

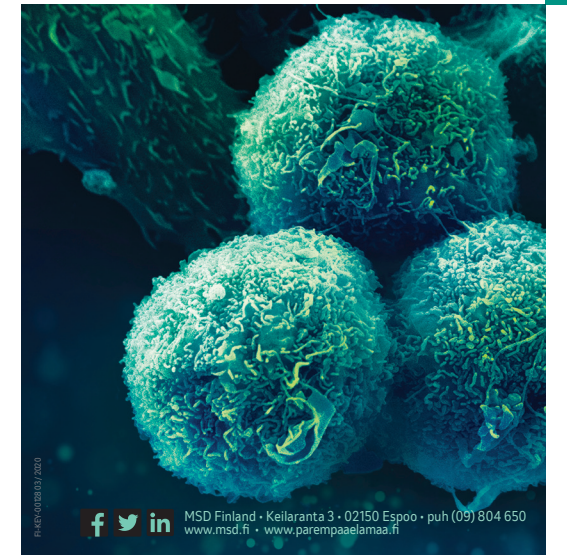


MSD on edelläkävijä immunoterapioiden kehityksessä

Immuno-onkologia

Tavoitteenamme on tutkia ja tuoda käyttöön uusia lääkkeitä ja innovaatioita, jotta suomalaisilla potilailla olisi saatavilla paras mahdollinen lääkehoito.

Tällä hetkellä immuno-onkologisia hoitoja tutkitaan yli 30:ssa syöpätyypissä.



Immuno-onkologinen PD-1/PD-L1-hoito vaikuttaa T-solujen toimintaan

Syöpien hoidossa käytettävät PD-1/PD-L1-lääkkeet ovat monoklonaalisia vasta-aineita, jotka salpaavat PD-1-reseptorin tai PD-L1-ligandin ja tehostavat kasvainten kasvuun vaikuttavien T-solujen toimintaa. PD-1/PD-L1-lääkkeet ovat kalliita, saattavat aiheuttaa vaikeitakin haittavaikutuksia eivätkä tehoa kaikilla potilailla. **Siksi kannattaa tarkkaan valikoida potilaat, joille hoito annetaan.** Lääkkeiden käyttöindikaatiot voivat edellyttää PD-L1-ilmentymisen määrittämistä tiettyä menetelmää ja tiettyä positiivisuuden raja-arvoa (cut off) käyttäen (ks. Taulukko 1).

PD-L1 syövän biomerkkiaineena

PD-L1 ei ole tyypillinen syövän merkkiaine, joka on yksiselitteisesti positiivinen tai negatiivinen. Se on dynaaminen biomerkkiaine, jonka ilmeneminen on jatkuva ja jonka ilmentymisen voimakkuus riippuu useista biologisista tekijöistä. Vaikka lääkkeen käyttöindikaatioissa ei edellytetäisi PD-L1-ilmentymisen määrittämistä, kliinikon harkinnan mukaan voi olla hyödyllistä tehdä värjäys joka tapauksessa arvioitaessa potilaan soveltuvuutta immunologisiin hoitoihin. Kasvainnäytteissä voi olla runsasta alueellista vaihtelua PD-L1:n ilmentymisessä. PD-L1-ilmentyminen saattaa myös olla erilaista primäärituumoreissa ja saman potilaan eri kohde-elimissä sijaitseissa metastaaseissa, ja PD-L1 voi ilmentyä eri tavoin sisäelinmetastaaseissa ja imusolmukemetastaaseissa. Solunsalpaajahoidot ja sädehoito voivat vaikuttaa PD-L1:n määrään, minkä vuoksi hoitojen jälkeen kannattaisi harkita uuden histologisen näytteen ottoa PD-L1-määrittystä varten. Yleensä analyysi pyritään tekemään tuoreimmasta ja/tai edustavimmasta materiaalista. PD-L1-määrittäminen voidaan tehdä ainakin 5 vuoden ikäisistä arkistonäytteistä.

PD-L1:n ilmentymisen tutkiminen

Määrittämiseen on käytettävissä erilaisia vasta-aineita, värjäysautomaatteja, reagensseja ja värjäysignaalin vahvistusmenetelmiä. Kliinisissä lääketutkimuksissa jokaisella lääkkeellä on ollut käytössä oma testinsä ja värjäyksen arviointitapansa (lääketutkimuksessa validoitu testi ks. Taulukko 3.), ja näistä menetelmistä on kehitetty kaupallisia detektiokittejä. Tämänhetkisen käsityksen mukaan Ventanan SP263-, Dakon 22C3- ja Dakon 28-8-kitit ovat mahdollisesti keskenään vertailukelpoisia

ja vaihdettavissa TPS- ja CPS-kvantitoimia ajatellen, mutta IC-kvantitointiin suositellaan Ventanan SP142-kittiä tai vasta-ainetta. Patologian laboratorioissa kehitettyjä **laboratorioiden omia PD-L1-värjäystapoja voidaan käyttää PD-L1-diagnostiikassa kuten lääkekokeissa validoituja menetelmiä, jos vasta-aine on osoitettu käyttökelpoiseksi** (esim. E1L3N, Cell Signaling; 28-8, Abcam; SP263, Roche Diagnostics ja SP142, Abcam) ja **menetelmä on hyvin standardoitu** (ks. Taulukko 3). Esim. NordiQC:n verkkosivuilla on ohjeita hyväksi havaituista värjäysmenetelmistä eri värjäysautomaateille. Jokainen menetelmä on validoitava erikseen, ja ulkoisesta **laadun-tarkkailusta on huolehdittava osallistumalla säännöllisesti ulkoisiin laadun-tarkkailukierroksiin**. Värjäyksen yhteydessä samalla lasilla tulee aina olla positiivinen kontrolli, joista suositeltavimpia ovat solulinjakontrollit ja nielurisanäyte.

PD-L1-värjäytyvyyttä arvioidaan läkemolekyylistä ja indikaatiosta riippuen kasvainsoluista (TPS), kasvaimen sisäisistä immuunisoluista (IC), tai molemmista (CPS) (ks. Taulukko 3). Patologi ilmoittaa analyysin numeerisen tuloksen, ja kliinikon tehtävä on suhteuttaa analyysin tulos lääkkeen käyttöindikaatioissa mahdollisesti vaadittuun positiiviseen raja-arvoon. Patologin tulee olla perehtynyt käytettäviin analyysimenetelmiin, ja vaikeissa tapauksissa suositellaan kaksoislukua. Analyysimenetelmistä on saatavissa koulutusta.

Alkoholiin kiinnitetyn solunäytteen PD-L1-immunovärjäys voi antaa väärän negatiivisen tuloksen. Sytologiset näytteet eivät sovellu CPS- tai IC-tyyppiseen analyysiin (ks. Taulukko 3).

Muita huomioitavia tekijöitä PD-1/PD-L1-hoitoa suunniteltaessa

Nyky-suositusten mukaan levinneen ei-pienisoluisen, ei-levyepitelialaisen keuhkokarsinooman diagnostiikkaan kuuluvat molekulaarinen profilointi (mm. EGFR, ALK ja ROS1) sekä PD-L1:n ilmentymisen määrittäminen, jos EGFR-, ALK- tai ROS1-mutaatiota ei ole tiedossa. Jos syövässä on aktiiviva mutaatio, käytetään kohdennettuja TKI-lääkityksiä ennen immunologisia hoitoja. **Levinneessä keuhkon levyepiteelikarsinoomassa, virtsarakon uroteelikarsinoomassa ja pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomassa suositellaan aina PD-L1:n analyysiä.** Muissakin hoidon piiriin kuuluvissa syövässä PD-L1-analyysi voi auttaa päätöksen-

teossa, vaikka kaikissa indikaatioissa ei vaadita positiivista PD-L1-värjäystulosta tai värjäyksen testaamista. Yksi PD-1/PD-L1-hoitoa saavien potilaiden valintatapa on soveltaa faasi III-lääketutkimuksien potilasvalintakriteerejä ja käyttää lisäkriteereinä biomerkkiaineiden perusteella jaoteltujen potilasalryhmien hoitovasteita (ks. Taulukko 1). Geeniprofiloinnin perusteella osoitettavia hoitovasteita ennakoivia tekijöitä, kuten mutaatiotaakkaa ja eräät resistenssimutaatiot, tutkitaan aktiivisesti.

Tämänhetkisen tiedon mukaan muita PD-1/PD-L1-hoitoa puoltavia tekijöitä olisivat esimerkiksi tupakointihistoria, kasvaimen neoantigeenisten mutaatioiden määrä ja verestä määritettyjen neutrofiilien pienempi osuus kokonaisvalkosolumäärästä.

Elisa Lappi-Blanco, el, patologi, Oulun yliopistollinen sairaala, Oulu
Juha Kononen, yl, onkologi, Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

Lähteitä:

Skov BG, Skov T: Appl Immunohistochem Mol Morphol.25:453-459 (2017)

Kliiniset lääketutkimukset: Checkmate 017, Checkmate 141, Checkmate 057, Checkmate 275, Keynote 010, Keynote 012, Keynote 024, Keynote 040, Keynote 048, Keynote 052, Keynote 189, Keynote 407, POPLAR, OAK, PACIFIC, IMVigor210

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx NSCLC Interpretation Training Program (TPS): <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-interpretation-training-program-for-nsclc>

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Urothelial Carcinoma Interpretation Training Program (CPS): <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-interpretation-training-program-for-uc>

PD-L1 (SP142) UC Interpretation Education (pathology education, IC): <https://education.ventana.com/login/index.php>

Ventana PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guiden for Triple-Negative Breast Carcinoma (TNBC)

IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer 2017

Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. Lancet Oncol. 2016;17(12):e542-e551. doi:10.1016/S1470-2045(16)30406-5



Taulukko 1. Immuno-onkologisten lääkkeiden viralliset käyttöaiheet EU:n alueella ja PD-L1 testaus 20.2.2020 tilanteen mukaan

| Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluihin keuhkosyöpä | | |
|---|---|------------|
| Lääke | Indikaatio | PD-L1 |
| Pembrolitsumabi | 1. linja, ei ALK-positiivisuutta tai EGFR-mutaatiota | TPS ≥ 50 % |
| Pembrolitsumabi + platina + pemtreksedi | 1. linja, ei-levyepiteelisyöpä, ei ALK-positiivisuutta tai EGFR-mutaatiota | Ei vaadita |
| Pembrolitsumabi + karboplatiini + paklitakseli tai nab-paklitakseli | 1. linja, levyepiteelisyöpä | Ei vaadita |
| Atetsolitsumabi + bevasitumabi + karboplatiini + paklitakseli | 1. linja, ei ALK-positiivisuutta tai EGFR-mutaatiota | Ei vaadita |
| Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli + karboplatiini | 1. linja, ei ALK-positiivisuutta tai EGFR-mutaatiota | Ei vaadita |
| Nivolumabi | 2. linja | Ei vaadita |
| Atetsolitsumabi | 2. linja, kohdennettu hoito ensin, jos ALK-positiivisuus tai EGFR-mutaatio | Ei vaadita |
| Pembrolitsumabi | 2. linja, kohdennettu hoito ensin, jos ALK-positiivisuus tai EGFR-mutaatio | TPS ≥ 1 % |
| Durvalumabi | Radikaalivaihtoehdon kemoterapian jälkeinen monoterapiana stage III kasvaimissa | TPS ≥ 1 % |

Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma. Histologinen arviointi tehdään high-grade uroteelikarsinoman ja karsinoma in situ alueelta.

| Lääke | Indikaatio | PD-L1 |
|-----------------|---|------------|
| Pembrolitsumabi | 1. linja, kun sisplatiini ei käy potilaalle | CPS ≥ 10 |
| Atetsolitsumabi | 1. linja, kun sisplatiini ei käy potilaalle | IC ≥ 5 % |
| Pembrolitsumabi | 2. linja, platina-hoidon jälkeen | Ei vaadita |
| Nivolumabi | 2. linja | Ei vaadita |
| Atetsolitsumabi | 2. linja | Ei vaadita |

Pään ja kaulan alueen leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen levyepiteelisyöpä. Histologinen arviointi tehdään invasiivisen levyepiteelikarsinoman alueelta.

| Lääke | Indikaatio | PD-L1 |
|--|------------|------------|
| Pembrolitsumabi TAI pembrolitsumabi + platina + 5-fluorourasiili | 1. linja | CPS ≥ 1 |
| Pembrolitsumabi | 2. linja | TPS ≥ 50 % |
| Nivolumabi | 2. linja | Ei vaadita |

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

| | | |
|------------------------------------|----------|----------|
| Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli | 1. linja | IC ≥ 1 % |
|------------------------------------|----------|----------|

TPS = Tumor Proportion Score, kasvainsolut arvioidaan; CPS = Combined Positive Score, sekä kasvainsolut että immuunisolut arvioidaan. IC = Immune Cell, vain immuunisolujen PD-L1-ilmentymisen arviointi; ks. Taulukko 3.

Taulukko 2. Indikaatiot, joissa IO-lääkkeet ovat käytössä, mutta PD-L1-testausta ei tarvita

| |
|--|
| Pienisoluihin keuhkokarsinoma |
| Munuaissolukarsinoma |
| Klassinen Hodgkinin lymfooma |
| Edennyt etäpesäkkeinen melanooma |
| Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ihon okasolusyöpä |
| Etäpesäkkeinen Merkelinsolukarsinoma |
| Melanooman adjuvanttihoito |

Taulukko 3. PD-L1 -värjäytyvyyden arvioinnin ja raportoinnin periaatteita.

| | |
|--|---|
| Menetelmä | Lausunnossa ilmoitetaan käytetty vasta-aine ja menetelmä. Menetelmän pitää olla validoitu ja laboratorion tulee osallistua ulkopuoliseen laadunseurantaan, esim. NordiQC. |
| Edustavuuden arviointi | Onko näyttäessä riittävästi (TPS ja CPS > 100; IC > 50) vitaleja kasvainsoluja? Kuolleita soluja, nekroosia tai rutistuneita alueita ei arvioida. Samalla lasilla on aina oltava positiivinen kontrolli, miel. tonsilla ja istukka tai solulinjakontrolli. Uroteelikarsinomassa suos. myös negatiivista ja positiivista karsinoomakontrollia ja kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä negatiivista immunoglobuliinikontrollia. |
| Värjäytyvyyden kriteerit | Kasvainsoluissa kaikki solunkalvojen värjäytyvyys, myös osittainen ja heikko heikko (1+), arvioidaan. Tulehdussoluissa arvioidaan sytoplasmien ja/tai solukalvojen värjäytyminen. |
| Värjäytyvyyden kvantitoinnin menetelmät | <p>1. TPS (Tumor Proportion Score): Arvioidaan positiivisesti värjäytyneiden kasvainsolujen prosenttiosuus kaikista kasvainsoluista.</p> $TPS \% = \frac{\text{positiivisten tuumorisolujen lukumäärä}}{\text{kaikkien elävien tuumorisolujen lukumäärä}} \times 100 \%$ <p>2. CPS (Combined Positive Score): Arvioidaan positiivisesti värjäytyneiden kasvainsolujen ja tuumoriin infiltroivien lymfosyyttien ja makrofagien osuus kaikista kasvainsoluista.</p> $CPS = \frac{\text{positiivisten tuumorisolujen, lymfosyyttien ja makrofagien lukumäärä}}{\text{kaikkien elävien tuumorisolujen lukumäärä}} \times 100$ <p>Suurin ilmoitettava CPS on 100, vaikka arvo olisi laskennallisesti suurempi.</p> <p>3. IC (Immune Cells): Arvioidaan tuumoriin infiltroituneiden positiivisesti värjäytyneiden lymfosyyttien, makrofagien, granulosityyttien ja dendriittisten solujen peittämän alueen osuus tuumorisolukon koko pinta-alasta.</p> $IC \% = \frac{\text{positiivisten tulehdussolujen peittämän alueen koko}}{\text{tuumorialueen koko}} \times 100 \%$ |
| Raportointi | Patologi ilmoittaa numeerisen TPS-, CPS- tai IC-tuloksen. Kliinikko arvioi tuloksen käytettävän valmisteiden käyttöindikaatioiden mukaisesti (ks. Taulukko 1). |

Kuva 1. Immunologisen järjestelmän valmius syövässä

Immunologisen vasteen syntyminen ei riipu pelkästään PD-L1 ilmentymisestä vaan siihen vaikuttavat useat tekijät. Tässä esimerkissä havainnollistetaan moniulotteisella kuvaajalla tilannetta, jossa PD-L1 positiivisessa kasvaimessa mutaatiokuorma on matala ja immunosuppressiivisia tekijöitä ilmenee jonkin verran.

