

NYTT:

Immunhistokjemisk testing av PD-L1 ved NSCLC

Molekylær basis for behandling

De såkalte immun-sjekkpunktene PD1 (programmed cell death protein-1) og liganden PD-L1 er negative regulatorer av immunresponser. PD-L1-uttrykk i kreftsvulster hemmer vertens immunrespons mot svulsten, noe som muliggjør tumorvekst og metastaseringstilbøyelighet ¹. Immunhistokjemisk uttrykk av proteinet PD-L1 i lungesvulster av ikke-småcellet type er assosiert med respons på PD1-hemmeren pembrolizumab, et anti-PD1-antistoff ². Positivt proteinuttrykk, målt som >1% fargede tumorceller forekommer hos ca 2/3 av pasientpopulasjonen. Det er stor grad av heterogenitet, og uttrykket kan også variere over tid. Det kan derfor være grunnlag for å re-teste for PD-L1 på ny biopsi dersom analyse av arkivert prøve besvares negativt.

PD-L1-uttrykk synes ikke å være assosiert med kliniske karakteristika, med unntak av en viss positiv korrelasjon med røyking ³.

Behandlingsmessige konsekvenser ved positiv PD-L1-test

Påvisning av PD-L1 i ikke-småcellet lungekarinom predikerer høyere sannsynlighet for respons på behandling med pembrolizumab sammenlignet med pasienter uten påvist PD-L1 uttrykk i svulstvev ⁴. Indikasjonsteksten for medikamentet krever at PD-L1 er påvist med en validert immunhistokjemianalyse. Testen kan både gjøres på arkiverte vevsprøver og på vevsprøver tatt like før behandlingsstart. Korrelasjonen mellom behandlingsrespons og testresultat ser ikke ut til å være bedre ved biopsiering rett før behandlingsoppstart. ². Pembrolizumab er en intravenøs antistoff-behandling som gis hver 3. uke til progresjon. Stoffet gir generelt lite bivirkninger, men immunrelaterte, potensielt alvorlige effekter kan sees. En fase III-studie har vist en median totaloverlevelse på 10,4 måneder med pembrolizumab mot 8,5 mndr i gruppen behandlet med standard cellegift (docetaxel) ². Rundt en firedel av pembrolizumab-behandlede pasienter kan ha meget langvarige responser. Behandlingen er anbefalt ny norsk standardterapi ved tilbakefall etter minst en linje cellegift ved ikke-småcellet lungekreft (Handlingsprogram for lungekreft (www.nlcg.no)).

Immunhistokjemisk analyse for PD-L1 anbefales derfor innført som ledd i primærdiagnostikk av hele ikke-småcellet lungekreft-populasjonen. Inntil kapasiteten for slik reflekstesting er god nok i norske patologilaboratorier, anbefales testing av PD-L1 basert på klinikers rekvisisjon fram til 31/12-2016.

Utfordringer ved testrutinen

Det er mange utfordringer angående innføring av PD-L1 testing.

Logistikk/kapasitet: I innføringsfasen vil PD-L1-IHC tilbys med varierende kapasitet ved patologiavdelingene, og forsendelsesrutiner mellom avdelinger må eventuelt etableres og samordnes med andre molekylære analyser. Dette medfører at fiksasjonstid, type og forsinkelse i fiksasjon kan variere, noe som kan påvirke testresultatet. Disse utfordringene vil bli fortløpende evaluert, og hver enkelt avdeling må implementere best mulig logistikk i samarbeid med sitt lokale og sentrale laboratorium. PD-L1-analysen er hittil kun validert på histologisk materiale, slik at cytologiske prøver ikke er egnet inntil videre.

Håndtering av preparat: Det vises til Handlingsprogram for lungekreft (www.nlcc.no) for anbefalinger vedrørende histopatologisk diagnostikk, og råd angående vevs-økonomisering.

Antistoff: Primært anbefales standardisert test med bruk av antistoff klon 22C3 (Dako). Alternativt kan standardisert test med antistoff klon SP263 (Ventana) benyttes⁵. Andre PD-L1-antistoff anbefales foreløpig ikke brukt. Både Dako- og Ventana-testene leveres i form av kit som inkluderer positive og negative kontroller.

Positive og negative kontroller: Kit'ets anvisninger følges.

Evaluerings: PD-L1 protein uttrykk bedømmes ved Tumor Proportion Score (TPS), som er prosent viable tumorceller med partiell eller komplett membran-farging. Prøven besvares positiv om $TPS \geq 1\%$ av viable tumorceller viser membranfarging, uavhengig av intensitet. Minimum 100 tumorceller vurderes.

ANBEFALING:

Det anbefales at alle pasienter med ikke-småcellet lungekarsinom testes for PD-L1 uttrykk med IHC med godkjente testkit. Dersom $\geq 1\%$ av viable tumorceller viser membranfarging besvares prøven som positiv.

Testen kan ikke utføres på cytologisk utstryk.

Fram til 31/12-16 utføres analysen etter klinikers rekvisisjon, fra 1/1-17 utføres testen som del av primærdiagnostikk (reflekstest).

Oslo/Tromsø den 28.09.16

Odd Terje Brustugun (onkolog)
Leder Norsk lungekreftgruppe (NLCCG)

Elin Richardsen (patolog)
Styremedlem NLCCG
Leder av patologforeningens
Faggruppe for lunge og ØNH-patologi

Referanser

1. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252-64, 2012
2. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540-50, 2016
3. Calles A, Liao X, Sholl LM, et al: Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10:1726-35, 2015
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:2018-28, 2015
5. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al: Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol* 29:1165-72, 2016