

实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测 专家共识(2021 版)

国家病理质控中心 中华医学会病理学分会 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会
执笔人:师晓华(中国医学科学院北京协和医院病理科 100730);应建明(国家癌症中心国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科 100021)

通信作者:梁智勇(中国医学科学院北京协和医院病理科 100730, Email: liangzhiyong1220@yahoo.com);步宏(四川大学华西医院临床病理研究所/病理科,成都 610041, Email: hongbu@scu.edu.cn)

【摘要】 免疫治疗已成为恶性肿瘤治疗一个新的里程碑,需借助特定的生物标志物来筛选适宜人群和预测免疫治疗的疗效,其中程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 1(PD-L1)表达是目前应用最广的免疫治疗生物标志物。现阶段,已有多种抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗药物应用于临床,不同类型免疫治疗药物对应的 PD-L1 检测抗体克隆/试剂盒不尽相同,检测评估的细胞类型不尽相同,与疗效相关的 PD-L1 阳性判读阈值亦不尽相同,但部分肿瘤中对 PD-L1 的检测具有共同特点。本共识拟从 PD-L1 在实体肿瘤免疫组织化学检测过程、PD-L1 不同克隆号抗体检测结果的一致性研究及实验室自建检测等方面进行概述,为指导不同类型实体肿瘤中 PD-L1 免疫组织化学检测提供参考意见。

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-002,2019-I2M-2-002)

Consensus on the immunohistochemical tests of PD-L1 in solid tumors (2021 version)

Pathology Quality Control Center, Chinese Society of Pathology, Pathology Committee of Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding author: Liang Zhiyong(Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China, Email: liangzhiyong1220@yahoo.com); Bu Hong (Institute of Clinical Pathology/Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: hongbu@scu.edu.cn)

免疫治疗已在多种肿瘤的治疗中显示出有效性和安全性,并被广泛应用,已成为恶性肿瘤治疗一个新的里程碑。然而,并不是所有患者都能从免疫治疗中获益^[1],因此需要借助特定的生物标志物来筛选适宜人群和预测免疫治疗的疗效。PD-L1、微卫星不稳定、肿瘤突变负荷、肿瘤浸润性淋巴细胞等生物标志物被证实具有一定的预测价值,其中 PD-L1 表达是目前应用最广的免疫治疗生物标志

物^[2-3]。一系列临床研究结果证实肿瘤细胞和(或)肿瘤相关免疫细胞的 PD-L1 表达水平与免疫治疗疗效及患者预后密切相关。现阶段,已有多种抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗药物应用于临床,并且 PD-L1 蛋白表达检测已被国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210228-00172

收稿日期 2021-02-28 本文编辑 王世贤

引用本文:国家病理质控中心,中华医学会病理学分会,中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会.实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识(2021 版)[J].中华病理学杂志,2021,50(7):710-718. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210228-00172.



Medicines Agency, EMA) 批准以及国内外各种指南推荐作为多种肿瘤免疫治疗的生物标志物,用于指导临床选择免疫治疗人群和预测免疫治疗疗效。

迄今为止,不同类型免疫治疗药物对应的 PD-L1 检测抗体/试剂盒不尽相同,检测的细胞类型不尽相同,与疗效相关的 PD-L1 阳性判读阈值亦不尽相同,但部分肿瘤中 PD-L1 的检测具有共同特点^[4-6]。针对以上现状,由中华医学会病理学分会牵头,汇集国内众多临床与病理专家的意见,制定并达成此共识,拟从 PD-L1 在实体肿瘤免疫组织化学检测前、检测中及检测后有关事项、PD-L1 不同克隆号抗体检测结果的一致性研究及实验室自建检测(laboratory developed test, LDT) 等方面进行概述,为指导不同类型实体肿瘤中 PD-L1 免疫组织化学检测提供参考意见,共识要点参见表 1。

一、PD-L1 检测在临床实践中的现状

PD-1 表达于活化 T 细胞表面,PD-L1 及 PD-L2 可表达于肿瘤细胞、免疫细胞表面,PD-1 可与 PD-L1 及 PD-L2 两个配体相结合,其中 PD-L1 是 PD-1 的优势性抑制性配体。PD-L1 与 PD-1 结合后可发挥抑制 T 细胞增生、促进 T 细胞凋亡及减少细胞因子分泌等功能;活化的 PD-1/PD-L1 信号通路可介导肿瘤细胞逃避 T 细胞免疫反应,因此通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,可解除 T 细胞抑制导致的免疫逃逸,达到抗肿瘤的作用^[7-8]。随着临床实践数据的积累,PD-1/PD-L1 抑制剂在多种肿瘤中均被证实有效,现已用于包括肺癌、食管癌、胃癌、尿路上皮癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、经典型霍奇金淋巴瘤及恶性黑色素细胞瘤等肿瘤的治疗之中^[9-11]。PD-L1 作为预测免疫治疗药物疗效的标志物,对于

表 1 实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识要点

问题及共识要点	推荐级别
一、PD-L1 在临床实践中的现状	
1. PD-L1 检测对于部分肿瘤的免疫治疗具有伴随诊断和补充诊断的价值	I 级
2. 免疫组织化学检测 PD-L1 表达作为抗 PD-1/PD-L1 治疗的预测性生物标志物,需根据药物-疾病-诊断分析原则	I 级
3. PD-L1 免疫组织化学抗体需与配套的检测系统在对应的检测平台中进行	I 级
二、PD-L1 免疫组织化学检测前有关事项	
1. PD-L1 免疫组织化学检测前需进行充分有效的临床病理沟通。有效的临床病理沟通便于临床医师规范申请 PD-L1 免疫组织化学检测,病理科医师合理选用 PD-L1 检测试剂、正确报告检测结果	I 级
2. 正式应用于临床检测前,应建立标准化操作流程,并完成性能验证	I 级
3. PD-L1 检测前标本类型的选择	
(1) 推荐优先在石蜡包埋标本肿瘤组织切片中进行 PD-L1 免疫组织化学检测	I 级
(2) 暂不推荐在细胞学标本中进行检测,如无法获得组织标本时,可在细胞学包埋蜡块中进行检测,并在备注中说明	II 级
(3) 不推荐在骨转移脱钙标本中进行 PD-L1 免疫组织化学检测	III 级
(4) 当同时有原发灶及转移灶标本时,推荐均进行 PD-L1 免疫组织化学检测,并分别报告检测结果	II 级
4. 检测前需对 HE 染色切片进行评估	I 级
三、PD-L1 免疫组织化学检测中有关事项	
1. 每个样本进行 PD-L1 免疫组织化学染色时,均需同时设阴性试剂对照	I 级
2. PD-L1 抗体进行每轮免疫组织化学染色时,需要设置系统阳性及阴性对照,或在待检切片上放置阳性及阴性对照	I 级
四、PD-L1 免疫组织化学检测后有关事项	
1. PD-L1 免疫组织化学检测后判读流程包括:系统对照切片的评估、检测后 PD-L1 阴性试剂对照切片的评估及 PD-L1 染色切片判读;具体请参照各 PD-L1 免疫组织化学检测试剂说明书进行	I 级
2. PD-L1 表达的评分以 PD-L1 抗体克隆号、检测的瘤种及拟选用的 PD-L1 免疫药物为依据,可检测肿瘤细胞和(或)免疫细胞 PD-L1 的表达水平,包括肿瘤细胞阳性评分、免疫细胞阳性评分、肿瘤细胞及免疫细胞联合阳性评分等,具体的评分内容及标准请参照相应抗体的说明书	I 级
3. 使用 PD-L1 免疫组织化学检测结果报告模板	II 级
五、实验室自建检测	
1. 由于国内缺乏相关的立法及实践经验,开展实验室自建检测需谨慎	II 级
2. 如必需开展实验室自建检测,实验室需提供技术验证和使用相关参比标准品进行的间接临床验证	II 级
六、PD-L1 检测的质控	
质量控制包括室内质控及室间质控	I 级

注: I 级:证据级别高,依据大规模临床药物实验获得的结论; II 级:证据级别较高、专家共识度稍低,无直接相关的临床药物实验依据; III 级:临床实用但证据级别不高,循证医学证据不足,但是专家组认为可行



免疫治疗药物的应用具有伴随诊断(companion diagnostics)和补充诊断(complementary diagnostics)的价值。现阶段,已在临床应用的多种抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗药物相对应的 PD-L1 检测抗体/试剂盒以及 PD-L1 判读标准/阈值不尽相同,这些都对临床病理医师提出了挑战。

1. PD-L1 检测对于部分肿瘤的免疫治疗具有伴随诊断和补充诊断的价值:伴随诊断是指应用体外诊断技术,能够提供有关患者针对特定药物治疗反应的信息,有助于筛选出从某一治疗产品中获益的患者群体,是患者接受特定免疫药物治疗前的必检指标^[12]。补充诊断虽不是接受特定药物治疗前必须进行的检测,但检测结果可以提供与治疗相关的信息^[13]。

2. 免疫组织化学检测 PD-L1 表达作为抗 PD-1/PD-L1 治疗的预测性生物标志物,需根据药物-疾病-诊断分析(drug-disease-diagnosis, 3D)原则:3D 原则是根据药物临床试验过程中的疗效所建立起来的。临床试验的设计是针对特定的疾病类型、选用了特定的免疫治疗药物以及特定的 PD-L1 免疫组织化学检测方法,根据以上内容筛选出了获益人群,PD-L1 免疫组织化学判读阈值是经过临床实践验证的。虽然 PD-L1 是一个重要的免疫治疗标记物,但部分 PD-L1 表达阴性的患者亦可从免疫治疗中获益,部分 PD-L1 表达阳性的患者治疗无反应;因此,应认识到该标志物的不完美,并不断研究及更新该标志物在免疫治疗中作用的认知。

3. PD-L1 免疫组织化学抗体需与配套的检测系统在对应的检测平台中进行:目前有多个 PD-L1 免疫组织化学检测抗体/试剂盒,如 22C3 pharmDx (Dako)、28-8 pharmDx (Dako)、SP142 (Ventana)、SP263 (Ventana) 及 73-10 (Dako),在 2 个免疫组织化学平台(Dako Autostainer Link 48、Ventana BenchMark 免疫组织化学全自动染色系统)进行检测。迄今为止,NMPA 批准的 PD-L1 免疫组织化学检测试剂包括 22C3 pharmDx (Dako)、28-8 pharmDx (Dako) 和 SP263 (Ventana)。PD-L1 免

疫组织化学检测试剂盒及配套的检测系统、检测平台参见表 2。

二、PD-L1 免疫组织化学检测前有关事项

1. PD-L1 免疫组织化学检测前需进行充分有效的临床病理沟通:多种 PD-L1 免疫治疗药物在多种类型肿瘤中广泛应用,对应的免疫组织化学检测试剂系统及判读方法不尽相同,面对复杂的现状,有效的临床病理沟通便于临床医师规范申请 PD-L1 免疫组织化学检测,病理科医师合理选用 PD-L1 检测试剂、正确报告检测结果。临床检测申请单应尽可能详尽地提供患者的临床诊断、分期、既往治疗方法、现有肿瘤组织标本的获取部位、拟采用的 PD-L1 免疫治疗药物及该 PD-L1 检测结果对临床治疗的指导作用等。

2. PD-L1 免疫组织化学检测正式应用于临床检测前,应建立标准化操作流程,并完成性能验证:免疫组织化学结果受检测前、中、后过程中多种因素影响,具体细节可参照免疫组织化学检测技术共识^[14]。PD-L1 免疫组织化学检测体系的性能验证包括分析性能验证(应包含特异度、灵敏度、稳定性、可重现性)和临床性能验证。制造商已完成了临床性能验证的部分。实验室在其正式应用于临床检测前,应建立标准化操作流程,并完成分析性能验证。

3. PD-L1 检测前标本类型的选择:(1)推荐优先在石蜡包埋肿瘤组织标本切片中进行 PD-L1 免疫组织化学检测:手术切除标本和活检标本均可用于 PD-L1 检测。手术标本选择代表性蜡块进行 PD-L1 检测,应避免选择含有坏死组织、挤压细胞及固定不佳等标本块。有研究表明,同一肿瘤多个蜡块之间 PD-L1 表达率一致性高^[15]。手术标本储存时间过长可能会影响检测结果。术后复发/晚期患者,仅有手术标本时,可在该标本中进行检测。晚期恶性肿瘤患者丧失手术机会,仅能在活检标本中进行 PD-L1 检测,应尽可能检测所有同次活检组织,并将该标本的检测结果合并计算后报告最终 PD-L1 免疫组织化学结果。PD-L1 在肿瘤组织中的

表 2 PD-L1 免疫组织化学检测试剂盒及配套的检测系统、检测平台

PD-L1 抗体克隆号	抗体类型	检测系统	检测平台
22C3	鼠单抗	EnVision Flex	Dako Autostainer Link 48
28-8	兔单抗	EnVision Flex	Dako Autostainer Link 48
SP142	兔单抗	OptiView+Amplification	Ventana BenchMark
SP263	兔单抗	OptiView	Ventana BenchMark
73-10	兔单抗	EnVision Flex	Dako Autostainer Link 48



表达异质性导致活检标本无法代表整个肿瘤的实际表达状态,肺癌、胃癌、乳腺癌及膀胱癌等多项研究结果提示,活检标本的取材数量、标本直径及标本内肿瘤细胞数量是影响活检与手术标本间 PD-L1 表达一致性的重要因素^[16-20]。(2)细胞学标本多采用乙醇固定、直接涂片或液基制片等与组织标本不同的处理方法,因此暂不推荐在细胞学标本中进行检测;如无法获得组织标本时,可在细胞学包埋蜡块中进行检测,并在备注中说明^[21]。(3)由于缺乏实验验证研究,暂不推荐在骨转移脱钙标本中进行 PD-L1 免疫组织化学检测。(4)原发灶与转移灶标本:晚期恶性肿瘤患者,临床上无法获取原发肿瘤组织,可在获得的转移灶中进行 PD-L1 检测。当同时获得原发灶及转移灶标本时,推荐均进行 PD-L1 检测,并分别报告检测结果。PD-L1 在原发及转移灶间的表达存在差异,各项研究在各种不同肿瘤原发及转移灶间 PD-L1 表达结果不一,如在三阴性乳腺癌中,部分研究结果提示 PD-L1 在原发灶肿瘤细胞中存在阳性表达,在转移灶肿瘤细胞中表达消失,而肿瘤相关免疫细胞存在相反的趋势^[22]。其他研究提示,三阴性乳腺癌中,淋巴结转移灶中 PD-L1 在肿瘤细胞及肿瘤相关免疫细胞中的表达均高于原发灶^[23]。在结肠癌的一项研究结果表明,PD-L1 在转移灶中的表达高于原发灶^[24]。近期一项对 PD-L1 临床疗效的回顾性研究结果提示,在肺癌患者中,原发灶或转移灶 PD-L1 表达阳性的患者均可从抗 PD-L1 免疫治疗中获益。(5)治疗前与治疗后标本:新辅助治疗已经广泛应用于多种肿瘤中,该治疗方法由于改变了肿瘤细胞及其微环境,可能会引起 PD-L1 表达的改变^[25]。但目前尚未有明确证据表明这些变化对治疗疗效的影响。因此治疗前后的肿瘤组织标本均可用于 PD-L1 检测。基于治疗后肿瘤组织更能反映现状,在治疗后肿瘤组织可及的情况下,推荐对治疗后的肿瘤组织进行 PD-L1 检测。

4. 检测前 HE 染色切片的评估:检测前需要对 HE 染色的切片进行评估,观察是否存在脱片、皱褶、未染色等现象,这些情况可导致切片上肿瘤细胞数量减少、非特异性染色或假阴性等结果。评估 HE 切片中肿瘤细胞数量和(或)肿瘤相关免疫细胞:22C3 及 28-8 检测系统要求 HE 染色切片中至少存在 100 个活肿瘤细胞;SP142 检测系统要求包含至少 50 个活肿瘤细胞和(或)肿瘤相关间质。SP263 检测系统未明确规定 HE 切片中的最低肿瘤

细胞数目。如 HE 染色切片不合格,无法进行下一步检测,应再次切片或重新挑选蜡块。

三、PD-L1 免疫组织化学检测中有关事项

PD-L1 免疫组织化学检测过程同其他类型抗体的检测过程有类似之处,此共识不再赘述,将重点从 PD-L1 检测对照设置进行概述。具体对照设置请参照各 PD-L1 免疫组织化学检测试剂说明书进行。需将待测石蜡包埋组织标本制备连续切片 3 张,一张用于 HE 染色,一张用于 PD-L1 染色,一张用于阴性试剂对照染色。除阴性试剂对照外,不同 PD-L1 抗体在进行每轮免疫组织化学染色时,需设置系统阳性及阴性对照,或在待检切片上放置阳性及阴性对照。(1)每个样本进行 PD-L1 免疫组织化学染色时,均需同时设阴性试剂对照染色,除一抗使用同源性动物单克隆 IgG 抗体外,其他各操作步骤与待检测样本相同。(2)PD-L1 SP142 和 PD-L1 SP263 进行每轮免疫组织化学染色时,需要设置系统阳性及阴性对照。人非肿瘤性扁桃体组织可作为 PD-L1 SP142 染色的系统对照,染色正常时,扁桃体组织浅表鳞状上皮无染色,滤泡间区细胞绝大多数为阴性染色,生发中心淋巴细胞和巨噬细胞阳性染色,网状隐窝上皮细胞表现为弥漫性阳性染色,扁桃体的浅表无染色的鳞状上皮层可同时作为阴性对照。足月胎盘组织可作为 PD-L1 SP263 染色的系统对照,正常染色时,滋养层细胞呈现均匀中等至强的细胞膜染色和任何强度的细胞质染色,无染色的胎盘绒毛间质和脉管可作为阴性对照,也可将对照组织放置于每张染色切片的一侧。具体内容请参照相应抗体的说明书。(3)PD-L1 22C3 和 PD-L1 28-8 进行每轮 PD-L1 免疫组织化学染色时,需设置系统阳性及阴性对照,包括细胞系对照(试剂盒提供)及组织对照。阳性细胞系对照为 NCI-H226(PD-L1 蛋白阳性表达的人肺鳞状细胞癌细胞系),阴性细胞系对照为 MCF-7(PD-L1 蛋白阴性表达的人乳腺癌细胞系),用于检测体系本身性能(包括试剂、仪器性能等)。组织对照应选用与待测样本具有相同肿瘤适应证的活检/手术样本,并采用与待测样本相同的处理方式;选用的阳性组织对照应有弱到中等的肿瘤细胞 PD-L1 阳性染色,以便能探测出检测体系的轻微变化;选用的阴性组织对照不应存在肿瘤细胞膜染色。扁桃体可选做组织对照,染色正常时,隐窝上皮应呈现强染色,生发中心滤泡巨噬细胞则显示为弱至中等染色,内皮、成纤维细胞以及表面上皮的 PD-L1 表达应为阴性。



具体内容请参照相应抗体的说明书。

四、PD-L1 免疫组织化学检测后有关事项

1. PD-L1 切片评估及判读流程: 具体评估流程请参照各 PD-L1 免疫组织化学检测试剂说明书进行。(1) 检测后 PD-L1 系统对照切片的评估: 如系统对照切片染色失败, 则该轮所有患者的 PD-L1 染色结果视为无效, 需分析原因, 并重新进行染色。观察阳性系统对照时, 应注意阳性染色部位和强度是否符合对应检测试剂系统的建议; 观察阴性系统对照时, 则需要注意炭末沉着、斑点、红细胞、非特异性的 DAB 吸附等引起的判读误差。(2) 检测后 PD-L1 阴性试剂对照切片的评估: 如阴性试剂对照切片出现着色, 则该患者的 PD-L1 染色结果视为无效, 需分析原因, 并重新进行染色。观察切片中是否存在可能干扰 PD-L1 结果判读的任何非特异性染色, 并排除特异性染色。(3) PD-L1 染色切片判读流程: ①根据 HE 切片勾勒肿瘤细胞及肿瘤相关区域范围; ②根据不同克隆号 PD-L1 抗体在不同肿瘤中的判读标准来判读其在肿瘤细胞和(或)相关免疫细胞中的表达。需注意的是, 病理医师必须评估整张切片的所有肿瘤区域和(或)肿瘤相关区域, 而不是评估 PD-L1 表达的热点区域。

2. PD-L1 表达的评分内容: 具体评分内容请参照各 PD-L1 免疫组织化学检测试剂说明书进行。在 PD-L1 检测体系建立时, 依据各肿瘤的临床实验与患者疗效的相关数据, 在不同的肿瘤中, 建立了不尽相同的评分体系及临床阈值, 以反映 PD-L1 蛋白的表达水平与免疫治疗药物疗效的相关性。PD-L1 表达的评分以 PD-L1 抗体克隆号、检测的瘤种及拟选用的 PD-L1 免疫药物为依据, 可检测肿瘤细胞和(或)免疫细胞 PD-L1 的表达水平, 包括肿瘤细胞阳性评分、免疫细胞阳性评分和肿瘤细胞及免疫细胞联合阳性评分等。PD-L1 不同克隆号抗体在不同瘤种中的临床诊断阈值见表 3。(1) 肿瘤细胞阳性评分: 指在任意强度下, 部分或完全膜染色的活的肿瘤细胞占标本中所有活肿瘤细胞的百分比, 采用百分数来表示。肿瘤细胞质染色、肿瘤内间质及坏死区域不包含在评判范围内。肿瘤细胞阳性评分主要应用于 PD-L1 28-8 抗体在非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌及尿路上皮癌的结果判读; 还可用于 SP263 抗体在尿路上皮癌及非小细胞肺癌的结果判读, 其中 SP263 在非小细胞肺癌的结果判读中, 单纯的肿瘤基底侧着色不计入评分范围内, SP142 及 SP263 抗体在相应的临床实验中采用

TC (tumor cell) 缩写代表肿瘤细胞阳性评分; 肿瘤细胞阳性评分还可用于 PD-L1 22C3 抗体在非小细胞肺癌的结果判读, 在相应的临床试验中, 使用肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS) 名称代表肿瘤细胞阳性评分。(2) 免疫细胞 (immune cells, IC) 阳性评分: IC 包括淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞及粒细胞等。IC 染色可为细胞质或细胞膜染色, 细胞质染色常表现为深棕色点状或线状染色, 也可以呈现环周染色 (如巨噬细胞)。IC 判读方法为肿瘤区域内有任何强度 PD-L1 染色的免疫细胞所占肿瘤面积的百分比, 肿瘤面积包含肿瘤细胞、肿瘤内间质及肿瘤周围连续性相关间质, 不包含坏死区域; 血管内免疫细胞细胞可阳性染色, 但不计入 IC 评分范围。PD-L1 SP142 抗体在三阴性乳腺癌及尿路上皮癌中的判读结果用 IC 表示。(3) 肿瘤细胞及免疫细胞联合阳性评分: SP142 抗体在非小细胞肺癌的结果判读及 SP263 在尿路上皮癌的结果判读需联合 TC 及 IC, 其中 SP263 抗体在尿路上皮癌的结果判读中, 需通过肿瘤相关免疫细胞所占肿瘤面积的百分比 (immune cell present, ICP) 来确定 IC+; 这里的 IC+ 既包括淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞, 还包括浆细胞。ICP 的评分方法为肿瘤相关免疫细胞占肿瘤区域百分比, IC+ 评分方法为 PD-L1 阳性的肿瘤相关免疫细胞占所有肿瘤相关免疫细胞的比例。22C3 抗体在食管癌、头颈鳞癌、尿路上皮癌、宫颈癌、胃癌、胃食管交界癌及三阴性乳腺癌的结果判读中采用联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 来代表肿瘤细胞及免疫细胞联合阳性表达, CPS 是指阳性活肿瘤细胞 (任何强度的部分或完全膜染色) 及阳性淋巴细胞、巨噬细胞 (任何强度的细胞膜或细胞质染色) 占所有活肿瘤细胞的百分比, 结果采用 0~100 数值来表示 (当计算结果超过 100 时, 最终结果按照 100 来计算)。

3. PD-L1 免疫组织化学检测病理报告模板: PD-L1 免疫组织化学结果报告应包括患者基本信息、标本病理信息、检测试剂及检测系统、PD-L1 免疫组织化学检测质量控制信息、检测结果及必要的备注。PD-L1 免疫组织化学结果判读应根据每种检测方法的判读手册/指南进行。在报告的备注部分, 建议包括结果判读依据及适当注释检测结果的临床意义等信息。PD-L1 报告可使用结构化 (概要) 格式, 建议使用可检索格式。专家共识推荐的实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测报告模板

表 3 PD-L1 不同克隆号抗体在不同瘤种中的临床诊断阈值

检测试剂	对应药物	适用人群	肿瘤细胞判读标准	免疫细胞判读标准	临床试验阳性阈值
Dako 22C3	帕博利珠单抗	晚期或复发性非小细胞肺癌 ^a	TPS	无需评估	TPS≥1%
		转移性或不可切除的复发性 HNSCC ^{a,b}	CPS	CPS	CPS≥1
		复发性局部晚期或转移性胃或食管交界处腺癌 ^b	CPS	CPS	CPS≥1
		化疗中/后疾病进展的复发或转移性宫颈癌 ^b	CPS	CPS	CPS≥1
		顺铂类化疗不耐受的局部晚期或转移性尿路上皮癌 ^b	CPS	CPS	CPS≥10
		复发性的局部晚期或转移性食管鳞癌 ^b	CPS	CPS	CPS≥10
		局部复发性不可切除或转移性三阴性乳腺癌 ^b	CPS	CPS	CPS≥10
Dako28-8	纳武利尤单抗	晚期非小细胞肺癌 ^b	TPS	无需评估	TPS≥50%
		局部晚期或转移性非小细胞肺癌 ^b	肿瘤细胞	无需评估	肿瘤细胞≥1%
		非鳞非小细胞肺癌	肿瘤细胞	无需评估	肿瘤细胞≥1%、5%、10%
		头颈鳞状细胞癌	肿瘤细胞	无需评估	肿瘤细胞≥1%
Ventana SP142	阿替利珠单抗	尿路上皮癌	肿瘤细胞	无需评估	肿瘤细胞≥1%
		晚期三阴性乳腺癌 ^b	无需评估	IC	IC≥1%
		晚期非小细胞肺癌 ^b	TC	IC	TC≥50% 或 IC≥10%
Ventana SP263	替雷利珠单抗	晚期非小细胞肺癌	TC	IC	强阳性(TC3 或 IC3):TC≥50% 或 IC≥10%, 中等阳性(TC2 或 IC2):5%≤TC<50% 或 5%≤IC<10%, 弱阳性(TC1 或 IC1):1%≤TC<5% 或 1%≤IC<5%
		晚期尿路上皮癌 ^b	无需评估	IC	IC≥5%
		局部晚期或转移性尿路上皮癌 ^c	TC	IC+	TC≥25%; 或, ICP>1% 且 IC+≥25%; 或 ICP=1% 且 IC+=100%
		尿路上皮癌	TC	IC+	TC≥25%; 或 ICP>1% 且 IC+≥25%; 或 ICP=1% 且 IC+=100%
		拟接受度伐利尤单抗的成人同步放化疗后未进展的局部晚期非小细胞肺癌患者	TC	无需评估	TC≥1%
	帕博利珠单抗	晚期非小细胞肺癌	TC	无需评估	TC≥50%(一线) TC≥1%(二线)

注:^aNMPA 已批准 Dako PD-L1 22C3 免疫组织化学检测试剂盒作为帕博利珠单抗药物一线治疗表皮生长因子受体阴性及间变性淋巴瘤激酶阴性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌及食管鳞状细胞癌的伴随诊断;^b美国 FDA 已批准 PD-L1 免疫组织化学检测在该肿瘤的对适应证中作为免疫治疗药物的伴随诊断;^cNMPA 已批准 Ventana SP263 免疫组织化学检测作为替雷利珠单抗治疗含铂化疗失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌的伴随诊断;TPS:肿瘤比例评分;CPS:联合阳性评分;TC:肿瘤细胞;IC:免疫细胞

见表 4。

五、PD-L1 不同克隆号抗体检测结果及判读的一致性研究

目前临床研究使用的免疫组织化学抗体克隆主要有 5 种:22C3、28-8、SP263、SP142 和 73-10,分别在 Dako 和 Ventana 两个免疫组织化学平台上进行检测。一个标本进行多个抗体检测往往受到经济和本体的限制;因缺乏相关循证医学的证据,一种抗体检测结果不能对应所有的免疫治疗药物,因此,不同检测方法的一致性研究备受关注。

有关 PD-L1 不同克隆号抗体一致性研究主要集中在肺癌领域中,另外乳腺癌及尿路上皮癌领域也有报道^[26-32]。研究结果提示,22C3、28-8 和

SP263 在肿瘤细胞中检测 PD-L1 表达一致性较好,而 SP142 在肿瘤细胞中染色与 22C3、28-8 和 SP263 染色一致性较差。4 种抗体在肿瘤相关免疫细胞中的染色一致性均较差。不同克隆号 PD-L1 抗体与临床疗效的关系需要进一步临床研究。

另外,PD-L1 判读也存在较大挑战,尤其是 CPS 和 IC 判读。目前 PD-L1 判读一致性研究较少,主要集中在肺癌 TPS 判读^[33],其他判读一致性研究尚待进一步开展。

六、实验室自建检测(laboratory developed test, LDT)

LDT 是指不采用该药物临床试验开发及审批过程中的检测试剂,而采用实验室自建检测试剂进

表 4 PD-L1 免疫组织化学检测报告模板

一般信息:		
患者姓名:	患者 ID:	病理编号:
送检日期:	报告日期:	
病理信息:		
肿瘤原发部位:	肿瘤类型:	肿瘤组织取材部位:
标本类型: 活检标本[]/手术切除标本[]/细胞学蜡块标本[]/其他[]		
检测试剂: Dako 22C3 []/Dako 28-8 []/Ventana SP142 []/Ventana SP263 []/LDT []/其他[]		
检测平台: Dako Autostainer Link 48 []/Ventana BenchMark Ultra []		
质量控制:		
肿瘤细胞数量是否充足: 是[]/否[]		
对照切片结果:		
阴性对照: 成功[]/失败[]		
阳性对照: 成功[]/失败[]		
检测结果:		
[] 肿瘤比例评分 (TPS) (Dako 22C3)		
A. 肿瘤比例评分范围: [] TPS < 1%; [] TPS ≥ 1% 且 < 50%; [] TPS ≥ 50%; [] 无法评估		
B. 肿瘤比例评分 (TPS): _____ (可选)		
[] 联合阳性评分 (CPS) (Dako 22C3)		
A. 联合阳性评分范围: [] CPS < 1; [] CPS ≥ 1 且 < 10; [] CPS ≥ 10; [] 无法评估		
B. 联合阳性评分 (CPS): _____ (可选)		
[] 肿瘤细胞阳性评分结果判读 (Dako 28-8、Ventana SP142 及 SP263)		
A. 肿瘤细胞阳性结果范围: [] < 1%; [] ≥ 1% 且 < 5%; [] ≥ 5% 且 < 10%; [] ≥ 10% 且 < 25%; [] ≥ 25% 且 < 50%; [] ≥ 50%		
B. 肿瘤细胞阳性比例 (%TC): _____ (可选)		
[] 肿瘤相关免疫细胞比例染色结果判读 (IC) (Ventana SP142 及 SP263)		
A. 肿瘤相关免疫细胞比例染色结果范围: [] IC < 1%; [] IC ≥ 1% 且 < 5%; [] IC ≥ 5% 且 < 10%; [] IC ≥ 10% 且 < 50%; [] IC ≥ 50%		
B. PD-L1 阳性表达的肿瘤相关免疫细胞比例 (%IC): _____ (可选)		
[] 肿瘤相关免疫细胞所占肿瘤面积百分比 (ICP) 及 IC+ 染色结果判读 (Ventana SP263)		
A. ICP 及 IC+ 染色结果范围: [] ICP > 1% 且 IC+ < 25%; [] ICP > 1% 且 IC+ ≥ 25%; [] ICP = 1% 且 IC+ < 100%; [] ICP = 1% 且 IC+ = 100%; [] ICP < 1%		
B. ICP: _____ (可选)		
PD-L1 阳性表达的肿瘤相关免疫细胞比例 (%IC+): _____ (可选)		
最终结果: 阴性[]/阳性[]/其他[]		
注释:		

行检测。现阶段各种不同的 PD-L1 检测试剂盒及检测平台对病理科提出了挑战,国外有相应资质的实验室在法规及相应指南的约束下,为了满足临床需求,已经开展了 LDT,但由于国内缺乏相关的立法及实践经验,因此需谨慎开展 LDT 检测。

当实验室决定使用 LDT 代替监管机构批准的用于相同目的的免疫组织化学试剂盒时,实验室必须提供方法验证成功的证据,包括技术验证和使用相关参比标准品进行的间接临床验证(即监管机构用于相同目的的获批试剂盒)^[34]。加拿大 PD-L1 免疫组织化学检测指南中推荐间接临床验证的样本应至少包括随机选择的 50 例阳性病例和至少 50 例阴性病例^[21]。美国病理学家学会 (CAP) 推荐了与治疗相关标志物 LDT 的一般原则,建议至少检测 20 例阳性及 20 例阴性病例,尤其要包括在临床重

要阈值即 1% 和 50% 附近的病例^[35-36]。

七、PD-L1 检测的质量控制

检测实验室应在临床应用前建立及优化 PD-L1 检测规范化操作流程,并进行必要的性能验证,建立行之有效的质量控制系统。质量控制包括室内质控与室间质控。室内质控要求检测实验室均应设置阴、阳性对照,定期进行检测人员比对、培训及数据总结和分析。从事 PD-L1 检测的实验室技术人员和病理医师应定期接受培训和资质考核。实验室应定期回溯并分析 PD-L1 检测结果,阳性率保持相对稳定,并与国内外报道的研究结果差异无统计学意义。室间质控可以通过参加国内权威机构举办的室间质评活动来完成,也可通过与其他实验室(如已获资格认可的实验室、使用相同检测方法的实验室等)比对的方式确定检测结果的可信



度。检测实验室应定期参加 PD-L1 检测室间质评活动,每年至少 2 次。

实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识专家组成员(按单位名称汉语拼音字母排序):北京大学肿瘤医院(林冬梅);北京医院(刘东戈);福建医科大学附属福建省肿瘤医院(陈刚);复旦大学附属肿瘤医院(李媛、盛伟琪、杨文涛);国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤医院(薛丽燕);河北医科大学第四医院(刘月平);江苏省人民医院(张智弘);解放军总医院第一医学中心(石怀银);空军军医大学西京医院(王哲);上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院(韩昱晨);首都医科大学宣武医院(滕梁红);四川大学华西医院(蒋莉莉);苏州大学附属第一医院(郭凌川);浙江大学医学院附属第一医院(滕晓东);中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)(苏丹);郑州大学第一附属医院(李文才);中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院(吴焕文、武莎斐、肖雨);中山大学附属第一医院(韩安家);中山大学附属肿瘤医院(云径平)

免责声明 本文中公布的临床实践指南内容由专家组成员依据现有医学证据及临床实践经验共同讨论形成,以帮助相关人员进行实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测。其中的内容可能不够全面或不够充分。医学知识发展迅速,在本指南产生到发表期间均可能出现新的证据,而这些可能并没有体现在本指南中。另外,因检测流程复杂、实验室条件差异以及患者之间存在个体差异等影响检测决策或结果,因此,本指南中内容的采用应结合检测条件、政策许可以及专业人员的专业知识独立判断。对本指南内容的使用是自愿的。专家组成员明确否认对文中所提及的任何产品具有商业性目的。专家组对因使用本指南内容而造成的或与之相关的任何人身伤害或财产损失,或任何错误或遗漏不承担责任

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Carretero-González A, Lora D, Ghanem I, et al. Analysis of response rate with ANTI PD1/PD-L1 monoclonal antibodies in advanced solid tumors: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(9): 8706-8715. DOI: 10.18632/oncotarget.24283.
- [2] Walk EE, Yohe SL, Beckman A, et al. The cancer immunotherapy biomarker testing landscape[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(6): 706-724. DOI: 10.5858/arpa.2018-0584-CP.
- [3] Duffy MJ, Crown J. Biomarkers for predicting response to immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in cancer patients[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(10): 1228-1238. DOI: 10.1373/clinchem.2019.303644.
- [4] 中华医学会病理学分会泌尿与男性生殖系统疾病病理专家组. 膀胱浸润性尿路上皮癌 PD-L1(SP263)免疫组织化学检测病理专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(11): 1102-1107. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200316-00206.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, PD-L 检测共识专家组. 非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(9): 733-740. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.10143.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会肺

瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 中国非小细胞肺癌 PD-L1 表达检测临床病理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(7): 513-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00202.

- [7] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [8] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [9] Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(3): 462-473. DOI: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- [10] Gong J, Chehrazhi-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):8. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z.
- [11] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(4): 323-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201220-00945.
- [12] US Food and Drug Administration. In vitro diagnostics—companion diagnostics[EB/OL]. (2019-04-07) [2021-05-05]. <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/07297.htm>.
- [13] Scheerens H, Malong A, Bassett K, et al. Current status of companion and complementary diagnostics: strategic considerations for development and launch[J]. *Clin Transl Sci*, 2017, 10(2):84-92. DOI: 10.1111/cts.12455.
- [14] 《免疫组织化学检测技术共识》编写组. 免疫组织化学检测技术共识[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(2):87-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.002.
- [15] Rehman JA, Han G, Carvajal-Hausdorf DE, et al. Quantitative and pathologist-read comparison of the heterogeneity of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(3):340-349. DOI: 10.1038/modpathol.2016.186.
- [16] Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, et al. Can PD-L1 expression evaluated by biopsy sample accurately reflect its expression in the whole tumour in gastric cancer? [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 278-280. DOI: 10.1038/s41416-019-0515-5.
- [17] Thunnissen E, Kerr KM, Dafni U, et al. Programmed death-ligand 1 expression influenced by tissue sample size. Scoring based on tissue microarrays' and cross-validation with resections, in patients with stage I-III, non-small cell lung carcinoma of the European Thoracic Oncology Platform Lungscape cohort[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(5): 792-801. DOI: 10.1038/s41379-019-0383-9.
- [18] Stovgaard ES, Bokharaey M, List-Jensen K, et al. PD-L1 diagnostics in the neoadjuvant setting: implications of intratumoral heterogeneity of PD-L1 expression in triple negative breast cancer for assessment in small biopsies [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181(3):553-560. DOI: 10.1007/s10549-020-05655-w.
- [19] Ye M, Huang D, Zhang Q, et al. Heterogeneous programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer:



- comparison of tissue microarrays and whole sections[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 186. DOI: 10.1186/s12935-020-01273-0.
- [20] Bigras G, Mairs S, Swanson PE, et al. Small Biopsies misclassify up to 35% of PD-L1 assessments in advanced lung non-small cell lung carcinomas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(10): 701-708. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000698.
- [21] Cheung CC, Barnes P, Bigras G, et al. Fit-For-Purpose PD-L1 biomarker testing for patient selection in immuno-oncology: guidelines for clinical laboratories from the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP) [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(10): 699-714. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000800.
- [22] Dill EA, Gru AA, Atkins KA, et al. PD-L1 Expression and intratumoral heterogeneity across breast cancer subtypes and stages: an assessment of 245 primary and 40 metastatic tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(3): 334-342. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000780.
- [23] Li M, Li A, Zhou S, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression in primary tumors and paired lymph node metastases of triple negative breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):4. DOI: 10.1186/s12885-017-3916-y.
- [24] Wang HB, Yao H, Li CS, et al. Rise of PD-L1 expression during metastasis of colorectal cancer: Implications for immunotherapy[J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(10):574-581. DOI: 10.1111/1751-2980.12538.
- [25] Rojkó L, Reiniger L, Téglási V, et al. Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(7):1219-1226. DOI: 10.1007/s00432-018-2642-4.
- [26] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208-222. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228.
- [27] Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint phase 2 project[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1302-1311. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.013.
- [28] Fujimoto D, Sato Y, Uehara K, et al. Predictive performance of four programmed cell death ligand 1 assay systems on nivolumab response in previously treated patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(3): 377-386. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.123.
- [29] Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, et al. Performance of the food and drug administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106: 234-243. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.007.
- [30] Zajac M, Scott M, Ratcliffe M, et al. Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1):99. DOI:10.1186/s13000-019-0873-6.
- [31] Noske A, Ammann JU, Wagner DC, et al. A multicentre analytical comparison study of inter-reader and inter-assay agreement of four programmed death-ligand 1 immunohistochemistry assays for scoring in triple-negative breast cancer[J]. *Histopathology*, 2021, 78(4):567-577. DOI: 10.1111/his.14254.
- [32] Wang Z, Ying J, Xu J, et al. Safety, Antitumor activity, and pharmacokinetics of toripalimab, a programmed cell death 1 inhibitor, in patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10):e2013770. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13770.
- [33] Yuan P, Guo C, Li L, et al. The reproducibility of histopathologic assessments of programmed cell death ligand-1 using companion diagnostics in non-small-cell lung cancer[J]. *JTO CRR*, 2021 2(2):100102. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100102.
- [34] Büttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: a review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3867-3876. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7642.
- [35] Vance GH. College of american pathologists proposal for the oversight of laboratory-developed tests[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(11):1432-1435. DOI: 10.5858/arpa.2011-0304-SA.
- [36] Nichols JH. Verification of method performance for clinical laboratories[J]. *Adv Clin Chem*, 2009, 47:121-137. DOI: 10.1016/s0065-2423(09)47005-7.

