

# Роль PD-L1 при иммунотерапии уротелиального рака

Гафанов Рустем Айратович  
старший научный сотрудник, к.м.н.

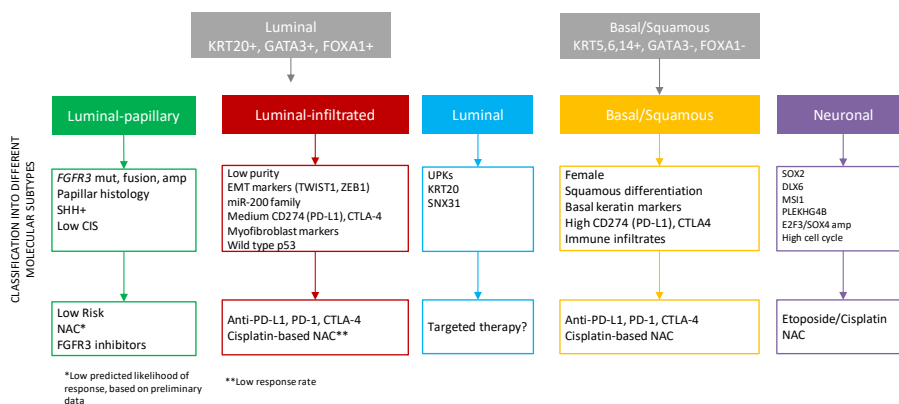
ФГБУ «Российский научный  
центр Рентгенорадиологии»  
Минздрава России, г.Москва

Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке АО "Рош-Москва",  
официального дистрибьютора "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)



RU/TCN/1909/0209

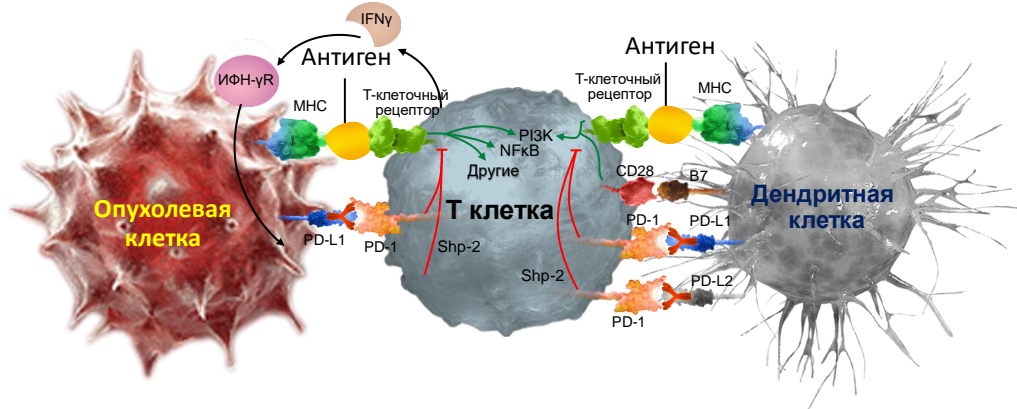
## Будущая парадигма лечения при уротелиальном раке???



## Что представляет собой лиганд программируемой клеточной гибели PD-L1?

PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1.

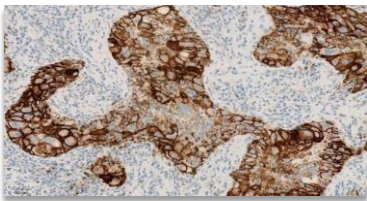
PD-L1 связывается с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах и блокирует их цитотоксическую активность. Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками приводит к ускользанию опухоли от иммунного контроля



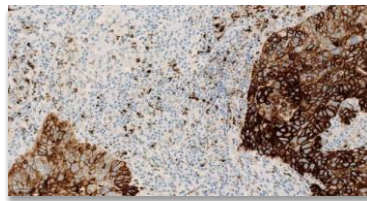
- Adapted from Pardoll DM, et al, 2012, Nat Rev Cancer.
- Abbreviations, references, and footnotes can be found in the speaker notes.

## Оценка экспрессии PD-L1 с помощью ИГХ

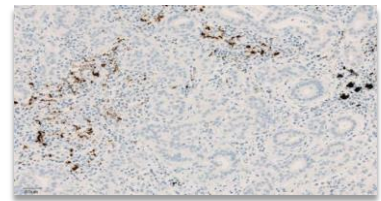
Окрашивание ОК и ИК можно достоверно различить с помощью ИГХ анализа VENTANA PD-L1 (SP142)



Окрашивание опухолевых клеток (ТС)



Окрашивание опухолевых (ТС) и иммунных клеток (ИК)



Окрашивание иммунных клеток (ИК)

PD-L1 ТС критерии окрашивания	
ТС Шкала <sup>a</sup>	% of PD-L1-экспрессия ТС
ТС3	≥50%
ТС2	≥5% и <50%
ТС1	≥1% и <5%
ТС0	<1%

PD-L1 ИК критерии окрашивания	
ИК Шкала <sup>a</sup>	% of PD-L1-экспрессия ИК
ИК3	≥10%
ИК2	≥5% и <10%
ИК1	≥1% и <5%
ИК0	<1%

Boyd Z, et al. CRI-CIMT-EATI-AACR 2015 [abstract B001]

## Экспрессия PD-L1 обладает прогностическим значением при раке мочевого пузыря

- PD-L1 экспрессируется в 28%-100% случаев уротелиального рака/рака мочевого пузыря<sup>1</sup>, а 95% лимфоцитов инфильтрирующих опухоли мочевого пузыря экспрессируют PD-1<sup>2</sup>
- Высокая экспрессия PD-L1 статистически значимо связана с более высокой стадией и злокачественностью при раке мочевого пузыря, что указывает на то, что PD-L1 может играть роль фактора, стимулирующего прогрессирование заболевания<sup>3-5</sup>
- Гиперэкспрессия PD-L1 связана с более низкими показателями выживаемости у пациентов раком мочевого пузыря<sup>3,6</sup>

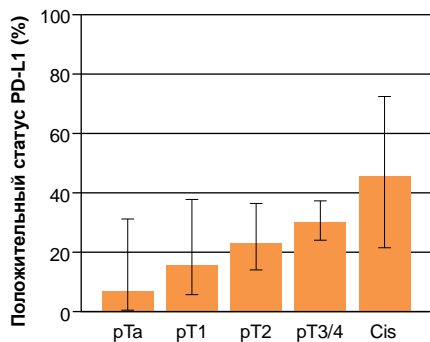
Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 может улучшить результаты терапии пациентов с раком мочевого пузыря<sup>6</sup>

ОВ = общая выживаемость; БРВ = безрецидивная выживаемость.

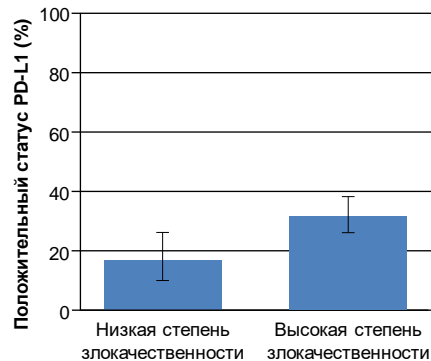
1. Chen DS, et al. Clin Cancer Res. 2012;18:6580-6587. 2. Carneiro BA, et al. Cancer Treat Rev. 2015;41:170-178. 3. Huang Y, et al. Oncol Rep. 2015;33:3075-3084. 4. Inman BA, et al. Cancer. 2007;109:1499-1505. 5. Wang YU, et al. Genet Mol Res. 2015;14:1277-1286. 6. Nakanishi J, et al. Cancer Immunol Immunother. 2007;56:1173-1182.

## Экспрессию PD-L1 связывают с более высокой злокачественностью и стадией рака мочевого пузыря

Положительный статус PD-L1 встречается более часто с увеличением стадии локализованной опухоли при УРМП

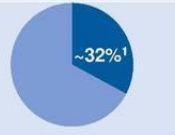

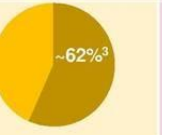
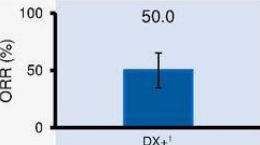
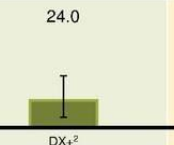
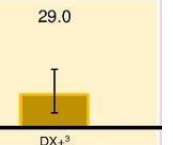


Положительный статус PD-L1 статистически значимо связан с более высокой злокачественностью при УРМП



PD-L1, лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1;  
УРМП, уротелиальный рак мочевого пузыря  
Inman BA, et al. Cancer. 2007;109:1499-1505.

## Анализы для определения PD-L1 при уротелиальном раке: большое количество методов тестирования<sup>1-6</sup>

	Atezolizumab <sup>1</sup>	Nivolumab <sup>2</sup>	Pembrolizumab <sup>3</sup>
Detection antibody	SP142	28-8	22C3
IHC platform	Ventana	Dako	Dako
Cell types scored for urothelial cancer	IC	TC	TC
Cut-off definitions for urothelial cancer	PD-L1+ (IHC 2/3) as $\geq 5\%$ of ICs PD-L1+	PD-L1+ $\geq 1\%$ TC expression	CPS $\geq 10\%$
Estimated PD-L1 prevalence in urothelial cancer trials	 ~32% <sup>1</sup>	 ~37% <sup>2</sup>	 ~62% <sup>3</sup>
PD-L1+ ORR (phase I trials)	 50.0	 24.0	 29.0
	DX+ <sup>1</sup>	DX+ <sup>2</sup>	DX+ <sup>3</sup>

1. Rosenberg JE et al. Lancet 2016;387:1909-1920. 2. Hoffman-Censits JH et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl 25):Abstract355.  
3. Sharma P et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):Abstract 4501. 4. Bellmunt J et al. N Engl J Med 2017;376:1015-1026.  
5. Powles C et al. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125. 6. Apolo AB et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):Abstract 4514.

## Иммунотерапия во 2-й линии доказала свою эффективность SAUL – крупнейшее проспективное международное многоцентровое исследование IIIb фазы

В SAUL включали **более широкую группу** пациентов с предварительным лечением местно-распространенного / метастатического рака мочевыводящих путей, включая пациентов с:

- Неизмеряемым поражением
- ECOG 0-2
- Прогрессированием на предшествующей терапии без включения препаратов платины
- Клиренсом креатинина  $\geq 15$  мл/мин
- Стабильными метастазами в ЦНС
- Продолжающейся терапией стероидами на исходном уровне\*
- Аутоиммунным заболеванием
- Необходимостью почечного диализа
- ВИЧ-положительным статусом

**Атезолизумаб**  
1200 мг в/в, 1 р/3 недели

до утраты клинической эффективности, неприемлемой токсичности, решения пациента или исследователя об отказе от терапии или смерти

**Первичная конечная точка**

- Безопасность

**Вторичные конечные точки**

- Общая выживаемость
- Выживаемость без прогрессирования заболевания
- Частота общего ответа
- Частота контроля заболевания
- Продолжительность ответа

В период с 30 ноября 2016 года по 16 марта 2018 года было зарегистрировано 1004 пациента (997 пациента получили лечение) в центрах в 32 странах мира.

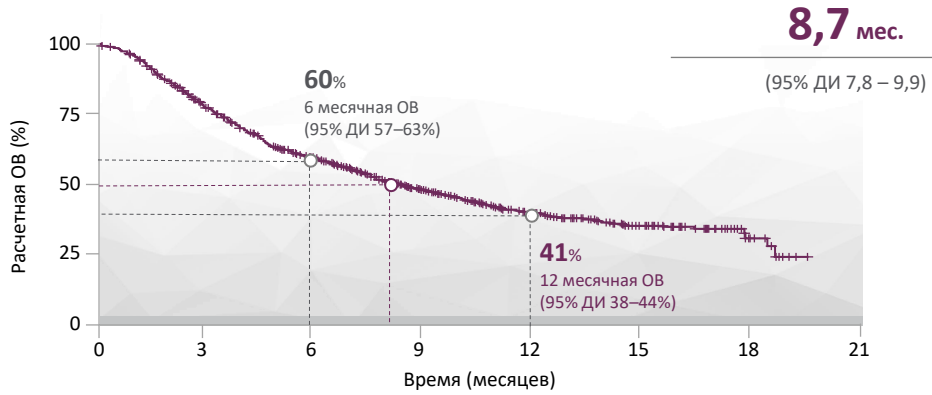
- Стабильная доза (в течение предшествующих 12 недель) и контролируемое аутоиммунное заболевание, или ингаляционные кортикостероиды при ХОБЛ, или минералокортикоиды при ортостатической гипотензии, или низкие дозы дополнительных кортикостероидов при адренокортикальной недостаточности, или стероиды местно при кожных заболеваниях, или преднизолон  $\leq 20$  мг/сут. (или аналог) при метастазировании в ЦНС).

Mod. Merseburger AS et al. EAU2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

## SAUL – Общая выживаемость в общей популяции

Общая выживаемость (популяция ИТТ, n=1004)<sup>a</sup>

Медиана общей выживаемости



<sup>a</sup>Дата прекращения сбора данных для первичного анализа по протоколу: 16 сентября 2018 г. (медиана периода последующего наблюдения: 12,7 месяца).  
Mod. Merseburger AS et al. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

## SAUL: Показатели эффективности терапии

Конечная точка	Все пациенты (n=1004)
Медиана ОВ, месяцы (ДИ 95%)	8,7 (7,8-9,9)
Частота 6-месячной ОВ, % (ДИ 95%)	60 (57-63)
Частота 1-летней ОВ, % (ДИ 95%)	41 (38-44)
Контроль заболевания, % (ДИ 95%)	<b>40 (37-43)</b>

Дата прекращения сбора данных для первичного анализа по протоколу: 16 сентября 2018 г. (медиана периода последующего наблюдения: 12,7 месяца).  
Mod. Merseburger AS et al. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

## IMvigor210: исследование атезолизумаба II фазы у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря

### Дизайн исследования



Balar, et al. ASCO 2016 (Abstr LBA4500)

## IMvigor210: частота объективных ответов в когорте 1

	Все пациенты (N=119)	IC0* (n=39)	IC1 (n=48)	IC2/3 (n=32)
Объективный ответ*, %	24	21	21	28
Полный ответ, %	8	8	8	13
Частичный ответ, %	14	13	13	15

- Медиана наблюдения: **29,3** месяцев
- Наблюдались дополнительные полные ответы
- Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп по PD-L1 статусу
  - У 67% пациентов**, ответивших на терапию, сохраняется эффект лечения
- Пациенты, ответившие на терапию, включают пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами и пожилых пациентов  $\geq 80$  лет

В России атезолизумаб зарегистрирован к применению у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином.

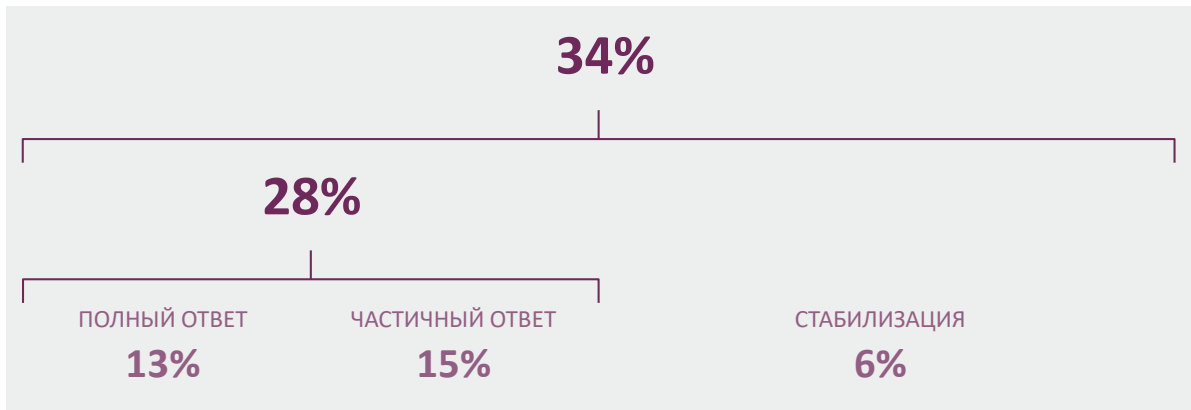
\*IC - опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки

Данная информация приведена исключительно в информационных целях и не является официально утвержденным показанием к применению.

Balar, et al. IMvigor210. ASCO 2018 [abstract 4523; poster 349].

## Атезолизумаб в 1-й линии терапии обеспечивает контроль над заболеванием у 34% пациентов

### Контроль над заболеванием



Balar A. et al. Lancet 2017; Vol. 389: 67-76 January 2017 (Supplem.)  
Balar, et al. IMvigor210. ASCO 2018 [abstract 4523; poster 349].

## KEYNOTE-052: дизайн исследования

- Открытое КИ, Фаза II
- N=370

### Пациенты (N = 370)

- Распространенный уротелиальный рак
- Отсутствие предшествующей терапии
- ECOG PS 0-2
- Противопоказания для терапии цисплатином

Пембролизумаб  
PD-1 ингибитор  
200 мг каждые 3  
недели

Прогрессирование  
Токсичность  
Максимально – до  
2-х лет

### Первичные конечные точки:

- Запланированный промежуточный анализ у первых 100 пациентов
- Определение «cut point» уровня экспрессии PD-L1
- Частота объективных ответов (ЧОО) у всех пациентов с PD-L1-положительным статусом

### Вторичные конечные точки:

- длительность ответов, ВБП, ОВ, ЧОО у всех пациентов
- При PD-L1+ - безопасность и переносимость

<sup>1</sup>Study NCT02335424. ClinicalTrials.gov website. Accessed July 21, 2017.

<sup>2</sup>Balar et al. J Clin Oncol. 2017;35(suppl 6S):A284.

<sup>3</sup>Participants receiving pembrolizumab who attain a complete response (CR) may consider stopping trial treatment if they meet criteria for holding therapy

## KEYNOTE-052: частота ответа и общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1

	CPS <10%		CPS ≥10%	
		95% ДИ		95% ДИ
ЧОО	20%	16-26	47%	38-57
ОВ	9,7	7,6-11,5	18,5	12,2-28,5
24-мес ОВ	24%		47%	

**\* В России пембролизумаб зарегистрирован к применению у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с наличием экспрессии PD-L1 ≥10% при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин**

Данная информация приведена исключительно в информационных целях и не является официально утвержденным показанием к применению.

Peter H. O'Donnell. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15\_suppl (May 20, 2019) 4546-4546. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4546

## IMvigor130: дизайн исследования

- Местно распространенная или мУР
- Без предшествующей системной терапии при метастатических формах
- ПОС ≤ 2 по шкале ECOG
- Подходящие для терапии 1 линии препаратами платины
- N = 1200
- Рандомизированы 1:1:1

**Группа А**  
Атезолизумаб + plt/gem

**Группа В**  
Монотерапия атезолизумабом

**Группа С**  
Плацебо + plt/gem

### Факторы стратификации:

- Состояние экспрессии PD-L1 IC (IC0 против IC1 против IC2/3)
- Оценка факторов риска Байорина, включая индекс Карновского <80% против ≥ 80% и наличие метастазов в висцеральных органах (0 против 1 против 2 и/или пациентов с метастазами в печени)
- Выбор plt/gem (цисплатин + gem или карбоплатин + gem) исследователем

### Комбинированные первичные конечные точки:

- Оценка ВБПа и ОВ исследователем (Группа А по сравнению с группой С)
- ОВ (Группа В по сравнению с группой С, иерархический подход)

### Основные вторичные конечные точки:

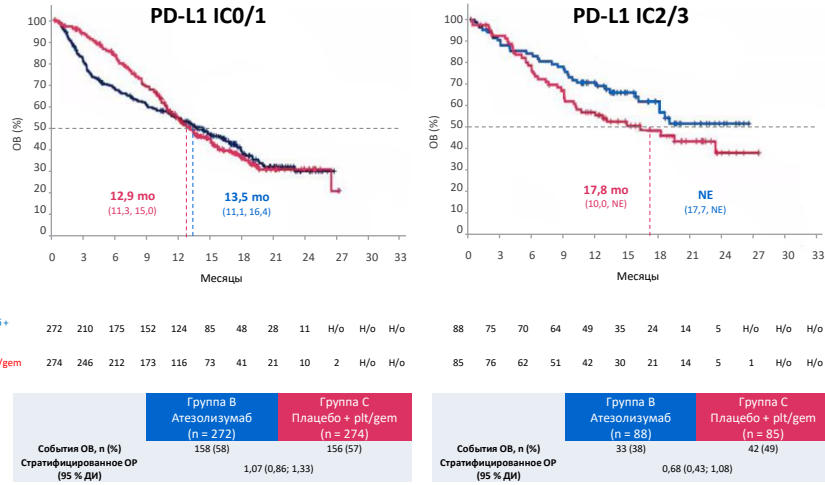
- ЧООа и ПрО по оценке исследователя
- ВБПа и ОВ (Группа В по сравнению с группой С; подгруппа PD-L1 IC2/3)
- Безопасность:

а согласно RECIST 1.1 (Критерии оценки ответа солидных опухолей).

Grande E. et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019



# IMvigor130: общая выживаемость в зависимости от статуса PD-L1



Дата прекращения сбора данных - 31 мая 2019 г.; медиана последующего наблюдения для оценки выживаемости - 11,8 месяцев (все пациенты). NE – не оценено

Grande E. et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019



National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines Version 3.2019 Bladder Cancer

Линия терапии	Стандартные режимы
1 (подходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемцитабин + цисплатин (категория 1)</li> <li>DD-MVAC + Г-КСФ (категория 1)</li> </ul>
1 (неподходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемцитабин или карбоплатин</li> <li>Атезолизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1)</li> <li>Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1)</li> </ul> <p>Другие режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гемцитабин</li> <li>Гемцитабин + паклитаксел</li> <li>Ифосфамид + паклитаксел + гемцитабин (при удовлетворительной почечной функции)</li> </ul>
1 (неподходящая для карбоплатина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)</li> <li>Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)</li> </ul>

## Больной П., 74 лет

- **Диагноз:** Рак мочевого пузыря cT4bN2M0
- **Гистология:** Уротелиальный рак, G3
- **Сопутствующие заболевания:** Гипертоническая болезнь III степени; риск сердечно-сосудистых осложнений IV степени
- **Анамнез курильщика:** Стаж курения 35 лет (15-20 сигарет/день)
- **Симптомы заболевания:** выраженная дизурия, боль внизу живота

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## MPT малого таза (до лечения)

### Таргетный очаг

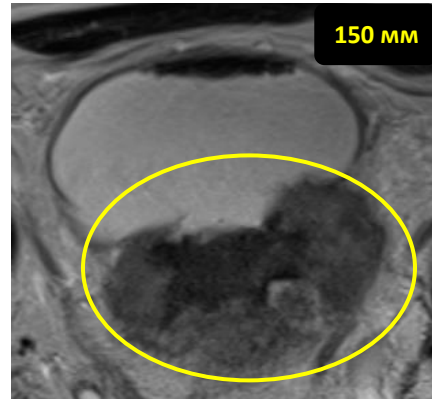
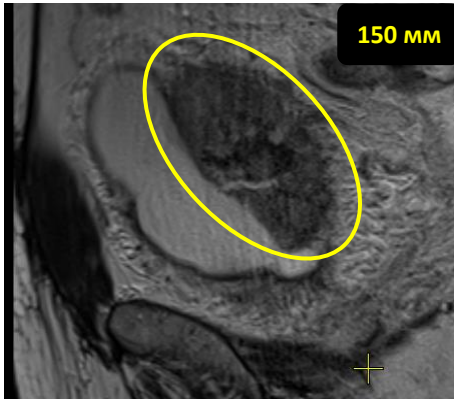
Локализация/дата	03.08.2018
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм
Сумма очагов	150 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0

### Нетаргетные очаги:

- метастазы в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## МРТ малого таза (до лечения)



Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## Пациенты с распространенным РМП, неподходящие для терапии цисплатином

Пациенты, у которых есть, как минимум, один из критериев, должны быть классифицированы как «неподходящие» для терапии цисплатином

- ECOG  $\geq 2$  или индекс Карновского  $\leq 70\%$
- Клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин (1 мл/сек)
- Потеря слуха  $\geq 2$  степени (СТСАЕ версия 4)
- Периферическая нейропатия  $\geq 2$  степени (СТСАЕ версия 4)
- Сердечная недостаточность III класс по NYHA

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.  
NYHA=New York Heart Association  
Galsky MD, et al. Lancet Oncol 2011

## Анализ статуса мутаций генов: PD-L1

Исследованные материалы: Гистологический материал (блоки)

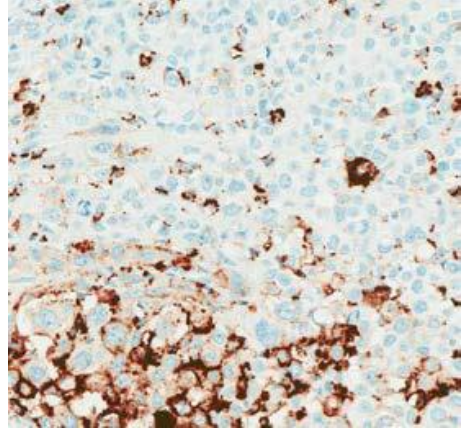
Метод исследования: ИГХ

Метод определения мутации/экспрессии: ИГХ, ИГХ-исследование с использованием антител PDL-1 клон Ventana SP142

Процент окрашенных опухолевых клеток: 0

Процент окрашенных иммунных клеток: 10

**Результат PD-L1: Положительный - экспрессия выявлена**



Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 3.2019 Bladder Cancer

Линия терапии	Стандартные режимы
1 (подходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемцитабин + цисплатин (категория 1)</li> <li>DD-MVAC + Г-КСФ (категория 1)</li> </ul>
1 (неподходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемцитабин или карбоплатин</li> <li>Атезолизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1)</li> <li>Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1)</li> </ul> <p>Другие режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Гемцитабин</li> <li>Гемцитабин + паклитаксел</li> <li>Ифосфамид + паклитаксел + гемцитабин (при удовлетворительной почечной функции)</li> </ul>
1 (неподходящая для карбоплатина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)</li> <li>Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)</li> </ul>

## Больной П., 74 лет

- С сентября 2018 года по настоящее время больному проводится иммунотерапия **атезолизумабом** 1200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день (17 циклов)
- На фоне лечения у пациента уменьшился болевой синдром, перестало беспокоить расстройство мочеиспускания

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## MPT малого таза (после лечения)

### Таргетный очаг

Локализация/дата	03.08.2018
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм
Сумма очагов	150 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0

### Нетаргетные очаги:

- метастазы в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## MPT малого таза (после лечения)

### Таргетный очаг

Локализация/дата	03.08.2018	24.12.2018
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм	93 мм
Сумма очагов	150 мм	93 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0	-62 %

### Нетаргетные очаги:

- размеры лимфатических узлов в малом тазу имели нормальные размеры, без признаков опухолевого поражения

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## MPT малого таза (после лечения)

### Таргетный очаг

Локализация/дата	03.08.2018	24.12.2018	19.06.2019
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм	93 мм	0 мм
Сумма очагов	150 мм	93 мм	0 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0	-62 %	-100 %

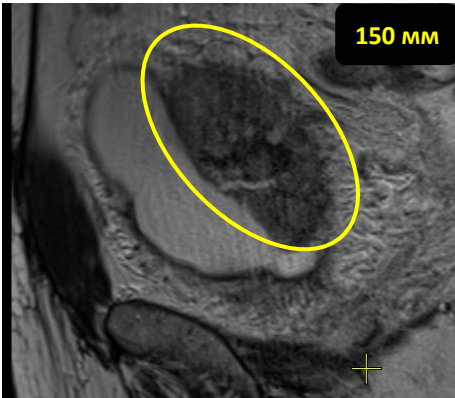
### Нетаргетные очаги:

- размеры лимфатических узлов в малом тазу имели нормальные размеры, без признаков опухолевого поражения

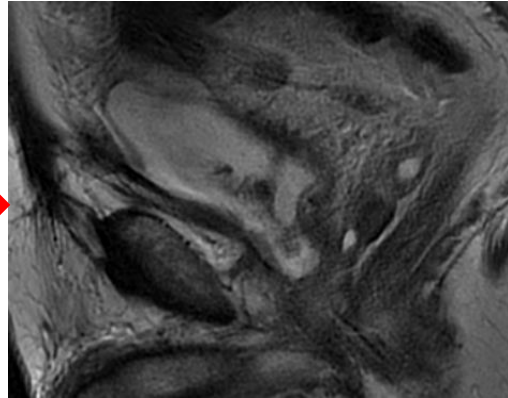
Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## МРТ малого таза

До лечения



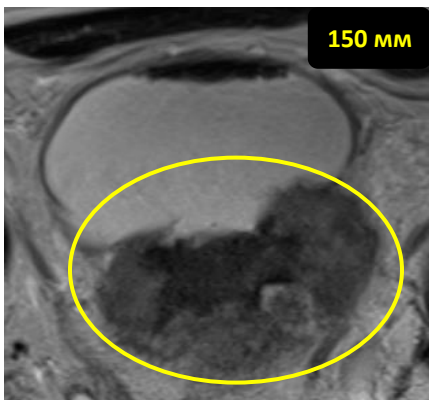
После лечения



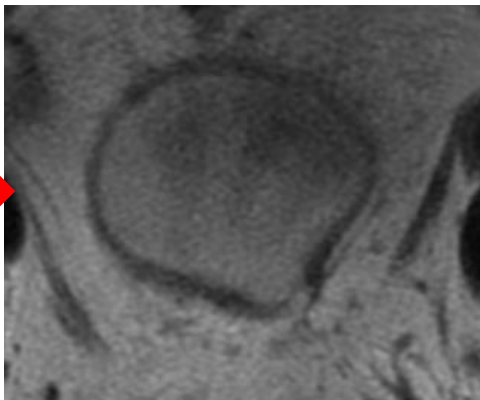
Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## МРТ малого таза

До лечения



После лечения



Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

## Заключение

- PD-L1 экспрессируется в 28%-100% случаев уротелиального рака/ рака мочевого пузыря, а 95% лимфоцитов инфильтрирующих опухоли мочевого пузыря экспрессируют PD-1
- Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 может улучшить результаты терапии пациентов раком мочевого пузыря (ОВ, БПВ, ЧОО и т.д.)
- При низкой экспрессии PD-L1 или отсутствии таковой эффективность анти-PD1/PD-L1 препаратов снижается
- В регистрационных исследованиях при метастатическом уротелиальном раке высокая экспрессия PD-L1 встречалась у 32–65 % больных
- У пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 частота объективного ответа достигала 24-58%, что приблизительно в 2 раза выше, чем при низкой экспрессии PD-L1
- Полученные результаты исследований противоречивые, связанные с использованием различных методик определения PD-L1 и уровнем отсечения степени выраженности экспрессии
- Несмотря на это, определение экспрессии PD-L1 имеет важное значение для выбора стратегии лечения при местнораспространенном и метастатическом уротелиальном раке

1. Chen DS, et al. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6580-6587. 2. Carneiro BA, et al. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:170-178. 3. Huang Y, et al. *Oncol Rep.* 2015;33:3075-3084. 4. Inman BA, et al. *Cancer.* 2007;109:1499-1505. 5. Wang YU, et al. *Genet Mol Res.* 2015;14:1277-1286. 6. Nakanishi J, et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56:1173-1182.