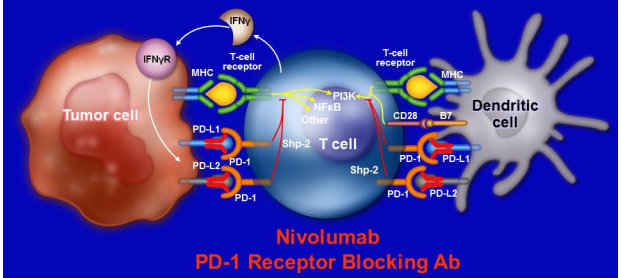
Immunotherapy for Melanoma Questions in November 2015

- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?

Role of PD-1 Pathway in Suppressing Anti-tumor Immunity

Recognition of tumor by T cell through MHC/antigen interaction mediates IFNγ release and PD-L1/2 up-regulation on tumor

Priming and activation of T cells through MHC/antigen & CD28/B7 interactions with antigen-presenting cells



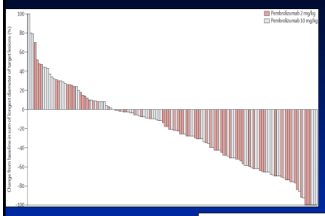
Nivolumab
PD-1 Receptor Blocking Ab

ASCO 2013

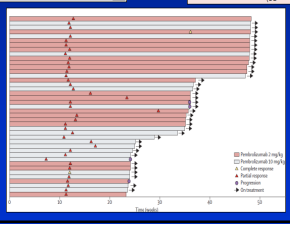
2

Presented By Mario Sznol, MD at 2013 ASCO Annual Meeting

Pembrolizumab Post-ipilimumab

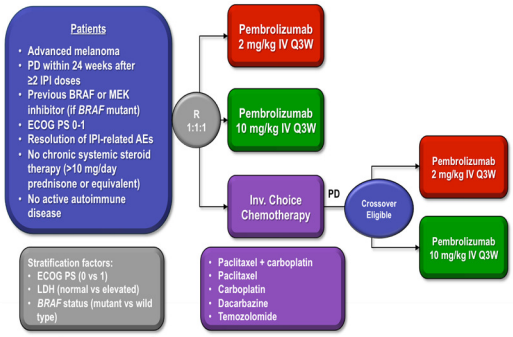


	Pembrolizumab 2 mg/kg	Pembrolizumab 10 mg/kg
Best overall response*	n=81	n=76
Complete response	1 (1%)	1 (1%)
Partial response	20 (25%)	19 (25%)
Stable disease	20 (25%)	18 (24%)
Progressive disease	27 (33%)	31 (41%)
Not evaluable†	13 (16%)	7 (9%)
No assessment‡	--	--
Overall response rate (95% CI)	26% (17 to 37)	26% (17 to 38)
Disease control rate (95% CI)	51% (39 to 62)	50% (38 to 62)



Robert et al Lancet 2014

KEYNOTE-002 (NCT01704287):
International, Randomized, Pivotal Study

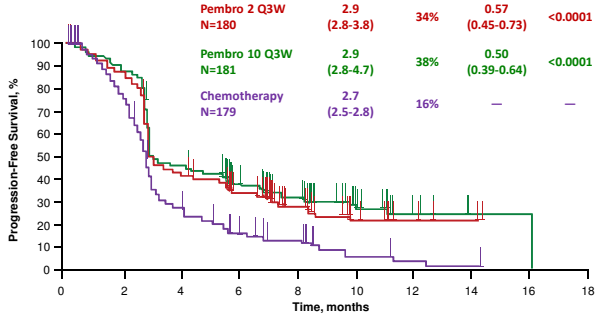


- Primary end points: PFS and OS
- Secondary end points: ORR, duration of response, safety

Ribas et al SMR 2014

Keynote 002: Progression-Free Survival
(Post ipilimumab, RECIST v1.1, Central Review)

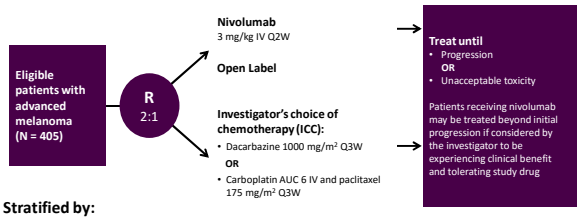
Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	HR (95% CI)	*P*
Pembro 2 Q3W N=180	2.9 (2.8-3.8)	34%	0.57 (0.45-0.73)	<0.0001
Pembro 10 Q3W N=181	2.9 (2.8-4.7)	38%	0.50 (0.39-0.64)	<0.0001
Chemotherapy N=179	2.7 (2.5-2.8)	16%	—	—



Ribas A et al SMR 2014

Analysis cut-off date: May 12, 2014.

Phase 3 CA209-037: Study Design



Stratified by:

- **PD-L1 expression:** PD-L1 positive vs PD-L1 negative/indeterminate (positive: ≥5% tumor cell surface staining cut-off by immunohistochemistry)
- **BRAF status:** BRAF wild-type vs BRAF V600 mutant
- **Best overall response (BOR) to prior ipilimumab:** Clinical benefit (BOR=CR/PR/SD) vs no clinical benefit (BOR=PD)

Co-Primary Endpoint: ORR By Central Review per RECIST 1.1

Treatment	N	CR+PR, n	ORR[a], % (95% CI)	Best Overall Response[a], %				
				CR	PR	SD	PD	UNK
Central review[b]								
Nivolumab	120	38	32 (24–41)	3	28	23	35	10
ICC	47	5	11 (4–23)	0	11	34	32	23

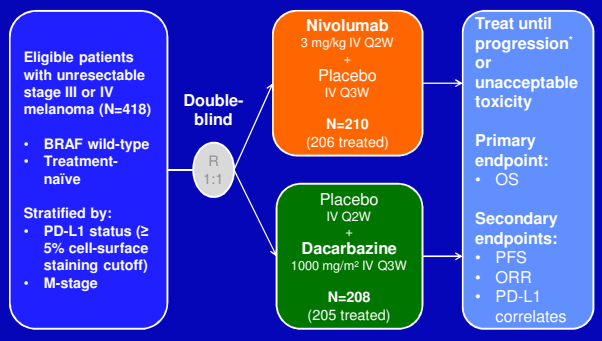
[a]Confirmed response.
[b]Independent radiology review committee based on RECIST 1.1.
PD = progressive disease; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UNK = unknown.

After ipilimumab, anti PD-1 is better than chemotherapy

Immunotherapy for Melanoma Questions in November 2015

- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?

Phase 3 CA209-066: Study Design



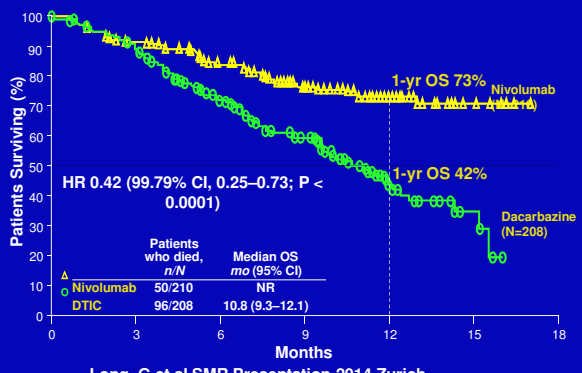
Long G et al SMR Presentation 2014 Zurich

Best Overall Response

	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=208)
ORR, % (95% CI)	40% (33–47%)	14% (10–19%)
Best overall response		
Complete response	8%	1%
Partial response	32%	13%
Stable disease	17%	22%
Progressive disease	33%	49%
Unable to determine	11%	15%

Robert et al NEJM 2014 and Long et al SMR 2014

Primary Endpoint: OS



Long, G et al SMR Presentation 2014 Zurich

Follow-up since randomization: 5.2–16.7 months

Anti PD-1 is better than chemotherapy front-line

Immunotherapy for Melanoma Questions in November 2015

- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?

KEYNOTE-006 (NCT01866319): International,[a] Randomized, Phase III Study

Patients

- Unresectable, stage III or IV melanoma
- ≤1 prior therapy, excluding anti–CTLA-4, PD-1, or PD-L1 agents
- Known *BRAF* status[b]
- ECOG PS 0-1
- No active brain metastases
- No serious autoimmune disease

R 1:1:1

- Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W
- Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q3W
- Ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W x 4 doses

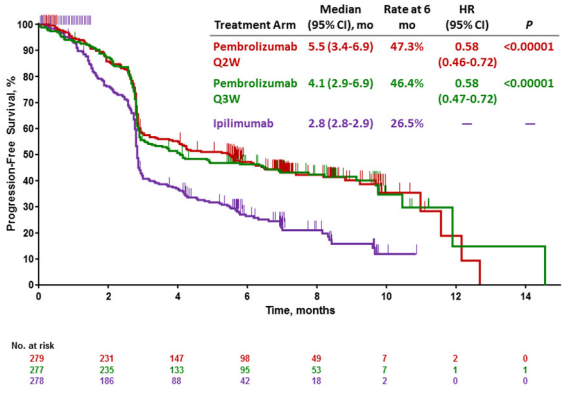
Stratification factors:
- ECOG PS (0 vs 1)
- Line of therapy (first vs second)
- PD-L1 status (positive[c] vs negative)

- Primary end points: PFS and OS
- Secondary end points: ORR, duration of response, safety

[a]Patients enrolled from 83 sites in 16 countries.
[b]Prior anti-BRAF targeted therapy was not required for patients with normal LDH levels and no clinically significant tumor-related symptoms or evidence of rapidly progressing disease.
[c]Defined as membranous PD-L1 expression in ≥1% of tumor cells as assessed by IHC using the 22C3 antibody.

Ribas_AACR 2015_19Apr15

PFS at the First Interim Analysis (IA1)



Treatment Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	HR (95% CI)	*P*
Pembrolizumab Q2W	5.5 (3.4-6.9)	47.3%	0.58 (0.46-0.72)	<0.00001
Pembrolizumab Q3W	4.1 (2.9-6.9)	46.4%	0.58 (0.47-0.72)	<0.00001
Ipilimumab	2.8 (2.8-2.9)	26.5%	—	—

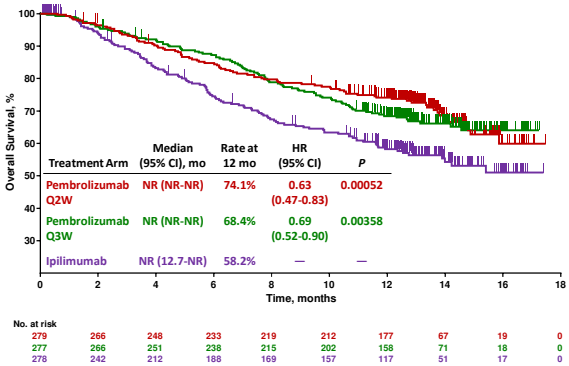
No. at risk

279	231	147	98	49	7	2	0
277	235	133	95	53	7	1	1
278	186	88	42	18	2	0	0

Analysis cut-off date: September 3, 2014.

Ribas_AACR 2015_19Apr15

OS at the Second Interim Analysis (IA2)



Treatment Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 12 mo	HR (95% CI)	*P*
Pembrolizumab Q2W	NR (NR-NR)	74.1%	0.63 (0.47-0.83)	0.00052
Pembrolizumab Q3W	NR (NR-NR)	68.4%	0.69 (0.52-0.90)	0.00358
Ipilimumab	NR (12.7-NR)	58.2%	—	—

No. at risk

279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Analysis cut-off date: March 3, 2015.

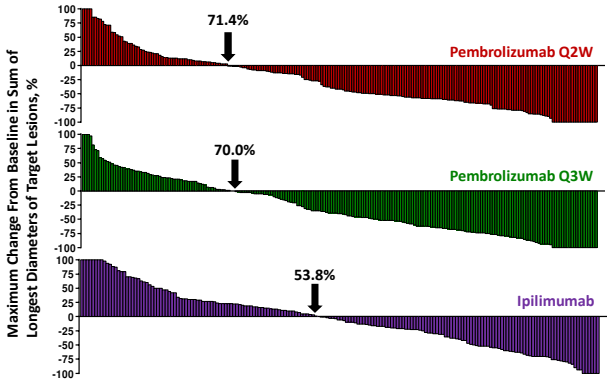
Tumor Response at the First Interim Analysis (RECIST v1.1, Central Review)

	Pembrolizumab Q2W n = 279	Pembrolizumab Q3W n = 277	Ipilimumab n = 278
ORR (95% CI)	33.7% (28.2-39.6)	32.9% (27.4-38.7)	11.9% (8.3-16.3)
Best overall response			
Complete response (CR)	5.0%	6.1%	1.4%
Partial response	28.7%	26.7%	10.4%
Stable disease	13.3%	14.1%	16.5%
NonCR/nonPD[a]	4.7%	5.1%	3.6%
Progressive disease (PD)	38.0%	41.2%	48.9%
Not evaluable[b]	7.2%	5.4%	18.3%
No assessment[c]	3.2%	1.4%	0.7%
Ongoing responses	89.4%	96.7%	87.9%
Median duration of response (range), days	251 (42+ to 251)	NR (42+ to 246+)	NR (33+ to 239+)

[a]Patients without measurable disease per central review at baseline who did not experience complete response or disease progression.
[b]Target lesion not captured by postbaseline scans or for whom a target lesion was surgically removed.
[c]No postbaseline scan performed or were not able to be evaluated.
Analysis cut-off date: September 3, 2014.

Ribas_AACR 2015_19Apr15

Best Percentage Change From Baseline in Target Lesions at IA1 (RECIST v1.1, Central Review)



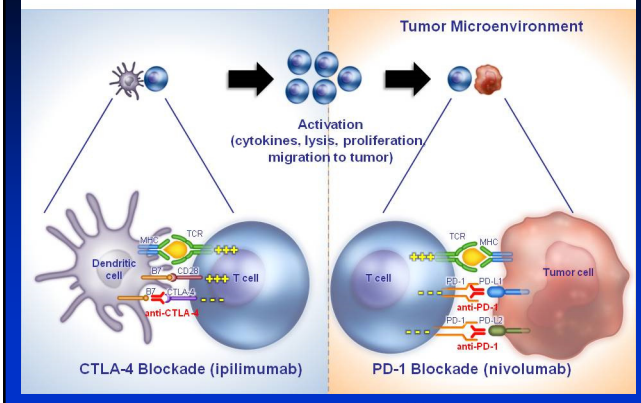
Analysis cut-off date: September 3, 2014.

Anti PD-1 is better than ipilimumab front line

Immunotherapy for Melanoma Questions in November 2015

- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?

Blocking CTLA-4 and PD-1



Presented By Jedd D. Wolchok, MD, PhD at 2013 ASCO Annual Meeting

AACR (2015)

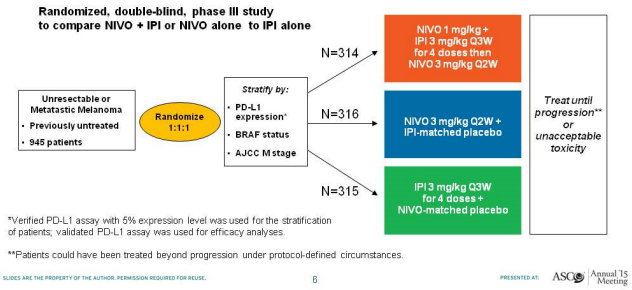
Improved Clinical Response in Patients With Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone

F. Stephen Hodi,[1] Michael A. Postow,[2] Jason Chesney,[3] Anna C. Pavlick,[4] Caroline Robert,[5] Kenneth Grossmann,[6] David McDermott,[7] Gerald Linette,[8] Nicolas Meyer,[9] Jeffrey Giguere,[10] Sanjiv S. Agarwala,[11] Montaser Shaheen,[12] Marc S. Ernstoff,[13] David R. Minor,[14] April Salama,[15] Matthew H. Taylor,[16] Linda Rollin,[17] Christine Horak,[18] Paul Gagnier,[17] Jedd D. Wolchok[2]

[1]Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; [2]Ludwig Center at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; [3]University of Louisville, Louisville, KY, USA; [4]New York University, New York, NY, USA; [5]Gustave, Roussy and INSERM U981, Villejuif-Paris-Sud, France; [6]Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, UT, USA; [7]Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; [8]Washington University, St Louis, MO, USA; [9]Institut Universitaire du Cancer, Toulouse, France; [10]Greenville Health System, Greenville, SC, USA; [11]St Luke's Cancer Center and Temple University, Bethlehem, PA, USA; [12]University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA; [13]Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA; [14]California Pacific Center for Melanoma Research, San Francisco, CA, USA; [15]Duke University, Durham, NC, USA; [16]Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; [17]Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, USA; [18]Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville, NJ, USA

Abstract 4214

CA209-067: Study Design

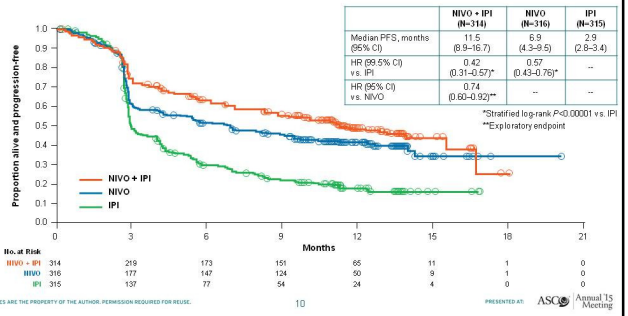


*Verified PD-L1 assay with 5% expression level was used for the stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses.

**Patients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances.

Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

PFS (Intent-to-Treat)



	NIVO + IPI (N=314)	NIVO (N=316)	IPI (N=315)
Median PFS, months (95% CI)	11.5 (8.9–16.7)	6.9 (4.3–9.5)	2.9 (2.8–3.4)
HR (99.5% CI) vs. IPI	0.42 (0.31–0.57)*	0.57 (0.43–0.76)*	--
HR (95% CI) vs. NIVO	0.74 (0.60–0.92)**	--	--

*Stratified log-rank $P<0.00001$ vs. IPI
**Exploratory endpoint

Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

Response to Treatment

	NIVO + IPI (N=314)	NIVO (N=316)	IPI (N=315)
ORR, % (95% CI)*	**57.6** (52.0–63.2)	**43.7** (38.1–49.3)	**19.0** (14.9–23.8)
Two-sided *P* value vs IPI	<0.001	<0.001	--
Best overall response — %			
Complete response	11.5	8.9	2.2
Partial response	46.2	34.8	16.8
Stable disease	13.1	10.8	21.9
Progressive disease	22.6	37.7	48.9
Unknown	6.7	7.9	10.2
Duration of response (months)			
Median (95% CI)	NR (13.1, NR)	NR (11.7, NR)	NR (6.9, NR)

*By RECIST v1.1.
NR, not reached.

Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

Safety Summary

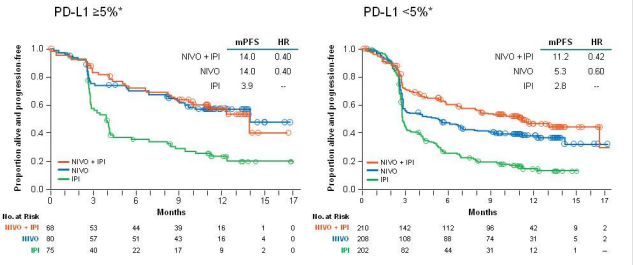
Patients Reporting Event, %	NIVO + IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4
Treatment-related adverse event (AE)	95.5	55.0	82.1	16.3	86.2	27.3
Treatment-related AE leading to discontinuation	36.4	29.4	7.7	5.1	14.8	13.2
Treatment-related death*	0		0.3		0.3	

*One reported in the NIVO group (neutropenia) and one in the IPI group (cardiac arrest).

- 67.5% of patients (81/120) who discontinued the NIVO + IPI combination due to treatment-related AEs developed a response

Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

PFS by PD-L1 Expression Level (5%)



*Per validated PD-L1 immunohistochemical assay based on PD-L1 staining of tumor cells in a section of at least 100 evaluable tumor cells.

Presented By Jedd Wolchok at 2015 ASCO Annual Meeting

Combination anti ipilimumab and anti PD-1 is better than ipilimumab and maybe better than anti PD-1

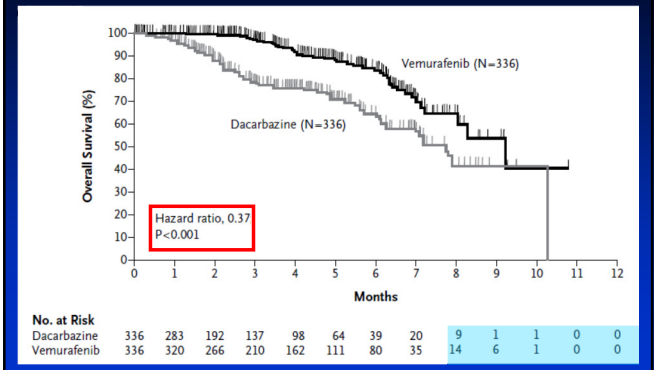
Immunotherapy for Melanoma Questions in November 2015

- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?

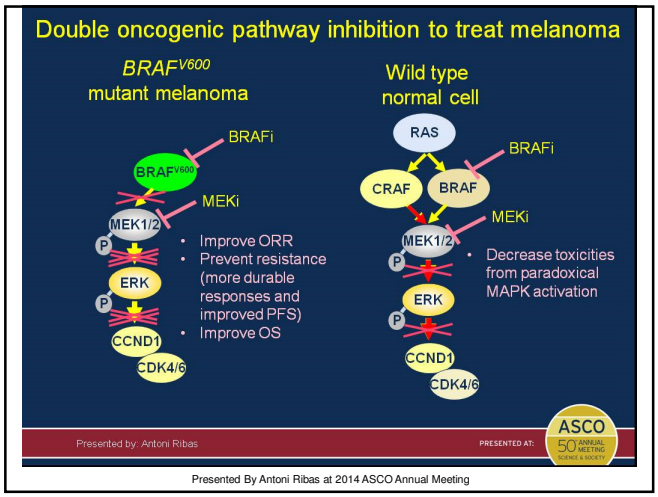
FDA Approved BRAF Inhibitors

IC50	vemurafenib	dabrafenib
Wt BRAF	39nM	3.2nM
CRAF	16nM	5nM
V600E BRAF	8nM	0.65nM
V600K BRAF	NR	0.5nM
V600D BRAF	NR	1.84nM

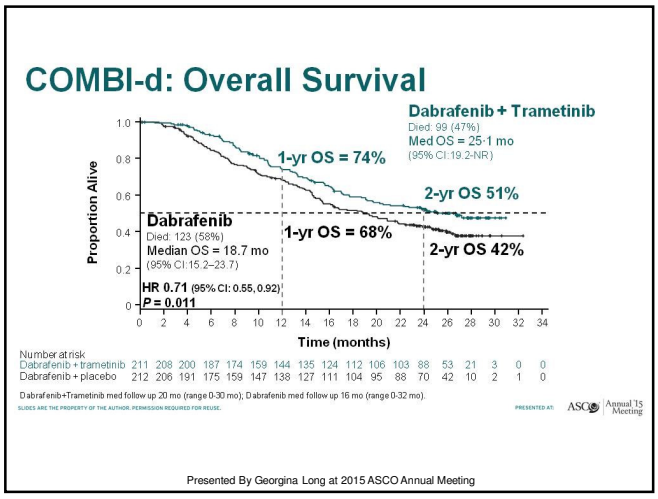
Vemurafenib Improves Overall Survival in Previously Untreated Stage IV BRAF V600 Mutant Melanoma



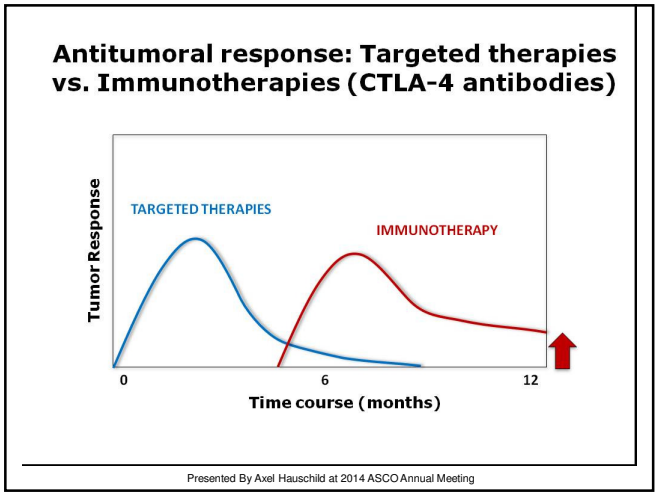
Chapman et al, N Engl J Med 2011;364:2507



Presented By Antoni Ribas at 2014 ASCO Annual Meeting

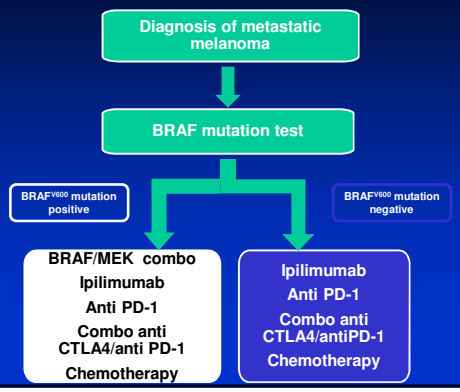


Presented By Georgina Long at 2015 ASCO Annual Meeting

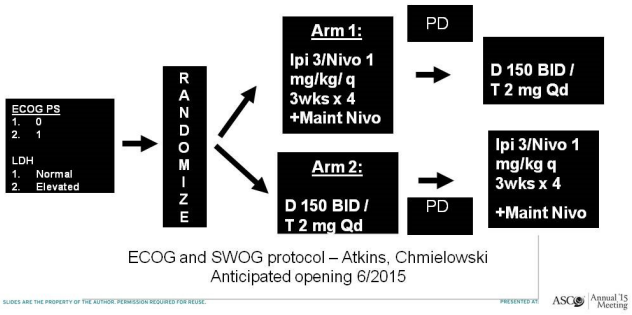


Presented By Axel Hauschild at 2014 ASCO Annual Meeting

2015 USA Approach to Metastatic Melanoma



EA6134: Ipi/Nivo to D/T vs D/T to Ipi/Nivo



ECOG and SWOG protocol – Atkins, Chmielowski
Anticipated opening 6/2015

Presented By Michael Atkins at 2015 ASCO Annual Meeting

Immunotherapy for Melanoma Answers in November 2015

- Is Check point inhibition with CTLA-4 better than chemotherapy and vaccines?
  - YES!
- Is anti PD-1 better than chemotherapy second line after anti CTLA-4?
  - YES!
- Is anti PD-1 better than chemotherapy first line?
  - YES!

Immunotherapy for Melanoma Answers in November 2015

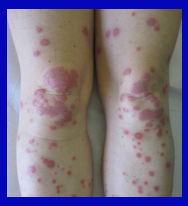
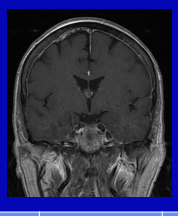
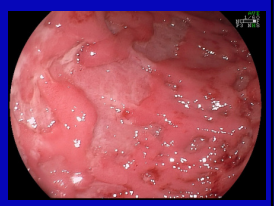
- Is anti PD-1 better than ipilimumab first line?
  - YES!
- Is combination anti CTLA-4 and anti PD-1 better than either one alone?
  - MAYBE!
- What is the correct sequence of treatment for BRAF+ patients?
  - NOT SURE!

Overview

- Background
- Immunotherapy related questions in 2015
- Clinical issues with immunotherapy
  - Toxicity management
  - Response assessment

Ipilimumab Toxicity management

Potential immune-related side effects, sometimes severe

Adverse events 10mg/kg	All grade %	Grade 3 -4 %
Skin	50-70	0-4
Gastro-intestinal	30-45	8-25
hepatitis	3-10	3-8
endocrine	5-10	1-5

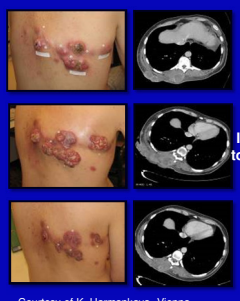
The Good News!

- Toxicity of anti PD-1 antibodies is in general half of that of anti CTLA-4
- Efficacy of anti-PD-1 antibodies is double that of anti CTLA-4

Overview

- Background
- Immunotherapy clinical decision questions 2015
- Clinical issues with immunotherapy
  - Toxicity management
  - Response assessment

New Response Profiles



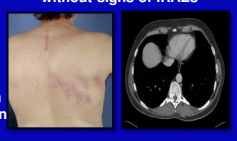
Screening

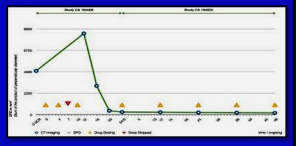
Week 12
Initial increase in total tumor burden (mWHO PD)

Week 16
Responding

Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

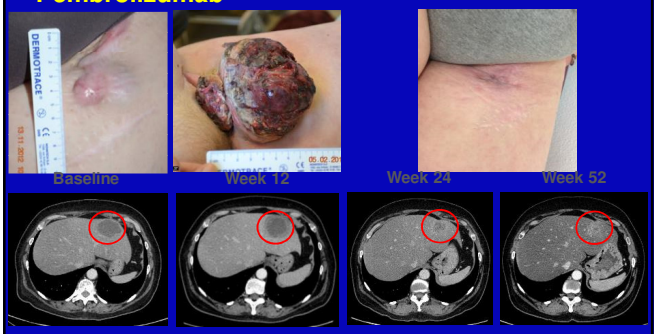
Week 96
Durable & ongoing response without signs of IRAEs





mWHO = modified World Health Organization.
Harmankaya K, et al. Presented at the 5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology, November 5-16. 2009: Vienna, Austria.

Early Pseudoprogression: 56-Year-Old Woman With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab



Case courtesy of C. Robert, Gustave Roussy, Villejuif, France.

Defining Response: RECIST v1.1 vs irRC

Category	RECIST v1.1[1]	irRC[2] (immune-related response criteria)
Measurement of tumor burden	• Unidimensional	• Bidimensional
Complete response (CR)	• Disappearance of all target and non-target lesions • Nodes must regress to <10 mm short axis • No new lesions • Confirmation required	
Partial response (PR)	• ≥30% decrease in tumor burden compared with baseline • Confirmation required	• ≥50% decrease in tumor burden compared with baseline[a] • Confirmation required
Progressive disease (PD)	• ≥20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir • Appearance of new lesions or progression of non target • For this study: patient management by irRC per investigator	• ≥25% increase in tumor burden compared with baseline, nadir, or "reset" baseline[a] • New lesions added to tumor burden • Confirmation required
Stable disease (SD)	• Neither PR nor PD	

[a]If an increase in tumor burden is observed at the first scheduled assessment, baseline is reset to the value observed at the first assessment.

1. Eisenhauer EA et al. *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
2. Wolchok JD et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-7420.

Summary & Conclusions

- Immunotherapy has revolutionized the treatment of melanoma
- Anti PD-1 or anti PD-1/ipi combination will be the new standard of care for patients treated with immunotherapy
- For BRAF+ patients, correct sequencing is still a focus of research
- Special clinical issues with immunotherapy include toxicity management and response assessment

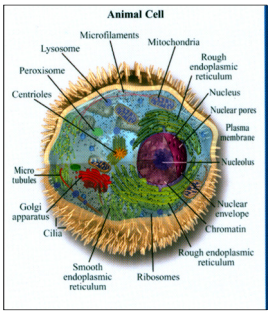
Imunoterapevtiki in (ne)želeni učinki

Alojz Ihan, M.D.
Professor of Medicine
University Ljubljana Faculty of Medicine
Institute of microbiology and immunology
Ljubljana, Slovenia
http://www.imi.si/

Biološka – tarčna zdravila

- Biološka zdravila vsebujejo kompleksne molekule, ki jih ni mogoče s postopki biosinteze „prekopirati“ z vsemi njihovimi lastnostmi
- Biološko zdravilo je kompleksna učinkovina (cepivo, kri, krvni produkt, pripravek antigena ali alergena, protitelo, rekombinantni protein, celični pripravek). Učinkovina se zaradi njene kompleksnosti navadno pripravi s pomočjo biološkega procesiranja in ne s kemijsko sintezo.
- Pri malih molekulah, pridobljenih s kemijsko sintezo, je mogoče v celoti reproducirati lastnosti originalne zdravilne učinkovine – generično zdravilo

Biološka zdravila – uporaba celic v kulturi za proizvodnjo proteinskega produkta

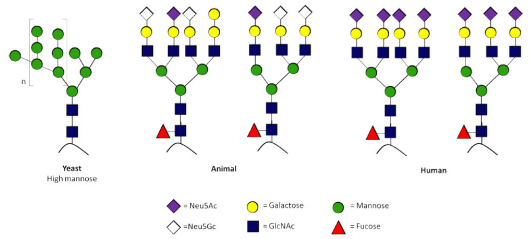


- Izbor celične linije
- Vstavitev gena za pričakovan produkt (napr. EPO)
- Določitev optimalnih pogojev za največji pridelek produkta (temp, pH, kisik, hranila)
- Gojenje v bioreaktorjih
- Kompleksno čiščenje produkta (adsorbcijske kolone)
- Umerjanje koncentracije produkta

Proizvodnja

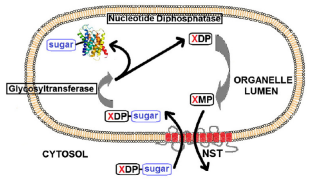
- Zaprti sistemi
- Sterilno okolje
- GMP standardi (monitoring, standardne surovine, čiščenje, dokumentacija)

Slakdorji, ki se enakemu proteinu dodajo v GA kvasovke, živalske in človeške celice

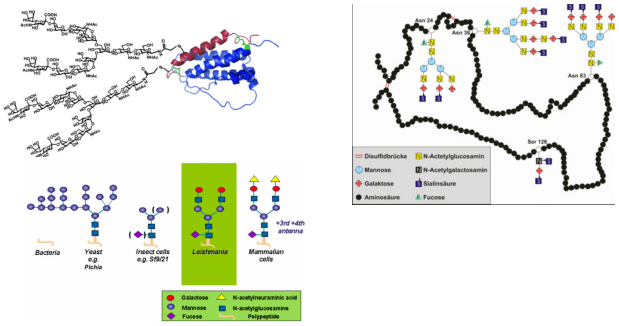


Glikozilacija – lastnost celične vrste, hranilnega medija, temperature

- Prenos aktivirane sladkorne molekule (nukleozidni sladkor) z membranskimi transporterji (glikozilne transferaze) v ER/GA
- Nastajajo:
- N-glikani, (na N asparagina ali arginina)
- O-glikani (na O serina, treonina, tirozina, OH-serina, OH-prolina),
- fosfoglikani (prek fosfo-skupine na OH-prolin),
- C glikani (na C triptofana)
- **Glede na vrsto evkariontske celice (različni transporterji) se na proteine v ER/GA vežejo različni razpoložljivi sladkorji**



EPO



INFβ

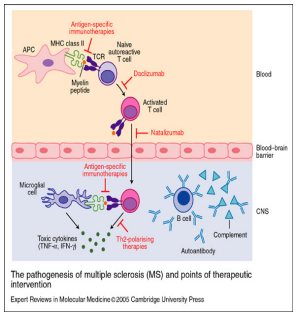
INFβ-1a: AVONEX® 30mcg 1x/teden i.m.
REBIF® 22mcg, 44mcg 3x/teden s.c.

INFβ-1b: BETAFERON® 250 mcg vsak 2.dan s.c.

DELOVANJE:

- Protivirusno,
- protivnetno,
- imunomodulatorno: inhibira aktivacijo in proliferacijo imunskih celic (specifično blokira MHC II molekule), adhezijo in migracijo celic prek HEB, ima regulatorni učinek na citokine,
- antiproliferativno.

Z zdr. moramo začeti zgodaj v poteku bolezni in ga nadaljevati neprekinjeno!



The pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and points of therapeutic intervention

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2005 Cambridge University Press

NEVTRALIZIRAJOČA PROTITELESA (NAbs)*

Pojav NAbs pri različnih INFbeta:
Betaferon 28-47%
Rebif 12-28%
Avonex 2-6%

- po 6-18 mesecih terapije
- ↓ terapevtski učinek

Tako klinična preskušanja kot neodvisne študije so pokazali:

- da se NAbs **pogosteje pojavijo pri zdr. z IFNbeta-1b** kot pri zdr. Z IFNbeta-1a
- med INFbeta-1a se NAbs pogosteje pojavijo pri **uporabi Rebif-a** kot Avonex-a

ZAKAJ PRIDE DO RAZLIK V IMUNOGENOSTI?

1. Razike v kvartarni strukturi (INFbeta-1b ni glikoziliran----→nastajajo agregati----→ ↑ imunogenost).
2. Razlike v proizvodnji, postopkih prečiščevanja in shranjevanju (posttranslacijske modifikacije) so vzrok za različno imunogenost med obema INFbeta-1a.
3. Način aplikacije, odmerek in pogostnost odmerkov:
   Študije, ki so proučevale te razlike, je pogosto težko interpretirati!
   VERJETNO NA IMUNOGENOST VPLIVA KOMPLEKSNA KOMBINACIJA VSEH TEH FAKTORJEV:
   a. Način aplikacije: ni jasnih dokazov, da naj bi bila i.m. administracija ↓imunogena (pri i.m. Aplikaciji INFbeta-1b so se NAbs pojavili kasneje in v manjših titrih)
   b. Odmerek: ni dokazano, da ↑odmerek INFbeta ↑ pojav NAbs!!!
   c. Pogostnost aplikacije: ↑pogosti odmerki naj bi ↑pojav NAbs ----→tudi to ni bilo dokazano!

- Potrebno je testiranje po 12 in 24 mesecih terapije.

Različna glikozilacija vodi v razlike v učinkovitosti in imunogenosti

- Glikozilacija vpliva na zvijanje proteinov, vezavo na receptorje, fizikalne lastnosti proteinov v raztopini (agregati, topnost, biorazpoložljivost), farmakokinetiko
- Glikozilacija vpliva na antigenske lastnosti (imunogenost) – posledice so lahko izrazite (nevtralizacija zdravila, spremenjena biorazpoložljivost
- nevtralizacija lastnega naravnega proteina (napr eritropoetina pri PRCA (čista aplazija rdečih krvnih celic) ob navzkrižnih protitelesih

Posledice nastajanja protiteles

Izguba učinka

Insulin
Streptokinaza
Stafilokinaza
kalcitonin
factor VIII
Interferon alfa 2
Interferon beta
IL-2
TNFR55/IgG1
HCG
GM-CSF/IL3

Nevtralizacija nativnega proteina

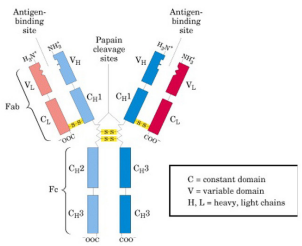
EPO

Imunološki stranski učinki

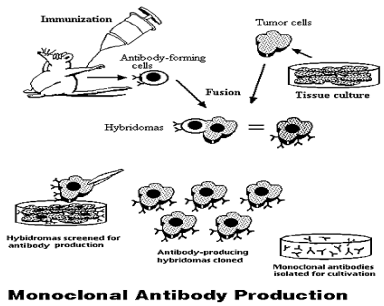
Alergija
Anafilaksija
Bolezni imunskih kompleksov

Monoklonska protitelesa kot tarčna zdravila

- 5 izotipov: IgA, IgG, IgE, IgD, IgM
- fragmenti: Fc, Fv, scFv, $F(ab)_2$
- CDR regije
- monoklonska/poliklonska
- končnica mab, omab, ximab, zumab



Priprava mišjih monoklonski protiteles



1.priprava antigena

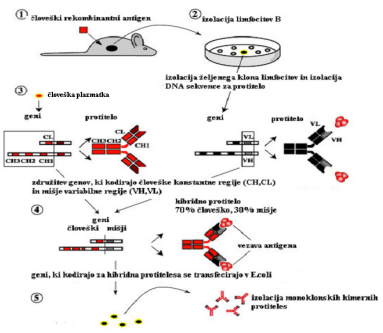
2. imunizacija

3. fuzija

4. izolacija

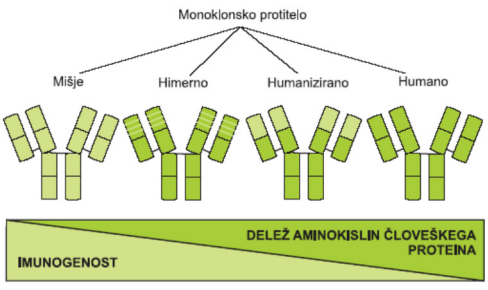
5. kultiviranje

Himerna in humanizirana protitelesa

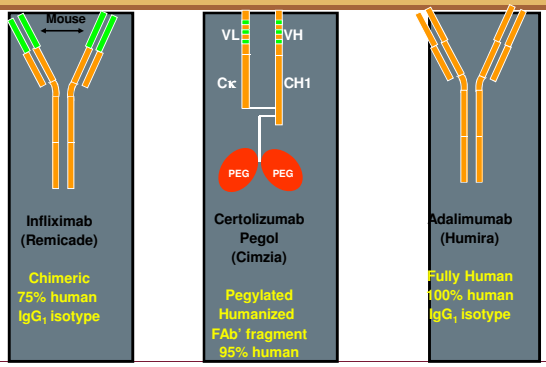


Himerna protitelesa: 60-70% človeška
Humanizirana protitelesa: 90-95% človeška

Imunogenost pada obratno sorazmerno z deležem aminokislin človeškega proteina



Anti-TNF Biologic Agents



Mehanizmi delovanja monoklonskih protiteles

- Direktna inhibicija rasti
  - Blokada receptorjev za rastne faktorje in mitogene citokine
  - Protitelesa proti Fas, APO-1, integrinom inducirajo apoptozo
- Citotoksičnost povzročena s komplementom
  - Proteolitična kaskada komponent komplementa-nastanek MAC
- S protitelesi povzročena celična citotoksičnost
  - Vezava celic z receptorji za Fc del na vezana protitelesa-fagocitoza ali liza tumorskih celic

Lastnosti idealnega pripravka monoklonskih protiteles kot tarčnega zdravila

- izkazuje monospecifičnost do tarčnega antigena
- ne kaže navzkrižne reaktivnosti do drugih vezanih ali topnih antigenov
- sproži hiter in močan imunski odziv
- sterilen in apirogen, brez neželenih proteinov, DNA, mikroorganizmov in endotoksinov
- ne povzroči nastanka protiteles proti terapevtskim protitelesom
- prosto, nevezano protitelo ne povzroči aktivacije komplementa po klasični ali alternativni poti
- se ponovljivo pridobiva iz stabilnih celičnih klonov

Monoklonska protitelesa 1

Protitelo	Lastniško ime	Leto odobritve	Tip	Tarča	Indikacija
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3	1986	mišje	T celični CD3 receptor	reakcije zavrnitve presadka
Abciximab	ReoPro	1994	himerno	inhibicija glikoproteina IIb/IIIa	ishemična bolezen srca
111In-capromab		1996	himerno	PSA	staging raka prostate
Imciromab	Myoscint	1996	himerno	miozin	prikaz nekroze srčne mišice
Daclizumab	Zenapax	1997	humanizirano	IL-2 receptor	zavrnitvena reakcija presadkov
Rituximab	Rituxan, Mabthera	1997	himerno	CD20	Ne-Hodgkinov limfom
Basiliximab	Simulect	1998	himerno	IL-2 receptor	zavrnitvena reakcija presadkov

Monoklonska protitelesa 2

Protitelo	Lastniško ime	Leto odobritve	Tip	Tarča	Indikacija
Infliximab	Remicade	1998	himerno	inhibicija signaliziranja z TNF	vnetne avtoimune bolezni
Palivizumab	Synagis	1998	humanizirano	epitop F proteina RSV	virusne infekcije (RSV)
Trastuzumab	Herceptin	1998	humanizirano	ErbB2	rak dojke
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	2000	humanizirano	CD33	akutna mielogena levkemija
Alemtuzumab	Campath	2001	humanizirano	CD52	kronična limfocitna levekemija
Gemtuzumab	Mylotarg	2001	humanizirano	CD33	vnetne bolezni (psoriaza)
Adalimumab	Humira	2002	humano	inhibicija signalizacije z TNF	sistemske tkivne vnetne bolezni
Efalizumab	Raptiva	2002	humanizirano	CD11a	akutna levkemija

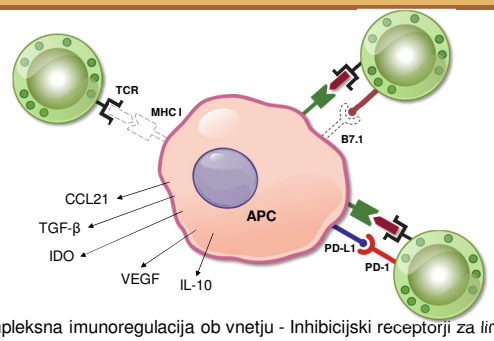
Monoklonska protitelesa 3

Protitelo	Lastniško ime	Leto odobritve	Tip	Tarča	Indikacija
Tositumomab	Bexxar	2003	mišje	CD20	Ne-Hodgkinov limfom
Bevacizumab	Avastin	2004	humanizirano	žilni endotelijski rastni faktor	kolorektalni rak
Cetuximab	Erbitux	2004	himerno	epidermalni rastni faktor	kolorektalni rak, rak glave in vratu
Omalizumab	Xolair	2004	humanizirano	IgE	vnetne bolezni (astma, alergije)
Natalizumab	Tysabri	2006	humanizirano	T celični VLA4 receptor	avtoimune vnetne bolezni (multipla skleroza))
Panitumumab	Vectibix	2006	humano	epidermalni rastni faktor	kolorektalni rak

Monoklonska protitelesa (mAb) proti tumorjem

- Inhibicija receptorjev za rastne faktorje tumorja (Herceptin - anti HER-2 Neu mAb)
- Odstranitev z mAb označenih tumorskih celic indukcija apoptoze, ADCC, od komplementa odvisna citoliza (Rituksimab - anti CD20 Ab)
- Povečana učinkovitost ob kombinaciji mAb s toksini, radionuklidi ali citotoksičnimi zdravili (Mylotrag - anti CD33 imunotoksin)

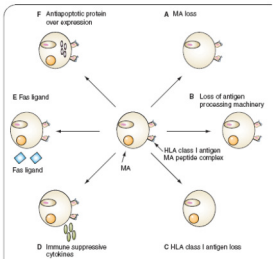
Monoklonska protitelesa, ki ciljajo proteine, s katerimi si tumor ustvarja toleranco



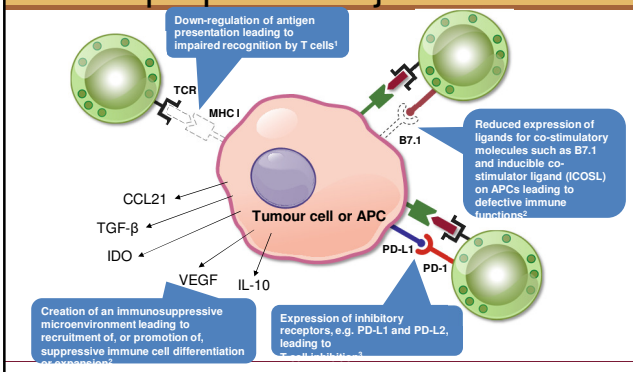
Kompleksna imunoregulacija ob vnetju - Inhibicijski receptorji za limfocite, ki jih izzove vnetni odziv (napr. PD-L1 Programmed death-ligand 1)

Mehanizmi, s katerimi se tumor izogne imunskemu odzivu

- Tumorske celice neučinkovito predstavljajo tumorske antigene
- Indukcija anergije ali delecije tumorsko specifičnih limfocitov T
- Imunoregulatorni limfociti T CD4+CD25+
- Imunoregulatorne nadzorne točke
- (CTLA 4, B7-H1, B7-H4)
- Izločanje imunosupresivnih citokinov in imunostimulacija tumorjev
- Tumorsko mikrookolje

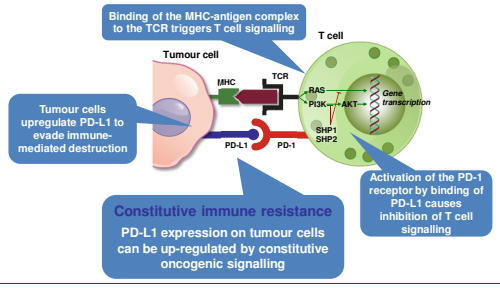


Izogibanje tumorske celice pri prepoznavanju s Tc



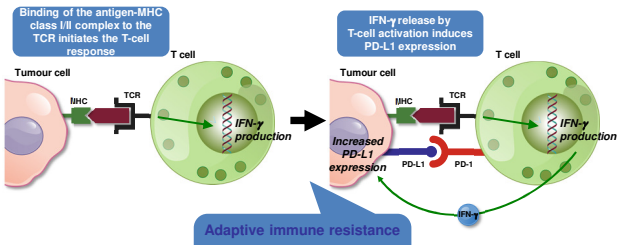
1. Topfer, et al. 2011; 2. Nurieva, et al. 2013
3. Mellman, et al. 2011

PD-L1/PD-1 pot za izogibanje protitumorskemu odzivu



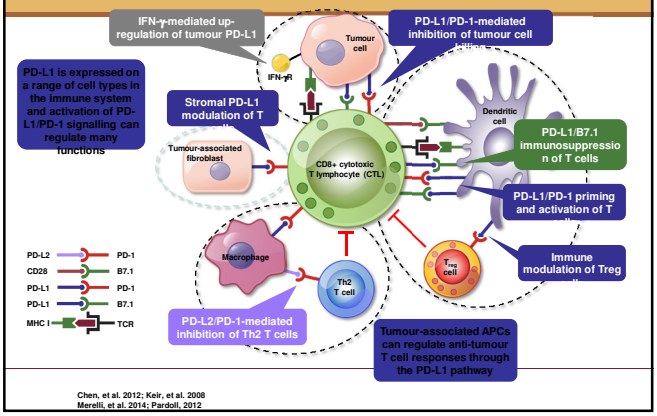
1. Merelli, et al. 2014; 2. Pardoll, 2012

PD-L1/PD-1 pot za izogibanje adaptivnemu imuskemu odzivu



Merelli, et al. 2014; Pardoll, 2012

PD-L1/PD-1 in imunski odziv



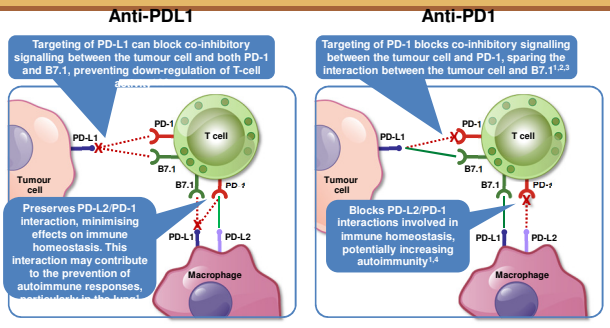
Chen, et al. 2012; Keir, et al. 2008
Merelli, et al. 2014; Pardoll, 2012

Anti-PDL1/PD1 terapije

Therapeutic	Lead company	Antibody type	Affinity/K_d*	Reference
Anti-PDL1				
MPDL3280A	Roche	Engineered IgG1 (no ADCC)	0.4nM	Herbst, et al. ASCO 2013
MEDI-4736	AstraZeneca	Modified IgG1 (no ADCC)	Not available	Stewart, et al. Cancer Res 2011
BMS-936559	Bristol-Myers Squibb	IgG4	Not available	Brahmer, et al. NEJM 2012
Anti-PD1				
Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	IgG4	2.6nM	Brahmer, et al. J Clin Oncol 2010
MK3475 (pembrolizumab)	Merck & Co	IgG4 (humanised)	29pM	Patnaik, et al. J Clin Oncol 2012
AMP-224	GlaxoSmithKline	PD-L2 IgG1 Fc fusion	Not available	Smothers, et al. Ann Oncol 2013

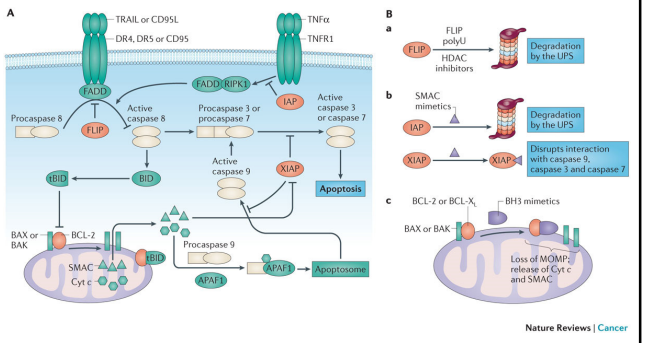
*Affinity/K_d describes the strength of binding of an antibody to PD-L1 or PD-1; the lower the value, the higher the affinity

PD-L1kot tarča



1. Chen, et al. 2012; 2. Paterson, et al. 2011
3. Yang, et al. 2011; 4. Brahmer, et al. 2012

Terapije, ki ciljajo tumorsko okvaro apoptoze



Neželjeni učinki mAb, ki ciljajo različne populacije imunskih celic

- OKT3 je mišje monoklonsko protitelo tipa IgG2a, ki se veže na T-celični receptorski kompleks (CD3), prisoten na vseh zrelih T-celicah. Protitelesa OKT3 močno zavrejo imunost, ki jo posredujejo celice, in povečajo občutljivost za oportunistične okužbe z glivami (aspergilusi, kandide, kriptokoki), virusi (CMV, EBV, HSV, VZV, RSV, adenovirusi, virusi hepatitisov), paraziti (toksoplazma).

Protitelesa proti CD20 (limfocitom B)

- Pripravki anti-CD20 se vežejo na CD20, ki je na limfocitih B (na normalnih in maligno spremenjenih). S tem uničujejo limfocite B, zato jih uporabljamo za zdravljenje levkemij in limfomov, zraslih iz limfocitov B. Zaradi hkratnega uničenja zdravih, netumorskih limfocitov B je začasno preprečen tudi bolnikov protitelesni imunski odziv, zato lahko zdravilo uporabimo tudi kot imunosupresiv.

Rituksimab

- Med pripravki anti-CD20 je v uporabi rituksimab (MabThera®), prvo monoklonsko protitelo, ki so ga začeli uporabljati v onkologiji. Zdravilo, ki se prav tako veže na CD20, je ibritumomab tiuksetan (Zevalin®), sestavljen iz protitelesa ibritumomaba in kelatorja tiuksetana, ki protitelo povezuje z radioaktivnim izotopom. Vir sevanja, ki ga k tumorju »pripelje« protitelo pomaga uničevati maligne celice.

Protitelesa proti CD52 (limfocitom T in B)

- Protitelesa MabCampath (alemtuzumab) se vežejo na CD52, ki je na površini vseh limfocitov. Povzročajo hudo in dolgotrajno limfopenijo in široko imunosupresijo, zato uporaba zdravila močno poveča občutljivost za oportunistične okužbe z virusi (CMV, EBV, HSV, VZV, RSV), glivami (aspergilusi, kandide, kriptokoki) in paraziti (toksoplazma).

Protitelesa proti CD33 (granulocitom)

- Mylotarg (gemtuzumab, ozogamicin) so protitelesa, ki z vezavo na CD33 uničujejo granulocite, levkemične in tudi zdrave. Posledična nevtropenija pomeni tveganje nastanka seps, pljučnic in vročinskih stanj zaradi okužb z običajnimi bakterijskimi povzročitelji (rodovi psevdomonas in stafilokoki), pa tudi z neobičajnimi, na primer agrobakterijami.

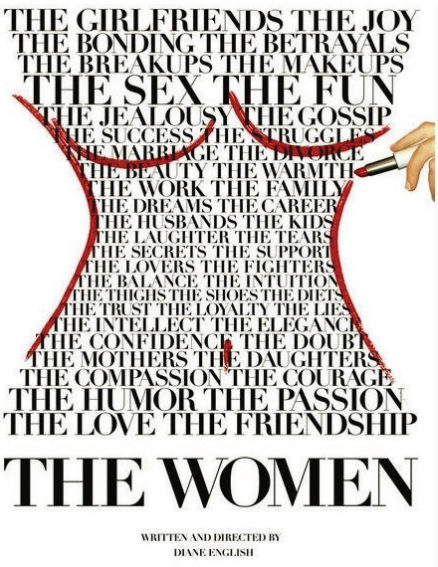
Varnost

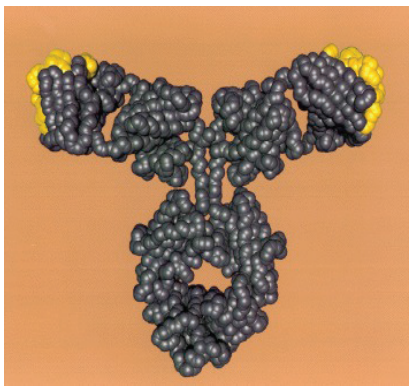
- Varnost in učinkovitost bioloških zdravil je odvisna od številnih dejavnikov, med katere sodi tudi proizvodni proces in formulacija, kar še posebej velja za glikozilirane proteine, saj imajo že minimalne razlike lahko pomembne imunogene posledice
- Biološka zdravila so povezana z redkimi neželenimi učinki ali medicinsko pomembnim povečanjem števila teh dogodkov, ki jih ni mogoče prepoznati v predregistracijskem obdobju. Zato je ključnega pomena, da sledimo postopkom in doktrini zdravljenja, ki omogoča, da se posamezni neželeni učinek res pripiše pravemu zdravilu in da se nepotrebnemu zamenjevanju teh zdravil brez medicinske indikacije izognemo. Navedeno velja tako za biološko podobna, kot za originalna biološka zdravila.

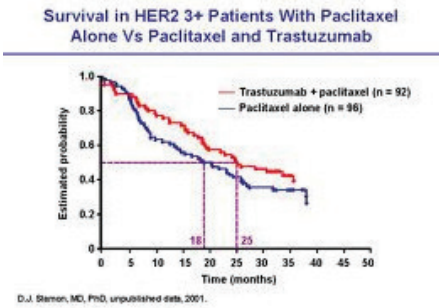
Co-inhibition and Co-stimulation Tune the Immune Response in Cancer

Mario P. Colombo

Trastuzumab/Herceptin®

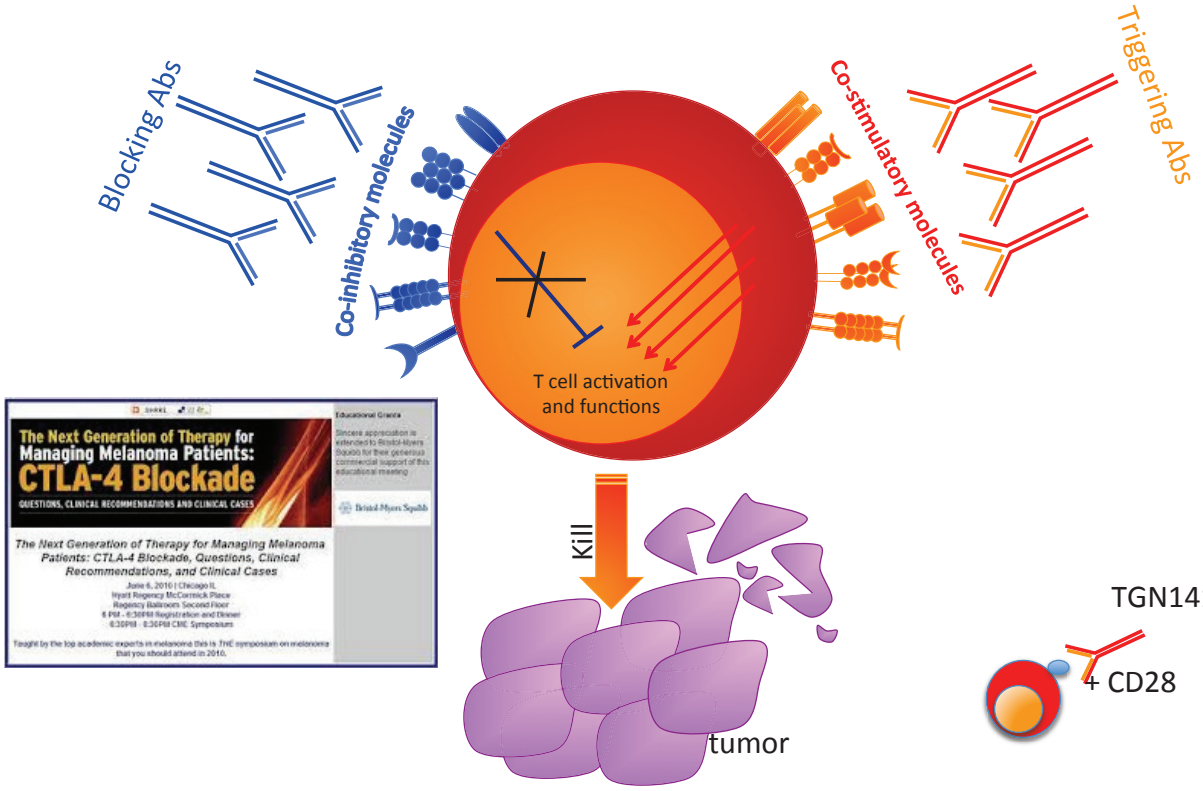


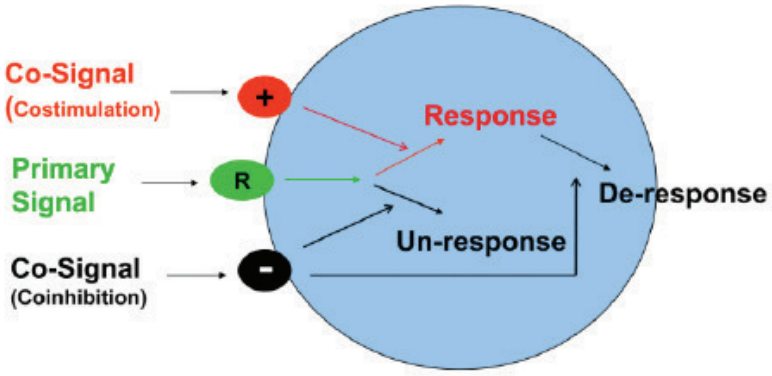




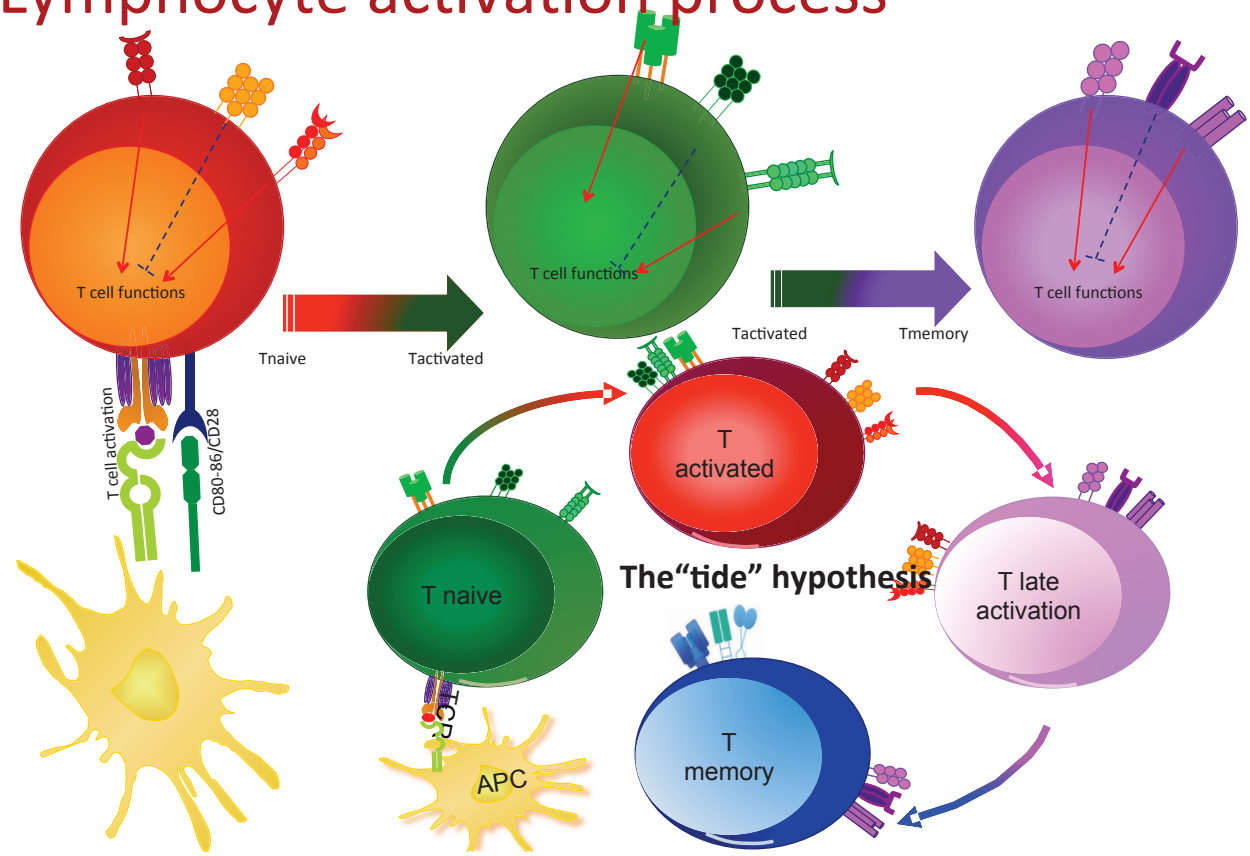
s.s. Bersagli Molecolari

Ab non più diretti contro Ag sul tumore ma verso molecole del sistema immunitario

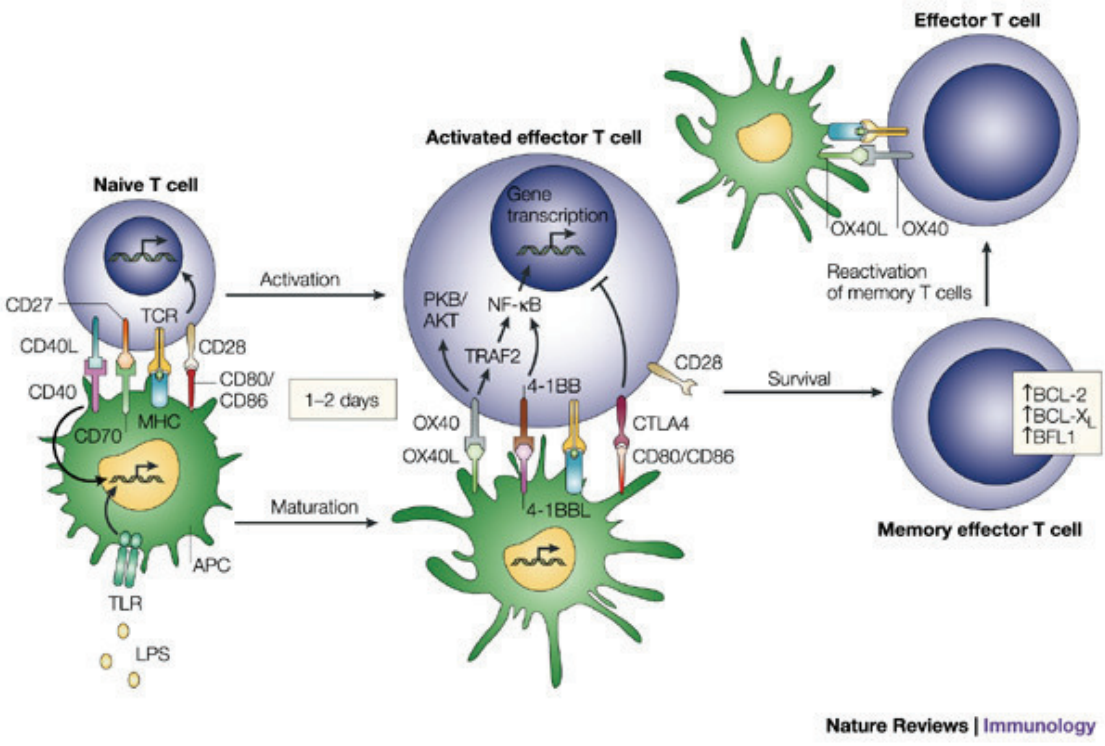


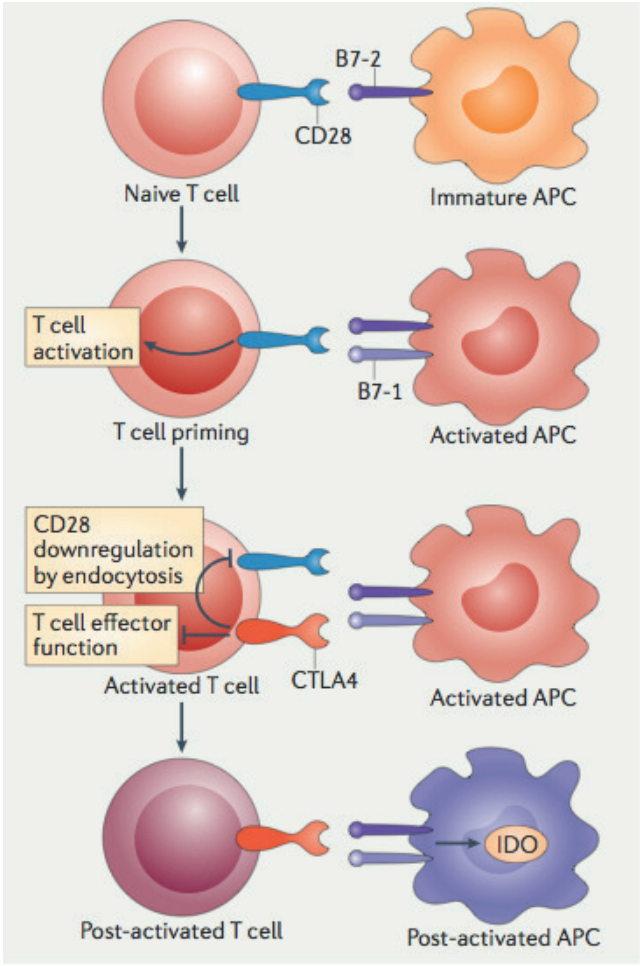


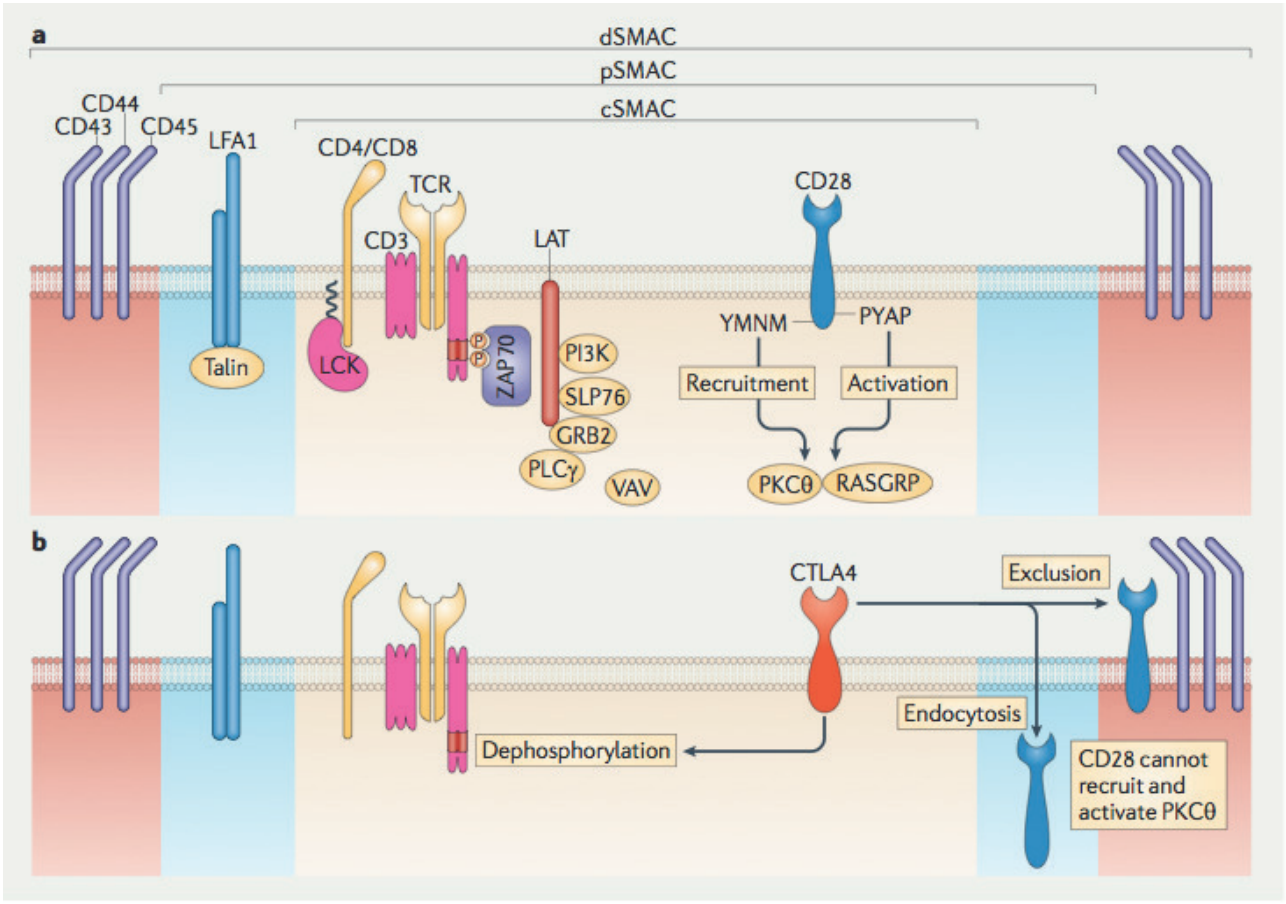
Lymphocyte activation process



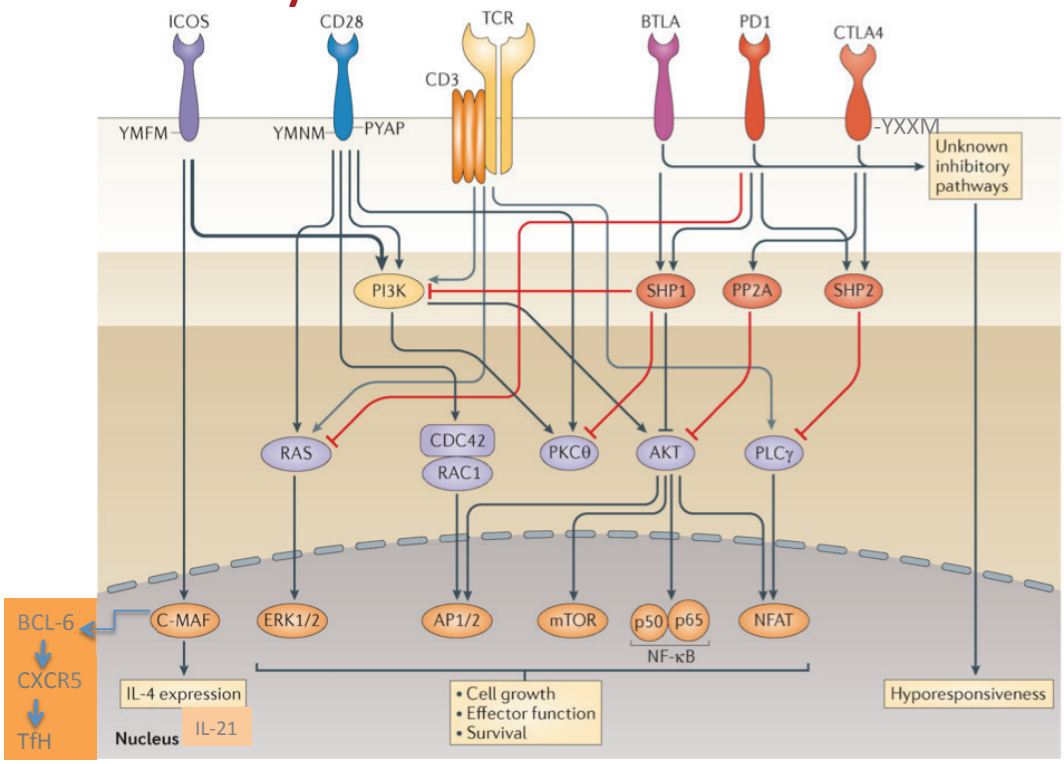
Dynamic of co-stimulation




B7-2
CD28
Naive T cell
Immature APC
T cell activation
T cell priming
B7-1
Activated APC
CD28 downregulation by endocytosis
T cell effector function
Activated T cell
CTLA4
Activated APC
IDO
Post-activated T cell
Post-activated APC

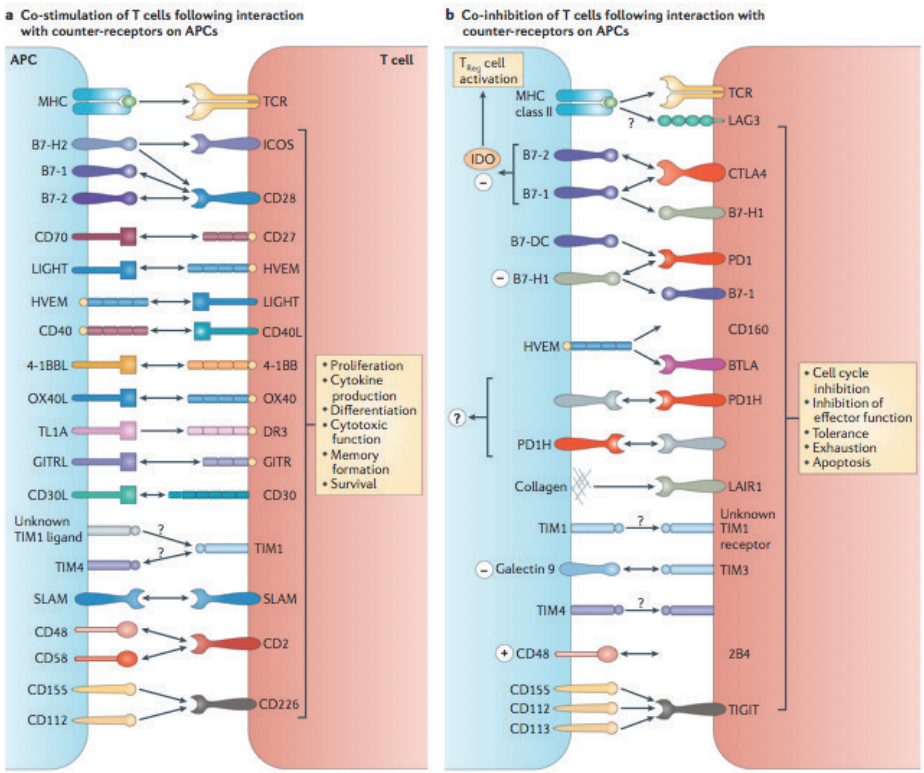

a
dSMAC
pSMAC
cSMAC
CD44
CD43
CD45
LFA1
CD4/CD8
TCR
CD3
LAT
CD28
YMNM
PYAP
Talin
LCK
ZAP70
PI3K
SLP76
GRB2
PLCγ
VAV
Recruitment
Activation
PKCθ
RASGRP
b
CTLA4
Exclusion
Endocytosis
Dephosphorylation
CD28 cannot recruit and activate PKCθ

Costimulatory molecules members of the CD28-family



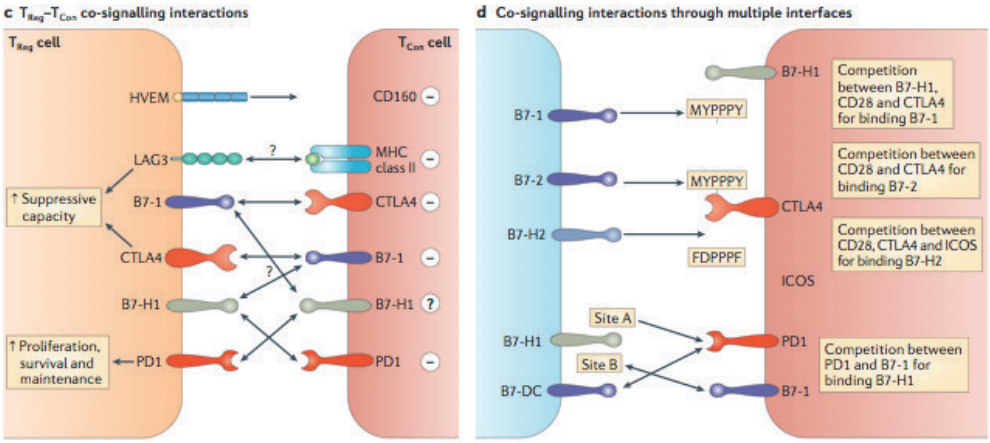
L.Chen et al, Nature Reviews Immunology, 2013 Apr;13(4): 227-42

Co-signalling in T cells



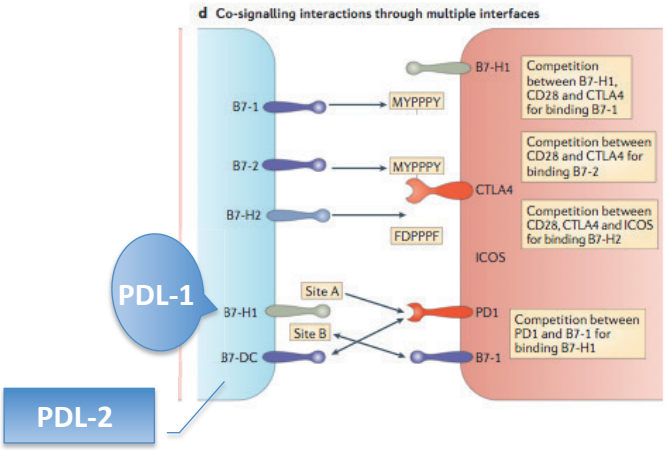
L.Chen et al, Nature Reviews Immunology, 2013 Apr;13(4):227-42

Co-signalling in T cells

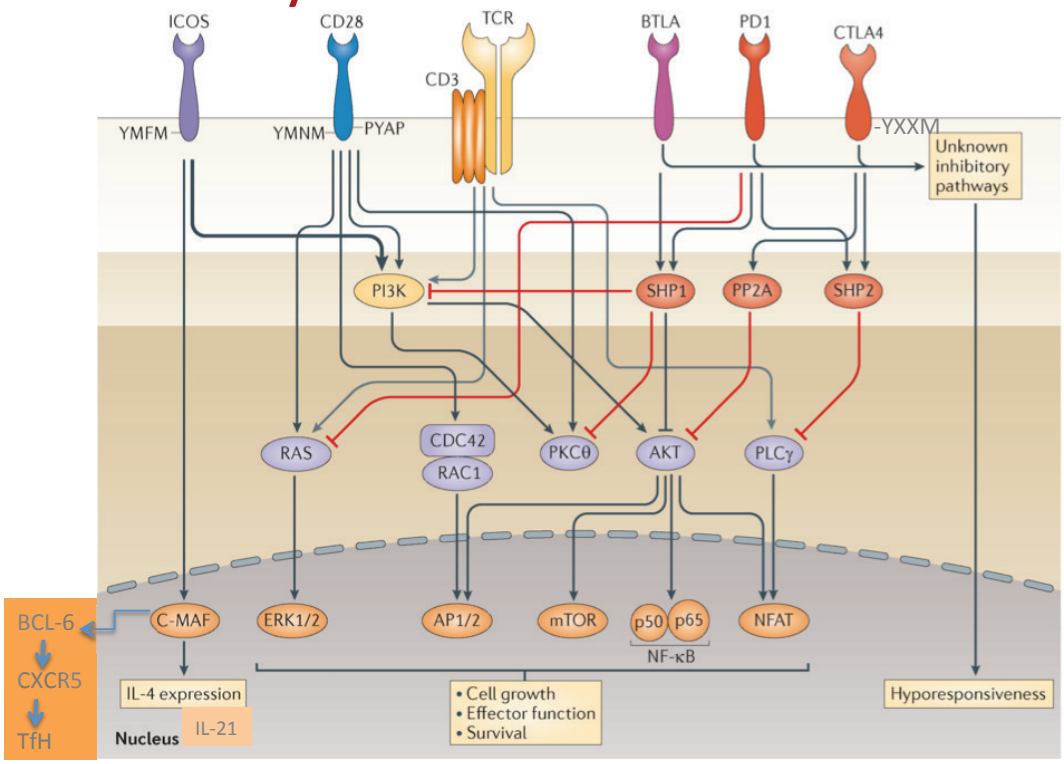


L.Chen et al, Nature Reviews Immunology, 2013 Apr;13(4):227-42

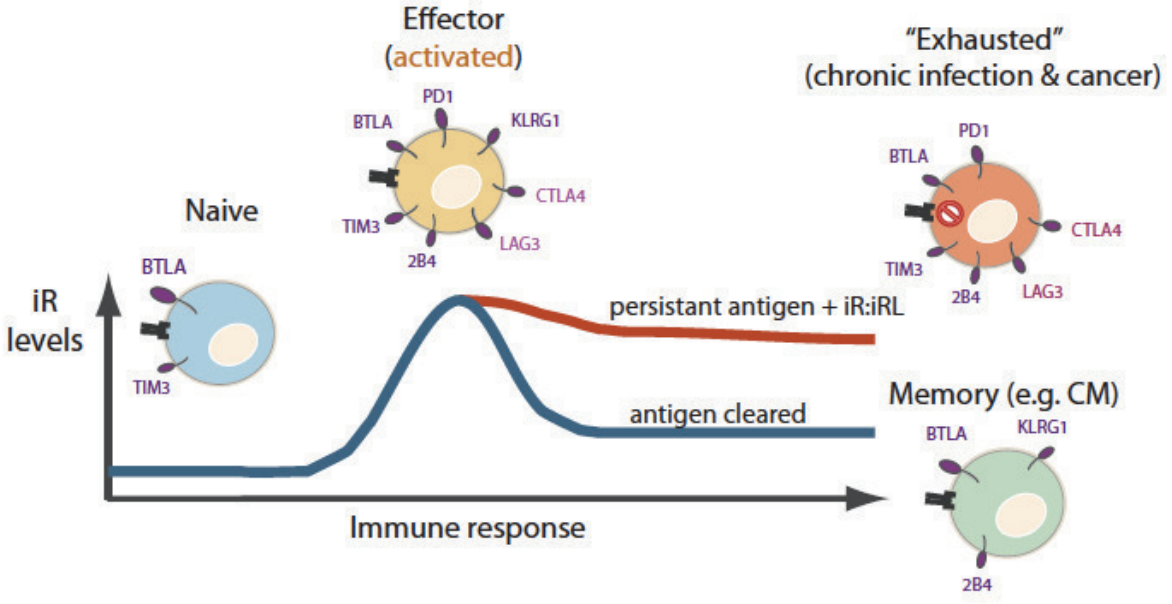
The issue of inhibiting only one of two partners



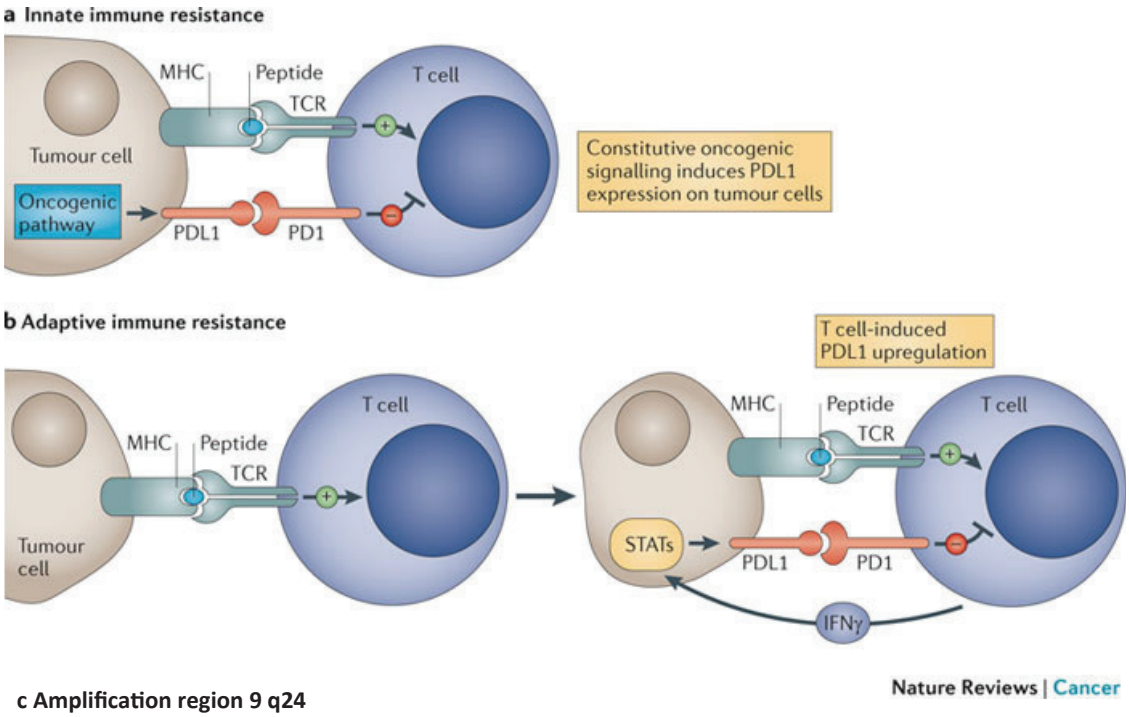
Costimulatory molecules members of the CD28-family



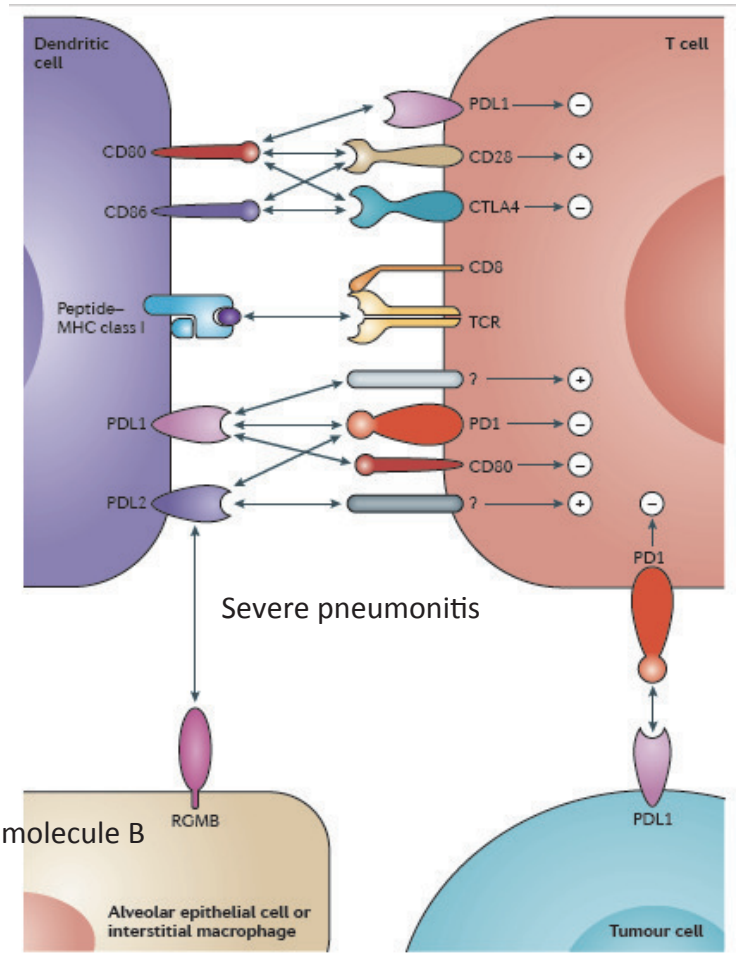
L.Chen et al, Nature Reviews Immunology, 2013 Apr;13(4): 227-42



Innate versus adaptive immune resistance



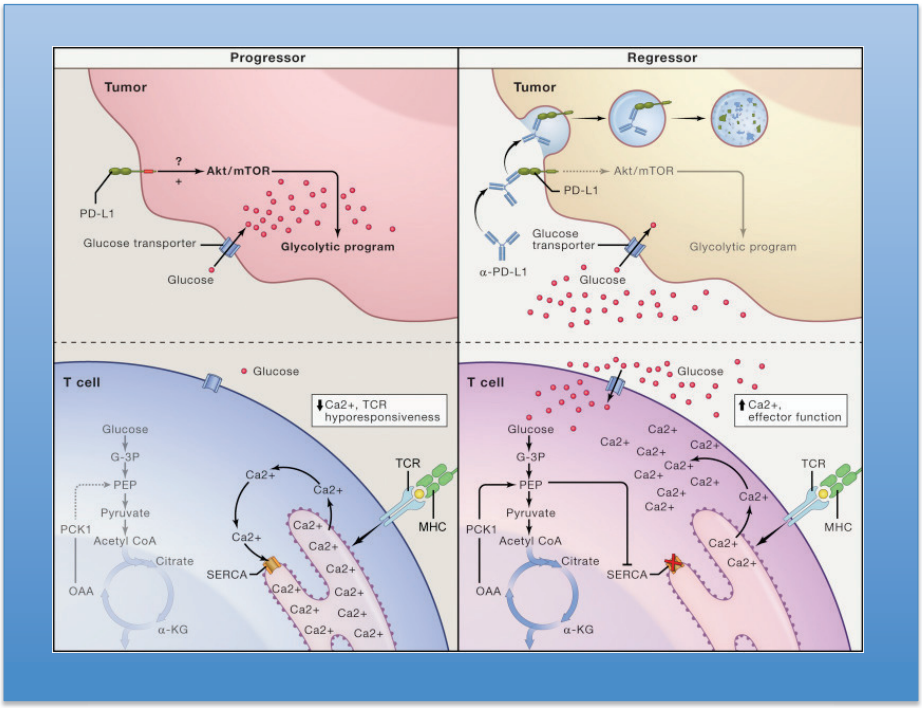
c Amplification region 9 q24



Repulsive guidance molecule B

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY

Nutrient Competition between Tumor Cells and T Cells Controls Immune Function within Tumors



Madhusudhanan Sukumar, Rahul Roychoudhuri, Nicholas P. Restifo

http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.064

TNFR-TNF family costimulatory molecules

TNFR	TNFR expressed by	TNF	TNF expressed by
CD40L	T cell	CD40	APC, platelets, pDC
OX40	T cell, NK, NKT	OX40L	APC, MC, NK, T cell
4-1BB	T cell, NK, NKT, MC	4-1BBL	APC, T cell, MC, NK, hematopoietic precursors
GITR	T-B cell, NK, APC, MC	GITRL	APC (DC, B cell, macrophage)
CD27	T cell, B cell, NKT	CD70	APC, T cell, MC, NK
DR3	T cell, NK, NKT	TL1A	APC, T cell, endothelial cell

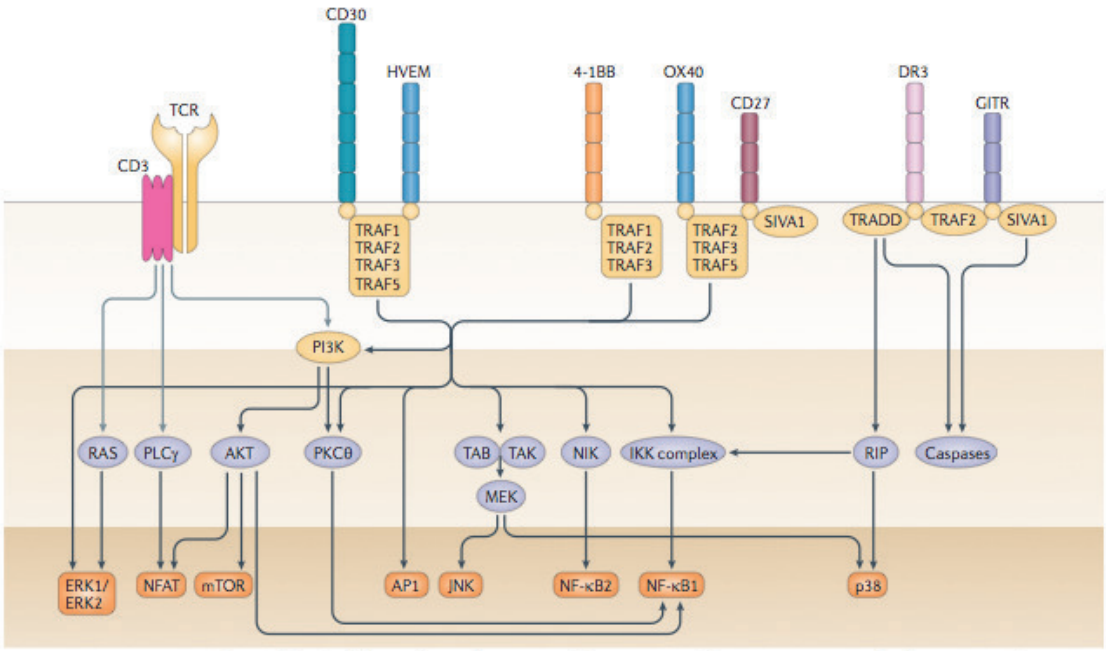
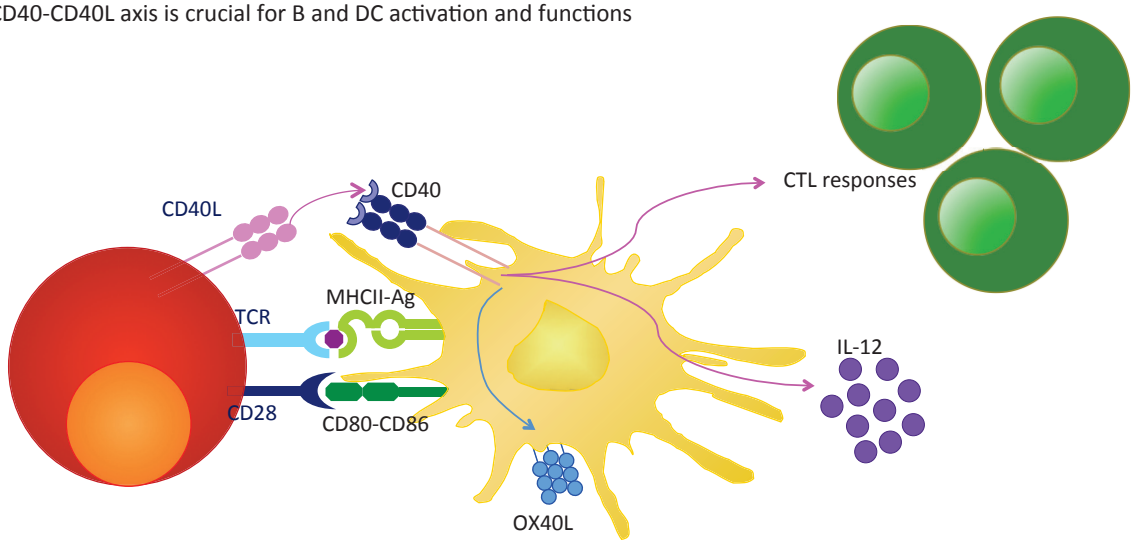


Figure 3 | **Co-signalling pathways downstream of tumour necrosis factor receptor superfamily receptors.** Tumour

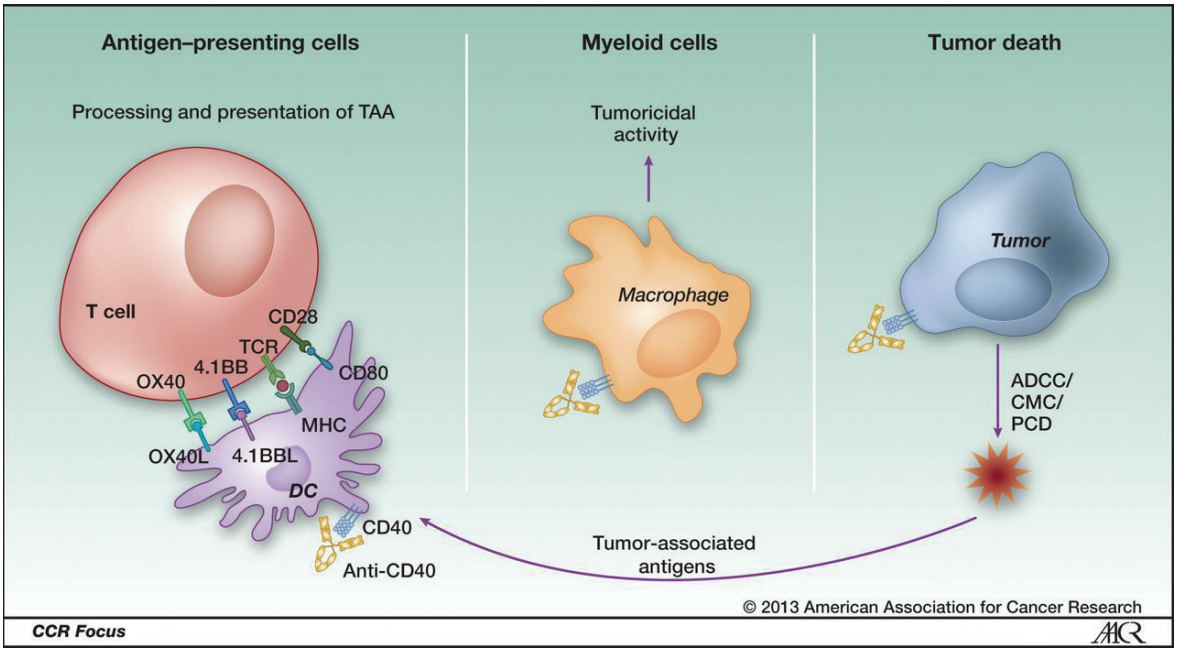
TNFR-TNF family costimulatory molecules

CD40-CD40L:

- first costimulatory molecules identified as member of the TNFR-TNF family
- APC constitutively express CD40
- T cells express CD40L upon activation
- CD40-CD40L axis is crucial for B and DC activation and functions



Potential mechanisms of action of agonistic CD40 mAb on various immune effectors.



Vonderheide R H , and Glennie M J Clin Cancer Res 2013;19:1035-1043

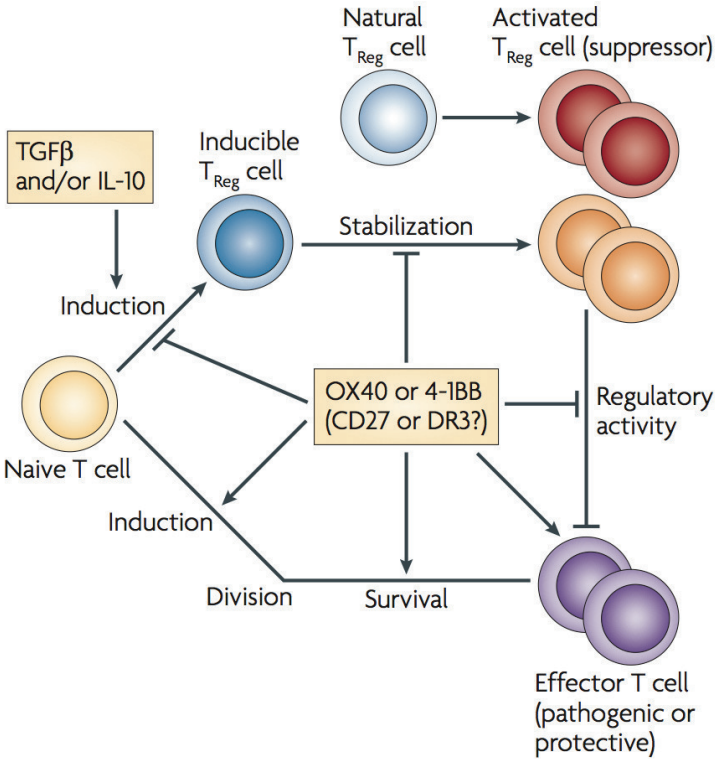
Clinical Cancer Research

OX40 and 4-1BB in Treg biology

Treg:
- $CD4^+Foxp3^+$ cells
- Develop both in thymus (nTreg) and in periphery from CD4+Foxp3- cells in the presence of TGFb and IL-10 (iTreg)
- Control peripheral tolerance
- Suppress T effector cells, DC, NKT, MC
- Constitutively express TNFR molecules (CD40L, OX40,4-1BB, CD27)

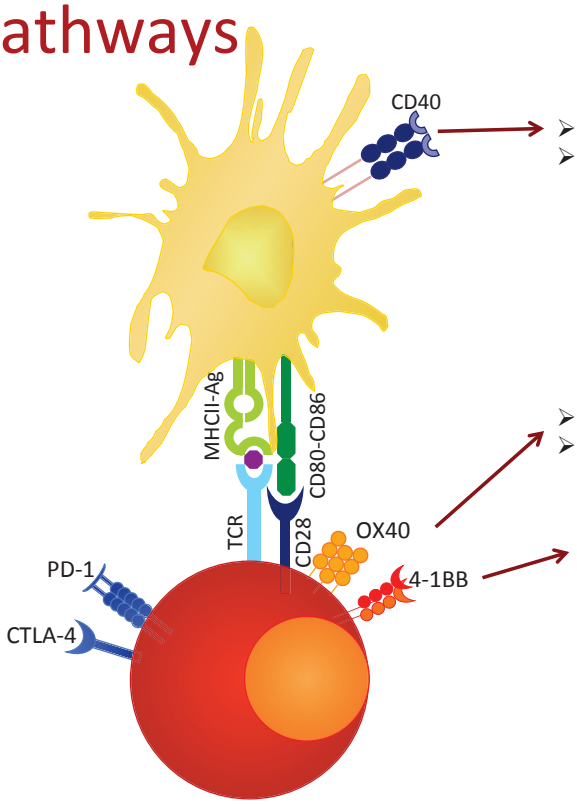
OX40/4-1BB triggering on Treg:
- Inhibits Treg differentiation from Tn
- Suppresses Treg inhibitory functions
- Negatively affects the stability of Treg (down-modulation of Foxp3 and IL-10 in iTreg)

opposite effects on Treg and Teff



Croft M., Nature review Immunology, 272, 9, 2009

CD40, OX40, 4-1BB: 3 complementary pathways

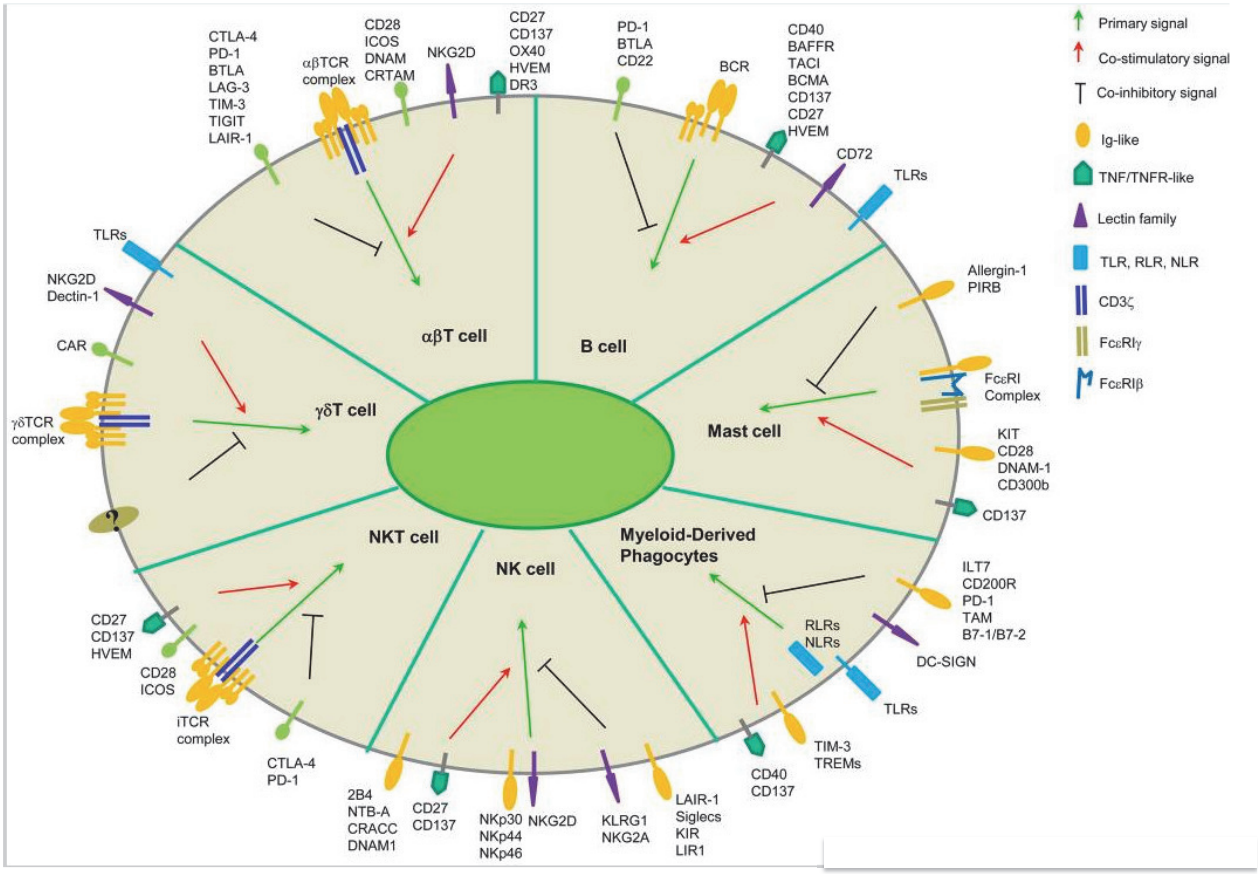


- Stimulation killer and helper T-cells via dendritic cells
- Reprogramming myeloid cells in tumor microenvironment

- Direct stimulation helper T-cells
- Neutralization suppressor T-cells

- Direct stimulation killer T-cells

The complex landscape of cell surface signaling molecules in the control of immune response



Tumor treatment by

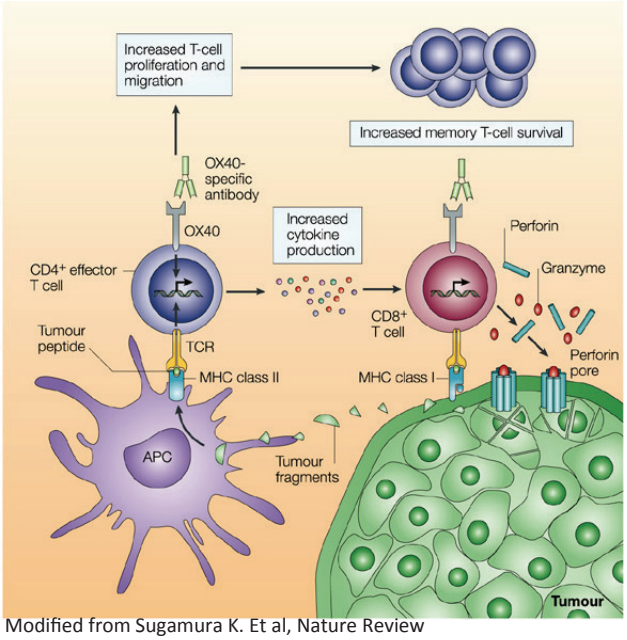
modulation of costimultory axis

modulation of coinhibitory axis

modulation of costimultory and coinhibitory

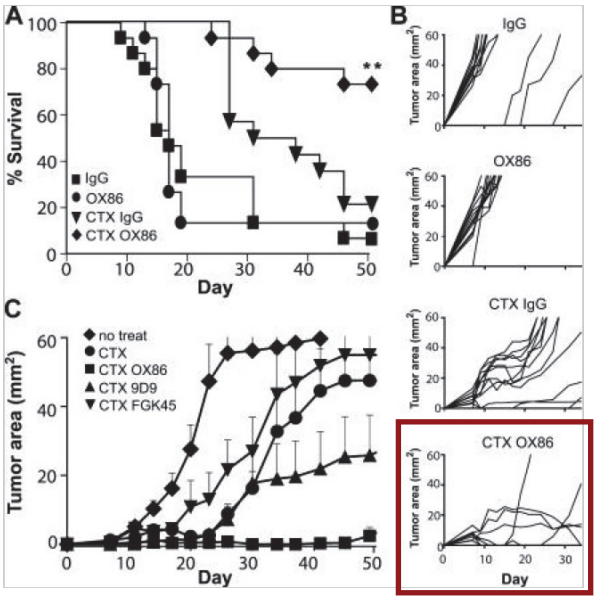
Tumor treatment by modulation of costimultory axis

OX40 triggering in tumor microenvironment



Modified from Sugamura K. Et al, Nature Review Immunology, 2004

Tumor model: B16 melanoma (day 0)
CTX: cyclophospamide (alkylating agents) (day 6)
OX86 (agonist of OX40) (day 7)
9D9: anti CTLA-4
FGK45: agonist CD40



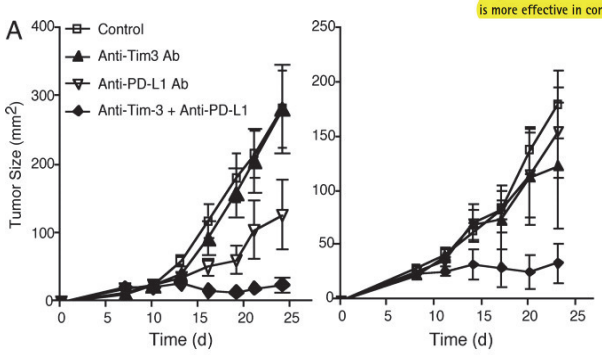
Hirschhorn.Cymerman D. et al, Journal Exp Med, 2004

Tumor treatment by modulation of coinhibitory axis

Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity

Kaori Sakuishi,[1] Lionel Apetoh,[1] Jenna M. Sullivan,[1] Bruce R. Blazar,[2] Vijay K. Kuchroo,[1] and Ana C. Anderson[1]

The immune response plays an important role in staving off cancer; however, mechanisms of immunosuppression hinder productive anti-tumor immunity. T cell dysfunction or exhaustion in tumor-bearing hosts is one such mechanism. PD-1 has been identified as a marker of exhausted T cells in chronic disease states, and blockade of PD-1–PD-1L interactions has been shown to partially restore T cell function. We have found that T cell immunoglobulin mucin (Tim) 3 is expressed on CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in mice bearing solid tumors. All Tim-3+ TILs coexpress PD-1, and Tim-3+PD-1+ TILs represent the predominant fraction of T cells infiltrating tumors. Tim-3+PD-1+ TILs exhibit the most severe exhausted phenotype as defined by failure to proliferate and produce IL-2, TNF, and IFN-γ. We further find that combined targeting of the Tim-3 and PD-1 pathways is more effective in controlling tumor growth than targeting either pathway alone.



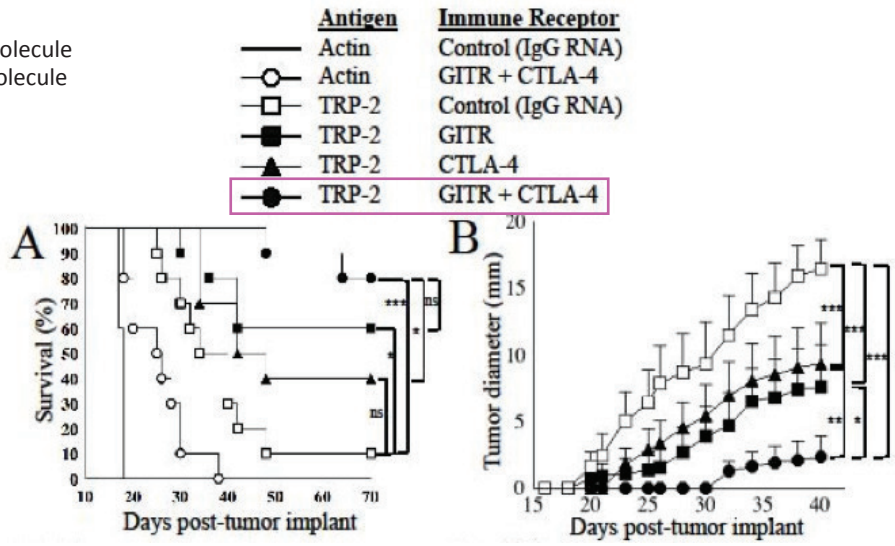
Tumor model: CT26
Mice were treated with:
100 µg of anti–Tim-3 i.p. on days 0, 2, 4
200 µg of anti–PD-L1 on days 0, 3, 6, 9, 12

Tumor treatment by modulation of costimultory and coinhibitory axis

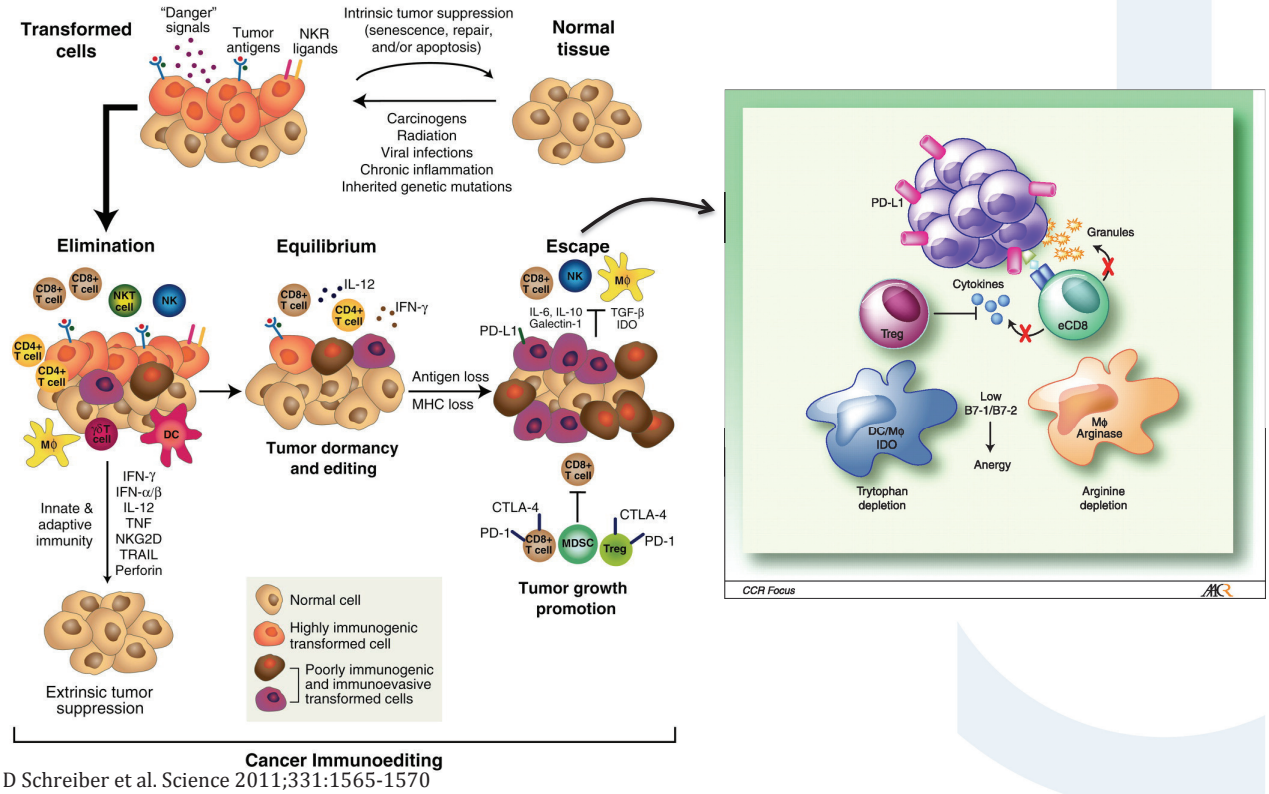
Enhancement of Anti-Tumor Immunity Through Local Modulation of CTLA-4 and GITR by Dendritic Cells
Pruitt S.K. Et al, Eur. J. Immunol., 2011

Tumor: B16/F10.9 (melanoma tumor)
•Vaccination: subcute injection of DCs transfected with mRNA for tumor antigen tyrosine related protein-2 TRP-2 (or control ag), 2 days after tumor injection
•Immunization: D injected in the ear pinna

CTLA-4: coinhibitory molecule
GITR: costimulatory molecule

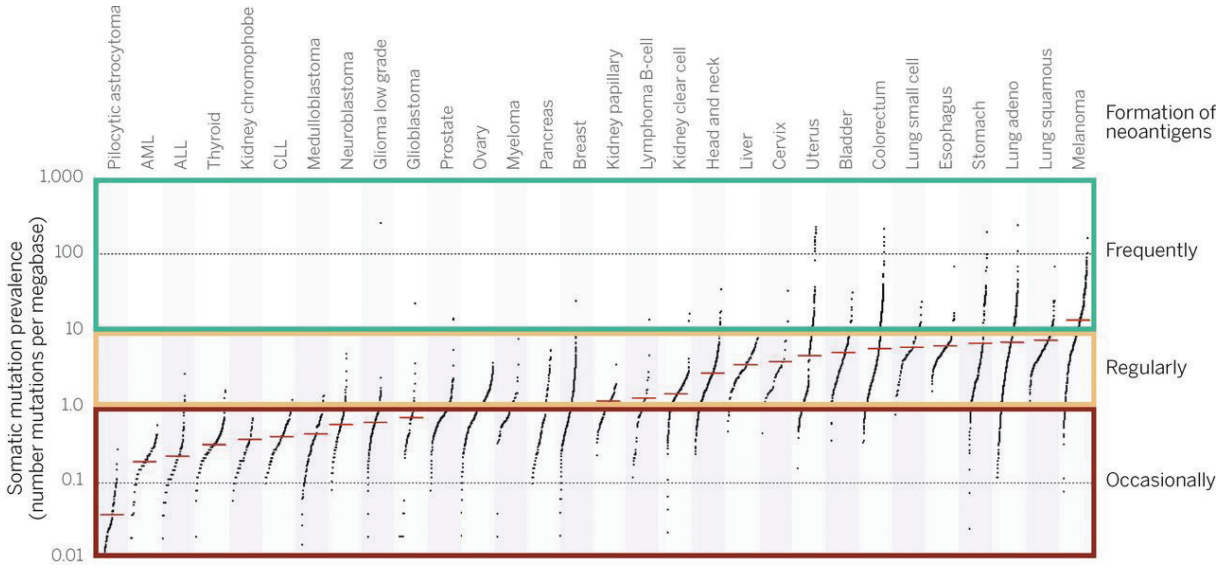


The cancer immunoediting concept



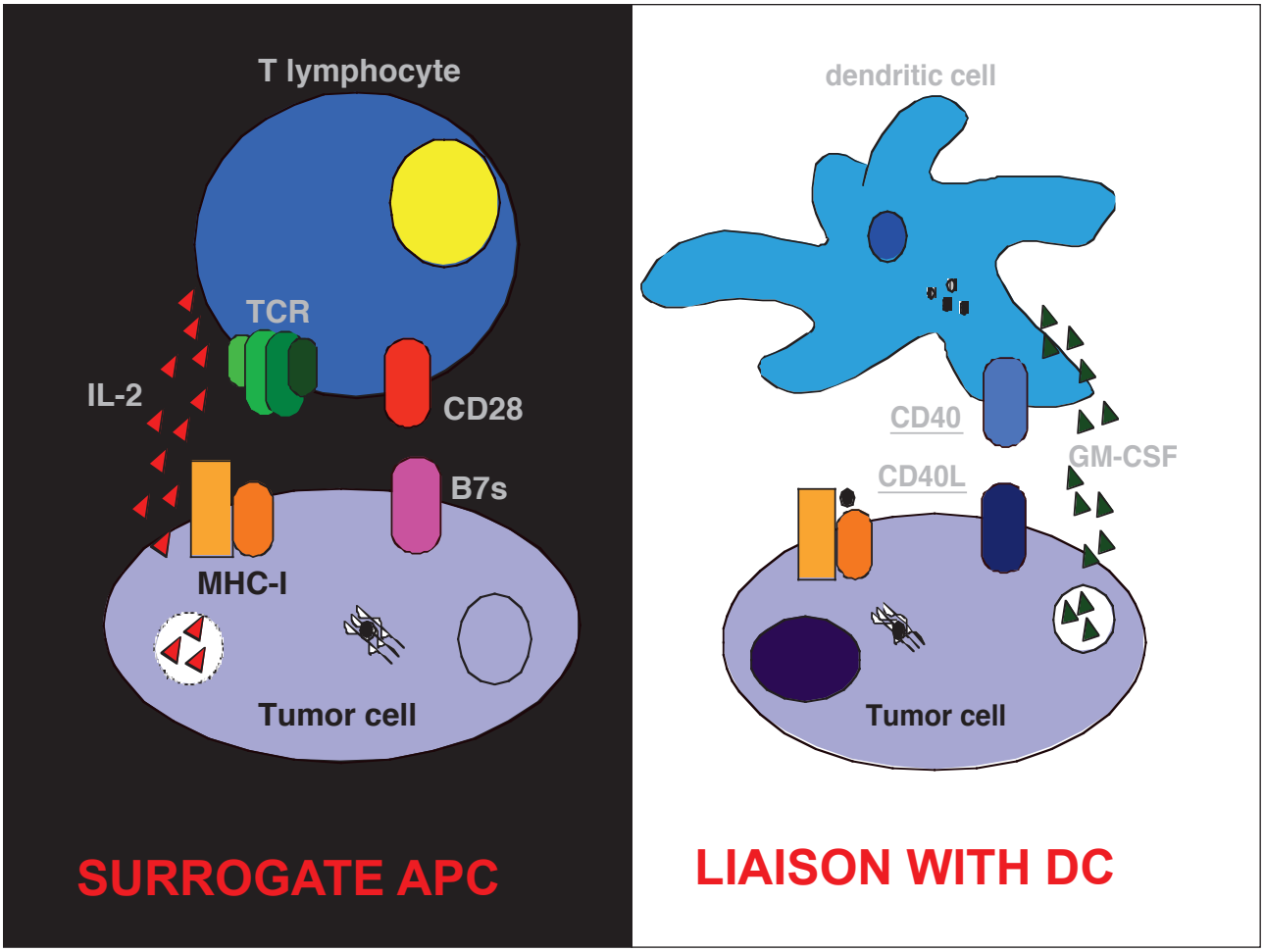
R D Schreiber et al. Science 2011;331:1565-1570

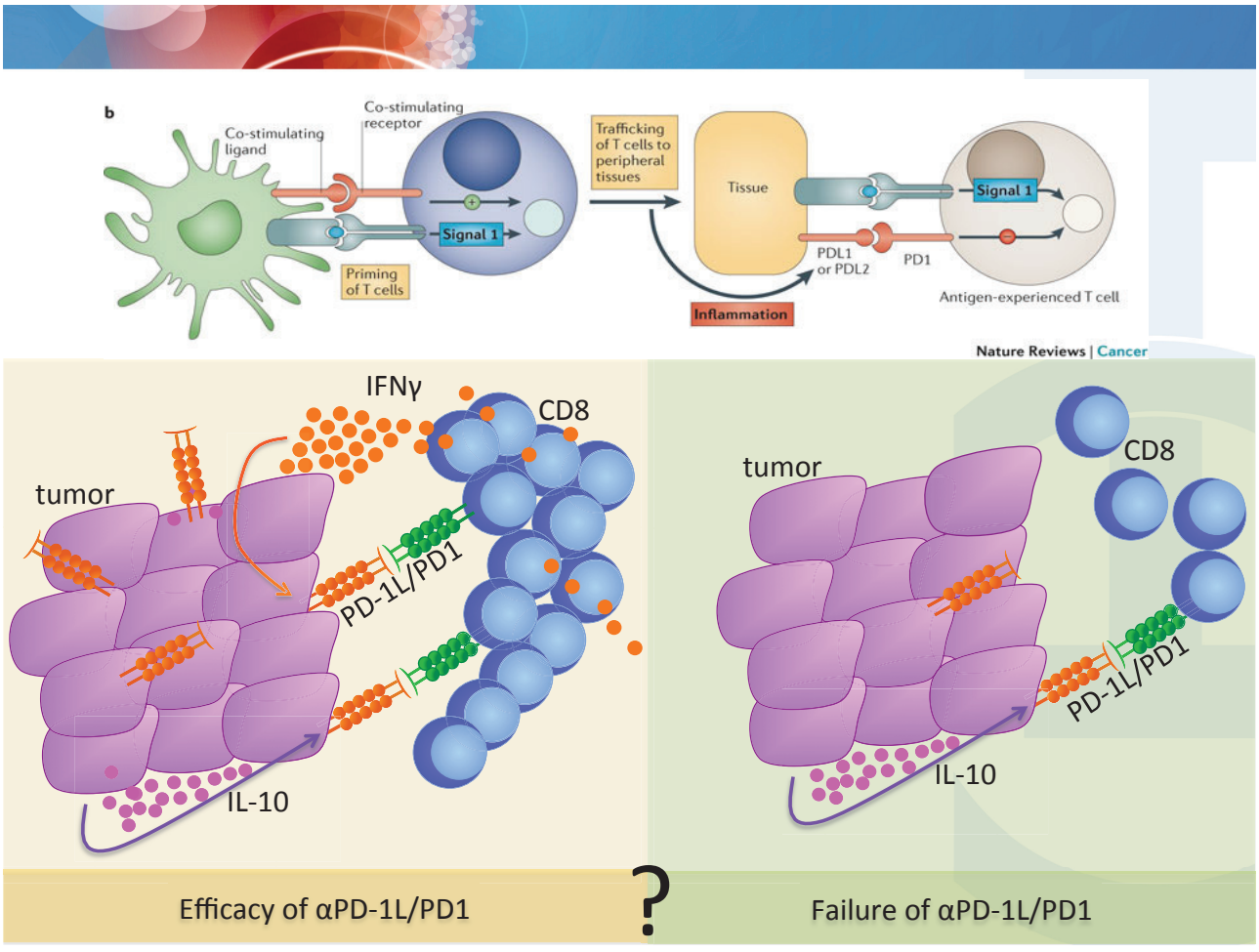
Fig. 2 Estimate of the neoantigen repertoire in human cancer.



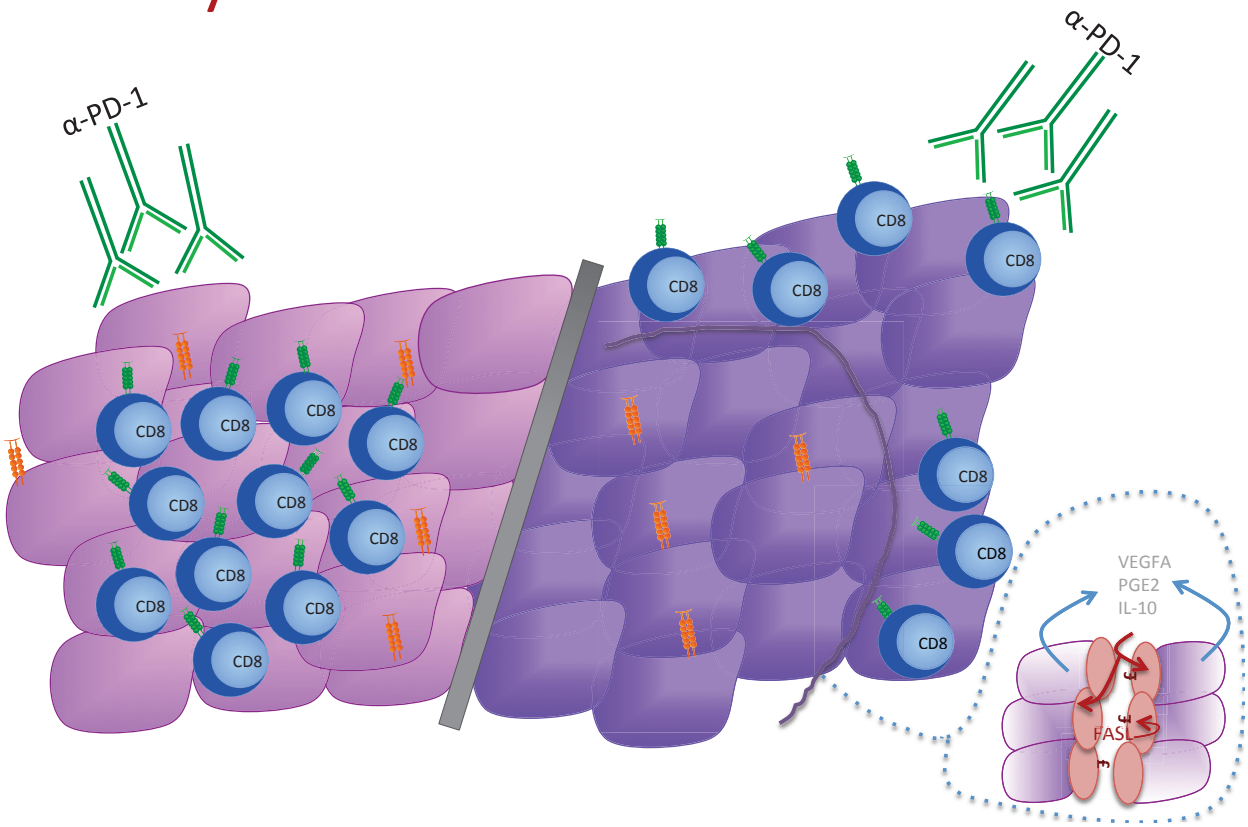
Ton N. Schumacher, and Robert D. Schreiber Science 2015;348:69-74

Published by AAAS

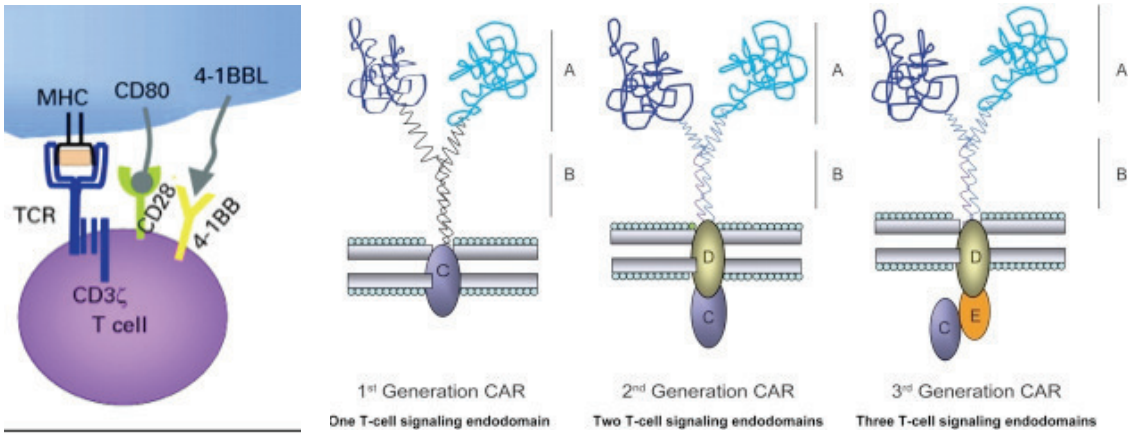

T lymphocyte
TCR
IL-2
CD28
B7s
MHC-I
Tumor cell
SURROGATE APC
dendritic cell
CD40
GM-CSF
CD40L
Tumor cell
LIAISON WITH DC


b
Co-stimulating ligand
Co-stimulating receptor
Signal 1
Priming of T cells
Trafficking of T cells to peripheral tissues
Tissue
PDL1 or PDL2
PD1
Signal 1
Antigen-experienced T cell
Inflammation
Nature Reviews | Cancer
IFNγ
CD8
tumor
PD-1L/PD1
IL-10
tumor
CD8
PD-1L/PD1
IL-10
Efficacy of αPD-1L/PD1
?
Failure of αPD-1L/PD1

Efficacy of α-PD-1 treatment



Chimeric Antigen Receptor



Imunoterapija: Nov obetaven način zdravljenja raka pljuč

prof.dr. Tanja Čufer, dr.med.
Klinika Golnik
Medicinska fakulteta Ljubljana

DIO, Ljubljana 2015

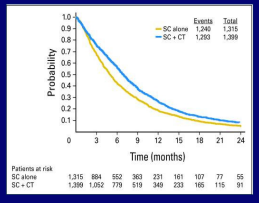
Rak pljuč (RP)

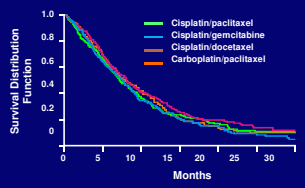
- Uvod
  - Dosedanja sistemska terapija RP
- Imunoterapija
  - Učinkovitost nedrobnocelični rak pljuč (NDRP)
  - Učinkovitost drobnocelični rak pljuč (DRP)
  - Toksičnost
- Prediktivni biomarkerji
- Bodočnost

Kemoterapija in NDRP

NDRP:

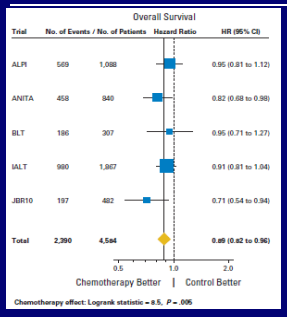
- KT vs. BSC: podaljšanje preživetja za okoli 1,5 mes (HR 0.77); absolutna dobrobit 9% pri 1 letu
- 3.generacija platina vsebujoče KT : RR 20% - 30%, mTTP 3,5 – 5 mes, mOS 8 -10 mes .

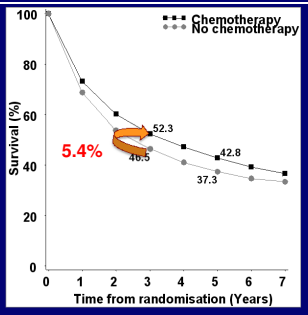




NSCLC Collaborative Group, BMJ 1995, J Clin Oncol 2008; Schiller JH et al., N Engl J Med 2002

Dopolnilna kemoterapija NDRP





LACE metanaliza: Adj. KT na osnovi platine zniža tveganje smrti za 11%, ugotovljena 5.4 % absolutna dobrobit za vse bolnike z PS do 2, ne glede na starost in histologijo.

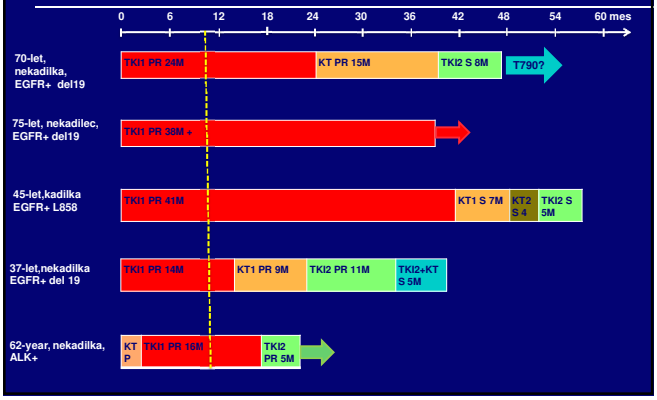
Pignon et al., J Clin Oncol 2008.

2015: Onkogeni vozniki, tarče in tarčno zdravljenje NDRP

Onkogeni voznik	Tarčna zdravila	Pričakovani RR	Pričakovani mPFS (mes)	Pričakovani mOS (mes)
EGFR mutacije Aziati: 30-40% Kavkazijci: 10-20%	EGFR TKIs (večina mutacij)	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib: **60-83%**	**9-14 mes**	**19-35 mes**
ALK prerazporeditve 4-7% , brez rasnih razlik	ALK inhibitorji	Crizotinib, Ceritinib: **60-74%**	**9-18 mes**	**do 23 mes**
ROS1 prerazporeditve okoli 1.7%	ALK inhibitor	Crizotinib: **72-80%**	**9-19 mes**	Še neznan

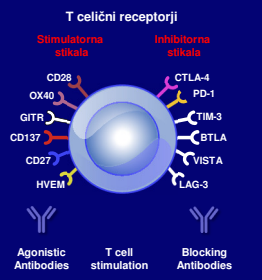
- **EGFR and ALK testiranje je danes standard za bolnike z razsejanim neploščatoceličnim RP.**
- **Tarčno zdravljenje z proti EGFR in proti ALK usmerjenimi zdravili je danes standard (CAP 2013, ESMO 2014)**

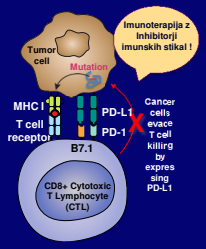
Portreti bolnikov na tarčnem zdravljenju



Imunoterapija: Novo še bolj učinkovito zdravljenje raka pljuč?

Inhibicija imunskih stikal T limfocitov





Zdravila

Anti CTLA4
- Ipilimumab

Anti PD-1
- Nivolumab
- Pembrolizumab

Anti PD-L1
- Atezolizumab

.....

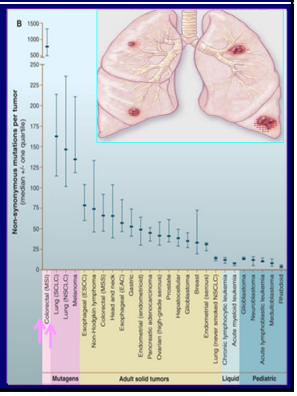
Raki z več mutacijami so bolj imunogeni!

Mellman, Nature 2011; Pardoll, Nat Rev Cancer 2012

Rak pljuč: Veliko število mutacij, visoka imunogenost

Število mutacij glede na rak:

Colorectal (MSI)	~700
SCLC	163
NSCLC	147
Melanoma	135
Esophageal SCC	79
Colorectal (MSS)	66
Head and Neck	66
Gastric	53
Breast	33
Glioblastoma	35



B Vogelstein et al., Science 2013

Učinkovitost inhibitorjev imunskih stikal (IIS) pri razsejanem NDRP v 2 liniji

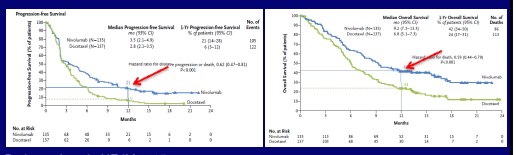
Raziskava Štev. bolnikov	Shema	PD-L1 izraženost	Odgovor (RR, %)	Srednji PFS (mes, HR)	Srednji OS (mes4, HR)
CheckMate 017[1] (Phase III) 272 pts with Sq	Nivolumab vs. Doce	All	**20 vs. 9***	**3.5 vs 2.8 (0.62)***	**9.2 vs 6.0 (0.59)***
CheckMate 057[2] (phase III) 582 pts non-Sq	Nivolumab vs. Doce	All	**19 vs 12***	2.3 vs 4.2 (0.92)	**12.2 vs 9.4 (0.73)***
POPLAR[3] (phase II) 287 pts NSCLC	Atezolizumab vs. Doce	ITT	15 vs 15	2.7 vs 3.4 (0.94)	**12.7 vs 9.7 (0.73)***
		TC0 and IC0	8 vs 10	1.7 vs 4.0 (1.12)	9.7 vs 9.7 (1.04)
		TC1/2/3+ or IC1/2/3+	18 vs 17	3.8 vs 3.0 (0.85)	**15.5 vs 9.2 (0.59)***
		TC3+or IC3+	**38 vs 13***	**7.8 vs 3.9 (0.60)***	**15.5 vs 11.1 (0.49)***
KEYNOTE 001[4] (phase I) 394 pts NSCLC	Pembrolizumab	All	19	3.7	12.0
		≤ 1%	10	4.0	10.4
		1-49%	16	4.1	10.6
		≥ 50%	**45**	**6.4**	**NR**

* significant , TC+ tumor cells, IC Tumor-infiltrating immune cells

1. Brahmer J et al., NEJM 2015; 2. Borghaei H et al., NEJM 2015; 3. Vansteenkiste, ECC 2015, 14 LBA; 4. Garon EB et al., NEJM 2015

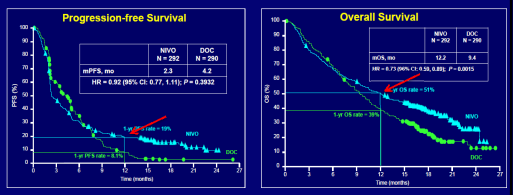
Učinkovitost nivolumaba proti docetakselu pri razsejanem NDRP

Squamous-cell (CheckMate 017)



Brahmer J et al., NEJM 2015,

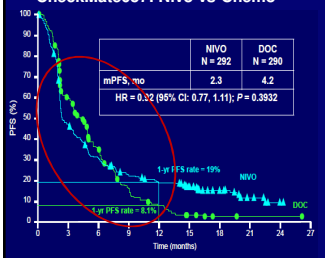
Non-squmaous (CheckMate 057)



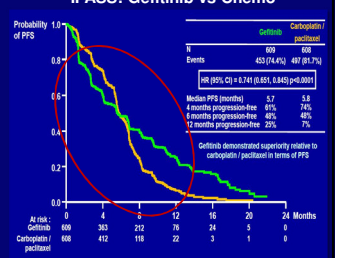
Paz-Ares, LBA 109 ASCO 2015

Potek preživetvene krivulje pri CheckMate 057 - déjà vu?

CheckMate057: Nivo vs Chemo[1]



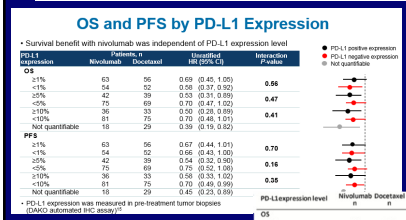
IPASS: Gefitinib vs Chemo[2]



CheckMate057 Non-SQ & IPASS: Cross-over nato ločitev krivulj. Dve populaciji bolnikov – Biomarker ?

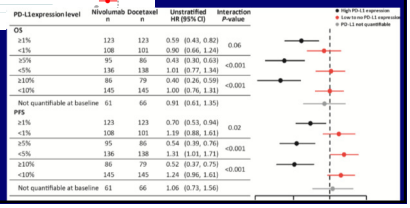
[1]Paz-Ares et al., ASCO 2015; [2] Mok TS et al., N Engl J Med 2009

Učinkovitost nivolumaba glede na izraženost PD-L1



CheckMate 017, Sq

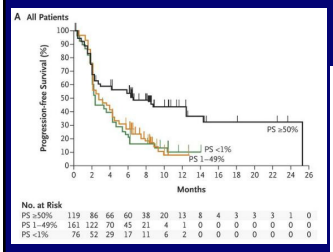
Spigel et al., ASCO 2015,

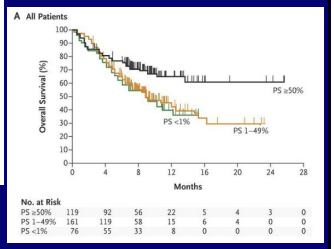


CheckMate 057, Non-Sq

Borghaei H et al., NEJM 2015

Učinkovitost pembrolizumaba (proti PD-1) pri razsejanem NDRP glede PD-L1 izraženost





PS: izraženost PD-L1 v deležu pozitivnih celic.

Izraženost PD-L1 v tumorju je napovedni dejavnik odgovora na proti PD-L1 in PD-1 usmerjeno IT raka pljuč.

Garon EB et al., NEJM 2015

Izraženost PD-L1 v tumorju in odgovor na PD-L1/PD-1 blokado

	Nivolumab Solid Tumors (Topalian et al. NEJM 2012)	Nivolumab Melanoma (Weber ASCO 2013)	Nivolumab Melanoma (Drake et al. ASCO 2013)	MPDL-3280A Solid Tumors (Herbst et al. ASCO 2013)	MPDL-3280A Melanoma (Hamid et al. ASCO 2013)	MPDL-3280A NSCLC (Spira et al. ECC 2013)	Pembrolizumab Melanoma (Daud et al. AACR 2014)	Pembrolizumab NSCLC (Garon et al. AACR 2014)	MPDL-3280A Bladder (Powles et al. ASCO 2014)	Pembrolizumab Head & Neck (Seiwert et al. ASCO 2014)	Pembrolizumab Melanoma (Hamid et al. ASCO 2014)
n=	42	44	34	94	30	53	113	129	65	55	411
Response Rates											
Unselected	21%	32%	29%	22%	23%	23%	40%	19%	26%	18%	40%
PD-L1 +	36%	67%	44%	39%	27%	46%	49%	37%	43%	46%	49%
PD-L1 -	0%	19%	17%	13%	20%	15%	13%	11%	11%	11%	13%

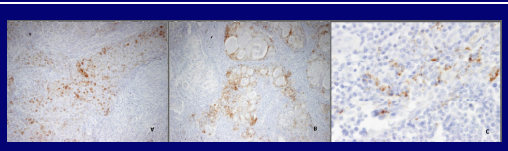
from Callahan: ASCO 2014

PD-L1 imunohistokemična izraženost

Referenca	Število bolnikov	PD-L1 PT	TC/IC	Mejna vrednost	PD-L1 poz.	PD-L1 according to histology
1 - D'Incecco	125	*Ab58810 (AbCam)*	Yes/No	H score ≥ 10	55%	*Non-Sq 63%/ Sq 30%*
2 - Kim	331	*E1L3N XP (Cell Signaling)*	Yes/No	≥ 10%	27%	NA (All Sq)
3 - Tang	170	*E1L3N XP (Cell Signaling)*	Yes/No	H score ≥ 5	66%	*Non-Sq 66%//Sq + NOS 64%*
4 - Brahmer	129	*28-8 (Dako)*	Yes/No	≥ 5%	49%	ND
5 - Brahmer (CheckMate 017)	272	*28-8 (Dako)*	Yes/No	> 1%	47%	NA (All Sq)
				> 5%	31%	
				>10%	27%	
6 - Paz-Ares (CheckMate 057)	455	*28-8 (Dako)*	Yes/No	> 1%	54%	NA (All Non-Sq)
				> 5%	40%	
				>10%	36%	
7 - Herbst	184	*SP142 (Ventana)*	Yes/Yes	≥ 5%	24% TC / 26% TIL	ND
8 - Vansteenkiste (Poplar)	287	*SP142 (Ventana)*	Yes/Yes	≥ 1%	68%	ND
				≥ 5%	37%	
				≥ 10%	16%	
9 - Garon (Keynote 001)	220	22C3 (Dako)	Yes/No	1% - 49%	51%	*Non-Sq 51% / Sq 50%*
				≥50%	14%	*Non-Sq 13% / Sq 18%*

1 - D'Incceco A. BJC. 2015; 2 - Kim MY. Lung Cancer. 2015; 3 - Tang Y. Oncotarget. 2015; 4 - Brahmer J. ASCO 2014. Abstract 8112; 5 - Brahmer J. NEJM. 2015; 6 - Paz-Ares L. JCO. 2015; 7 - Herbst RS. Nature. 2014 ; 8 - Vansteenkiste. ESMO 2015; 9 - Garon EB. NEJM. 2015

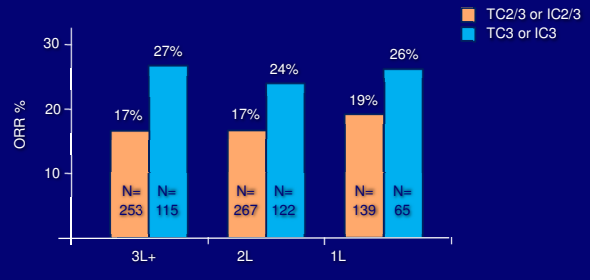
PDL-1 izraženost pri NDRP



	n Tumor specimens	PD-L1 positivity in TCs	n Specimens infiltrated by lymphocytes	PD-L1 positivity in TILs
Total	*54*	*19 (35%)*	*47/54 (87%)*	*42 (77%)*
Adenocarcinoma	29	6 (21%)	26/29 (90%)	22 (76%)
Squamous-cell carcinoma	25	13 (52%)	21/25 (84%)	20 (80%)
p value		**0,016**		**0,240**

Janžič U et al., CEOC Abstract 2015

BIRCH :Odgovor na atezolizumab glede na linijo zdravljenja in PD-L1



Besse B et al., atezolizumab in NSCLC (BIRCH)

Učinkovitost inhibitorjev imunskih stikal pri razsejanem DRP v 2 liniji

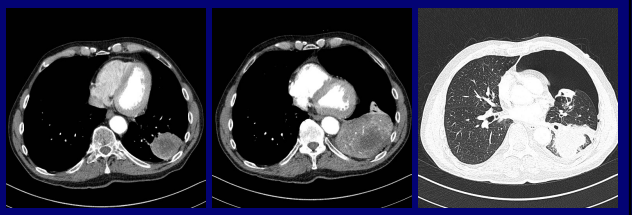
Raziskava Štev. bolnikov	Shema	PD-L1 izraženost	Odgovor (%)
KEYNOTE-28[1] (phase Ib) 17 pts SCLC	Pembrolizumab (2 mg/kg Q3W)	≥ 1% cells	ORR 27% DCR 31%
CA209-032[2] 75 pts SCLC	Nivolumab Nivo + ipilimumab	ND	ORR 15% ORR 25%

* significant , TC+ tumor cells, IC Tumor-infiltrating immune cells

1. Ott PA et al., ASCO 2015, Abstr 7502; 2. Antonia SJ et al., ASCO 2015, Abstr 7503

Odgovor na zdravljenje z imunoterapijo

Pred IT **8 tednov po IT**



- **Ne veljajo standardni RECIST kriteriji**
- **Zaradi nekroze se lahko posamezne lezije povečajo, postanejo vidne**
- **Posebni kriteriji odgovora (modified irRECIST, Wolchok JD et al, Clin Cancer Res 2009)**

Neželeni učinki imunoterapije pri raku pljuč

Najpogostejši neželeni učinki IT NDRP, glede na stopnjo

	NIVOLUMAB CheckMate 017[1]		NIVOLUMAB CheckMate 057[2]		PEMBROLIZUMAB Keynote 001[3]		ATEZOLIZUMAB Poplar[4]	
	Any G (%)	G 3-4 (%)	Any G (%)	G 3-4 (%)	Any G (%)	G 3-4 (%)	Any G (%)	G 3-4 (%)
All	58	7	69	10	NR	9.5	67	11
Fatigue	16	1	16	1	19	1	NR	NR
↓apetite	11	1	10	0	10	1	NR	NR
Nausea	9	0	12	1	7	1	NR	NR
Diarrhea	8	0	8	1	8	1	NR	NR
Arthralgia	5	0	16	1	9	<1	NR	NR
Pneumonitis	5	1	6	3	4	2	NR	2
Rash	4	0	13	<1	10	<1	NR	NR
Anemia	2	0	2	<1	4	0	NR	NR
Neutropenia	1	0	1	0	NR	NR	NR	NR
↑AST, ALT	2	0	6	<1	3	<1	NR	2
Hypothyroidism	1	0	7	0	7	1	NR	NR
Inf. reaction	NR	NR	NR	NR	3	0.2	NR	NR

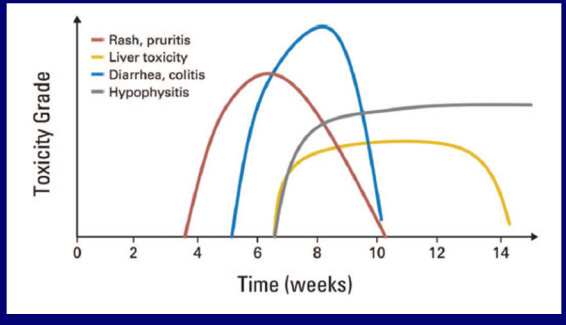
1 - Brahmer J et al., NEJM 2015; 2 - Borghaei H et al., NEJM 2015;
3 - Garon E et al., NEJM 2015; 4 - Vansteenkiste et al., ESMO 2015, LBA014.

Neželeni učinki nivolumaba v primerjavi z docetakselom

	CheckMate 017[1]			CheckMate 057[2]				
	Nivolumab (n=131)		Docetaxel (n=129)	Nivolumab (n=287)		Docetaxel (n=268)	Nivolumab (n=131)	
All	58	7	86	55	69	10	88	54
Fatigue	16	1	33	8	16	1	29	5
Nausea	9	0	23	2	12	1	26	1
Diarrhea	8	0	20	2	8	1	23	1
Arthralgia	5	0	7	0	16	1	12	1
Pneumonitis	5	0	0	0	1	1	0	0
Rash	4	0	6	2	13	<1	5	0
Anemia	2	0	22	3	2	<1	20	3
Neutropenia	1	0	33	30	1	0	31	27
FN	0	0	11	10	0	0	10	10
Periph. neuropathy	1	0	12	2	3	0	9	1
↑AST, ALT	2	0	1	1	6	<1	2	<1
Hypothyroidism	1	0	0	0	7	0	0	0

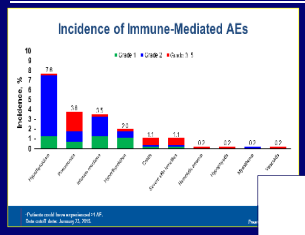
1 - Brahmer J et al., NEJM 2015; 2- Borghaei H et al., NEJM 2015

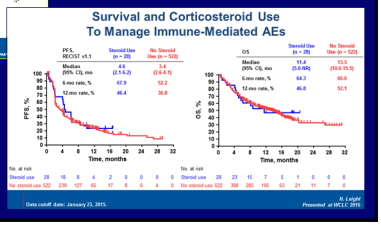
Čas pojava določenih neželenih učinkov imunoterapije



Weber et al., JCO 2012

Immunsko pogojeni neželeni učinki in uporaba GKK: Pembrolizumab pri NDRP





Leigh N, Presented at WCLC 2015

Zaključki

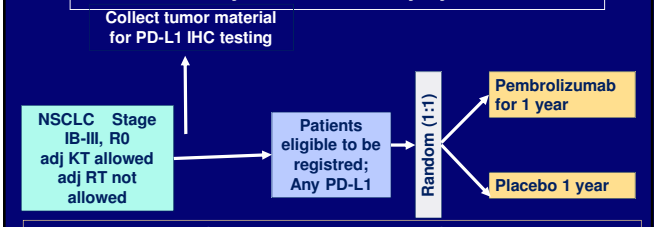
- Imunoterapija z inhibitorji imunskih stikal, je učinkovita pri okoli 20% vseh bolnikov, z razsejanim rakom pljuč
- Učinkovitost se poveča na okoli 40% v primeru pozitivnega označevalca PD-L1
- Pri bolnikih v remisiji, so zazdravitve dolgotrajne, tudi večletne
- Imunoterapija z inhibitorji imunskih stikal, je povezana z relativno malo neželenimi učinki, zlasti hudimi
- Večino NU je mogoče dobro obvladati z GKK in prekinitvami zdravljenja, ki kot kaže ne vplivajo pomembno na učinkovitost zdravljenja

Kako dalje …

- Potrebno je razpoznati zanesljiv molekularni označevalec odgovora na imunoterapijo z inhibitorji imunskih stikal (verjetno to ni samo PD-L1)
- Proučiti učinkovitost in varnost kombinacij
  - IIS plus KT
  - IIS plus tarčna zdravila (EFGR TKI, ALK TKI,..)
  - Večih IIS (Anti PD-1/PD-L1 plus ipilimumab, tramelimumab,..)
- Učinkovitost IIS samih ali v kombinaciji s KT proti KT v prvi liniji (CheckMate 227, Keynote-024/042, Impower 110/111/130/131,..)
- Učinkovitost in varnost IIS v adj zdravljenju (Pearls)

Pearls Intergroup Study (EORTC-1416-LCG)

Randomizirana raziskava faze III dopolnilnega zdravljenja z pembrolizumabom proti placebu pri bolnikih z operabilnim NDRP po standardnem adjuvantnem zdravljenju



Primary endpoints: DFS in PD-L1 strong positive, DFS in overall population
Secondary endpoints: OS in both sub-groups, LCSS, Toxicity

BARBARA JEZERŠEK NOVAKOVIĆ

IMUNOTERAPIJA PRI LIMFOPROLIFERATIVNIH OBOLENJIH

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

IZHODIŠČA

- Limfoproliferativna obolenja so heterogena skupina rakavih bolezni, ki nastanejo z maligno transformacijo imunskih celic – limfocitov B, T ali naravnih celic ubijalk (NK).
- Najosnovnejša delitev limfomov vključuje neHodgkinove limfome (NHL) in Hodgkinove limfome (HL). NHL pa se naprej delijo na B-celične in T/NK-celične neoplazme, obe skupini pa vključujeta nezrele in zrele limfome.

IZHODIŠČA

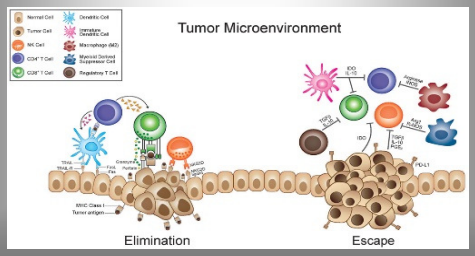
- Uveljavljeno zdravljenje NHL je sistemsko zdravljenje s klasično kemoterapijo z ali brez dodatka bioloških zdravil (glede na histološki tip limfoma). Obsevanje prihaja redkeje v poštev predvsem v primeru lokalizirane bolezni. V primeru neuspeha s konvencionalnim zdravljenjem prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic.

IZHODIŠČA

➢Uveljavljeno zdravljenje HL je klasična kemoterapija v kombinaciji z obsevanjem ali sama kemoterapija. V primeru neuspeha tudi tu prihaja v poštev visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic ali pa uporaba monoklonskega protitelesa konjiguranega s celičnim toksinom – brentuksimab vedotina.

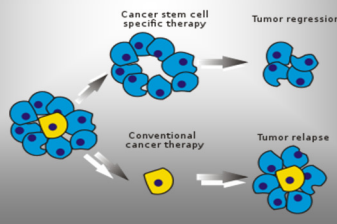
IZHODIŠČA

➢Dolgoletni napori raziskovalcev, da bi izkoristili delovanje imunskega sistema za uničevanje rakastih celic, so postali realnost ob izrazitem napredku na področju poznavanja interakcij imunskega sistema in tumorskih celic v zadnjih letih.



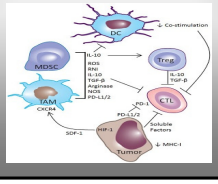
IZHODIŠČA

➢Številni hematološki malignomi vključno z limfoproliferativnimi obolenji so občutljivi na delovanje imunskega sistema, kar je bilo potrjeno z odličnimi (kurativnimi) rezultati ene od oblik adoptivne imunoterapije in sicer alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic. Posledično so te bolezni idealne tarče za tovrstno zdravljenje.



IMUNOTERAPIJA

- Definicija: učinkovine in postopki, ki spodbujajo prirojeno sposobnost imunskega sistema za uničevanje rakastih celic.
- Glede na specifične značilnosti imunskega sistema ima tovrstno zdravljenje prednost pred konvencionalnim zdravljenjem zaradi močnejšega učinka na rakaste celice, dolgotrajne zaščite, manj izraženih neželenih učinkov in delovanja pri večih bolnikih z različnimi vrstami raka.



IMUNOTERAPIJA

	Lokalno zdravljenje	Sistemsko zdravljenje
Neusmerjeno zdravljenje	RADIOTERAPIJA	KEMOTERAPIJA
Usmerjeno – tarčno zdravljenje	KIRURŠKO ZDRAVLJENJE	IMUNOTERAPIJA

IMUNOTERAPIJA PRI LIMFOPROLIFERATIVNIH OBOLENJIH

- Nespecifični imunomodulatorji
- Specifični imunomodulatorji in imunotoksini
- Monoklonska protitelesa: gola, konjugirana z radionuklidi, konjugirana s celičnimi toksini
- Bispecifična protitelesa – bispecifični T celični povezovalci (bispecific T cell engagers – BiTEs)
- Inhibitorji zaviralcev imunskega sistema (immune checkpoint inhibitors)
- Celice T s himernimi antigenskimi receptorji (chimeric antigen receptor T cells – CAR T) – prve, druge in tretje generacije
- Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic in infuzija donorskih limfocitov
- Tumorske vakcine

NESPECIFIČNI IMUNOMODULATORJI

Imunomodulatorji so snovi, ki oponašajo, povečujejo, spodbujajo, zavirajo ali kako drugače spreminjajo odziv gostitelja na rakavo bolezen.

Nespecifični imunomodulatorji so derivati **talidomida**, ki imajo v primerjavi z njim večjo učinkovitost in manjšo toksičnost. Mehanizem delovanja te skupine zdravil še ni povsem jasen, aktivirajo različne poti v celici – antiangiogenezne poti, kaspazo 8, proteasom, NF-κB. Zavirajo tvorbo TNF-α, IL-6, IL-10 in IL-12, vplivajo na tvorbo IFN-γ ter povečujejo tvorbo IL-2, IL-4 in IL-5 v imunsko zmožnih celicah.

- **Lenalidomid** ima imunomodulatorno in antiangiogeno aktivnost. Učinkovit je pri bolnikih z multiplim mielomom.
- **Pomalidomid** je učinkovit pri bolnikih z napredovalim multiplim mielomom.

SPECIFIČNI IMUNOMODULATORJI IN IMUNOTOKSINI

- **Interferon alfa - IFN-α** (IFN-α 2a, IFN-α 2b). Interferoni so proteini in glikoproteini, ki jih izločajo aktivirane celice T in druge celice kot odgovor na virusno okužbo. Ločimo IFN-α, IFN-β in IFN-γ. IFN-α tvorijo limfociti T, limfociti B in makrofagi po izpostavitvi ustreznemu antigenu. IFN-α 2b je edini v klinični uporabi za zdravljenje dlakastocelične levkemije, malignega melanoma, kronične mieloične levkemije, folikularnih limfomov, karcinoidnih tumorjev in Kaposijevega sarkoma, povezanega z aidsom.
- **Denileukin diftitoks** je rekombinanten produkt, ki vključuje del IL-2 proteina in fragment toksina difterije. Veže se na CD25-del IL-2 receptorja, čemur sledi internalizacija toksina v citoplazmo. Učinkovit je pri kožnem limfomu T.

MONOKLONSKA PROTITELESA

Delujejo direktno na rakave celice in spodbujajo imunsko zmožne celice za delovanje na rakave celice.

- **Rituksimab** je protitelo proti CD20-antigenu. Deluje preko s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti in s komplementom posredovane citotoksičnosti, regulatorno na celični ciklus, zmanjšuje ekspresijo B-celičnega receptorja in sproži apoptozo CD20+ celic. Uporabljamo ga za zdravljenje bolnikov s CD20+ NHL samostojno, ter v kombinaciji s kemoterapevtiki.
- **Ofatumumab** je protitelo proti CD20-antigenu. Njegov epitop je različen kot pri rituksimabu. Deluje preko s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti in s komplementom posredovane citotoksičnosti. Uporabljamo ga za zdravljenje refraktarne KLL, učinkovit je pri folikularnem limfomu in difuznem velikoceličnem limfomu B.

MONOKLONSKA PROTITELESA

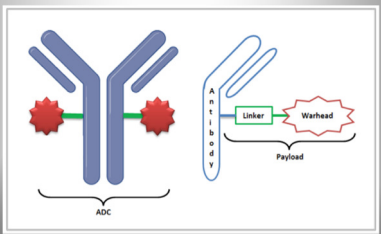
- **Obinutuzumab** je humanizirano protitelo proti CD20-antigenu. Deluje kot imunomodulator in uničuje CD20+ limfocite B. Učinkovit je pri KLL.
- **Alemtuzumab** je humanizirano protitelo proti CD52-antigenu. Deluje preko s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti. Uporabljamo ga za zdravljenje bolnikov s KLL, učinkovit je tudi pri kožnem limfomu T in perifernih limfomih T. Povzroča hudo zavoro delovanja imunskega sistema.
- **Daratumumab** je humano protitelo proti CD38. Učinkovit je pri multiplem mielomu.

MONOKLONSKA PROTITELESA Z RADIONUKLIDI

- **Ibritumomab tiuksetan** je mišje monoklonalno protitelo proti CD20 konjugirano s tiuksetanom, ki helira β sevalec itrij^{90}. Mehanizem delovanja vključuje s protitelesi posredovano citotoksičnost in radioterapijo usmerjeno neposredno na celice, ki izražajo CD20. Učinkovit je pri CD20+ NHL.
- **Jod^{131} tositumomab** je mišje protitelo proti CD20 konjugirano z jodom^{131} (kombiniran β in γ sevalec). Mehanizem delovanja vključuje s protitelesi posredovano citotoksičnost in radioterapijo usmerjeno neposredno na celice, ki izražajo CD20. Učinkovit je pri CD20+ NHL.

MONOKLONSKA PROTITELESA S CELIČNIMI TOKSINI

- **Brentuksimab vedotin** je himerno protitelo proti CD30 konjugirano z monometil auristatinom E, ki deluje kot zaviralec mitoze. Uporabljamo ga za zdravljenje ponovljenega ali refraktarnega HL in sistemskega anaplastičnega velikoceličnega limfoma.



MONOKLONSKA PROTITELESA

Nekatera nova protitelesa na področju limfomov so:

- **Mogamulizumab -** protitelo proti CCR4, ki je v fazi preskušanja (faza III) za kutane limfome T in (faza II) pri odraslih z limfomom/levkemijo T.
- Različna protitelesa proti CD19: **MOR00208**, ki je vključen v dve raziskavi faze II pri NHL, **MEDI-551**, ki je vključen v raziskavo faze II za difuzni velikocelični limfom B in **DI-B4**, ki je vključen v raziskavo faze I za bolnike z limfomi B.
- **Milatuzumab** – protitelo proti CD74, ki je vključeno v raziskavo faze I/II za NHL.

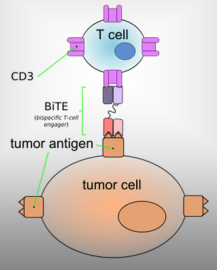
BISPECIFIČNA PROTITELESA

Bispecifična protitelesa (bispecifični T celični povezovalci) so fuzijski proteini sestavljeni iz dveh enoverižnih variabilnih fragmentov dveh različnih protiteles – od katerih se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (CD19), drugi pa na CD3 podenoto kompleksa T celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T neodvisno od MHC razreda I.

- **Blinatumomab** je monoklonalno protitelo proti CD19 na limfocitih B. Omogoči, da bolnikovi limfociti T prepoznajo maligne celice B, saj ima poleg vezavnega mesta za CD19 tudi vezavno mesto za CD3, s čimer omogoči vezavo T limfocitov na maligne celice B. Učinkovit je pri ponovljeni ali refraktarni Ph- akutni limfoblastni levkemiji B, pa tudi pri ponovljenem difuznem velikoceličnem limfomu B.

BISPECIFIČNA PROTITELESA

- **Blinatumomab -** bispecifično protitelo proti CD19 na limfocitih B in proti CD3 na limfocitih T.



INHIBITORJI ZAVIRALCEV IMUNSKEGA SISTEMA

Obetajoč pristop v imunoterapiji limfoproliferativnih obolenj predstavlja uporaba inhibitorjev zaviralcev imunskega sistema (immune checkpoint inhibitors). Ti delujejo zaviralno na zaviralne mehanizme imunskega sistema, kamor prištevamo nekatere citokine/ligande (IL-10, TGF-β), inhibitorne molekule/receptorje celic T (CTLA-4, PD-1) in nekatere imunske celice (regulatorne celice T, mieloidne supresorske celice). Posledično lahko imunski sistem razvije ustrezen odgovor na rakavo bolezen. Z blokado teh zaviralnih molekul/mehanizmov inhibitorji zaviralcev imunskega odgovora sprostijo oziroma ojačajo pre-eksistentni protitumorski imunski odgovor.

INHIBITORJI ZAVIRALCEV IMUNSKEGA SISTEMA

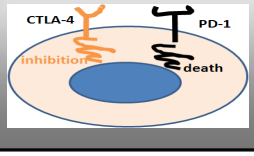
Različne učinkovine iz te skupine so v postopku preskušanja.

Prvi iz te skupine učinkovin je bil ipilimumab (monoklonalno protitelo proti CTLA-4), ki se ga uporablja za zdravljenje metastatskega melanoma.

- **Ipilimumab** je protitelo proti CTLA-4 (receptor na citotoksičnih limfocitih T, ki po vezavi liganda B7.1 ali B7.2 zavre njihovo citotoksično delovanje). Na ta način ipilimumab prepreči zaviralno delovanje CTLA-4 na citotoksičnost limfocitov T in omogoči citotoksičnim limfocitom T prepoznavo antigenov rakavih celic in uničenje rakavih celic. Z ipilimumabom poteka raziskava faze I pri odraslih s ponovitvijo limfoma po alogenični presaditvi matičnih celici (vključuje NHL in HL).

INHIBITORJI ZAVIRALCEV IMUNSKEGA SISTEMA

- **Nivolumab** je monoklonalno protitelo, ki se veže na PD-1 receptor (receptor programirane celične smrti 1) na aktiviranih celicah T. Deluje kot imunomodulator, saj zavre vezavo liganda PD-L1 ali PD-L2 na PD-1, ki sicer sproži apoptozo limfocitov T. Klinična raziskava faze I poteka na področju ponovljenih in refraktarnih NHL in HL, druga veja iste raziskave pa s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba. Nivolumab je dobil s strani FDA oznako "revolucionarne terapije" pri HL na osnovi preliminarnih rezultatov zgoraj navedene raziskave.



INHIBITORJI ZAVIRALCEV IMUNSKEGA SISTEMA

- **Pembrolizumab** je protitelo proti PD-1 receptorju, ki je vključeno v raziskavo faze I pri nekaterih ponovljenih in refraktarnih NHL in HL. Preliminarni rezultati potrjujejo učinkovitost pri HL.
- **Pidiluzumab** je protitelo proti PD-1, ki je vključeno v raziskave faze II pri hematoloških malignomih.
- **Siltuksimab** je protitelo, ki se veže na IL-6 in s tem prepreči vezavo IL-6 na topne in membranske IL-6 receptorje. Na ta način zavre z IL-6 posredovano proliferacijo B-limfocitov in plazmatk, izločanje VEGF in avtoimune fenomene. Učinkovit je pri multicentrični Castlemanovi bolezni, raziskave na področju NHL in napredovalega multiplega mieloma še potekajo.

INHIBITORJI ZAVIRALCEV IMUNSKEGA SISTEMA

- **Anti-LAG-3** je vključen v raziskavo faze I z odraslimi bolniki s hematološkimi malignomi.
- **Varlilumab*** je protitelo proti CD27, ki je vključeno v raziskavo faze I z odraslimi bolniki z različnimi raki, vključno z limfomi.
- **Urelumab*** (proti 4-1BB/CD137) je vključen v dve raziskavi faze I pri odraslih z limfomi.
- **PF-05082566*** je protitelo proti 4-1BB/CD137, ki je vključeno v raziskavo faze I za odrasle bolnike z NHL.

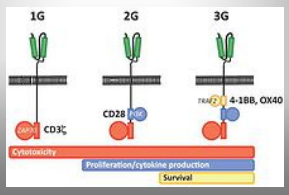
ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

Pri tem pristopu bolniku odvzamejo celice T, jih gensko spremenijo ali kemično obdelajo, da povečajo njihovo aktivnost in jih vračajo bolniku z namenom izboljšati protitumorski imunski odgovor.

- Posebna oblika tega pristopa je terapija s celicami T s himernim antigenskim receptorjem (**chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy)**, ki se je izkazala kot posebno učinkovita pri limfoproliferativnih obolenjih. Bolniku odvzamejo celice T in jih gensko spremenijo, da izražajo receptor, ki prepoznava specifični antigen (CD19) na limfomskih celicah. Receptor je označen kot himeren, saj ga normalno ne najdemo na celicah T. Pomnožene gensko spremenjene celice T zatem vračajo bolniku, kjer uničujejo limfomske celice.

ADOPTIVNI PRENOS CELIC T

Doslej so v raziskavah največkrat uporabili CAR celice T proti CD19 - tovrstna terapija se je izkazala kot učinkovita pri ponovljeni ali refraktarni KLL, folikularnem limfomu, refraktarnem difuznem velikoceličnem limfomu B in drugih napredovalih limfomih B (raziskava faze I/IIa), ponovljeni akutni limfoblastni levkemiji. Potekajo pa še druge raziskave tako pri odraslih kot pri otrocih z limfomi.



ALOGENIČNA PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC IN INFUZIJA DONORSKIH LIMFOCITOV

Princip tovrstnega zdravljenja je infundiranje genetsko podobnih (vendar ne identičnih) krvotvornih matičnih celic z namenom ponovne vzpostavitve hematopoeze in eradikacije preostalih malignih celic (z aloreaktivnimi celicami T). Neželen učinek je delovanje teh celic T na zdrava tkiva prejemnika (graft versus host disease).

TERAPEVTSKE TUMORSKE VAKCINE

Terapevtske tumorske vakcine so oblikovane z namenom sproženja imunskega odgovora na za tumor specifične in na tumor vezane antigene, kar privede do uničenja tumorskih celic, ki nosijo te antigene.

➢**BiovaxID** (dasiprotimut-T) je protilimfomska vakcina usmerjena proti celicam folikularnega limfoma, potencialno pa tudi drugih limfomov B. V randomizirani multicentrični raziskavi faze III je pokazala 15.4 mesečno podaljšanje remisije in je v postopku pri EMA za odobritev pri bolnikih s folikularnim limfomom, ki so v popolni remisiji po prvolinijskem zdravljenju.

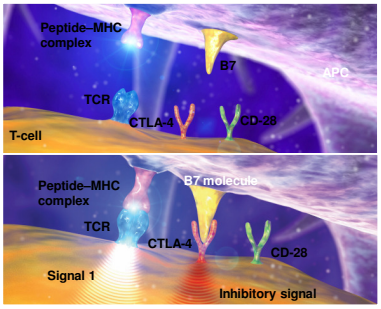
TERAPEVTSKE TUMORSKE VAKCINE

- **CDX-301** (proti Flt3L) plus **Poly-ICLC** raziskava vključuje bolnike z limfomi B.
- **Imprime PGG** je v postopku raziskave faze II pri NHL.
- **Imunotransplantacija** je v fazi preskušanja pri limfomu plaščnih limfocitov. Bolnikove lastne tumorske celice so aktivirane z imunomodulatorjem in nato uporabljene kot vakcina pri bolnikih v remisiji po kemoterapiji. Limfocite T odvzamejo bolniku in jih vračajo skupaj z matičnimi celicami po visokodozni kemoterapiji.

Sistemsko zdarvljenje metastatskega melanoma z imunoterapijo

Prof.dr. Janja Ocvirk, dr.med.

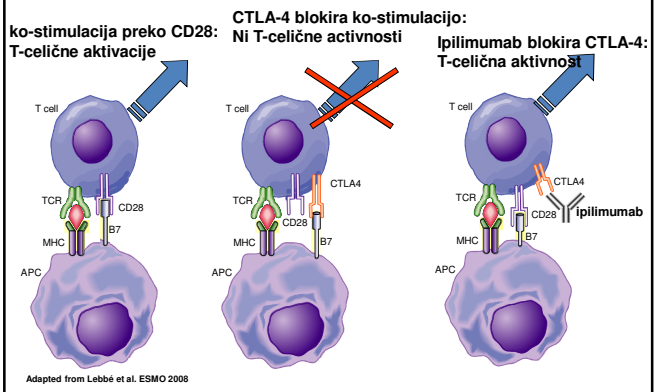
Delovanje CTLA-4 pri imunskem odgovoru na tumor



Vezava B7 na CTLA-4 namesto na CD-28 prepreči kostimulatorni signal in inducira inhibitorni učinek na T-celično aktivacijo in proliferacijo[1]

[1]Gabriel EM & Lattime EC. Clin Cancer Res 2007; 13 (3): 785-788.

Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4



Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

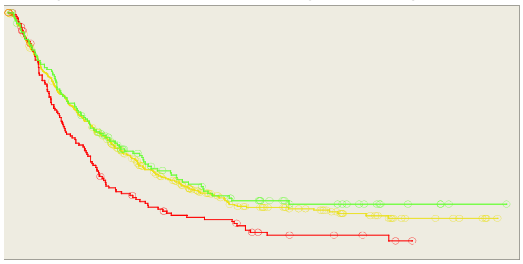
Ipilimumab

- Protitelo proti CTLA- 4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobrobit na preživetje (44% vs 46% vs 25%)., odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)

MDX010-20: Study Design Details

- Accrual: September 2004 – July, 2008
  - 125 Centers in 13 Countries
- Randomized (3:1:1), Double-Blind
- Stratified for M-Stage and prior IL-2
- Induction
  - Ipilimumab: 3 mg/kg q 3 weeks X 4 doses
  - gp100: 1mg q 3 weeks X 4 doses
- Re-induction (same regimen) in eligible patients

Kaplan-Meier analiza preživetja

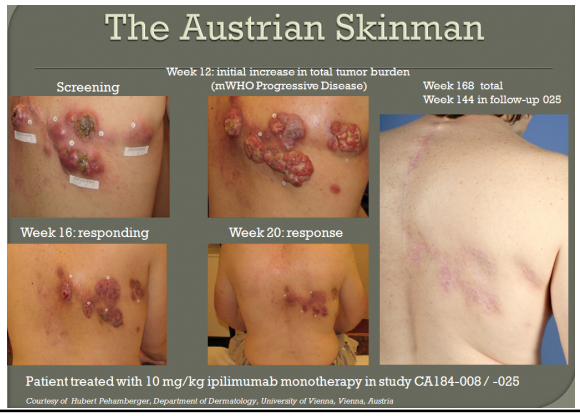


Survival Rate	Ipi + gp100 N=403	Ipi + pbo N=137	gp100 + pbo N=136
1 year	44%	46%	25%
2 year	22%	24%	14%

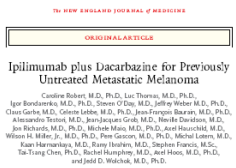
Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

- Gastrointestinalni- driska, kolitis
- Kožni – srbečica, urtika
- Endokrini – hipotiroidizem, hipopituitarizem



Ipilimumab + DTIC


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

- Klinična raziskava faze III v 1. liniji metastatskega melanoma ne glede na BRAF mutacijo
- Ipilimumab + DTIC vs DTIC
- Kombinirano zdravljenje podaljša celokupno preživetje – HR 0,72, p=0,0009
- Trajanja odgovora na zdravvljenje 19,3 meseca vs. 8,1 meseca

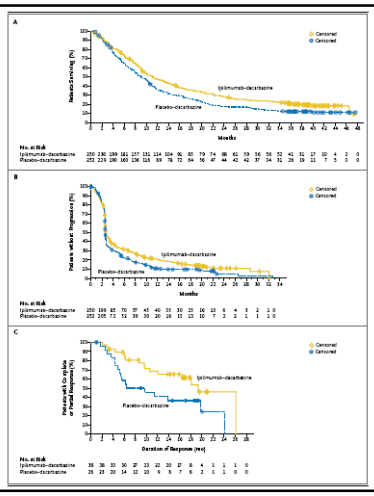


Table 3. Adverse Events and Immune-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Ipilimumab plus Dacarbazine (N = 247)			Placebo plus Dacarbazine (N = 251)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)					
All adverse events, regardless of cause†						
Any event	244 (98.8)	99 (40.1)	40 (16.2)	236 (94.0)	45 (17.9)	24 (9.6)
Gastrointestinal: diarrhea	90 (36.4)	10 (4.0)	0	62 (24.7)	0	0
Dermatologic:						
Pruritus	73 (29.6)	5 (2.0)	0	22 (8.8)	0	0
Rash	61 (24.7)	3 (1.2)	0	17 (6.8)	0	0
Hepatic:						
Increase in alanine aminotransferase	82 (33.2)	40 (16.2)	14 (5.7)	14 (5.6)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	72 (29.1)	36 (14.6)	9 (3.6)	14 (5.6)	3 (1.2)	0
Other						
Pyrexia	91 (36.8)	0	0	23 (9.2)	0	0
Chills	28 (11.3)	0	0	10 (4.0)	0	0
Weight loss	27 (10.9)	1 (0.4)	0	13 (5.2)	1 (0.4)	0
Immune-related adverse events						
Any event	192 (77.7)	78 (31.6)	25 (10.1)	96 (38.2)	8 (3.2)	7 (2.8)
Dermatologic:						
Pruritus	66 (26.7)	5 (2.0)	0	15 (6.0)	0	0
Rash	55 (22.3)	3 (1.2)	0	12 (4.8)	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	81 (32.8)	10 (4.0)	0	40 (15.9)	0	0
Colitis	11 (4.5)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
Hepatic‡						
Increase in alanine aminotransferase	72 (29.1)	37 (15.0)	14 (5.7)	11 (4.4)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	66 (26.7)	34 (13.8)	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	0
Hepatitis	4 (1.6)	3 (1.2)	0	0	0	0

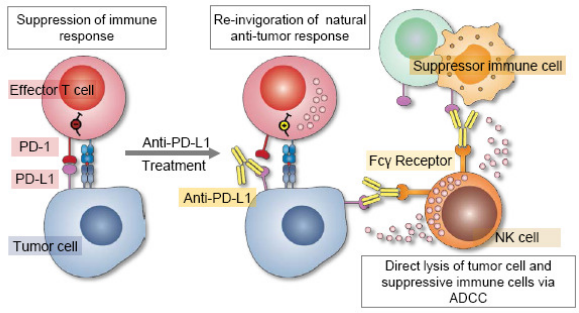
* The safety analysis included all patients who underwent randomization and received at least one dose of study drug (498 patients). Adverse events and immune-related adverse events were prospectively defined: the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 13.0, was used for the reporting of adverse events, and a list of events prespecified in the protocol was used to capture immune-related adverse events, which were a subgroup of the reported adverse events. The categories are not mutually exclusive (i.e., one patient could have events in multiple categories).

† A complete list of adverse events that occurred in at least 10% of patients is available in the Supplementary Appendix.

‡ Terms used in the category of hepatic immune-related adverse events are MedDRA preferred terms, as listed by the investigator in case-report forms.

PD-L1 in PD-l2 so lahko izraženi na nekaterih tumorskih celicah

- Ekspresija PD-L1 v nekaterih tumorjih lahko z vezavo na PD-1 zmanjša delovanje Tumorsko specifičnih T celic
- PD-L2 ima pomembno vlogo pri tem, da se zaobide imunski sistem
- Imonologija pri raku, ki zajema tudi PD 1 in njegova liganda PD-L1 in PD-L2, je v fazi intenzivnih raziskav



CheckMate 066

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

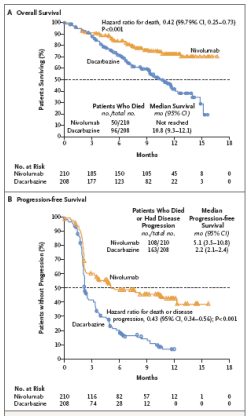


Table 2. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab (N = 210)	Dacarbazine (N = 208)
Best overall response — no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.1)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.6)
Could not be determined	22 (10.5)	32 (15.4)
Objective response‡		
No. of patients (% [95% CI])	84 (40.0 [33.3–47.0])	29 (13.9 [9.5–19.4])
Difference — percentage points (95% CI)	26.1 (18.0–34.1)	
Estimated odds ratio (95% CI)	4.06 (2.52–6.54)	
P value	<0.001	
Time to objective response — mo		
Median	2.1	2.1
Range	1.2–7.6	1.8–3.6
Mean	2.6±1.3	2.5±0.7
Duration of response — mo§		
Median (95% CI)	Not reached	6.0 (3.0–not reached)
Range	0.0–12.5	1.1–10.0

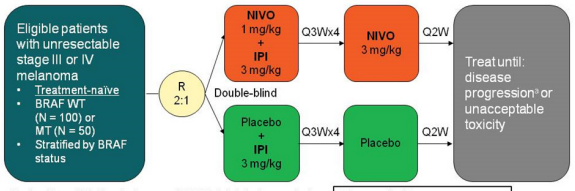
* Plus–minus values are means ±SD.
† The best overall response was assessed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.[19]
‡ Data include patients with a complete response and those with a partial response. The calculation of the confidence interval was based on the Clopper–Pearson method. The estimate of the difference (the rate in the nivolumab group minus the rate in the dacarbazine group) was based on the Cochran–Mantel–Haenszel method of weighting, with adjustment for PD-L1 status and metastasis stage as entered into the interactive voice-response system. The odds ratio and two-sided P value for an objective response with nivolumab as compared with dacarbazine were calculated with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to PD-L1 status and metastasis stage.
§ The median was calculated with the use of the Kaplan–Meier method. Data were censored for the range values because the observations are ongoing. The cutoff date for clinical data was August 5, 2014, with a range of follow-up from 5.2 to 16.7 months.

Table 3. Adverse Events.*

Event	Nivolumab (N = 206)		Dacarbazine (N = 205)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	no. of patients with event (%)			
Any adverse event	192 (93.2)	70 (34.0)	194 (94.6)	78 (38.0)
Treatment-related adverse event†	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
Fatigue	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
Pruritus	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
Nausea	34 (16.5)	0	85 (41.5)	0
Diarrhea	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
Rash	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
Vitiligo	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
Constipation	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
Asthenia	21 (10.2)	0	25 (12.2)	1 (0.5)
Vomiting	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
Neutropenia	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
Thrombocytopenia	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
Adverse event leading to discontinuation of treatment	14 (6.8)	12 (5.8)	24 (11.7)	19 (9.3)
Serious adverse event				
Any event	64 (31.1)	43 (20.9)	78 (38.0)	54 (26.3)
Treatment-related event	19 (9.2)	12 (5.8)	18 (8.8)	12 (5.9)

* The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.[20]
† The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 10% of the patients in either study group.

Phase II CA209-069: Study Design



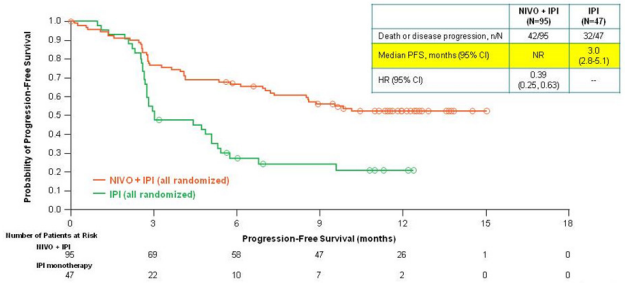
*Treatment beyond initial investigator-assessed RECIST v1.1–defined progression is permitted in patients experiencing clinical benefit and tolerating study therapy. Arm B patients have option to receive nivolumab monotherapy after progression. Upon confirmed progression and change of treatment, all patients are unblinded.

MT = mutation; PFS = progression-free survival; Q3W = every 3 weeks; WT = wild type

Primary endpoint:
- ORR in BRAF WT patients

Secondary endpoints:
- PFS in BRAF WT patients
- ORR and PFS in BRAF MT patients
- Safety

PFS in All Randomized Patients



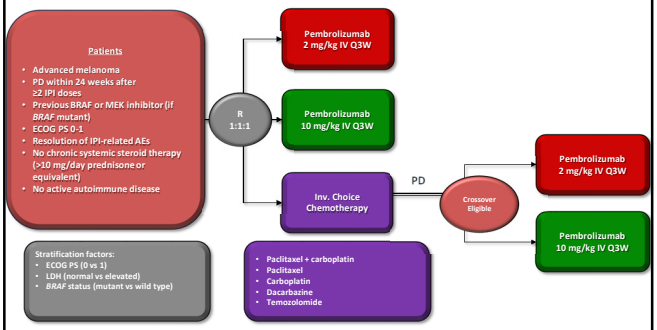
	NIVO + IPI (N=95)	IPI (N=47)
Death or disease progression, n/N	42/95	32/47
Median PFS, months (95% CI)	NR	3.0 (2.8-5.1)
HR (95% CI)	0.39 (0.25, 0.63)	--

Most Common Treatment-Related Select AEs

Patients Reporting, %	NIVO + IPI (N = 94)[a]		IPI (N = 46)[a]	
	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4
Gastrointestinal AEs	**51**	**21**	**37**	**11**
Diarrhea	45	11	37	11
Colitis	23	17	13	7
Hepatic AEs	**28**	**15**	**4**	**0**
ALT increased	22	11	4	0
AST increased	21	7	4	0
Pulmonary AEs	**12**	**2**	**4**	**2**
Pneumonitis	11	2	4	2
Renal AEs	**3**	**1**	**2**	**0**
Creatinine increased	2	1	0	0
Endocrine AEs	**34**	**5**	**17**	**4**
Thyroid disorder	23	1	15	0
Hypothyroidism	16	0	15	0
Hypophysitis	12	2	7	4
Skin AEs	**71**	**10**	**59**	**0**
Rash	42	5	26	0
Pruritus	35	1	28	0

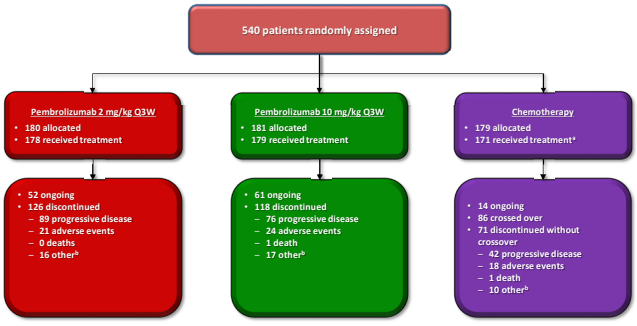
- Apart from endocrinopathies, the majority (~80%) of treatment-related select AEs resolved when immune-modulating medications were utilized

KEYNOTE-002 (NCT01704287): International, Randomized, Pivotal Study



- Primary end points: PFS and OS
- Secondary end points: ORR, duration of response, safety
- Prespecified exploratory end point: health-related quality of life at week 12 (HRQoL)

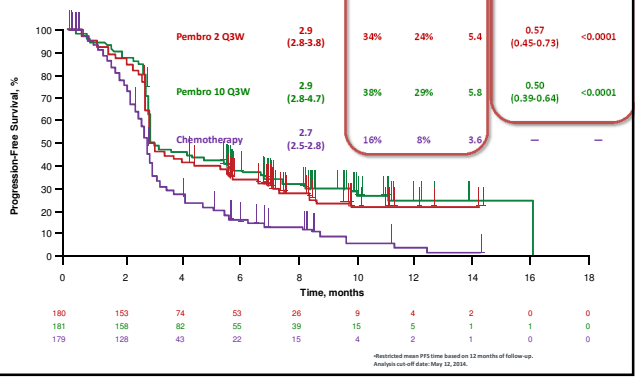
Patient Disposition



- Enrollment period: November 2012 to November 2013
- Analysis cutoff date: May 12, 2014
- Median follow-up duration: 10 months

[a]Paclitaxel + carboplatin, n = 42; paclitaxel, n = 28; carboplatin, n = 13; dacarbazine, n = 45; temozolomide, n = 43.
[b]Includes physician decision, withdrawal by patient, and noncompliance with study drug.

Primary End Point: PFS (RECIST v1.1, Central Review)



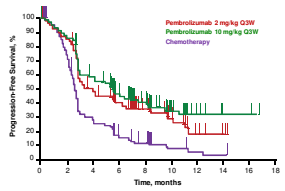
Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	Rate at 9 mo	Mean, mo	HR (95% CI)	P
Pembro 2 Q3W	2.9 (2.8-3.8)	34%	24%	5.4	0.57 (0.45-0.73)	<0.0001
Pembro 10 Q3W	2.9 (2.8-4.7)	38%	29%	5.8	0.50 (0.39-0.64)	<0.0001
Chemotherapy	2.7 (2.5-2.8)	16%	8%	3.6	—	—

180	153	74	53	26	9	4	2	0	0
181	158	82	55	39	15	5	1	1	0
179	128	43	22	15	4	2	1	0	0

•Restricted mean PFS time based on 12 months of follow-up.
Analysis cut-off date: May 12, 2014.

PFS Assessed by Investigator Review

RECIST v1.1

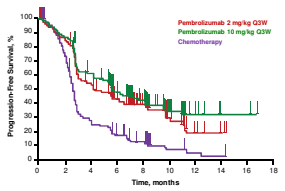


180	152	84	58	32	15	5	2	0	0
181	156	101	65	47	19	7	2	2	0
179	127	47	23	14	4	2	1	0	0

Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	HR	P
Pembro 2 Q3W	3.7 (2.9-5.4)	39%	0.49	<0.0001
Pembro 10 Q3W	5.4 (3.8-6.8)	45%	0.41	<0.0001
Chemotherapy	2.6 (2.4-2.8)	15%	—	—

Analysis cut-off date: May 12, 2014.

Modified RECIST v1.1
(requires confirmation of PD)

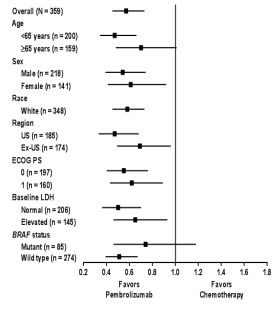


180	152	94	64	36	15	5	2	0	0
181	156	107	69	50	19	7	2	2	0
179	128	47	26	15	4	2	1	0	0

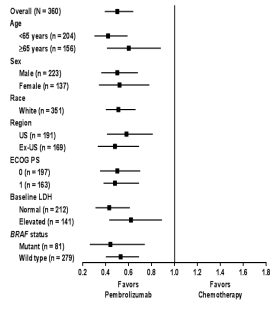
Arm	Median (95% CI), mo	Rate at 6 mo	HR	P
Pembro 2 Q3W	4.2 (3.1-6.2)	43%	0.45	<0.0001
Pembro 10 Q3W	5.6 (4.2-7.7)	48%	0.39	<0.0001
Chemotherapy	2.6 (2.5-2.8)	17%	—	—

PFS in Prespecified Subgroups
(RECIST v1.1, Central Review)

Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W vs Chemotherapy



Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W vs Chemotherapy

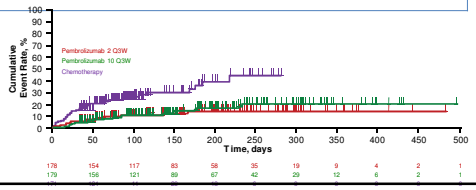


"N" and "n" refer to the sample size.
Analysis cut-off date: May 12, 2014.

Summary of Exposure and Treatment-Related AEs

	Pembrolizumab 2 Q3W n = 178	Pembrolizumab 10 Q3W n = 179	Chemotherapy n = 171
Exposure, days			
Median (range)	112.5 (1-499)	145 (1-505)	61 (1-335)
Mean (SD)	144.2 (107.7)	157.0 (115.1)	75.5 (66.4)
Any grade AE	121 (68%)	133 (74%)	138 (81%)
Grade 3-5 AE	20 (11%)	25 (14%)	45 (26%)
Serious AE	14 (8%)	20 (11%)	17 (10%)
AE leading to death	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
AE leading to discontinuation	5 (3%)	12 (7%)	10 (6%)

Time to First Treatment-Related Grade 3-5 AE



Analysis cut-off date: May 12, 2014.

Keynote 006

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Reena Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Scot Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 Investigators*

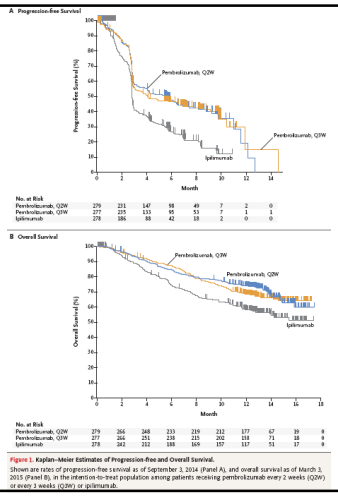


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free and Overall Survival.

Shown are rates of progression-free survival as of September 1, 2014 (Panel A), and overall survival as of March 1, 2015 (Panel B), in the intention-to-treat population among patients receiving pembrolizumab every 2 weeks (Q2W) or every 3 weeks (Q3W) or ipilimumab.

Keynote 006

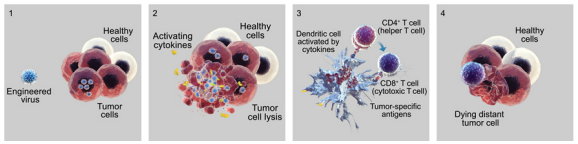
Table 2. Adverse Events in the As-Treated Population.*

Adverse Event	Pembrolizumab Every 2 Wk (N = 214)		Pembrolizumab Every 3 Wk (N = 277)		Ipilimumab (N = 256)	
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5
	number of patients (percent)					
Related to treatment*						
Any	221 (79.5)	37 (13.3)	262 (72.9)	28 (10.1)	187 (73.0)	51 (19.9)
Occurring in ≥10% of patients in any study group						
Fatigue	58 (20.9)	0	53 (19.1)	1 (0.4)	39 (15.2)	3 (1.2)
Diarrhea	47 (16.9)	7 (2.5)	40 (14.4)	3 (1.1)	58 (22.7)	8 (3.1)
Rash	41 (14.7)	0	37 (13.4)	0	37 (14.5)	2 (0.8)
Pruritus	40 (14.4)	0	39 (14.1)	0	65 (25.4)	1 (0.4)
Asthenia	32 (11.5)	1 (0.4)	31 (11.2)	0	16 (6.3)	2 (0.8)
Nausea	28 (10.1)	0	31 (11.2)	1 (0.4)	22 (8.6)	1 (0.4)
Arthralgia	26 (9.4)	0	32 (11.6)	1 (0.4)	13 (5.1)	2 (0.8)
Vitiligo	25 (9.0)	0	31 (11.2)	0	4 (1.6)	0
Adverse event of special interest†						
Hypothyroidism	28 (10.1)	1 (0.4)	24 (8.7)	0	5 (2.0)	0
Hyperthyroidism	18 (6.5)	0	9 (3.2)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Colitis	5 (1.8)	4 (1.4)	10 (3.6)	7 (2.5)	21 (8.2)	18 (7.0)
Hepatitis	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
Hypophysitis	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.3)	4 (1.6)
Pneumonitis	1 (0.4)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Uveitis	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0
Myositis	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Nephritis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

* The relationship between an adverse event and a study drug was attributed by the investigator. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks, except for hypothyroidism, hyperthyroidism, and colitis, which are reported as adverse events of special interest.
† The listed adverse events of special interest include related terms and are provided regardless of attribution to a study drug. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving pembrolizumab every 2 weeks.

T-VEC – an HSV-1-derived oncolytic immunotherapy designed to produce local and systemic effects

Local effect: virus-induced tumour-cell lysis → **Systemic effect: tumour-specific immune response**



Selective viral replication in tumour tissue[1,2]

Tumour cells rupture for an oncolytic effect[1–3]

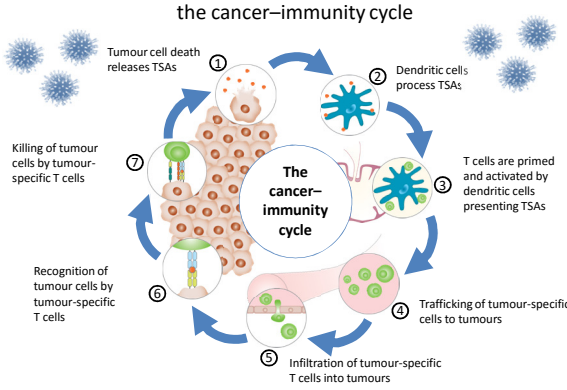
Systemic tumour-specific immune response[4,5]

Death of distant cancer cells[4–6]

Proposed mechanism of action for T-VEC.

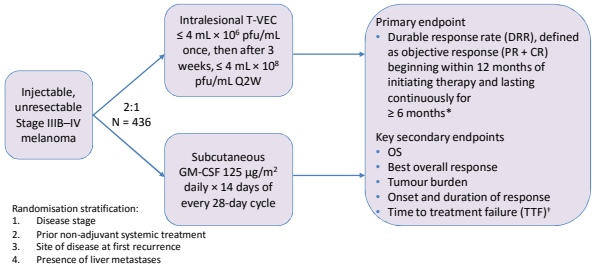
1. Hawkins LK, et al. Lancet Oncol 2002;3:17–26; 2. Fukuhara H, Todo T. Curr Cancer Drug Targets 2007;7:149–155;
3. Pol JG, et al. Virus Adapt Treat 2012;4:1–21; 4. Melcher A, et al. Mol Ther 2011;19:1008–16;
5. Dranoff G. Oncogene 2003;22:3188–92; 6. Liu BL, et al. Gene Ther 2003;10:292–303.

Potential action points of T-VEC to enhance the cancer–immunity cycle



Adapted from Chen DS, Mellman I. Immunity 2013;39:1–10;
Liu BL, et al. Gene Ther 2003;10:292–303.

Study design and endpoints



Primary endpoint
- Durable response rate (DRR), defined as objective response (PR + CR) beginning within 12 months of initiating therapy and lasting continuously for ≥ 6 months*

Key secondary endpoints
- OS
- Best overall response
- Tumour burden
- Onset and duration of response
- Time to treatment failure (TTF)†

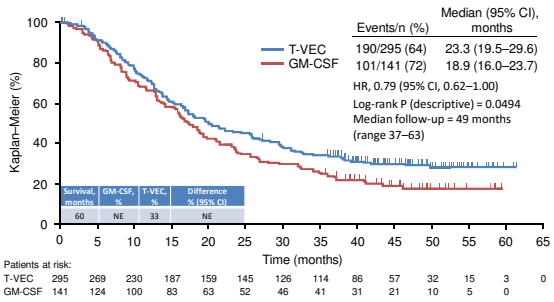
Randomisation stratification:
1. Disease stage
2. Prior non-adjuvant systemic treatment
3. Site of disease at first recurrence
4. Presence of liver metastases

Patients enrolled between May 2009 and July 2011. Discontinuation of treatment because of progressive disease per response assessment criteria was not required before 24 weeks unless alternate therapy was clinically indicated.

*Responses were determined using modified WHO criteria by a blinded EAC;
†TTF was defined as time from baseline to first clinically relevant disease progression for which no objective response was subsequently achieved or until death.
EAC, endpoint assessment committee; OPTIM, OncoVEX^{GM-CSF} Pivotal Trial in Melanoma.

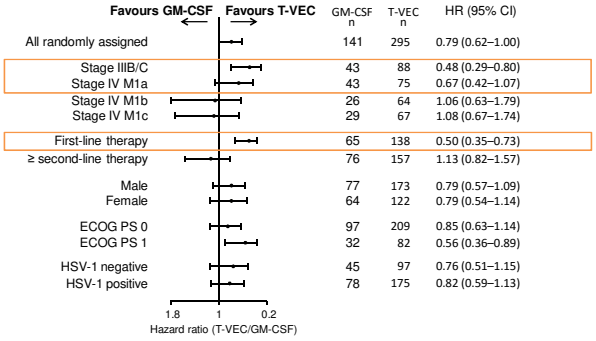
Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015 [Epub ahead of print].

Clinically meaningful improvement in final overall survival analysis with T-VEC vs GM-CSF



Andtbacka RHI, et al. SITC 2014: Abstract P263.

Exploratory subgroup analyses of OS by key covariates



Kaufman HL, et al. ASCO 2014: Abstract LBA9008a; Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2015

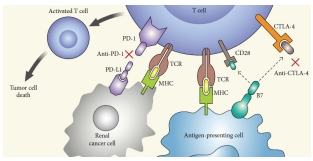
Imunoterapija pri raku ledvic, sečnega mehurja in prostate

Boštjan Šeruga
Onkološki inštitut Ljubljana

Dnevi internistične onkologije 2015

Izhodišča

- **Vakcine**
  - ❑ celične (dendritične, tumorske)
  - ❑ peptidne
- **Zaviralci imunskih stikal (checkpoint inhibitors)**
  - ❑ anti-PD-1/anti-PD-L1
  - ❑ anti-CTLA-4



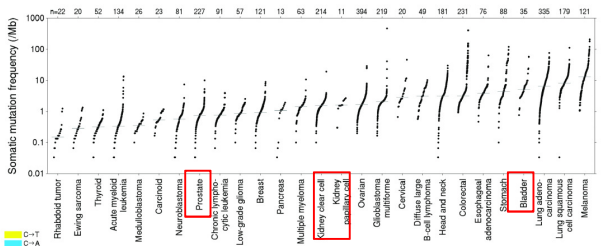
Kombinacije

- **Kombinacija vakcin**
  - ❑ GVAX+CRS-207 (pankreas)
- **Kombinacija vakcine + zaviralca imunskih stikal**
  - ❑ Anti-CTLA4 + celična vakcina (pankreas)
- **Kombinacija zaviralcev imunskih stikal**
  - ❑ Anti-CTLA4 + anti-PD-1/PD-L1 (melanom)
- **Imumoterapija + tarčna zdravila/kemoterapija/radioterapija**

Breme somatskih mutacij pri različnih rakih

Pediatrični in hematološki raki

Raki povezani z izpostavljenostjo kancerogenom iz okolja



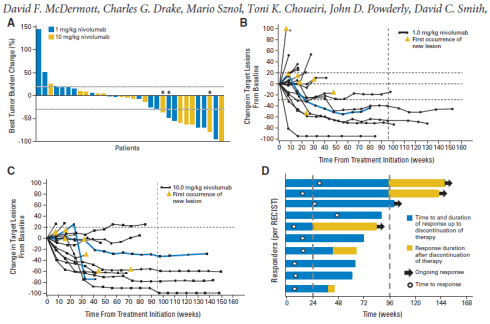
Lawrence et al, Nature, 2013

VOLUME 33 · NUMBER 18 · JUNE 20 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab

David F. McDermott, Charles G. Drake, Mario Sznol, Toni K. Choueiri, John D. Powderly, David C. Smith,

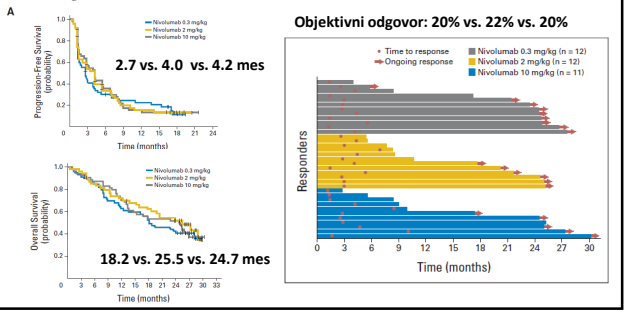


VOLUME 33 · NUMBER 13 · MAY 1 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial

Robert J. Motzer, Brian I. Rini, David F. McDermott, Bruce G. Redman, Timothy M. Kuzel, Michael R. Harrison, Ulka N. Vaishampayan, Harry A. Drabkin, Saby George, Theodore F. Logan, Kim A. Margolin, Elizabeth R. Plimack, Alexandre M. Lambert, Ian M. Waxman, and Hans J. Hammers



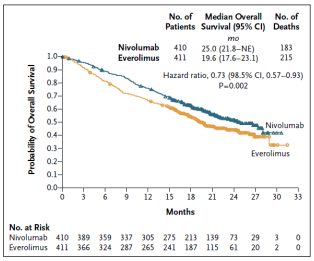
Učinkovitost tarčnih zdravil v 2. liniji zdravljenja

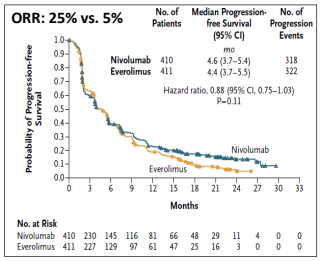
Raziskava	Primerjane skupine	Skupni odgovor (%)	Sred. preživ. brez napredovanja bolezni (mes)	Srednje preživetje (mes)
Motzer et al Lancet 2008 **RECORD-1**	**Everolimus** Placebo (N=410)	**1.8** **0**	**4.0** **1.9**	**14.8** **14.4**
Rini et al Lancet 2011 **AXIS**	**Aksitinib** Sorafenib (N=723)	**19** **9**	**4.8** **3.4**	**15.2** **16.5**
Hutson et al ESMO 2012 **INTORSECT**	**Temsirolimus** Sorafenib (N=512)	**8** **8**	**4.3** **3.9**	**12.3** **16.6***

* Statistično značilno

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*

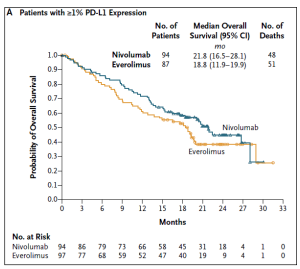


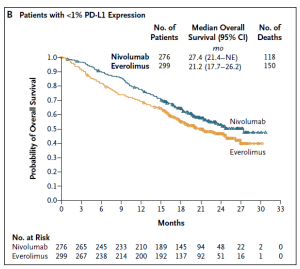


NEJM, 2015

Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*





NEJM, 2015

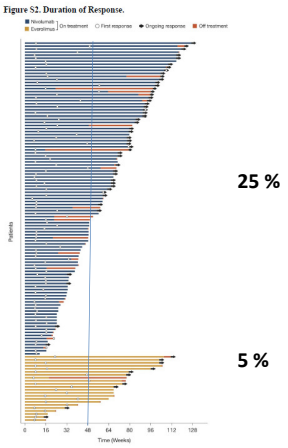
Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*

Table 2. Treatment-Related Adverse Events Reported in 10% or More of Treated Patients in Either Group.

Event	Nivolumab Group (N = 406)		Everolimus Group (N = 397)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or
	number of patients (percent)			
All events	319 (79)	76 (19)	349 (88)	145 (37)
Fatigue	134 (33)	10 (2)	134 (34)	11 (3)
Nausea	57 (14)	1 (<1)	66 (17)	3 (1)
Pruritus	57 (14)	0	39 (10)	0
Diarrhea	50 (12)	5 (1)	84 (21)	5 (1)
Decreased appetite	48 (12)	2 (<1)	82 (21)	4 (1)
Rash	41 (10)	2 (<1)	79 (20)	3 (1)
Cough	36 (9)	0	77 (19)	0

NEJM, 2015



25 %

5 %

Pri raku ledvice trenutno potekajoče klinične raziskave faze III z zaviralci imunskih stikal

	Eksperiment. roka	Standardna roka	Preskušano zdravljenje	Primarni cilj	ClinicalTrials.gov
1. Linija zdravljenja	**Atezolizumab+ Bevacizumab**	**Sunitinib**	**CPI+standard**	**PFS**	**NCT02420821 (IMmotion 151)**
	Ipilimimab+ Nivolumab	**Sunitinib**	**CPI+standard**	**PFS/OS**	**NCT02231749 (CheckMate 214)**

Bevacizumab VEGF

- Increases DC maturation, antigen presentation, and T-cell activation
- Shifts DC maturation away from MDSC phenotype

CPI: Checkpoint Inhibitor

Rini, Seminal Oncol, 2015

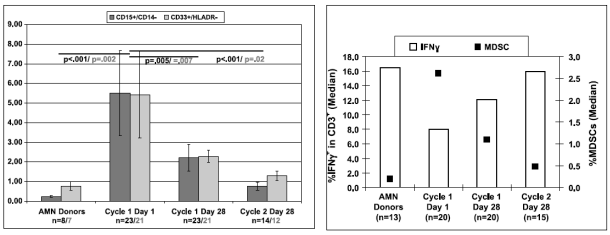
TABLE 3: Programmed death (PD-1 and PD-L1) inhibitors in various phases of development.

Agent	Description	Target	Phase of development	Being tested in RCC	Trial identifier
BMS 936558/MDX-1106/nivolumab	Human IgG monoclonal Ab	PD-1	I, II, and III	Yes	NCT01472081 NCT01354431 NCT01668784 NCT02210117 NCT02231749
MK-3475/pembrolizumab	Human IgG4 monoclonal Ab	PD-1	I and II	Yes	NCT01704287 NCT02318771 NCT02212730 NCT02133742 NCT01295827 NCT02089685 NCT02014636
CT-011*/pidilizumab	Human IgG1 monoclonal Ab	PD-1	II	Yes	NCT01441765
MPDL3280A	Monoclonal Ab	PD-L1	I and II	Yes	NCT01375842** NCT01633970
BMS-936559/MDX1105-01	Human IgG4 monoclonal Ab	PD-L1	I	Yes	NCT00729664
AMP-224	B7-DC/IgG1 fusion protein	PD-1	I	Yes	NCT01352884

Ab: antibody, DC: dendritic cell, PD: programmed death, and RCC: renal cell cancer. *PD-1 blockade alone or in combination with the dendritic cell (DC)/renal cell carcinoma (RCC) fusion cell vaccination. ** Phase II comparing MPDL3280A monotherapy or in combination with bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated locally advanced or metastatic RCC.

Sunitinib Mediates Reversal of Myeloid-Derived Suppressor Cell Accumulation in Renal Cell Carcinoma Patients

Jennifer S. Ko,[1,2,3] Arnold H. Zea,[6] Brian I. Rini,[3,4] Joanna L. Ireland,[1] Paul Elson,[5] Peter Cohen,[1,3] Ali Golshayan,[3] Patricia A. Rayman,[1] Laura Wood,[3] Jorge Garcia,[3] Robert Dreicer,[3,4] Ronald Bukowski,[3,4] and James H. Finke[1,2,3,4]

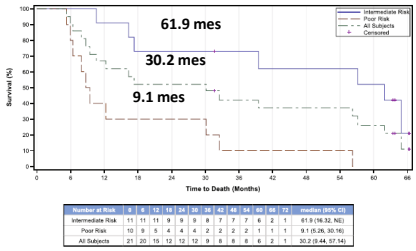


Sunitinib je imunomodulator

Clin Cancer Res 2009;15(6) March 15, 2009

Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell–based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results

Asim Amin[1*], Arkadiusz Z Dudek[2], Theodore F Logan[3], Raymond S Lance[4], Jeffrey M Holzbeierlein[5],

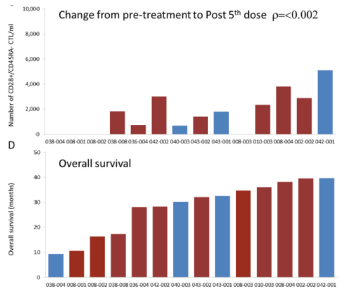


5-letno prež: 24%
(2 bolnika v remisiji že več kot 5 let)

Amin *et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2015) 3:14
DOI 10.1186/s40425-015-0055-3

Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell–based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results

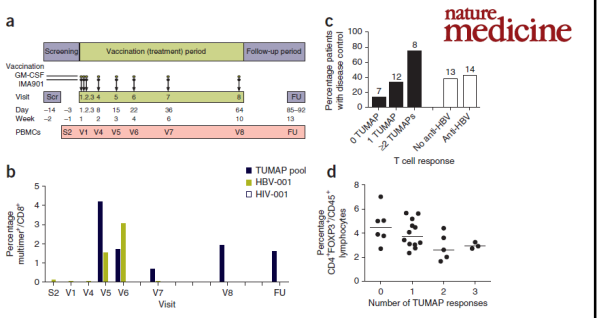
Asim Amin[1*], Arkadiusz Z Dudek[2], Theodore F Logan[3], Raymond S Lance[4], Jeffrey M Holzbeierlein[5],



Amin *et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2015) 3:14
DOI 10.1186/s40425-015-0055-3

Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival

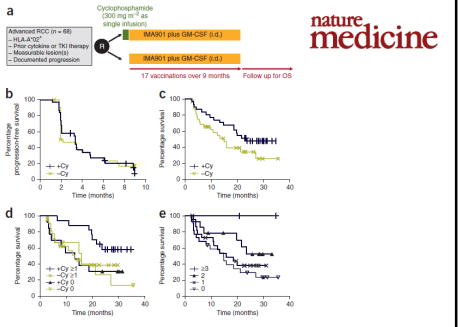
Steffen Walter[1,21], Toni Weinschenk[1,21], Arnulf Stenzl[2], Romuald Zdrojowy[3], Anna Pluzanska[4], Cezary Szczylik[5]



nature medicine

Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival

Steffen Walter[1,21], Toni Weinschenk[1,21], Arnulf Stenzl[2], Romuald Zdrojowy[3], Anna Pluzanska[4], Cezary Szczylik[5]



nature medicine

Pri raku ledvice trenutno potekajoče klinične raziskave faze III z vakcinami

	Eksperiment. roka	Standardna roka	Preskušano zdravljenje	Primarni cilj	ClinicalTrials.gov
1. Linija zdravljenja	AGS-003+ Sunitinib	Sunitinib	Vakcina+ standard	OS	NCT01582672
	IMA901/GM-CSF+Cy+Sunitinib	Sunitinib	Vakcina+ standard	OS	NCT01265901

Cy: Ciklofosfamid

Sunitinib/ Pazopanib	VEGFR	• Inhibits STAT3 signaling • Decreases numbers and activity of MDSCs and Treg cells

Rini, Seminal Oncol, 2015

Rak prostate

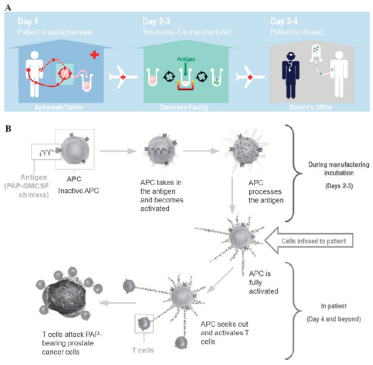
- **Vakcine**
  - ❑ Celične (G-VAX, Sipuleucel-T)
  - ❑ Peptidne (TRICOM-VF)
- **Zaviralci imunskih stikal (checkpoint inhibitors)**
  - ❑ Ipilimumab

Zaključene negativne klinične raziskave faze III z imunoterapijo pri raku prostate

- **GVAX (celična vakcina)**
  - ❑ **VITAL-1 (GVAX v monotherapiji) in VITAL-2 (GVAX v kombinaciji z docetakselom) negativni**
  - ❑ **V VITAL-2 raziskavi preživetje v eksperimentalni roki slabše kot v kontrolni roki**
- **Tasquinimod (inhibitor proteina S100A9 izraženega na regulatornih mieloičnih celicah)**
  - ❑ **V primerjavi s placebom nobenega izboljšanja v skupnem preživetju**
- **Ipilimumab+RT (zaviralec imunskih stikal)**
  - ❑ **V primerjavi s placebom Ipilimumab+RT ne izboljša skupnega preživetja**

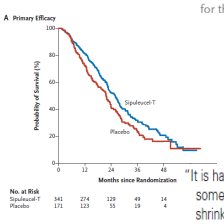
Proces proizvodnje in mehanizem učinkovanja sipuleucela-T

T-46%
B-7%
NK-13%
Monociti 25%



Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric J. Small, M.D., David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer, M.D., Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., and Paul F. Schellhammer, M.D., for the IMPACT Study Investigators*



Srednje skupno preživetje: 25.8 vs 21.7 mes
HR: 0.78, p=0.03
RR: 1 bolnik, ki je prejel sipuleucel-T
mPFS: 3.8 vs. 3.7 mes
PSA odg.: 2.6% vs. 1.3%

"It is hard to understand how the natural history of a cancer can be affected without some apparent measurable change in the tumor, either evidence of tumor shrinkage or at least disease stabilization reflected in a delay in tumor progression."

"The fact that they are able to get a response to PA2024 but consistently not to PAP tumor antigen is troubling."

"No survival difference could be detected between patients in the sipuleucel-T group who had T-cell proliferation responses to PA2024 or prostatic acid phosphatase at week 6 and those who did not."

N ENGL J MED 363;5 NEJM.ORG JULY 29, 2010

Interdisciplinary Critique of Sipuleucel-T as Immunotherapy in Castration-Resistant Prostate Cancer

Marie L. Huber, Laura Haynes, Chris Parker, Peter Iversen

Table 2. Subgroup analysis by age of overall survival of patients in the phase III trials of sipuleucel-T for castration-resistant prostate cancer (6)*

	Sipuleucel-T		Placebo	
Patient age, y	No. of patients	Median survival (95% CI), mo	No. of patients	Median survival (95% CI), mo
<65	106	29.0 (22.8 to 34.2)	66	28.2 (23.4 to 32.5)
≥65	382	23.4 (22.0 to 27.1)	183	17.3 (13.5 to 21.4)

Nenavadno je, da je srednje preživetje pri asimptomatskih strarejših bolnikih zdravljenih s placebom samo 17 mesecev in da je imunoterapija učinkovita samo pri teh bolnikih

J Natl Cancer Inst 2012;104:273–279

Interdisciplinary Critique of Sipuleucel-T as Immunotherapy in Castration-Resistant Prostate Cancer

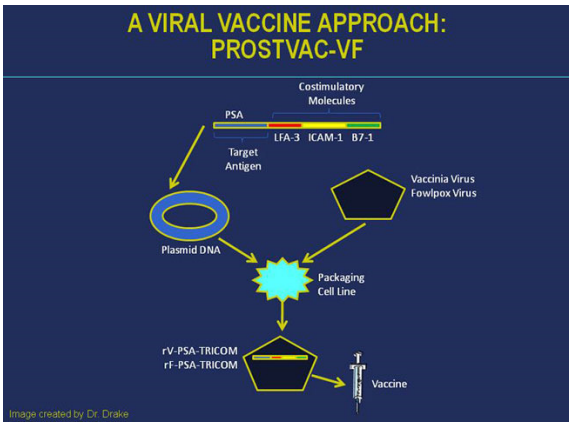
Marie L. Huber, Laura Haynes, Chris Parker, Peter Iversen

Table 2. Subgroup analysis by age of overall survival of patients in the phase III trials of sipuleucel-T for castration-resistant prostate cancer (6)*

	Sipuleucel-T		Placebo	
Patient age, y	No. of patients	Median survival (95% CI), mo	No. of patients	Median survival (95% CI), mo
<65	106	29.0 (22.8 to 34.2)	66	28.2 (23.4 to 32.5)
≥65	382	23.4 (22.0 to 27.1)	183	17.3 (13.5 to 21.4)

Izhod mlajših bolnikov zdravljenih s placebom je boljši od izhoda strarejših bolnikov zdravljenih s sipuleucelom-T

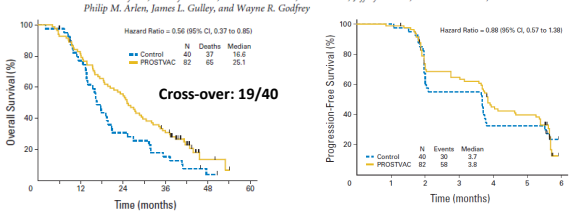
J Natl Cancer Inst 2012;104:273–279



VOLUME 28 · NUMBER 7 · MARCH 1 2010
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

Overall Survival Analysis of a Phase II Randomized Controlled Trial of a Poxviral-Based PSA-Targeted Immunotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

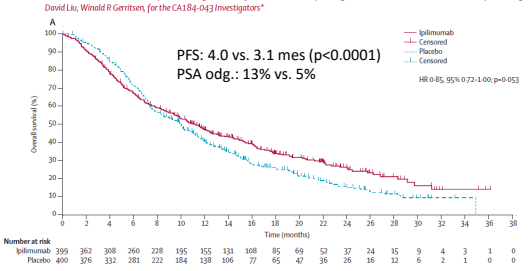
Philip W. Kantoff, Thomas J. Schuetz, Brent A. Blumenstein, L. Michael Glode, David L. Bilhartz, Michael Wyand, Kelledy Manson, Dennis L. Panicali, Reiner Laus, Jeffrey Schlom, William L. Dahut, Philip M. Arlen, James L. Gulley, and Wayne R. Godfrey



Pri samo enem bolniku PSA odgovor, noben bolnik deležen objektivnega odgovora
Pri nobenem bolniku razvoj protiteles proti PSA, skoraj pri vseh na vektor
T-celični odgovor ni bil preučevan (v predhodni raziskavi faze II dokazano, da boljši T-celični odgovor povezan z boljšim preživetjem).

Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Eugene D Kwon, Charles G Drake, Howard I Scher, Karim Fizazi, Alberto Bossi, Alfons J M van den Eertwegh, Michael Krainer, Nadine Houede, Ricardo Santos, Hakim Mahammedi, Siobhan Ng, Michele Maio, Fabio A Franke, Santhanam Sundar, Neeraj Agarwal, Andries M Bergman, Tudor E Ciuleanu, Ernesto Korbenfeld, Lisa Sengelav, Steinbjorn Hansen, Christopher Logothetis, Tomasz M Beer, M Brent McHenry, Paul Gagnier, David Liu, Winald R Gerritsen, for the CA184-043 Investigators*

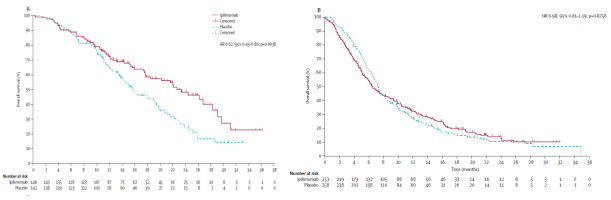


PFS: 4.0 vs. 3.1 mes (p<0.0001)
PSA odg.: 13% vs. 5%

Lancet Oncol 2014; 15: 700–12

Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Eugene D Kwon, Charles G Drake, Howard I Scher, Karim Fizazi, Alberto Bossi, Alfons J M van den Eertwegh, Michael Krainer, Nadine Houede, Ricardo Santos, Hakim Mahammedi, Siobhan Ng, Michele Maio, Fabio A Franke, Santhanam Sundar, Neeraj Agarwal, Andries M Bergman, Tudor E Ciuleanu, Ernesto Korbenfeld, Lisa Sengelav, Steinbjorn Hansen, Christopher Logothetis, Tomasz M Beer, M Brent McHenry, Paul Gagnier, David Liu, Winald R Gerritsen, for the CA184-043 Investigators*



Dobra prognoza
(↓AF, ↑Hb, brez visceralnih zas.

Slaba prognoza
(↑AF ali ↓Hb ali visceralni zas.

Lancet Oncol 2014; 15: 700–12

Pri raku prostate trenutno potekajoče klinične raziskave faze III z imunoterapijo

	Eksperiment. roka	Standard na roka	Preskušano zdravljenje	Primarni cilj	ClinicalTrials.gov
a- ali minim. simptomatski rKORP	PROSTVAC-VF +/- GM-CSF vs.	Placebo	Peptidna vakcina	OS	NCT01322490 (PROSPECT)
a- ali minim. simptomatski rKORP	Ipilimumab	Placebo	Zaviralec imunskih stikal	OS	NCT01057810

rKORP: razsejan, na kastracijo odporen rak prostate

Rini, Seminal Oncol, 2015

Bacillus Calmette Guerin (BCG)

- **Živ oslabljen sev Mycobacterium bovis**
- **Prvič BCG pri raku sečnega mehurja uporabljen 1976**
- **Za učinkovitost potrebni 4 pogoji (živalski modeli):**
  - ❑**Ustrezen imunski odziv**
  - ❑ **Zadostno število živih BCG**
  - ❑ **Tesen stik med BCG in rakavimi celicami**
  - ❑ **Majhno tumorsko breme**

Morales, J Urol, 1976
Zbar, Cancer, 1974

Rekombinantni BCG (rBCG)

- **Izločanje Th1 citokinov (IL-2, IL-18, IFN-α, IFN-γ)**
- **SubkomponenteBCG**
  - ❑ **Kompleks mikobakterijske celične stene**
  - ❑ **Skelet BCG celične stene**

Wang, Expert Rev Anticancer Ther, 2015

Vakcine

- **β-HCG**
  - ❑ CDX-1307 (monoklonalno protitelo, ki sicer deluje kot vakcina)
  - ❑ Faza II (adj/neoadj) zaprta zgodaj zaradi slabega vključevanja
- **Cancer/Testis antigeni** (MAGE-A3, NY-ESO-1)
- V kliničnih raziskavah faze II (adj.)
- **CEA, MUC-1**
  - ❑ PANVAC (CEA+MUC-1+TRICOM)
- **HER-2**
  - ❑ Preskušajo 2 dendritični vakcini
  - ❑ DN24-02-podobna sipuleucelu, zaključena faza II
  - ❑ AdHer2

Primerjava imunoterapije in historične terapije v 2. liniji zdravljenja (po platini)

	Atezolizumab (faza 1a)	Pembrolizumab (faza 1b)	Historična kontrola
Tarča	PD-L1	PD-1	Kemoterapija in zaviralci tirozinskih kinaz
Toksičnost G3-4	8%	15%	~ 40-50%
Objektivni odgovor	35%	28%	12%
Srednje skupno preživetje	10-14 mes	13 mes	7 mes

Hahn, ASCO, 2015

Atezolizumab in patients (pts) with locally-advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMvigor 210)

	IC2/3 (~ 1/3)	IC1/2/3	All
N	100	208	311
ORR, %; p value			
RECIST v1.1	27% p<0.0001	18% p=0.0004	15% p=0.0058
mRECIST	26% p<0.0001	21% p<0.0001	18% p<0.0001
Median DOR, m	NR (6.0-NE)		
Median PFS, m	2.1 (2.1–4.1)	2.1 (2.1–2.1)	2.1 (2.1–2.1)
Median OS, m	NR (7.6-NE)	8.0 (6.7-NE)	7.9 (6.7-NE)

ORR: Objective response rate; DOR: Duration of response; PFS: Progression-free survival; NR: Not reached; OS: Overall survival

Rosenberg et al, 21 LBA # ECC 2015

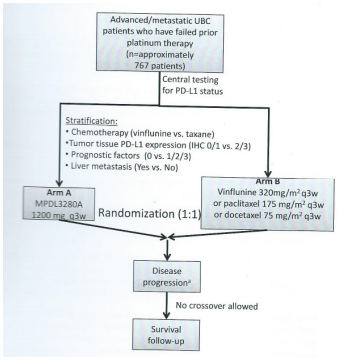
Pri raku sečnega mehurja trenutno potekajoče klinične raziskave faze III z imunoterapijo

	Eksperiment. roka	Standardna roka	Preskušano zdravljenje	Primarni cilj	ClinicalTrials.gov
2. linija	Atezolizumab MPDL 3280A	KT	Zaviralec imunskih stikal	OS	NCT02302807 (IMvigor 211)
2. linija	Pembrolizumab	KT	Zaviralec imunskih stikal	OS	NCT02256436 (KEYNOTE-045)

KT: Kemoterapija

Rini, Seminal Oncol, 2015

A phase III open label study multicenter randomized study to investigate the efficacy and safety of MPDJ 3280A compared with chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer after failure with platinum-containing chemtherapy

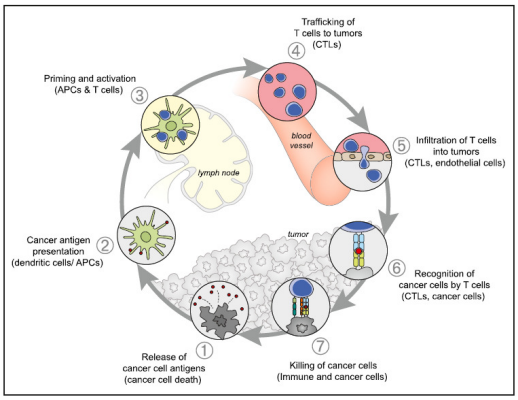


Imunoterapija pri raku ledvic - s prikazom primerov

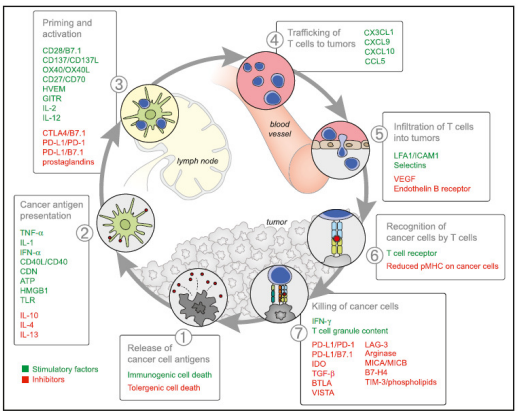
Avtor: dr. Rok Devjak dr.med.
Mentor: dr. B. Škrbinc dr.med.

Uvod

- Hipoteza učinkovanja imunskih manipulacij pri raku ledvice izvira iz (redkih) dokumentiranih primerov spontatinh tumorskih regresij pri RCC (Snow *et al.*, Urology, 1982).
- Prvi predstavniki imunskega zdravljenja napredovalega RCC so bili citokini:
  - INF alfa
  - IL-2



Chen D. S. Immunity 2013;39:1-10



Chen D. S. Immunity 2013;39:1-10

INF alfa

- Spodbuja:
  - citolitično aktivnost in proliferacijo NK celic,
  - fagocitozo in produkcijo drugih citokinov preko makrofagov ter izražanje MHC (pri večini) imunskih celic.

INF alfa in študije

1. Faza III študija MPA vs INF alpha: tveganje za smrt v 1 letu 0.72 (95% CI 0.55-0.94) P=0.017 (Lancet, 1999)
2. INF alpha + Vinblastin vs Vinblastin/MPA. Roka z INF alfa je bila superiorina v stopnji odgovora (Fossa et al, 1986 in 1988; Kriegmeier et al, Urology, 1995)
3. Cochrane 2005: celokupno tveganje za smrt (HR) 0.74 (95% CI 0.63-0.88) (Copin et al., 2005)

INF alpha in študije II

4. Nefrektomija + INF vs INF alone: 11.1 mesecev vs 8.1 mesecev za srednji čas preživetja. (Lara *et al*., J Urol, 2009)

IL-2

- IL-2 je citokin, ki je pomemben za
  - aktivacijo specifičnega imunskega odgovora preko T celic,

  kot tudi za
  - aktivacijo nespecifičnega imunskega odgovora preko stimulacije NK celic in makrofagov.

IL-2 študije

- Faza II : 14% odgovor (zmanjšanje lezij za več kot 50%). Srednji čas preživetja je bil 16.2 meseca. Že v tej analizi so opazili dolgotrajne odgovore (4 do 10 let). (Fyfe GA et al, 1994, 1995)
- IL-2 - viskodozni odmerki (600.000 – 720.000 IE/kg) stranski učinki vezani na KVS: hipotenzija med aplikacijo, aritmije.
- IL-2 - nižji odmerki (najnižji testirani odmerek 72.000 IE/kg) so povezani z manj S.U., vendar tudi učinkovitost manjša

Kombinacije: INF alpha+IL-2

- Faza II: IL-2 vs IL-2 + INF alpha. Rezultat: IL-2 v monoterapiji - več objektivnih in dolgotrajnih odgovorov. (Atkins *et al.,* J Clin Oncol 1993)
- Faza II: kombinacija (14 dni dnevni IL-2 in INF alpha na 6 tednov), brez primerjalne skupine. Od 36 bolnikov jih je 30 zaključilo vsaj 2 ciklusa, 9 objektivnih odgovorov, 7 relapse free več kot 6 mesecev. (Bergman *et al*, Cancer 1993
- Faza III: 3 roke – INF alpha/ IL-2/ kombinacija (1998): nekaj razlik med odgovori (v prid kombinacije) vendar brez razlik v OS (Negrier *et al*, NEJM 1998)

Kombinacije: citokin + kemoterapija in biološka zdr.

- Vinblastin + INF alpha: faza II pokaže boljši odgovor (16% proti 39%), medtem ko faza III enakovredno celokupno preživetje (Pectasides *et al,* Oncology, 1998)
- 5-FU + INF alpha + IL-2 vs INF alpha : 1006 bolnikov vključenih v fazo III. Primarni cilj je bil celokupno preživetje: enakovredno 18.6 proti 18.8 mesecev (INF alpha mono) (Atzopodien *et al*, Br J Cancer, 2000)
- Nadaljnje študije citokinov so preizkušale kombinacije INF alpha z VEGF inhibitorjem bevacizumabom vs monoterapija INF alpha, ugotovljena jasna dobrobit rok, ki so vsebovale kombinacijo z VEGF inhibitorjem. AVOREN: med OS 23.3 vs 21.3 mesecev; CAGB 90206: med PFS 8.5 vs 5.2 meseca

Primer 1

- 75 letni moški – metastatski RCC leve ledvice z zasevki v pljučih
- Brez pridruženih obolenj
- Primarno zdravljenje: december 2000 - radikalna levostranska nefrektomija
- Histološki izvid: svetlocelični karcinom ledvice, zmerno diferenciran, nuklearni Gradus II, prisotna infiltracija v okolno maščevje in fascio Geroto - pT4 N0

Primer 1

- Rtg pc december 2000: difuzni pljučni zasevki obojestransko
- Rtg pc junij 2001: progres zasevkov (največji > 3cm)

- 4.7.2001 uvedeno sistemsko zdravljenje:
  - Vinblastin (4mg) iv v 14 dnevnih intervalih in INF alfa (3Mio IE) sc 3x tedensko
- Ob kontrolnih pregledih pomembnejših neželenih učinkov zdravljenja ni navajal
- 13.9.2001 prvi kontrolni RTG pc:
  - regres pljučnih zasevkov.
- 10.1.2002 ponoven kontrolni RTG pc:
  - nadaljni regres, le še en rezidualen zasevek velikosti 6 mm

Primer 1

- Junij 2002 kontrolni RTG pc:
  - stagnacija v primerjavi s preiskavo iz januarja 2002
- Junij 2002 - po enem letu neprekinjenega kombiniranega zdravljenja gospod z Vinblastinom zaključi (praktično popolna remisija), nadaljuje z INF alfa do decembra 2002
- Od decembra 2002 do decembra 2012 redno sledenje, v tem času ni prišlo do ponovitve bolezni.
- Nadaljno sledenje v ambulanti izbranega osebnega zdravnika

Primer 2

- 65 letna bolnica, brez pridruženih obolenj
- Primarno zdravljenje: oktober 1998 - razširjena levostranska nefrektomija s splenektomijo
- Histološko : lokalno napredovali svetlocelični karcinom ledvice z vraščanjem v lumbalne mišice in vranico - pT4N0
- Januar 2000: progres z zasevki v kolon descedens (grozeč ileus), retroperitonealne bezgavke in zasevki v pljučih
- Zdravljenje: operativno (januar 2000): resekcija zasevkov v področju črevesa in retroperitonealnih bezgavk.

Primer 2

- Junij 2000 - UZ trebuha: zasevek v podkožju levo ledveno, citološko verificiran kot zasevek svetloceličnega RCC
- Junij 2000 - RTG pc : številni pljučni zasevki 1 cm - 1.5 cm, največji zasevek pod l hilusom 4.5 cm
- 9.6.2000 uvedba kemo-imunoterapije :
  - Vinblastin (4mg) iv v 14 dnevnih intervalih in INF alfa (3Mio IE)sc 3x tedensko
- 14.8.2000 RTG pc ter UZ abdomna:
  - regres pljučnih zasevkov in stagnacija zasevka v trebušni steni,
- 9.10. 2000 RTG p.c.:
  - praktično popolna remisija v pljučih.

Primer 2

- 8.3.2001 UZ abdomna: popolna remisija mehkotkivne spremembe podkožju
- Neželeni učinki:
  - s paracetamolom dobro obvladljivi porasti tel T z mrzlico
  - intenzivirane bolečine lumbosakralno, - na podlagi slikovne diagnostike opredeljene kot degenerativne spremembe
  - občasna slabost
  - Julij 2001 – zaradi protrahirane levkopenije, hiponatremije (sum na SIADH) in splošnega slabega počutja sistemsko zdravljenje prekinjeno (konziliarno predvideno za 2 meseca)
  - September 2001 ponovna uvedba Vinblastina v polnem odmerku in IF alfa (3MIO IE) sc 2 x tedensko

Primer 2

- December 2001 ukinjen Vinblastin
- Maj 2002 zaključeno zdravljenje z IF alfa ← splošna utrujenost, izpadanje las, naveličanost
- Po zaključku zdravljenja pomembno izboljšanje splošnega počutja in razpoloženja

V 13-letnem obdobju rednega sledenj do ponovitve bolezni ni prišlo

Prikaz primera: imunoterapija razsejanega raka ledvice z interferon α-2a

Avtor: Andrej Žist, Ana Demšar
Mentor: dr. Breda Škrbinc, dr. med.

Izhodiščna obravnava

- 48-letni bolnik, po poklicu prodajalec
- V septembru 2005 hospitaliziran na kliniki Golnik zaradi dispneje, bolečine v prsnem košu in pešanja splošnega počutja
- Do sedaj zdrav, brez redne terapije
- Status: PS 100%, prekomerno hranjen, na levi nadlakti podkožna rezistenca, v ostalem v mejah normalnega

Izhodiščna obravnava

- LAB: L 9.0, Hb 147, **T 390**
  kreatinin, urea, Na, K, Cl, Ca norm.
  AF 2.34, GGT 1.7, AST, ALT, BIL, LDH norm.
  CRP 92
- Slikovne preiskave (CT glave, prsnega koša, trebuha)
  - Glava: brez posebnosti
  - Prsni koš: številne nodularne lezije po pljučih do 37mm, tri večje zgostitve po plevri 34mm, 34mm in 28mm; desno paratrahealno bezgavka 12mm; osteoliza 11. in 12. rebra desno
  - Trebuh: tumor desne ledvice 100x80mm, zasevek v levi nadledvičnici 68x85mm, 2 zasevka v trebušni slinavki, zasevek v 1. segment jeter

Izhodiščna obravnava

- Bronhoskopija: normalen izvid, pordela sluznica LB6a
- Scintigrafija okostja: kopičenja v 2. rebru levo, akromionu desno, L in D femurju, sternum
- Ekscizija rezistence na levi nadlakti
- Histologija
  - Ekscizija lezije na levi nadlakti: zasevek sarkomatoidnega karcinoma ledvice
  - Biopsija bronha: zasevek svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic

Uvedba imunoterapije

- Dg.: Primarno razsejan svetlocelični karcinom desne ledvice (s sarkomatoidno diferenciacijo?) z zasevki v pljučih, plevri, bezgavkah, kosteh, jetrih in trebušni slinavki
- Prognostična skupina po Motzerju: srednja (seštevek 1)
- 23.9.2005 uvedba terapije z interfenom α-2a (IFN α-2a)
  - 3 x tedensko
  - začeti $3x10^6$ IE, po 14 dneh dvig na $6x10^6$ IE, po 14 dneh dvig na $9x10^6$ IE

Ambulantna kontrola po 1 mesecu (+1m)

- 26/10/2005
  - Izboljšanje počutja, bolečin manj
  - Dihanje lažje
  - Ob aplikacijah blaga gripozna simptomatika obvladljiva s paracetamolom
  - Status: PS 100%
  - LAB: L 6.3, Hb 126, **T 436**
    kreatinin 138, urea 7.9, Na, K, Cl, Ca norm.
    AF 3.23, GGT 2.43, AST, ALT, BIL, LDH norm.
    CRP /
  - RTG p.c.: progres pljučnih zasevkov, pojav novih pljučnih zasevkov
  - Glede na dober klinični učinek bolnik nadaljuje terapijo z IFN α-2a

Kontrolne slikovne preiskave (+3m)

- 1/12/2005
  - prsni koš: difuzno številne metastaze do 10mm, največja plevralna metastaza 10mm, ostali dve skoraj popolno regredirali, manjše več niso vidne, bezgavka desno paratrahealno 12mm. V primerjavi s prejšnim CT-jem izrazit delni odg.
  - trebuh: delni regres primarnega tumorja in zasevka v L nadledvičnici. V pankreasu viden le še en zasevek 20mm, jetrni zasevek v 1. seg nespremenjen
  - Odličen delni odgovor (PR), terapijo z IFN α-2a nadaljuje

Ambulantni pregled (+6m)

- 29/3/2006
  - Odlično počutje, brez dispneje, hoja do 8km
  - Ob terapiji le blaga gripozna simptomatika, ki spremlja aplikacije
  - Status: PS 100%
  - LAB: L 4.0, Hb 152, T 229
    kreatinin, urea, Na, K, Cl, Ca norm.
    GGT 1.13, AF, AST, ALT, BIL, LDH norm.
    CRP /
  - CT prsnega koša 21/3/20065: popolen regres pljučnih zasevkov
  - Terapijo z IFN α-2a nadaljuje

Kontrolne slikovne preiskave (+9m)

- 28/6/2006
  - Prsni koš: v pljučih brez okroglih lezij.
  - trebuh: ostanek bolezni le v desni ledvici (tumor 50x36mm) in levi nadledvičnici (zasevek 44x43mm). V skeletu brez prepričljivih patoloških lezij.
  - Popolen odgovor v pljučih, dober delni odgovor v trebuhu.

Dodatno zdravljenje (+15m)

- December 2006
  - Pacient kljub dobremu odgovoru na terapijo vztraja po dodatni terapiji:
    - dvig odmerka interferona?
    - lokalna terapija tumorskih rezistenc?
  - Konzilij dodatno svetuje radiofrekvenčno ablacijo tumorja desne ledvice
  - 11/12/2006 RFA tumorja desne ledvice: poseg poteka brez zapletov

Hospitalizacija (+19m)

- April 2007
- Doživi parcialni epileptični napad, sicer brez nevrološki izpadov
- Slikovne preiskave:
  - CT glave: levo frontalno 22x26mm zasevek z obsežnim edemom
  - MRI glave: levo frontalno 16mm zasevek z obsežnim edemom
  - CT trebuha: tumor desne ledvice večji 60x36mm, zasevek leve nadledvičnice v stagnaciji, prikazani deli pljuč brez zasevkov
- Prekinitev terapije z IFN, kirurško zdravljenje solitarnega zasevka v CŽS

Nadaljno zdravljenje

Datum	Red	Tarčna terapija	Dodatna terapija	Dosežen odgovor	Trajanje odgovora
05/2007 – 01/2008	2.	sorafenib	/	SD	9 mesecev
01/2008 – 10/2009	3.	sunitinib	embolizacija primarnega tumorja; desnostranska nefrektomija	PR	21 mesecev
10/2009 – 08/2010	/	/	metastazektomija solit. zasevka v CŽS; paliativno obsevanje CŽS	/	/
08/2010 – 11/2010	4.	everolimus	/	PD	3 mesece
11/2010	/	/	paliativni nevrokiruški poseg	/	/

Povzetek

- 48 letni bolnik s primarno razsejanim rakom ledvice z visokim tumorskim bremenom
- Ob imunoterapiji z IFN α-2a odličen odgovor (CR v pljučih, PR v trebuhu)
- Obvladljiva (minimalna) toksičnost zdravljenja
- Terapija kot premostitev do novejših metod zdravljenja (TKI)

Predstavitev primera bolnika z limfoproliferativno boleznijo

Lučka Boltežar, dr.med.
Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.
Prof. dr. Samo Zver, dr.med.
Onkološki inštitut Ljubljana
Hematološki oddelek UKC LJ

D.M., rojen 22.5.1987

- 23.8.2009 prvič pregledovan na OI – en mesec suh kašelj, povečane bezgavke na vratu levo, zanika hujšanje, nočno potenje in povišano temperaturo
- 20.8.2009 tankoigelna punkcija bezgavke – sum na Hodgkinov limfom
- Status: povečane bezgavke levo na vratu, levo supraklavikularno, desno supraklavikularno
- Diagnostika: LAB, RTG pc, RTG obnosnih votlin, UZ trebuha, ekstirpacija bezgavke supraklavikularno levo, punkcija ter biopsija kostnega mozga, PET/CT

Novoodkrita bolezen

- Histološka diagnoza: **Hodgkinov limfom**, tip nodularne skleroze, sincicijska varianta, CD30+, CD20-, EBV negativen (biopsija bezgavke)
- Stadij: **II.3.B.X** (tik pred uvedbo zdravljenja nočno potenje); lokalizacije na vratu v regiji IV in V desno, v zgornjem in sprednjem mediastinumu, v obeh pljučnih hilusih, ob subklavijskem žilju levo, v bezgavki v višini aortnega loka zadaj, bezgavkah pod desnim glavnim bronhom, v bezgavkah obojestransko parasternalno, v medrebrju med 2. in 3. rebrom desno spredaj

Prvo zdravljenje

- **4 ciklusi ABVD** (doksorubicin, vinblastin, dakarbazin, bleomicin) do februarja 2010; med ciklusi nevtropenije, ki niso potrebovale hospitalizacije;
- Učinek prve kemoterapije: delni odgovor (**PR**) na vseh lokalizacijah
- Prvo zdravljenje zaključil z **obsevanjem prizadetih regij s TD 30,6 Gy** do druge polovice marca 2010; med obsevanjem blage težave s požiranjem
- Učinek prvega zdravljenja: D traheobronhialno dodatno zmanjšanje bezgavk, sicer ostaja enako kot pred RT - **PR**

Prva ponovitev

- Septembra 2010 - slabih 6 mesecev po zaključenem prvem zdravljenju histološko potrjena prva ponovitev **enakega tipa limfoma** z lokalizacijami ponovitve (PET/CT, punkcija in biopsija kostnega mozga): ob subklavijskem žilju desno in v desni aksili, v zadebeljeni plevri desno spredaj, infiltrat sega v mišice torakalne stene od 2. do 4. rebra desno spredaj, v bezgavki desno SCL, paratrahealno levo in desno, v zgornjem mediastinumu levo, v sprednjem mediastinumu, v levem hilusu, morda desnem hilusu

Drugo zdravljenje

- Uvedena kemoterapija II. reda: **nemška shema** – 2x DHAP, visokodozni Ciklofosfamid, visokodozni MTX in Etopozid (po prvem ciklusu citofereza -15x10^6/kg telesne teže CD34 celic)
- Decembra 2010 febrilna nevtropenija ter krvavitev ob trombocitopeniji – tazocin+vankomicin
- Učinek konvencionalne kemoterapije II.reda: **PR**

Drugo zdravljenje

- 5.1.2011 opravljena **avtologna transplantacija krvotvornih matičnih celic** po kondicioniranju z **BEAM**
- Februarja 2011 hospitaliziran na OI zaradi dražečega kašlja in febrilnega stanja – glede na CT toraksa in bronhoskopijo: vnetno-reaktivni proces, brez izoliranih kužnin, stagnacija limfomskih bezgavk v mediastinumu, desni aksili in desno hilarno
- Aprila 2011 glede na PET/CT v primerjavi s septembrom 2010 manj infiltratov, ki imajo nižjo intenziteto kopičenja – **PR** na vseh lokalizacijah prve ponovitve, **ostaja vitalna maligna bolezen**

Tretje zdravljenje

- konzultacija s hematologom – svetuje tipizacijo sorodnikov za mieloablativno alogenično transplantacijo - 18.4.2011 brat potrjen kot ustrezni dajalec
- Maja 2011 uvedena terapija III. reda **CHLVPP** (klorambucil, vinblastin, prokarbazin, kortikosteroid) prejel **3 cikluse**
- Kontrolni CT 12.8.2011 – dobra **PR**
- Avgusta 2011 hospitaliziran na Infekcijski kliniki zaradi herpes zostra, i.v. terapija, začasno odložena Tx

Tretje zdravljenje

- 31.8.2011 uspešna **alogenična transplantacija krvotvornih matičnih celic**, kondicioniran z mieloablativno terapijo **fludarabinom in melfalanom**, na imunosupresiji (ciklosporin, mikofenolat mofetil)
- Glede na kontrolni PET/CT po Tx 21.11.2011: bezgavka v desnem pljučnem hilusu, pod karino traheje, v pljučnem parenhimu pred levim pljučnim hilusom ter bezgavka v desni aksili → **PR** → limfomski konzilij→ obsevanje lokalizacij opisanih s PET/CT

Tretje zdravljenje

- **Reiradiacija** s **30,6 Gy** – na mesta kopičenja po PET/CT → problem maksimalna tolerančna doza pljučnega parenhima (nevarnost restrikcijske bolezni pljuč) in požiralnika (nevarnost striktur požiralnika)
- Spirometrija → v grobem v mejah normale
- Med obsevanjem ugotovljena latentna hipotiroza, uveden Euthyrox 50 mcg
- Zaključil obsevanje 13.1.2012

Kontrola pri hematologu

- Februar 2012 – patološki jetrni testi, napravljena biopsija jeter, postavljen sum na GVHD → izključen GVHD, hemokromatoza, Wilsonova bolezen, avtoimunski hepatitis, zaključeno kot medikamentozni hepatitis po Exjade; ukinjen ciklosporin
- Opaža izpuščaje po dlaneh, rdečkaste, srbeče. Pri hematologu sum na kožno obliko GVHD → histologija biopsije kože to potrdi, ponovno uvedena imunosupresija (ciklosporin)

Sum na progres

- 28.3.2012 (7 mesecev po alogenični Tx) na PET/CT ugotovljena nova kopičenja v tretjem in četrtem desnem rebru spredaj, parenhimske zgostitve v levem zgornjem režnju, v levem hilusu, nodularna sprememba desno apikalno spredaj, drobna bezgavka na vratu desno v regiji IV oziroma desno supraklavikularno → UZ vodena punkcija bezgavke: brez jasnih tumorskih celic

Progres po tretjem zdravljenju

- Maja 2015 histološko verificiran progres (bronhoskopija) z infiltracijo stene bronha s **Hodgkinovim limfomom, močno CD30 pozitivnim**, 4.5.2012 kontrolni PET/CT: intenzivnejša in obsežnejša kopičenja
- kljub ciklosporinu še vedno kožne spremembe; suh dražeč kašelj, težje požira; jetrni testi se izboljšujejo, funkcija ščitnice stabilna

Progres po tretjem zdravljenju

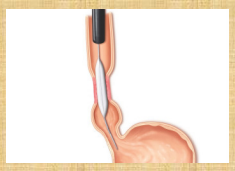
- premeščen po bronhoskopiji na OI oslabel, ne more več požirati, shujšal 10 kg (TT 54 kg, TV 179 cm), luščeč rdečkast izpuščaj nad ravnjo kože po obrazu in trupu, ki se zliva v plake → za gastroskopijo in parenteralno prehrano
- GSK: soor požiralnika, refluksni ezofagitis, antralni gastritis
- → pri bolniku indiciramo zdravljenje z brentuksimab vedotinom (še ni dostopen v SLO, odobreno zdravljenje po prošnji)

Četrto zdravljenje - Brentuksimab vedotin

- 2.7.2012 začne z **brentuksimab vedotinom**
- Nevrolog zaradi disfagije indicira RTG s kontrastom: zožitev lumna za polovico v srednji tretjini požiralnika - pritisk od zunaj ali postobsevalne spremembe - 23.7. 2012 prvo bužiranje požiralnika pri torakalnem kirurgu
- Do februarja 2013 **11 aplikacij** brentuksimaba
- Občasno mravljinčenje v dlaneh in stopalih (+/-)
- 11.9.2012 (po 5. brentuksimabu) CT toraksa: **CR** v pljučih, **PR** v D hilusu, mediastinumu, na vratu D

Četrto zdravljenje - Brentuksimab vedotin

- Spremembe kože so počasi regredirale – kontrola pri hematologu: stabilni GVHD, novembra 2012 ukinejo imunosupresijo
- Vsake tri tedne potreboval bužiranje požiralnika, vmes imel vstavljen biorazgradljiv stent



Progres med brentuksimabom

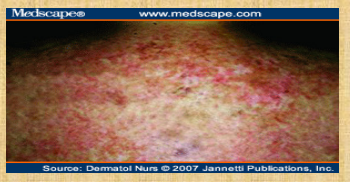
- 15.2.2013 CT toraksa: bezgavka na vratu desno v regiji IV, v zgornjem mediastinumu drobne bezgavke, 3 nodularne spremembe v pljučih in 2 nodularni zadebelitve plevre - sumljivo za progres ob brentuximabu → citološka punkcija bezgavke desno supraklavikularno - **sumljivo za HL**
- Za peto zdravljenje (konvencionalno kemoterapijo IV. reda GemOx) se ne odločimo, ker je s strani progresa HL asimptomatski in zdravljenje odklanja

Nadaljnji progres

- Februarja 2013 ponovno razgradljiv stent v požiralnik, avgusta 2013 - razgradila se je opornica, torakalni kirurg: ni več kandidat za opornico, temveč le za bužiranja. Z gastrostomo se ne strinja. Ponovno shujšal, ima 48 kg; ima kožno razjedo zgoraj na hrbtu, ki ga boli, premera 1,5 cm
- 6.9.2013 PET/CT - **progres** bolezni, nova lokalizacija D na vratu, v L in D spodnjem režnju, v 2. rebru D, ostale lokalizacije iste kot aprila z nižjo intenziteto kopičenja
- Ves čas pokašljuje z rumenim sputumom, povečane bezgavke se mu zdijo iste, ves čas potrebuje redna bužiranja požiralnika

Kontrole

- 7.10.2013 predčasen pregled – počila mu je koža nad VAP, odstranitev VAP.
- Še vedno redna bužiranja/3 tedne
- Kontrola februarja 2014 – velika razjeda na koži velikosti 12x12cm, ki ga boli. Dermatolog → antiseptik in silikonska pena na razjede, za srbenje – Atarax



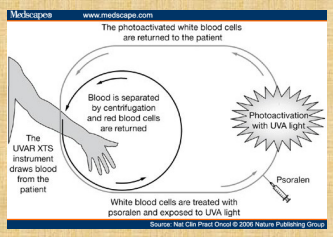
https://www.google.si/search?q=graft+versus+host+disease+skin&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAcQ_AUoAWoVChMIh7usqeTvyAIVxCkPCh1iBgzf&biw=1310&bih=831#imgrc=ggauxAbRYU9-UM%3A

Kontrole

- Zaradi stenoz požiralnika smo uvedli terapijo z Medrolom 40 mg iv, nato 24 mg po in zniževanje odmerkov → bužiranje na 5 tednov. Predstavimo možnost ekstrakorporealne fotofereze, za katero pa se ne odloči.
- Prihaja na preveze, brisi ran, občasni izolati stafilokokov, občasne antibiotične terapije.

Ekstrakorporealna fotofereza

- Hematolog: generaliziran kožni GVHD z dodatno prizadetostjo sluznic (rane na jeziku), predvsem požiralnika s strikturami. Predlaga ekstrakorporealno fotoferezo. Mnenje: **na račun aktivnega GVHD progres Hodgkinovega limfoma zamejen**



https://www.google.si/search?q=graft+versus+host+disease+skin&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAcQ_AUoAWoVChMIh7usqeTvyAIVxCkPCh1iBgzf&biw=1310&bih=831#tbm=isch&q=extracorporeal+photopheresis&imgrc=8wmQlNYrRjvyOM%3A

Ekstrakorporealna fotofereza

- Od julija 2014 fotofereze: sprva na 14 dni, nato na 1 teden, nato dvakrat tedensko (kožne spremembe se ne izboljšujejo), hematologi želijo uvesti imunosupresijo, a ob tem nevarnost progresa limfoma
- Bužiranja požiralnika enkrat mesečno
- Kontrola 1.10.2014 - stanje kože se mu zdi boljše, PET/CT ni zmogel opraviti (ne more ležati na hrbtu), jemlje Medrol 8 mg vsak 2. dan

Zadnje kontrole

- 9.12.2014 PET/CT: **progres** glede na september 2013 v zgornjem abdomnu, v mediastinumu, torakalni steni, v L in D zgornjem pljučnem režnju, v skeletu-L2, 2. in 3. rebro spredaj
- Ponovno svetovana konvencionalna kemoterapija IV. reda, za katero se ne odloči
- Od januarja 2015 ponovno na ciklosporinu, redne kontrole pri hematologu

Zadnje kontrole

- Zadnja kontrola na OI 8.5.2015: še fotofereze dvakrat tedensko, anemija → Aranesp, bužiranja na 6 tednov, koža: razjede na hrbtu, na prsnem košu spredaj velikosti 7x7cm, hude hiperpigmentacije na mestu zaceljenih razjed
- Zadnja kontrola pri hematologu 20.10.2015: razjede na koži zaceljene, še na ciklosporinu, fizična kondicija boljša, lažje požira, ukinejo Aranesp (Hb 139 g/l), ECP vsakih 14 dni, bužiranja vsaka 2 meseca

Nove možnosti?

- Nivolumab → protitelo proti PD-1; trenutno študija NCT01592370 (faza I), objective response 87% (razlika prej ASCT ali brentuksimab), 17% CR, 70% PR
- Pembrolizumab → protitelo proti PD-1; trenutno KEYNOTE-013 (faza I), 15 bolnikov, RR 53%, 33% PR, 20% CR)

Predstavitev primera zdravljenja limfoproliferativnega obolenja z imunoterapijo

Urška Rugelj, dr.med.
SB Celje
Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.
Onkološki inštitut Ljubljana

DIO 21.11.2015

Bolnik

- 71 letni bolnik (l.1944)
- Ob KLO zaradi analgetične nefropatije sprva na HD
- L. 1992 opravljena kadaverska transplantacija leve ledvice,
- Imunosupresivna terapija z medrolom in sandimunom
- Obravnavan na OI od l. 1997

1997

- Bolnik prvič pregledan na onkološkem inštitutu zaradi limfoma v zg. lobusu desnih pljuč, ki naj bi se pojavila po transplantaciji ledvice
- Anamnestično bolnik sicer pove, da so senco na pljučih ugotovili že ob pojavu ledvične bolezni, zaradi česar je bil že l. 1991 obravnavan na Golniku
- V statusu ni zunanjih znakov limfoproliferativne bolezni
- Laboratorijski izvidi:
  - hemogram v mejah normale, v DKS NG 81%, limfociti 16%, monociti 2%
  - BKE: kreatinin 99 umol/l, urati 437 umol/l, Ca 2,7mmol/l,
  - serološke preiskave: EBV: EBNA-IgG poz., CMV IgG poz. 1:13000, toksoplasmoza: IgG poz., hepatitisi: HepA IgG poz., HepB in HepC neg.
- RTG p.c.: v zgornjem lobusu desno vidna dokaj gosta, vendar nepravilno omejena tumorozna formacija, ki se nahaja pretežno v apikoposteriornem delu. V zgornjem mediastinumu, pretežno desno traheobronhialno so vidne tudi povečane bezgavke.

- UZ trebuha: kronično spremenjeni ledvici z vidno transplantirano ledvico, ostalo v mejah normalnega
- Aspiracija kostnega mozga: blage reaktivne spremembe v negranulocitni vrsti
- Histološki izvid sprememb na pljučih: histološka in imunohistološka slika govori v prid nizkomalignemu limfomu B, ni možno izključiti zgolj vnetne narave
- Biopsija kostnega mozga: brez limfomskih infiltratov

S preiskavami ne potrdimo razširjene posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni → nadaljne kontrole pri pulmologinji dr. Skralovnik

2003

- Lečeča pulmologinja ponovno napoti bolnika v limfomsko ambulanto zaradi progresa posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni pljuč po ukinitvi glukokortikoidov, sedaj le na terapiji s sandimun 50mg+75mg
- Bolnik ponovno opravi zamejitvene preiskave, edina ugotovljena lokalizacija bolezni so pljuča
  - histološki izvid: pretežno drobnocelični infiltrat, sumljivo za B celični limfom, najverjetneje tipa MALT
- Bolnik asimptomatski, brez B simptomov
- V statusu tipni 2 bezgavki na vratu, ki pa glede na citološko preiskavo nista maligni
- Lab: brez bistvenih odstopov z izjemo povišanih dušičnih retentov in GGT
- UZ trebuha: vidna le formacija ob pankreasu, za katero se izkaže, da je najverjetneje žilna anevrizma
- RTG o.v.: zadebeljen maksilarni sinus- zaradi deviacije nosnega pretina

- zaradi strahu pred hemodializami je bolnik odklonilen do kemoterapevtskega zdravljenja
- limfomski konzilij indicira obsevanje pljuč
- bolnik opravi obsevanje desnega toraksa (15Gy) in nato infiltrata v desnih pljučih v skupni dozi do 30 Gy
- po zdravljenju dosežen regres bolezni

Bolnik dalje opravlja redne kontrole v limfomski ambulanti

2006 – prvi recidiv

- Bolnik pride na predčasno kontrolo, ker si je konec decembra zatipal oteklino glandule parotis levo. Ob tem drugih težav ni navajal, B simptome je zanikal
  - Prve citološke punkcije malignih celic niso pokazale
  - Aspiracijska biopsija iz treh mest: infiltracija z malignimi celicami ne-Hodgkinovega limfoma, B celičnega
  - Drugje brez znakov progresa
- V marcu 2006 opravil lokalno obsevanje z elektroni (TD 31Gy)
- Klinično dober odgovor, sprememba je netipna
- Nato ponovno indicirana klinična spremljava

2013 – sum na drugi recidiv

- Na rednem kontrolnem pregledu v marcu 2013 RTG p.c. pokaže homogen infiltrat desno apikalno, ki je v počasnem progresu glede na predhodne posnetke in nove noduse v levih pljučih
  - bolnik je sicer v februarju preboleval pljučnico
  - Novih simptomov ne navaja
- Status in laboratorijske preiskave niso sumljivi za progres bolezni
- V aprilu opravi še CT, kjer je infiltrat apikalno še večji, vidna sta tudi novonastala infiltrata levo
- Glede na možno precejšno okvaru pljuč v primeru ponovne RT, konzilij sklene, da bo bolnik ponovno opravil kontrolni CT
- Kontrolni CT brez dinamike, zato zdravljenje in invazivna diagnostika še nista indicirana, bolnik ostaja na klinični spremljavi

2014 - progres

- Tekom rednih kontrol beležimo napredujoč upad števila trombocitov – vrednost 2.6.2014: 29 x 10/9 /l
  - Bolnik ob tem brez znakov krvavitev, s strani limfoma je asimptomatski
- Dodatno kontroliramo serumske nivoje folatov in B12, ki niso znižani
- V krvi dokažemo z direktnim in indirektnim testom prisotnost trombocitnih protiteles
- Opravljen RTG p.c. pokaže počasen progres že znanih limfomskih sprememb nad pljuči glede na posnetke iz l. 2013, novih sprememb pa ne opisuje
- UZ trebuha ne pokaže sprememb sumljivih za progres

Zdravljenje avtoimune trombocitopenije (in limfoma)

- Predlagano zdravljenje prvega izbora pri našem bolniku: metilprednisolon 1mg/kgTT
  - po mnenju nefrologa bi bolnik ob terapiji z medrolom potreboval dodatno antibiotično in antimikotično zaščito ter zaščito pred osteoporozo, drugih zadržkov ni
- Alternativna možnost: monoterapija z rituximabom
  - Neregistrirana indikacija!
  - Manj toksična od visokih doz metilprednisolona
  - Ob sumu na progres sprememb v pljučih terapija izbora
- Bolnik je junija 2014 pričel s prvim krogom zdravljenja z rituximabom, prejel je 4 cikluse v tedenskih razmikih
  - Vrednost trombocitov že po prvi aplikaciji naraste na 142
- Po končanem 4. ciklusu bolnik opravi RTG p.c. za oceno infiltratov nad pljuči, kjer so spremembe nad pljuči v regresiji
  - glede na tip limfoma bolnik nadaljuje z vzdrževalnim zdravljenjem z rituximabom na 8 tednov

Zadnja kontrola

- Bolnik je zadnjo kontrolo opravil 6.10.2015, kjer je prejel 8 aplikacijo vzdrževalnega rituximaba
- Zdravljenje prenaša brez težav
- Vrednost Tr 236
- Spremembe nad pljuči so v stagnaciji
- Brez znakov progresa osnovne bolezni

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni

- Nastanejo kot posledica imunosupresijske terapije
- Večina povezana z okužbo z EBV
- Štiri podskupine glede na WHO klasifikacijo:
  - Plazmatska hiperplazija in infekcijski mononukleozi podobna PTLB
  - Polimorfna PTLB
  - Monomorfna PTLB
  - Klasičnemu Hodgkinovem limfomu podobna PTLB
- Zdravljenje:
  - Zmanjšanje imunosupresije
  - Immunoterapija z rituximabom
  - Kemoterapija
  - Obsevanje
  - Kombinacija

Prikaz bolnika z razsejanim rakom pljuč na imunoterapiji

Dušan Mangaroski, dr. med.
Jana Pahole Goličnik, dr. med.
Mag. Mojca Unk, dr. med.

11. DIO
Onkološki inštitut v Ljubljani
20. – 21.11.2015

Prikaz primera

- Bolnik, 66 let
- Dosedanje bolezni: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, periferna okluzivna arterijska bolezen (st. po vstavitvi stenta v ACI desno (2013)), ishemična bolezen srca (st. po stentiranju (2011) in restentiranju RCA (2012))

- 2013 ob predoperativni pripravi za stent na rtg pc ugotovljena lezija v levem zgornjem pljučnem
- Diagnostika: karcinom levega zgornjega pljučnega režnja (LZPR)

21.2.2013 - KO za torakalno KRG:
leva zgornja lobektomija

Patohistološki izvid: velikocelični karcinom (30 x 20 mm), imunofenotipizacija tumorskih celic (TTF 1 -; p63 -; CD56 -), negativni nevroendokrini označevalci. Status bezgavk (subaortne 0/8, hilusne 0/2 in interlobarne 0/2)
EGFR neg

Dokončni patološki stadij: pT1bN0M0 – stadij IA ≫ spremljanje pri operaterju

Prikaz premera

- Februar 2014 – redni kontrolni pregled na KO za torakalno KRG: RTG p.c. – ovalna sprememba v predelu preostanka pljučnega krila levo.

  - CT prsnega koša(25.2/2014): zgostitev sumljiva za nov primarni pljučni tumor levega spodnjega pljučnega režnja (LSpPR), velikosti 2,5 x 3 cm, sumljivo za vraščanje v visceralno plevro. Brez znakov metastatske bolezni v prsnem košu.

  - CT trebuha: Sumljivo za metastazi v jetrih.

  - PET/CT (12.3/2014): primarni pljučni tumor v apikalnem delu levega spodnjega pljučnega režnja z oddaljenim zasevkom v levem jetrnem režnju.

- Dobro splošno počutje, pojav dispneje ob zmernem naporu, PS po WHO 1, klinični status brez večjih posebnosti.
- Laboratorijski izvidi v mejah normalnega; S-CEA 5.8 (↑); S- NSE 20.2 (↑); S- Cyfra 21-1 2.6;
- Redna terapija: Aspirin protect 100 mg, Plavix 75 mg, Nebilet 5 mg zj, Tertensif SR 1tbl. zj, Bioprexanil 2x5 mg, Preductal MR 2x1 tbl., Sinvacor 40 mg zv., NTG p.p. ob stenokardiji

Prikaz primera

- 16.4/2014: sprejem in potek nadaljne obravnave na OI

  - Rtg p.c.: Tu formacija v projekciji LZPR, velikosti 62 x 32 mm (predhodno 2,5 x 3cm na CT)
  - CT glave: ni znakov za razsoj osnovne bolezni.
  - Citološki pregled punktata lezije v levem jetrnem režnju pridobljene z UZ vodeno aspiracijsko biopsijo (17.4.2014): metastaza slabo diferenciranega velikoceličnega karcinoma (ALK -)
  - Naknadno iz operativnega vzorca: PD-L1 +

- Plan: hitra rast bolezni v jetrih (povečanje za več kot polovico v 2 mesecih)- sistemska terapija KT na osnovi platine s pemetreksedom, ni časa za čakanje na začetek študije BIRCH
- 2 ciklusa KT I. reda v sestavi Pemetrexed, Karboplatin, več kašlja, porast LDH in yGT
- Slikovne preiskave za oceno učinka zdravljenja po 2.ciklusih

Prikaz primera

- Junij 2014: RTG p.c.: Tu formacija se je povečala na 6,6 x 3,9 cm (prej 6,2 x 3,2 cm)

  UZ abdomna: 5 zasevkov v jetrih, največja je merila 3,5 cm – progres od zadnje kontrole.

- Plan: študijsko zdravljenje v sklopu študije BIRCH

BIRCH

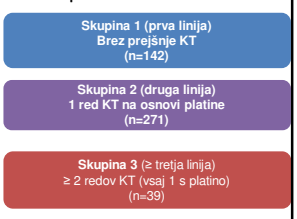
Multicentrična, odprta, faza 2, neslepa, z eno roko študija

•Varnost in učinkovitost atezolizumaba pri bolnikih z lokalno razširjenim ali metastatskim NSCLC, kjer je izražen PD-L1

•Določanje PD-L1 na tumorskih celicah (TC) in imunskih celicah v tumorju (IC) z IHC

•Kot prvo zdravljenje ali po predhodni KT s platino

- Primarni cilj: delež odgovorov (ORR)
- Sekundarni cilj: trajanje odgovora (DOR), čas do progresa bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS)



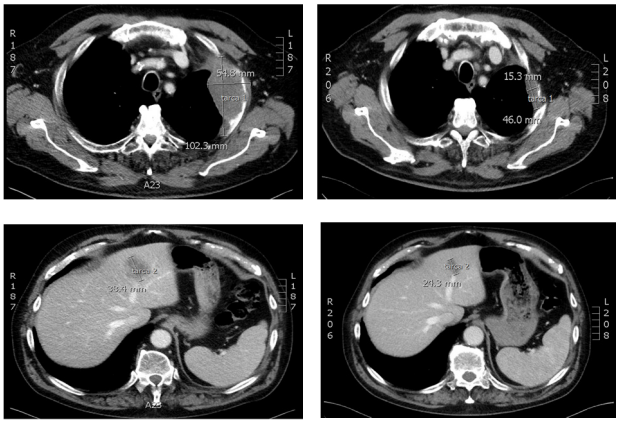
Besse et al. Ann Oncol 2015; 26 (suppl 6): abstr 16LBA

Prikaz primera

- Junij 2014 – avgust 2014: štiri aplikacije anti PD-L1 (atezolizumab) zdravila (že po 1. aplikaciji klinično pomembno zmanjšanje napadov kašlja, manj bolečin v levem hemitoraksu ter prenehanje hemoptiz; mukozitis II. stopnje po drugi in tretji aplikaciji)

- 15.9.2014: CT prsnega koša in trebuha: regres tumorske formacije v pljučih, regres zasevkov v jetrih, stagnacija bolezni v abdominalnih bezgavkah ter kosteh.

20.6.2014 15.9.2014



Prikaz primera

- Januar 2015: po 10 aplikacijah porast vrednosti kreatinina v kontrolnih lab. izvidih (razlog: kontrast?, statin in rabdomioliza?..)

  začasno prekinjeno anti PD-L1 zdravljenje

- kontrolni CT prsnega koša in trebuha januar 2015: stagnacija tumorskih sprememb v pljučih in zasevkov v jetrih, še vedno regres glede na izhodiščne CT preiskave, stagnacija zasevkov v bezgavkah trebuha ter v kosteh.

- Februar 2015 : dobro splošno počutje, blage bolečine v stegnih, brez večjih posebnosti v kliničnem statusu, v laboratorijskih izvidih nadaljnje višanje vrednosti kreatinina in encimov skeletno-mišičnega razpada
  - Avtoimuno? S statini povzročena avtoimuna miopatija? Toksična miopatija? Paraneoplastično?....

- Februar 2015: anamnestično in klinično brez večjih posebnosti, v lab. povišana vrednost TSH ob znižanih vrednosti ščitničnih hormonov

  pregled pri tirologu: kronični limfocitni tiroiditis, uvedeno nadomestno zdravljenje z Euthyrox

Prikaz primera

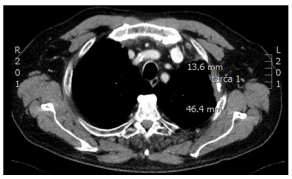
- Marec 2015 – CT prsnega koša in trebuha (8 tednov po zadnji aplikaciji): stagnacija tumorskih sprememb v pljučih in jetrih, še vedno regres glede na izhodiščne CT preiskave, stagnacija zasevkov v bezgavkah trebuha in kosteh.
- April 2015 (3 mesece po zadnji, 10. aplikaciji): anamnestično in klinično brez večjih posebnosti, v laboratorijskih izvidih normalizacija vrednosti encimov mišično-skeletnega razpada, prav tako tudi izrazito izboljšanje vrednosti ščitničnih hormonov.

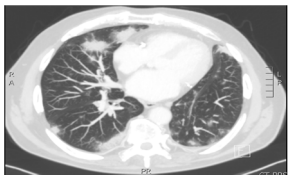
  Nadaljuje z anti PD-L1 študijskim zdravilom.
- Do septembra 2015 (16 mesecev- skupno 18 aplikacij):

  med zdravljenjem klinično brez večjih težav
  blaga utrujenost ob zmernem naporu
  PS po WHO 1
  razen rabdomiolize z ledvičnim popuščanjem, kot posledica tiroiditisa, v lab. izvidih brez večjih odstopanj od referenčnih vrednosti.
- Kontrolne CT preiskave v vmesnem času niso pokazale napredovanja bolezni. Dosežen je bil delni odgovor po RECIST kriterijih, ki vztraja

Prikaz primera

- Oktober 2015 (CT prsnega koša): na novo nastale spremembe v pljučih., drugod delni odgovor, ki vztraja





- 14.10/2015: Pulmološki konzilij: napredovanje bolezni ni jasno potrjeno, prekinitev zdravljenja zaradi dodatne diagnostike (sum na pnevmonitis)

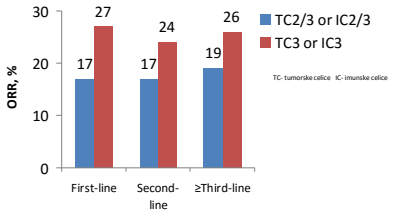
Prikaz primera

- Oktober 2015 kontrolni pregled: anamnestično brez večjih posebnosti, PS po WHO 0, v kliničnem statusu slišni inspiratorni poki nad bazalnimi predeli pljuč. V laboratorijskih izvidih brez večjih odstopanj od normale, nizki vnetni kazalci.
- Zaradi suma na pneumonitis ob zdravljenju z atezolizumabom je bil napoten na Univerzitetno kliniko Golnik za dodatno diagnostiko.
- Histološka verifikacija sprememb na pljučih (TBB): organizirajoča pljučnica

BIRCH- prvi rezultati

Ključni rezultati

- Večina odgovorov traja (dolgotrajni odgovor)
- Srednje trajanje odgovora (DOR) je bilo 7 mesecev za 3. ali višji red; za 1. oz. 2. red srednje trajanje odgovora ni bilo doseženo, kot tudi ne pri skupini TC3 ali IC3



Besse et al. Ann Oncol 2015; 26 (suppl 6): abstr 16LBA

BIRCH- prvi rezultati

- **Zaključki:**
  - Pri PD-L1 izbranih bolnikih z napredovalim NSCLC, je atezolizumab v monoterapiji pokazal klinično pomembno učinkovitost, čeprav je čas opazovanja prekratek.
  - Varnostni profil atezolizumaba je bil v skladu s pričakovano toksičnostjo.
  - Večja PD-L1 izraženost na IC in TC je bila povezana z višjim deležem odgovorov; potrebne so nadaljnje prospektivne študije za izbiro bolnikov z NSCLC, ki bi lahko imeli korist od zdravljenja z atezolizumabom

Besse et al. Ann Oncol 2015; 26 (suppl 6): abstr 16LBA

IMUNOTERAPIJA PRI OKULARNEM MELANOMU

Klinični primer

NEŽKA HRIBERNIK, DR. MED.
ASIST. DR. MARTINA REBERŠEK, DR.MED.
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA, 21.NOVEMBER 2015

Bolnica KM, l. 1950

Junija 2001 operirana zaradi melanoma levega očesa
- Narejena enokulacija
- Pridružene bolezni: sarkoidoza, brez redne terapije
- Bivša kadilka

Sledenje z RTG p/c in UZ abdomna

Septembra 2007:
- UZ abdomna: opisovana okrogla lezija v jetrih
- CT abdomna: 4 lezije v jetrih
- Citološka punkcija jetrne lezije: metastaza melanoma
- RTG p/c: skupek povečanih in kalcinirani bezgavk, kronična granulomatoza, brez jasnih znakov za metastaze

Zdravljenje na OI Lj (I.)

18.12.2007: prvi pregled na OI
- Brez simptomov bolezni, S-100 0.02, LDH 2.07
- **Uvedena sistemske terapije (ST) I. reda: dakarbazin**

10.3.2008: po 4 ciklusih DTIC UZ abd: regres jetrnih meta

12.5.2008: po 7 ciklusih DTIC CT abd: stagnacija jetrnih meta

31.7.2008: po 12 ciklusih DTIC: stagnacija jetrnih meta
- Dokumentacija predstavljena na konziliju: neoperabilno, sledenje

25.3.2009: glede na UZ abd: progres v jetrih (po prostem intervalu [PI] 8 mes)
- **Uvedena ST II. reda: karbo/pakli** (utrujenost,mialgija, alopecija)

13.7.2009: po 4 ciklusih karbo/pakli UZ abd: regres jetrnih meta

18.12.2009: po 8 ciklusih karbo/pakli UZ abd: stagnacija jetrnih meta

Zdravljenje na OI Lj (II.)

5.10.2010: na kontroli, UZ abd: progres jetrnih meta s pojavom dveh novih (po PI 10 mes), S-100 0.032, LDH 2.21
Uvedba ST III. reda CCV (utrujenost)

24.1.2011: po 4 ciklusih CCV UZ abd: stagnacija jetrnih meta

28.2.2011: prejme zadnji 6. ciklus CCV, sledenje

10.5.2011: CT abd: stagnacija jetrnih meta

21.1.2014: UZ abd: počasen progres jetrnih meta (po PI 33 mes):

Opravila PET/CT: progres v jetrih (pojav dveh novih meta v 1. in 8. segmentu jeter), S-100 0.04, LDH 2.57, brez simptomov bolezni

Uvedba ST IV. reda – imunoterapija z ipilimumabom (+ budezonid, loratadin)

Zdravljenje na OI Lj (III.)

2.4.-8.4.2014: hospitalizacija na OIL po 3. ciklusu ipilimumaba zaradi splošne oslabelosti, **hepatopatije st. III** (AST 6.82, ALT 6.47), febrilnega stanja, suhega kašlja
Uvedena empirična antibiotična terapija ter sistemski glukokortikoid (odmerek: 1 mg/kg/TT, i.v.)
→ jetrni testi v upadu, od odpustu AST 2.27, ALT 4.20
Za domov metilprednizolon v padajočih odmerkih

14.4.2014: zadnja 4. aplikacija ipilimumaba, takrat AST 0.59, ALT 1.58

30.6.2014: PET/CT pokaže stagnacijo, S-100 0.045, LDH 2.84, sledenje

14.9.2015: brez kliničnih znakov progresa, v lab mejno zvišan S-100 0.107 (normalno < 0.105), LDH 4.00, dodatna slikovna diagnostika

5.10.2015: glede na PET/CT stagnacija, v lab mejno zvišan LDH 4.39, S-100 0.06

Molekularna diagnostika pri MM

BRAF V600E/K mutacija – 50%, mlajši, slabša prognoza, ob prisotnosti mutacije možno zdravljenje z BRAF inhibitorji (vemurafenib – EAP program v SVN od leta 2011)

NRAS mutacija – 15-20%, slabša prognoza

c-KIT mutacija – 10%, akralni, mukozni, lentigo maligna

GNAQ/GNA11 onkogena mutacija – povezana z okularnim melanomom (≥ 80%), zaenkrat še ni razvitega tarčnega zdravljena, za raziskovalne namene

Bolnica KM:
- primarni preparat očesa in preparat jetrne aspiracijske punkcije iz leta 2007 nista več na voljo (preparat aspiracijske biopsije se hrani le 7 dni)
- BRAF mutacija ni značilna za okularni melanom

IMUNOTERAPIJA
IPILIMUMAB - anti-CTLA-4

Mab proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu Odmerjanje: 3mg/kg tt/3 tedne, 4 aplikacije, nato evalvuacija po 3 mesecih

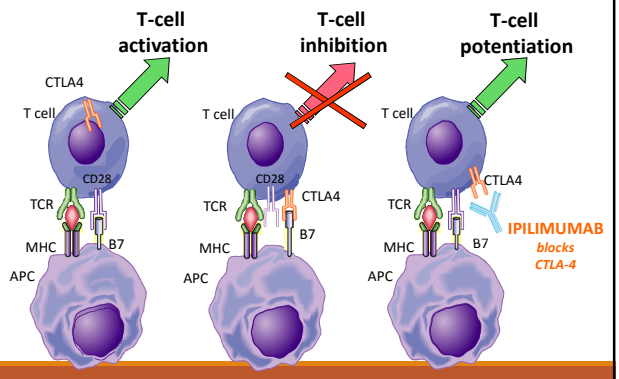
Ob progresu možna reindukcija

Bolniki z primarno uvealnim melanomov izključeni iz kliničnih raziskav (slabi odgovori na zdravljenje), tudi izključeni iz faze III registracijske raziskave MMDX010-20

Analize manjših skupin bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom v sklopu EAP programa pokazale odgovor na zdravljenje

- Največkrat dosežena SD, dolgotrajni odgovori
- Pomemben vpliv: PS po WHO, nivo serumskega LDH
- Zgodaj v poteku bolezni

Ipilimumab: Mehanizem delovanja



Neželeni učinki ipilimumaba

Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora (aktivacija T limfocitov), pojavijo se pri 60 % bolnikov

Gastrointestinalni – diareja, kolitis

- Stopnja 3/4 v 7%
- Običajno med 6.-7. tednom po uvedbi, tudi opisani primeri pojava tedne/mesece po zaključeni terapiji
- Izključevanje infekcijskih vzrokov

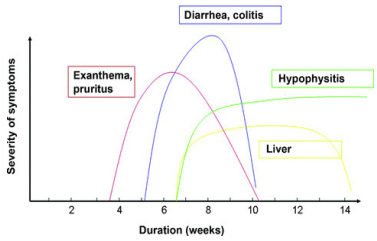
Kožni – srbečica, urtika

Endokrini – hipopituitarizem, hipotiroidizem

Toksični hepatitis

Zdravljenje z rednim spremljanjem in zgodnjo aplikacijo kortikosteroidov

Neželeni učinki ipilimumaba

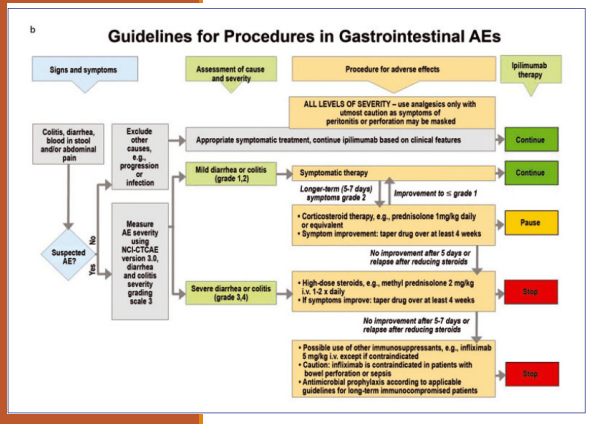


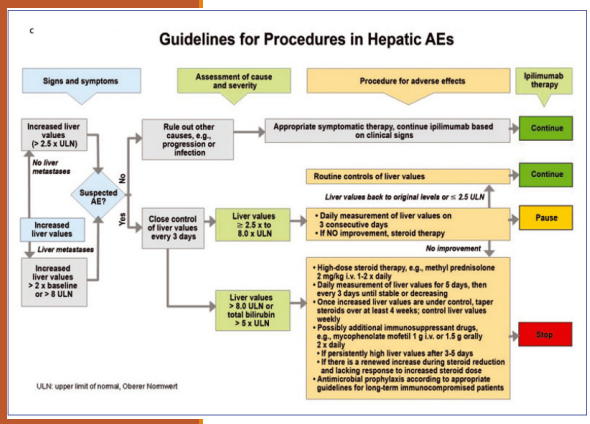
JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Volume 9, Issue 4, pages 277-286, 17 NOV 2010 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x/full#f2

Pogostost neželenih učinkov ipilimumaba

Ipilimumab	Stopnja 1-4	Stopnja 3–4
Kožna toksičnost	47–68%	0–4%
GI toksičnost	31–46%	8–23%
Hepatotoksičnost	3–9%	3–7%
Hipofizitis	4–6%	1–5%

JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Volume 9, Issue 4, pages 277-286, 17 NOV 2010 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0387.2010.07568.x/full#f2





Bolnica KM

Kako naprej v primeru progresa?

1. Reindukcija in vzdrževalno ipilimumab
2. Uvedba anti-PD-1: pembrolizumab v sklopu EAP programa (hitrejši in boljši odgovor in manj neželenih učinkov)
3. Kombinacija ipilimumaba in pembrolizumaba? (faza III klinične raziskave CheckMate 067, daljši PFS s kombinacijo in večja toksičnost)

Hvala za pozornost

METASTATSKI MELANOM: IMUNOTERAPIJA – PEMBROLIZUMAB
(CASE REPORT)

Marija Ignjatović, dr.med.
Izredni prof. Janja Ocvirk, dr.med.

JR(1945, ♂): ANAMNEZA

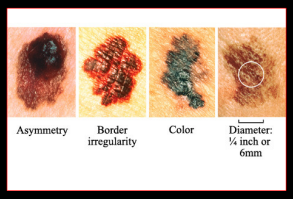
- Maj 2010: znamenje na hrbtu

JR(1945, ♂): ANAMNEZA

- DA: negativna
- DB:
  - po operaciji diskusa hernije ter po preboleli TBC
  - AH, hiperplazija prostate
- RT: Tensopril, Prostide
- Alergija na zdravila: ni znana
- SB: ***3 mesece pred pregledom – prvič opazil znamenje na hrbtu***

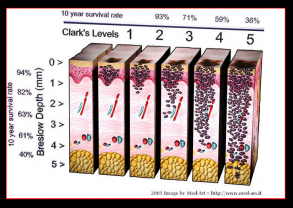
JR(1945, ♂): ANAMNEZA

- Splošni: bp
  - brez tipnih perefirenih bezgavk
- Lokalno (Th5):
  papilomatozna tvorba
  - asimetrična
  - rdeče/črna
  - 13 x 10 mm



JR(1945, ♂): OPERATIVNI POSEG

- Diagnostična ekscizija
  (2 mm varnostni rob)
- **HP: MM**
  - nodularni
  - Clarku IV
  - *Breslow 3.2*
  - št.mitoz na 1mm²: 2
  - *brez ulceracije*
  - brez regresije
  - ne sega v ekscizijske robove
- Stadij primarnega tumorja: **pT3a**



JR(1945, ♂): REEKSCIZIJA

T	DEBELINA	VARNOSTNI ROB
pTis	Melanoma in situ	0.5 cm
pT_1/pT_2	< 2 mm	1 cm
pT_3/pT_4	> 2 mm	2 cm

HP: brazgotina brez rezidualnega melanoma

JR (1945, ♂): BIOPSIJA VAROVALNIH BEZGAVK

- Predopertaivna limfoscinitgrafija:
  - Desna pazuha: 2 vroči bezgavki
  - Proti nadlahti: 1 vroča bezgavka
- Odstranjene bezgavke:
  - 1. reda (3)
  - 2. reda (1)

HP: zasevki MM

JR (1945, ♂): ZAMEJITEV BOLEZNI

- PET CT: brez jasnih patoloških kopičenj

JR (1945, ♂): OPERATIVNO ZDRAVLJENJE

- Aksilarna disekcija desno
- **N (0/25)**

JR (1945, ♂): STADIJ TU - **IIIC**

T3a N3 M0

↓

Adjuvantno zdravljenje

↓

Interferon

JR(1945,♂): INTERFERON

- december 2010 – december 2011
- 40 millijonov i.e. (20x, i.v.)/20 milijonov i.e. (s.c.) → 15 milijionov i.e.
- SU:
  - ***Suha usta, kovinski okus, slabši apetit*** **(prehranska ambulanta)**
  - Občasni glavobol
  - Prehodna subfebrilnost
  - Utrujenost

JR(1945,♂): REDNE KONTROLE

- December 2011 – maj 2014 (kirurgi)

JR(1945, ♂):PROGRES BOLEZNI

čvrsti in premakljivi bezgavki
L supraklavikularno & L aksilarno

- Citološka punkcija
- Metastaze MM
- LDH n, S100= 0,114
- PET CT
- Metastaze v bezgavkah:
  - levo na vratu
  - v levi aksili
  - levo pod pektorno muskulaturo

JR(1945, ♂):B RAF MUTIRAN TUMOR (V600E)

- Vemurafenib 240 mg tbl
- 4 tbl./12h → 3 tbl./12h → 2 tbl./12h
- PET CT/19.09.2014: regres bolezni

JR(1945, ♂):II RED TERAPIJE

PET CT/30.01.2015: progres bolezni – LAB n

↓

Ipilimumab
(3mg/kgTT)

↓

4 cikluse

JR(1945,MOŠKI):III RED TERAPIJE

PET CT/25.06.2015: nadaljni progres bolezni

↓

Anti PD-1 protitelo

↓

PEMBROLIZUMAB

2 mg/kg TT/3 tedne

JR(1945, ♂):PEMBROLIZUMAB

- STRANSKI UČINKI
  - Splošna utrujenost
  - Bolečina v sklepih
  - Izpuščaj
  - Srbečica kože
  - Driska

JR(1945, ♂): PEMBROLIZUMAB

- Evaluacija: po 5 ciklusu
- Kontrolni PET CT: **IZRAZIT regres bolezni**