

## **Immunhistokemisk analyse for PD-L1 udføres på foranledning af onkologerne ved metastaserende og lokalfremskreden ER - og HER2 negativ sygdom [B].**

### PD-L1

PD-L1 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) påvist ved IHC vurderes som en prædiktiv faktor for immun-targeteret behandling med check-point inhibitorer [1, 2].

Der foreligger aktuelt resultater fra flere fase 1 og 2 studier med overbevisende responsrater ved behandling af patienter med metastaserende ER- og HER2 negativ sygdom med PD-1/PD-L1 inhibitorer [3].

I det dobbeltblindede fase 3 studie, IMpassion130 blev patienter med metastaserende eller lokal fremskreden inoperabel ER- og HER2 negativ sygdom randomiseret til atezolizumab + nab-paclitaxel overfor placebo + nab-paclitaxel. Den immunhistokemiske analyse for PD-L1 blev udført på enten primær tumor eller metastase [4]. I den senest opdaterede interimanalyse blev der påvist en median progressionsfri overlevelse på 7.5 måneder i gruppen af PD-L1 positive patienter der modtog kombinationen af atezolizumab og kemoterapi versus 5.3 måneder i gruppen der modtog kemoterapi; HR 0.63 [95% CI 0.50–0.80],  $p < 0.0001$  [4, 5]. I IMpassion130 udviste 41% af de testede tumorer positiv reaktion for PD-L1 (assay SP142) og i over 60% af disse lå den registrerede positive reaktion på mellem 1-5%.

Andre studier har vist positiv PD-L1 reaktion i 50% af de testede tumorer, også ved anvendelse af SP142 [6].

Algoritmen for PD-L1 aflæsning varierer afhængig af checkpoint inhibitor og anvendt PD-L1 assay.

I IMpassion130 blev SP142 anvendt. SP142 er et assay med en svagere sensitivitet i forhold til PD-L1 ekspression svarende til tumorceller og immunceller (lymfocytter, makrofager, dendritceller og granulocytter) sammenlignet med andre validerede assays som 22C3, 28-8 og SP-263 [7]. Dette er ligeledes vist på et standardiseret cellelinjepanel [8]. I IMpassion130 er cut-off for PD-L1 positivitet  $\geq 1\%$  baseret på areal repræsenterende PD-L1 positive immunceller ( $IC_A$ ) i forhold til arealet af det samlede tumorområde. En evt. positiv reaktion i tumorceller ekskluderes fra aflæsningen. SP142 er et assay baseret på tyramid signal amplifikation, og en positiv reaktion ses som en brun punktformet reaktion svarende til IC og peritumoralt stroma. En cirkumferentiel membranfarvning kan ses ved specielt makrofager og/eller dendritceller. Positiv reaktion i neutrofile granulocytter inkluderes kun i aflæsningen hvis de findes i tumorstroma. Positiv reaktion i neutrofile granulocytter i endothelklædte hulrum, og i relation til nekrose ekskluderes. Der skal være opmærksomhed på risiko for rapportering af et falsk positivt resultat forårsaget af fokalt uspecifik grynnet brunlig farvning samt ligeledes i forbindelse med ophobning af hæmosiderinpigment i makrofager.

PD-L1 reaktionen er heterogen. Dobritoiu et al. påviste således diskrepans i forhold til aflæsningsresultat på nålebiopsi sammenlignet med operationspræparat [9].

En god biomarkør skal have dokumenteret analytisk validitet. Flere studier har vist utilstrækkelig reproducerbarhed ved vurdering af IC, dette uafhængigt af assay [7, 10]. Fortløbende træning vil formentlig forbedre dette.

En posthoc korrelationsanalyse præsenteret ved ESMO2019 ved Rugo HS et al. [11] med sammenligning af SP142, 22C3 og SP263 viste en signifikant sammenhæng mellem behandlingseffekt og PD-L1 positivitet både med hensyn til PFS: SP142, HR 0.60 (0.47, 0.78); 22C3, HR 0.68 (0.56, 0.82) og SP263, HR 0.64 (0.53, 0.79) og OS: SP142 HR 0.74 (0.54, 1.01); 22C3 HR 0.78 (0.62, 0.99) og SP263 0.75 (0.59, 0.96). Supplerende subgruppe analyser indikerede at behandlingseffekten var størst i gruppen af SP142 PD-L1 positive patienter, der var dog tale om små subgrupper hvorfor statistisk test for interaktion ikke kunne udføres. Ligeledes blev

aflæsningen af 22C3 udført på både tumorceller og IC iht. den oprindelige anbefaling for aflæsning af dette assay (CPS score, omfang af positiv reaktion i tumorceller og IC aflæst som procentdel af det samlede tumorområde), hvilket vanskeliggør direkte sammenligning af resultaterne.

Posthoc analysen præsenteret ved ESMO2019 viste yderligere at ekspresionen af PD-L1 varierer afhængig af metastaselokalisation med lavest ekspresion i levermetastaser samt at behandlingsrespons er uafhængig af om PD-L1 analysen udføres på primær tumor eller metastase. Sidstnævnte er baseret på et lille antal patienter hvor der var adgang til parrede prøver i IMpassion130.

I et konkordansstudie med inklusion af 4 PD-L1 assays aflæst på 30 ER og HER2 negative tumorer af 7 observatører som led i et multicenterstudie, viste Noske A et al. [6] en sammenlignelig PD-L1 IC<sub>A</sub> scoring med SP142, 22C3 and 28-8, mens en højere PD-L1-positivitet blev observeret for SP263.

Konklusivt anbefales anvendelse af et valideret assay til påvisning af PD-L1. Den positive reaktion angives som areal positive immunceller (IC<sub>A</sub>) i % i forhold til arealet af det samlede tumorområde med cut-off  $\geq 1\%$ . Denne aflæsningsmetode anvendes uafhængig af antistof. Omfanget af sTILs vurderet på et HE farvet nabosnit kan være en hjælp til vurdering af reaktionen. Hvis der ikke er forekomst af sTILs vil der næppe være tilstedeværelse af PD-L1 positive IC idet der er positiv korrelation mellem forekomst af sTILs og PD-L1 [12]. Positiv reaktion i tumorceller ekskluderes fra aflæsningen ligesom PD-L1 positive IC udenfor tumorområdet heller ikke inkluderes i aflæsningen. Det skal understreges at der på nuværende tidspunkt ikke er tilfredsstillende evidens for reproducerbarhed ved aflæsning af IC.

Evidensgrundlag 2b.

SNOMED kodning:

ÆKPxxx PD-L1 positivitet, hvor xxx angiver procent.

ÆKPA00 PD-L1 positivitet under 1%

Referencer

1. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1540-1550.
2. McDermott, D.F., et al., *Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study*. J Clin Oncol, 2016. **34**(8): p. 833-42.
3. Wein, L., et al., *Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: current status and future directions*. Br J Cancer, 2018. **119**(1): p. 4-11.
4. Schmid, P., et al., *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(22): p. 2108-2121.
5. Schmid, P., et al., *Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2020. **21**(1): p. 44-59.
6. A, N., *Reproducibility and concordance of 4 clinically developed programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry (IHC) assays in triple-negative breast cancer*. Ann Oncol, 2019. **30** (suppl\_5): p. v104-v142.

7. Buttner, R., et al., *Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(34): p. 3867-3876.
8. Martinez-Morilla, S., et al., *Quantitative assessment of PD-L1 as an analyte in immunohistochemistry diagnostic assays using a standardized cell line tissue microarray*. Lab Invest, 2019.
9. Dobritoiu F., C.A., Billingham K., Chenard M., Vaziri R., Lacroix-Triki M., Waydelich A., Erb G., Toro P., Wedden S., D'Arrigo C., *PD-L1 testing in triple negative breast cancer*. Virchows Arch, 2019. **475 (Suppl 1):S1-S436**.
10. Rimm, D.L., et al., *Reanalysis of the NCCN PD-L1 companion diagnostic assay study for lung cancer in the context of PD-L1 expression findings in triple-negative breast cancer*. Breast Cancer Res, 2019. **21**(1): p. 72.
11. Rugo, H.S., *Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. Annals of Oncology, 2019. **30 (suppl\_5)**: p. v851-v934.
12. Wimberly, H., et al., *PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer*. Cancer Immunol Res, 2015. **3**(4): p. 326-32.