

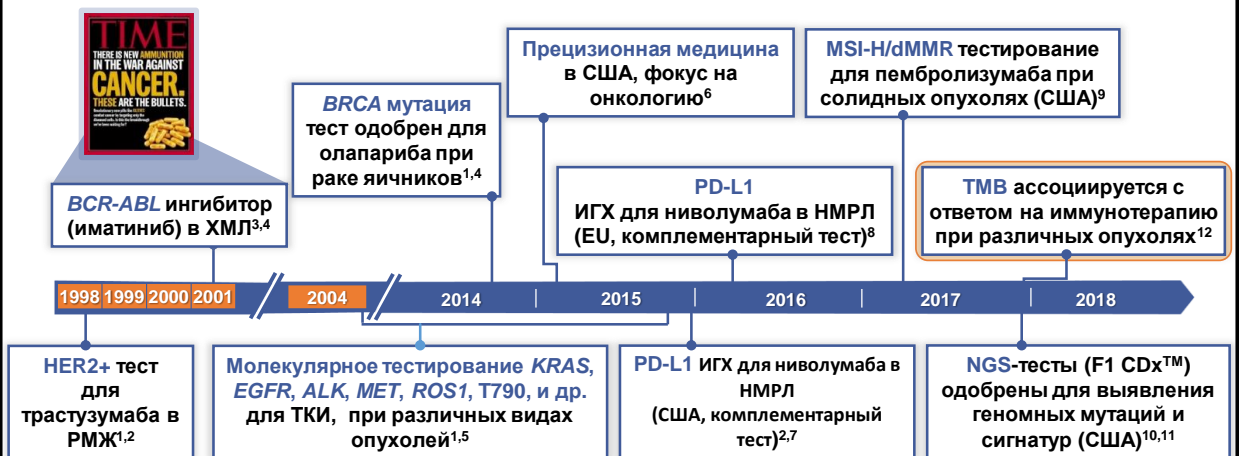


Московская Городская
Онкологическая Больница № 62
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

Роль биомаркеров в ИММУНООНКОЛОГИИ

Савелов Никита Александрович

В последние десятилетия роль прецизионной
медицины в онкологии сильно изменилась



1. Twomey JD et al. Drug Resour Update. 2017;30:48-62. 2. Scherrens H et al. Clin Transl Sci. 2017;10(2):84-92. 3. Cohen MH et al. Oncologist. 2002;7(1):390-392. 4. Hyman DM et al. Cell. 2017;168(4):584-599. 5. EGFR pharmDx (SEED). Caripinteris, CA: DakoCytomation California, Inc. 2004. 6. Collins FS, Varmus H. N Engl J Med. 2015;372(9):793-795. 7. Agilent [press release] October 9, 2016. <https://www.agilent.com/about/newsroom/pressreleases/2016/08/oct-09-16006.html>. Accessed July 16, 2018. 8. Agilent [press release] April 8, 2016. <https://www.agilent.com/about/newsroom/pressreleases/2016/06/apr-ca-16015.html>. Accessed October 2, 2018. 9. FDA [press release] May 23, 2017. <https://www.fda.gov/oc/2017/05/23-fda-approves-drugs-cm587387.htm>. Accessed July 16, 2018. 10. FDA [press release] November 30, 2017. <https://www.fda.gov/oc/2017/11/30-fda-approves-drugs-cm587387.htm>. Accessed July 16, 2018. 11. FMI [website] <https://www.foundationsmedicine.com/genomic-test-rg/foundation-one-cdx>. Accessed July 16, 2018. 12. Goodman AM et al. Mol Cancer Ther. 2017;16(11):2598-2608.

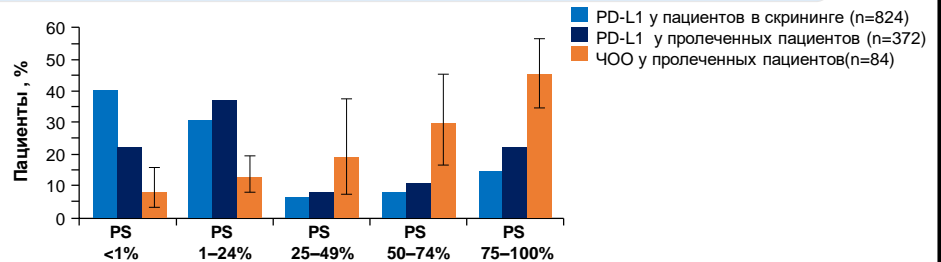
Клиническое значение экспрессии PD-L1 в опухоли и сложности ее оценки

KEYNOTE-001: экспрессия PD-L1 и частота объективных ответов

Исследование: фаза 1, монотерапия пембролизумабом^{1,2}

Оценка PD-L1: определялась ИГХ, клоном 22C3 на опухолевых клетках²

Безопасность: пембролизумаб показал удовлетворительный профиль безопасности¹

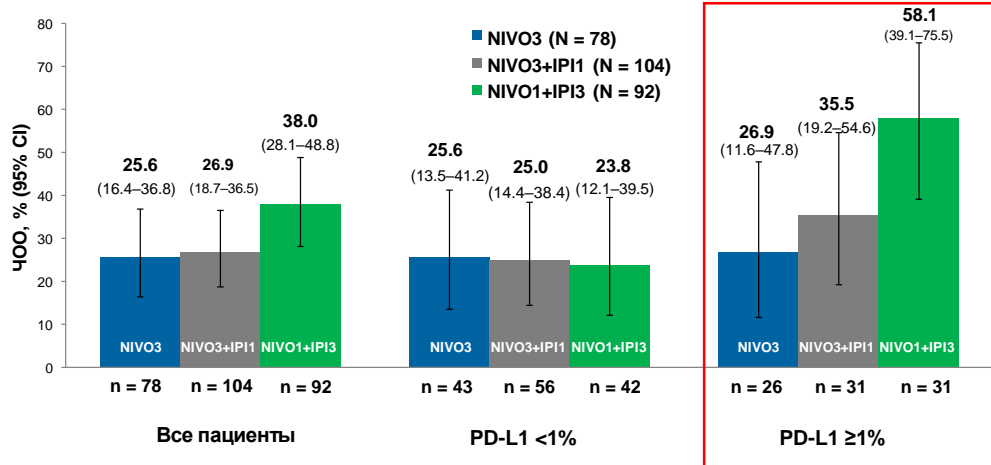


	PS <1%	PS 1–24%	PS 25–49%	PS 50–74%	PS 75–100%
Скрининг, n (%)	323 (39.2)	255 (31.0)	55 (6.7)	71 (8.6)	120 (14.6)
Пролечено, n (%)	87 (22.0)	147 (37.2)	27 (6.8)	39 (9.9)	72 (18.2)
ORR у пролеченных, n (%) [95% CI]	7 (8.1) [3.3–15.9]	19 (12.9) [8.0–19.4]	6 (19.4) [7.5–37.5]	13 (29.6) [16.8–45.2]	39 (45.4) [34.6–56.5]

1. Garon EB et al. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028. 2. Garon EB et al. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-2028 [supplementary appendix].

CheckMate 032. Ниволумаб + ипилимумаб у пациентов с уротелиальной карциномой, 2 линия.

ЧОО в зависимости от экспрессии PD-L1



Rosenberg et al, ESMO 2018

PD-L1

Разнообразие антител, тестов и систем оценки экспрессии PD-L1 и при раке легкого и других опухолях делает биомаркер сложным¹

	Пембролизумаб	Ниволумаб	Атезолизумаб	Дурвалумаб*	Авелумаб*
Клон	22C3	28-8	SP142	SP263	73-10 ²
Система	Dako	Dako	Ventana	Ventana	Dako
Порог	TC: ≥1, ≥50	TC: ≥1, ≥5, ≥10	TC: ≥1, ≥10, ≥50 IC: ≥1, ≥5, ≥10	TC: ≥25, ≥90	TC: ≥1

Необходима гармонизация систем оценки и тестов

* Не зарегистрирован в РФ

Different PD-L1 test assays (22C3 and 28-8 Dako; SP263 Vent. as well as single AB for LTD (z.B. E1L3N Cell Sign; 22C3, Dako, 28-8 Abcam)

1. Reck M. Oral presentation at ELCC 2016. 2. Chin K et al. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1658-1666.

Проект Blueprint – коллаборация производителей и профессионального сообщества по оценке экспрессии PD-L1 различными клонами и системами



- Клоны 22C3, 28-8 и SP263 выявляют схожее количество опухолевых клеток с положительной экспрессией PD-L1
- SP142 выявляет меньше, а клон 73-10 – больше опухолевых клеток с экспрессией PD-L1
- Подсчет иммунных клеток с экспрессией PD-L1 остается сложной задачей

*Data points represent the mean score from 3 pathologists, for each assay, with each NSCLC case. Identical PD-L1 expression reported is represented by superimposed points. No clinically relevant cutoff is applied. ¹Samples included core needle/bronchial and lymph node biopsies, resection, and needle aspirate biopsy samples for cytology evaluation. Samples also included those from SCLC.

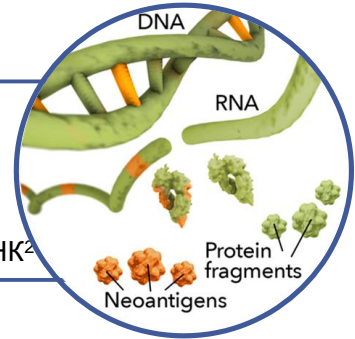
1. Hirsch FR et al. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):208-222. 2. Tsao MS et al. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1302-1311.

Мутационная нагрузка – ТМВ (Tumour Mutational Burden) – новый биомаркер в Иммуно-Онкологии

В настоящее время ТМВ не одобрена для определения ни при каких опухолях

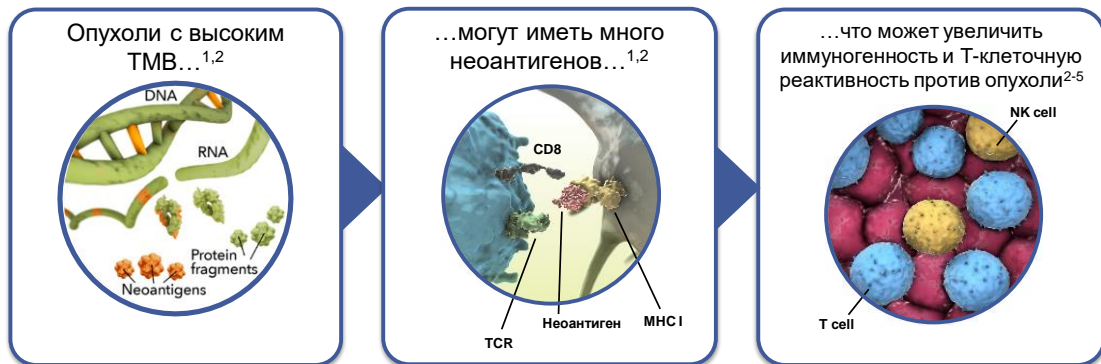
Что такое мутационная нагрузка (ТМВ)?

- Мутационная нагрузка (ТМВ) – количество соматических мутаций в геноме опухоли¹
 - Опухоли способны накапливать мутации в своем геноме²
 - Соматические мутации образуются со временем и отличаются от унаследованных зародышевых мутаций ДНК²



1. Schumacher TN, Schreiber RD. *Science*. 2015;348(6230):69-74. 2. Stratton M, et al. *Nature* 2009;458:719-724.

Гипотеза: высокая ТМВ может увеличить иммуногенность опухоли

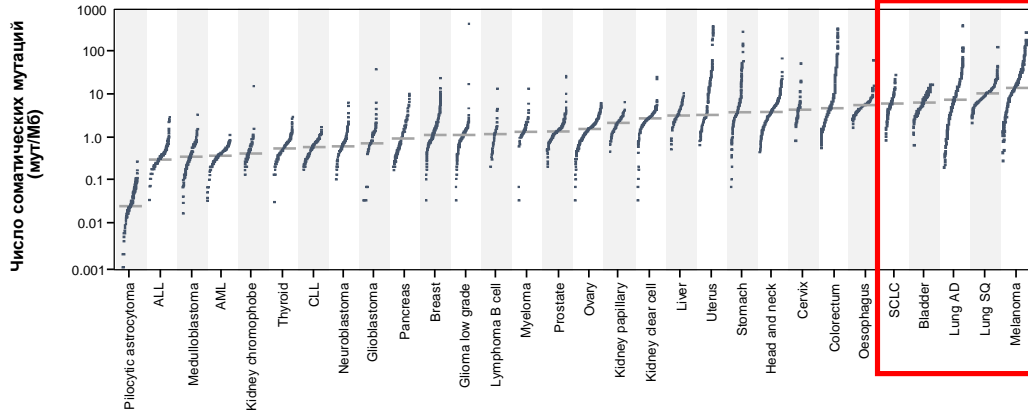


Высокая иммуногенность опухоли с высокой мутационной нагрузкой может сделать ее потенциальной мишенью для иммуно-онкологической терапии^{1,2}

CD8=cluster of differentiation 8; MHC=major histocompatibility complex; NK=natural killer; TCR=T-cell receptor; TMB=tumour mutational burden.

1. Schumacher TN, Schreiber RD. *Science*. 2015;348(6230):69-74. 2. Kim JM, Chen DS. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1492-1504. 3. Liontos M et al. *Ann Transl Med*. 2016;4(14):264. 4. Sharma P, Allison JP. *Science*. 2015;348(6230):56-61. 5. Giannakis M et al. *Cell Rep*. 2016;15(4):857-865.

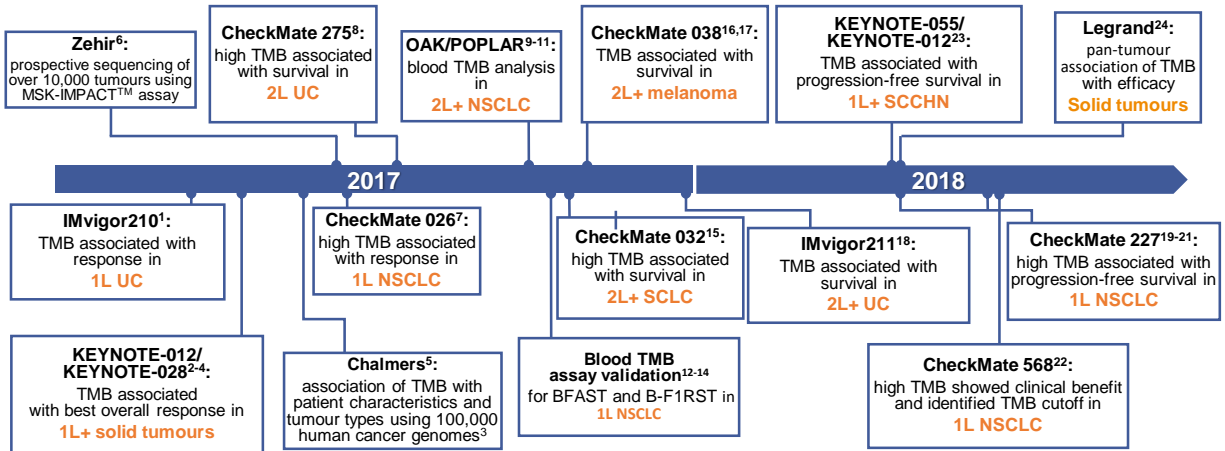
Мутационная нагрузка отличается у различных опухолей



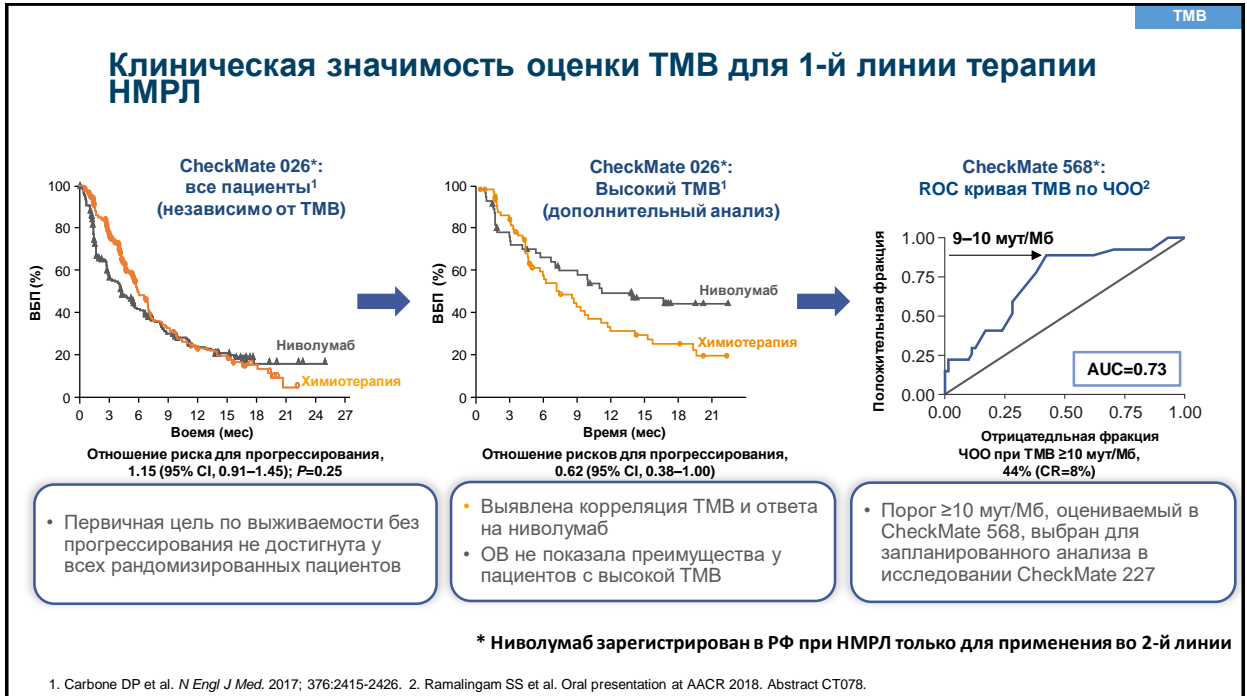
Меланома, рак легкого, рак мочевого пузыря имеют высокую TMB

AD=adenocarcinoma; ALL=acute lymphoblastic leukemia; AML=acute myeloid leukemia; CLL=chronic lymphocytic leukemia; mut/Mb=mutations per megabase; SCLC=small cell lung cancer; SQ=squamous; TMB=tumour mutational burden. Alexandrov LB et al. *Nature*. 2013;500(7463):415-421.

Текущие исследования по оценке влияния TMB на эффективность иммунотерапии

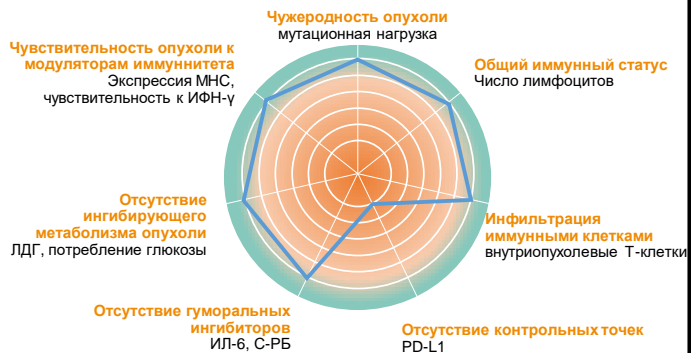


1L=first line; 2L=second line; CDx=companion diagnostic; IMPACT=Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets; ipi=ipilimumab; MSK=Memorial Sloan Kettering; NSCLC=non-small cell lung cancer; SCLC=small cell lung cancer; TMB=tumour mutational burden; UC=urothelial carcinoma. References in slide notes.



Комбинация биомаркеров может иметь потенциальное значение для выбора иммунотерапии

- Необходимо принимать во внимание комбинацию биомаркеров для предсказания ответов¹
- В исследованиях показана потенциальная роль комбинации биомаркеров, однако данные должны быть подтверждены в проспективных исследованиях^{1,3,4}



Структура иммунограммы опухоли – комплексная оценка биомаркеров, что имеет потенциальное значение для персонификации терапии^{2,5}

1. Zhu J et al. *J Immunother Cancer.* 2018. doi:10.1186/s40425-018-0314-1. 2. Blank CU et al. *Science.* 2016;352(6286):658-660. 3. Marett-Kongstad K et al. *Transl Oncol.* 2017;10(6):942-948. 4. Voss MH et al. *Br J Cancer.* 2016;114:642-649. 5. Karaski T et al. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5):791-803.

Заключение

- PD-L1 и MSI-H/dMMR могут использоваться как предиктивные биомаркеры иммунотерапии для улучшения результатов лечения пациентов
- Высокая мутационная нагрузка (ТМВ) ассоциируется с улучшением результатов иммунотерапии
- Необходима дальнейшая оценка биомаркеров, улучшение и стандартизация методов их оценки, установление конкордантности различных тест-систем (исследования по гармонизации)

dMMR=mismatch repair deficient; MSI-H=microsatellite instability-high; PD-L1=programmed death ligand 1.