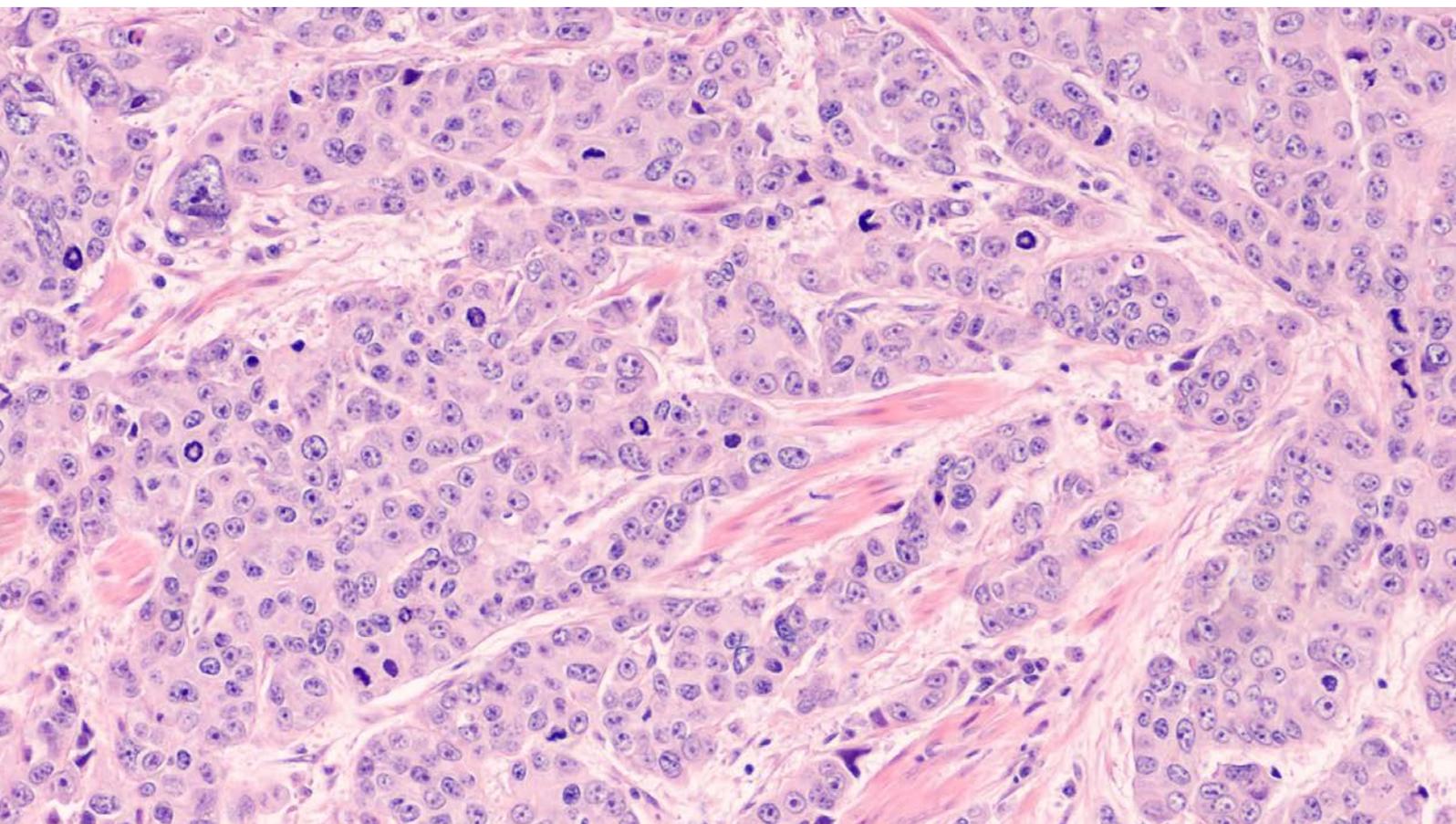


# ОТКРОЙТЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПУТЬ к 1-й линии иммунотерапии пациентов с уротелиальным раком с помощью теста PD-L1 (SP142)\*

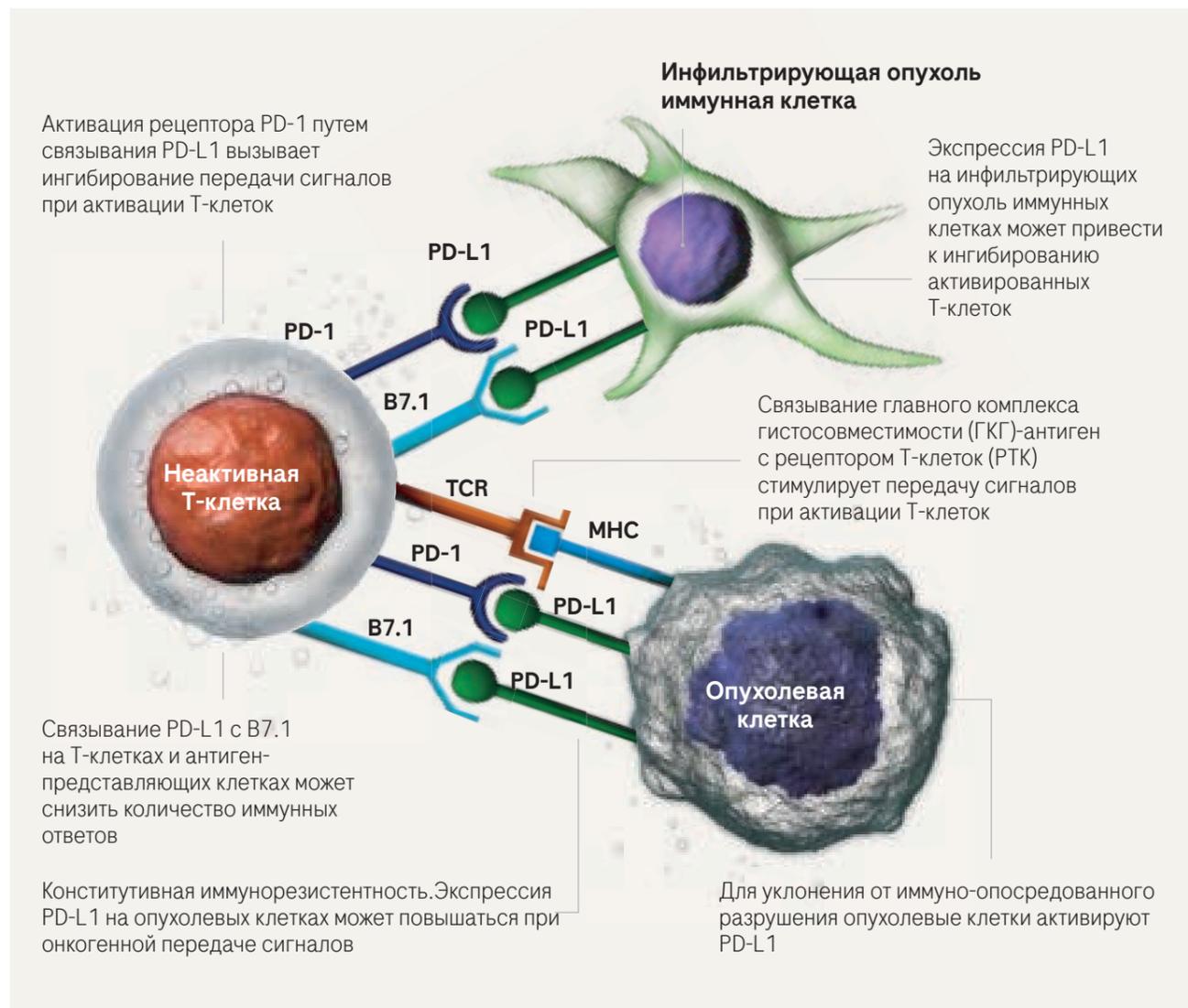
*Определение PD-L1 экспрессии у пациентов  
с местнораспространенным или метастатическим  
уротелиальным раком при невозможности лечения  
цисплатином*



## Роль PD-L1 в патогенезе уротелиального рака

PD-L1 представляет собой трансмембранный белок, который подавляет иммунные ответы посредством связывания с двумя ингибирующими рецепторами: белком программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и B7.1. При злокачественных новообразованиях (например, уротелиальном раке) длительная антигенная стимуляция приводит к устойчивой экспрессии рецептора PD-1 на Т-лимфоцитах и повышению экспрессии лигандов PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках. Таким образом, опухоль ускользает от иммунного ответа посредством гиперэкспрессии лиганда PD-L1 и нарушает цитотоксическую активность Т-лимфоцитов. Следовательно, прерывание сигнального пути PD-L1/PD-1 является эффективным способом активации противоопухолевого специфического Т-клеточного иммунитета, подавляемого экспрессией PD-L1 в микроокружении опухоли<sup>1-3</sup> (Рис. 1).

Рисунок 1. Механизм действия PD-L1



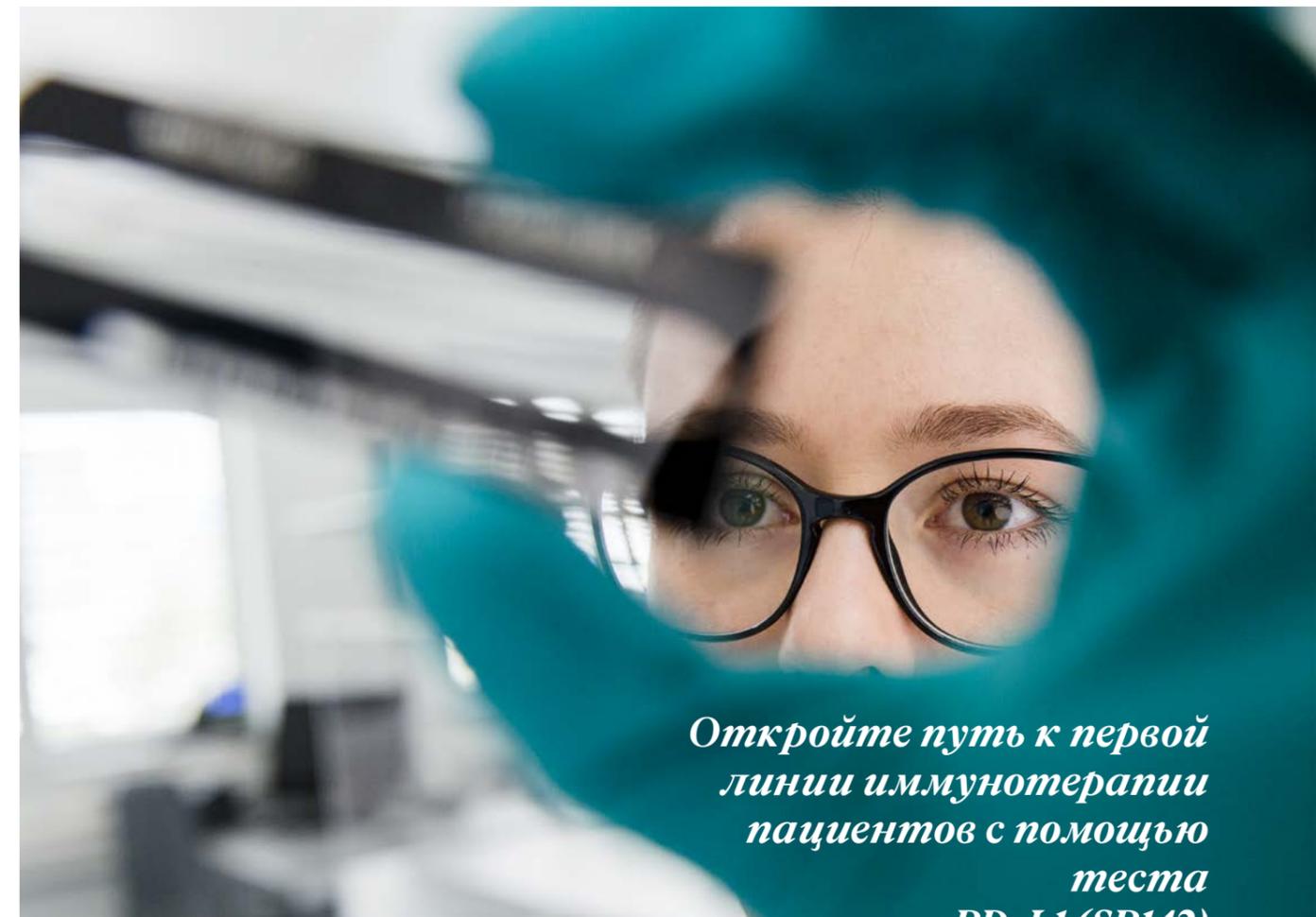
## Прогностическое значение экспрессии PD-L1 при уротелиальном раке

**Уротелиальный рак относится к иммуногенным опухолям с высокой мутационной нагрузкой<sup>4,5</sup>**

**PD-L1 экспрессируется в 28%–100% случаев уротелиального рака/ рака мочевого пузыря,<sup>6</sup> а 95% лимфоцитов инфильтрирующих опухоль мочевого пузыря экспрессируют PD-L1<sup>7</sup>**

**Высокая экспрессия PD-L1 связана с более высокой стадией и злокачественностью при раке мочевого пузыря<sup>8-10</sup>**

**Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 улучшает результаты терапии пациентов с раком мочевого пузыря<sup>11</sup>**



**Откройте путь к первой линии иммунотерапии пациентов с помощью теста PD-L1 (SP142)**

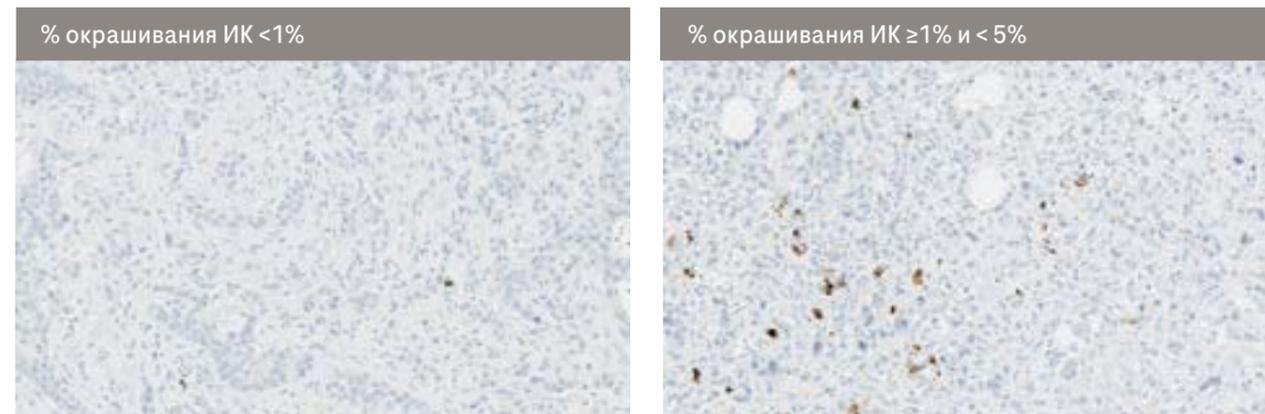
## Ваш выбор имеет значение

При определении статуса PD-L1 для решения вопроса об иммунотерапии важно выбрать оптимальный метод диагностики.

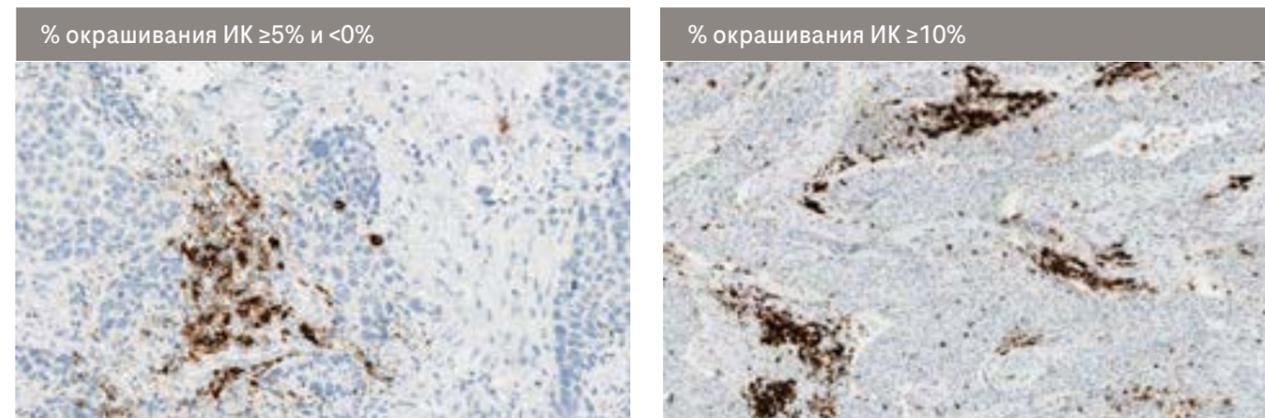
Тест PD-L1 (SP142) представляет собой ИГХ анализ для достоверного определения экспрессии PD-L1 у пациентов с уротелиальным раком путем окрашивания и подсчета иммунных клеток (ИК) в микроокружении опухоли. Тест предоставляет информацию, позволяющую врачам-онкологам принимать решения в отношении пациентов, которые могут получать терапию препаратом атезолизумаб.<sup>12</sup>

## Оценка эффективности окрашивания и подсчет иммунных клеток

Ткани пациентов с уротелиальным раком, окрашенные с использованием теста PD-L1 (SP142), оценивают, подсчитывая процент окрашенных инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (ИК). Этот тест является надежным и специфичным для различных уровней экспрессии PD-L1.



Низкий уровень экспрессии в тканях уротелиального рака, 10-кратное увеличение



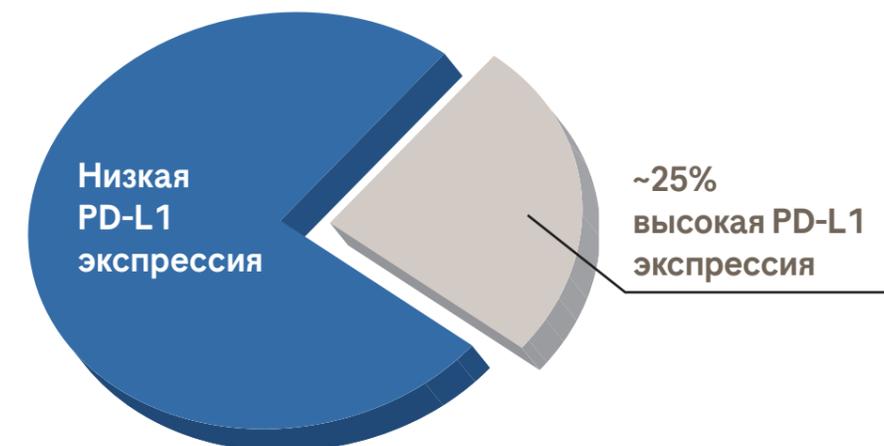
Высокий уровень экспрессии в тканях уротелиального рака, 10-кратное увеличение

## При уротелиальном раке PD-L1 экспрессируется в основном на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (ИК)

	УР <sup>13</sup>	НМРЛ <sup>14</sup>	ТНРМЖ <sup>15</sup>
(N)	IMvigor210 (592) Фаза II	POPLAR (287) Фаза II	IMpassion130 (902) Фаза III
● ИК ≥ 1%	68%	30%	41%
● ОК ≥ 1%	22%	26%	9%
Только ОК ≥ 1%	1%	11%	2%

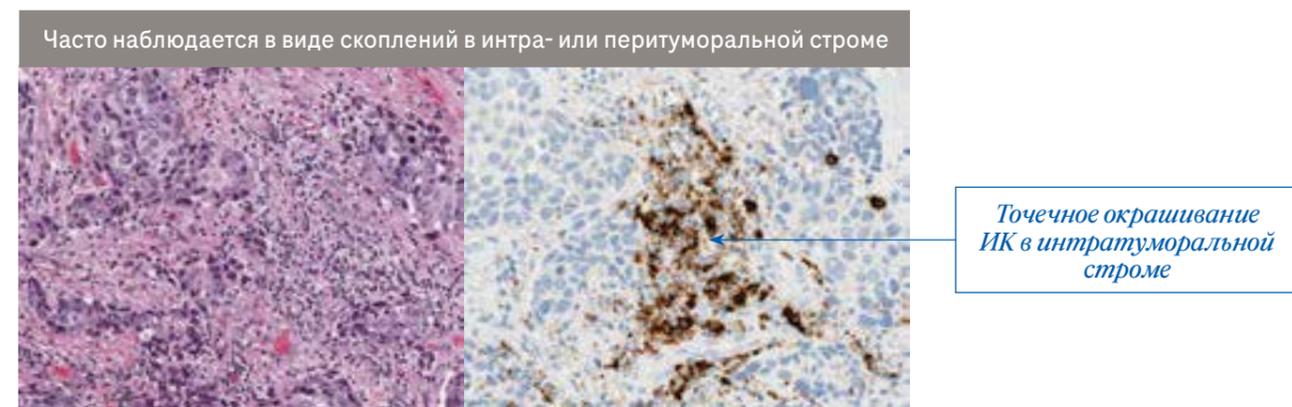
*Экспрессия PD-L1 определялась методом иммуногистохимии (клон антитела SP142)*

*Частота встречаемости высокой экспрессии PD-L1 ≥ 5% на ИК при метастатическом уротелиальном раке варьируется от 15% до 32% по данным различных исследований.<sup>23-25</sup>*

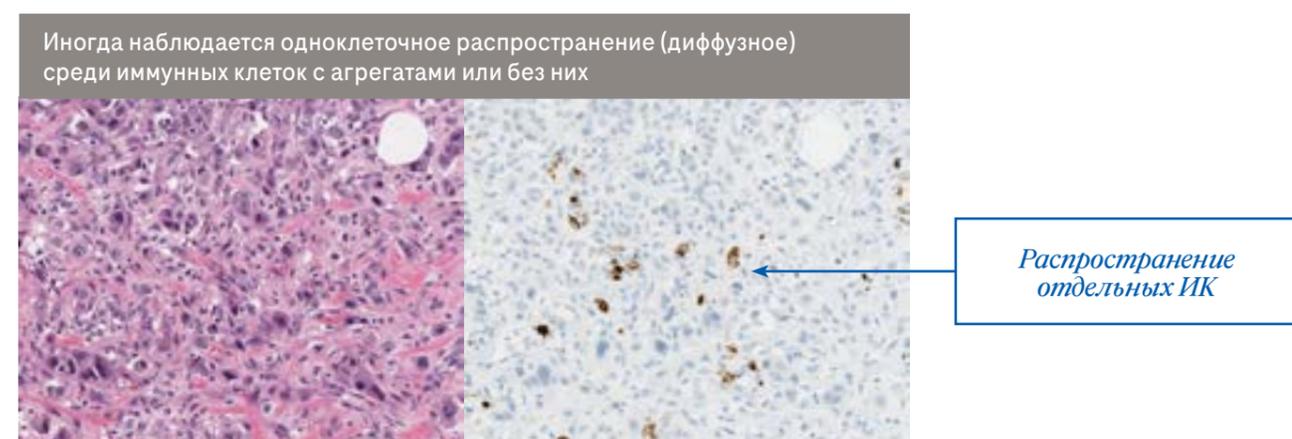


## Характеристики окрашивания при уротелиальном раке<sup>22</sup>

При использовании теста PD-L1 (SP142) окрашивается гетерогенная популяция иммунных клеток. Большинство этих клеток морфологически соответствуют лимфоцитам, макрофагам, дендритным клеткам и гранулоцитам. Окрашивание иммунных клеток можно наблюдать в виде скоплений в интратуморальной или прилегающей перитуморальной строме.



Ткань уротелиального рака, 10-кратное увеличение



Ткань уротелиального рака, 10-кратное увеличение



Ткань уротелиального рака, 10-кратное увеличение

\*Окрашивание ОК не использовалось для оценки статуса данного теста при УР

## Алгоритм оценки результатов теста PD-L1 (SP142) при уротелиальном раке<sup>22</sup>

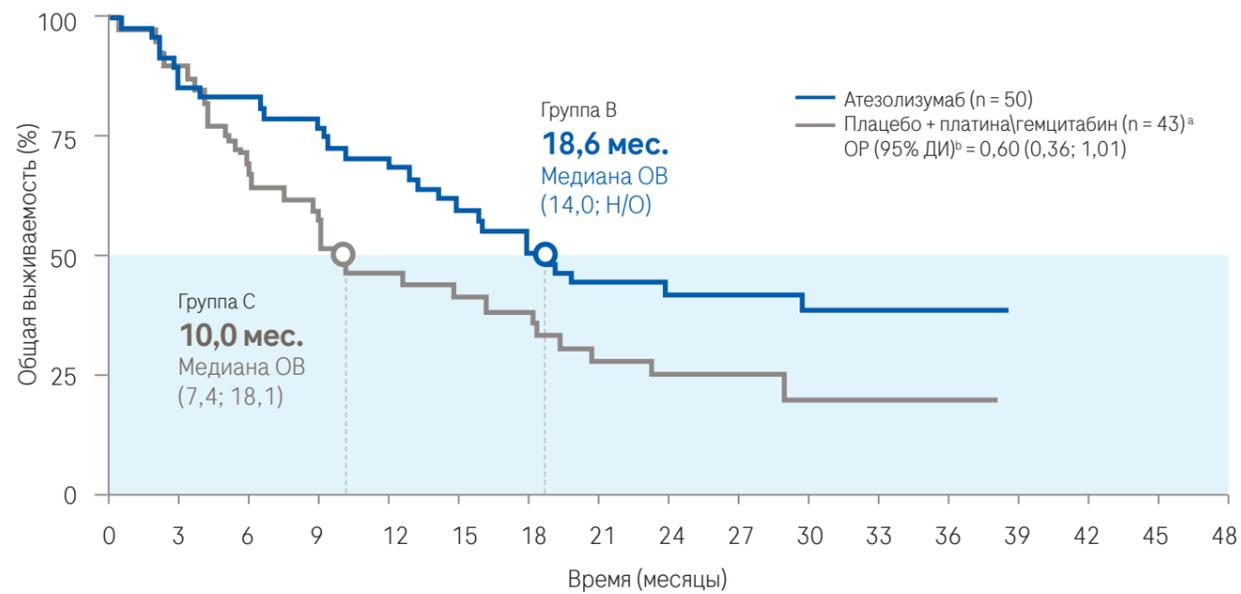
Оценка окрашивания инфильтрирующей опухоль иммунных клеток	Экспрессия PD-L1
Отсутствие какого-либо заметного окрашивания PD-L1 или Наличие заметного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в инфильтрирующей опухоль иммунных клетках, покрывающих <5% опухолевой области, занятой опухолевыми клетками, связанной интратуморальной и прилегающей перитуморальной стромой	<5%
Наличие заметного окрашивания PD-L1 любой интенсивности в инфильтрирующей опухоль иммунных клетках, покрывающих ≥5% опухолевой области, занятой опухолевыми клетками, связанной интратуморальной и прилегающей перитуморальной стромой	≥5%

## Клиническая значимость определения экспрессии PD-L1 при уротелиальном раке

- Около 50% пациентов с распространенным уротелиальным раком имеют противопоказания к назначению цисплатинсодержащей химиотерапии<sup>16-18</sup>
- Рекомендовано назначение иммуноонкологических препаратов (атезолизумаб) при невозможности проведения 1-й линии химиотерапии с включением препарата цисплатин и при гиперэкспрессии PD-L1<sup>19</sup>
- Для назначения препарата атезолизумаб экспрессия PD-L1 определяется методом ИГХ с помощью диагностического набора PD-L1 (SP142)<sup>12</sup>
- По данным исследований IMvigor130 и IMvigor210, у пациентов с метастатическим уротелиальным раком с экспрессией PD-L1 ≥ 5% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, монотерапия препаратом атезолизумаб в 1-й линии клинически значимо увеличивала общую выживаемость<sup>20,21</sup>

## Уротелиальный рак

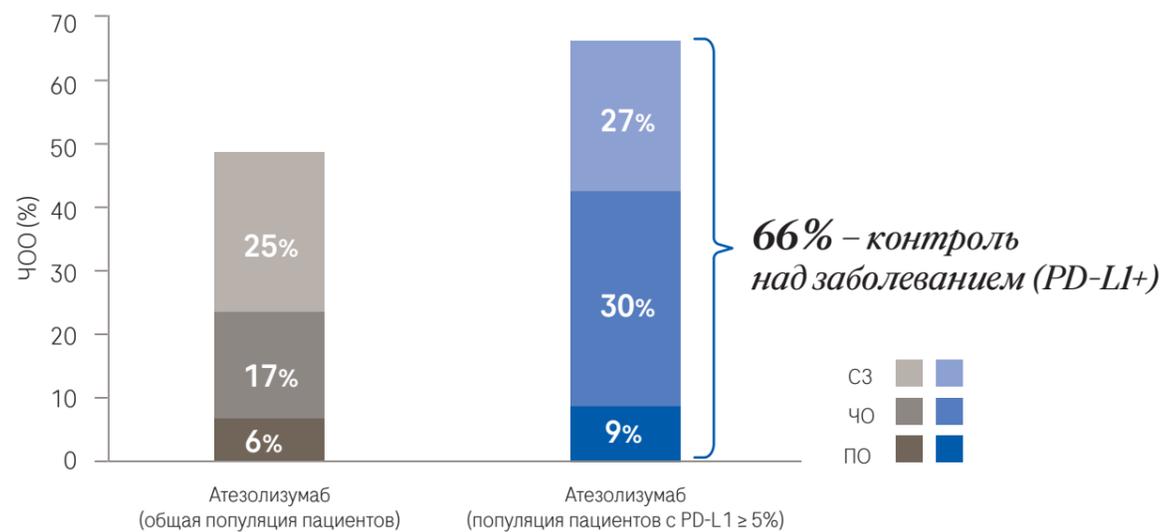
**IMvigor130: увеличение медианы ОБ у цисплатин-неподходящих пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  в 1-й линии монотерапии**



**Снижение риска смерти на 40% по сравнению с ХТ**

Дата окончания сбора клинических данных: 14 июня 2020 г. Н/О – не поддается оценке.  
 \*Сравнение включает только пациентов, одновременно включённых в группу В. \*Без стратификации.  
 Davis I. IMvigor130 Monotherapy OS Update AACR 2021 abs.5130

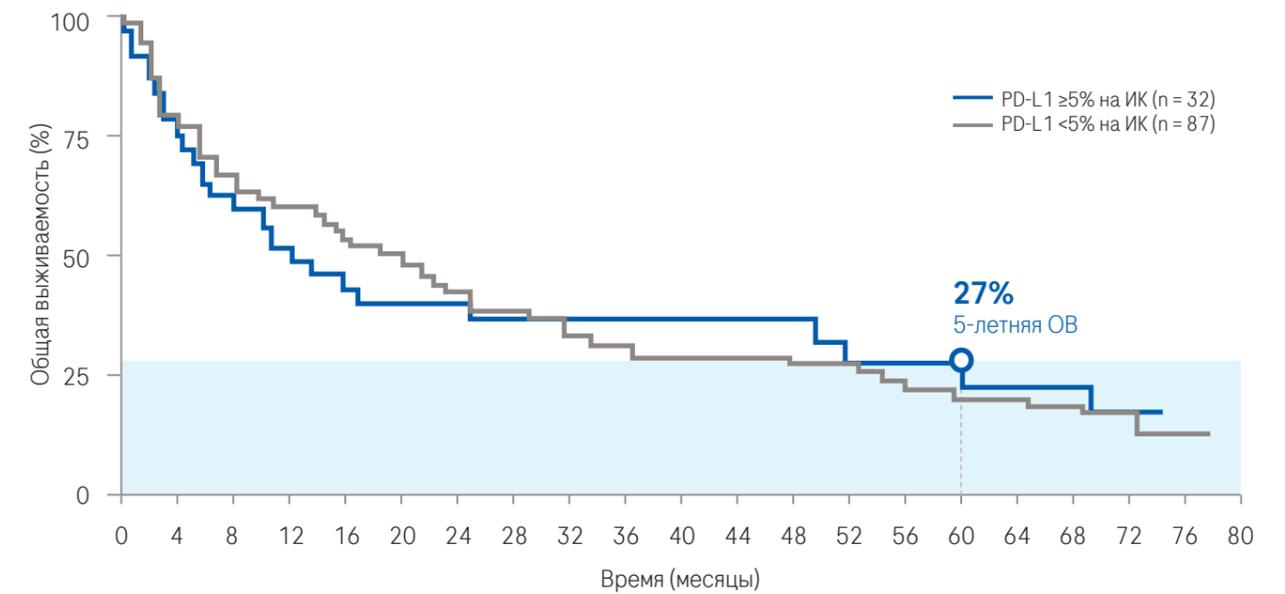
**IMvigor130: препарат атезолизумаб в монорежиме позволяет достигнуть контроля над заболеванием у 2/3 пациентов с высокой PD-L1 экспрессией**



Дата окончания сбора клинических данных: 31 мая 2019 г.; медиана последующего наблюдения - 11,8 месяцев (все пациенты). А пациенты, у которых оценивается объективный ответ: n = 447 в группе атезолизумаб + платина/гемцитабин, n = 397 в группе плацебо + платина/гемцитабин, n = 359 в группе атезолизумаб. \*n = 212 в группе атезолизумаб + платина/гемцитабин, n = 174 в группе плацебо + платина/гемцитабин, n = 82 в группе атезолизумаб. ЧО – частичный ответ. ПО – полный ответ. ЧОО – частота объективного ответа, медиана последующего наблюдения - 11,8 месяцев (все пациенты).  
 Galsky MD, et al. NEJM 2020 Grande E. et al. ESMO 2019

## Уротелиальный рак

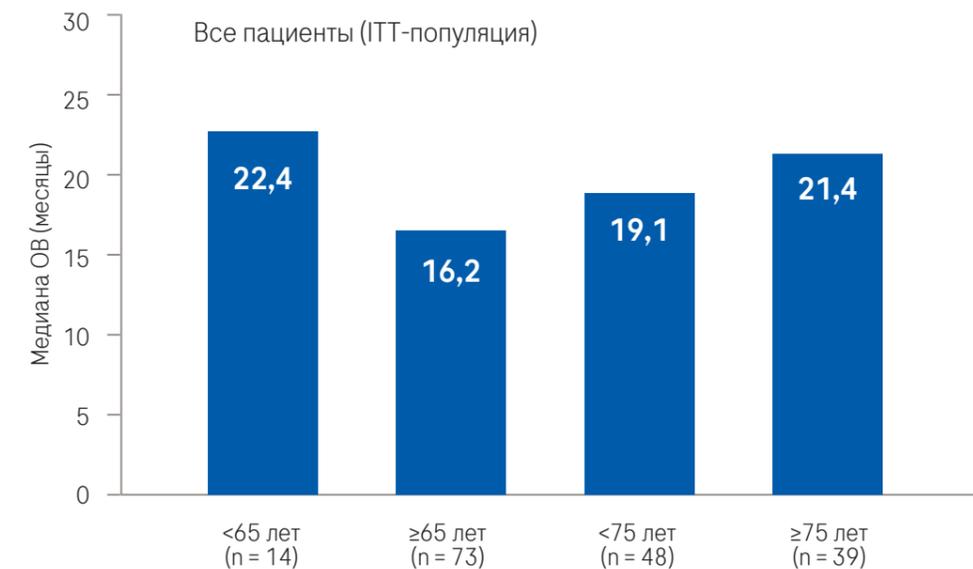
**Более чем каждый четвертый пациент с высокой экспрессией PD-L1 имеет шанс прожить 5 лет и более на терапии препаратом атезолизумаб по данным исследования IMvigor210**



**27% – 5-летняя ОБ у пациентов с высокой PD-L1 экспрессией**

Rosenberg et al. Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor210 study (cohort 1). Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S678-S724. 10.1016/j.annonc.annonc675. 2021

**IMvigor210: общая выживаемость в 1-й линии терапии препаратом атезолизумаб не зависит от возраста пациентов**



Balar et al. ASCO GU 2019  
 \*Медиана Н/О  
 Дата прекращения сбора данных: 12 июля 2017 г.; медианная продолжительность последующего наблюдения: 29,3 месяца

## Общие требования к материалу для PD-L1 тестирования<sup>26</sup>

- Для тестирования используется операционный или биопсийный материал опухоли
- Фиксация в нейтральном забуференном формалине и парафиновом блоке в течение 12-72 часов
- Цитологические образцы и ткань из костных метастазов НЕ пригодны для анализа

## Требования к образцам уротелиального рака (УР)<sup>26</sup>

- Архивированные или свежие образцы ткани с инвазивным УР, полученные после резекции, иссечения, ТУР или биопсии
- Папиллярные карциномы приемлемы, если они имеют инвазивный компонент
- Любой вариант УРМП, в том числе с саркоматоидной дифференцировкой
- Образцы из первичной опухоли и метастатических очагов
- Адекватный объем: не менее 50 жизнеспособных опухолевых клеток с ассоциированной стромой (клон SP142)

## Критерии исключения<sup>26</sup>

- Цитологические образцы и декальцинированные образцы метастатических поражений костей неприемлемы из-за отсутствия валидированных исследований

## Информация для заказа

Наименование продукта	Каталожный номер	Код заказа	Количество тестов
<b>Тест PD-L1 (SP142)</b> Контроль ткани: Миндалины Вид: Кроличьи моноклональные антитела Локализация: Мембранная и/или цитоплазматическая	8008540001	741-4860	50 тестов
<b>Набор для ИГХ детекции OptiView DAB</b>	06396500001	760-700	250 тестов
<b>Набор для амплификации OptiView</b>	06396518001	760-099	50 тестов

**Подробную информацию** о медицинских изделиях для диагностики in vitro, а также о возможности их заказа вы можете получить у уполномоченного представителя производителя на территории РФ – **ООО «Рош Диагностика Рус»**  
115114, Россия, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3,  
Бизнес-центр «Вивальди Плаза», тел: +7 495 229-69-99, [www.diagnostics.roche.com](http://www.diagnostics.roche.com)

## Список литературы

1. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
2. Blank, C and Mackensen, A, Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother*, 2007. 56(5): p. 739-745.
3. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*. 2007;27(1):111-122.
4. V.R. Juneja, K.A. McGuire, R.T. Manguso, M.W. LaFleur, N. Collins, W.N. Haining, et al. PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8 T cell cytotoxicity *J Exp Med*, 214 (2017), pp. 895-904.
5. A. Siefker-Radtke, B. Curti Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition *Nat Rev Urol*, 15 (2018), pp. 112-124.
6. Chen DS, et al. *Clin Cancer Res*. 2012;18:6580-6587.
7. Carneiro BA, et al. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:170-178.
8. Huang Y, et al. *Oncol Rep*. 2015;33:3075-3084.
9. Inman BA, et al. *Cancer*. 2007;109:1499-1505.
10. Wang YU, et al. *Genet Mol Res*. 2015;14:1277-1286.
11. Nakanishi J, et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56:1173-1182.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата атезолизумаб, РУ № ЛП-004652.
13. Rosenberg, et al. *Lancet* 2016.
14. Fehrenbacher, et al. *Lancet* 2016.
15. Emens, et al. SABCS 2018 (Abstract GS1-04).
16. Bellmunt et al. *Ann Oncol* 2014.
17. Bamias et al. *Ann Oncol* 2018.
18. Flannery et al. *Future Oncol* 2019.
19. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Интернет-источник. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/11\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/11_2) (дата обращения: 23.07.2021);
20. Davis I. IMvigor 130 Monotherapy OS Update AACR 2021 abs.5130.
21. Rosenberg et al. Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor210 study (cohort 1). *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S678-S724. 10.1016/annonc/annonc675. 2021.
22. Инструкция по применению на медицинское изделие Реагент Ventana PD-L1 (SP142) IHC Assay для иммуногистохимической оценки лиганда-1 белка программируемой смерти в in vitro диагностике к иммуностейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark. РУ №РЗН 2020 /9554 от 21.01.2020.
23. Maud Rijnders et al. PD-L1 Antibody Comparison in Urothelial Carcinoma. *J. European Urology*. Volume 75, Issue 3, March 2019, Pages 538-540: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.002>.
24. Bohyun Kim et al. PD-L1 Expression in Muscle-Invasive Urinary Bladder Urothelial Carcinoma According to Basal/Squamous-Like Phenotype. *J. Frontiers in Oncology*. December 2020. Volume 10. Article 527385. doi: 10.3389/fonc.2020.527385.
25. Henning Reis et al. PD-L1 Expression in Urothelial Carcinoma with Predominant or Pure Variant Histology: Concordance Among Three Commonly Used and Commercially Available Antibodies. *J. Am J Surg Pathol*. 2019 Jul; 43(7): 920-927. doi: 10.1097/PAS.0000000000001264.
26. Официальный сайт Программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» [Электронный ресурс] URL: <http://cancergenome.ru> (дата доступа: 25.12.2020).
27. Интернет источник: [grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx](https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx) (дата обращения: 11.02.2022).

## Препарат атезолизумаб – единственный зарегистрированный в РФ ингибитор PD-L1 для 1-й линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых диагностирована высокая экспрессия PD-L1:<sup>27</sup>

- Первая линия при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$ <sup>12</sup>
- Первая линия при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L<sup>12</sup>
- Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак у пациентов, которые ранее получали платиносодержащую химиотерапию



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата атезолизумаб, **отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:**

<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html>. Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону **+7 (495) 229-29-99**, и мы пришлем инструкцию по указанному Вами адресу.

MC-RU-00805 Февраль 2022; M-RU-00007833 июнь 2022  
Только для специалистов здравоохранения

АО «Рош-Москва»  
107031, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

Опубликовано ООО «Рош Диагностика Рус», 2022 г.  
115114, Россия, Москва,  
ул. Летниковская, д. 2 стр. 2  
Тел. +7 (495) 229-69-99  
[www.diagnostics.roche.com](http://www.diagnostics.roche.com)  
© ООО «Рош Диагностика Рус», 2022