

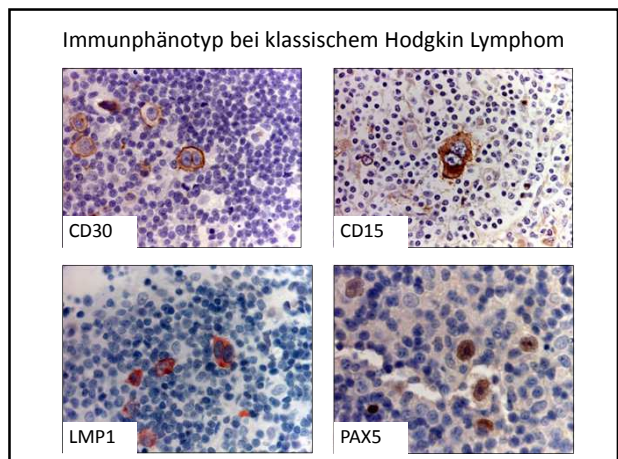
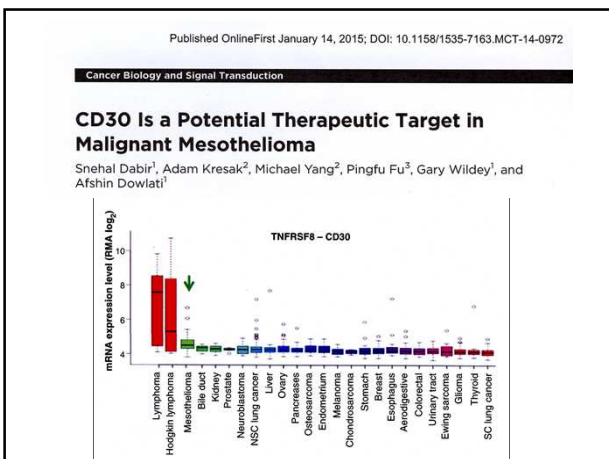
CD30

Bedeutung für Diagnostik und Therapie

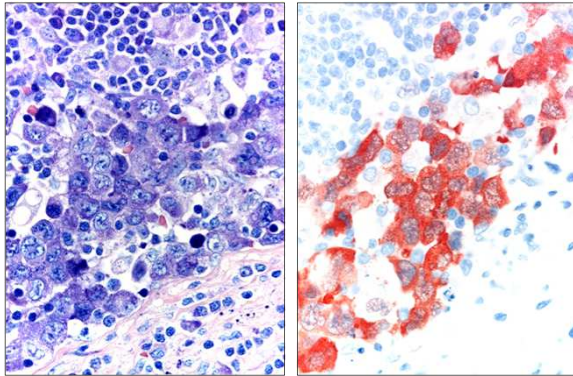
- ### CD30
- #### Bedeutung für Diagnostik und Therapie
- Was ist CD30
 - Diagnostische Bedeutung von CD30
 - Detektion von CD30
 - CD30 als therapeutisches Target

- ### Was ist CD30?
- Transmembran Glycoprotein Receptor
 - Gehört zu TNF Familie, codiert von *TNFRSF8*
 - Wird durch Aktivierung induziert auf T-, B- und EBV-infizierten Zellen
 - CD30 Stimulation bewirkt NFkB-Aktivierung mit Apoptosehemmung oder bei NFkB Hemmung massiven Zelltod
 - Da CD30 im gesunden Organismus kaum vorkommt ist es ideales Target für Immuntherapie

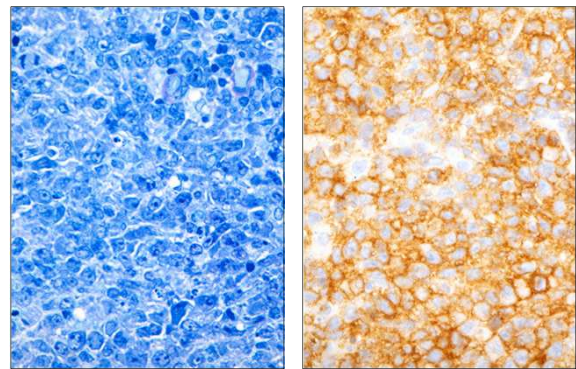
- ### Die diagnostische Bedeutung von CD30
- Klassisches Hodgkin Lymphom
 - Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+/-
 - Primäres mediastinales B-Zell Lymphom
 - Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (+/-anaplastisch)
 - Periphere T-Zell Lymphome, auch cutane
 - Mastzellsarkom
 - Embryonales Karzinom
 - Pleuramesotheliom ?



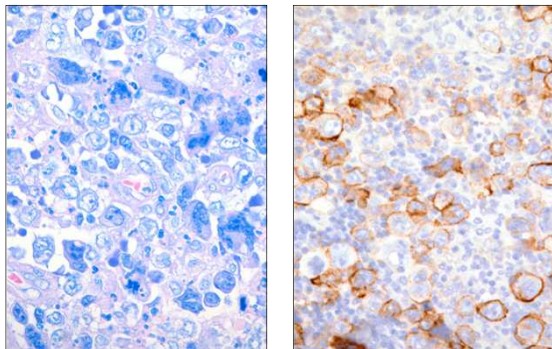
Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+



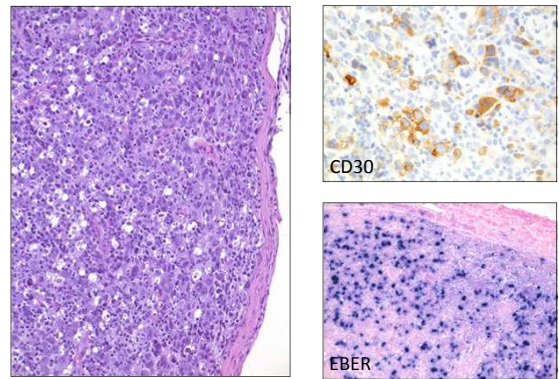
DLBCL, CD30+



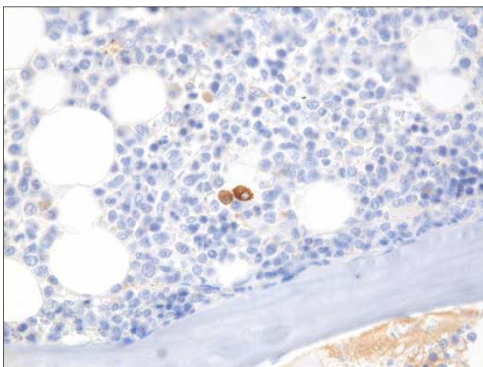
DLBCL, anaplastisch, CD30+



DLBCL, of the elderly

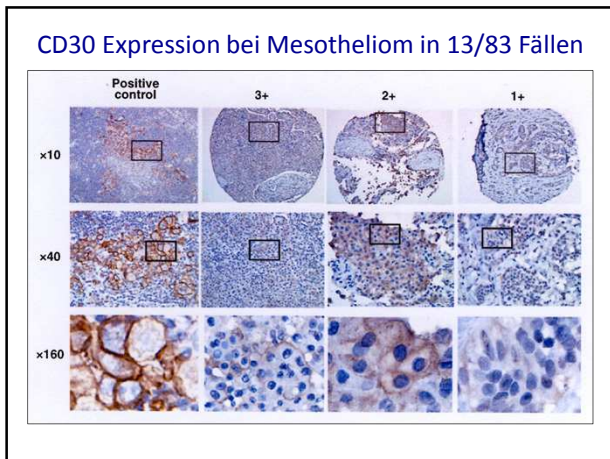


Plasmazellen als interne Positivkontrolle



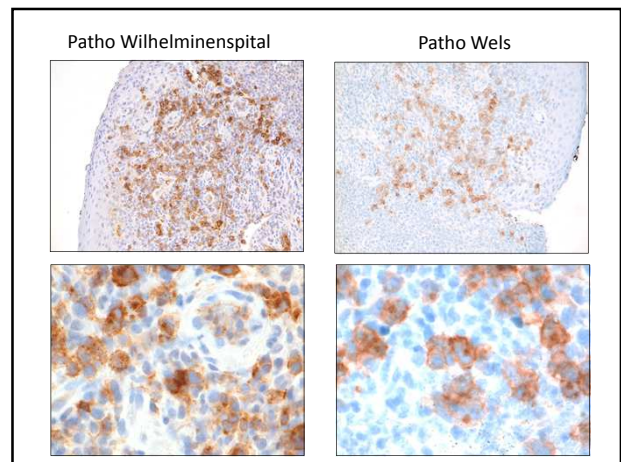
Heterogene CD30 Expression in peripheren T-Zell Lymphomen

| | n | negative | >5% | >50% |
|-----------|-----|----------|----------|----------|
| ALCL ALK+ | 61 | 0 | 61(100%) | 58(95%) |
| ALCL ALK- | 19 | 0 | 19(100%) | 19(100%) |
| PTCL NOS | 141 | 59(42%) | 82(58%) | 32(23%) |
| AITL | 97 | 36(37%) | 61(63%) | 5(5%) |
| ENKL | 28 | 15(53%) | 13(46%) | 8(28%) |
| EATL | 14 | 7(50%) | 7(50%) | 7(50%) |
| ATLL | 9 | 4(44%) | 5(55%) | 1(11%) |
| HSTL | 7 | 7(100%) | 0 | 0 |



Technical guidelines (preanalytic)
(Pileri)

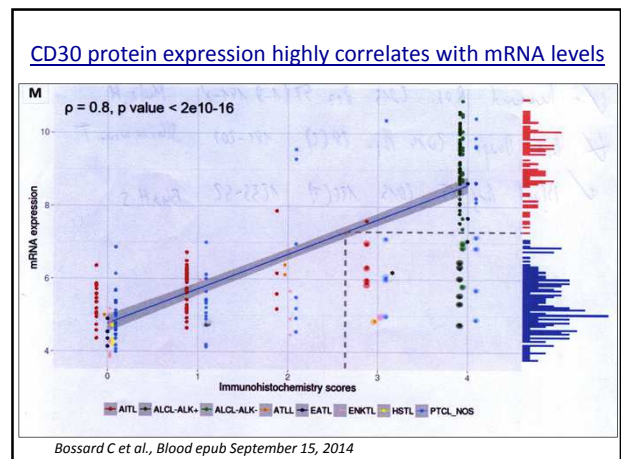
- Fixation: 10% buffered formalin for up to 24h
- Antigen retrieval: 1mM EDTA at pH 8.0
- Detection system: polymeric
- Antibody: clone BerH2, different companies
- Automation: immunostainers
- Quantitative analysis: by digital system



Ist Immunohistochemie für CD30 Detektion geeignet?

- 376 non-cutaneous PTLs
- Semiquantitative CD30 Bestimmung, >5% cut-off
- CD30 mRNA levels wurden mit CD30 protein korreliert
- CD30 Expression ist sehr heterogen innerhalb und zwischen Entitäten und korreliert mit Tumorzellgröße
- CD30 protein expression korreliert eng mit mRNA levels
- Immunohistochemie ist hervorragendes Werkzeug für CD30 Evaluierung in täglicher Routine

Bossard C et al., Blood epub September 15, 2014



Prognostic impact of CD30+ in DLBCL

Regular Article

LYMPHOID NEOPLASIA

CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study

Shimin Hu,¹ Zijun Y. Xu-Monette,¹ Aarthi Balasubramanyam,² Ganiraju C. Manyam,³ Carlo Visco,⁴ Alexander Tzankov,⁵ Wei-min Liu,⁶ Roberto N. Miranda,⁷ Li Zhang,⁸ Santiago Montes-Moreno,⁹ Karen Dytker,⁷ April Chiu,⁶ Attilio Crazzi,⁶ Youli Zu,¹⁰ Govind Bhagat,¹¹ Kristy L. Richards,¹² Eric D. Hsu,¹³ William W. L. Choi,¹⁴ J. Han van Krieken,¹⁵ Qin Huang,¹⁶ Joonyung Huh,¹⁷ Weyun Ai,¹⁸ Maurizio Ponzoni,¹⁹ Andrés J. M. Ferreri,¹⁹ Xiaoying Zhao,²⁰ Jane N. Winter,²¹ Mingzhi Zhang,²² Ling Li,²³ Michael B. Moller,²³ Miguel A. Piris,⁸ Yong Li,²⁴ Ronald S. Go,²⁵ Lin Wu,² L. Jeffrey Medeiros,¹ and Ken H. Young¹

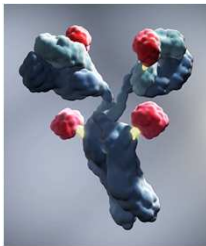
Hu S, et al. Blood 121:2715, 2013

Prognostische Bedeutung von CD30+ bei DLBCL

- 14% DLBCL sind CD30+ bei cut-off >20%
- CD30+ DLBCL zeigen besseres 5-Jahre OS and PFS
- GEP liefert molekulare Basis für CD30+ DLBCL
- In EBV-assoc. DLBCL hat CD30+ negative prognost. Aussage

CD30 als therapeutisches Target

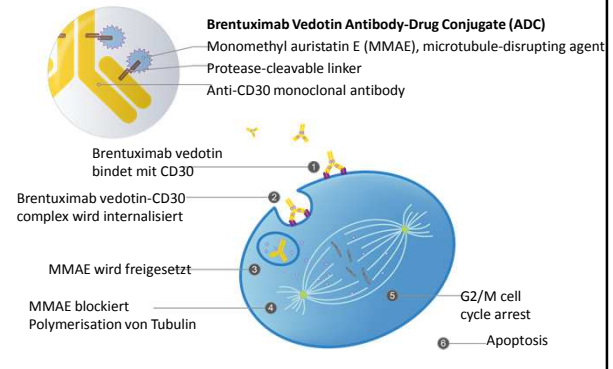
Brentuximab vedotin



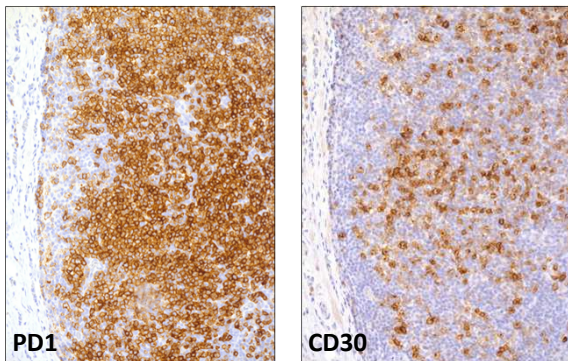
- Antibody drug conjugate (ADC) consisting of 3 components: 1) the antibody cAC10 specific for human CD30, 2) the microtubule-disrupting agent monomethyl auristatin E (MMAE), 3) a protease-cleavable linker that covalently attaches MMAE to cAC10
- Developed in collaboration with Seattle Genetics
- Phase 1 studies completed in patients with relapsed/refractory CD30-positive malignancies including Hodgkin lymphoma (HL) and systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL)
- Dose in phase 2 studies: 1.8 mg/kg every 3 weeks
- Phase 2 data published in 2012: relapsed or refractory HL, post-ASCT¹ and relapsed or refractory sALCL²
- granted accelerated approval by the US FDA in 2011³
- The European Medicines Agency (EMA) approved ADCTETRIS in October 2012 for the following indications:⁴
- the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma (HL)
 - following autologous stem-cell transplant (ASCT) or
 - following at least two prior therapies¹; *Thomas A, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2183 – 2189*
- chemotherapy is not a treatment option²; *Phu N, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2190-2196*
- the treatment of adult patients with relapsed or refractory³; *ADCTETRISSM, U.S. Package Insert, January 2014*
- the treatment of adult patients with relapsed or refractory⁴; *ADCTETRISSM, January 2014*

21

Brentuximab Vedotin MOA blockiert Zellteilung



Calculating percentage of CD30+ tumor cells



Bystander killing von Brentuximab Vedotin

- Wirkung auf CD30+ Lymphome weitgehend unabhängig von Anteil CD30+ Tumorzellen
- (auch) deshalb sehr unterschiedliche cut-offs für CD30 Effekt auch auf CD30-negative Tumorzellen und/oder Stromazellen?

Zusammenfassung

- Immunhistochemie ist gut für CD30 Detektion geeignet
- CD30 ist unverzichtbar bei Lymphomdiagnostik
- CD30 ist indirekter Hinweis auf EBV-Infekt bei B-Zell Lymphomen
- Cut-offs variieren weltweit beträchtlich (>0%, >5%, >10%, >20%)
- CD30 Positivität abhängig von Zellgröße
- CD30 ist bei DLBCLs prognostisch relevant
- CD30 ist Target bei unterschiedlichen Lymphomen