

PD-L1 тестирование при немелкоклеточном раке легкого

Раскин Г.А.

*Руководитель отдела патологической
анатомии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова,
руководитель патоморфологической
службы МИБС, д.м.н.*

2 ноября 2018 года

Москва

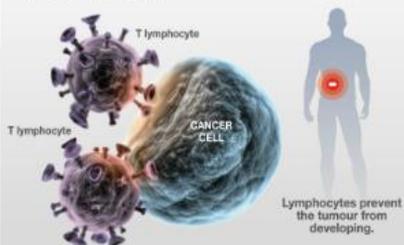
Конфликт интересов

Доклад выполнен при поддержке компании
Bristol-Myers Squibb (BMS)

Иммунотерапия

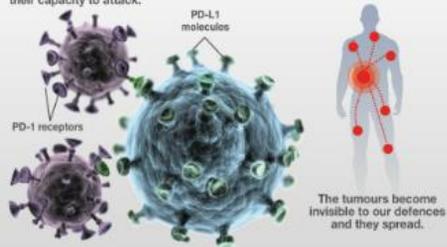
1. Normal work of the immune system

T lymphocytes are the cells of the immune system that identify tumour cells and destroy them.



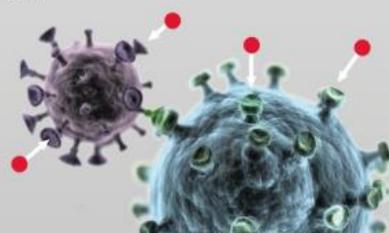
2. Camouflage of tumour cells

Some tumour cells arm themselves with a shield of molecules called PD-L1. Lymphocytes possess PD-1 receptors which, by bonding to these traps, destroy their capacity to attack.



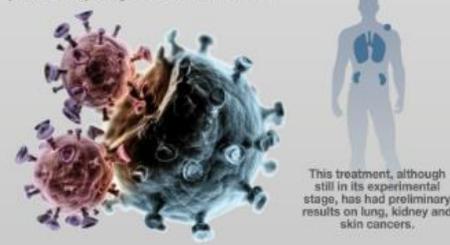
3. Action of the new inhibitor drugs

The new drugs based on antibodies block PD-1 from the cells of the immune system and PD-L1 from tumour cells to prevent their fatal action.



4. Result of immunotherapy

Lymphocytes, once freed from their blindness by the drug, regain their defence potential. They recognise cancer and reduce it.



J. Mendez., 2014.

Предиктивные факторы при иммунотерапии

Используемые в клинической практике:

- Экспрессия PD-L1.
- Микросателлитная нестабильность и состояние MMR.

Исследуемые:

- Мутационная нагрузка опухоли.

Активация экспрессии PDL1 в опухолевых клетках

- 1) Постоянная активация экспрессии, вследствие альтерации киназных каскадов: PI3K/Akt, Erk/MAPK, ALK/ STAT3, JAK2/STAT, EGFR.
- 2) Динамическая активация вследствие воздействия цитокинов, в особенности IFN- γ , чаще всего наблюдается в зоне инфильтрации Т-лимфоцитами в инвазивном крае. Второй механизм чаще реализуется в опухолевых клетках.

Ilie M. et al. Virchows Arch., 2016.

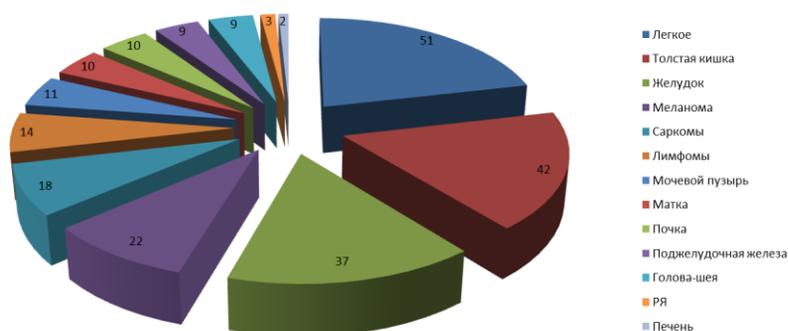
Антитела для оценки экспрессии PDL1

Тест	Вентана SP263	ДАКО 22C3	ДАКО 28-8	ДАКО 73-10	Вентана SP142	Биокад BCDdx10 20
Компания, развивающая тест	АстраЗенек а	MSD	BMS	Пфайзер	РОШ	Биокад
ИО препарат	Дурвалума б	Пембро лизума б	Ниволума б	Авелума б	Атезолизум аб	BCD-100
Порог детекции	$\geq 25\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%$; $\geq 50\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%$; $\geq 5\%$; $\geq 10\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%$; $\geq 5\%$; $\geq 50\%$ опухолевых клеток $\geq 1\%$; $\geq 5\%$; $\geq 10\%$ иммунных клеток	Предварительно CPS=1

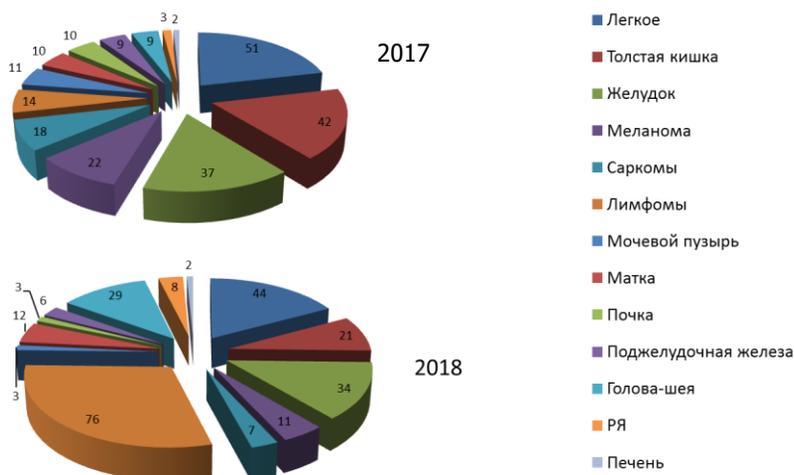
Комбинированный позитивный счет (CPS)

- Количество позитивных опухолевых клеток, лимфоцитов, макрофагов/ количество опухолевых клеток.
- $\geq 1\%$ - позитивная реакция
- $\geq 10\%$ - сильно-позитивная реакция.

PD-L1 тестирование в РНЦРХТ за 2017 г. (n=238)



PD-L1 тестирование в РНЦРХТ 2018 VS. 2017



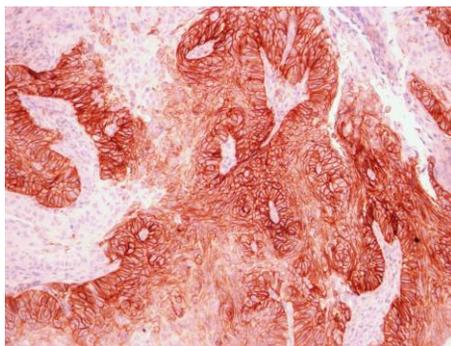
ИГХ PD-L1 при аденокарциноме легкого (n=91)

- 44 (48%) из 91 случая экспрессировали PD-L1 в опухоли (>1% клеток).
- 13 (14%) из 91 случая были ТС3 (>50% опухолевых клеток).
- 49 (54%) из 91 случая экспрессировали PD-L1 в иммунных клетках (>1% клеток).
- 69 (76%) из 91 случая CPS PD-L1 ≥ 1

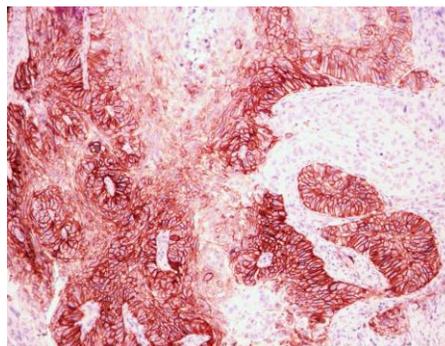
Результаты собственных исследований. Данные не опубликованы.

Аденокарцинома легкого: SP142 Spring, SP263

SP142 Spring



SP263



Результаты собственных исследований. Данные не опубликованы.

Эффективность анти-PD1 при не ПКНМКРЛ в зависимости от экспрессии PD-L1

	PD-L1 Expression Level						Not quantifiable ^b
	1% ^a		5% ^a		10% ^a		
	<1%	≥1%	<5%	≥5%	<10%	≥10%	
Nivolumab							
n (%)	108 (47)	123 (53)	136 (59)	95 (41)	145 (63)	86 (37)	61 (21)
Objective response rate,^c n (%) [95% CI]	10 (9) [5, 16]	38 (31) [23, 40]	14 (10) [6, 17]	34 (36) [26, 46]	16 (11) [6, 17]	32 (37) [27, 48]	8 (13) [6, 24]
Median DOR, mos (95% CI)	18.3 (4.2, NE)	16.0 (8.4, NE)	18.3 (5.5, NE)	16.0 (8.4, NE)	18.3 (7.5, NE)	16.0 (6.9, NE)	7.3 (2.2, NE)
n	10	38	14	34	16	32	8

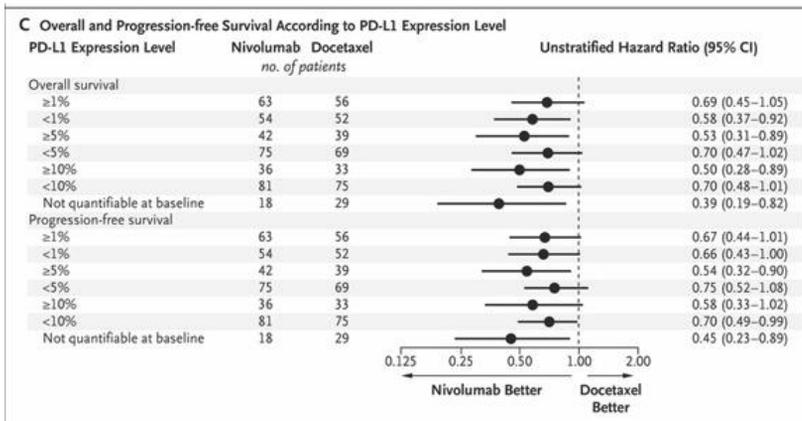
Hossein Borghaei et al., 2015

ИГХ PD-L1 при ПКР легкого (n=37)

- 25 (68%) из 37 случаев экспрессировали PD-L1 в опухоли (>1% клеток).
- 3 (8%) из 37 случаев были ТС3 (>50% опухолевых клеток).
- 29 (78%) из 37 случаев экспрессировали PD-L1 в иммунных клетках (>1% клеток).
- 32 (86%) из 37 случаев CPS PD-L1 ≥ 1

Результаты собственных исследований. Данные не опубликованы.

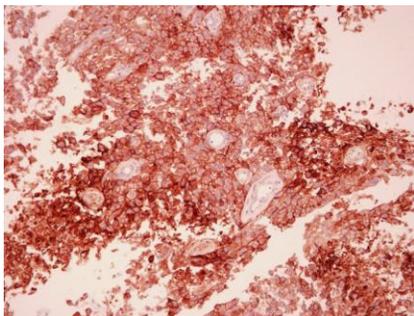
Эффективность анти-PD1 при ПКРЛ зависимости от экспрессии PD-L1



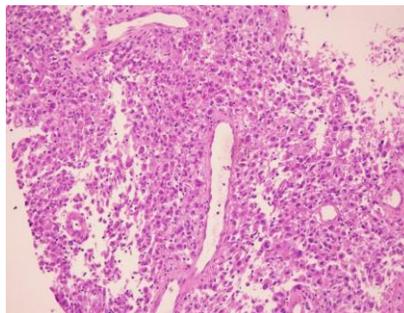
Julie Brahmer et al., 2015

ИГХ PD-L1 при саркоматоидном раке легкого (n=8)

- В 7 из 8 случаев была выявлена экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках >50% (ТС3).



PD-L1



Саркоматоидный рак легкого

- 0,1-0,4% опухолей легкого.
- Средний возраст 68 лет.
- 82-96% курильщики.
- Резистентен или имеет ограниченный эффект от лучевой и/или химиотерапии.
- Медиана общей выживаемости 9,9 месяцев.

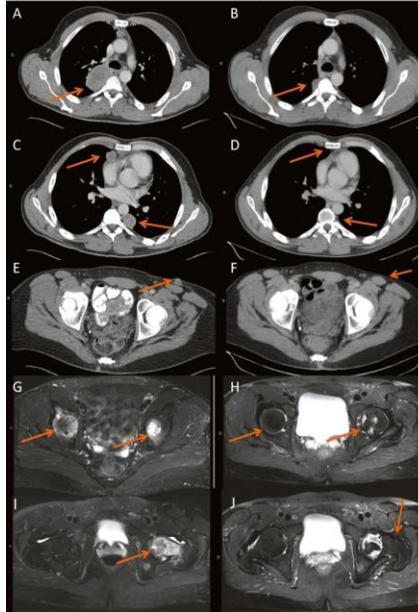
Roesel C. et al, 2017; WHO 2015; Kunlatida Maneenil et al, 2018

Лечение анти-PD1 препаратами пациента с саркоматоидным раком легкого

D.M. Geynisman, 2015

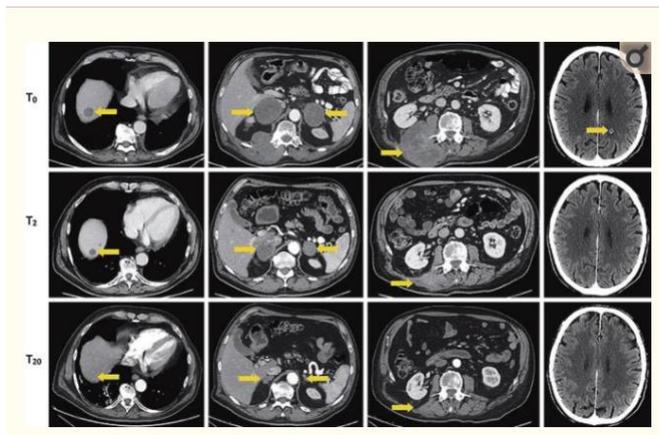


До иммунотерапии После трех доз анти-PD1



[Terms and Conditions](#)

Саркоматоидный рак после анти-PD-1 терапии

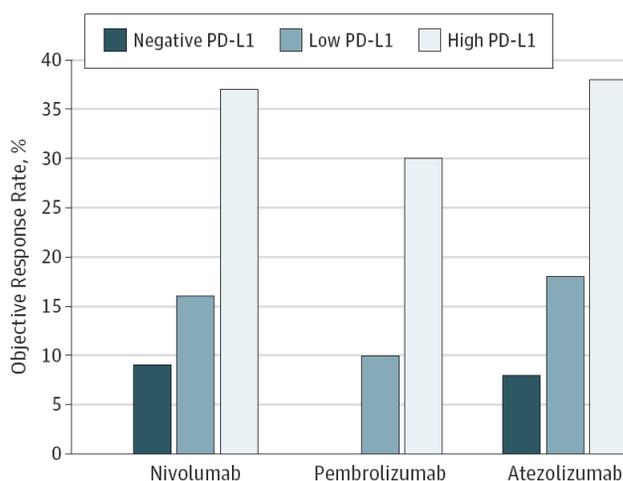


Salati M. et al., 2018

PDL1 в немелкоклеточном раке легкого

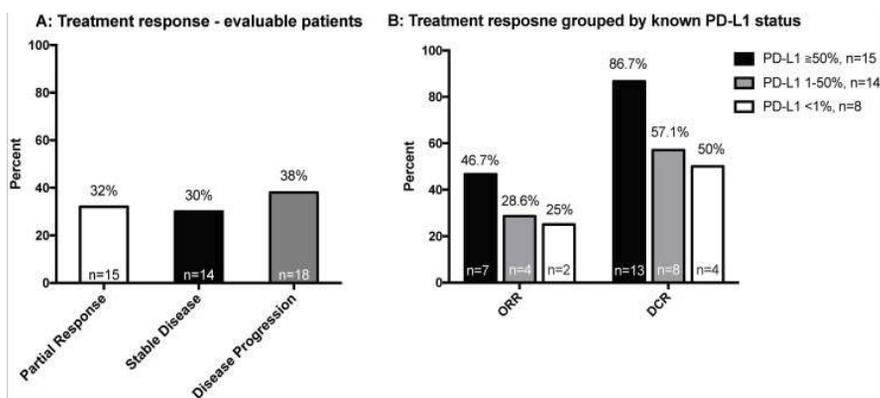
- *Mu C.Y. et al. Med Oncol., 2011*: экспрессия выявлялась в 53% случаев НМРЛ: в аденокарциноме в 65%, в плоскоклеточном раке в 44%
- *Viera T. et al. Lung Cancer, 2016* (экспрессия PDL1 $\geq 5\%$ раковых клеток.): экспрессия выявлялась в 20% случаев: в аденокарциноме в 25%, в плоскоклеточном раке в 16%, в крупноклеточном раке в 20%. В саркоматоидном раке экспрессия PDL1 была выявлена в 53% случаев.
- Дискордантность результатов оценки экспрессии PDL1 на биопсийном материале и операционном материале достигала 45% (опухолевыми и иммунными клетками) и 19% (оценивалась только экспрессия опухолевыми клетками) (*Ilie M. et al. Annals Of Oncol., 2015*).

Предиктивное значение PD-L1 в НМРЛ



Sacher A.G., Gandhi A.G. JAMA Oncology, 2016

Анти PD-1 терапия при НМРЛ



Shu-Yung Lin et al. J. Cancer, 2018

Проблемы ИГХ тестирования PDL1:

1) Технические

- Время фиксации в формалине может менять ИГХ реакцию на PDL1 (относительно стандартизована фиксация молочной железы в РФ. Легкое?).
- Системы визуализации различной степени чувствительности могут менять степень выраженности ИГХ реакции PDL1.

Ilie M. et al. Virchows Arch., 2016.

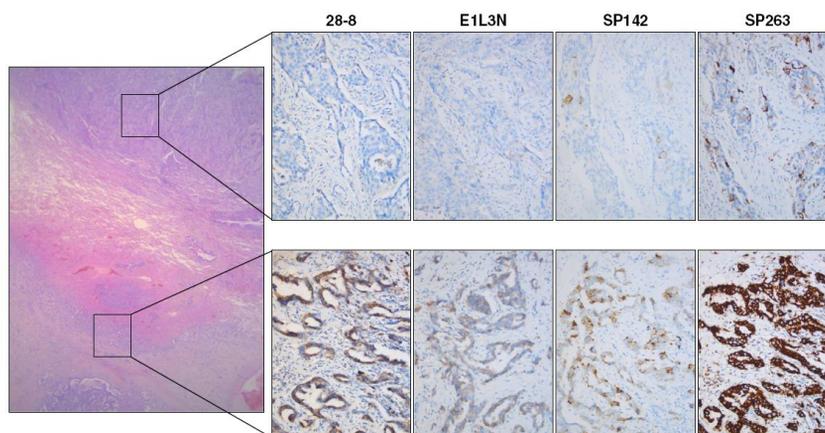
Проблемы ИГХ тестирования PDL1:

2) Биологические

- Изменение экспрессии PDL1 в динамике.
- Внутриопухолевая гетерогенность экспрессии.
- Межопухолевая гетерогенность экспрессии PDL1.
- Уровень экспрессии PDL1 может варьироваться из-за гипоксии в опухоли.
- Уровень экспрессии PDL1 может меняться из-за генетических альтераций в опухоли.

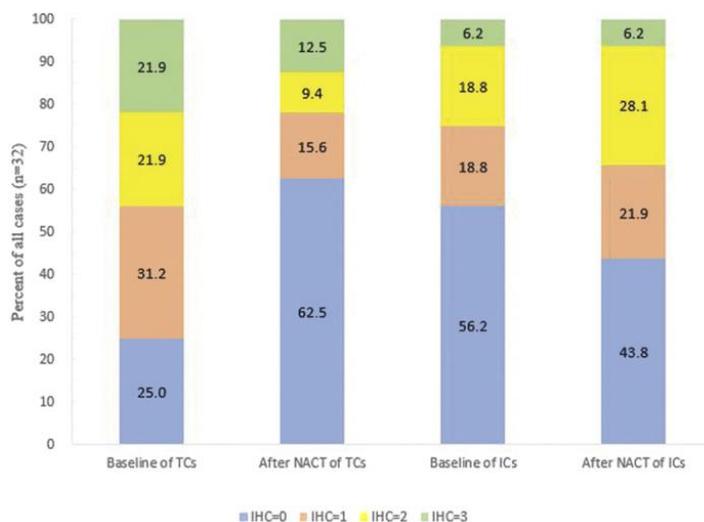
Ilie M. et al. Virchows Arch., 2016.

Иммуногистохимия PDL1 разных участков опухоли



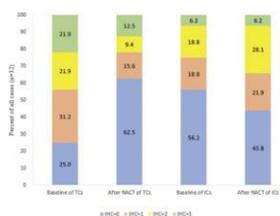
Ilie M. et al. Virchows Arch., 2016.

Эффект НАПХТ на экспрессию PD-L1



Sheng J. et al. Sci Rep. 2016

Недостатки работы



Sheng J. et al. Sci Rep. 2016

- Клон антитела E1L3N.
- Малая выборка: 32 пациента.
- Сравнивалась экспрессия PD-L1 на биопсийном и операционном материале.

Эффект НАПХТ на экспрессию PD-L1

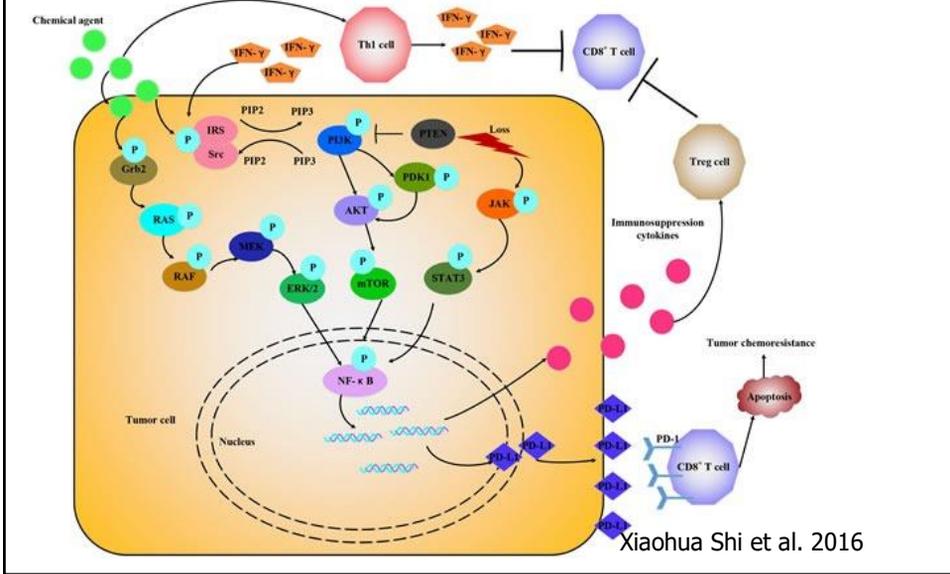
- Применяя пороги экспрессии PDL1 5 %, 10 %, 20 %: 65.4 % (17/26), 53.8 % (14/26), 42.3 % (11/26) были позитивны до НАПХТ и 92.3 % (24/26), 80.8 % (21/26), 69.2 % (18/26) после НАПХТ при НМРЛ.
- Использование порогов экспрессии в 30% и 50% приводило к одинаковым результатам уровня экспрессии до и после НАПХТ.

Sun W et al., 2016

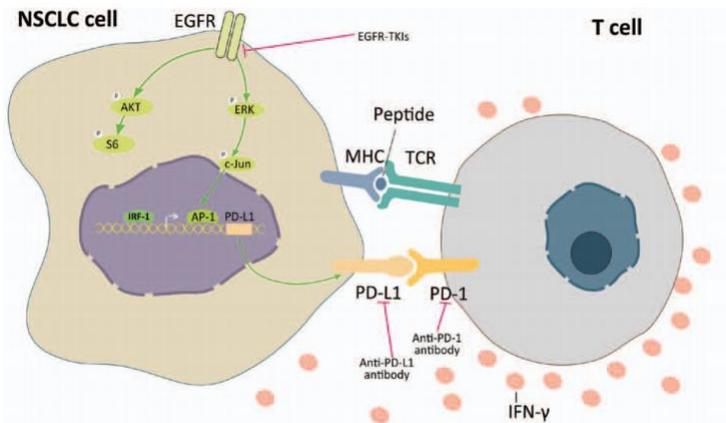
Эффект химиопрепаратов на экспрессию PD-L1

- Доксорубин уменьшает экспрессию PD-L1 на клеточной линии рака молочной железы (Ghebeh H. et al., 2010).
- Цисплатин повышает экспрессию PD-L1 на линии ГЦР (Qin X. et al., 2010).
- Паклитаксел и этопозид повышают уровень экспрессии PD-L1 в клеточной линии рака молочной железы (Zhang P. et al., 2008).

Эффект химиопрепаратов на экспрессию PD-L1



Эффект EGFR/анти-ERFR на PD-L1

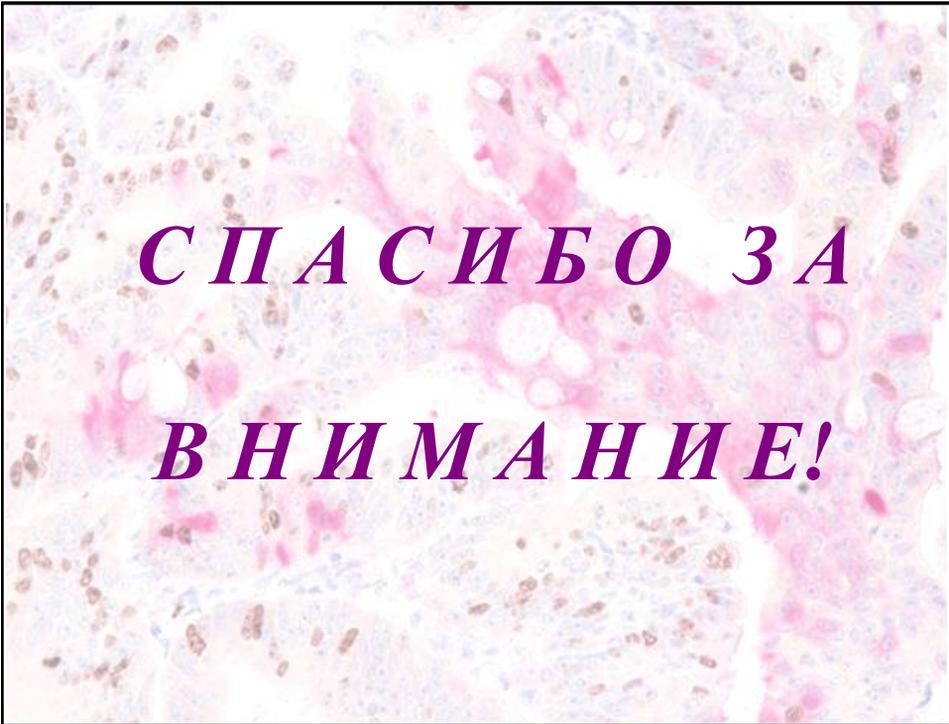


Chem N. et al., 2015

Анти-EGFR препараты подавляют экспрессию PD-L1 на клеточных линиях.

Резюме:

1. Экспрессию PD-L1 необходимо оценивать перед назначением анти PD1/PD-L1 терапии, так как при высоком уровне экспрессии ответ на нее более выраженный.
2. В настоящее время отсутствие экспрессии PD-L1 не является противопоказанием для назначения анти PD1/PD-L1 терапии, т.к. PD-L1- негативные случаи также показывают эффект от лечения.
3. Нерешенным остается вопрос, в каких клетках необходимо оценивать экспрессию PD-L1: только в опухолевых, в опухолевых и иммунных, только в иммунных, а также порог позитивного значения.
4. Полихимиотерапия оказывает эффект на экспрессию PD-L1, преимущественно приводя к ее увеличению.



***СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!***