

Московская Городская Онкологическая больница №62
Патологоанатомическое отделение

Морфологические основы иммунной терапии в онкологии

Савёлов Н.А.

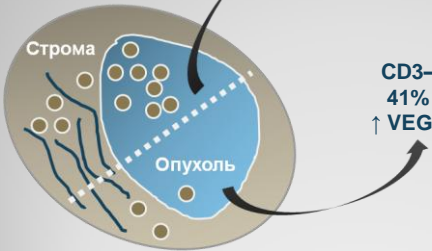
2016

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., Ph.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.



CD3+
59%
↑ INF- γ

CD3-
41%
↑ VEGF

Строма

Опухоль

Lin Zhang et al. *NEJM* 2003 с изм.

Лимфоидная инфильтрация опухоли

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.,
Antonios Makrigiannakis, M.D., Ph.D., Heidi Gray, M.D.,
Katia Schlienger, M.D., Ph.D., Michael N. Lieberman, Ph.D.,
Stephen C. Rubin, M.D., and George Coukos, M.D., Ph.D.

FIGO III-IV:

- циторедукция
- платиносодержащая ХТ

↓

pCR

Overall Survival (%)

Month

$P < 0.001$

Intratumoral T cells

No intratumoral T cells

Строма

Опухоль

Lin Zhang et al. *NEJM* 2003 с изм.

Лимфоидная инфильтрация опухоли

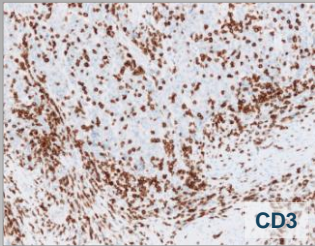
СТ

ИМ

CD3

из личного архива Савёлова Н.А.

Лимфоидная инфильтрация опухоли

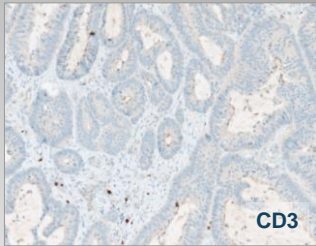


из личного архива Савёлова Н.А.

30-50% солидных опухолей

↓

Вероятен ответ при активации Т-лимфоцитов



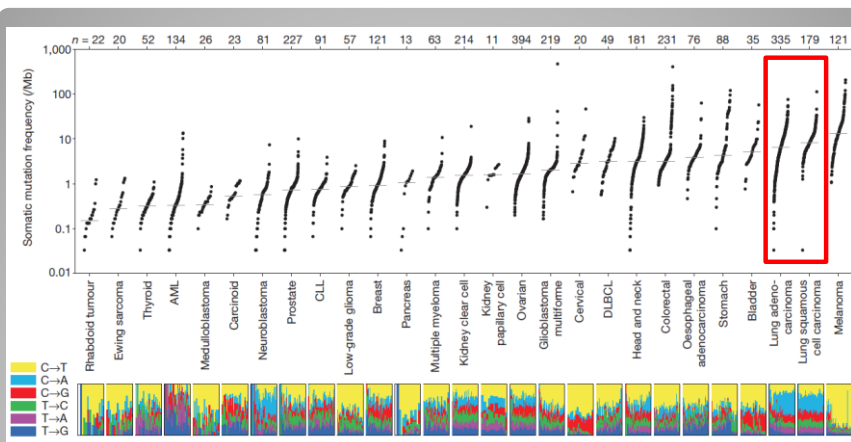
из личного архива Савёлова Н.А.

50-70% солидных опухолей

↓

Мало вероятен ответ при активации Т-лимфоцитов

Два типа солидных опухолей

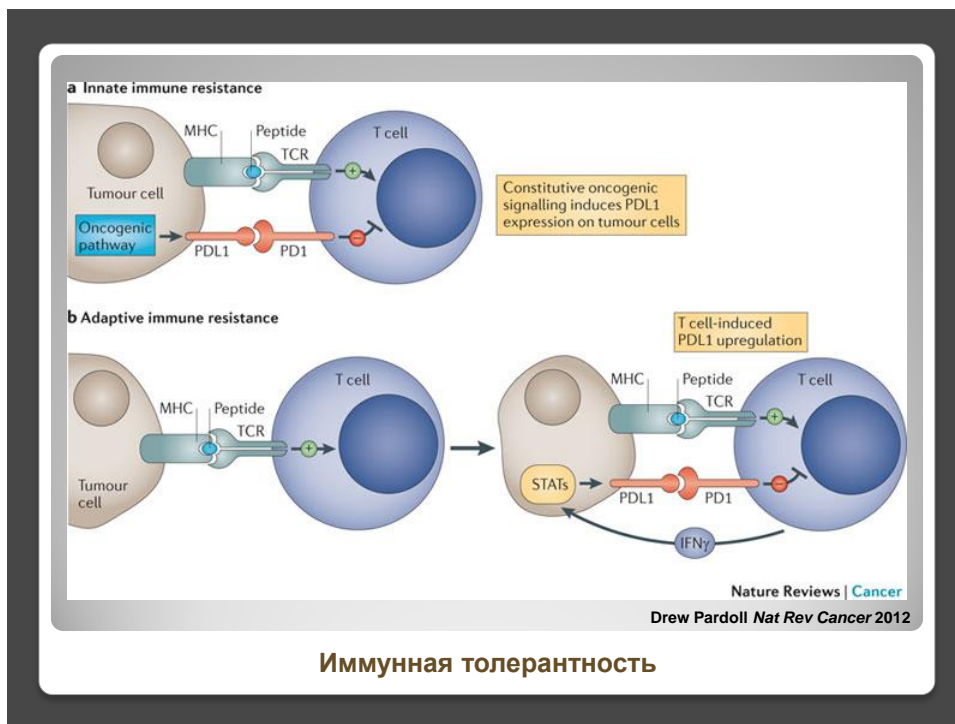


• **Высокий уровень мутационной нагрузки в раке лёгкого (как в аденокарциноме, так и в плоскоклеточном раке) обуславливает высокую иммуногенность опухолей¹**

¹Chen D et al. *Clin Cancer Res* 2012

Michael Lawrence et al. *Nature* 2013

Частота соматических мутаций

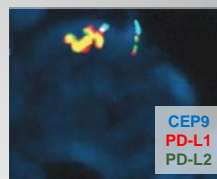
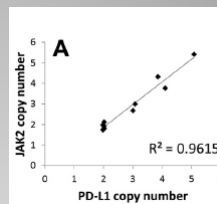


- Коампликация **PDL1** и **JAK2** выявлена в 3-5% НМКРЛ. Увеличение копийности **PDL1** наблюдается в 13% НМКРЛ^{1,2}

- Увеличение копийности PDJ-ампликона (**PDL1**, **PDL2** и **JAK2**) выявлена в 18-29% трижды негативного рака молочной железы. В общей популяции РМЖ увеличение копийности **PDL1** наблюдается в 3.5%, а амплификация в 0.25%^{3,4}

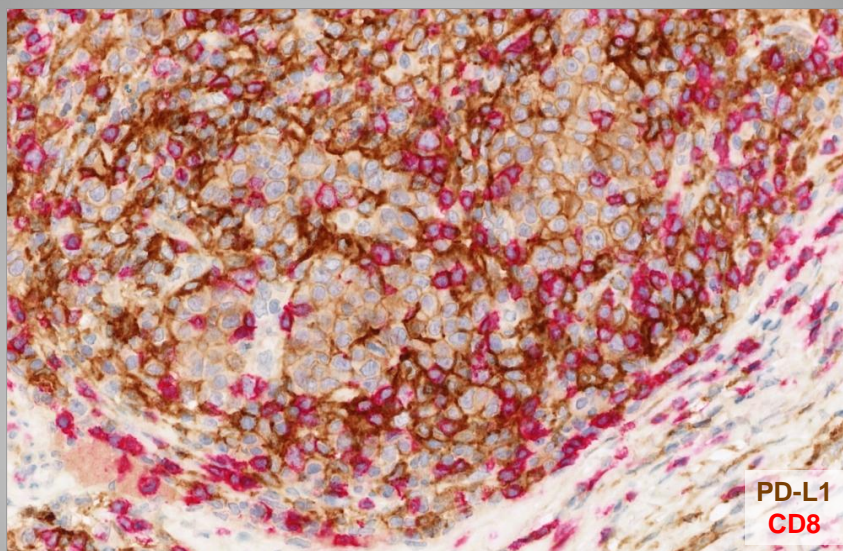
- Амплификация **PDL1** выявлена в 19% HPV-негативного плоскоклеточного рака полости рта. В 75% случаев это ассоциировано с гиперэкспрессией PD-L1⁵

- В 97% классических лимфом Ходжкина выявлено нарушение копийности **PDL1/PDL2**. Это сопровождается активацией **JAK-STAT** каскада^{6,7}



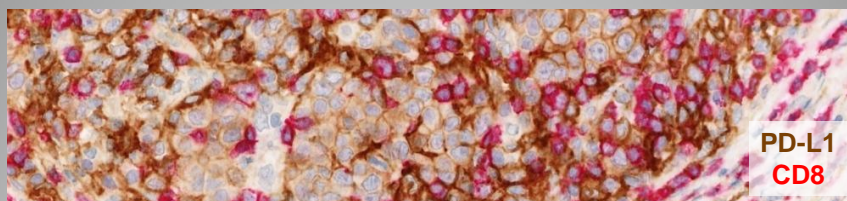
¹Ikeda S et al. *J Thorac Oncol* 2016, ²Inoue Y *Oncotarget* 2016, ³Barrett MT et al. *Oncotarget* 2015, ⁴Ali HR et al. *Ann Oncol* 2015, ⁵Straub M et al. *Oncotarget* 2016, ⁶Roemer MG et al. *J Clin Oncol* 2016, ⁷Ansell SM et al. *N Engl J Med* 2015

Конститутивная иммунная толерантность: ampPDL1



из личного архива Савёлова Н.А.

Иммунное “утомление”



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 Т-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

Leading the way in PD-L1 testing with PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

The first and only FDA-approved test to assess patients with NSCLC for KEYTRUDA® (pembrolizumab).

- Same assay used in the KEYTRUDA NSCLC clinical trials
- Clinically validated and reproducible
- Proven sensitivity and specificity
- Results available in one working day



Частота экспрессии PD-L1 в НМКРЛ (KEYNOTE-001)^{1, 2, 3}

PD-L1	Негативная Оп. кл. < 1%	Низкая экспрессия Оп. кл. 1-49%	Высокая экспрессия Оп. кл. ≥ 50%
Частота (n)	36.1% (263)	38.4% (280)	25.5% (186)

¹ Данные предоставлены компанией MSD

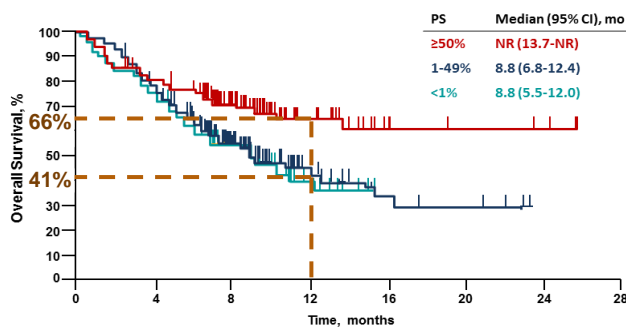
² Пациенты, включённые в исследование KEYNOTE-001, когорты C, F1, F2, F3

³ KEYNOTE-001 – международное исследование I фазы, изучавшее эффект Пембролизумаба[®] у пациентов с локально распространённым или метастатическим НМКРЛ (NCT01295827)

^a препарат не зарегистрирован в России



OS by PD-L1 Expression, All CTA-Evaluable Patients



n at risk	0	4	8	12	16	20	24	28
PS ≥50%	119	92	56	22	5	4	3	0
PS 1-49%	161	119	58	15	6	4	0	0
PS <1%	76	55	33	8	0	0	0	0

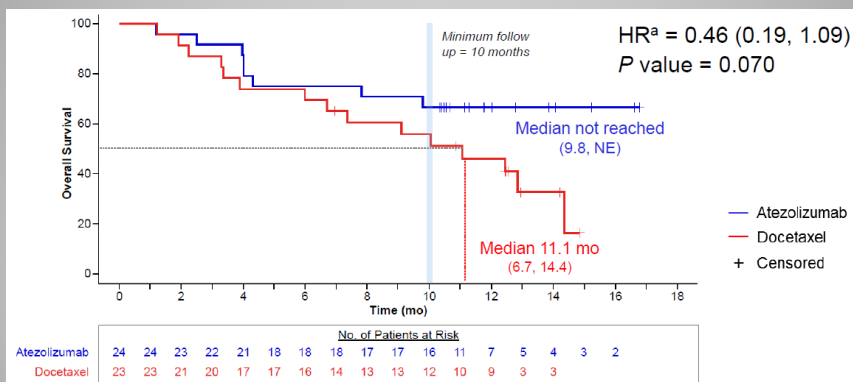
OS was assessed in all patients whose samples were stained within 6 months of cutting.
Analysis cut-off date: August 29, 2014.

Garon_AACR 2015_19Apr15

KEYNOTE-001¹

¹ Данные предоставлены компанией MSD

- Терапия НМКРЛ блокатором PD-L1 (атезолизумаб*, РОШ) vs. доцетаксел
- Экспрессия PD-L1 в > 50% опухолевых клеток и/или > 10% лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (16%)

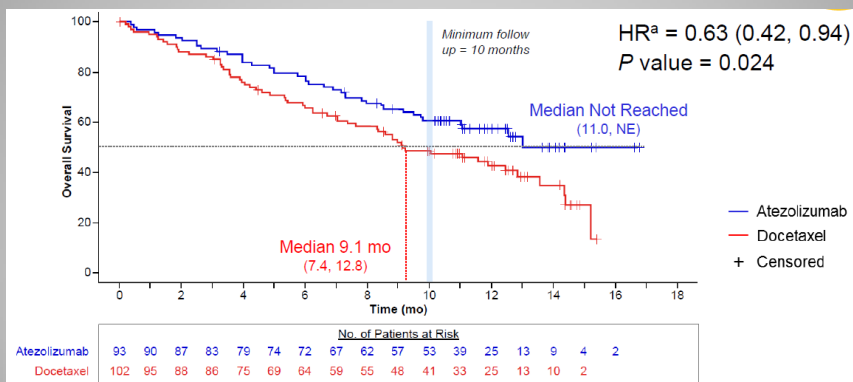


* препарат не зарегистрирован в России

по Alexander Spira et al. ASCO 2015

POPLAR (Roche)

- Терапия НМКРЛ блокатором PD-L1 (атезолизумаб*, РОШ) vs. доцетаксел
- Экспрессия PD-L1 в > 1% опухолевых клеток и/или лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (68%)

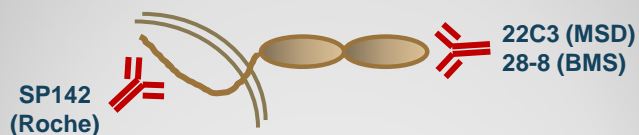


* препарат не зарегистрирован в России

по Alexander Spira et al. ASCO 2015

POPLAR (Roche)

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

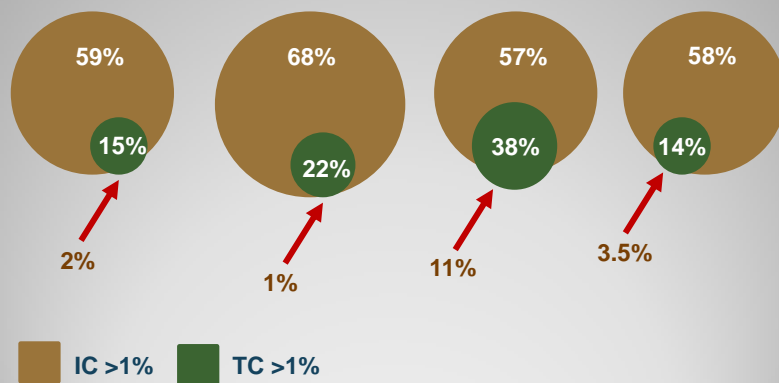


* препараты не зарегистрированы в России

Kerr KM & Hirsch FR Arch Pathol Lab Med 2016

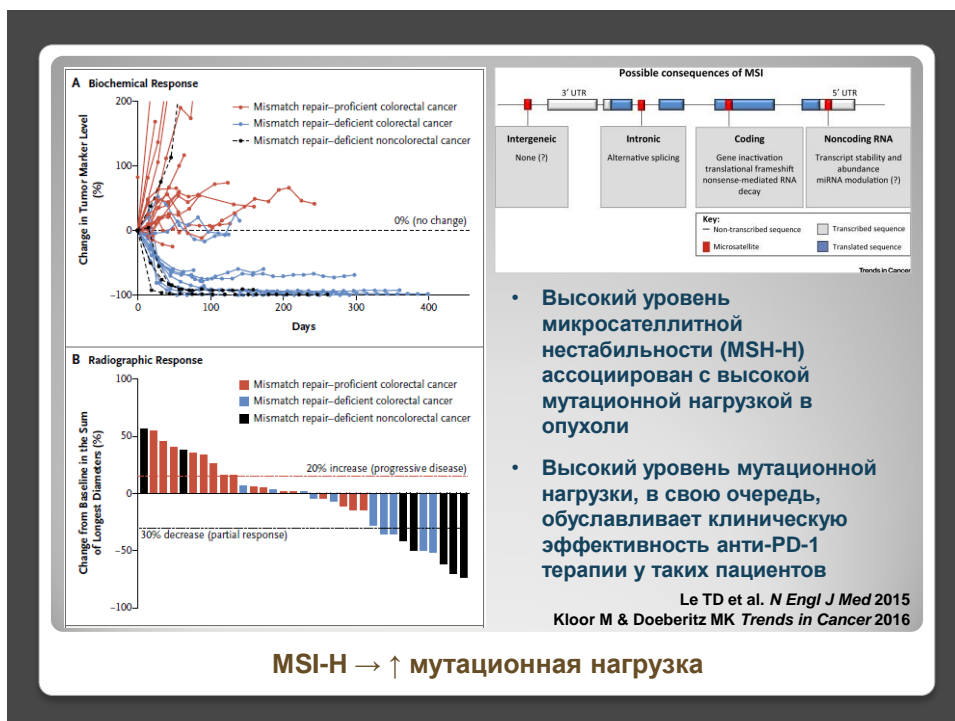
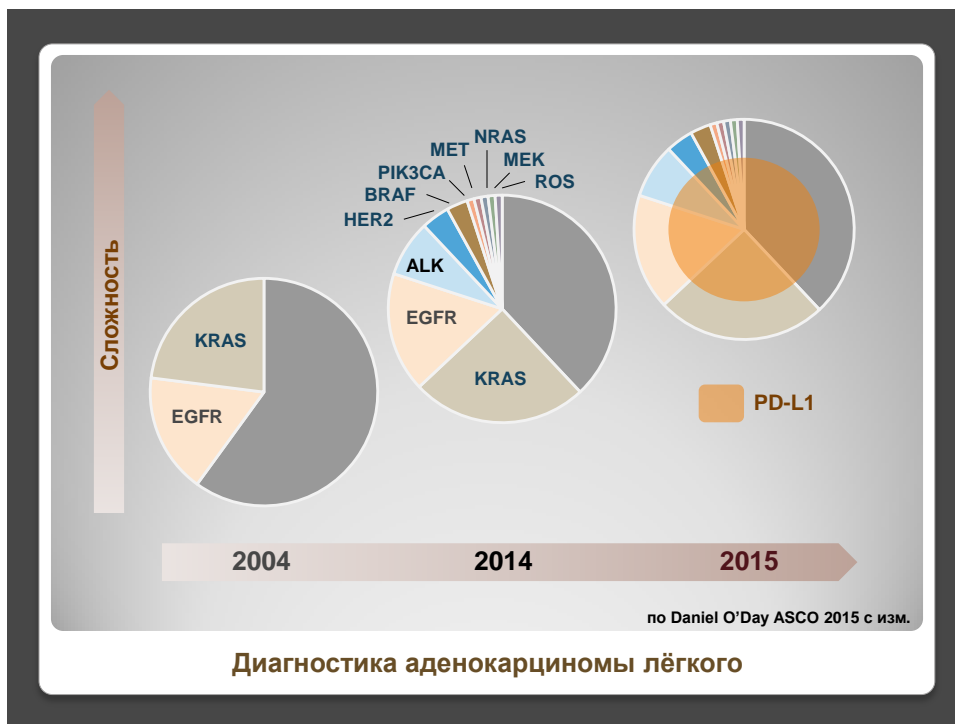
PD-L1 в НМКРЛ: антитела и интерпретация

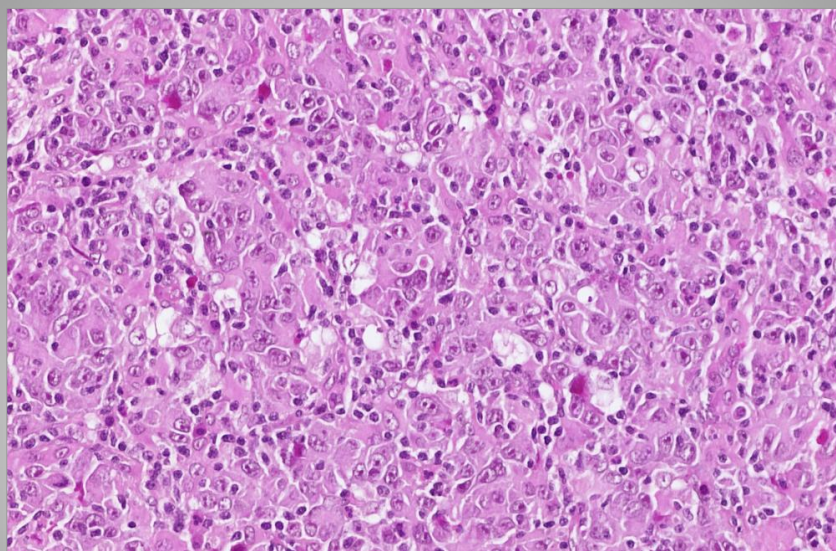
Почечноклеточный рак Уротелиальный рак НМКРЛ Трижды негативный РМЖ



по Priti Hegde 2015

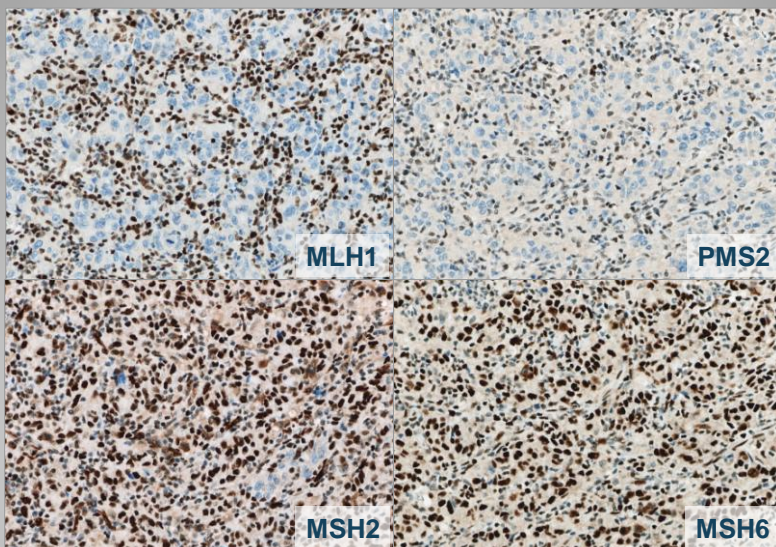
Экспрессия PD-L1 в разных опухолях





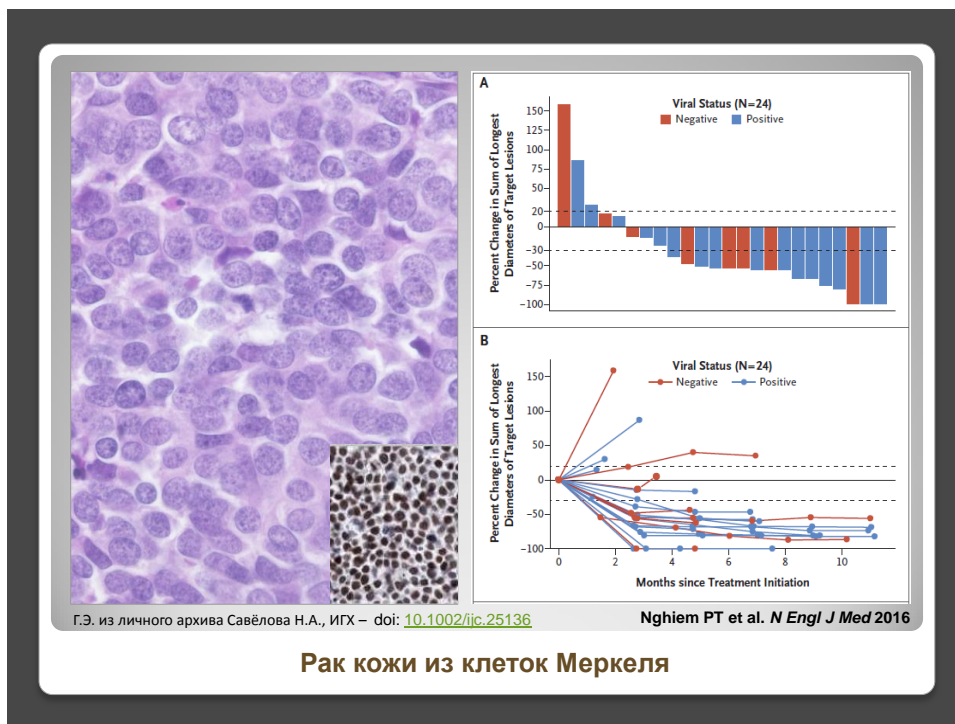
из личного архива Савёлова Н.А.

Гистологические черты MSI-H



из личного архива Савёлова Н.А.

MLH1/PMS2-loss → dMMR



Не все опухоли требуют тестирования PD-L1 для определения показаний к анти-PD1/анти-PDL1 терапии

- Опухоли с высокой мутационной нагрузкой:
 - УФ-опосредованное повреждение ДНК: меланома¹
 - Рак курильщиков: немелкоклеточный рак лёгких²
 - MSI-H: рак толстой кишки, эндометриодный рак тела матки³
- Вирус-ассоциированные опухоли:
 - HPV
 - EBV
 - MCPyV (полиомавирус клеток Меркеля)⁴
- Амплификация *PDL1* & *PDL2*: лимфома Ходжкина⁵

¹Ribas A et al. *JAMA* 2016

²Rizvi NA et al. *Science* 2015

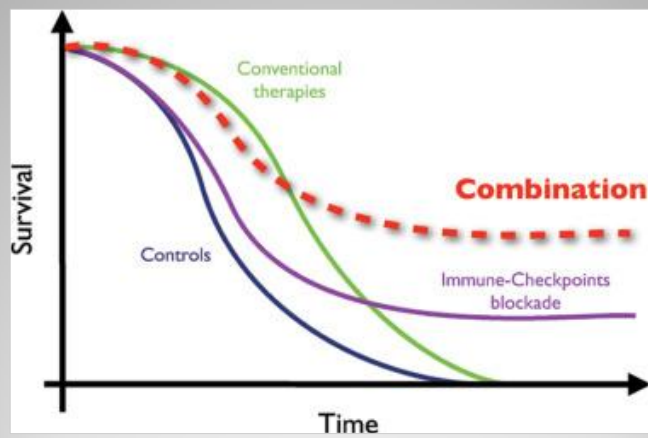
³Le TD et al. *N Engl J Med* 2015

⁴Nghiem PT et al. *N Engl J Med* 2016

⁵Ansell SM et al. *N Engl J Med* 2015

Иммуногенные опухоли

Стратегия комбинации таргетной терапии и иммунотерапии



Champrat S et al. *J Thorac Oncol* 2014

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!