

Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Non-Small Cell Lung Cancer

A Targetable Mechanism of Immune Resistance

Frequently Coexpressed With PD-L1

汇报人：张碧静 指导老师：杨丽

2018年10月31日

01 背景知识

BACKGROUND

NSCLC

- 肺癌是全球范围内高发病率和死亡率的恶性肿瘤之一，5年生存率低于18%，其中非小细胞肺癌（non small cell lung cancer, NSCLC）占总数的85%
- 肺癌的治疗从化疗时代、抗血管治疗时代、靶向治疗时代，进入到当前的免疫治疗时代
- NSCLC已被证实通过各种适应性机制调节和逃避免疫反应，最明确的机制是通过激活程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1（PD-1/PD-L1）信号通路

PD-1/PD-L1:

- PD-1/PD-L1免疫检查点途径参与免疫逃避可能的机制：
 - 将T细胞活化信号传导阻断
 - 下调T细胞的免疫效应
 - 诱导T细胞发生凋亡
 - 抑制细胞毒性T细胞的扩增以及杀伤作用
 - 募集调节性T细胞
- 免疫检查点PD-1/PD-L1途径的抑制剂可促使宿主免疫应答以达到清除肿瘤的目的

IDO-1:

- 作为一种参与色氨酸分解代谢的免疫调节酶，IDO-1通过消耗色氨酸并产生毒性代谢产物犬尿氨酸来促进一个不利于T细胞新陈代谢的环境
- 虽然IDO-1在正常功能中可以维持健康的免疫平衡，但也可以作用于肿瘤细胞促进肿瘤免疫逃避。可能机制是：
 - 抑制T细胞增殖
 - 促进T细胞凋亡
 - 树突细胞IDO表达升高，引起局部色氨酸耗竭，进而一方面活化和增强调节T细胞的免疫抑制功能，另一方面抑制效应T细胞的功能，促使机体对肿瘤特异性抗原免疫耐受

PD-1/PD-L1与IDO-1:

- 一部分NSCLC患者没有从抗PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂中获益，很可能归因于这部分NSCLC中PD-L1表达缺失，但在NSCLC中PD-L1表达与治疗反应也不完全相关，抗PD-1/PD-L1治疗反应的不可预测性可能与存在其他免疫调节分子相关
- I / II 期临床试验证实了IDO-1抑制剂epacadostat与PD-1抑制剂（ECHO 202中的pembrolizumab和ECHO 204中的nivolumab）联合使用的安全性和有效性数据获得了令人惊喜的结果，目前许多正在进行III期临床试验

表1 在研小分子IDO-1抑制剂统计表

Tab.1 Small molecular IDO-1 inhibitors under research

产品名称	公司	在研适应症	研发阶段
Resminostat	4SC; Menarini; Yakult Honsha	结肠癌、肝癌、非小细胞肺癌等	II期
Indoximod(D-1MT)	NewLink Genetics	脑瘤、前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤等	II期
Epacadostat	Incyte	非小细胞肺癌、卵巢癌、黑色素瘤等	II期
GDC-0919(NLG-919)	Genentech	肿瘤	I期
F-001287	BMS	肿瘤	临床前
IDO/TDO inhibitors (cancer)	Curadev;Roche	肿瘤	临床前
IDO1 program (cancer)	NTRC BV	肿瘤	临床前
Indoleamine pyrrole 2,3 dioxygenase 1 inhibitors	Redx Oncology	肿瘤	临床前
IDO inhibitors (oral, cancer)	IOmet Pharma	肿瘤	临床前
Pyranonaphthoquinone derivatives	Auckland UniServices; University of Auckland	肿瘤	临床前
Dual TDO/IDO inhibitors	IOmet Pharma	肿瘤	临床前
Indoleamine 2,3-deoxygenase inhibitor	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	感染	临床前
Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitors	Pfizer	肿瘤	临床前
SBLK-200802	N/A	N/A	无进展
BLV-0801	N/A	N/A	无进展

Table 1 IDO1 inhibitors in clinical trials (all informations come from www.clinicaltrials.gov). N/A stands for not applicable

Compound	Phase	Conditions/disease	Combination	Status	NCT number
Epacadostat (INCB024360)	Phase I	Solid tumors and hematologic malignancy	N/A	Completed	NCT01195311
	Phase I	Ovarian cancer/fallopian tube carcinoma/primary peritoneal carcinoma	Fludarabine/cyclophosphamide	Completed	NCT02118285
	Phase I	Non-small cell lung carcinoma/urothelial cancer	Atezolizumab	Terminated	NCT02298153
	Phase I / II	Metastatic colorectal cancer	Pembrolizumab/azacitidine	Not yet recruiting	NCT03182894
	Phase I / II	Solid tumors	Nivolumab/ipilimumab/lirilumab	Recruiting	NCT03347123
	Phase I / II	Advanced malignancies/metastatic cancer	INCAGN01876/pembrolizumab	Not yet recruiting	NCT03277352
	Phase I / II	Metastatic colorectal cancer	Pembrolizumab/azacitidine	Not yet recruiting	NCT03182894
	Phase I / II	Solid tumors/head and neck cancer/lung cancer	MEDI4736	Not yet recruiting	NCT02318277
	Phase I / II	Colorectal cancer/endometrial cancer/head and neck cancer	MK-3475	Recruiting	NCT02178722
	Phase II	Gastric adenocarcinoma	Pembrolizumab	Recruiting	NCT03196232
	Phase III	Lung cancer	Pembrolizumab	Recruiting	NCT03322540
	Phase III	Urothelial cancer	Pembrolizumab	Not yet recruiting	NCT03361865
	Phase III	Lung cancer	Pembrolizumab/platinum-based chemotherapy	Recruiting	NCT03322566
	Phase III	Head and neck cancer	Nivolumab/carboplatin/cisplatin/cetuximab/5-fluorouracil	Withdrawn	NCT03342352
	Phase III	Melanoma	Pembrolizumab	Not yet recruiting	NCT02752074
	Phase III	Lung cancer	Nivolumab/carboplatin/cisplatin/pemcitabine/paclitaxel/pemetrexed	Not yet recruiting	NCT03348904
Indoximod (<i>D</i> -1-MT)	Phase I	Unspecified adult solid tumor	N/A	Completed	NCT00567931
	Phase I	Breast cancer/lung cancer/melanoma/pancreatic cancer/solid tumors	N/A	Terminated	NCT00739609
	Phase I	Glioblastom/glioma	Temozolomide/cyclophosphamide/etoposide	Recruiting	NCT02502708
	Phase I / II	Metastatic melanoma	Ipilimumab/nivolumab/pembrolizumab	Unknown	NCT02073123
	Phase I / II	Metastatic pancreatic cancer	Nab-paclitaxel/gemcitabine	Recruiting	NCT02077881
	Phase I / II	Acute myeloid leukemia	Idarubicin/cytarabine/indoximod	Recruiting	NCT02835729
	Phase II	Metastatic breast cancer	Fulvestrant/tamoxifen	Recruiting	NCT02913430
	Phase II	Metastatic breast cancer	Docetaxel/paclitaxel	Unknown	NCT01792050
Phase II/III	Melanoma	Pembrolizumab/nivolumab	Recruiting	NCT03301636	
Navoximod (GDC-0919, NLG919)	Phase I	Solid tumor	N/A	Completed	NCT02048709
	Phase I	Solid tumor	Atezolizumab	Not yet recruiting	NCT02471846

研究目的

RESEARCH OBJECTIVES

PD-1/PD-L1与IDO-1:

- 近期研究发现，在某些联合治疗的病例中，定量免疫荧光法显示NSCLC中部分肿瘤IDO-1表达与PD-L1存在共表达
- IDO-1代表了包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的一种新治疗靶点
- 本文研究目的旨在了解一组NSCLC肿瘤中IDO-1和PD-L1表达之间的关系，并提出IDO-1免疫组化染色在免疫治疗生物标记物中的检测标准

02

材料和方法

MATERIALS AND METHODS

Case Selection

- NSCLC病例制作了2个组织芯片（TMA）-102病例来自2011年至2014年 University of Virginia病理学系
 - 腺癌（N = 51）
 - 鳞状细胞癌（N = 42）
 - 腺鳞癌（N = 9）
- 研究所有病例的临床病理信息，包括患者年龄，肿瘤分级，病理分期（AJCC 第7版）和新辅助治疗状态

TMA Construction

- 选择TMA包括一系列NSCLC组织学，阵列包含4个重复的0.6mm核心，每个病例来自原始肿瘤内不同区域的样本，包括肿瘤周边和中心

Immunohistochemistry

●抗体： **IDO-1**（1：2,000稀释，HPA 023072；Sigma Prestige）

PD-L1/CD274（1：200稀释；Ventana SP263）

（选择该PD-L1抗体是因为其在NSCLC中与FDA获批的Dako22C3抗体显示出明显的一致性）

●判读标准：以 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞中存在明确细胞膜（PD-L1）或细胞质（IDO-1）染色时，判读为阳性

●进一步将表达阈值分为1%至5%、6%至10%、11%至25%、26%至50%和 $> 50\%$

●根据NSCLC中可用PD-L1抑制剂的临床相关临界值，选择1%、5%和50%阈值进行统计学分析，目前IDO-1表达没有临床可选择的阈值，所以该染色参考使用与PD-L1相同的临界值

03 结果

RESULTS

TABLE 1. Case Distribution by Tumor Grade and Stage

Histotype	Age (Mean [Range]) (y)	n/N (%)	
		Grade	Stage
Overall (N = 102)	66 (37-88)	1: 15/102 (15) 2: 55/102 (54) 3: 32/102 (31)	1: 40/102 (39) 2: 46/102 (45) 3: 15/102 (15) 4: 1/102 (1)
Adenocarcinoma (N = 51)	68 (49-88)	1: 14/51 (27) 2: 25/51 (49) 3: 12/51 (24)	1: 23/51 (45) 2: 21/51 (41) 3: 7/51 (14) 4: 0
Adenosquamous carcinoma (N = 9)	67 (51-85)	1: 0 2: 1/9 (11) 3: 8/9 (89)	1: 4/9 (45) 2: 3/9 (33) 3: 2/9 (22) 4: 0
Squamous cell carcinoma (N = 42)	65 (37-82)	1: 1/42 (2) 2: 29/42 (69) 3: 12/42 (29)	1: 13/42 (31) 2: 22/42 (53) 3: 6/42 (14) 4: 1/42 (2)

结果

RESULTS

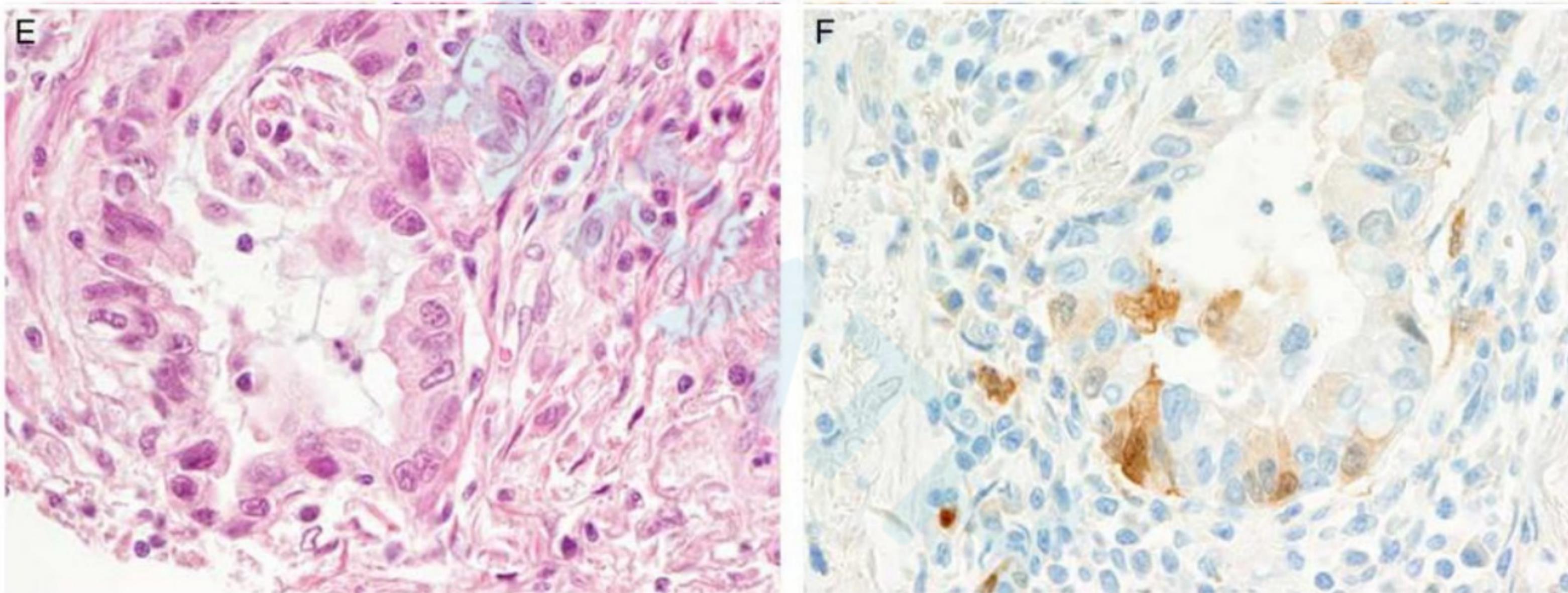


图1.NSCLC中IDO-1表达的模式

结果

RESULTS

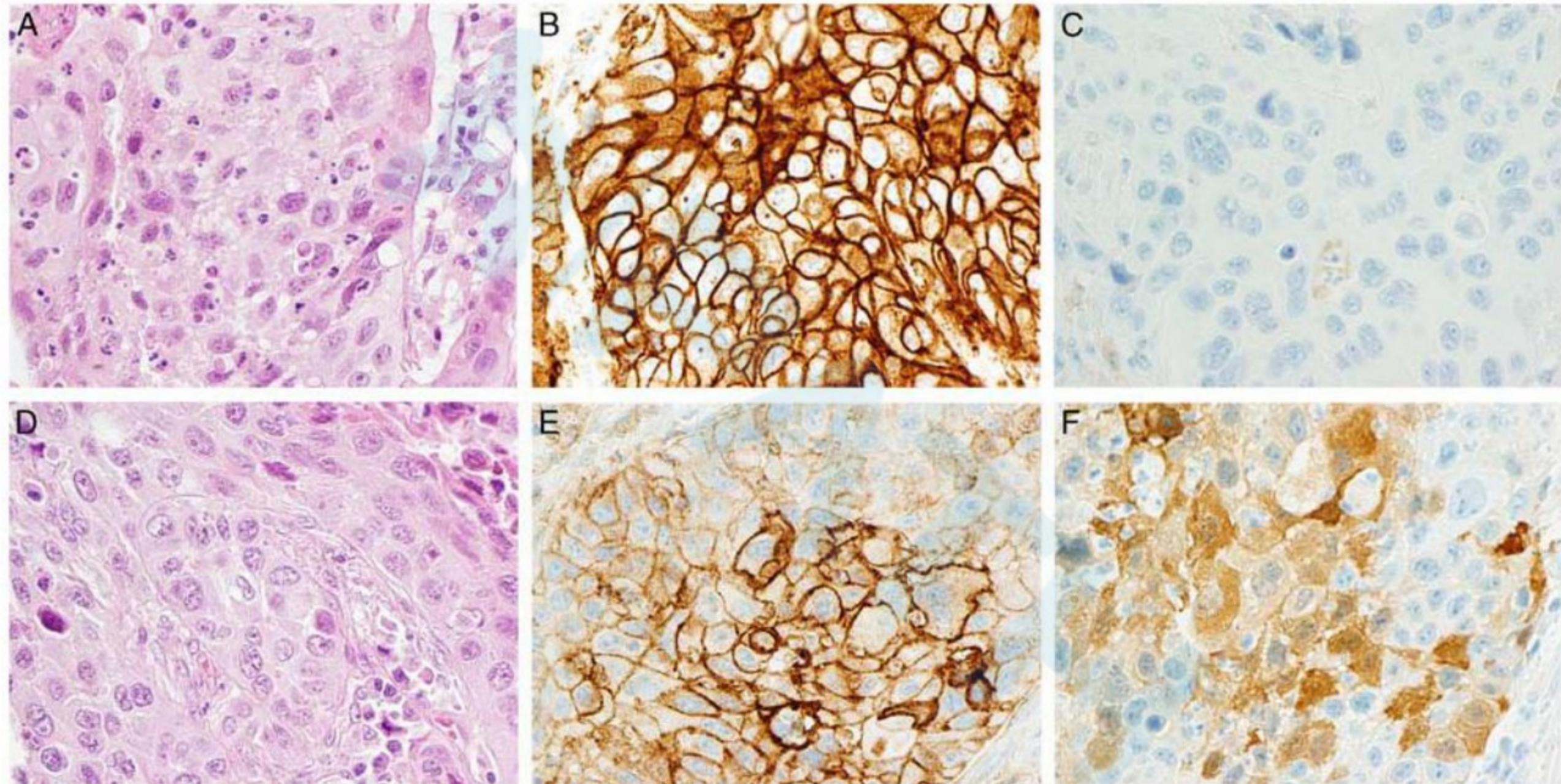


图2.鳞状细胞癌PD-L1和IDO-1表达模式

结果

RESULTS

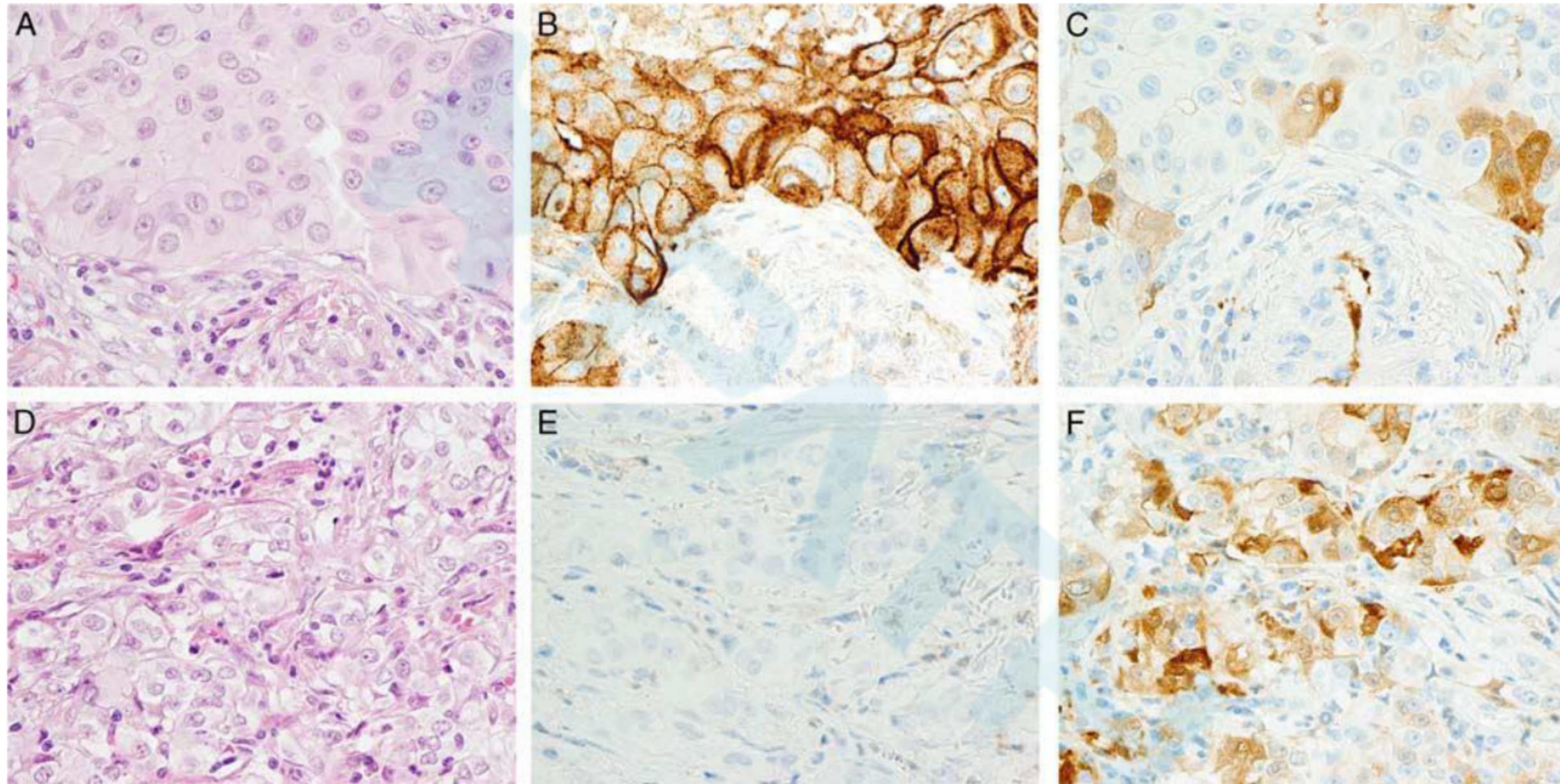


图3.腺癌PD-L1和IDO-1表达模式

结果

RESULTS

TABLE 2. Extent of IDO-1 and PD-L1 Expression

	n/N (%)			
	Overall (N = 102)	Adenocarcinoma (N = 51)	Adenosquamous Carcinoma (N = 9)	Squamous Cell Carcinoma (N = 42)
IDO-1+Tumor				
Overall + (≥ 1%)	43/102(43)	21/51 (42)	4/9 (44)	18/42(43)
1%-5%	19/102(19)	9/51 (18)	0	10/42(24)
6%-10%	11/102(11)	4/51 (8)	2/9 (22)	5/42(12)
11%-25%	7/102(7)	3/51 (6)	2/9 (22)	2/42(5)
26%-50%	3/102(3)	3/51 (6)	0	0
> 50%	3/102(3)	2/51 (4)	0	1/42(2)
PD-L1+tumor				
Overall+(≥ 1%)	54/102(54)	22/51 (44)	7/9 (78)	25/42(60)
1%-5%	10/102(10)	9/51 (18)	0	1/42(2)
6%-10%	7/102(7)	3/51 (6)	0	4/42(10)
11%-25%	10/102(10)	4/51 (8)	1/9 (11)	5/42(12)
26%-50%	6/102(6)	2/51 (4)	2/9 (22)	2/42(5)
> 50%	21/102(21)	4/51 (8)	4/9 (45)	13/42(31)

TABLE 3. IDO-1 and PD-L1 Coexpression Patterns

	n/N (%)		
	PD-L1 <1%	PD-L1 1%-50%	PD-L1 > 50%
All NSCLC			
IDO-1 <1%	33/102 (32)	20/102 (20)	6/102 (6)
IDO-1 <50%	15/102 (15)	11/102 (11)	14/102 (14)
IDO-1 > 50%	0	2/102 (2)	1/102 (1)
Adenocarcinoma			
IDO-1 <1%	22/51 (43)	8/51 (16)	0
IDO-1 <50%	7/51 (14)	8/51 (16)	4/51 (8)
IDO-1 > 50%	0	2/51 (4)	0
Squamous cell carcinoma			
IDO-1 <1%	10/42 (24)	9/42 (21)	5/42 (12)
IDO-1 <50%	7/42 (17)	3/42 (7)	7/42 (17)
IDO-1 > 50%	0	0	1/42 (2)
Adenosquamous carcinoma			
IDO-1 <1%	1/9 (11)	3/9 (33)	1/9 (11)
IDO-1 <50%	1/9 (11)	0	3/9 (33)
IDO-1 > 50%	0	0	0

TABLE 4. IDO-1 and PD-L1 Expression ($\geq 1\%$ Cutoff for Positive)

	n/N (%)			
	Overall (N = 102)	Adenocarcinoma (N = 51)	Adenosquamous Carcinoma (N = 9)	Squamous Cell Carcinoma (N = 42)
IDO-1/PD-L1 coexpression	28/102 (27)	14/51 (27)	3/9 (33)	11/42 (26)
IDO-1 only	15/102 (15)	7/51 (14)	1/9 (11)	7/42 (17)
PD-L1 only	26/102 (25)	8/51 (16)	4/9 (44)	14/42 (33)
IDO-1/PD-L1 negative	33/102 (33)	22/51 (43)	1/9 (11)	10/42 (24)

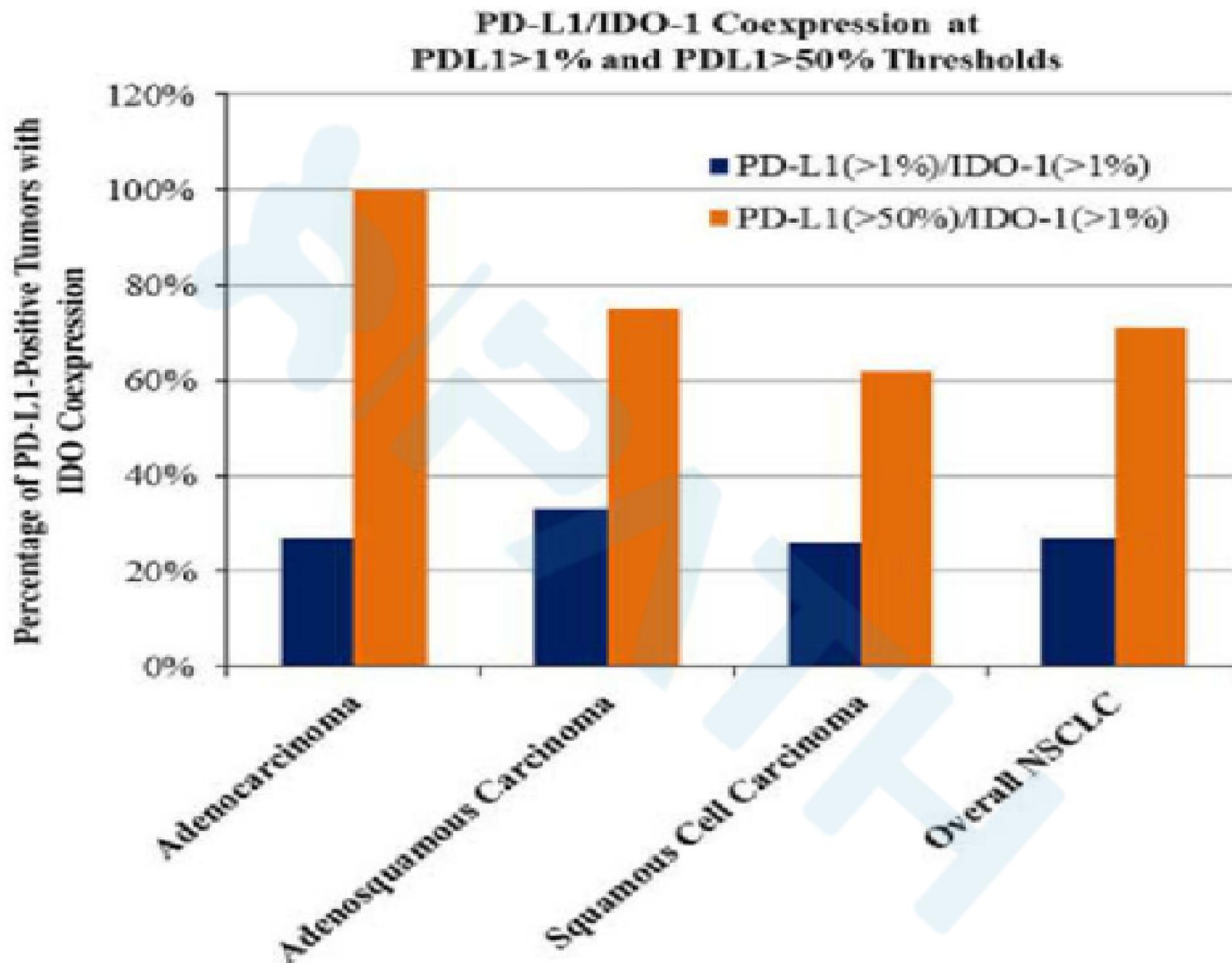


图4.相对于IDO-1的PD-L1表达

结果

RESULTS

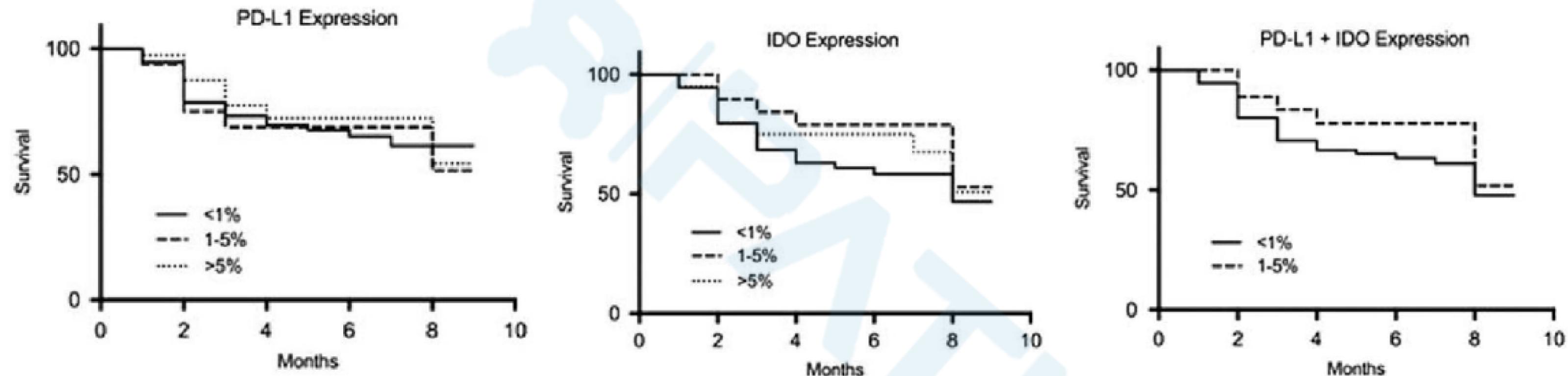


图5.IDO-1和PD-L1表达与生存率的关系

04 讨论

DISCUSSION

- 本研究收集了102例NSCLC（包括腺癌，腺鳞癌和鳞状细胞癌）中IDO-1的免疫组织化学表达模式，并观察其与PD-L1的关系
- 结果发现IDO-1表达在NSCLC中很常见，其中43%的病例出现了至少局灶阳性，并且在大约三分之一的病例中显示PD-L1和IDO-1的共表达；这一结果表明，许多NSCLC病例存在多重适应性免疫逃避机制，并强调这种情况下单药免疫治疗的局限性
- IDO-1和PD-L1的双重表达并不是NSCLC独有的，其他恶性肿瘤例如，结直肠的髓样癌、三阴性的乳腺癌和错配修复蛋白缺陷性的子宫内膜癌，均表现出较高比例的共表达

- IDO-1和PD-L1表达与生存率无明显相关性，这可能是由于个体免疫调节分子表达与肿瘤复杂的免疫环境有关，并强调在考虑免疫干预治疗时需要精准地评估炎症背景
- IDO-1和PD-L1表达与肿瘤分级分期无关，这可能是由于免疫调节分子的表达是恶性进展中的早期现象
- IDO-1和PD-L1表达与新辅助治疗状态无关，可能是受限于研究中新辅助治疗的病例数较少

- 本研究中ID0-1在超过40%的NSCLC中观察到阳性，近三分之一的病例显示ID0-1和PD-L1共表达，PD-L1高表达病例（>50%）更常共表达ID0-1，这表明联合免疫疗法的必要性，这也解释了即使PD-L1高表达的情况下，抗PD-1/PD-L1治疗出现不同的免疫反应
- ID0-1免疫组化染色或许可作为选择联合免疫治疗患者的一个标记物，并且可应用于评估ID0-1和PD-1/PD-L1抑制剂的前瞻性临床试验
- 但是ID0-1表达与治疗反应之间的关联，仍需要进一步的研究阐明，以更好地确定ID0-1免疫组化染色可作为一个潜在的标记物



THANK YOU

感谢聆听，批评指导