

Imunoterapia v liečbe onkologických pacientov

I. Andrašina

LF UPJŠ, VOÚ a.s Košice

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Nemám potenciálny konflikt záujmov

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Prezentáciu podporila agentúra

We Make Media Slovakia s.r.o.



«For their discovery of a revolutionary approach to cancer treatment» Nobel Committee, Stockholm, October 1 2018

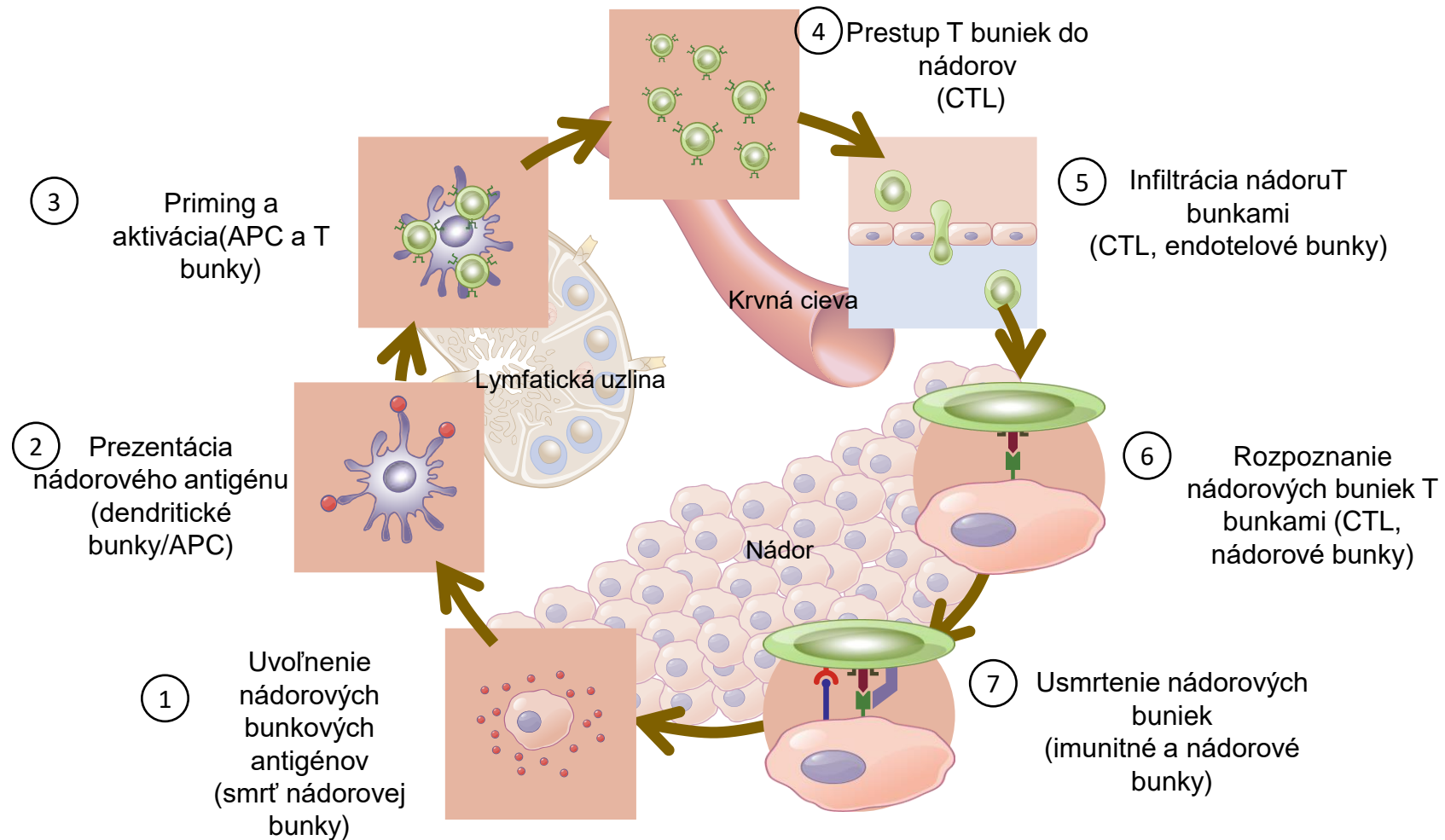


James P. Allison

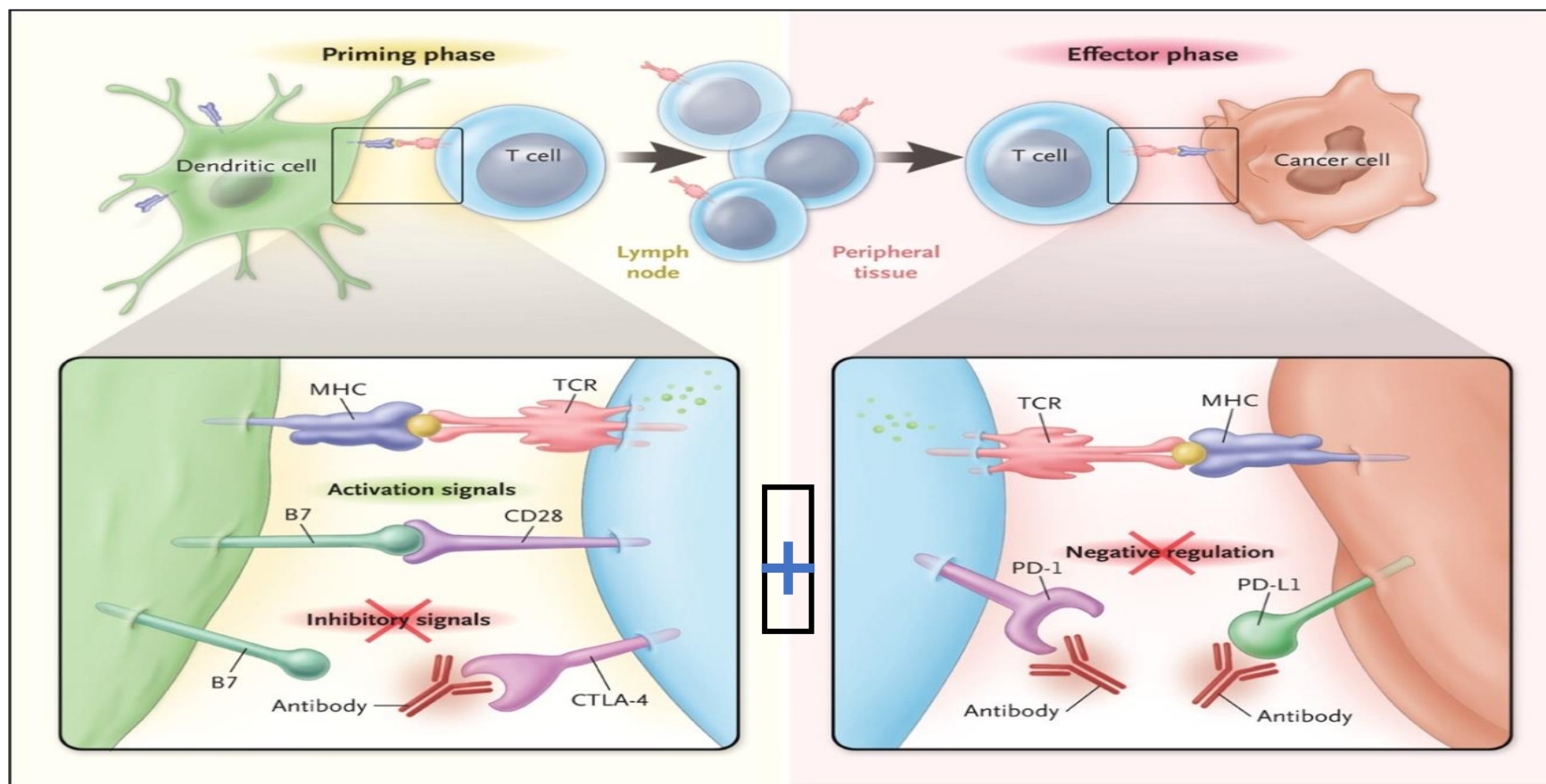
Tasuku Honjo

Kroky vedúce k protinádorovej imunitnej odpovedi

Aby protinádorová imunitná odpoveď spôsobila účinné usmrtenie nádorových buniek, musí byť zahájená séria postupných udalostí, ktorým je umožnené pokračovať a rozširovať sa opakovane (cyklus nádorovej imunity)



CTLA-4 a PD-1/L1: Blokáda kontrolných bodov v liečbe onkologických ochorení



Ribas A. N Engl J Med. 2012;366:2517-2519. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.
Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

Možné prediktívne faktory liečbnej odpovede na imunoterapiu

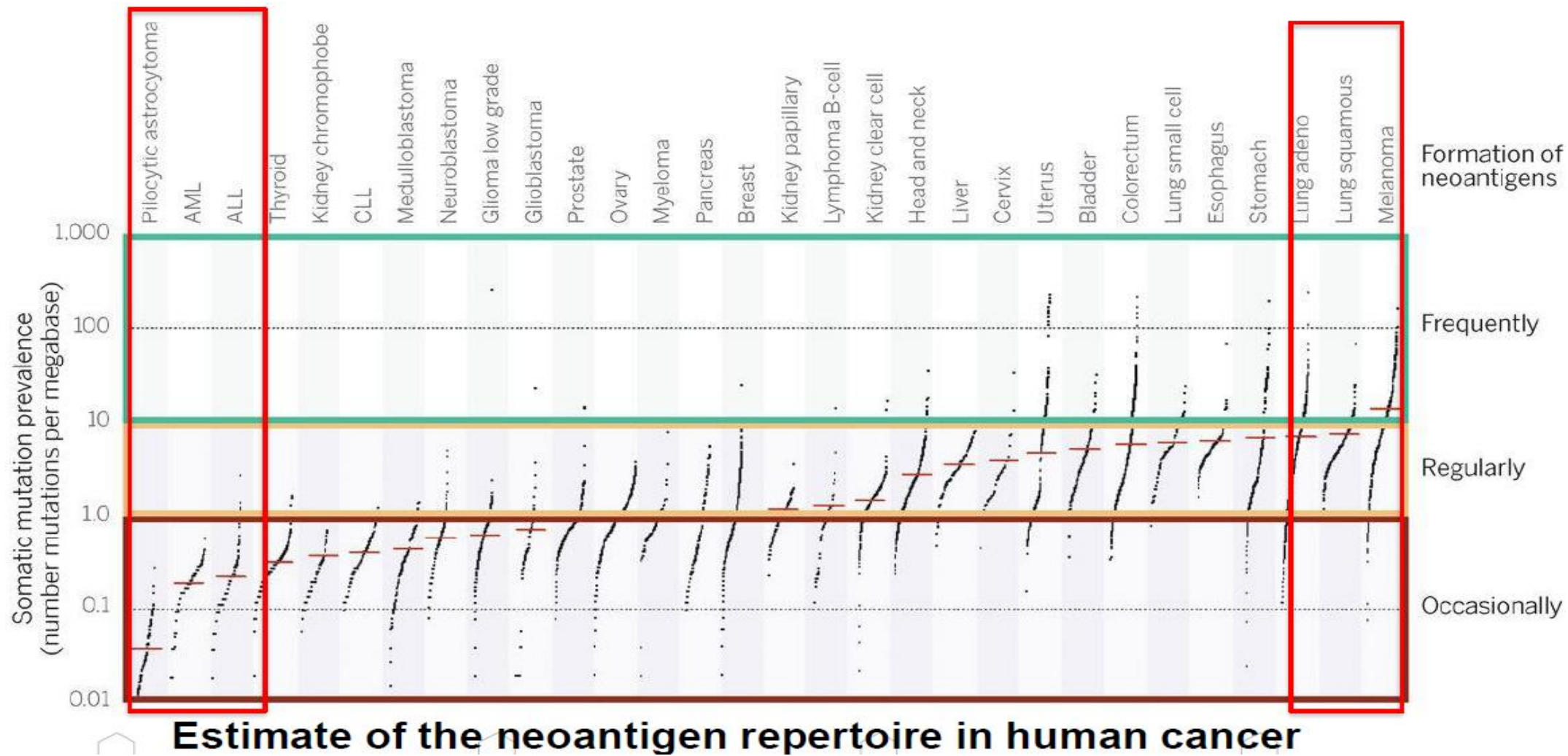
- PD L1
- MSI H
- Vysoká mutačná nálož (Tumor mutational burden)
- Tumor infiltrujúce lymfocyty (TIL)
- GIT mikrobion

Testovanie PD-L1 otvorené otázky

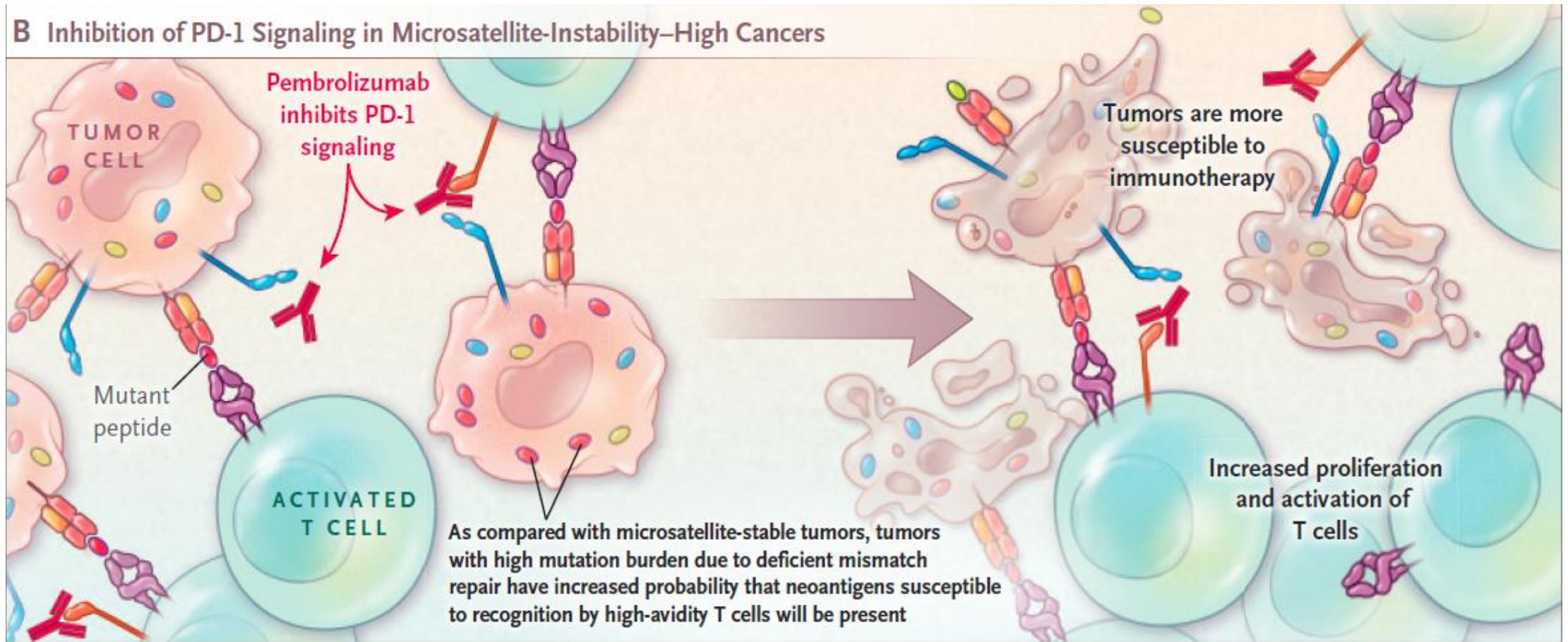
- Rôzne testy nie sú porovnávané
- Každý test má rôzne „cut point“ pre definíciu PD-L1 positivity
- Aké tkanivo (archív vs. čerstvé)?
- Odkiaľ biopsia– primárny tumor alebo metastáza?
- Tkanivo alebo tekutá biopsia pre PD-L1?

Nádorové antigény

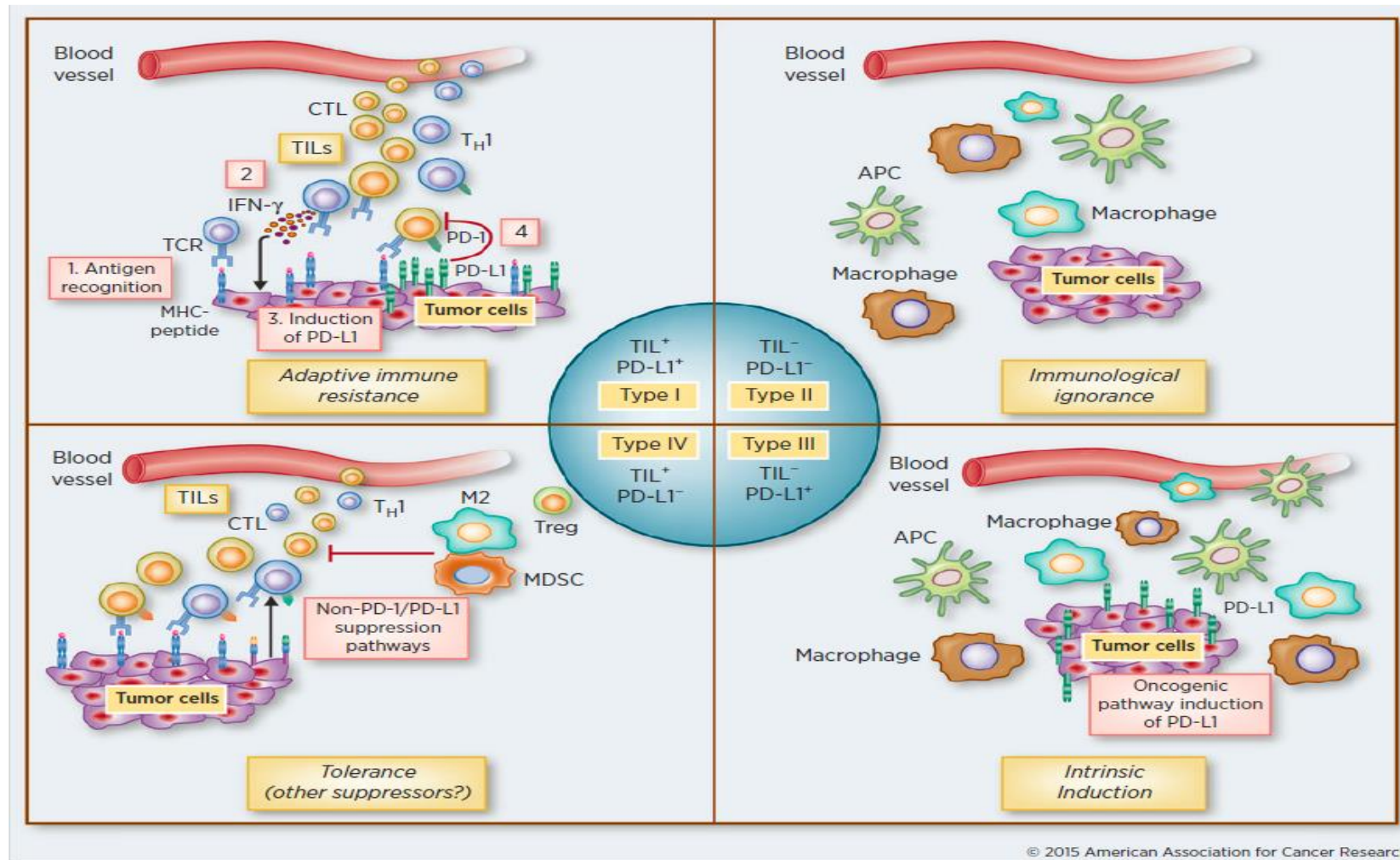
- **Nádorové antigény - produkty mutovaných génov**
- **Abnormálne uvoľňované, ale nie mutované bunkové proteíny**
- **Antigény nádorových vírusov**
- **Onkofetálne antigény**
- **Antigény poškodených glykolipidov a glykoproteínov**
- **Tkanivovo špecifické diferenciačné antigény**



MSI a imunoterapia



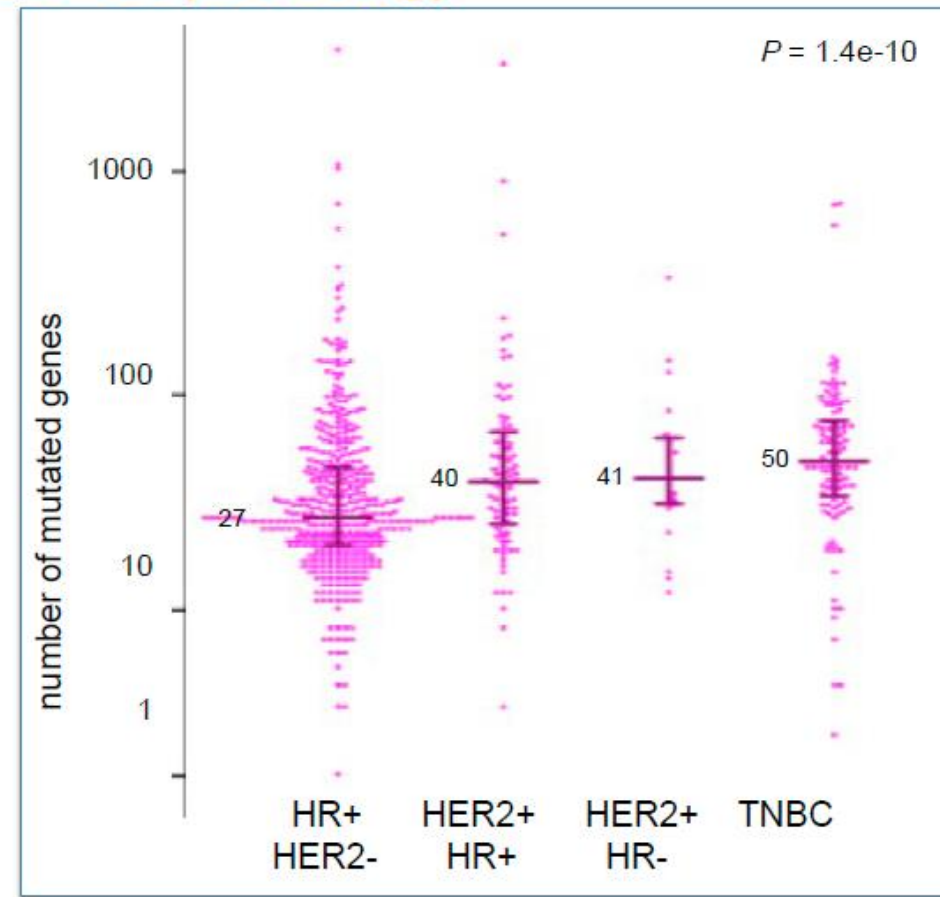
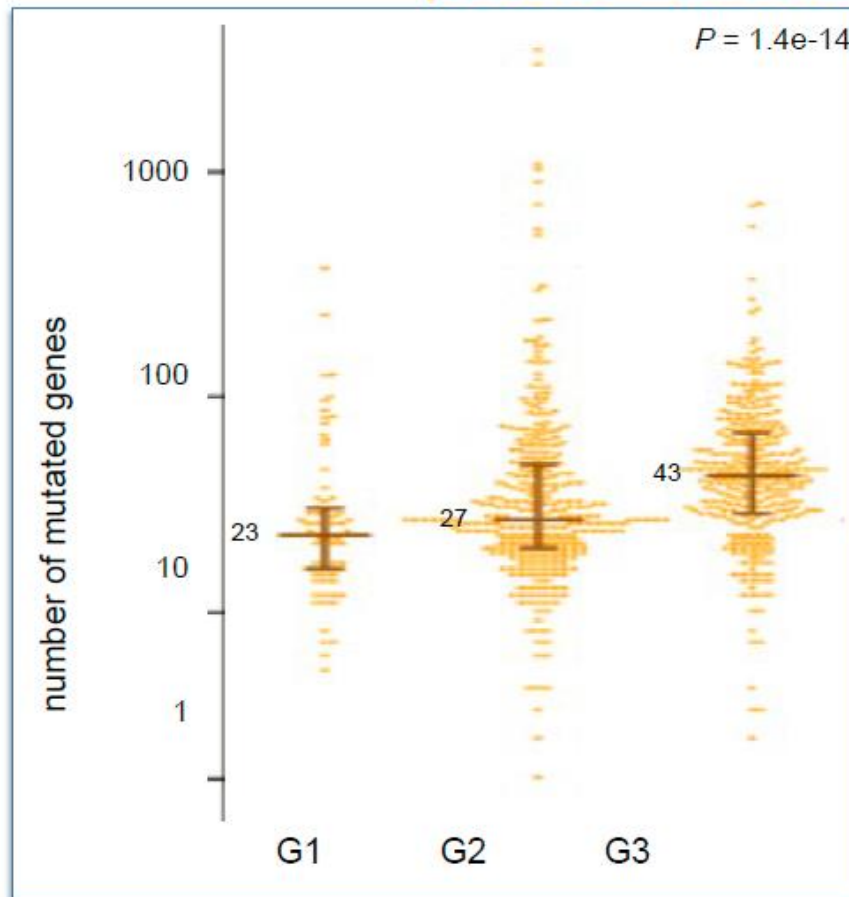
Klasifikácia nádorov na základe TIL a PD-L1



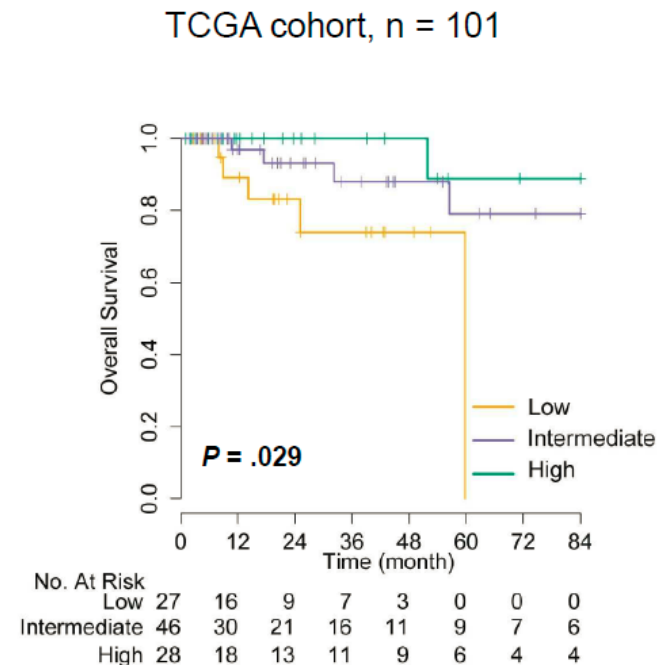
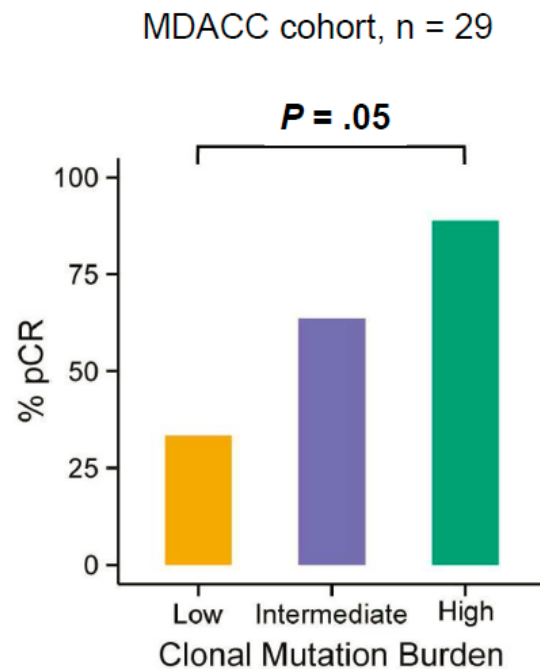
Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1

Michele W.L. Teng^{1,2}, Shin Foong Ngio³, Antoni Ribas^{4,5}, and Mark J. Smyth^{2,3}

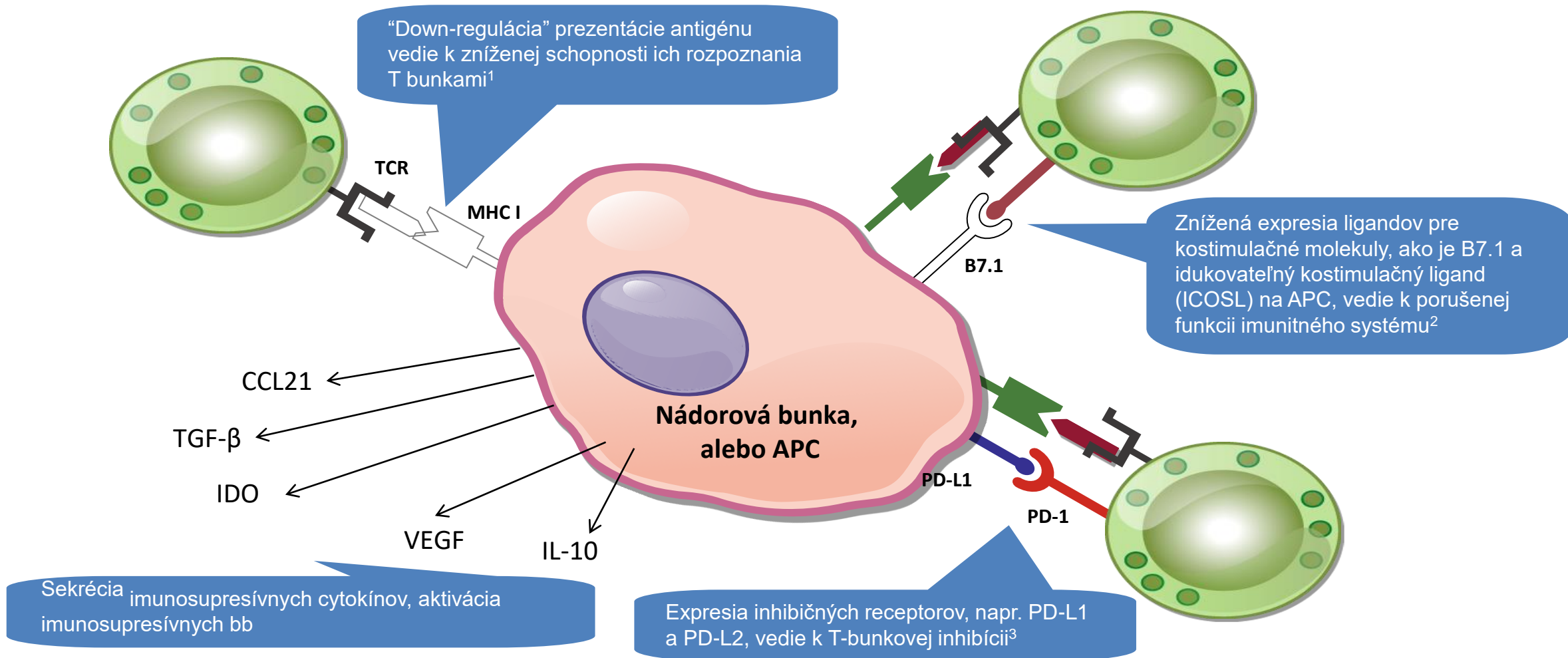
Genomics of TNBC: Number of Mutations in Breast Cancer—“Mutational Burden” (Whole-Exome NGS Sequencing)



„Tumor mutation burden“ liečebná odpoveď prognóza



Nádorové bunky používajú rozličné mechanizmy, aby sa vyhli detekcii imunitným systémom

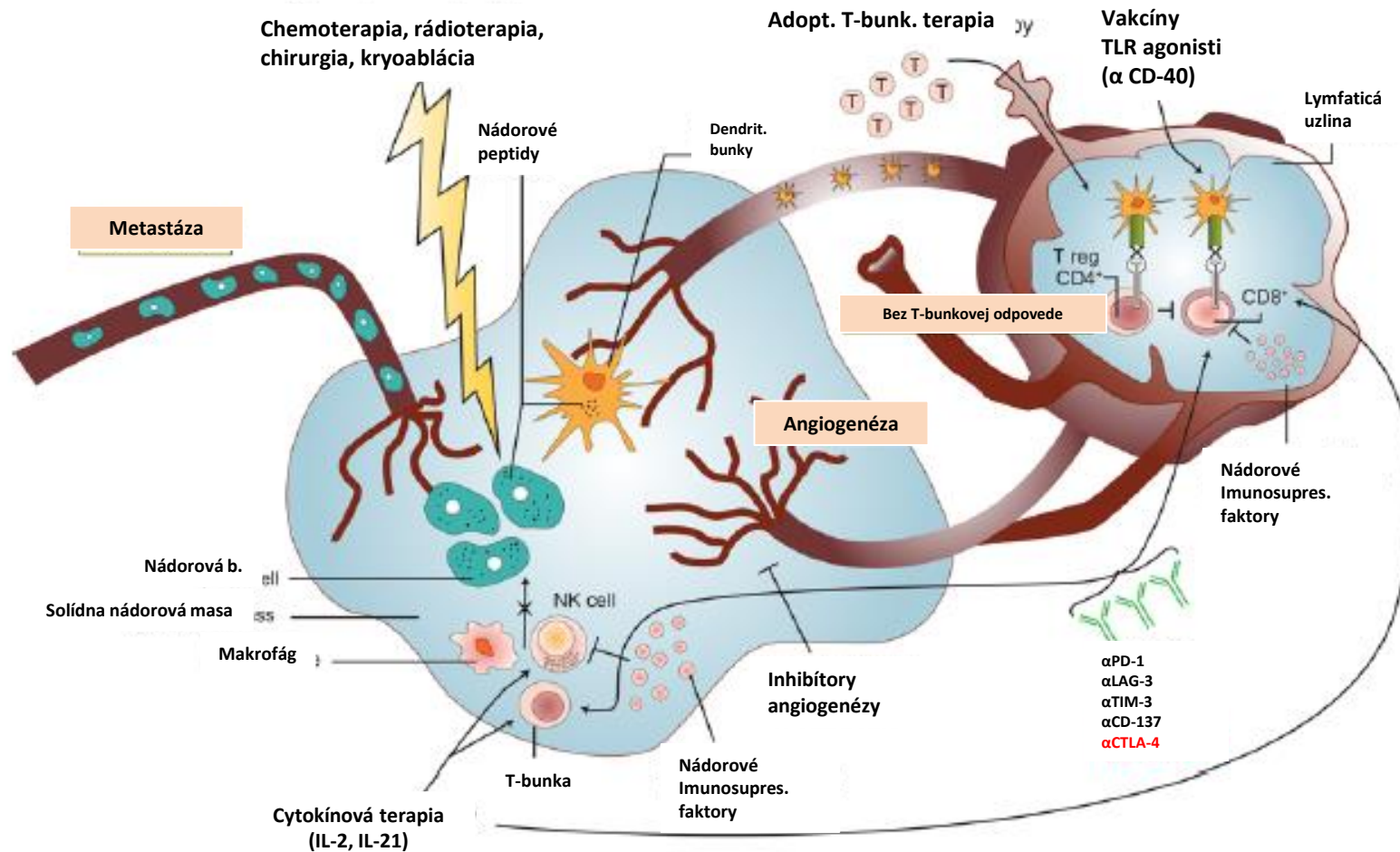


1. Topfer, et al. 2011; 2. Nurieva, et al. 2013

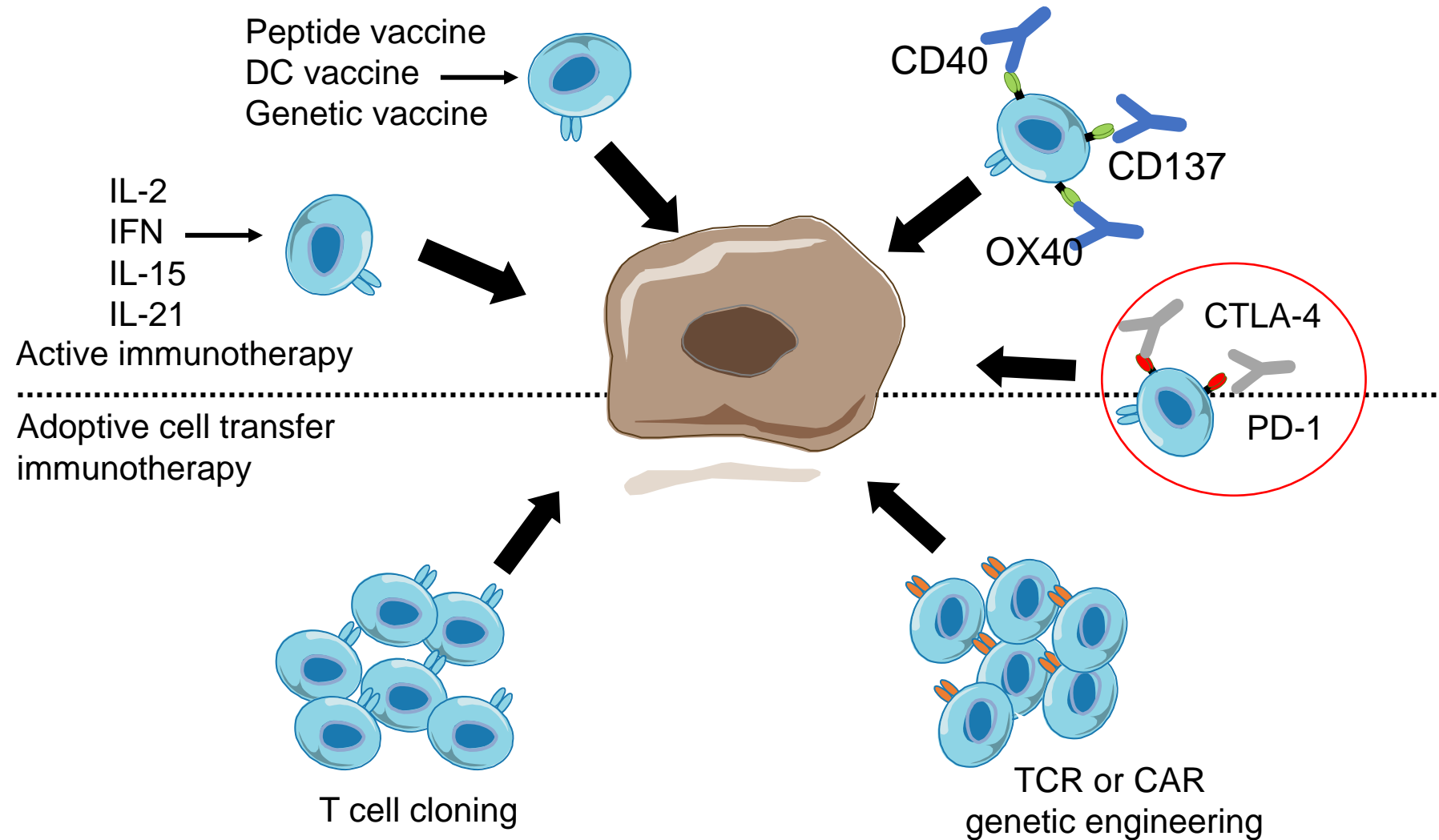
3. Mellman, et al. 2011

Ako predchádzať „rezistencii“?

- Potenciálne doplnujúce sa prístupy na predchádzanie nádorom indukovanej imunitnej tolerancie



Ďalšie možnosti v imunoterapii nádorov

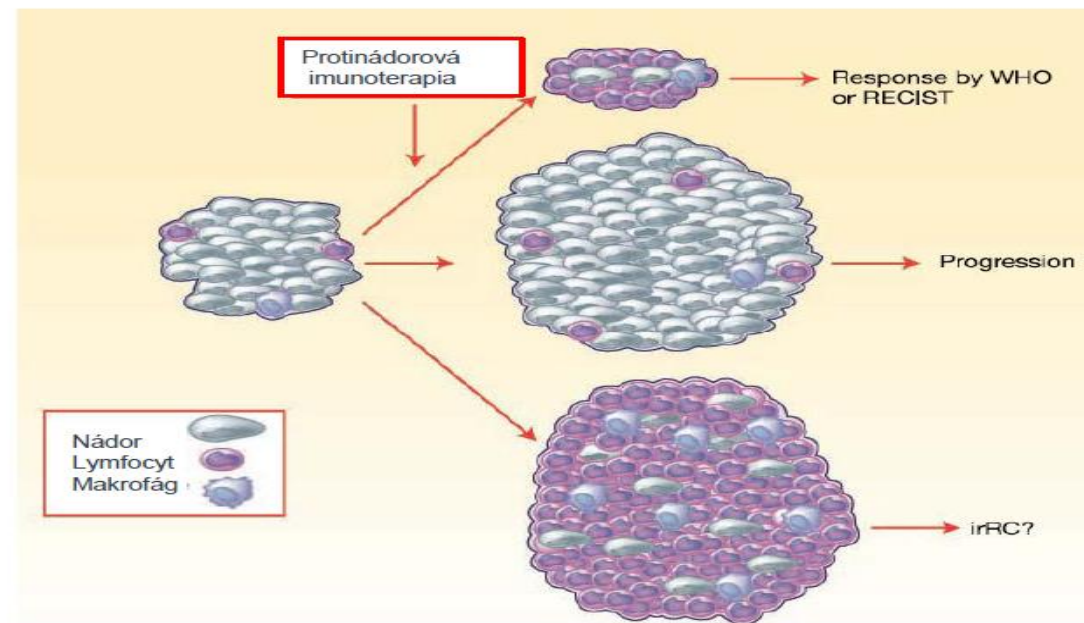


Pseudo progresia irRECIST

- Mechanizmus účinku bežných cytostatík je odlišný od imunoterapie
- U pacientov liečených imunoterapiou dochádza k infiltrácii nádoru CD8+ CTL
- U niektorých pacientov s dlhodobou kontrolou ochorenia tak môže dôjsť k podhodnoteniu odpovede napriek dosiahnutiu dobrého efektu liečby

CTL = Cytotoxické Lymfocyty

Ribas A. et al. *CCR Translations* 2009;15(23):7116-8



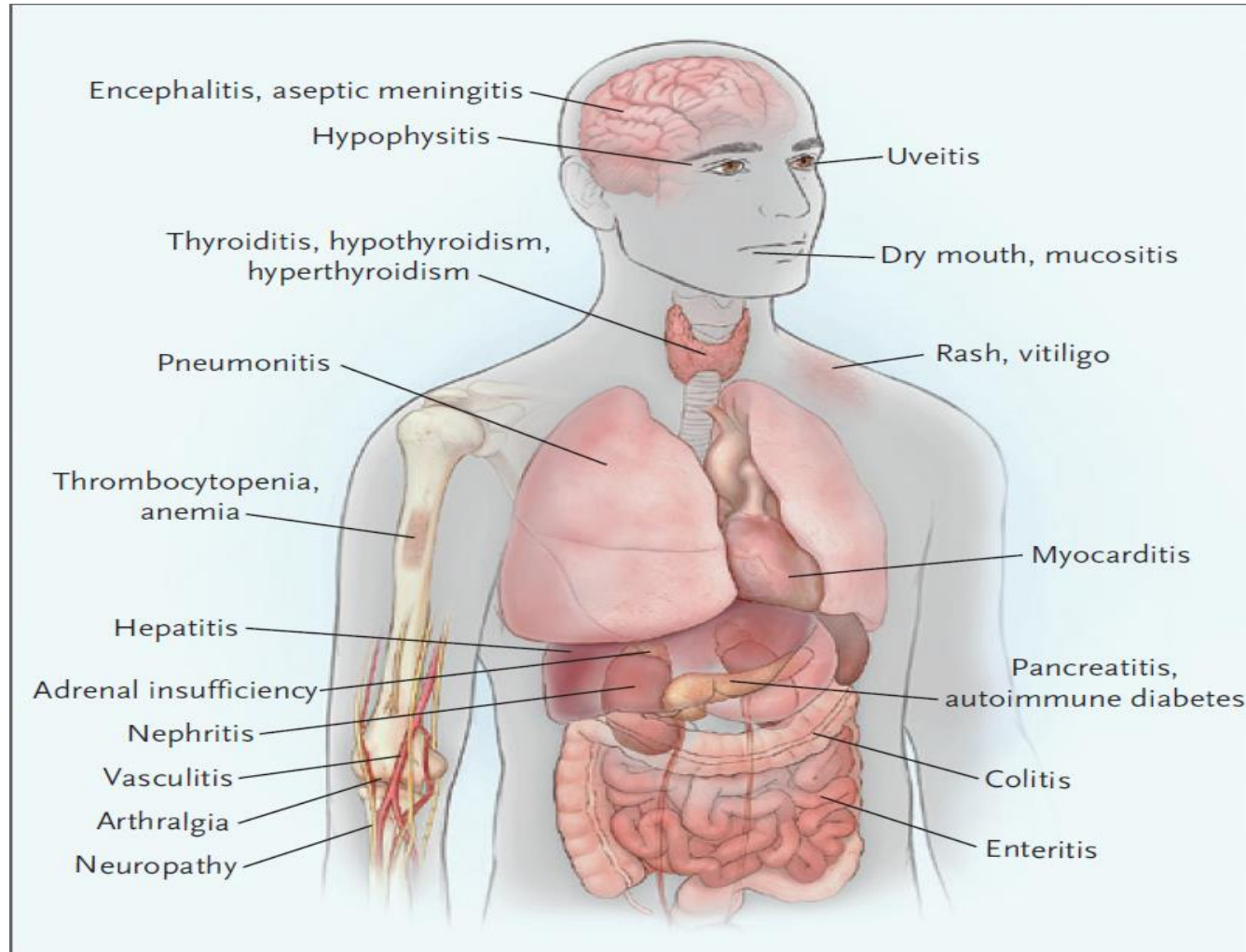
Dokumentované na sérii biopsií regredujúcich metastáz po liečbe antiCTLA4 protilátkou

- Blokáda cytotoxického T lymfocytárneho antigénu (CTLA-4) a proteínu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-1) / ligandu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1) je spojená s jedinečným spektrom imuno –súvisiacich nežiadúcich účinkov (irAEs) súvisiacich s aktiváciou T buniek.
- Ich blokáda môže postihnúť akýkoľvek orgán, tkanivo a môže viesť k ich poškodeniu rôzneho stupňa až s fatálnymi následkami.

• ESMO Handbook of Immuno-oncology J.B.A.G Haanen, p. 245. 2018. www.esmo.org

Orgány najčastejšie postihnuté pri liečbe blokátormi kontrolných bodov

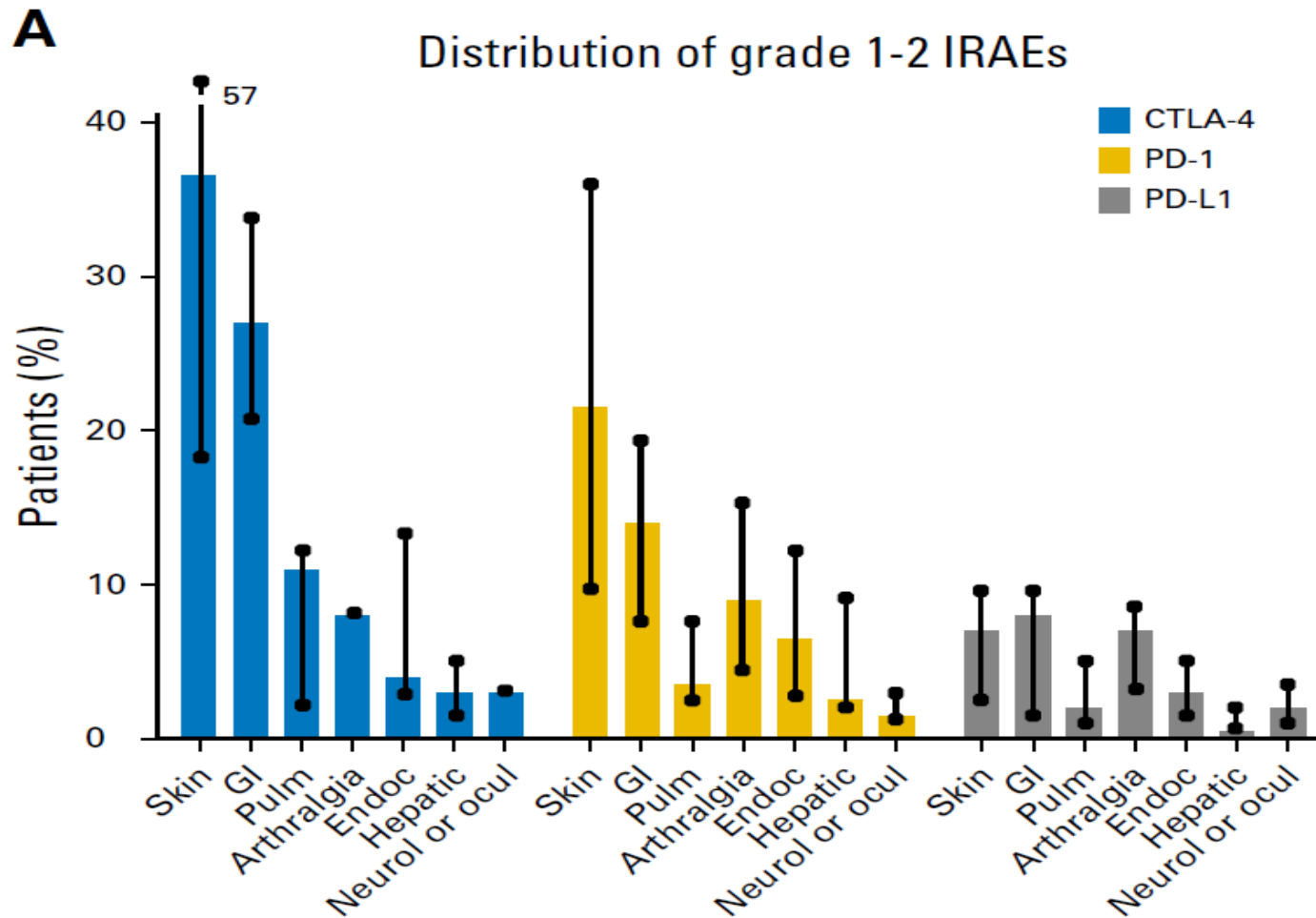
M.A.Postow et al. NEJM 378:158, 2018



- Rôzna toxicita pri blokáde CTLA-4 a PD1/PD-L1.
- CTLA-4 pôsobí najmä v lymfatických uzlinách menej v TME (tumor micro-environment) a vyvoláva široké spektrum nešpecifických aktivácií imunitného systému (vznik týždne až mesiace) so stupňom irAEs 3 - 4 (25%).
- PD1/PD L1 reguluje aktivitu T lymfocytom v periférnom tkanive a TME, vyvoláva širokú škálu irAEs s nižšou intenzitou stupňa 3 - 4 (15%),

Rozdelenie irAEs podľa stupňa

J.R. Brahmer et al: ASCO irAEs, JCO 36:17,1714-1767



Rozdelenie irAEs podľa stupňa

J.R. Brahmer et al: ASCO irAEs, JCO 36:17,1714-1767

