

# Cílená a personalizovaná léčba - obecné poznámky

Karel Zitterbart, Jana Zitterbartová, Vladimír Rak

## ZDROJE INFORMACÍ

- Zcela obecný a rychlý přehled – článek **Základy cílená léčba v onkologii**
- Přehledný text viz skripta Klinické onkologie str.86-95

## Pro zájemce o hlubší informace

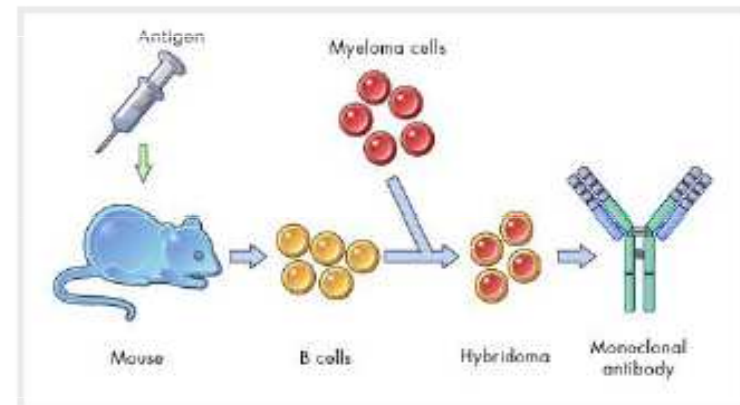
- např. Slabý O. et al. Molekulární medicína, Galen 2015. kapitola Cílená terapie
- Imunoterapie články
- <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2015-12-15-supplementum-4/#wizard-layout-headline-2>

## Gerald Edelman and Rodney Porter

objev chemické struktury protilátek (1961-1969)  
(Nobelova cena , 1972)

## Jerne, Koehler, and Milstein

hybridomová technologie (1975)  
(Nobelova cena , 1984)



***Muromonab-CD3*** (Orthoclone OKT3, výrobce Janssen-Cilag)

**Myší monoklonální protilátka anti-CD3** --> deplece T-lymfocytů

**1986** - schválení U.S. Food and Drug Administration (FDA)

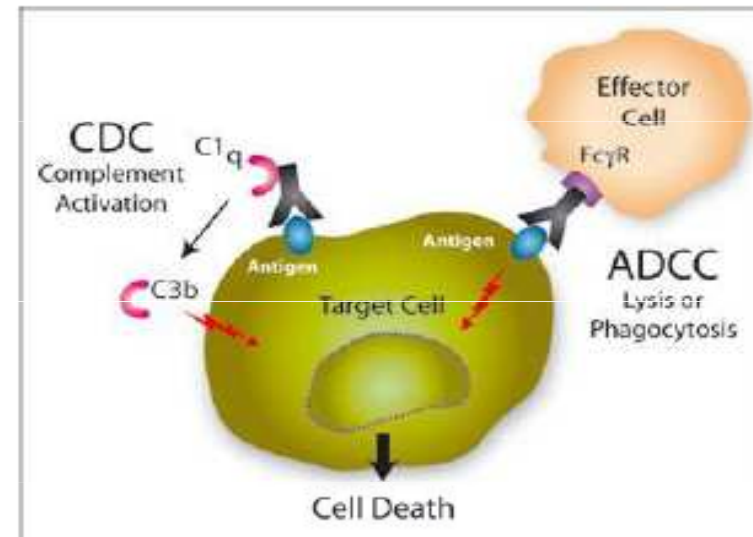
k léčbě nemocných s akutní rejekcí transplantátů ledvin, srdce  
nebo jater

## Mechanismus účinku MoAbs

**ADCC:** antibody-dependent cellular cytotoxicity (= buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protiláčkách)

**CDC:** complement dependent cytotoxicity

**Přímý cytostatický účinek protilátek**



<http://www.invivogen.com/>

## Engineered Fc properties and applications

Engineered Fc	IgG Isotype	Mutations	Properties	Potential Benefits	Applications
hIgG1e1	human IgG1	T250Q/M428L	Increased plasma half-life	Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration	Vaccination; therapeutic use
hIgG1e2	human IgG1	M252Y/S254T/T256E + H433K/V434F	Increased plasma half-life	Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration	Vaccination; therapeutic use
hIgG1e3	human IgG1	E233P/L234V/L235A/W236 + A327G/A330S/P331S	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell depletion
hIgG1e4	human IgG1	E333A	Increased ADCC and CDC	Increased efficacy	Therapeutic use with cell depletion
hIgG2e1	human IgG2	K322A	Reduced CDC	Reduced adverse events	Vaccination; therapeutic use
mIgG2Aae1	mouse IgG2a	L235E + E318A/K320A/K322A	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell

**Generic naming formula:**

**Name = prefix + substem(s) + stem**

↓  
variable

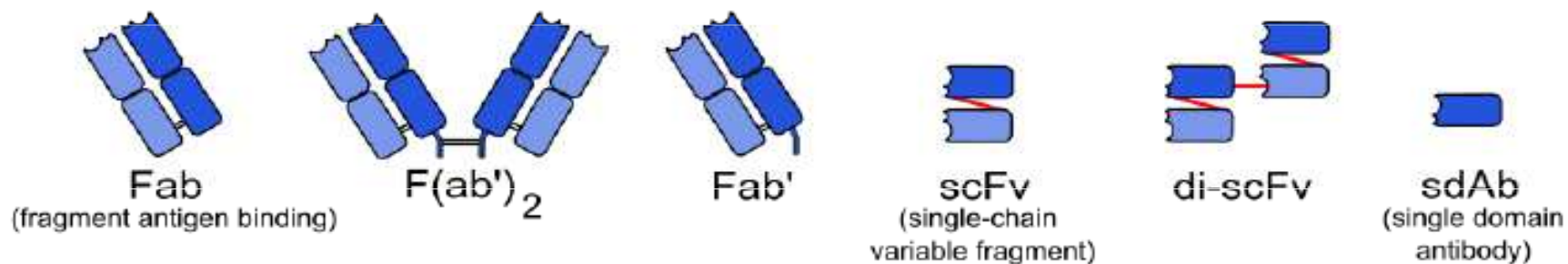
→  
-mab    monoclonal antibody  
-ib      small molecule with  
          inhibitory properties

<b>Monoclonal antibodies</b>	
	<i>Target</i>
-ci(r)-	circulatory system
-li(m)-	immune system
-t(u)-	tumor
	<i>Source</i>
-ximab	chimeric human-mouse
-zumab	humanized mouse
-mumab	fully human

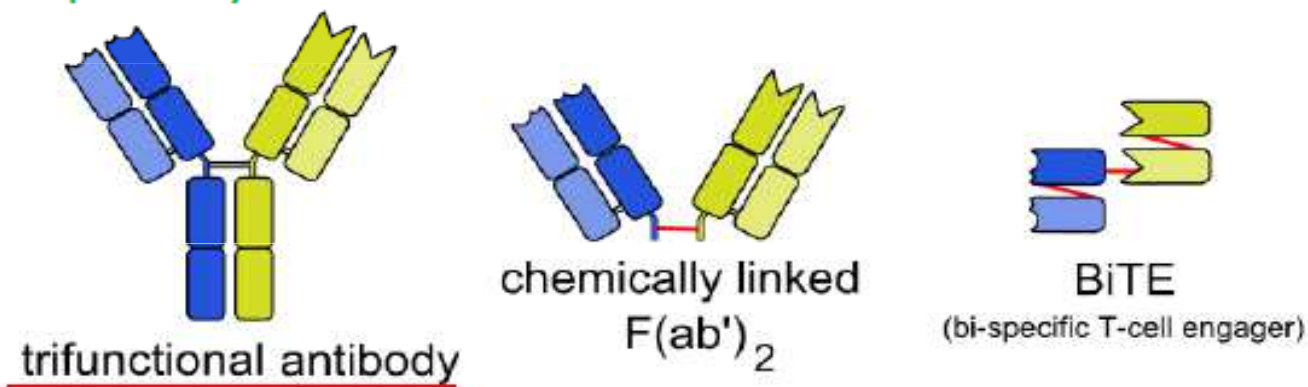
  

<b>Small molecules</b>	
-tinib	tyrosine kinase inhibitor
-zomib	proteasome inhibitor
-ciclib	cyclin-dependent kinase inhibitor
-parib	poly ADP-ribose polymerase inhibitor

### Monospecifické protilátky:



### Bispecifické protilátky

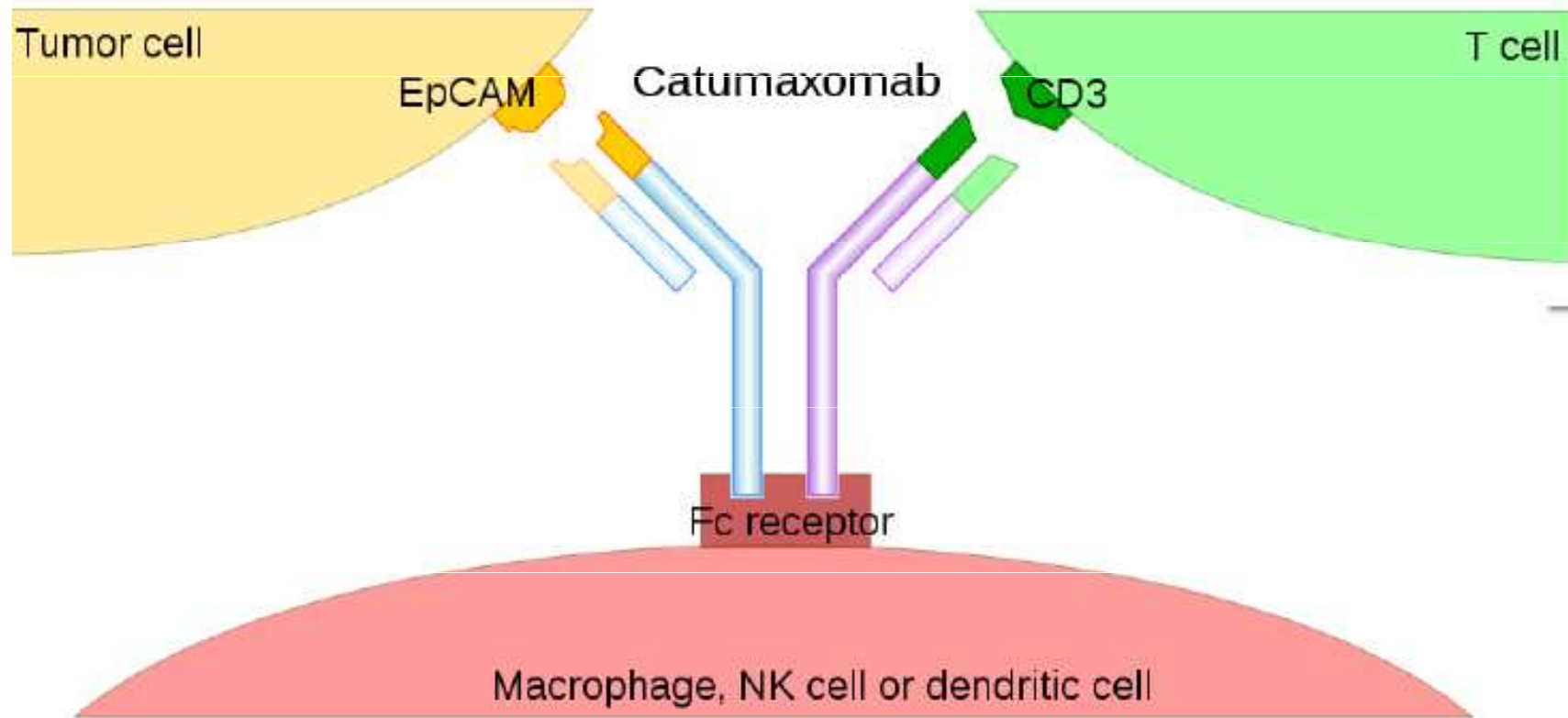


**monospecific antibodies:** fragment antigen-binding, F(ab')<sub>2</sub> fragment, Fab' fragment, single-chain variable fragment, di-scFv, single domain antibody)

**bispecific antibodies :** trifunctional antibody, chemically linked F(ab')<sub>2</sub>, bi-specific T-cell engager)

**Příklad bispecifické trifunkční protilátky:  
např. *catumaxomab* (Removab<sup>®</sup>)**

EpCAM = Epithelial cell adhesion molecule (CD326)



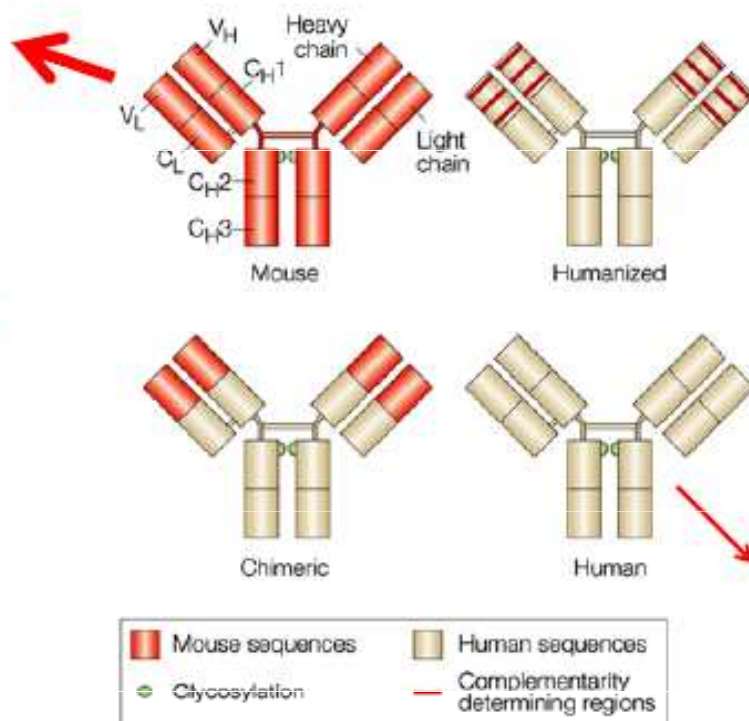
Used for treatment of **malignant ascites** in patients with **EpCAM-positive cancer** if a standard therapy is not available

Tvorba neutralizačních protilátek při aplikaci (**human anti-mouse antibody, HAMA**); není optimální vazba imunokompetentních buněk na **myší Fc fragment (ADCC)**

příklad:  
anti-CD20  
**ibritumomab tiuxetan**  
 (konjugát s 90-Yttrium, beta zářič) (**Zevalin**)

**tositumomab (Bexxar)**  
 (konjugát s 131-I, beta i gama zářič)

## Myší, chimerické, humanizované a čistě lidské MoAb



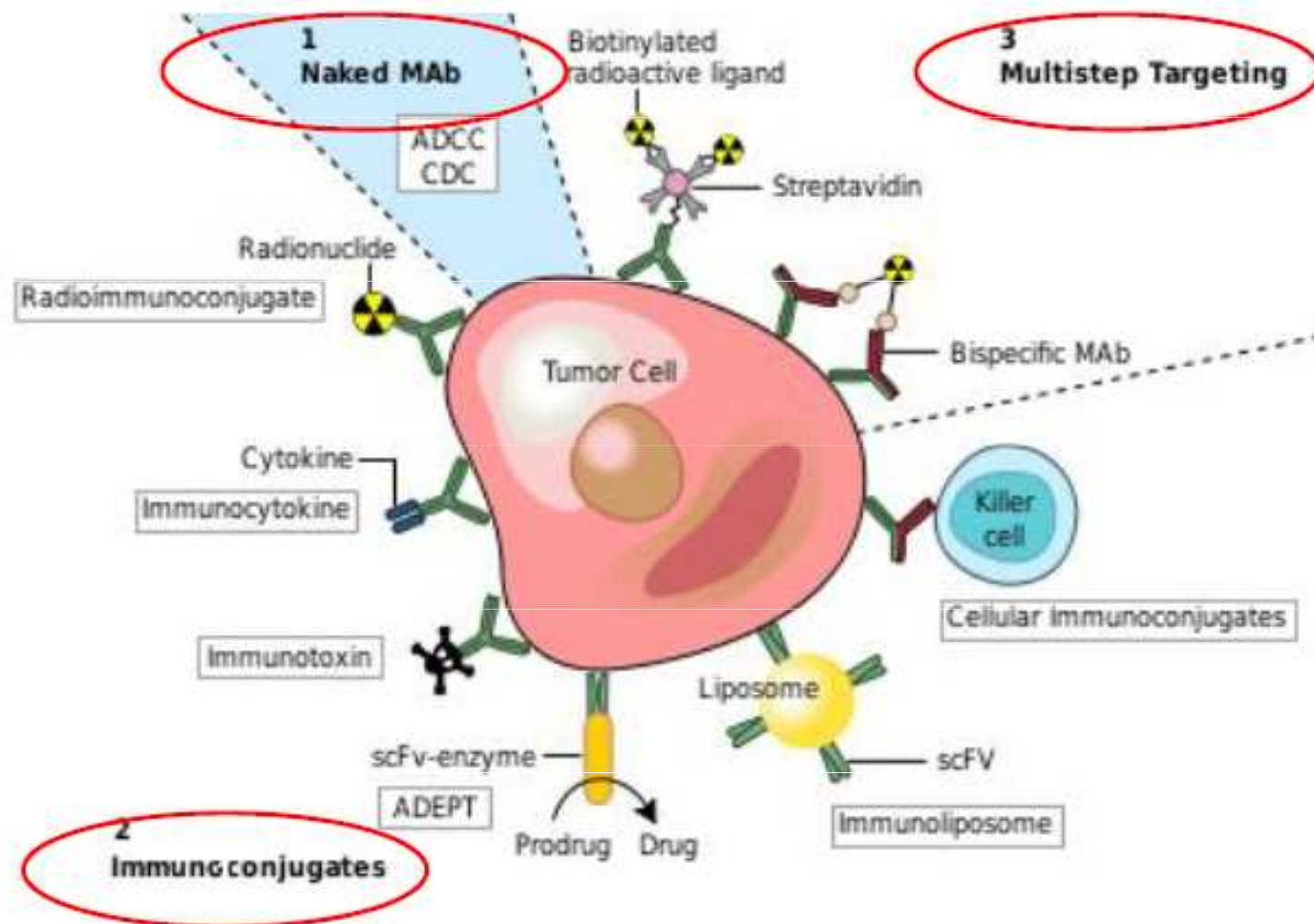
Nature Reviews | **Cancer**

anti-EGFR  
**panitumumab (Vectibix)**

anti-CD20  
**ofatumumab (Arzerra)**

Pozn. Phase 2 studie ve FN Brno, u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)





Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy

Chimerické monoklonální protilátky- rituximab, cetuximab, brentuximab  
vendotin (konjugát s monometylauristatin E)

Humanizované monoklonální protilátky – bevacizumab, trastuzumab,  
nimotuzumab, pertuzumab ...

<https://www.mycancergenome.org/> kompletní aktualizovaný seznam

# Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (1)

## Rituximab (Mabthera, Rituxan) :

- Chimerická myší-lidská anti-CD20 MoAb
- 1997 - 1. schválení MoAb k terapii maligních onemocnění
- Mechanismus účinku komplexní povahy
- CD20 exprimován na zralých B-lymfocytech a u zralých B-hematoonkologických malignit (folikulární lymfom, B-CLL, Burkittův lymfom, difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL),
- **Hematoonkologické indikace** ( např. lymfomy plášťové zóny (mantel cell lymfoma)
- **neonkologické indikacie** např. refrakterní = na léčbu špatně reagující = ITP či AIHA (autoimunitní trombocytopenie či autoimunitní hemolytická anémie)

## Rituximab v léčbě maligního lymfomů

Rituximab je indikován pro léčbu **folikulárního lymfomu** v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního **difúzního B-velkobuněčného lymfomu** v kombinaci s chemoterapií CHOP (celkem 8 dávek) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu.

Dále pak pro udržovací léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii i v relapsu onemocnění pro nemocné, u kterých indukční terapií bylo dosaženo minimálně parciální remise nebo lepší klinické odpovědi. Po indukční léčbě 1. linie je rituximab podáván 1×za 2 měsíce po dobu 2 let (tedy 12 dávek), po indukční terapii relapsu folikulárního lymfomu pak 1×za 3 měsíce po dobu 2 let (tedy 8 dávek). Další indikací je monoterapie folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích je možné ve zdravotnických zařízeních Centra intenzivní hematologické péče a Komplexní onkologická centra.

Rituximab dále prokázal **v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších CD20 pozitivních lymfoproliferativních chorob**: lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie. Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

**Nežádoucí účinky rituximabu:**

*Relativně časté, zřídka však závažné*

Během a bezprostředně po aplikaci léků-*horečka, třes, hypotenze, bronchospasmus, angioedém ...*

*Riziko reaktivace chronické hepatitidy B, proto před nasazením léku vždy vyšetření sérologické vyšetření na HBV*  
Vzácně těžká alergické reakce , srdeční zástava, syndrom akutní lýzy nádoru

Imunosuprese:

Deplece B-lymfocytů v délce měsíců ( fyziologických i autoreaktivních ), repopulace cca v 9-12 měsíci po iniciální depleci

## Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (2)

### Ofatumumab (Arzerra) :

- čistě lidská **anti-CD20** MoAb
- odlišný epitop než rituximab
- stálější vazba na receptor, ADCC stejné intenzity jako rituximab, ale intenzivnější indukce CDC
- téměř neindukují tvorbu autoprotilátek HAHA
- statut *orphan drug* k léčbě chronické lymfatické leukémie (CLL)
- klinické studie u nehodgkinských lymfomů (NHL)

### Veltuzumab :

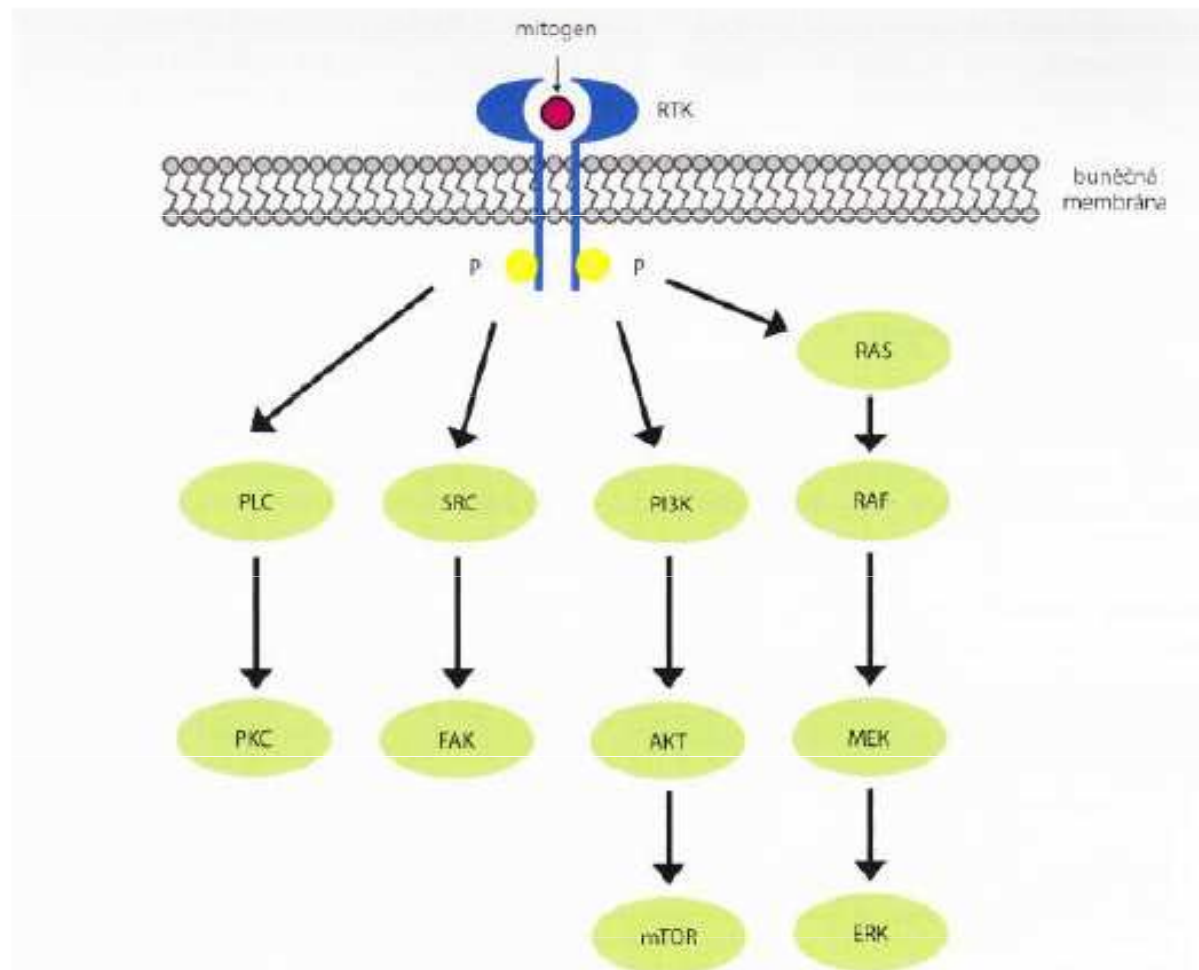
humanizovaná **anti-CD20** MoAb IgG1  
stejný epitop jako rituximab  
subkutánní podání

## Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (3)

### Alembuzumab (MabCampath):

- humanizovaná **anti-CD52** MoAb
- povrchový glykoprotein přítomný u maligních i normálních T- a B-lymfocytů, ale též monocytů/makrofágů
- deplece CD4+ i CD8+ T-lymfocytů
- vysoké riziko oportunních infekcí (CMV, herpesvirozy, Pneumocystis jiroveci)
- **léčba chronické lymfatické leukémie (CLL)**
- četné NÚ včetně pancytopenie, těžké postinfuzní reakce, syndrom nádorového rozpadu

## Protilátky proti receptorovým kinázám(1)



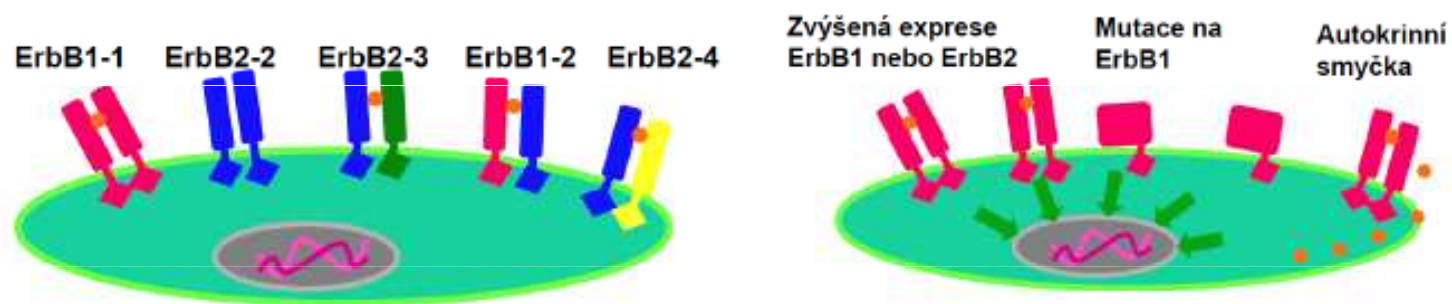
Obr. 38 Signální dráhy aktivované receptorovými tyrozin kinázami (RTK)



## Protilátky proti receptorovým kinázám (2)

### EGFR/ERBB/HER

- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory

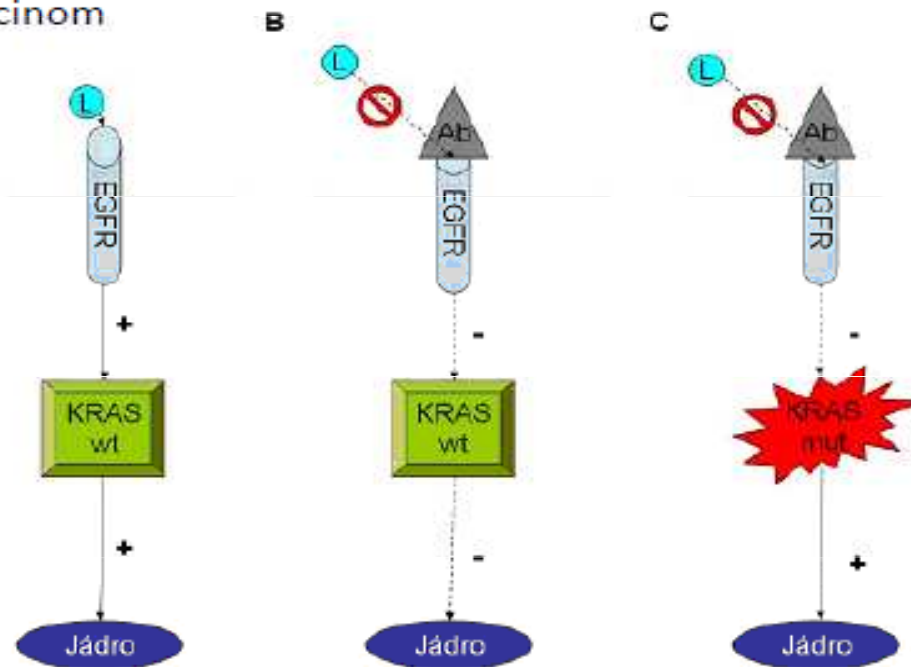


**Tab. 7** Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

<b>RTK</b>		<b>ligand</b>		<b>malignity s prokázanou deregulací RTK (overexprese, mutace)</b>
EGFR/ ERBB1/ HER1	<i>epidermal growth factor receptor /avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog/human epidermal growth factor receptor</i>	EGF	<i>epidermal growth factor</i>	karcinom tlustého střeva, plic
ERBB2/ HER2/ NEU	<i>neuroblastoma/glioblastoma derived oncogene homolog</i>	neváže ligand	<i>vytváří heterodimery s EGFR/ERBB1/HER1</i>	karcinom prsu, ovaria
MET	<i>hepatocyte growth factor receptor</i>	HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>	karcinom žaludku, ledvin
IGF1R	<i>insulin-like growth factor receptor</i>	IGF	<i>insuline-like growth factor</i>	karcinom prostaty, plic, ledvin, mnohočetný myelom
PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>	PDGR	<i>platelet-derived growth factor</i>	AML, karcinom prsu, sarkomy
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	FGF	<i>fibroblast growth factor</i>	karcinom plic, prsu, ovaria, endometria, žaludku, prostaty, močového měchýře
FLT3	<i>FMS-like tyrosine kinase</i>	FLT3 ligand		AML
KIT/SCFR CD117	<i>stem cell factor receptor</i>	SCF/KITL/ MGF	<i>stem cell factor/mast cell growth factor</i>	AML, mastocytóza, GIST
FLT1/ VEGFR1	<i>FMS-like tyrosine kinase/vascular endothelial growth factor receptor</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
KDR/ VEGFR2/ FLK1	<i>kinase insert domain receptor/fetal liver kinase</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
CSF1R/ c-FMS CD115	<i>colony stimulating factor 1 receptor /feline McDonough sarcoma viral (v-FMS) oncogene homolog</i>	CSF1 / M-CSF	<i>colony stimulating factor 1/ macrophage-colony stimulating factor</i>	karcinom prsu, ovaria, endometria, plic, prostaty, pankreatu, ledvin

**Cetuximab (Erbitux):** chimerická IgG1 MoAb proti extracelulární doméně receptoru EGFR/ERBB1/HER1. 5 x vyšší afinita oproti přirozeným ligandům (EGF, TGF $\alpha$ )  
 Přítomnost **aktivačních mutací genu KRAS** byla klinickými studiemi prokázána jako **významná determinanta rezistence nádoru vůči působení anti-EGFR MoAb.**

Pouze u pacientů s tumory, jejichž buňky obsahují **wt KRAS** lze počítat s terapeutickým úspěchem. Indikace : karcinomy hlavy a krku, metastatický kolorektální karcinom



***bevacizumab (Avastin)*** neutralizační humanizovaná  
MoAb proti **ligandu** VEGF

blokáda nádorové neovaskularizace -- antiangiogenní léčba

indikace :

metastatický karcinom tlustého střeva,

prsu , nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu , karcinom  
ledviny

klinické studie : multifornní glioblastom , karcinom pankreatu etc.

***trastuzumab (Herceptin)*** humanizovaná MoAb  
proti ERBB2/HER2/NEU

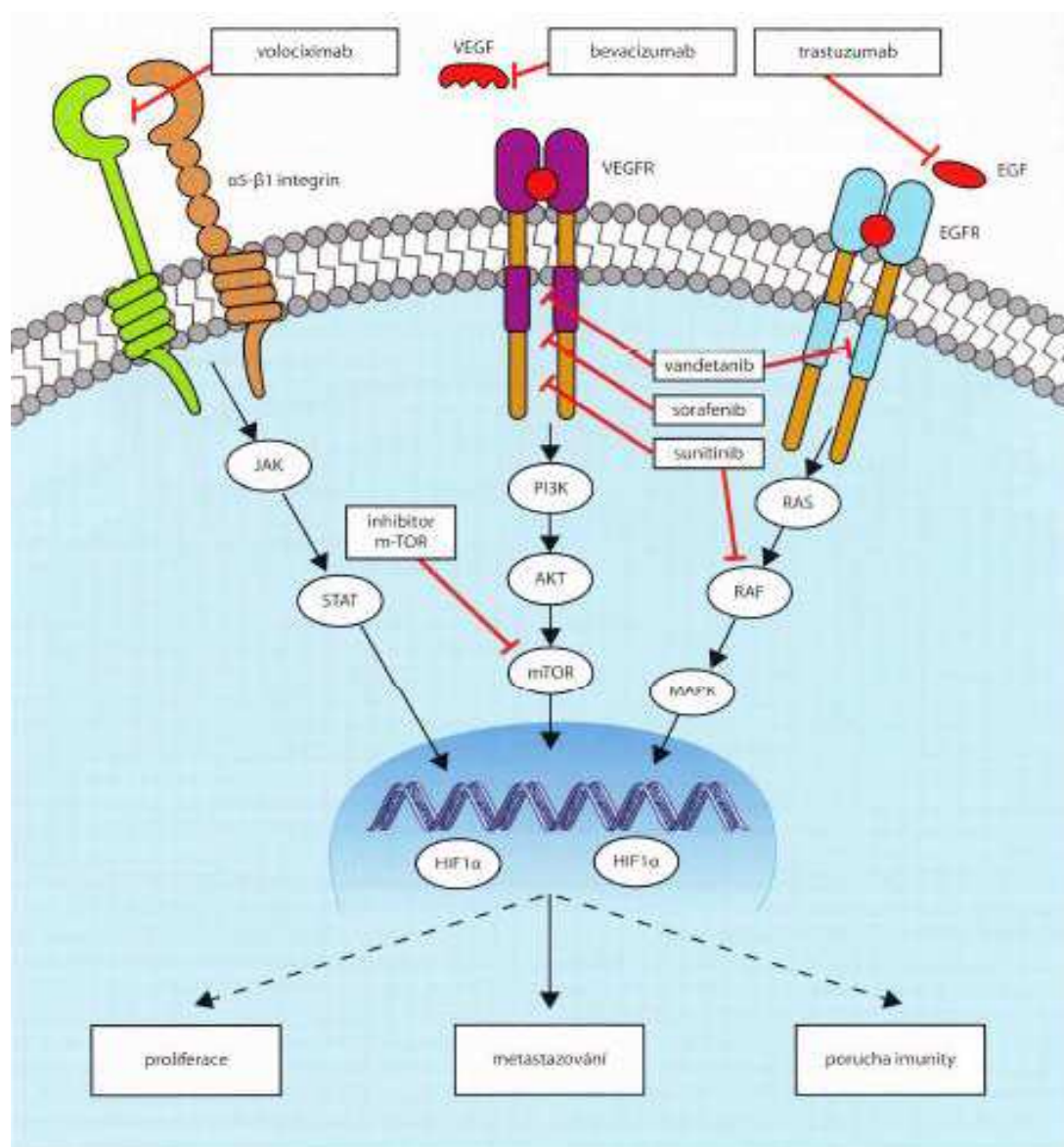
zvýšená exprese u 10-30 % karcinomu prsu, dále u karcinomu ovaria,  
prostaty , endometria

trastuzumab brání dimerizaci s ostatními členy ERBB

# Inhibitory receptorových tyrosinkináz RTK a PTK

**Tab. 8** Přehled inhibitorů RTK a PTK

<b>inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER</b>		
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT
BIBW-2992	Tovok	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU
canertinib	-	pan-ERBB
neratinib	-	ERBB2/HER2/NEU
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR
<b>Inhibitory s převážným účinkem na VEGFR jsou uvedeny v kapitole 11.1.2.</b>		
<b>multikinázové inhibitory</b>		
imatinib	Glivec	BCR-ABL, KIT
dasatinib	Sprycel	BCR-ABL, KIT, PDGFR
nilotinib	Tasigna	BCR-ABL, KIT, PDGFR
bosutinib	-	BCR-ABL, SRC
sunitinib	Sutent	VEGFR1-3, PDGFRA/B, KIT, RET, CSF1R
sorafenib	Nexavar	VEGFR1-3, PDGFRB, RAF (CRAF, BRAF, včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3
lestaurtinib	-	FLT3, JAK2, NTRK1/TRKA, NTRK3/TRKC
tandutinib	-	FLT3, PDGFR, KIT



**Obr. 51** Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny. Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

Tyrosinkinázové inhibitory zahrnují široké spektrum molekul, které v současnosti nalézají uplatnění především v protinádorové léčbě. Kompetitivně se vážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doměně receptoru a zabrání fosforylaci a přenosu signálu do buňky.

# IMUNOTERAPIE

## CHECK POINTS

spouštěče kostimulačních a inhibičních drah T lymfocytární odpovědi vedoucí k modulaci délky amplitudy imunitní odpovědi a tím k udržení integrity organismu (selftolerance)

T buněčné inhibiční a stimulační receptory a jejich ligandy

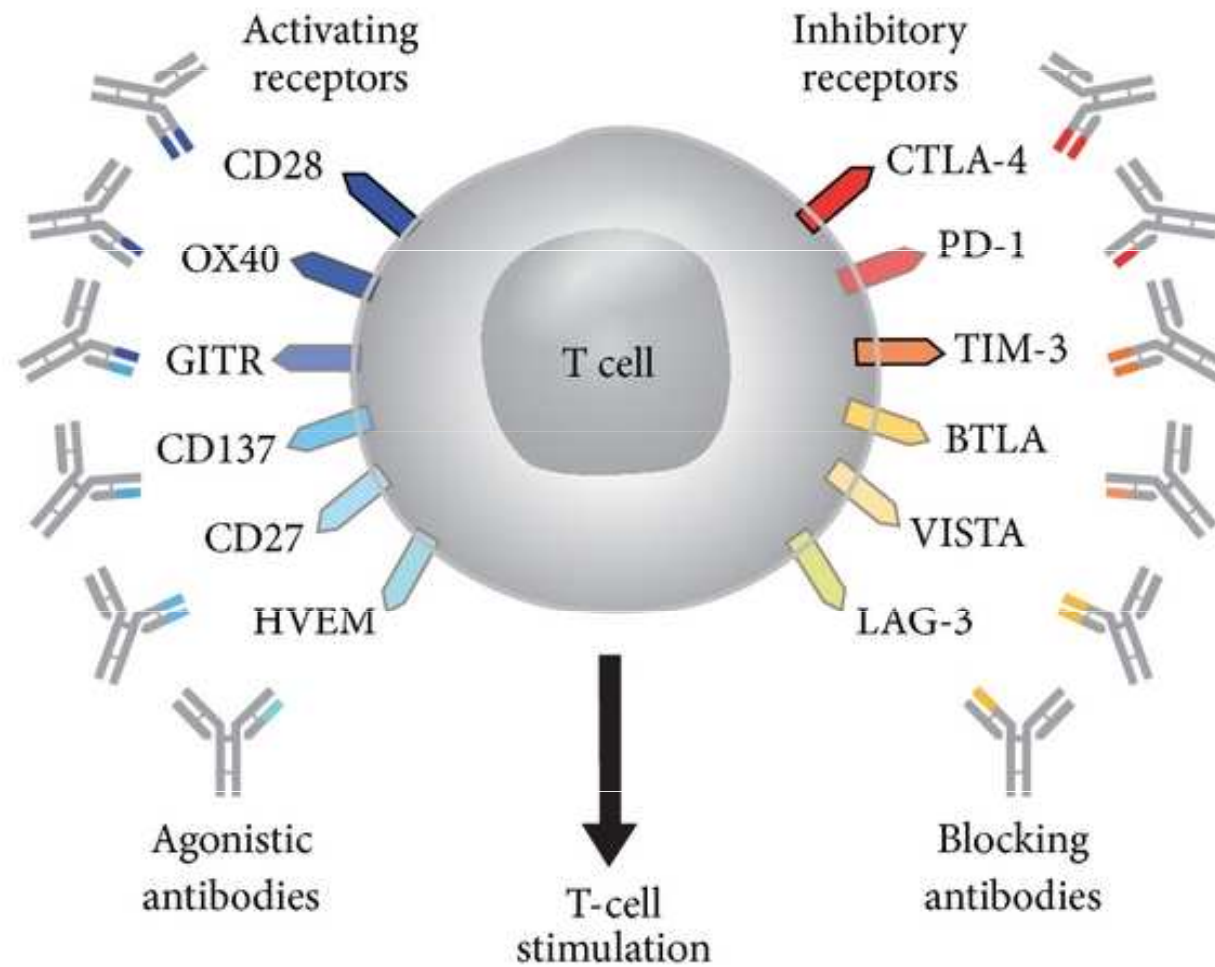
Anti-**PD** (programmed cell death 1, CD279), Anti PD-L1 (CD274), anti PD-L2 (CD273), anti-**CTLA 4** (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152)

### **CAVE: irAE (immune related adverse events)**

pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, renální a thyroideální dysfunkce

kožní toxicita

autoimunní hypopituitaritidy



<https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2013/857519/fig1/>



# Check point blockers

## **CTLA 4**

Cytotoxic T lymphocyte associated antigen

inhibiční molekula T lymfocytů ( CD4+, CD8+)

interakce s CD80/86 na APC

Kompetice s CD28 T buněk (CD28 stimulace vs CTLA 4 inhibice)

inhibice T lymfocytární proliferace a aktivace

**Ipilimumab** anti CTLA 4

rekombinantní humánní monoklonální protilátka

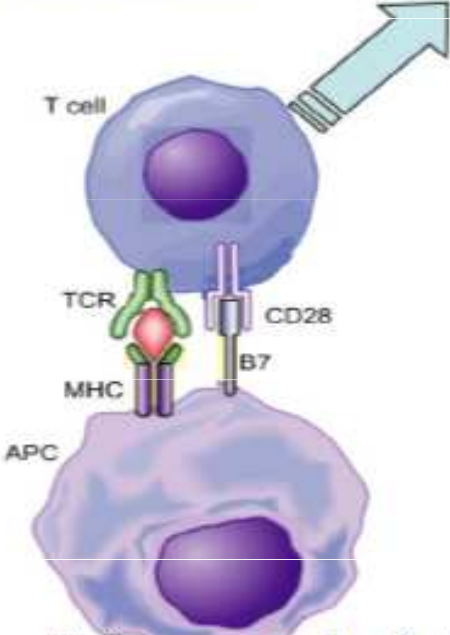
stimulace imunitní odpovědi

první FDA schválený checkpoint od r. 2011 (metastatický melanom)

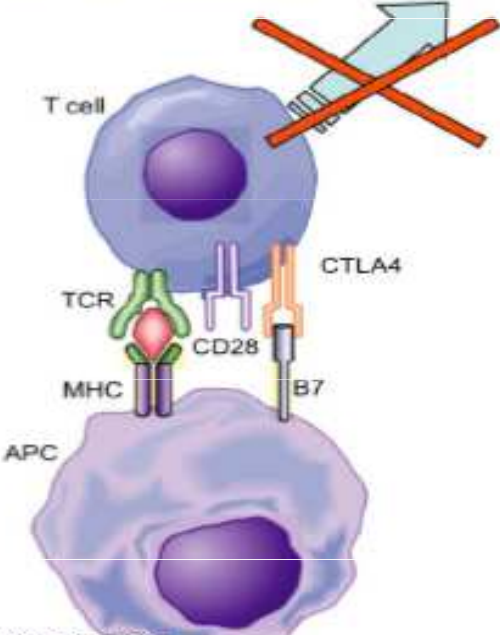
nepřímý antitumorosní efekt posílení T mediované odpovědi

# Ipilimumab Blocks Negative Signaling From CTLA-4

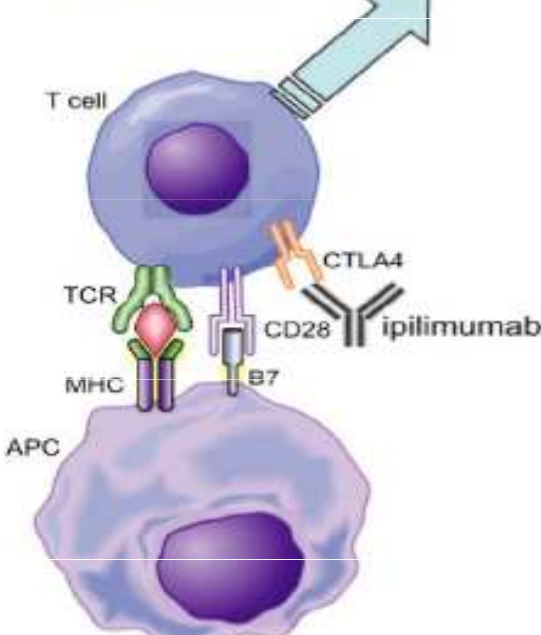
Co-stimulation via CD28:  
T-cell activation



CTLA-4 blocks co-stimulation:  
No T-cell activation



Ipilimumab blocks CTLA-4:  
T-cell activation



<http://cancergrace.org/lung/files/2012/06/Slide08.jpg>

Adapted from Lebbe et al. ESMO 2008

APC, antigen-presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor.

# Check point blockers

**PD1** program cell death receptor

Transmembránový protein T, B, NK, DC monocytů

Exprese je zvýšena na lymfocytech v mikroprostředí nádoru

inhibice apoptosy maligních buněk přeměna T efektorových na Treg,  
vyčerpání T efektorových buněk

interakce s PD-L1 a PD-L2

**anti PD 1 (nivolumab)**

plně humanizovaná IgG4 **anti PD 1 protilátka**

blokace PD1-PDL cesty

povolen FDA

kombinace s ipilimumabem nebo monoterapie

## **PD-L1 PD-L2**

program cell death receptor ligand

exprese hematopoetické buňky (T, B, NK, DC, monocyty) a buňky tumoru

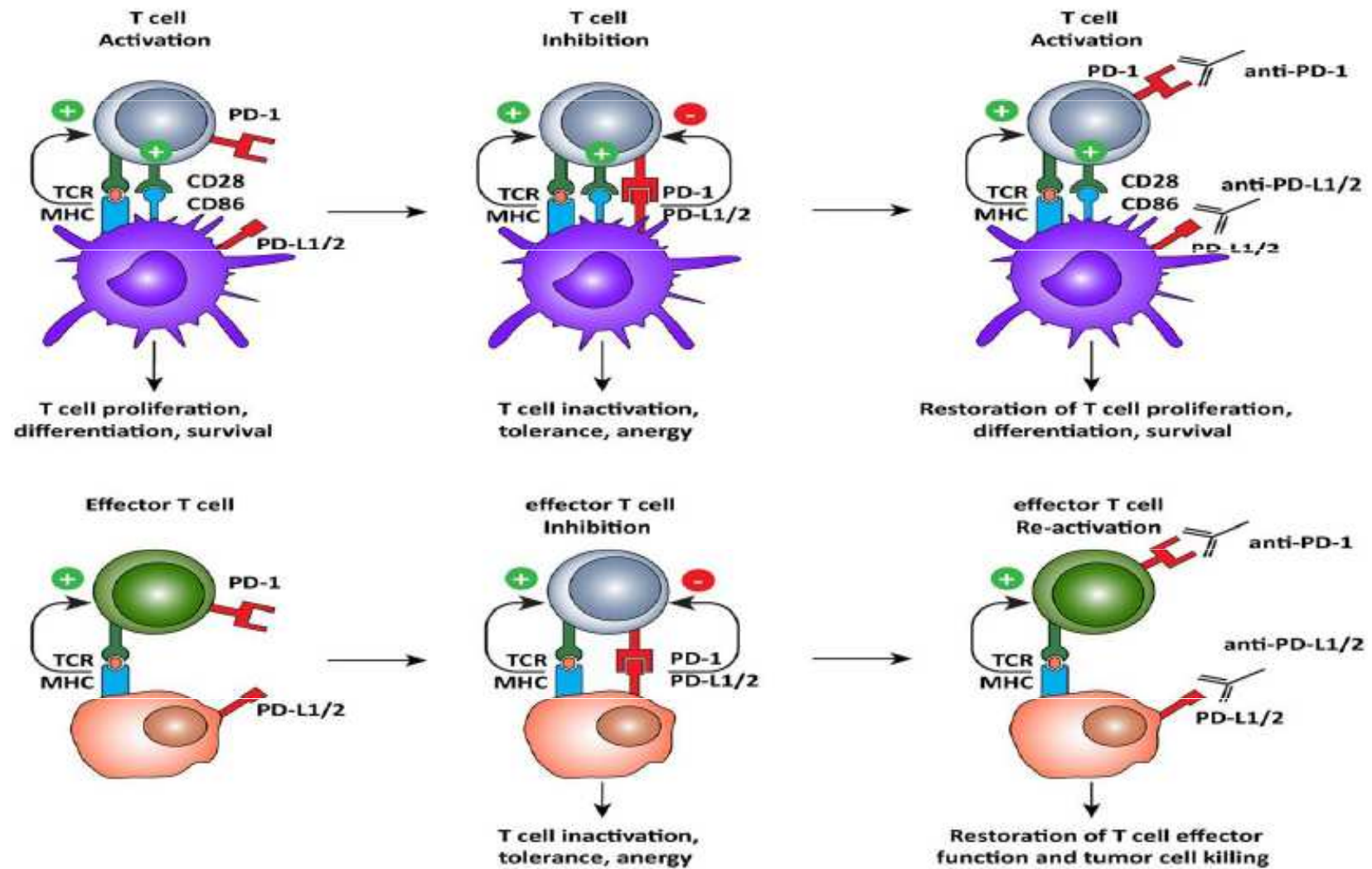
interakce PD-PDL1/2

Inhibice T lymfocytární odpovědi, indukce Treg

## **Anti PDL1 atezolizumab**

Anti PDL 1

5/16 FDA uroteliální carcinom



[http://c431376.r76.cf2.rackcdn.com/70393/fimmu-04-00417-HTML/image\\_m/fimmu-04-00417-g004.jpg](http://c431376.r76.cf2.rackcdn.com/70393/fimmu-04-00417-HTML/image_m/fimmu-04-00417-g004.jpg)

# Protilátky proti PD-1 / PD-L1

Target	Agent	Year Approved	Tumor	Stage	Indication
PD-1	Nivolumab	2014	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Unresectable</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	
		2015	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC, EGFR-TKI, ALK-TKI
		2015	Renal cell carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metastatic</li> </ul>	
		2016	Classical Hodgkin lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Relapsed</li> <li>■ Refractory</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adults</li> <li>■ Progressing after ASCT + brentuximab vedotin</li> <li>■ Progressing after ≥3 lines of therapy, including ASCT</li> </ul>
		2016	HNSCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recurrent</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC
		2017	dMMR or MSI-H colorectal cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Progressing after chemotherapy: 5-FU, oxaliplatin, irinotecan
		2017	Urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Locally advanced</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC
		2017	Hepatocellular carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Unresectable</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Progressing after sorafenib
		2017	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Completely resected</li> <li>■ Lymph node involvement</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Adjuvant

# Protilátky proti PD-1 / PD-L1

Target	Agent	Year Approved	Tumor	Stage	Indication
PD-1	Pembrolizumab	2014	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Unresectable</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	
		2015	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Advanced</li> <li>■ Metastatic and PD-L1 &gt;1%</li> </ul>	Progressing after PC
		2016	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Metastatic and PD-L1 &gt;50%</li> </ul>	First line
		2016	HNSCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recurrent</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Heavily pretreated
		2017	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Advanced</li> <li>■ Metastatic</li> <li>■ Any PD-L1 expression level</li> </ul>	First line <i>in combination with carboplatin + pemetrexed chemotherapy</i>
		2017	Classical Hodgkin lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Relapsed</li> <li>■ Refractory</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adults, children</li> <li>■ Progressing after ≥3 lines of therapy</li> </ul>
		2017	Any dMMR or MSI-H cancers	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Unresectable</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	Progressing after all standard therapy
		2017	Urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Locally advanced</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	
		2017	Gastric/GEJ adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recurrent</li> <li>■ Locally advanced</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CPS ≥1</li> <li>■ Progressing after ≥2 lines of 5-FU, PC, anti-HER2/neu</li> </ul>
		2018	Cervical cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recurrent</li> <li>■ Metastatic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CPS ≥1</li> <li>■ Progressing after ≥1 line of chemotherapy</li> </ul>
2018	PMBCL	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Relapsed</li> <li>■ Refractory</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adults, children</li> <li>■ Progressing after ≥3 lines of therapy</li> </ul>		

# Protilátky proti PD-1 / PD-L1

Target	Agent	Year Approved	Tumor	Stage	Indication
PD-L1	Atezolizumab	2016	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC
		2016	Urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locally advanced</li> <li>Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC
		2017	Urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locally advanced</li> <li>Metastatic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>First line: ineligible for cisplatin-based chemotherapy</li> <li>Second line: progressing after PC</li> </ul>
PD-L1	Durvalumab	2017	Urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locally advanced</li> <li>Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC
		2018	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unresectable stage III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consolidation</li> <li>No progression after chemoradiation</li> </ul>
PD-L1	Avelumab	2017	Urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locally advanced</li> <li>Metastatic</li> </ul>	Progressing after PC
		2017	Merkel cell carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastatic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adults, children &gt;12 y old</li> </ul>



# Imunoterapie

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

James P. Allison

Prize share: 1/2



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

Tasuku Honjo

Prize share: 1/2

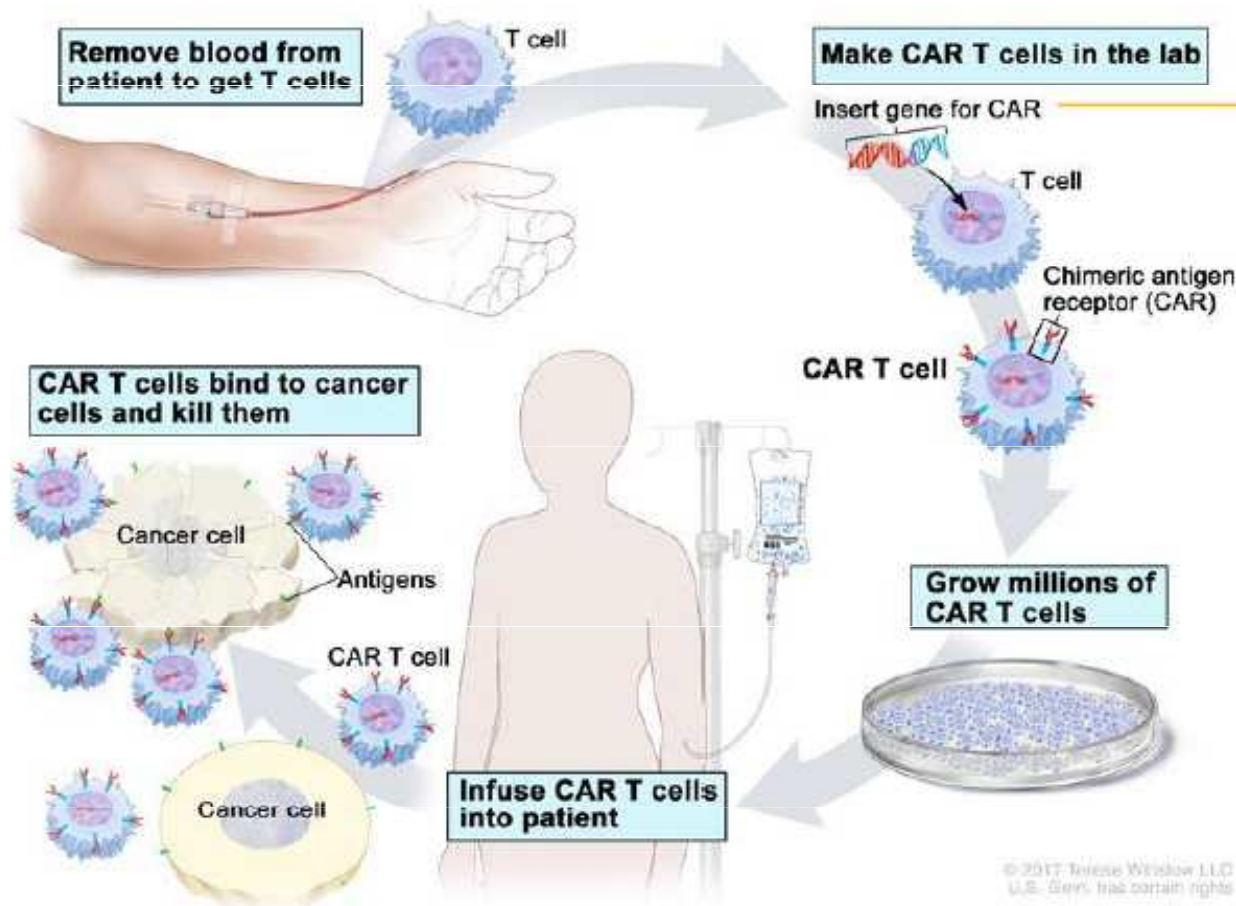
CTLA-4

PD-1

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation."

# CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor)

## CAR T-cell Therapy



...Upon encountering the antigen of interest, **all necessary costimulation occurs and the T cell can eliminate the encountered cell...**

**„Choosing the most appropriate antigen is extremely critical, as CARs will essentially kill any cell expressing its target antigen.“**

# CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor)

---

Vhodný antigen?

- **CD19 (B-cell ALL a B lymfomy)**
- BCMA (mnohočetný myelom)
- CD30 (Hodgkin lymphoma)
- FLT3 (AML)

„**Choosing the most appropriate antigen is extremely critical**, as CARs will essentially kill any cell expressing its target antigen.“



„human epidermal growth factor receptor 2 (**HER2**)-targeted **CAR** that **caused fatal pulmonary toxicity**, potentially due to low levels of HER2 expression in the lungs“

# CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff, J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi, K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Ayccock, M. Elias, D. Chang, J. Wieszorek, and W.Y. Go

**Large B-cell lymphomas**, including diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, and transformed follicular lymphoma, are **treated with combination chemoimmunotherapy** at diagnosis. **Patients who have a relapse** with chemotherapy-sensitive disease **may be treated with** high-dose chemotherapy followed by **autologous stem-cell transplantation**. However, **patients who have disease that is resistant to primary or salvage chemoimmunotherapy or who have had a relapse after transplantation have an extremely poor prognosis**. Recently, in a large, international, retrospective research study involving patients with non-Hodgkin's lymphoma (SCHOLAR-1), investigators found an **objective response rate of 26%**, a **complete response rate of 7%**, and a **median overall survival of 6.3 months** with existing therapies among patients who had aggressive B-cell lymphoma that was resistant to chemotherapy or who had a relapse within 12 months after autologous stem-cell transplantation.