



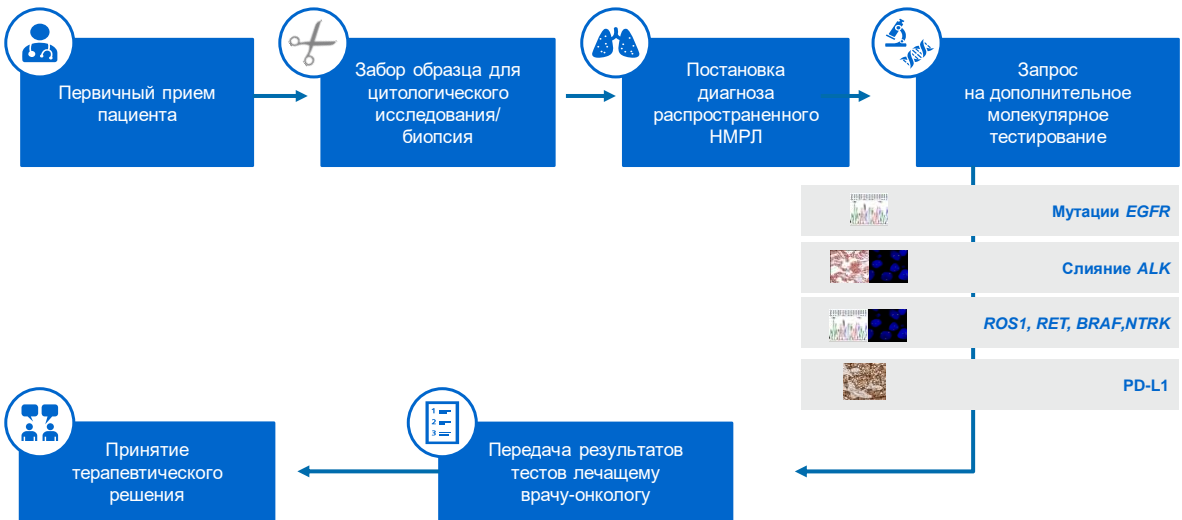
PD-L1 тестирование при раннем раке легкого: что изменилось?

Завалишина Лариса Эдуардовна



M-RU-00005344 Ноябрь 2021
 Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке «АО Рош Москва». Информация, размещенная в настоящем материале, содержит сведения о незарегистрированных в РФ лекарственных средствах/показаниях, носит исключительно научный характер и не является рекламой.

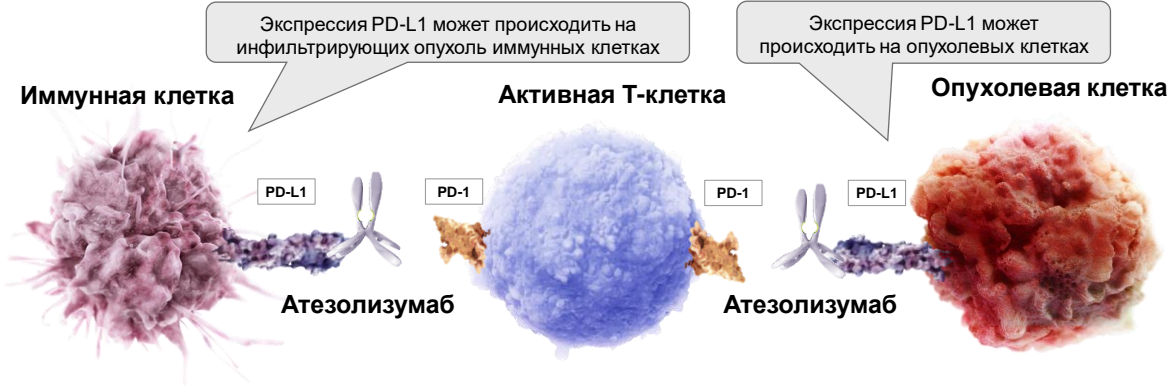
Диагностический путь в распространенном НМРЛ



1Л — первая линия; ALK — киназа анапластической лимфомы; BRAF — протоонкоген B-Raf, серин-треониновые протеинкиназы EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого PD-L1 — лиганд белка программируемой смерти 1; RET — перестроенный во время трансфекции; ROS1 — c-ros онкоген



Экспрессия PD-L1 может происходить на опухолевых клетках (TC) и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (IC) в микроокружении опухоли



Атезолизумаб может активизировать супрессированные Т-клетки посредством прекращения взаимодействия PD-L1 (на опухолевые клетки и инфильтрирующие опухоль иммунные клетки) с PD-1 (на Т-клетки) в микроокружении опухоли

Chen et al. Clin Cancer Res 2012; Herbst et al. Nature 2014; Powles et al. Nature 2014
 IC – инфильтрирующие опухоль иммунные клетки; PD-1 – белок программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд запрограммированной гибели клетки 1; TC – опухолевая клетка



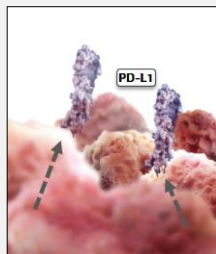
Механизм инициации экспрессии PD-L1 различается для опухолевых и иммунных клеток^{1,2}

Экспрессия PD-L1 на TC

С учетом онкогенности
 Эпигенетическая дисрегуляция гена PD-L1

Постоянная экспрессия PD-L1

Постоянная экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками вследствие генетических нарушений или активация определенных сигнальных путей (например, АКТ-сигнальных путей или амплификация гена)³⁻⁵

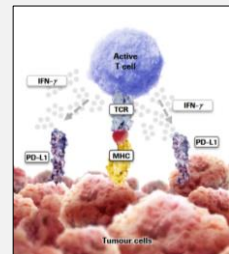


Экспрессия PD-L1 на IC

Физиологическая обратная связь
 IFNγ-индуцированная адаптивная регуляция

Адаптивная экспрессия PD-L1

Индукция экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках или инфильтрирующих опухоль иммунных клетках в ответ на специфические цитокины, особенно IFN-γ, вырабатываемые Т-клетками для активного противоопухолевого иммунного ответа³⁻⁵



1. Kowanzet et al. Proc Natl Acad Sci USA 2018; 2. Схема, разработанная профессором Viale; 3. Chen et al. Clin Cancer Res 2012; 4. Chen et al. Immunity 2013; 5. Topalian et al. Cancer Cell 2015
 АКТ – гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мышей v-akt; IFN-γ – интерферон гамма; ГКГ – главный комплекс гистосовместимости; ТКР – Т-клеточный рецептор



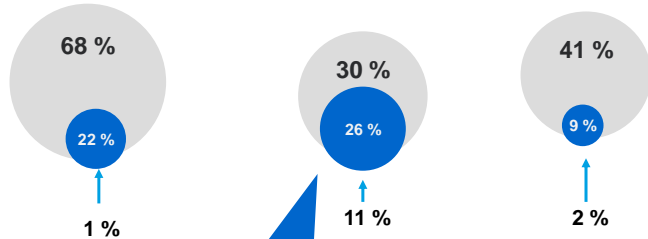
Экспрессия PD-L1 IC и TC различается в зависимости от типа опухоли: НМРЛ в сравнении с другими нозологиями

ИГХ PD-L1 при помощи SP142: распространенность IC+ и TC+ среди разных типов опухолей

	РМЖ ²	НМРЛ ³	ТНРМЖ ⁴
Исследование (N)	IMvigor210 (592) Фаза II	POPLAR (287) Фаза II	IMpassion130 (902) Фаза III

■ IC ≥ 1 %
■ TC ≥ 1 %

При НМРЛ вклад иммунных и опухолевых клеток в экспрессию PD-L1 равнозначен



Определение экспрессии PD-L1 при НМРЛ проведено на опухолевых клетках (ТС) и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (IC). Как ТС, так и IC являются независимыми предикторами ответа на лечение.

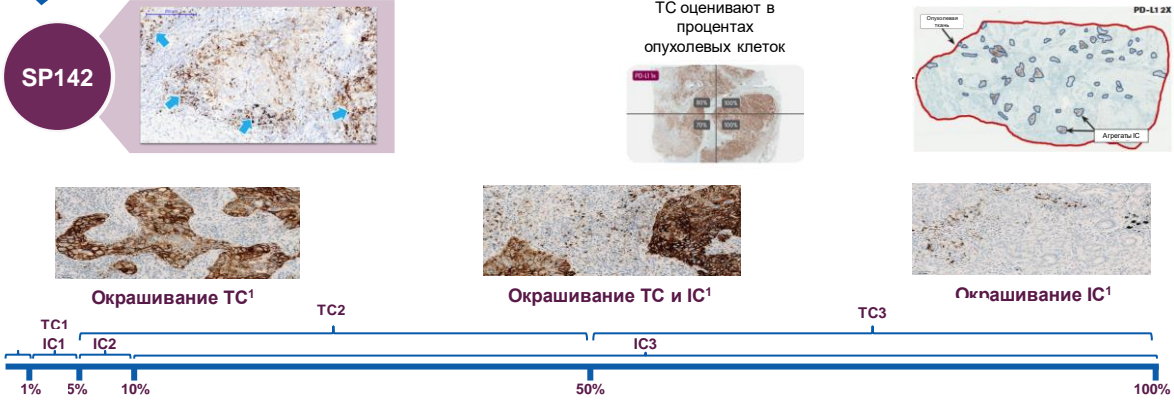
1. McDermott et al. Nat Med 2016; 2. Rosenberg et al. Lancet 2016; 3. Fehrenbacher et al. Lancet 2016; 4. Emens et al. SABCS 2016 (Abstract GS1-04)

Патологоанатомам необходима специальная подготовка для оценки PD-L1



Тест SP142 разработан для улучшения визуального восприятия окрашивания IC и TC, предлагает простой алгоритм бального оценивания и демонстрирует простоту при обучении обращения с ним и легкость воспроизведения

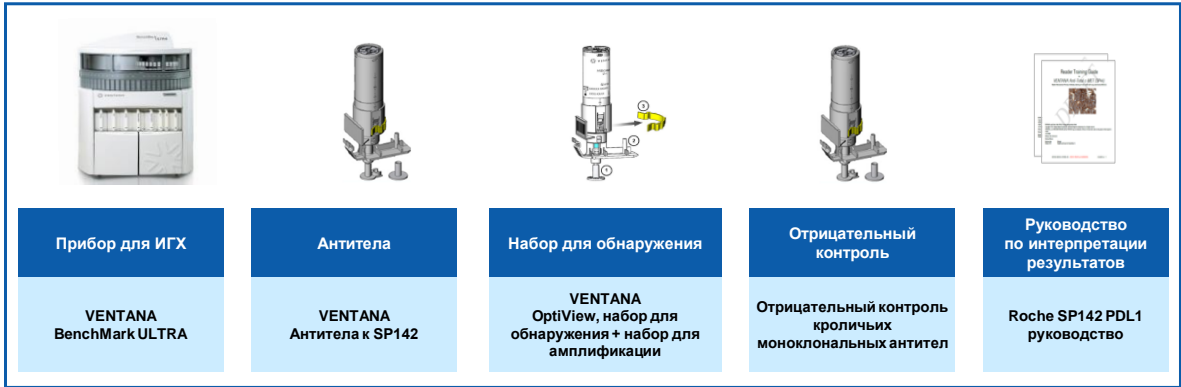
Анализ на PD-L1 необходим для определения применимости монотерапии атезолизумабом в качестве лечения первой линии при НМРЛ



1. Stained NSCLC tissue with PD-L1 SP142 CDx assay. Gettinger et al. ASCO 2015; 2. Boyd et al. CRI 2015

Тест PD-L1 (клон SP142)

Разработан для обнаружения PD-L1 в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и опухолевых клетках



- Набор для амплификации
- В качестве контрольных тканей рекомендуется использовать миндалины

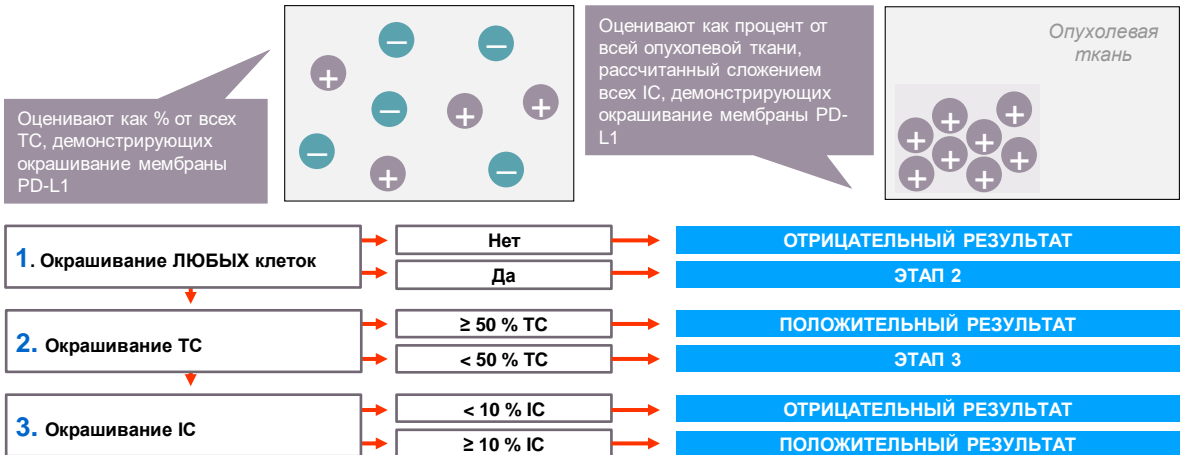
Оценка TC и IC с использованием SP142

IC оценивают несколько иначе, чем TC при помощи реагента для ИГХ SP142



Оценка опухолевых клеток (TC)
% TC, положительных по PD-L1

Оценка инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (IC)
% опухолевой ткани, содержащей положительные IC

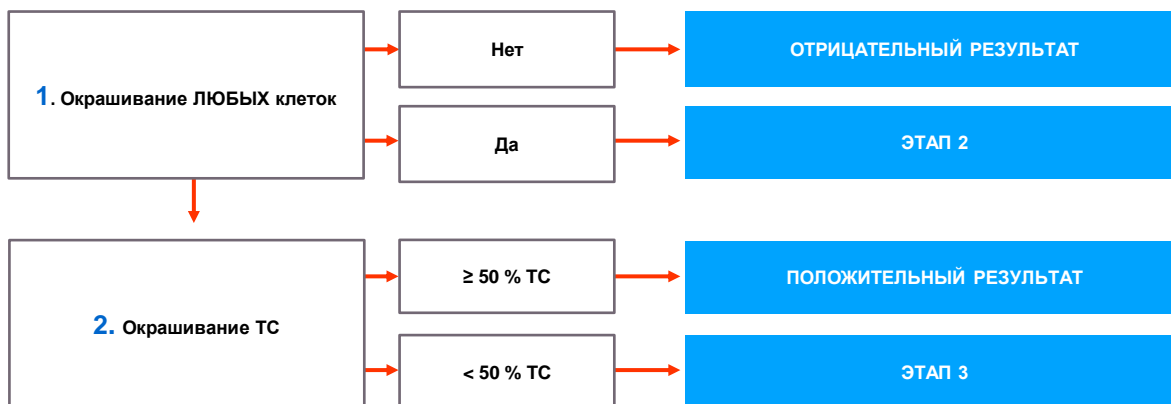


Vennapusa et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2019

Метод оценки: TC



ТС оценивают как долю жизнеспособных опухолевых клеток, показывающих заметное окрашивание мембраны PD-L1 любой интенсивности.



Окрашивание ТС записывается в процентах.

Оценка PD-L1 в НМРЛ универсальный подход к оценке



Критерии оценки PD-L1 на ТС		Критерии оценки PD-L1 на IC	
Оценка ТС	% экспрессии PD-L1 в ТС	Оценка IC	% экспрессии PD-L1 в IC
ТС3	≥ 50 %	IC3	≥ 10 %
ТС2	от ≥ 5 % до < 50 %	IC2	от ≥ 5 % до < 10 %
ТС1	от ≥ 1 % до < 5 %	IC1	от ≥ 1 % до < 5 %
ТС0	< 1 %	IC0	< 1 %

Тест VENTANA PD-L1 (клон SP142)
Граничные значения:

ТС1 или IC1 (от ≥ 1 % до < 5 %)
ТС2 (от ≥ 5 % до < 50 %) или IC2 (от ≥ 5 % до < 10 %)
ТС3 (≥ 50 %) или IC3 (≥ 10 %)

1. Gettinger et al. ASCO 2015; 2. Spira et al. ASCO 2015

Резюме данных по окрашиванию TC



Опухолевые клетки (TC)	
Тип клеток с окрашиванием	Опухолевые клетки
Тип окрашивания, включенный в оценку	Любое окрашивание мембран любой интенсивности в жизнеспособных опухолевых клетках
Локализация окрашивания	Мембрана — частичная или полная периферическая, базолатеральная или зернистая (включается в оценку)
Знаменатель для оценки	Общее количество жизнеспособных опухолевых клеток

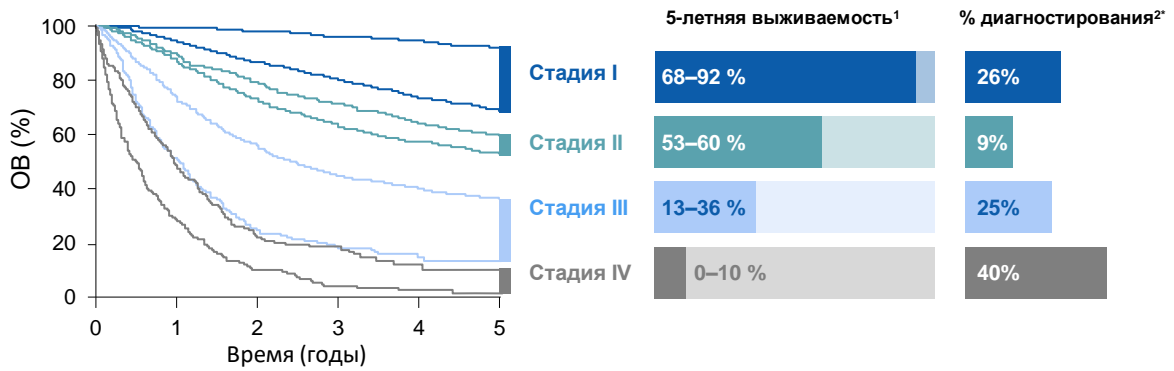
Резюме данных по окрашиванию IC



Иммунные клетки (IC)	
Тип клеток с окрашиванием	Лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты
Тип клеток, включенный в оценку	Лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты
Профиль	Агрегаты в строме, отдельные клетки, рассредоточенные среди опухолевых клеток с точечным, линейным или кольцевым окрашиванием
Знаменатель для оценки	Опухолевая ткань



Более 50% пациентов с НМРЛ находятся на I–III стадиях



КТ — компьютерная томография; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОВ — общая выживаемость * Данные получены в следующих странах: США, Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания и Япония 1. Goldstraw, et al. J Thorac Oncol 2016 2. EpiCast report: NSCLC Epidemiology Forecast to 2025. GlobalData. 2016 3. de Koning, et al. N Engl J Med 2020



Оптимальный маршрут пациента с операбельным НМРЛ*



*American Cancer Society. Lung cancer. Physician interviews **MDT, мультидисциплинарная команда



15 октября 2021 атезолизумаб одобрен FDA в качестве адъювантной терапии НМРЛ с тестом Ventana SP263

FDA approves atezolizumab as adjuvant treatment for non-small cell lung cancer



On October 15, 2021, the Food and Drug Administration approved atezolizumab for adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy in patients with stage II to IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have PD-L1 expression on $\geq 1\%$ of tumor cells, as determined by an FDA-approved test.

Today, the FDA also approved the VENTANA PD-L1 (SP263) Assay (Ventana Medical Systems, Inc.) as a companion diagnostic device to select patients with NSCLC for adjuvant treatment with Tecentrig.

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-atezolizumab-adjuvant-treatment-non-small-cell-lung-cancer>

Практические рекомендации RUSSCO¹



42

Практические рекомендации RUSSCO

Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12

Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до 3 лет или развития непереносимой токсичности

#Атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 840 мг в/в в каждые 2 нед. или 1680 мг в/в в каждые 4 нед. при наличии положительной экспрессии PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток до 1 года или развития непереносимой токсичности¹

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

Пациентам с Ib–IIIA стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR 3-го поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной выживаемости. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) адъювантная терапия осимертинибом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной ХТ.

При выявлении положительной экспрессии PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток у пациентов с II–IIIB стадией, ранее получавших адъювантную платиносодержащую ХТ, адъювантная терапия атезолизумабом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

«При выявлении **положительной экспрессии PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток** у пациентов с II–IIIB стадией, ранее получавших адъювантную платиносодержащую ХТ, адъювантная терапия атезолизумабом позволяет **увеличить безрецидивную выживаемость**».

1-<https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-02.pdf>

© 2020 Roche | 16

Тест VENTANA PD-L1 (SP263)

Показание к назначению



Тест VENTANA PD-L1 (SP263) теперь доступен в качестве Cdx диагностики и позволяет выявлять пациентов, которые могут получить выгоду от назначения препаратом атезолизумаб

«Ventana PD-L1 sp263 assay is indicated as an aid in identifying patients eligible for treatment with the therapy listed in Table 1 for the indication and PD-L1 status in accordance with the approved therapeutic product labeling»



Table 1. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Companion Diagnostic Indication

Indication for Use	PD-L1 Cut-off	Therapy
NSCLC	≥ 1% TC	(atezolizumab)

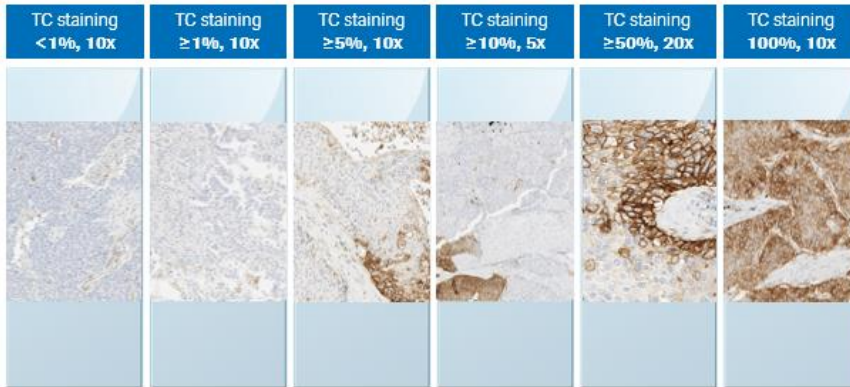
PD-L1 тестирование в НМРЛ: какой тест выбрать?



Алгоритм оценки для стадий II-IIIА VENTANA PD-L1 (SP263)



Оцениваются только опухолевые клетки (TC)

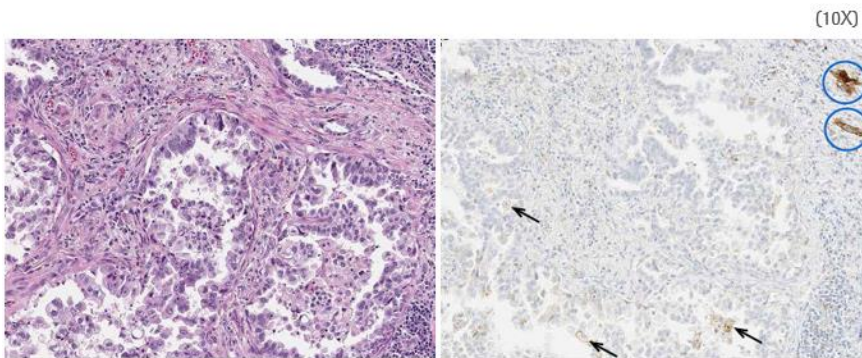


Evaluate and enumerate the percentage of tumor cells with membrane positivity for PD-L1 at any intensity above background staining as noted on the corresponding negative isotype control.

The cellular staining pattern for the VENTANA PD-L1 (SP263) Assay is membranous and/or cytoplasmic staining of tumor cells.

PD-L1 экспрессия в НМРЛ

1% OK

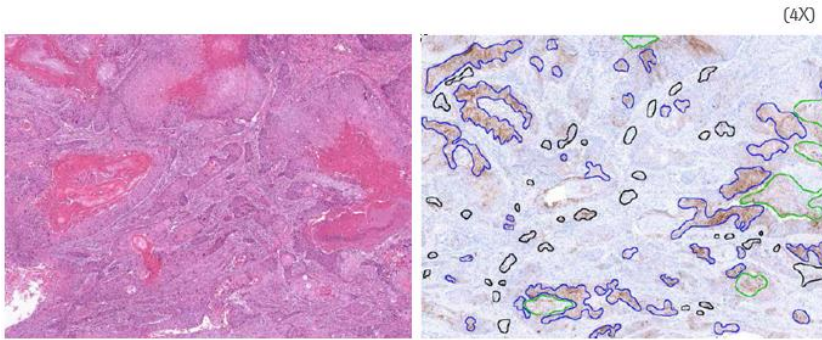





Tumor with **1% of tumor cells** with membrane staining (blue circles).

Scattered alveolar macrophages with weak membrane staining are present in lumens (black arrows)



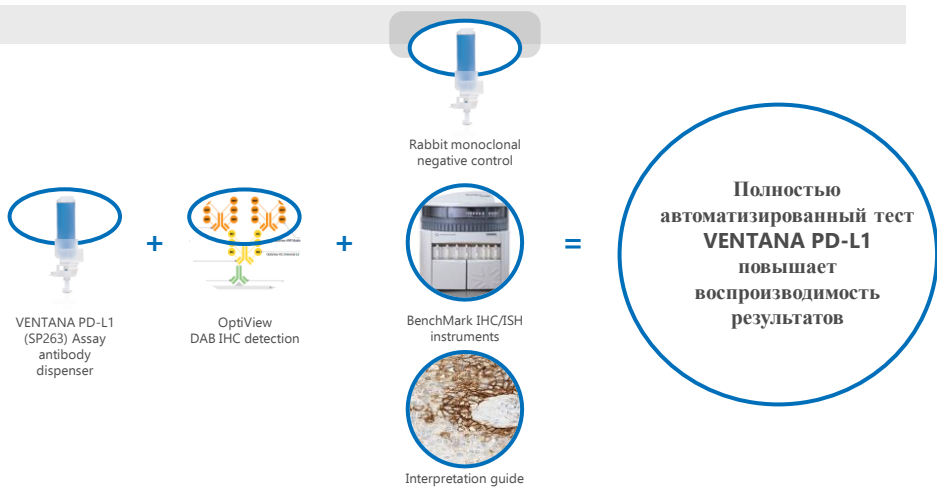
PD-L1 экспрессия в НМРЛ 50% OK



-  Tumor with **50% of cells demonstrating membrane staining** in this field (blue outlines).
-  **Tumor area** (consisting of viable tumor and surrounding desmoplasia and inflammation) **contains some immune cells with PD-L1 expression** (black outlines).
-  **Areas of necrosis** with staining are outlined in green and should be disregarded.

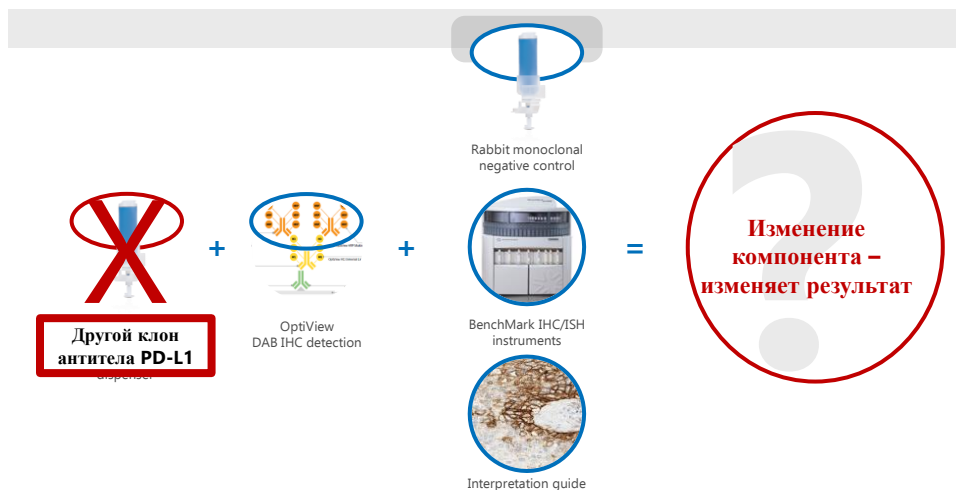
© 2020 Roche | 21

Комплексная система окрашивания и оценки статуса PD-L1



1. Roche VENTANA PD-L1 (SP263) Package Insert.

Комплексная система окрашивания и оценки статуса PD-L1



1. Roche VENTANA PD-L1 (SP263) Package Insert.

Образцы ткани с НМРЛ



• Требования к образцам:

- зафиксированные в формалине и залитые парафином
- архивные или свежие образцы ткани, полученных из резекций, иссечений и биопсий
- первичные очаги и участки метастазирования
- пригодность: не менее 50 жизнеспособных опухолевых клеток; строма опухоли, не требующая оценки TC
 - наличие стромы опухоли необходима для оценки IC

• Критерии невключения:

- цитологические образцы и декальцинированные образцы с метастатическими поражениями костей неприемлемы из-за отсутствия валидационных исследований

Оптимальный маршрут пациента с операбельным НМРЛ*



*American Cancer Society. Lung cancer. Physician interviews **MDT, мультидисциплинарная команда

Мультидисциплинарный подход к PD-L1 тестированию



- Взаимодействие клинициста, патологоанатома, хирурга
- Обеспечение забора достаточного для исследования материала
- Обеспечение правильной фиксации материала
- Обеспечение правильного проведения преаналитического этапа обработки материала
- Обеспечение правильного проведения аналитического этапа иммуногистохимического исследования (протоколы, системы детекции, автоматизированные платформы, контрольные срезы)
- Обеспечение правильной интерпретации окрашивания на основе имеющихся критериев и пороговых значений
- Обязательное участие в системе внешнего контроля для обеспечения высокого качества фармакодиагностики (CDx)

© 2020 Roche | 26



*Doing now what patients need
next*