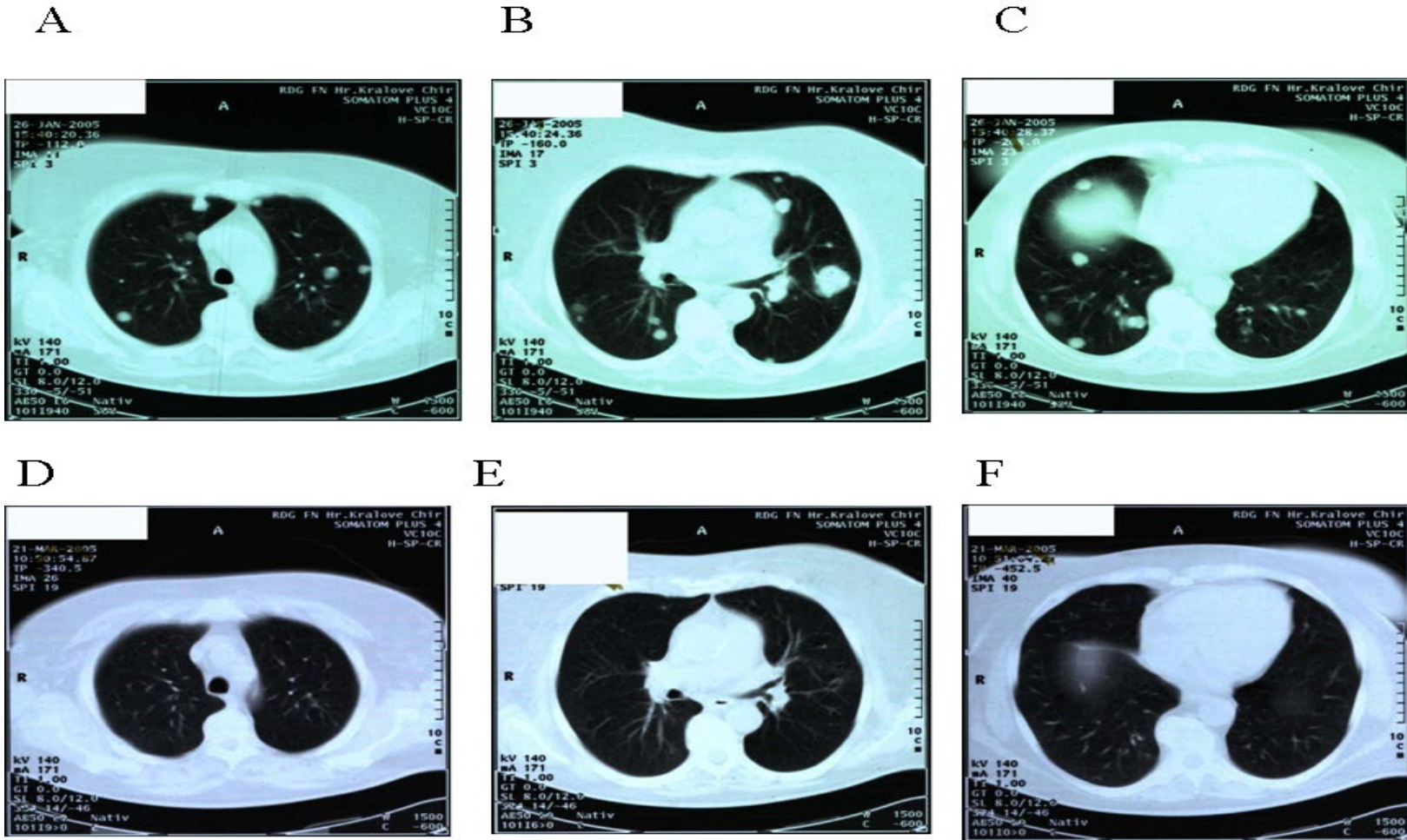


„Zázraky“ moderní onkologie

Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

Spontánní regrese plicních metastáz karcinomu ledviny po nefrektomii



Cílená léčba



Editorial

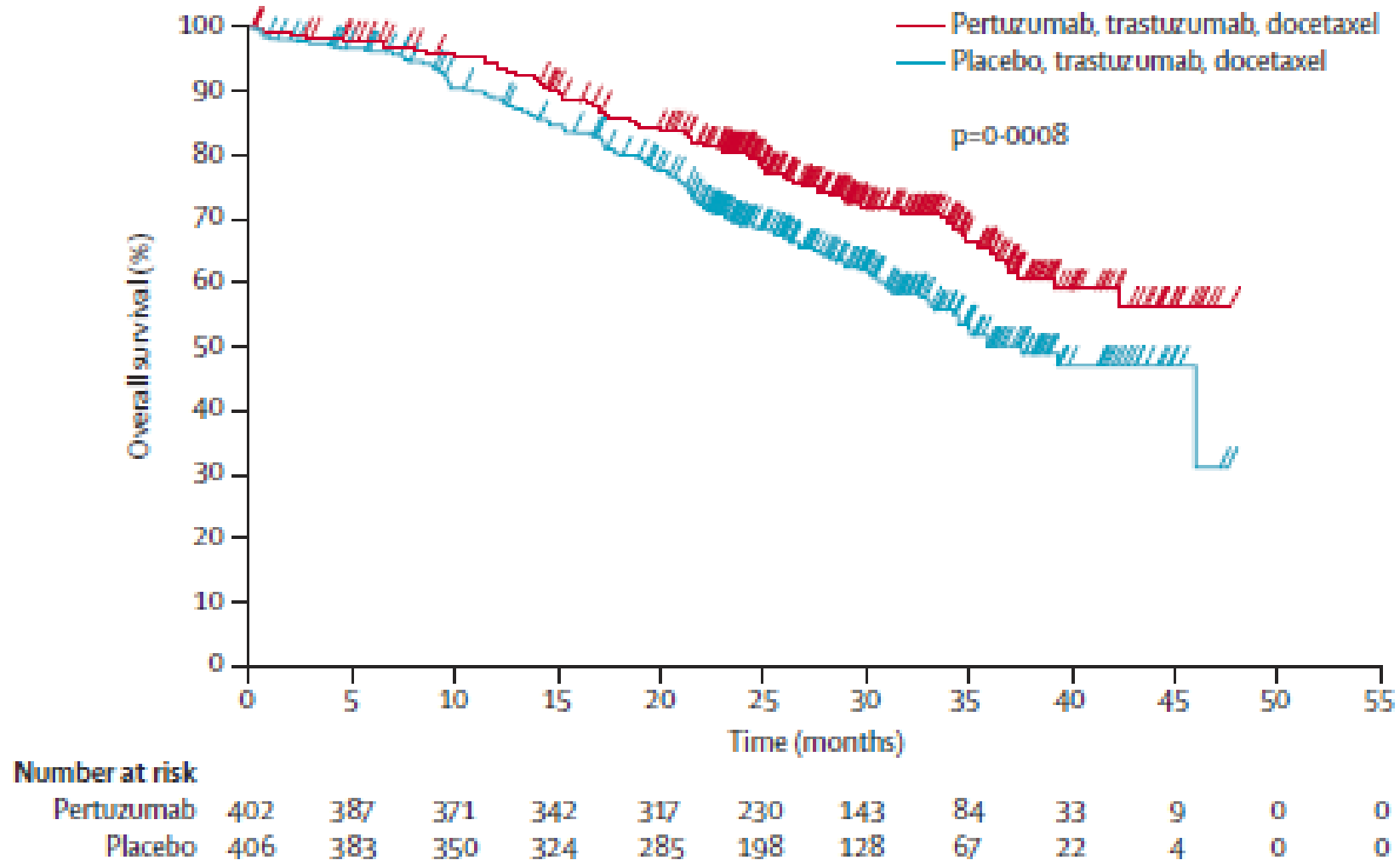
Targeted therapy for HER-2: personalized medicine for *her, too*

Bohuslav Melichar and Mario Plebani

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

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

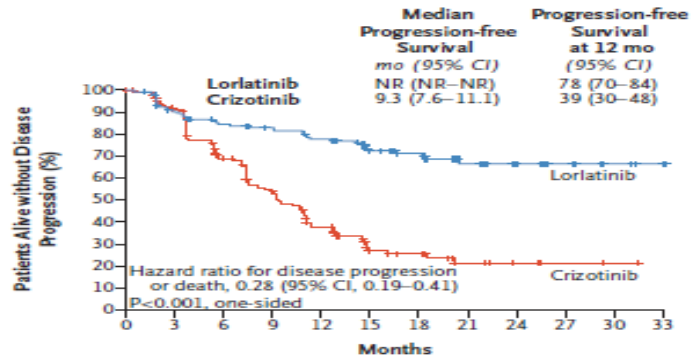
Efekt přidání pertuzumabu ve studii CLEOPATRA u metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu



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

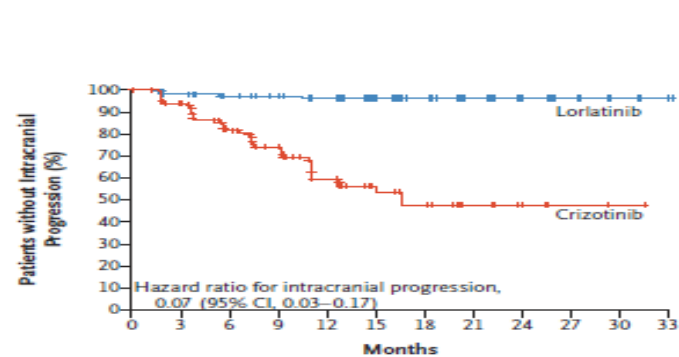
Lorlatinib vs. crizotinib

A Progression-free Survival



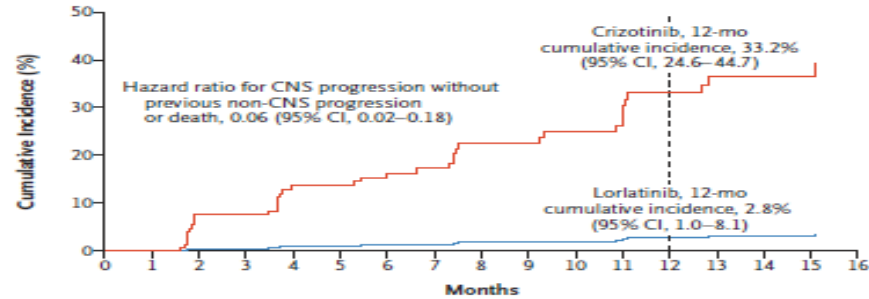
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Lorlatinib	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Crizotinib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

B Survival without CNS Progression

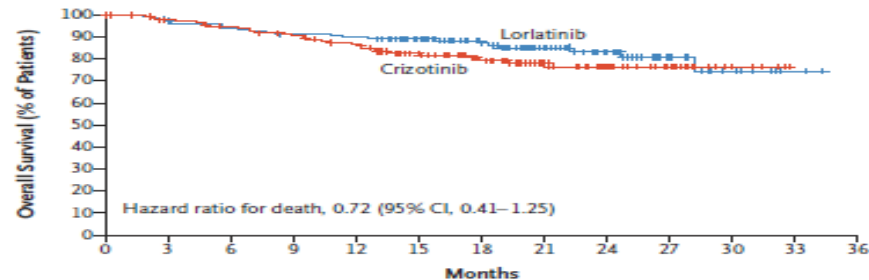


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Lorlatinib	149	131	122	117	110	78	65	39	25	12	4	2
Crizotinib	147	115	84	65	38	21	16	8	5	2	1	0

C Cumulative Incidence of CNS Progression as First Event



D Overall Survival



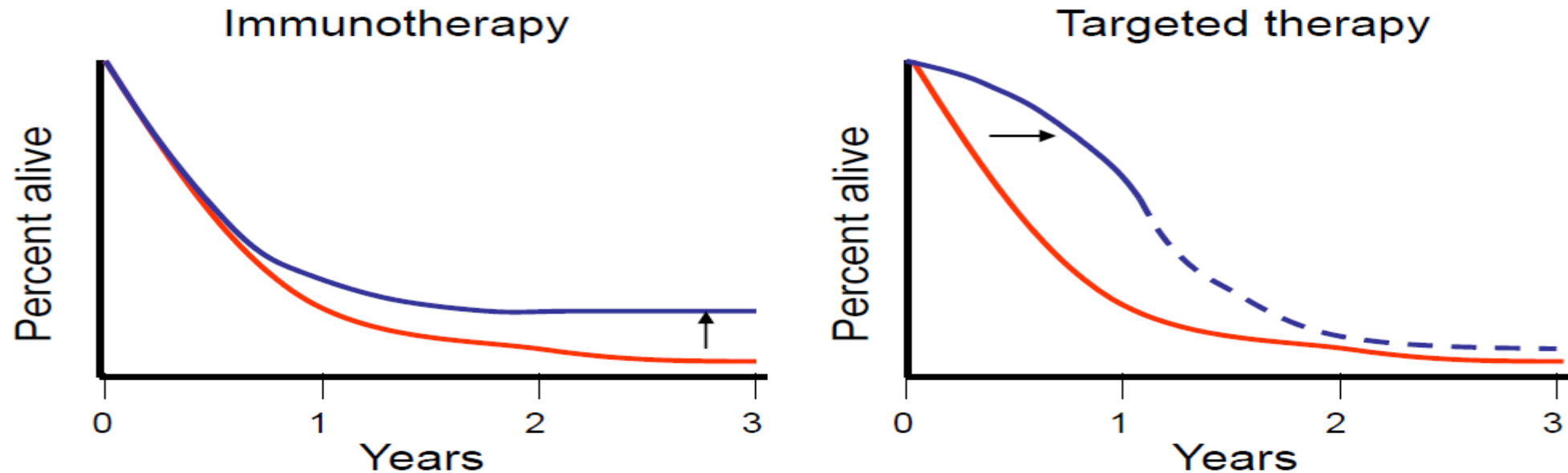
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36						
Lorlatinib	149	148	141	138	135	133	131	122	101	85	63	50	38	27	13	8	4	1	0
Crizotinib	147	139	133	127	122	116	111	97	85	68	55	40	31	22	12	5	3	0	0

Dvě zásadní limitace cílené léčby

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

Imunoterapie může překonat obě tyto limitace

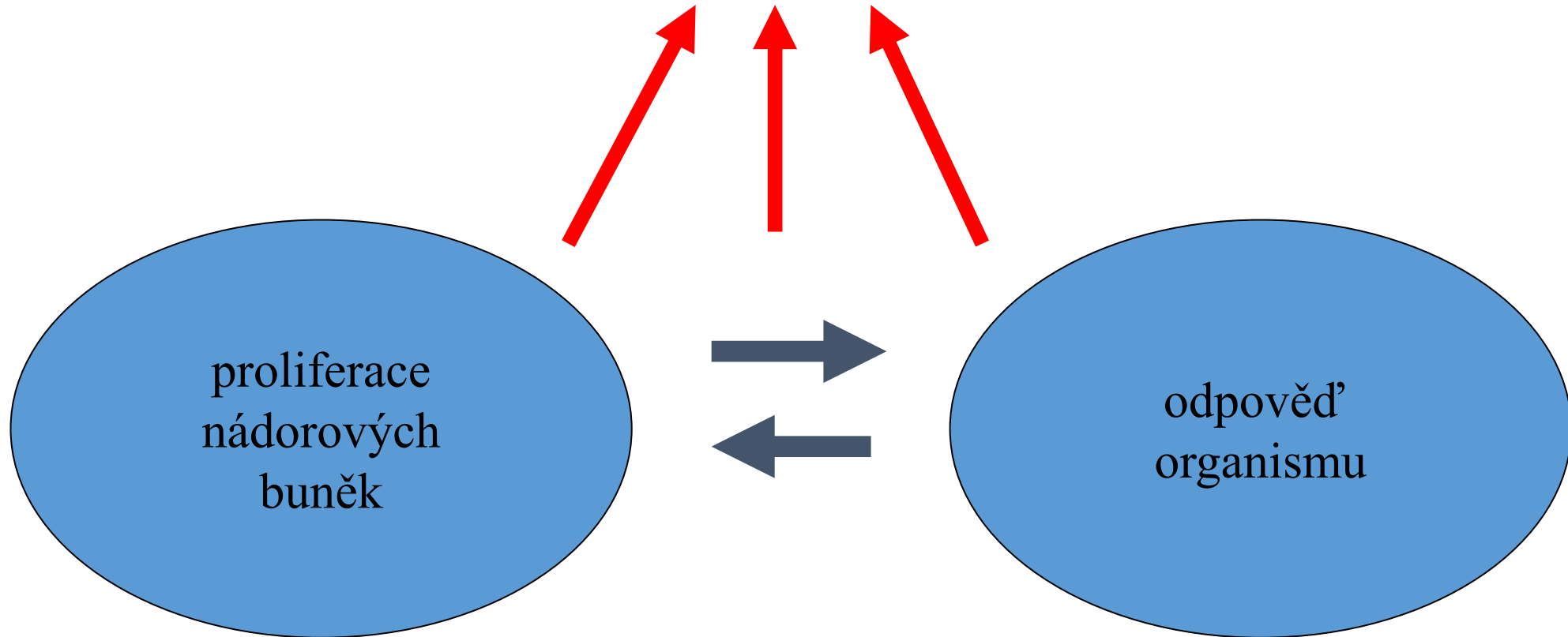
Rozdíl ve tvaru křivek přežití po imunoterapii a cílené terapii



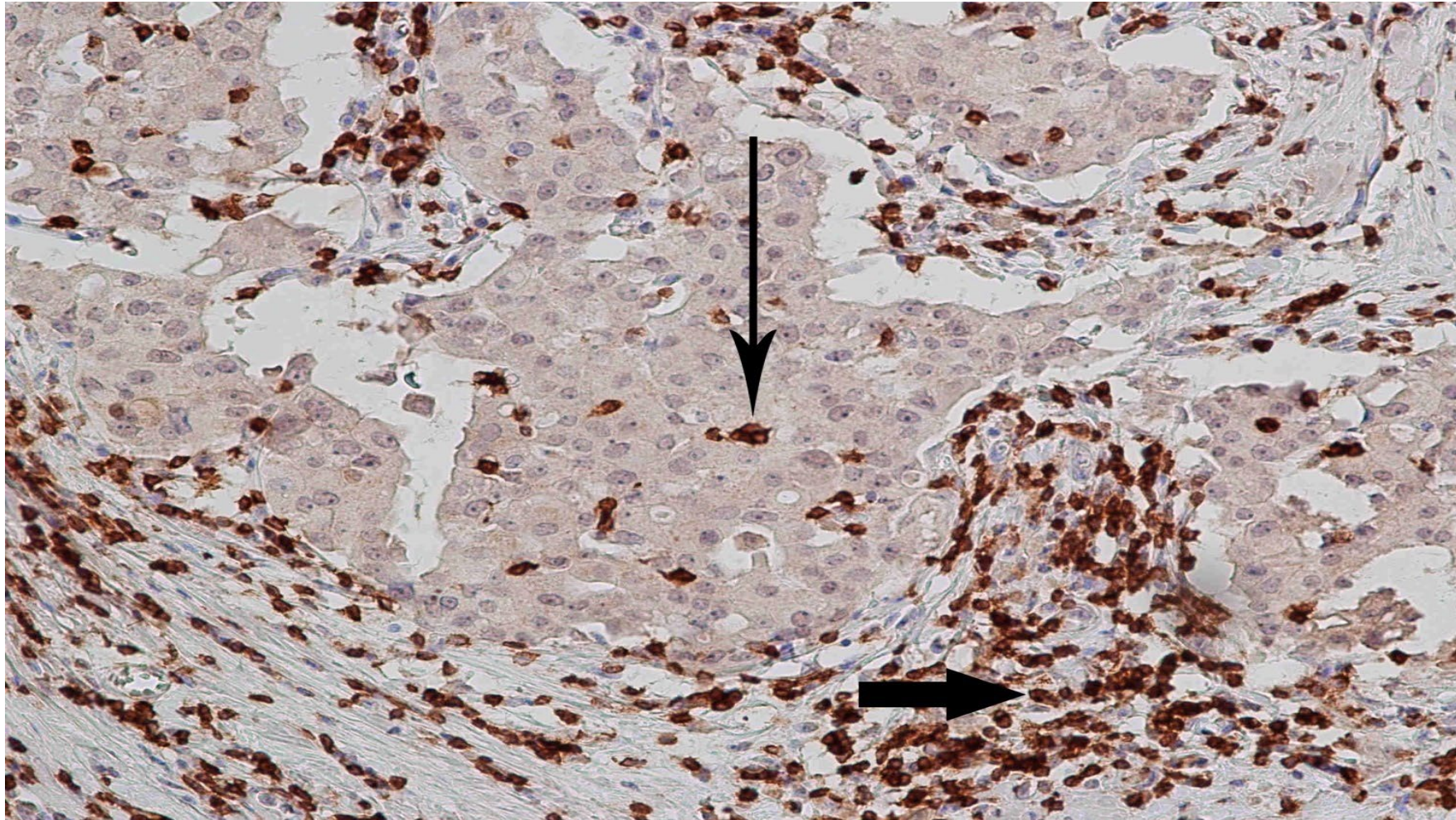
Imunoterapie: nižší míra odpovědí, ale ty jsou obvykle dlouhotrvající, což vede k fázi plató na konci křivky přežívání...

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

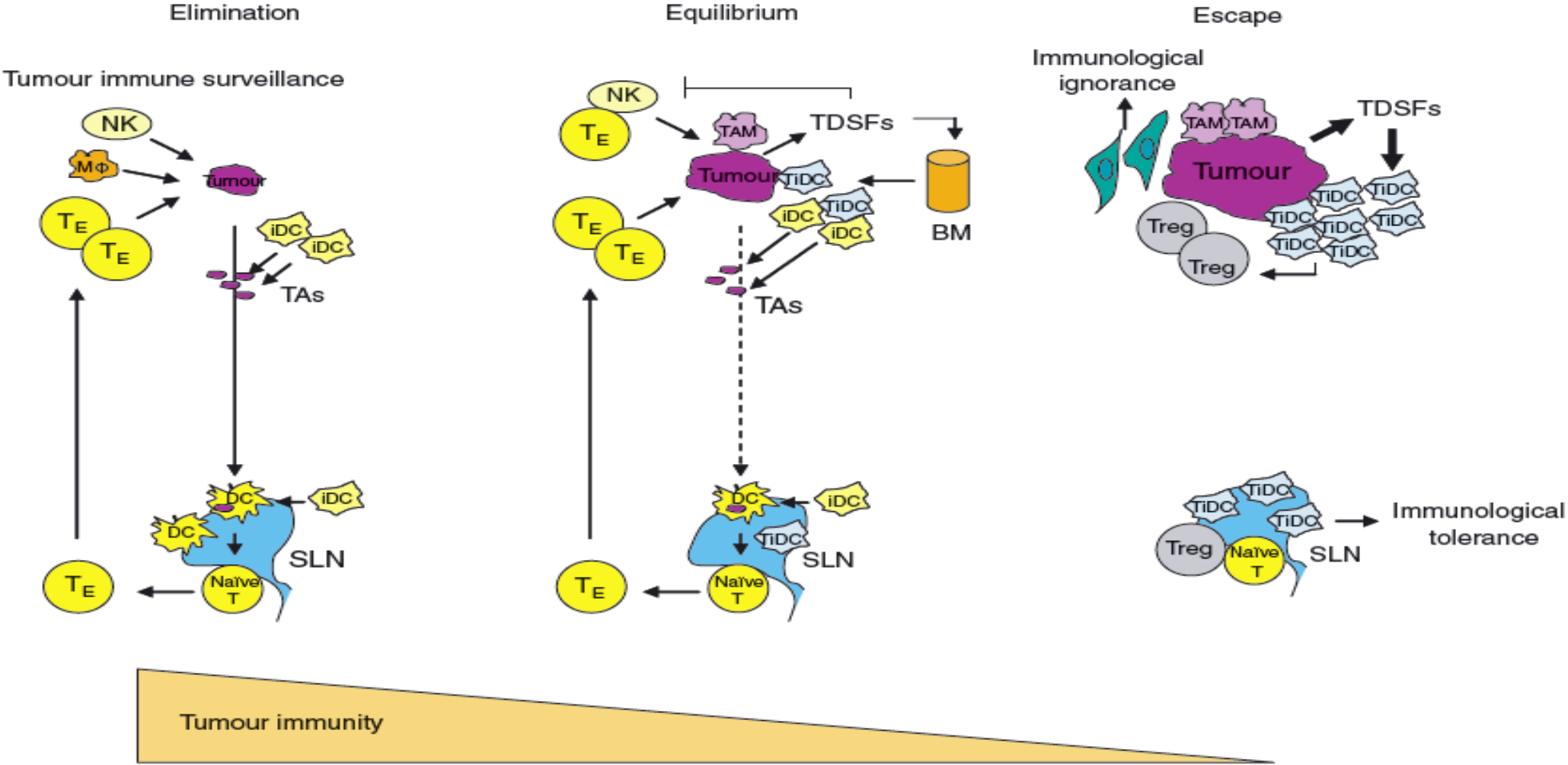
Nádorové onemocnění



Intraepiteliální a stromální TIL u karcinomu prsu



3E hypotéza



Obecné předpoklady účinnosti imunoterapie

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

Imunoterapie jako šcílená léčba



Immune checkpoint inhibitors



Před léčbou ipilimumabem (12.6.12)



Progrese při léčbě (14.8.12)



Následná regrese (1.3.2013)



Kasuistika - kolorektální karcinom

- Muž, narozen 1969
- Komorbidity – ischemická choroba dolních končetin, defekt na pravém bérci smíšené etiologie
- 8/2017 subtotální hemikolektomie pro duplicitní tumor v lienální flexuře a transversu, oba nádory pT3pN0M0
- Adjuvantní léčba FOLFOX4 9/2017-3/2018
- 6/2018 mnohočetné metastatické postižení jater (>30 ložisek do 2 cm)
- RAS wild type, MSI high, Lynchův syndrom
- Panitumumab + mFOLFOX6 7/2018-1/2019, ukončeno pro progresi

Kasuistika - kolorektální karcinom

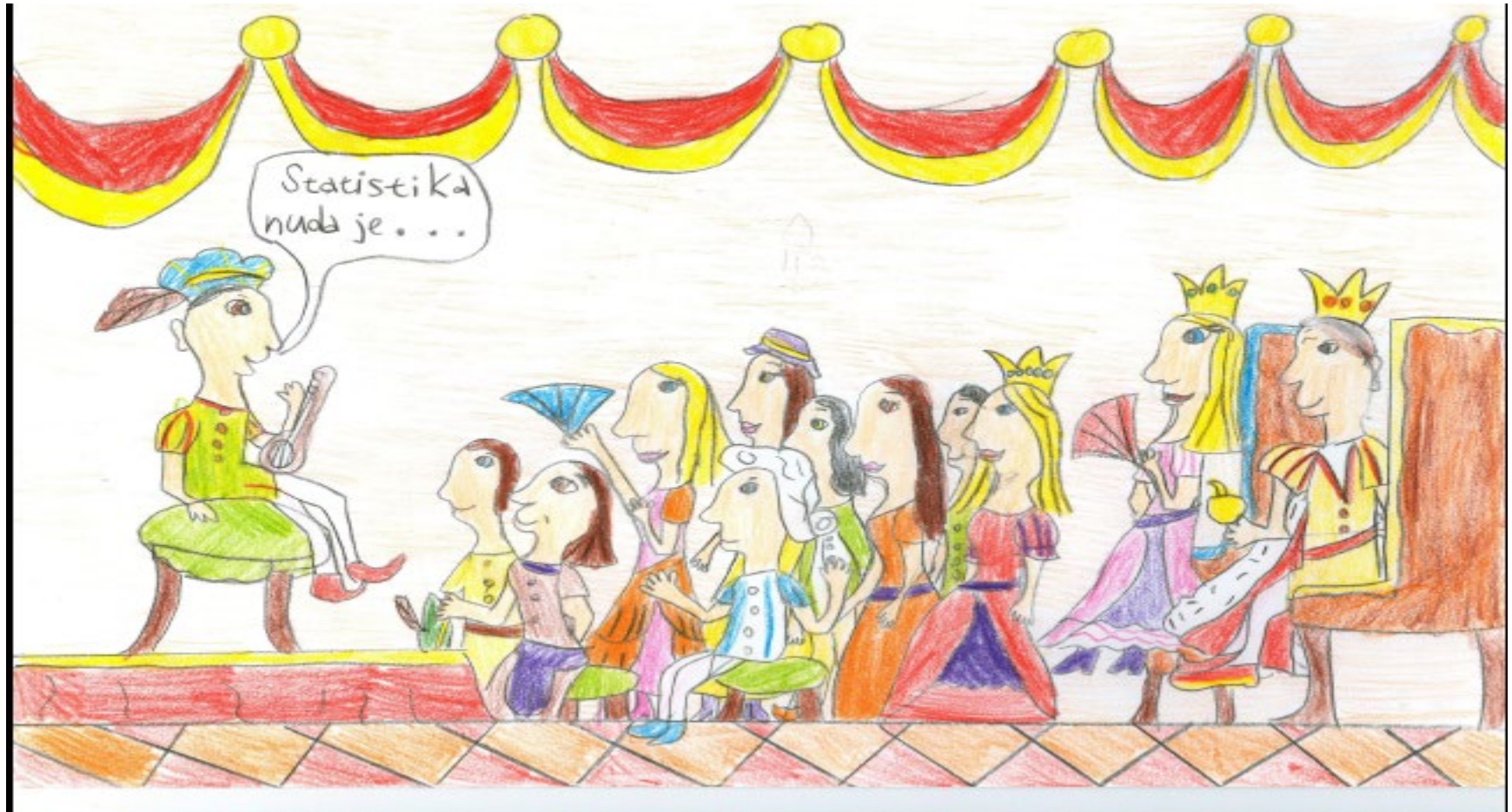
- 3/2019 – 1/2020 nivolumab v rámci EAP
- 3/2020 ablace dvou reziduálních ložisek
- 1/2023 bez progresu nádorového onemocnění



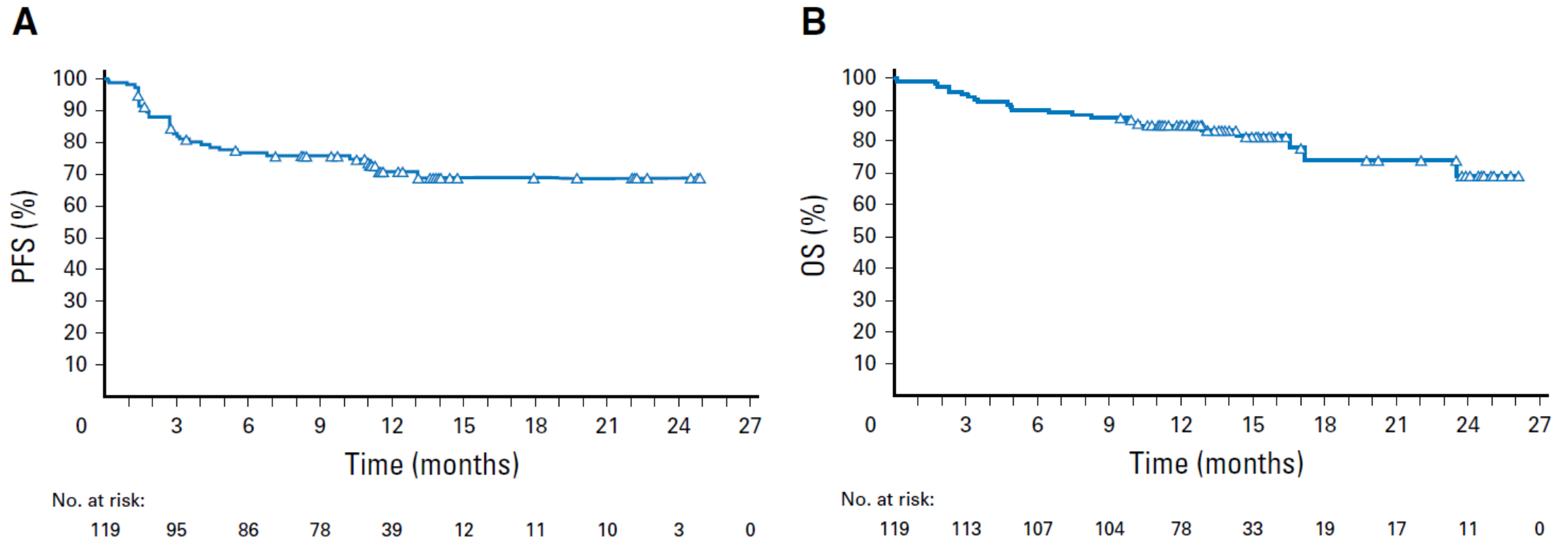
Ve většině případů však má statistická analýza zásadní význam

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

Z.Svěrák. Statistika

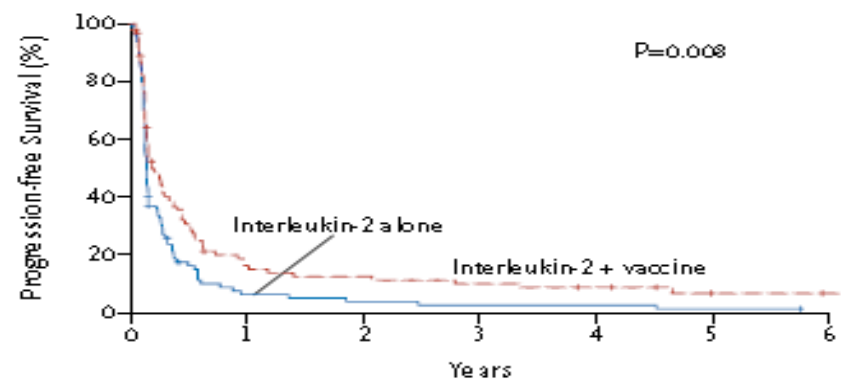


Ipilimumab + nivolumab u předléčeného MSI-high kolorektálního karcinomu



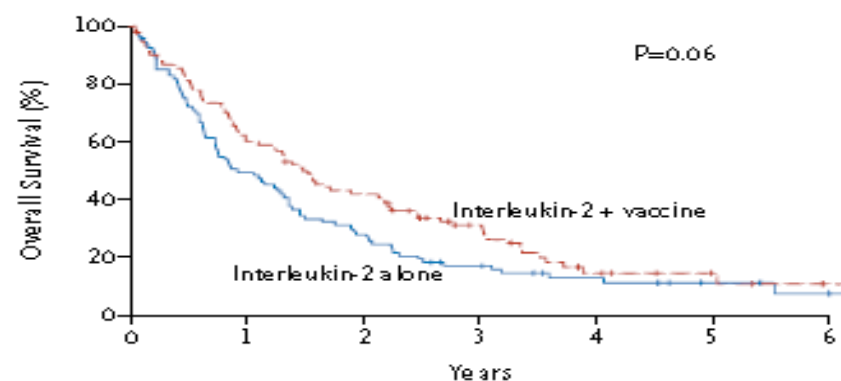
Dlouhotrvající odpověď při léčbě IL-2

A Progression-free Survival



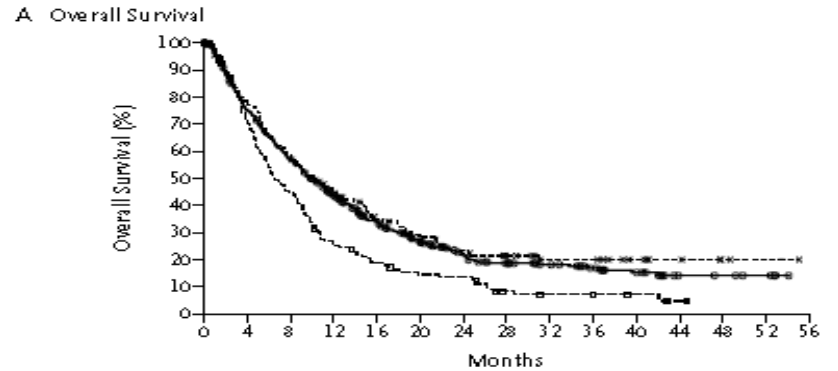
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Interleukin-2 alone	94	5	3	2	2	1	0
Interleukin-2 + vaccine	91	13	10	8	6	2	1

B Overall Survival

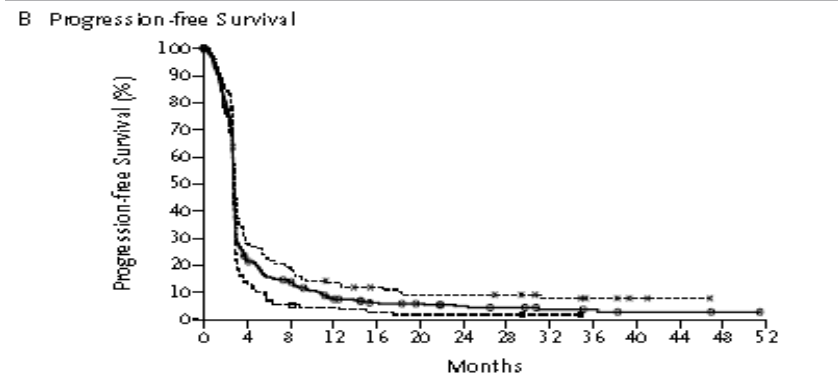


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Interleukin-2 alone	94	46	26	14	8	4	1
Interleukin-2 + vaccine	91	54	37	20	8	4	1

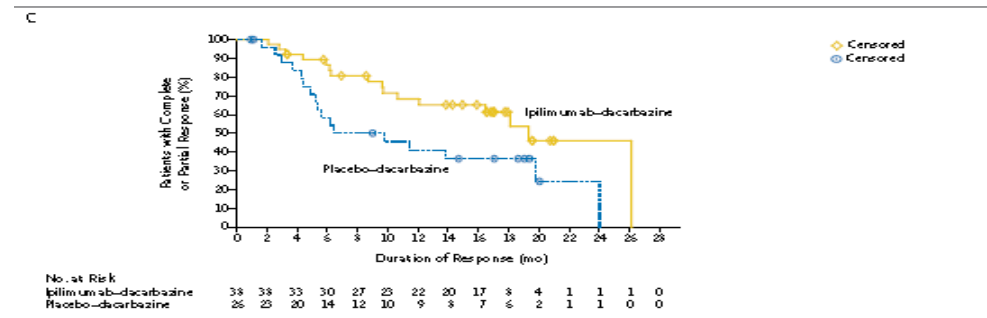
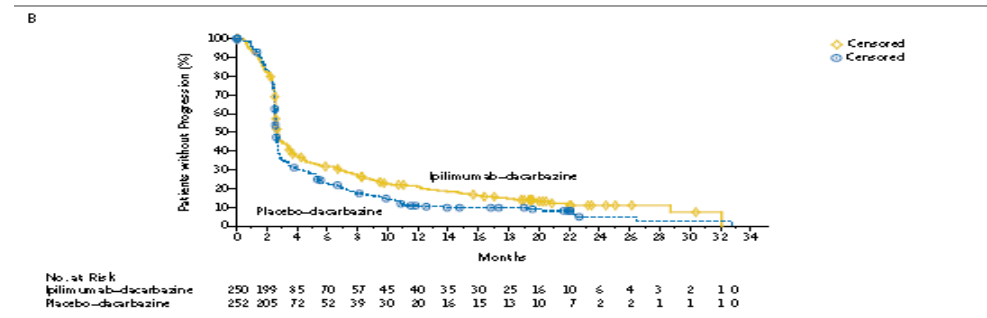
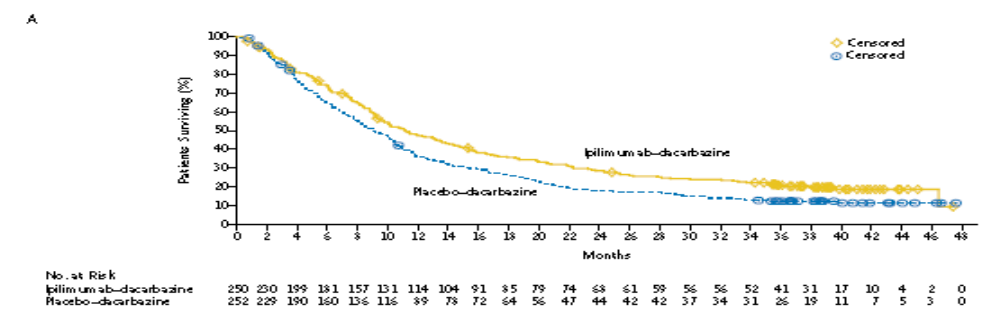
Ipilimumab v léčbě metastatického melanomu



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
ipi plus gp100	403	297	223	163	115	81	54	42	33	24	17	7	6	4	0
ipi	137	106	79	56	38	30	24	18	13	13	8	5	2	1	0
gp100	136	93	58	32	23	17	16	7	5	5	3	1	0	0	0



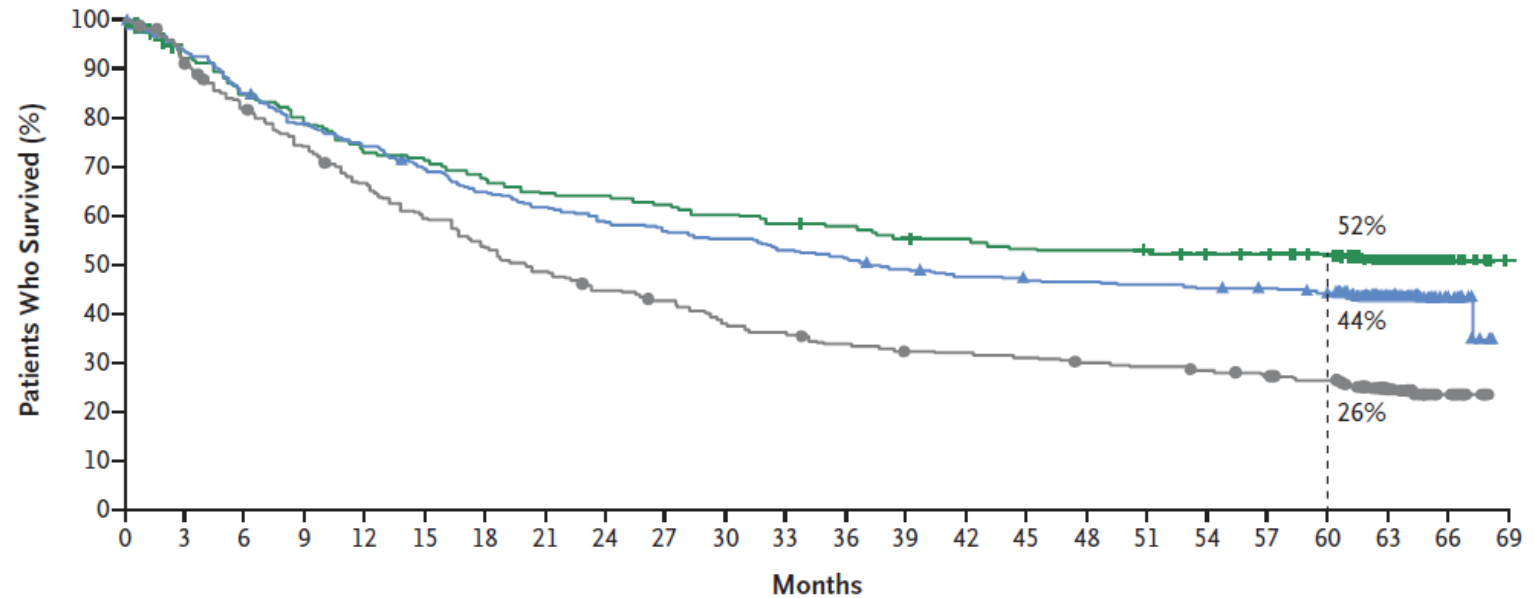
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
ipi plus gp100	403	85	52	27	17	14	10	8	5	4	2	2	1	0
ipi	137	37	26	17	13	10	10	9	6	4	2	1	0	0
gp100	136	18	7	5	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0



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

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.-J. Grob, P. Rutkowski, C.D. Lao, C.L. Cowey, D. Schadendorf, J. Wagstaff, R. Dummer, P.F. Ferrucci, M. Smylie, D. Hogg, A. Hill, I. Márquez-Rodas, J. Haanen, M. Guidoboni, M. Maio, P. Schöffski, M.S. Carlino, C. Lebbé, G. McArthur, P.A. Ascierto, G.A. Daniels, G.V. Long, L. Bastholt, J.I. Rizzo, A. Balogh, A. Moshyk, F.S. Hodi, and J.D. Wolchok



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	157	155	150	92	14	0
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	135	130	78	14	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	73	36	12	0

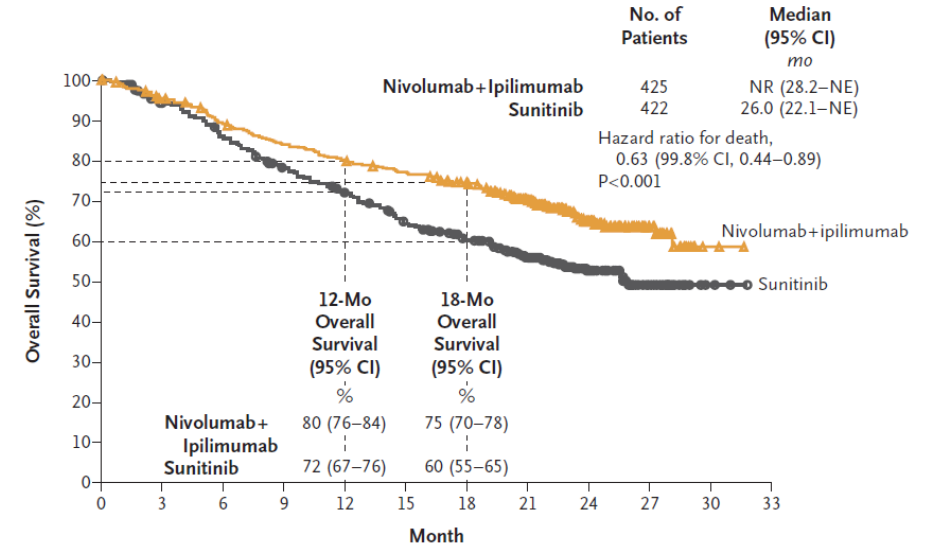
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

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

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

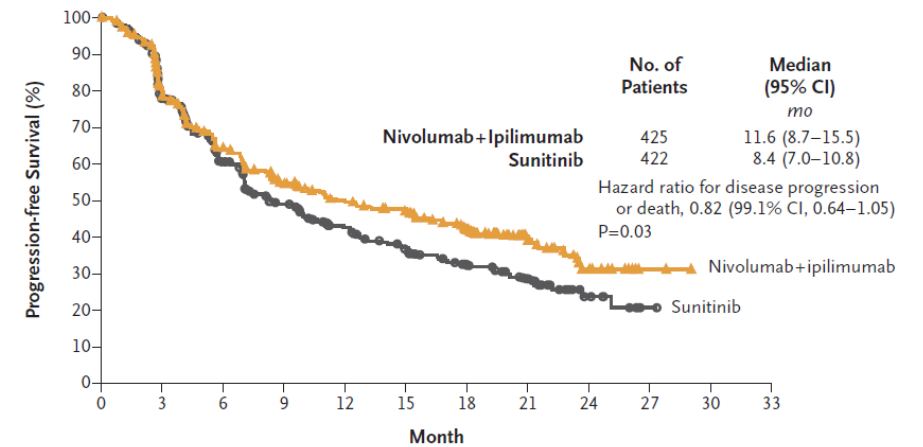
Overall Survival



Io. at Risk

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

Progression-free Survival



Io. at Risk

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

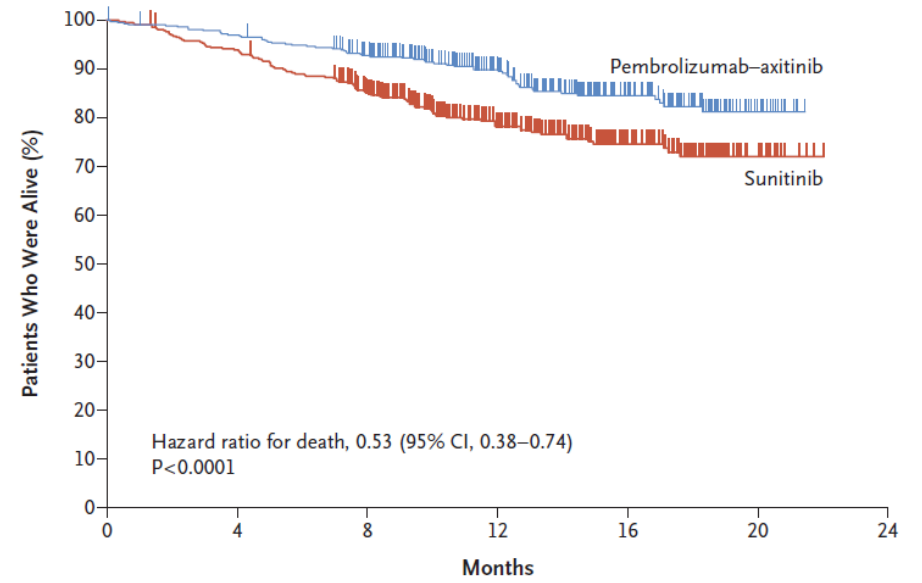
ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

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

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

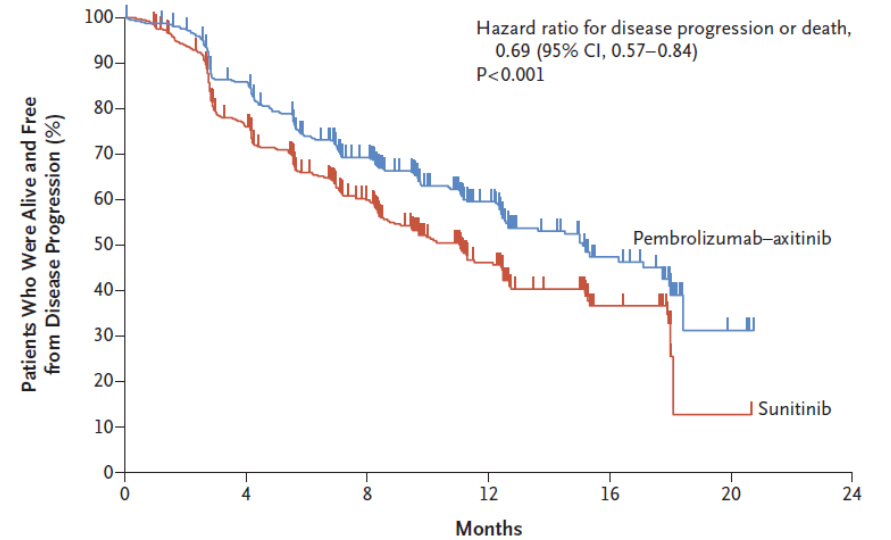
A Overall Survival



No. at Risk

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

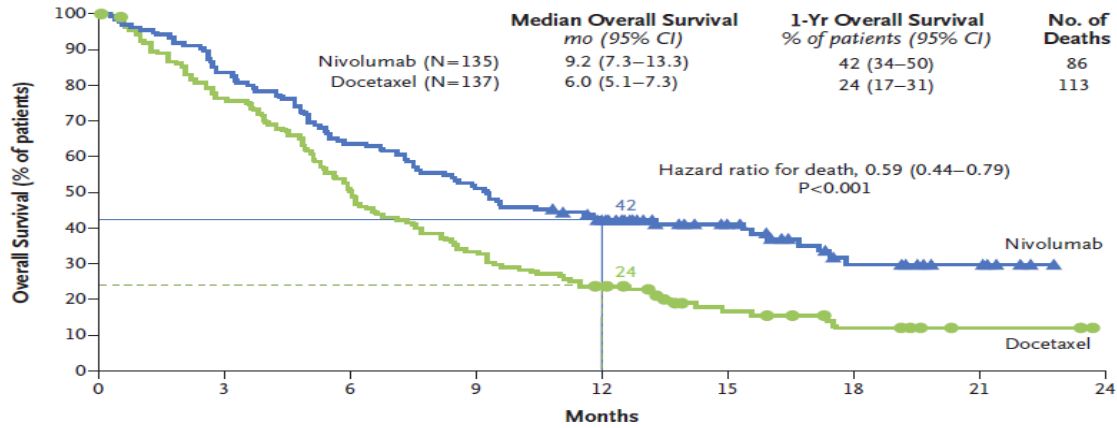
A Progression-free Survival



No. at Risk

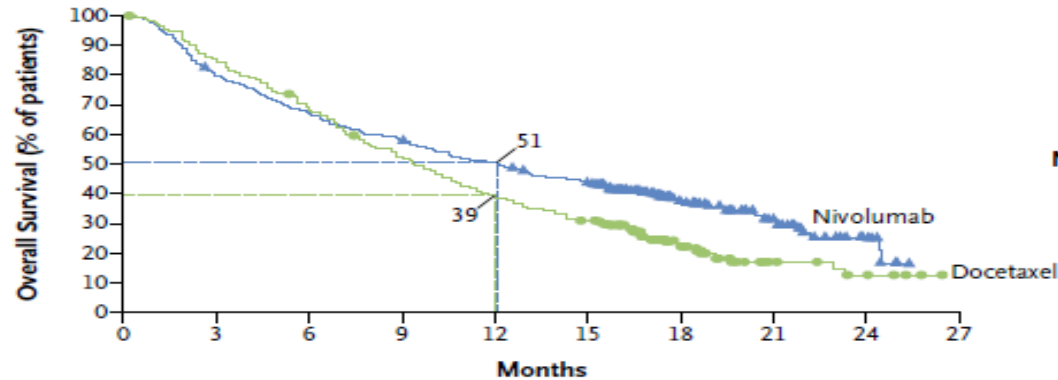
	0	4	8	12	16	20	24
Pembrolizumab–axitinib	432	357	251	140	42	3	0
Sunitinib	429	302	193	89	29	1	0

Aktivita nivolumabu u nemalobuněčného karcinomu plic



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

A Overall Survival



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

	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) <i>%</i>
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

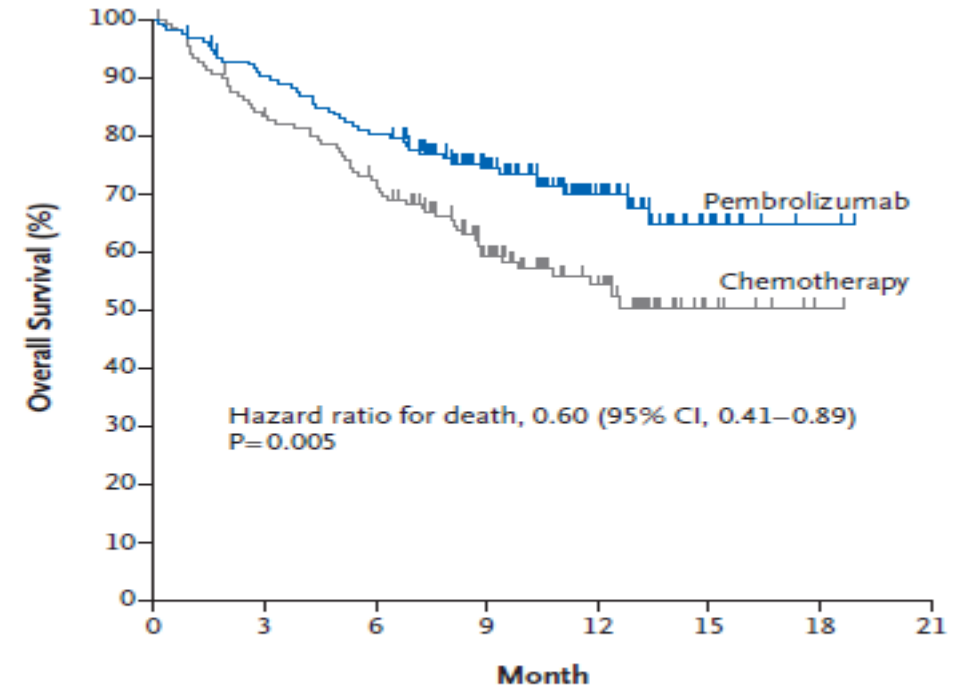
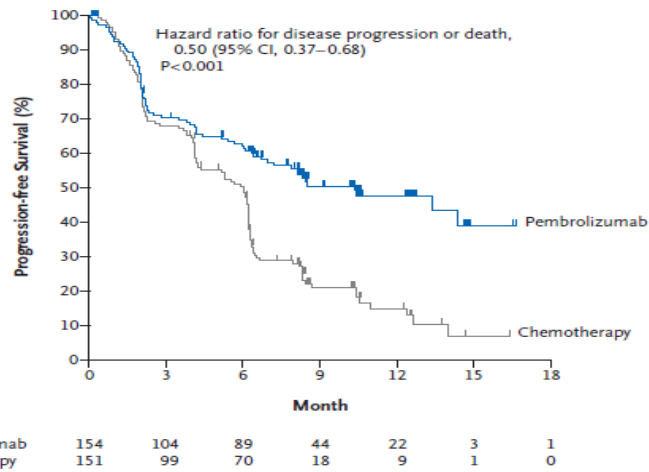
Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

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

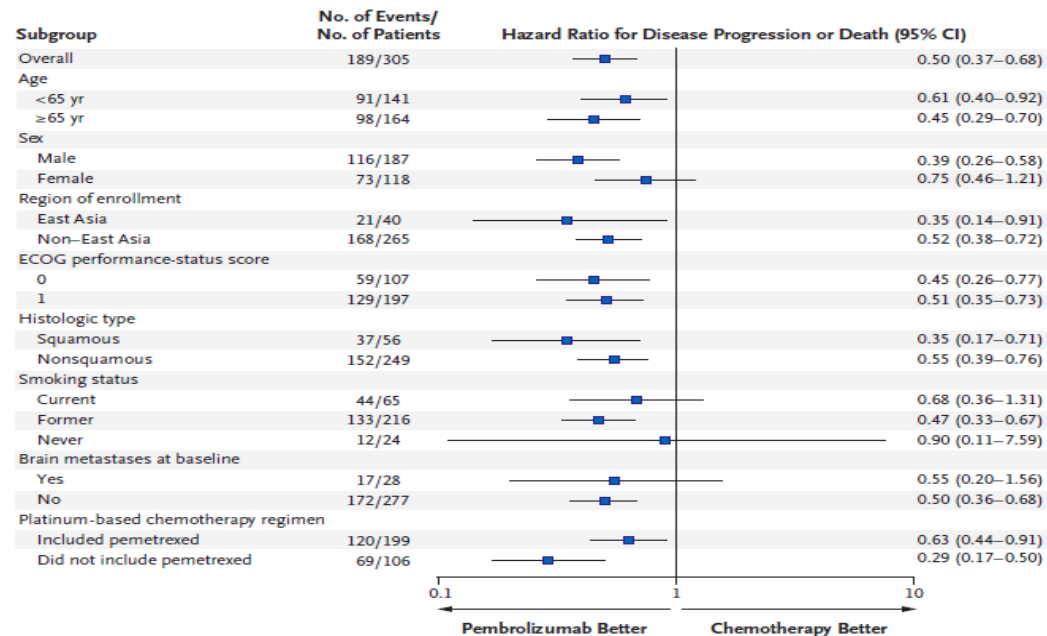
Borghaei H et al. N Engl J Med 2015, 373, 1627-39.

Pembrolizumab vs. chemoterapie – KEYNOTE-024

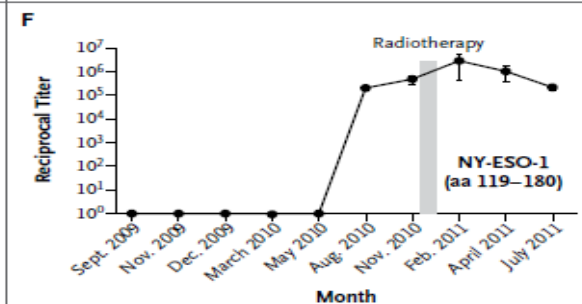
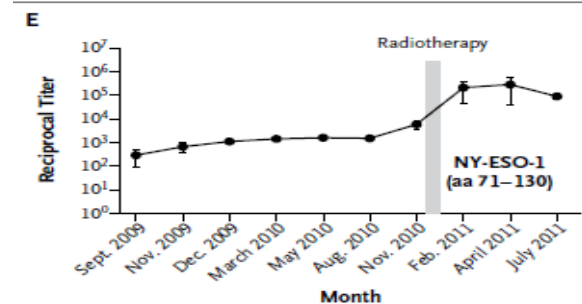
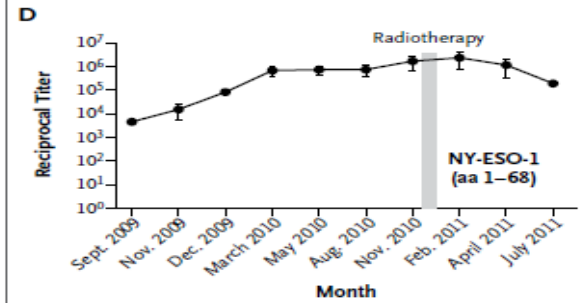
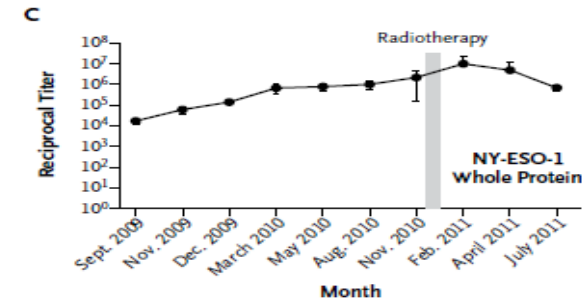
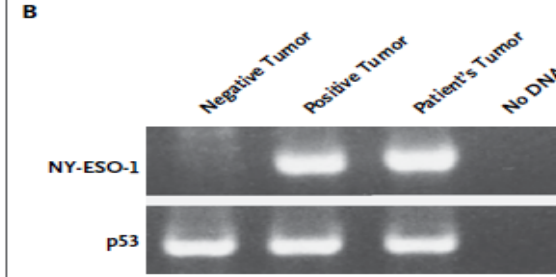
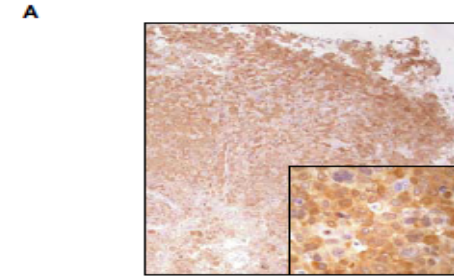
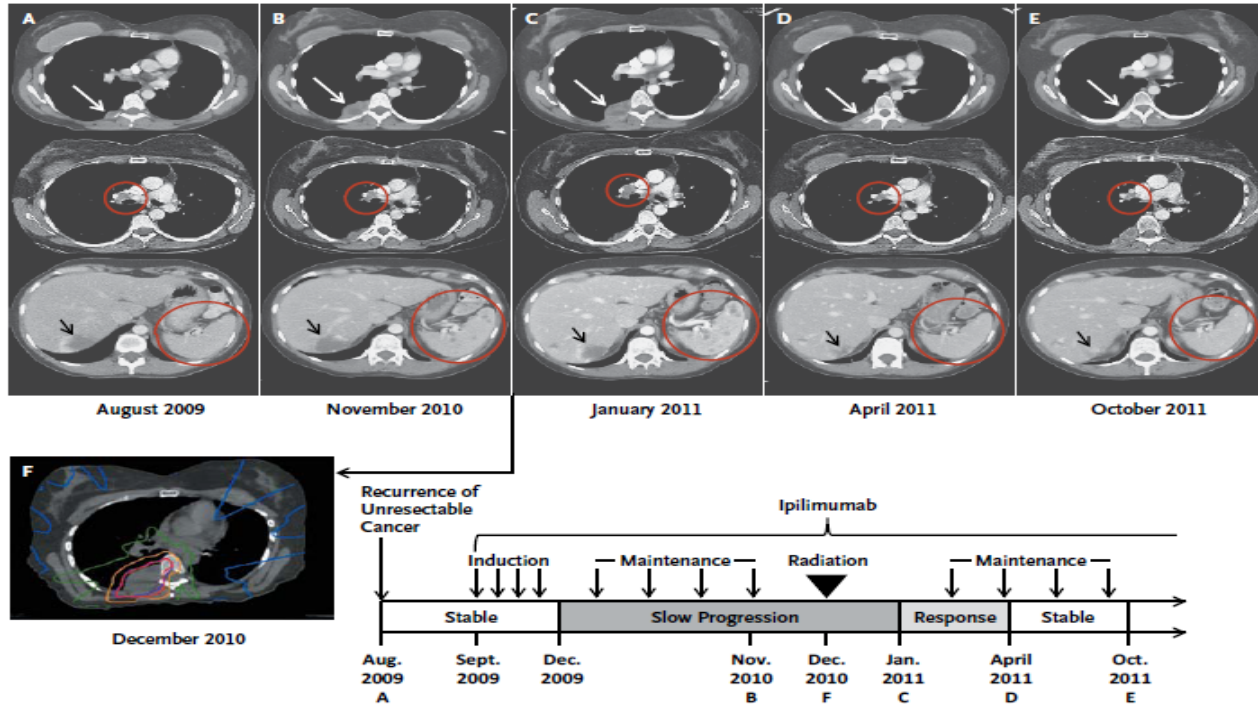
A



B



Abskopální efekt radioterapie



Vedlejší účinky ipilimumabu

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

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

Toxicita ve studii CheckMate 017

Event	Nivolumab (N= 131)		Docetaxel (N= 129)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with an event (percent)</i>			
Any event	76 (58)	9 (7)	111 (86)	71 (55)
Fatigue	21 (16)	1 (1)	42 (33)	10 (8)
Decreased appetite	14 (11)	1 (1)	25 (19)	1 (1)
Asthenia	13 (10)	0	18 (14)	5 (4)
Nausea	12 (9)	0	30 (23)	2 (2)
Diarrhea	10 (8)	0	26 (20)	3 (2)
Arthralgia	7 (5)	0	9 (7)	0
Pyrexia	6 (5)	0	10 (8)	1 (1)
Pneumonitis	6 (5)	0	0	0
Rash	5 (4)	0	8 (6)	2 (2)
Mucosal inflammation	3 (2)	0	12 (9)	0
Myalgia	2 (2)	0	13 (10)	0
Anemia	2 (2)	0	28 (22)	4 (3)
Peripheral neuropathy	1 (1)	0	15 (12)	3 (2)
Leukopenia	1 (1)	1 (1)	8 (6)	5 (4)
Neutropenia	1 (1)	0	42 (33)	38 (30)
Febrile neutropenia	0	0	14 (11)	13 (10)
Alopecia	0	0	29 (22)	1 (1)

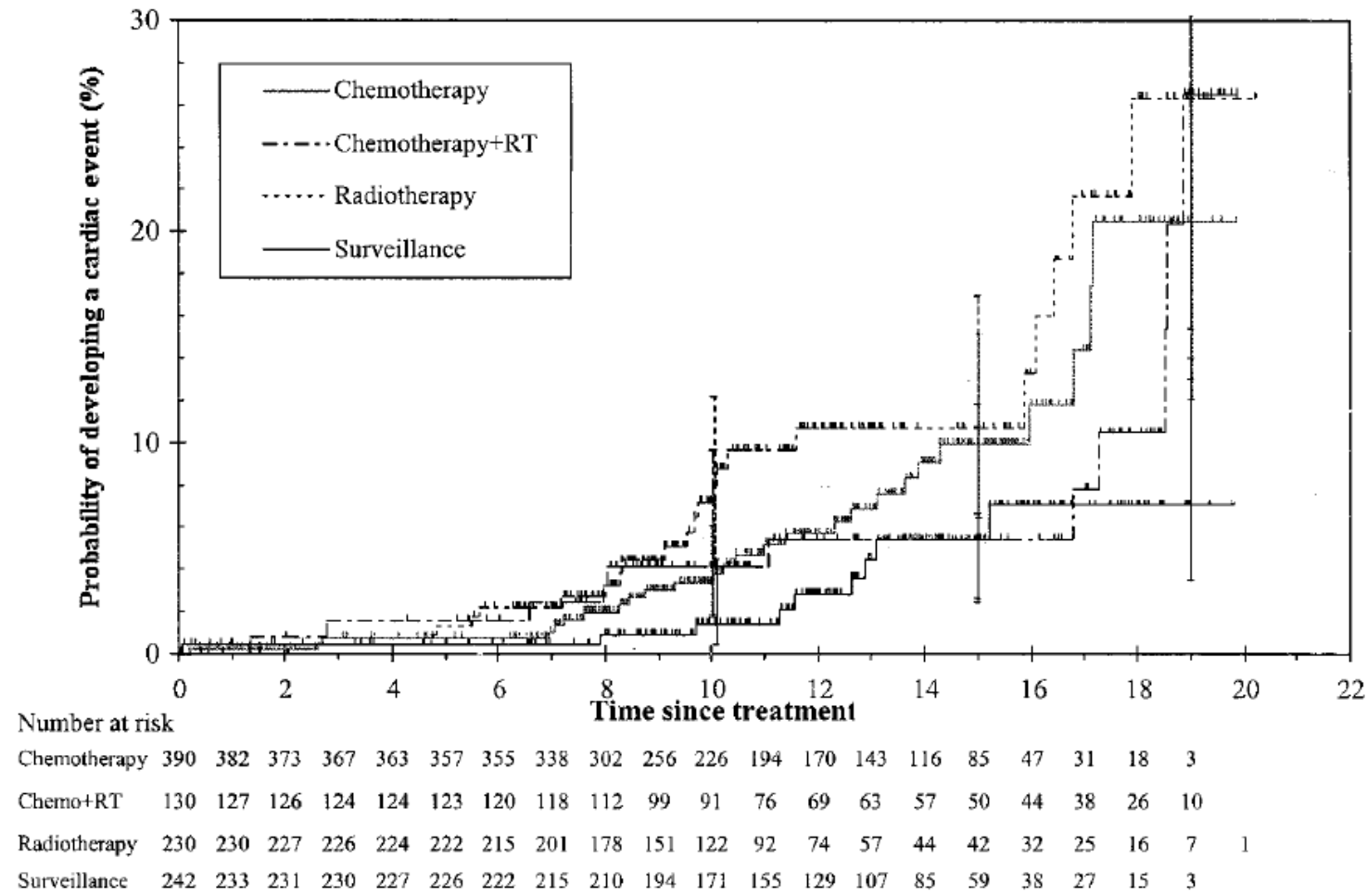
Toxicita léčby inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi

- Vedlejší účinky méně časté než v případě cytotoxické chemoterapie
- Oproti cytotoxické chemoterapii vedlejší účinky mnohem rozmanitější
- Podmíněny autoimunitou (immune-related adverse event.)
- Velmi častá hypotyreóza a dermatitidy
- Výskyt ostatních vedlejších účinků zpravidla u méně než 10% nemocných
- Někdy kumulace vedlejších účinků postihujících různé orgány

Dlouhodobé komplikace po léčbě

- chronická toxicita léčby (kardiovaskulární onemocnění)
- sekundární nádory
- metastázy v neobvyklých lokalizacích

Riziko kardiovaskulárních událostí po léčbě pro testikulární karcinom



Interní onkologie

- Spojuje klinickou onkologii (farmakoterapie nádorových onemocnění) a radiační onkologii
- V našich podmínkách většinou oba obory v rámci jednoho pracoviště
- Zásadní význam podpůrné léčby – řešení komplikací vlastního nádorového onemocnění i terapie
- U systémové léčby jsou i komplikace systémové povahy
- Komorbidity u nemocných s nádorovým onemocněním často přímo či nepřímo souvisejí s vlastním nádorem
- Nezbytná interní erudice jako základ obou oborů

Role farmakoterapie v interní onkologii

- Cílí hlavně na systémové onemocnění
- Řeší nádorová onemocnění napříč orgánovými systémy
- Široký záběr v rámci interních i ostatních orgánově zaměřených oborů
- Integruje péči zaměřenou na jednotlivé orgány
- Rozhodující role podpůrné léčby (řešení komplikací vlastního onemocnění i léčby)
- Využití imunitní odpovědi
- Tumor-agnostický přístup – stejná cílená léčba bez ohledu na charakter primárního nádoru

Závěr

- Zlepšení systémové léčby přináší zlepšení prognosy nemocných
- Stále více se v plánování léčby uplatňují poznatky o patogenese nádorů
- Roste role cílené léčby
- Přibývají důkazy pro roli imunitního systému v protinádorové odpovědi
- Roste využití imunoterapie
- Roste rozmanitost vedlejších účinků a nároky na podpůrnou léčbu