

Московская Городская Онкологическая Больница №62
Патологоанатомическое отделение

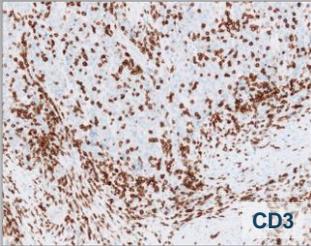
**Возможности PD-L1 тестирования
рака лёгкого**

Савёлов Н.А.

2017

Лекция поддержана компанией BMS

Ограничение ответственности

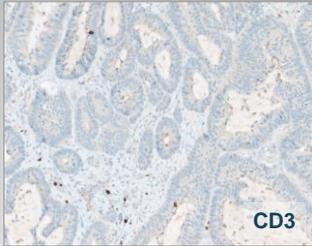


из личного архива Савёлова Н.А.

30-50% солидных опухолей

↓

Вероятен ответ при активации Т-лимфоцитов



из личного архива Савёлова Н.А.

50-70% солидных опухолей

↓

Мало вероятен ответ при активации Т-лимфоцитов

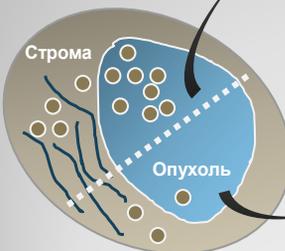
Два типа солидных опухолей

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer

Lin Zhang, M.D., Jose R. Conejo-Garcia, M.D., Ph.D., Dionyssios Katsaros, M.D., Ph.D., Phyllis A. Gimotty, Ph.D., Marco Massobrio, M.D., Giorgia Regnani, M.D., Antonis Makrigiannakis, M.D., Ph.D., Heidi Gray, M.D., Katia Schlienger, M.D., Ph.D., Michael N. Liebman, Ph.D., Stephen C. Rubin, M.D., and George Coukos, M.D., Ph.D.

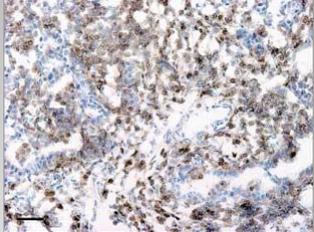


Строма

Опухоль

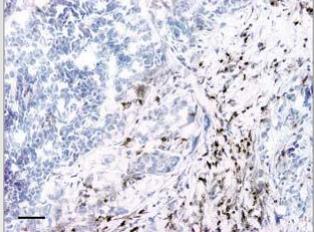
CD3+
59%

↑ INF-γ



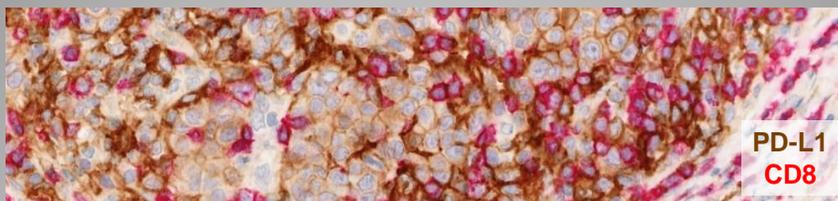
CD3-
41%

↑ VEGF



Lin Zhang et al. *NEJM* 2003 с изм.

Лимфоидная инфильтрация опухоли



из личного архива Савёлова Н.А.

- PD-L1 (B7-H1, CD274) – трансмембранный гликопротеин, блокирующий избыточную активацию Teff и аутоиммунные реакции путём взаимодействия с рецептором PD-1¹
- PD-L1 экспрессируется на опухолевых клетках и опухоль-инфильтрирующих лимфоидных клетках различных солидных опухолей и блокирует противоопухолевый иммунный ответ, подавляя активацию цитотоксических T-лимфоцитов²
- PD-L1 является предиктором чувствительности опухоли к анти-PD1 и анти-PD-L1 терапии^{3, 4}

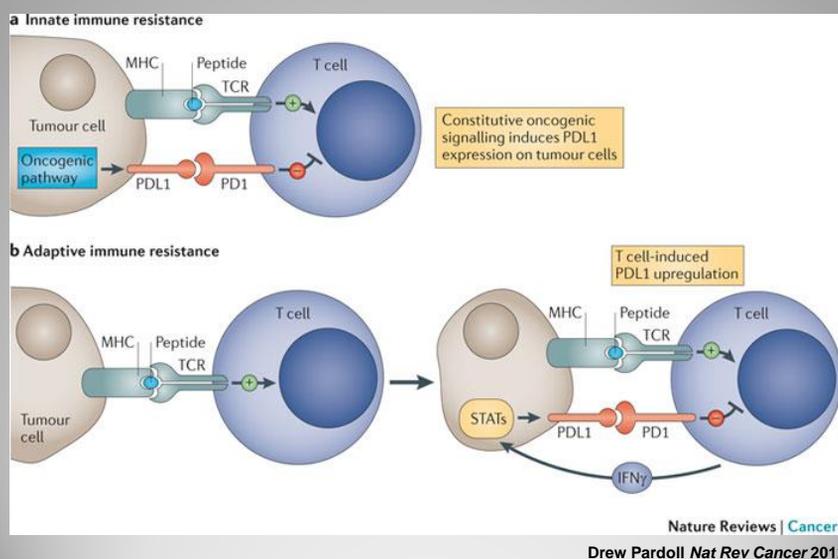
¹ Mozaffarian NWA & Stevens AM *Rheumatology* 2008

² Pardoll DM *Nat Rev Cancer* 2012

³ Patel SP, Kurzrock R *Mol Cancer Ther* 2015

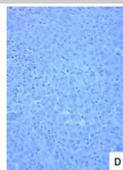
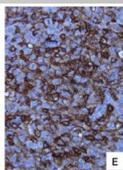
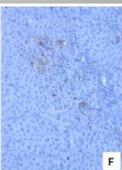
⁴ Herbst R et al. *Nature* 2014

анти-PD-1/PD-L1 терапия солидных опухолей



Индукцированная и конститутивная экспрессия

Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли и метастазе у одного пациента может различаться

PD-L1	% of NSCLC Patients With Concordant PD-L1 Expression Between Paired Primary and Metastatic Lesions	Первичная меланома	Мтс в п/у	Мтс в ЦНС
TC3 or IC3	78%			
TC2/3 or IC2/3	67%			
TC1/2/3 or IC1/2/3	75%			

Парные образцы – биопсия и резекция или первичная опухоль и метастаз

PD-L1 дискордантность, наблюдаемая у одного пациента

Из 20 парных образцов (первичная опухоль и метастаз) в трети обнаружена дискордантность экспрессии PD-L1 при использовании клона 28-8 pharmDx

Данные предоставлены BMS

Индукцибельный биомаркёр

Agent	Cell Type	Effect on PD-L1 Expression
Radiation therapy	Colorectal, breast, melanoma	Up-regulated
Cisplatin	Hepatoma HNSCC	Up-regulated
Paclitaxel	Breast Colorectal, hepatocellular carcinoma	Up-regulated
Etoposide	Breast	Up-regulated
Oxaliplatin	Plasmacytoid dendritic cells	Up-regulated
Doxorubicin	Breast	Down-regulated
Gefitinib	NSCLC	Down-regulated Up-regulated
Sunitinib / pazopanib	Metastatic RCC	Down-regulated

PD-L1 – динамичный маркёр, экспрессия которого может изменяться на фоне терапии¹⁻¹²

Данные предоставлены BMS

Индукцибельный биомаркёр

PD-L1: 3+ (strong) PD-L1: 2+ (moderate) PD-L1: 1+ (weak) PD-L1: 0 (no staining)

← PD-L1 Expression → ← No PD-L1 Expression →

Только жизнеспособные клетки
Полное или частичное мембранное окрашивание†
Любая интенсивность
> 100 опухолевых клеток

Нет мембранного окрашивания
опухолевых
клеток

- Объектив х4-10: оценка морфологической и антигенной сохранности опухоли
- Объектив х20-40: подсчёт % окрашенных опухолевых клеток

†Гранулярное цитоплазматическое окрашивание не считается позитивным

T Phillips et al. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015

28-8 pharmDx в НМКРЛ

Уровень экспрессии	Плоскоклеточный (n=74)		Не плоскоклеточный НМКРЛ (n=112)	
	n, позитивн.	%	n, позитивн.	%
≥1%	54	73%	81	72%
≥5%	32	43%	54	48%

Плоскоклеточный рак (n=74)

Аденокарцинома (n=112)

T Phillips et al. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015

28-8 pharmDx в НМКРЛ

Агент	Платформа	Клон	Порог
Ниволумаб	Dako Link 48	28-8	$\geq 1\%$ TC
Пембролизумаб	Dako Link 48	22C3	$\geq 50\%$ TC и $\geq 1\%$ TC
Атезолизумаб*	Ventana	SP142	$\geq 1\%$ TC/IC
Дурвалумаб*	Ventana	SP263	$\geq 25\%$ TC
Авелумаб*	Dako-based	NA	$\geq 1\%$ TC



* препараты не зарегистрированы в России

по Kerr KM & Hirsch FR Arch Pathol Lab Med 2016

PD-L1 в НМКРЛ: антитела

Французское многоцентровое гармонизационное исследование:



Center/platform	Weighted kappa coeff.
1- Dako (assay)	Reference
2- Dako (assay)	0.94
3- Dako (assay)	0.79
4- Ventana (LDT)	0.80
5- Ventana (LDT)	0.73
6- Leica (LDT)	0.60
7- Leica (LDT)	0.58

LDT:

- Dako: E1L3N, SP263
- Ventana: 28-8, 22C3, E1L3N
- Leica: E1L3N, SP142, SP263

	Dako			Ventana			Leica		
	Center 1	Center 2	Center 3	Center 4	Center 5	Center 6	Center 7	Reference	
28-8	Ref.	0.94	0.79	0.8	0.73	0.6	0.58	28-8 (center 1)	
22C3	Ref.	0.91	0.82	0.81	0.77	0.5	0.62	22C3 (center 1)	
SP263	0.83	0.83	0.86	0.81	Ref.	0.83	0.86	SP263 (center 5)	
SP142	0.68	0.38	0.61	0.43	0.45	0.78	0.81	SP263 (center 5)	
E1L3N	0.63	0.65	0.77	0.6	0.81	0.75	0.78	SP263 (center 5)	

J. Adam, WCLC'16

28-8 pharmDx vs. 28-8 LDT

**It is not the END.
It is not the beginning of the END.
It is the end of BEGINNING!**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!