

NYTT:

Immunhistokjemisk testing av EML4-ALK-fusjonsprotein ved NSCLC av ikke plateepitelkarsinomtype

Molekylær basis for behandling

Translokasjoner i anaplastisk lymfom kinase (ALK) -genet som resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) er påvist i 5-7 % av ikke-plateepitelkarsinom ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC), og er forbundet med respons på behandling med ALK -hemmeren crizotinib (Xalkori).^{1,2}

ALK-translokasjon synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men kan forekomme i alle aldre og også hos røykere.³ ALK-proteinet er normalt ikke forekommende i lungevev, og er i praksis ikke sett i plateepitelkarsinomer.

Behandlingsmessige konsekvenser ved positiv ALK-test

Påvisning av ALK i nonskvamøst lungekarsinom predikerer høy sannsynlighet for respons på behandling med crizotinib. Dette er en tablettbasert behandling med lite bivirkninger som gir progresjonsfri overlevelse på et knapt år i gjennomsnitt. Behandlingen kan gis enten før eller etter standard cellegift. Det pågår fase 3-studier i Norge på en andregenerasjons ALK-hemmer som kan gis i tillegg til crizotinib, og som synes å forlenge tid til progresjon med ytterligere et knapt år.⁴ Dermed vil påvist ALK-translokasjon kunne gi en overlevelsesgevinst på opp mot to år i forhold til dagens standardbehandling, noe som er betydelig hos denne pasientgruppen. Når det nå viser seg at immunhistokjemisk analyse kan benyttes, anbefales innføring av testing for hele pasientpopulasjonen. FISH-analyser reserveres til tilfeller med positivt immunhistokjemisk resultat (se under).

Immunhistokjemi som primærskanning for ALK

De fleste behandlingsstudier er basert på FISH-påvist ALK-translokasjon, men flere studier har påvist god korrelasjon med positiv reaksjon for ALK-antistoff ved immunhistokjemisk undersøkelse og påvist translokasjon ved FISH.⁵⁻⁹ Crizotinib har godkjenning uavhengig om ALK-positivitet er bestemt ved FISH eller immunhistokjemi.

Utfordringer

Det er mange utfordringer angående innføring av ALK-IHC testing.

Logistikk: Foreløpig vil ALK-IHC kun tilbys ved større avdelinger (universitetssykehus og enkelte andre), og forsendelsesrutiner må etableres og samordnes med EGFR-analysen. Det vil i etableringsfasen være forskjell i logistikk da flere patologi-laboratorier er servicelaboratorier for mindre avdelinger. Dette medfører at fiksasjonstid, type og forsinkelse i fiksasjon vil variere. Dette vil kunne medføre fare for falsk negativt resultat. Disse utfordringene vil bli fortløpende evaluert, og hver enkelt avdeling må implementere best mulig logistikk i samarbeid med sitt sentrale laboratorium.

Håndtering av preparat: EGFR-mutasjon og ALK-translokasjon synes ikke å forekomme sammen, men av logistiske grunner bør det rutinemessig avsettes materiale til ALK test og EGFR test samtidig, ved diagnose. Det vises til Handlingsprogram for lungekreft (www.nlcc.no) for anbefalinger vedrørende histopatologisk diagnostikk, og råd angående vevs-økonomisering.

Antistoff: Det finnes tre tilgjengelige ALK-antistoffer: 5A4 (Novocastra), D5F3 (Ventana) og ALK1 (Dako). ALK1 kan ikke anvendes på lungekreft. De fleste patologilaboratoriene bruker 5A4 eller D5F3.^{10, 11} Det bør på sikt tilstrebes at patologilaboratoriene bruker samme antistoff slik at man får sammenlignbare resultater.

Positiv kontroll: Ideelt bør det være kontrollsnitt på hvert glass, men dette er i praksis ikke mulig da det knapt finnes positive kontroller der innkjøring av ALK-IHC foregår i dag. Cellelinjer som kontroll er ikke optimalt da dette materialet ikke kan sammenliknes med vev. Det beste er å etablere kontroller fra operasjonspreparater, og laboratorier bør samarbeide for å få tilgang til dette.

Positivitet: Det blir i litteraturen anbefalt å score semikvantitativt; 3+ ved positivitet som er synlig ved 10x forstørrelse, 2+ synlig ved 20x og 1+ ved 40x. Imidlertid er det for tiden ikke mulig å innføre nøyaktig scoring for bestemmelse av positivitet da flere laboratorier er i etableringsfasen. Det anbefales derfor at alle prøver som synes å være positiv bør kontrolleres med FISH. Dette vil evalueres fortløpende og det vil tilstrebes en scoringsmodell på sikt. Prøver som er klart negative med immunhistokjemi (trolig >90%) trenger ikke gå videre til FISH.

ANBEFALING:

Det anbefales at alle pasienter med ikke småcellet lungekarsinom av ikke plateepitelkarsinomtype (samme populasjon som i dag testes for EGFR-mutasjoner) testes med IHC som primærskanning for ALK-rearrangering. Ved positiv ALK-IHC test anbefales at ALK-positivitet bekreftes ved FISH analyse.

Ved negativ IHC kan FISH likevel bes utført, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet.

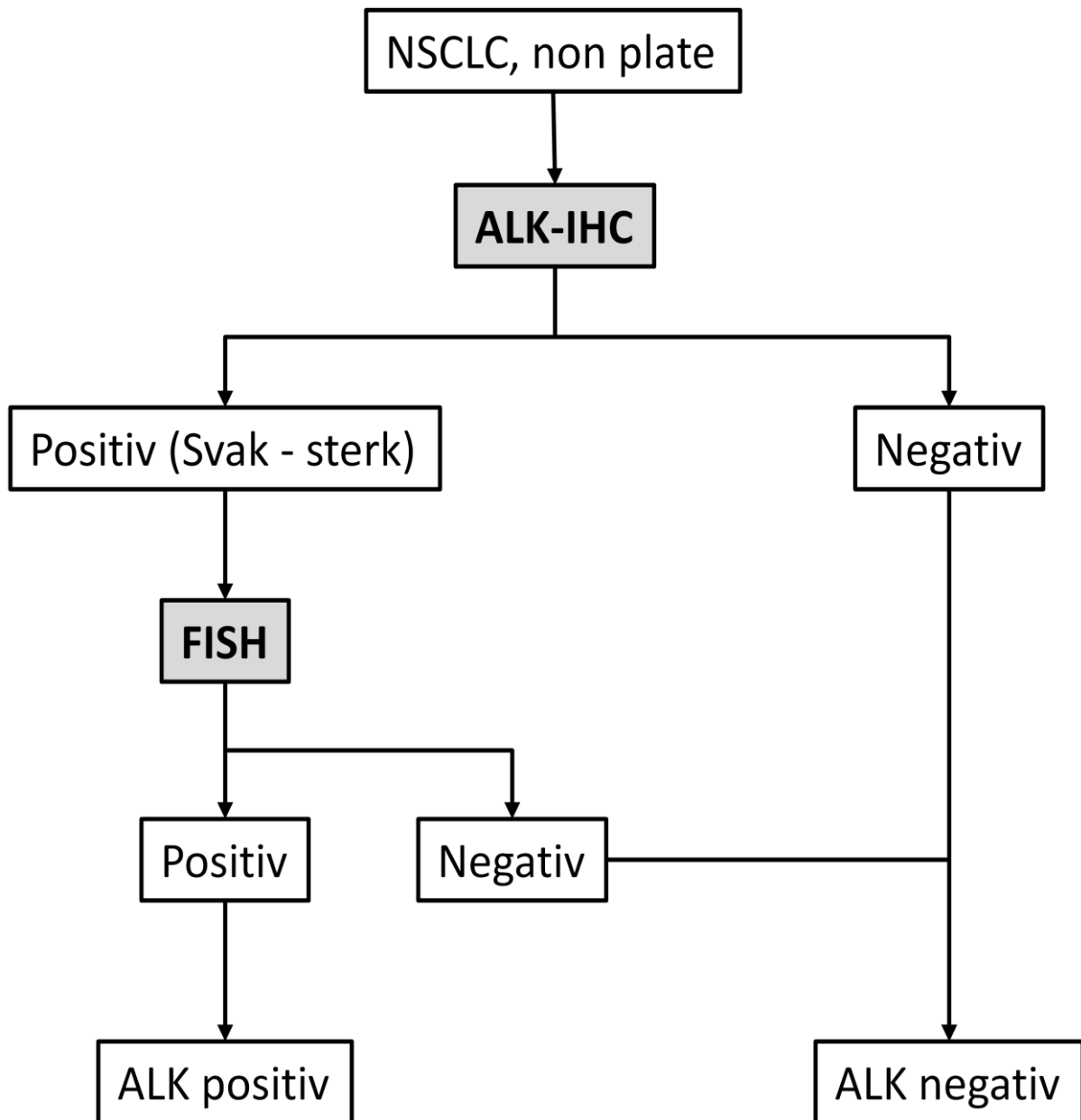
Testen kan utføres på histologiske prøver, cytologisk materiale, og celleblokk.

Oslo/Tromsø den 26.09.13

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

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

Algoritme for ALK-testing ved lungekreft:



Referanser

- 1 Soda, M. *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* **448**, 561-566, doi:10.1038/nature05945 (2007).
- 2 Shaw, A. T. *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* **368**, 2385-2394, doi:10.1056/NEJMoa1214886 (2013).
- 3 Rodig, S. J. *et al.* Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* **15**, 5216-5223, doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0802 (2009).
- 4 Chen, J., Jiang, C. & Wang, S. LDK378: A Promising Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor. *J Med Chem*, doi:10.1021/jm401005u (2013).
- 5 Yi, E. S. *et al.* Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol* **6**, 459-465, doi:10.1097/JTO.0b013e318209edb9 (2011).
- 6 Paik, J. H. *et al.* Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol* **6**, 466-472, doi:10.1097/JTO.0b013e31820b82e8 (2011).
- 7 McLeer-Florin, A. *et al.* Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* **7**, 348-354, doi:10.1097/JTO.0b013e3182381535 (2012).
- 8 Conklin, C. M. *et al.* Immunohistochemistry is a reliable screening tool for identification of ALK rearrangement in non-small-cell lung carcinoma and is antibody dependent. *J Thorac Oncol* **8**, 45-51, doi:10.1097/JTO.0b013e318274a83e (2013).
- 9 Martinez, P. *et al.* Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry as diagnostic methods for ALK positive non-small cell lung cancer patients. *PLoS One* **8**, e52261, doi:10.1371/journal.pone.0052261 (2013).
- 10 Savic, S. *et al.* Detection of ALK-positive non-small-cell lung cancers on cytological specimens: high accuracy of immunocytochemistry with the 5A4 clone. *J Thorac Oncol* **8**, 1004-1011, doi:10.1097/JTO.0b013e3182936ca9 (2013).
- 11 Mino-Kenudson, M. *et al.* A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* **16**, 1561-1571, doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2845 (2010).