



Московская Городская
Онкологическая Больница № 62
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

Практические аспекты тестирования PD-L1 при НМРЛ

Зав. ПАО Савёлов Н.А.

2018

- Чем тестировать
- Как подсчитывать экспрессию
- Качественное определение паттерна экспрессии

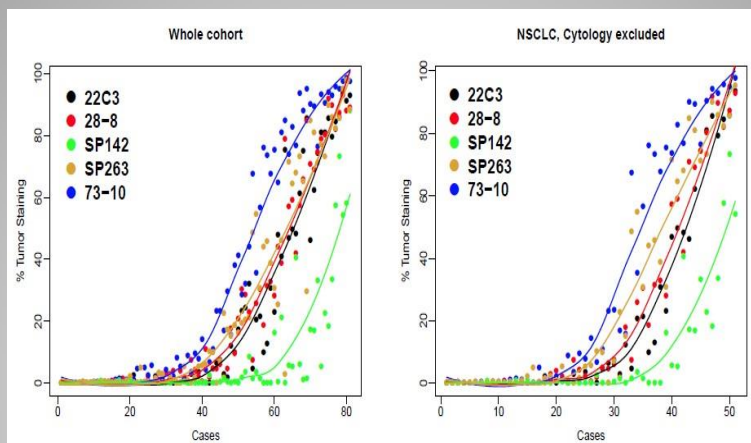
| Агент | Платформа | Клон | Порог |
|---------------|--------------|-------|--------------------------------|
| Ниволумаб | Dako Link 48 | 28-8 | $\geq 1\%$ TC |
| Пембролизумаб | Dako Link 48 | 22C3 | $\geq 50\%$ TC и $\geq 1\%$ TC |
| Атезолизумаб* | Ventana | SP142 | $\geq 1\%$ TC/IC |
| Дурвалумаб* | Ventana | SP263 | $\geq 25\%$ TC |
| Авелумаб* | Dako-based | 73-10 | $\geq 1\%$ TC |



* препараты не зарегистрированы в России

по Kerr KM & Hirsch FR Arch Pathol Lab Med 2016

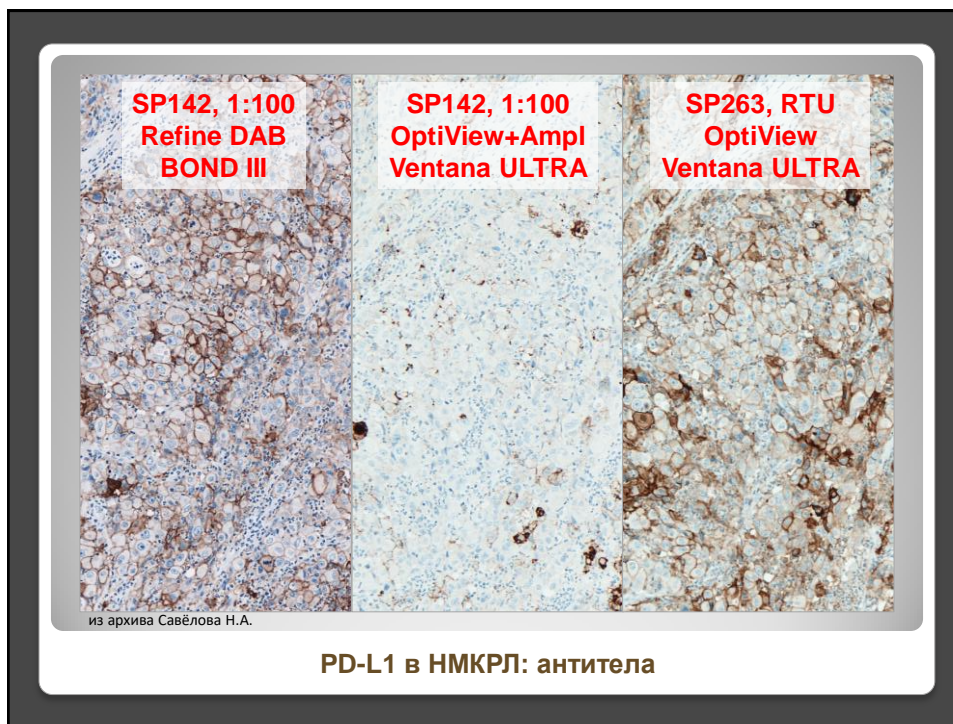
PD-L1 диагностика при НМКРЛ (клоны антител)



Each circle represents the mean of all scores (glass slide & digital combined)

по Tsao MS et al. IASLC 2017

Blueprint 2 – 81 образец



| Агент | Платформа | Клон | Порог |
|---------------|--------------|-------|-------------------|
| Ниволумаб | Dako Link 48 | 28-8 | ≥ 1% TC |
| Пембролизумаб | Dako Link 48 | 22C3 | ≥ 50% TC и ≥ 1%TC |
| Атезолизумаб* | Ventana | SP142 | ≥ 1% TC/IC |
| Дурвалумаб* | Ventana | SP263 | ≥ 25% TC |
| Авелумаб* | Dako-based | 73-10 | ≥ 1% TC |

SP142 (Roche)
SP263 (AZ, BMS)
73-10 (Pfizer)

22C3 (MSD)
28-8 (BMS)

* препараты не зарегистрированы в России

по Kerr KM & Hirsch FR Arch Pathol Lab Med 2016

PD-L1 диагностика при НМКРЛ (клоны антител)

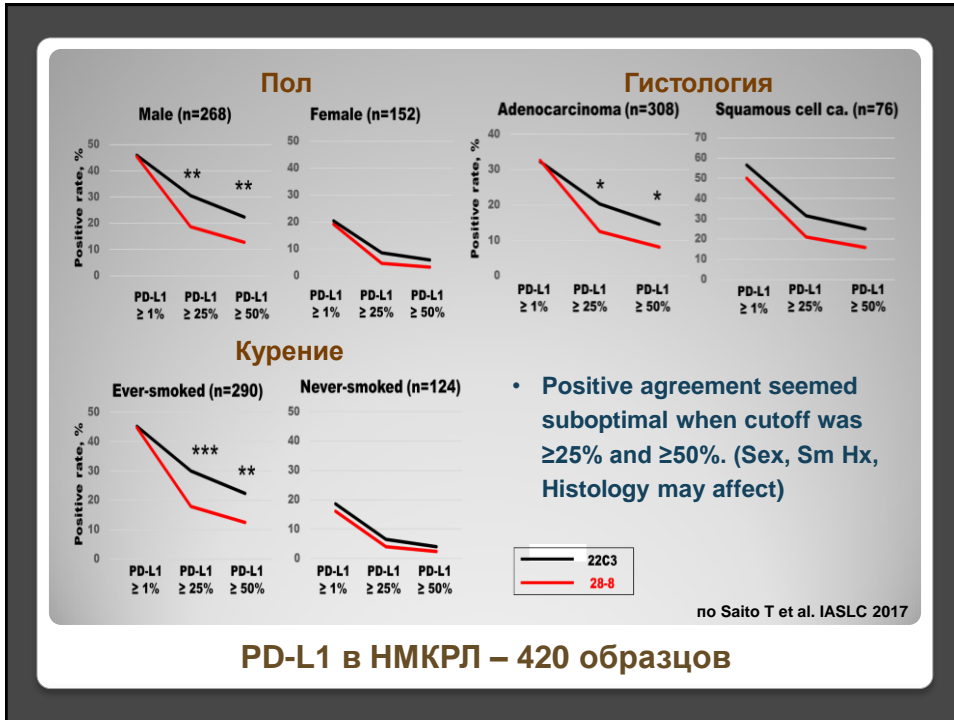


Table 3. Treatment outcome by PD-L1 TPS

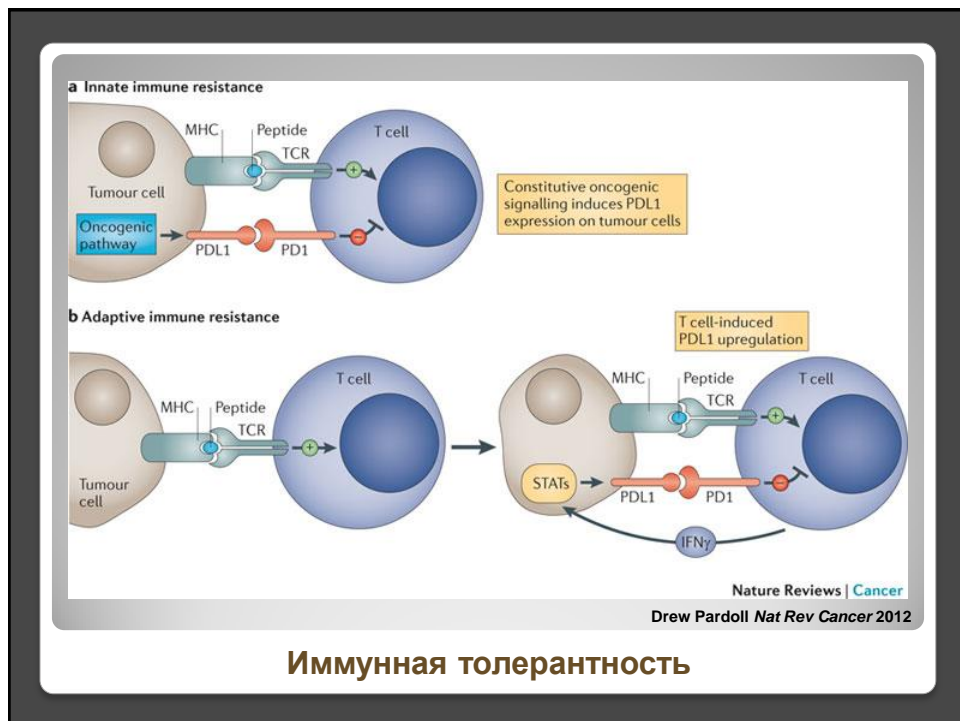
| | TPS | N (%) | Response rate (%) | Disease control rate (%) | Progression free survival (months, 95% CI) | ROC analysis (AUC) |
|----------|-----------|---------|-------------------|--------------------------|--|--------------------|
| 28-8 | < 1 | 19 (48) | 16 | 42 | 2.1 (1.3–5.5) | 0.75 |
| | 1–49 | 15 (38) | 7 | 40 | 1.6 (1.2–3.9) | |
| | ≥ 50 | 6 (15) | 100 | 100 | Not yet reached ★ | |
| 22C3 | < 1 | 22 (55) | 9 | 36 | 2.0 (1.2–3.3) | <u>0.82</u> |
| | 1–49 | 10 (25) | 20 | 50 | 2.6 (1.0– ^{*)} | |
| | ≥ 50 | 8 (20) | 75 | 88 | Not yet reached ★ | |
| SP142 TC | < 1 | 29 (73) | 17 | 45 | 2.1(1.3–9.5) | 0.68 |
| | 1–49 | 9 (23) | 33 | 56 | 2.6 (1.2– ^{*)} | |
| | ≥ 50 | 2 (5) | 100 | 100 | Not yet reached ★ | |
| SP263 | < 1 | 18 (45) | 11 | 39 | 2.0 (1.2–3.3) | <u>0.82</u> |
| | 1–49 | 16 (40) | 19 | 50 | 2.6 (1.3– ^{*)} | |
| | ≥ 50 | 6 (15) | 83 | 83 | Not yet reached ★ | |

PD-L1: programmed cell death ligand 1; TPS: tumor proportion score; CI: confidence interval; ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve; TC: tumor cell

Daichi Fujimoto et al. JTO 2018

PD-L1 диагностика при НМКРЛ (клоны антител)

- Чем тестировать
- Как подсчитывать экспрессию
- Качественное определение паттерна экспрессии



Отличие показателя **CPS** от используемого при НМРЛ показателя экспрессии PD-L1 - **TPS**

Tumor Proportion Score (TPS):

Отношение PD-L1 позитивных опухолевых клеток к общему количеству опухолевых клеток в %

$$TPS = \frac{\# PD-L1 \text{ positive tumor cells}}{\text{Total \#viable tumor cells}} \times 100$$

Combined Positive Score (CPS):

Отношение PD-L1 позитивных клеток (опухолевые/лимфоциты/макрофаги) к общему количеству опухолевых клеток в %

$$CPS = \frac{\# PD-L1 \text{ staining cells}}{\text{Total \#viable tumor cells}} \times 100$$

Методика подсчёта: TPS & CPS

CPS в уротелиальном раке

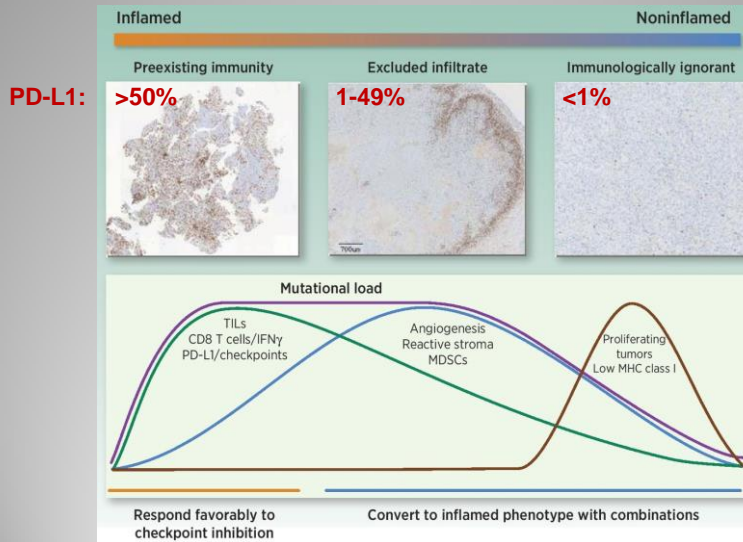
Table 12: Precision of PD-L1 IHC 22C3 pharmDx in urothelial carcinoma, tested at one site (CPS ≥ 10)

| Precision Endpoint | Diagnostic Cutoff | Study Design | % Agreement (95% CI) |
|---|-------------------|--|--|
| Intra-run (Repeatability) | CPS ≥ 10 | Each of 32 urothelial carcinoma specimens (15 PD-L1-negative and 17 PD-L1-positive) with a range of PD-L1 IHC expression was tested with five replicates within a run on the Autostainer Link 48 instrument | ANA 96.6% (93.4-100%) APA 95.8% (91.3-100%) OA 96.2% (92.5-100%) |
| Combined Precision (Inter-Operator, Inter-Instrument, Inter-Day, and Inter-Lot as combined variables) | CPS ≥ 10 | Each of 46 urothelial carcinoma specimens (26 PD-L1-negative and 20 PD-L1-positive) with a range of PD-L1 IHC expression was tested using three Autostainer Link 48 instruments, three operators, three kit lots, over three non-consecutive days. | ANA 94.7% (88.9%-98.7%) APA 93.5% (87.1%-98.4%) OA 94.2% (88.4%-98.6%) |

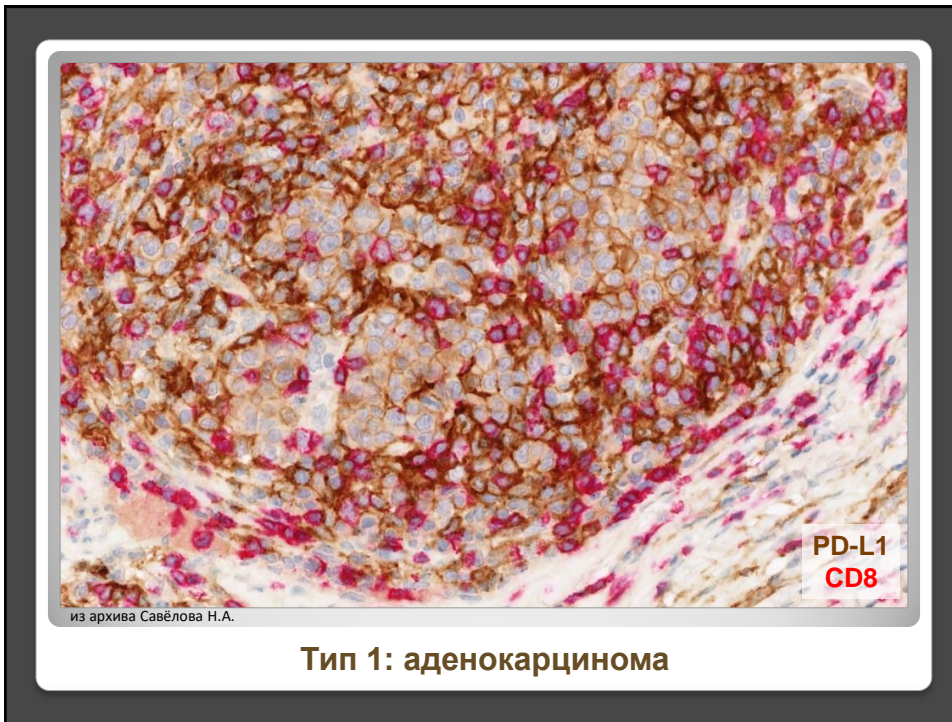
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx [package insert].

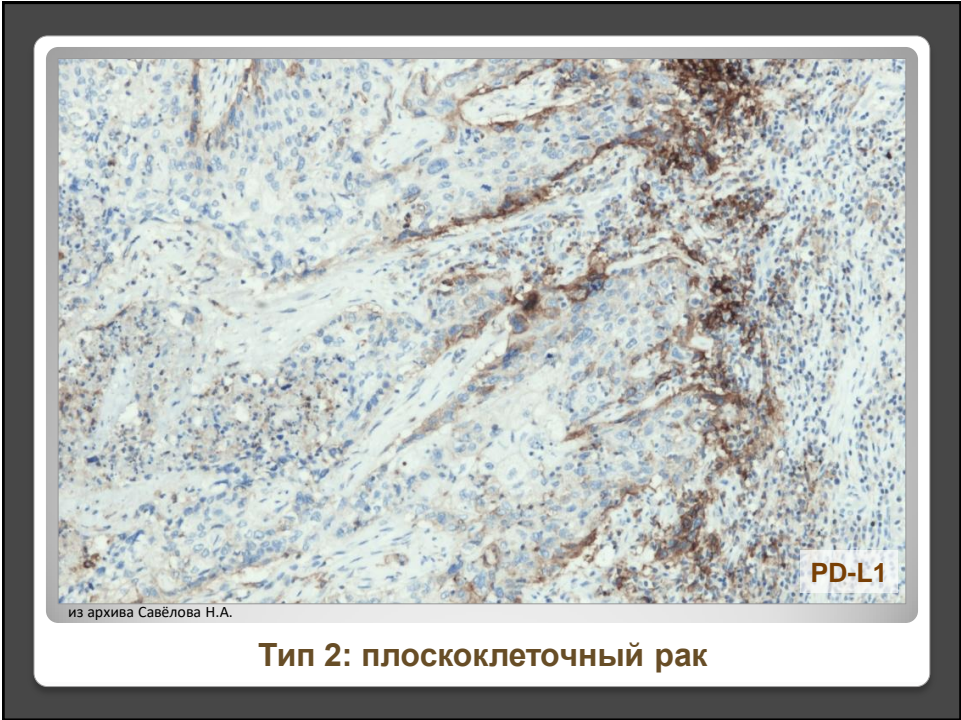
Воспроизводимость CPS

- Чем тестировать
- Как подсчитывать экспрессию
- Качественное определение паттерна экспрессии



Типы иммунного ответа при НМКРЛ



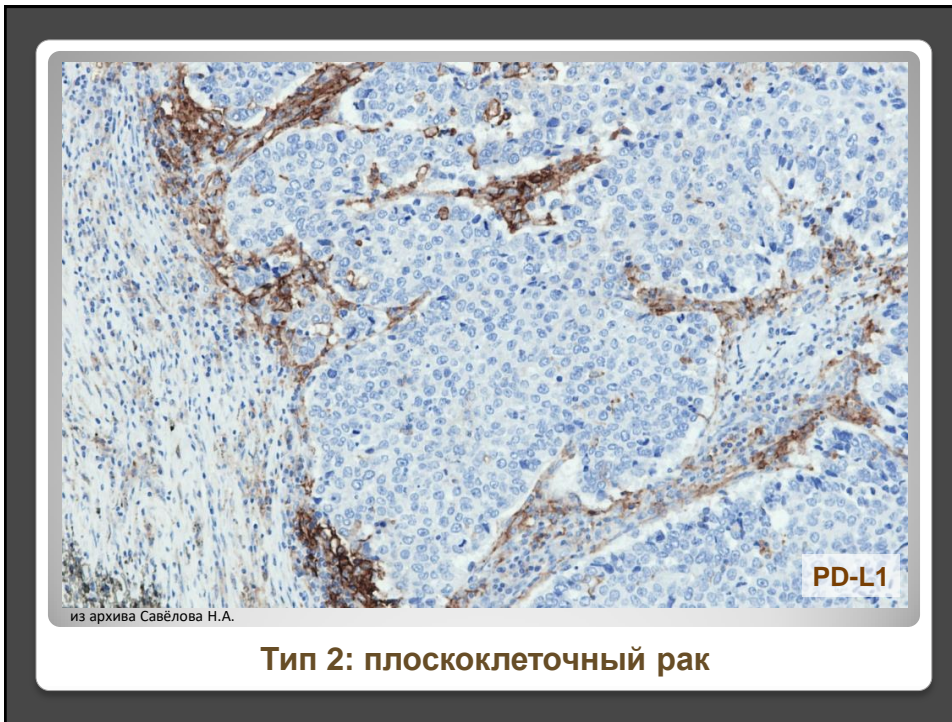


Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors
 Gregory T Motz¹, Stephen P Santoro¹, Li-Ping Wang², Tom Garrabrant¹, Ricardo R Lastra², Ian S Hagemann², Priti Lal², Michael D Feldman², Fabian Benencia¹ & George Coukos^{1,3}

FasL
CD34
CD8
FoxP3
FasL⁺ vessels **FasL⁻ vessels**
VEGF-A
Гипоксия
Мφ
Апоптоз
CD8⁺ Teff
Treg (CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺)
CD95L
CCL22/CCL28

Tyler Curiel et al. *Nat Med* 2004
 Facciabene et al. *Nature* 2011
 Gregory Motz et al. *Nat Med* 2014

Иммунная толерантность



- PD-L1 – **стандартный тест** для НМРЛ IIIВ-IV стадии. Его следует делать всем «по умолчанию»
 - PD-L1 – мишень для терапии
 - 22С3 – эталонный тест
 - При экспрессии >50% Пембролизумаб – **терапия выбора**
- Для более селективного назначения иммунотерапии нужна **комбинация биомаркёров**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!