

PD-L1 在非小细胞肺癌中表达的检测方法

钟国方(综述),袁霞(审校)* (广东省惠州市中心人民医院肿瘤内科,广东惠州 516000)

摘要: 免疫检查点抑制剂(ICI)通过阻断程序性死亡受体-1(PD-1)及其配体(PD-L1),已成为非小细胞肺癌(NSCLC)的新型治疗策略,为晚期 NSCLC 的治疗带来了新希望。肿瘤细胞 PD-L1 表达可预测肺癌患者对 ICI 反应性,PD-L1 已成为预测免疫治疗效果的生物标志物。本文拟综述 NSCLC 中 PD-L1 表达的检测方法。

关键词: 非小细胞肺癌;程序性死亡配体-1;免疫检查点抑制剂

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)02-0239-07

Detection methods of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer

ZHONG Guo-fang, YUAN Xia* (Department of Oncology, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516000, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors have become a new treatment strategy for non-small cell lung cancer (NSCLC) by blocking programmed death receptor-1 (PD-1) and its ligand PD-L1, which opens new expectation on advanced NSCLC. PD-L1 expression of tumor cells can predict the response of ICIs in lung cancer patients and serve as a biomarker for predicting the efficacy of immunotherapy. This article aims to review the detection methods of PD-L1 expression in NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; programmed death-ligand 1; immune checkpoint inhibitor

肺癌是全球发病率和致死率最高的恶性肿瘤。2018 年全球肿瘤统计分析报告显示,全球肺癌的男女发病率分别为:年龄标化率(age standardized rate, ASR)1.5/10 万和 14.6/10 万;病死率为 ASR 27.1/10 万和 11.2/10 万^[1]。按病理组织学分类,肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)两大类,其中 NSCLC 作为最常见的肺癌组织学类型,占有肺癌的 85%,其 5 a 生存率仅为 16%^[2]。免疫治疗,特别是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)自问世以来,已在多个肿瘤包括肺癌在内的治疗领域取得了突破性的进展,相继批准以程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)为靶点的 ICIs 用于肺癌治疗,免疫治疗为晚期 NSCLC 的治疗带来了新希望。因此,筛选合适人群以期在免疫治疗中获得更好的疗效尤为重要。现今,越来越多的研究证实,肿瘤细胞上 PD-L1 的表达可预测肺癌患者对 ICIs 的反应性,PD-L1 已作

为免疫治疗的预测生物标志物。因此,本文旨在对 NSCLC 患者 PD-L1 表达的相关检测进行综述。

1 PD-L1 的表达与检测方法

PD-L1 是属于 B7 配体家族的 1 型跨膜蛋白(B7H1),可在造血细胞(树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T 细胞和 B 淋巴细胞)和非造血细胞(包括内皮细胞、上皮细胞和肿瘤细胞)上表达。肿瘤细胞上 PD-L1 的表达通过与调节性 T 细胞受体 PD-1 结合抑制 T 细胞炎性活动,促进免疫系统对肿瘤的抑制和自我耐受。在 B7 家族的配体中,PD-L1 是 NSCLC 的主要膜抑制配体,也是目前研究最多的配体^[3]。

PD-L1 表达的检测对 PD-1/PD-L1 抑制剂的应用有重要价值。PD-L1 的检测是基于细胞蛋白水平的检测,因此临床试验中以免疫组织化学(IHC)方法为主。免疫组织化学是检测蛋白表达的经典手法,通过抗体着色后由病理医师镜下观察着色深浅和阳性细胞比例。在诊断病理学中,重要的是用一个有效 IHC 计数,它能可靠地检测 PD-L1 阳性病例。

2 PD-L1 的临床意义

用 PD-L1/PD-1 抗体进行的免疫治疗在晚期 NSCLC 患者中显示出令人鼓舞的结果。KEYNOTE-

基金项目: 惠州市科技计划项目(No.2016C0405020)

收稿日期: 2020-06-15; 修订日期: 2020-09-21

作者简介: 钟国方(1996-),男,在读硕士研究生

通信作者: 袁霞,女,博士,主任医师, E-mail: yuanxia71@ hot-mail.com

001 的研究结果发现^[4],晚期初治 NSCLC 患者应用帕博利珠单抗治疗的 5 a 总体生存(overall survival, OS)率为 23.2%,中位 OS 为 22.3 个月,而对于初治 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者从帕博利珠单抗中获益最大,特别是 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS) $\geq 50\%$ 的患者 5 a 的 OS 率为 29.6%,中位 OS 为 35.4 个月。对 KEYNOTE024 研究结果显示帕博利珠单抗在 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的驱动基因阴性晚期 NSCLC 人群中,与标准的含铂化疗相比,使用帕博利珠单抗的患者其 OS 得到了显著的改善,中位 OS 为 26.3 个月,而化疗组中位 OS 为 14.2 个月($Hr=0.65$, 95% CI: 0.50~0.86, $P=0.001$), 3 a 的 OS 率,两组分别为 43.7% 和 24.9%^[5]。基于 KEYNOTE-024 研究,2016 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准帕博利珠单抗用于 PD-L1 $\geq 50\%$ 的驱动基因阴性晚期 NSCLC 的一线治疗。在此研究基础之上,KEYNOTE-042 研究进一步探索了在 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 、 $\geq 20\%$ 和 $\geq 1\%$ 的 NSCLC 患者帕博利珠单抗单药一线治疗的效果,结果提示对所有评估 PD-L1 TPS 状态(TPS $\geq 50\%$ 、 $\geq 20\%$ 和 $\geq 1\%$)且无 EGFR/ALK 改变的未经治疗的局部进展或转移性 NSCLC 的中国患者而言,帕博利珠单抗较含铂方案化疗可以明显改善 OS,其中 PD-L1 $\geq 50\%$ 人群的疗效最为显著^[6]。基于 KEYNOTE-042 的研究结果,2019 年 FDA 和中国国家药品监督管理局(NMPA)批准了帕博利珠单抗作为单一疗法,用于一线治疗 PD-L1 $\geq 1\%$ 、人表

皮生长因子受体 EGFR/ALK 阴性晚期 NSCLC 患者。

IMpower 110 研究是一项 3 期、开放标签的随机对照研究,比较阿特珠单抗单药对比铂类(顺铂或卡铂)联合培美曲塞或吉西他滨用于治疗经 PD-L1 筛选的初治 IV 期 NSCLC 患者,其中期 OS 分析结果显示,对于高表达的 TC3/IC3(PD-L1 $\geq 50\%$)患者,阿特珠单抗单药一线治疗较标准化疗有显著的 OS 获益^[7]。除了在一线单药上的相关研究,在联合化疗及二线治疗上也取得了进展。

3 PD-L1 检测试剂与平台

PD-L1 表达检测目前主要是 2 家公司的 4 种检测技术:美国安捷伦公司(Agilent)的 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 和 Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx;瑞士罗氏公司(Roche)的 VENTANA PD-L1 (SP142) Assay 和 VENTANA PD-L1(SP263) Assay(表 1)。

3.1 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

Dako 22C3 pharmDx 是首个获得监管部门批准的 PD-L1 IHC 试剂盒之一,也是迄今为止唯一一个获得美国食品和药物管理局(FDA)监管地位的“伴随”诊断试剂盒,用于治疗经治和初治的晚期 NSCLC 患者。用小鼠单抗 22C3,在 Dako Autostainer Link 48 染色平台上检测来评价福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织中的肿瘤细胞,至少需要 100 个肿瘤细胞,当观察到肿瘤细胞的膜染色(部分或完全) $\geq 1\%$ 时,定义为 PD-L1 表达阳性。

表 1 NSCLC PD-L1 IHC 检测抗体及平台的比较

克隆抗体	检测平台	免疫检查点抑制剂	检测对象	临界值
22C3	Dako (AutostainerLink 48)	帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)(PD-1)	肿瘤细胞	TC $\geq 1\%$ (TC ≥ 100 个)
28-8	Dako (AutostainerLink 48)	纳武单抗 (Nivolumab)(PD-1)	肿瘤细胞	TC $\geq 1\%$ (TC ≥ 100 个)
SP142	Ventana (BenchMarkULTRA)	阿特珠单抗 (Atezolizumab)(PD-L1)	肿瘤细胞,免疫细胞	TC3/IC3 PD-L1 $\geq 50\%$ TC2/IC2 PD-L1(5%~49%) TC1/IC1 PD-L1(1%~4%) TC0/IC0 PD-L1 <1% (TC ≥ 50 个,伴有相关基质)
SP263	Ventana (BenchMarkULTRA)	德瓦鲁单抗 (Durvalumab)(PD-L1)	肿瘤细胞	TC $\geq 25\%$ (TC ≥ 100 个)

IC: immune cell; TC: tumor cell; NSCLC: non-small cell lung cancer; PD-1: programmed cell death receptor-1; PD-L1: programmed cell death ligand-1; IHC: immunohistochemistry

3.2 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

Dako 28-8 pharmDx 是一种定性的 PD-L1 免疫组化检测抗体,作为一种“补充”诊断试验获得美国 FDA 的批准。用兔单抗 28-8 在 Dako Autostainer Link 48 染色平台上检测来评价 FFPE 组织样本中的肿瘤细胞,至少需要 100 个肿瘤细胞来定位 PD-L1,并且阳性定义为 TPS $\geq 1\%$ 。

3.3 PD-L1 IHC SP142 Assay

Ventana SP142 Assay 使用与蛋白的细胞内结构域结合的兔单克隆抗体,其已被美国 FDA 批准为治疗在含铂化疗期间或之后进展的转移性 NSCLC 患者以及晚期尿路上皮癌患者使用阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗的“补充”诊断工具。用 SP142 在 VENTANA BenchMark ULTRA 染色平台同时评估 PD-L1 在肿瘤细胞(NSCLC, $\geq 50\%$ 的肿瘤细胞染色,任何强度)和肿瘤浸润免疫细胞(NSCLC $\geq 10\%$ 免疫细胞染色和尿路上皮癌 $\geq 5\%$ 免疫细胞染色为阳性)的表达,FFPE 样品中的评估至少需要 50 个肿瘤细胞。肿瘤细胞评分不需要与肿瘤相关的基质,但对肿瘤浸润免疫细胞(IC)评分是必不可少的。

3.4 PD-L1 IHC SP263 Assay

PD-L1 SP263 Assay 是兔单克隆抗体,可与跨膜糖蛋白结合。用 Ventana SP263 在 VENTANA BenchMark ULTRA 染色平台来评估 FFPE 中 PD-L1 的表达组织,用于鉴定最有可能受益于德瓦鲁单抗 (durvalumab) 的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。对于德瓦鲁单抗治疗,当在至少 25% 的肿瘤细胞中观察到任何强度的质膜蛋白染色时,认为 PD-L1 细胞呈阳性。确定 TPS 至少需要 100 个肿瘤细胞。

4 PD-L1 表达检测的实践

4.1 检测抗体的选择

PD-L1 表达时存在两个问题:首先,同一抗体克隆在不同肿瘤中显示出不同的染色能力,而不同抗体克隆在同一肿瘤中,尤其是在免疫/基质细胞中显示出不同的染色能力(表 2);第二,不同抗体检测平台及结果临界值设定不一致^[8]。Hirsch 等^[9]旨在提供有关临床试验中使用的四种 PD-L1 IHC 检测抗体的分析和临床可比性的信息。通过四种 PD-L1 IHC 抗体(22C3、28-8、SP142 和 SP263)对 39 例 NSCLC 肿瘤进行了染色。3 位专家进行了独立评估,分析比较表明,当使用 22C3、28-8 和 SP263 抗体时,PD-L1 染色的肿瘤细胞的百分比是可比的,而 SP142 显示总体上染色的肿瘤细胞较少。所有的抗体都证明了可对免疫细胞染色,但是比肿瘤细胞染色具有更大的变异性。通过比较抗体和临界值,研究表明,尽管在三种抗体中 PD-L1 表达的分析性能相似,但互换抗体和临界值将导致某些患者的 PD-L1 状态“分类错误”。Chan 等^[10]使用 4 种 PD-L1 IHC 检测抗体(即 22C3、28-8、SP142 和 SP263)评估了 713 个连续的 NSCLC 中 PD-L1 的表达。在这 4 种抗体中,22C3、28-8 和 SP263 的肿瘤细胞评分高度一致,当临界值设为 $\geq 50\%$ 时,一致性 $> 97\%$ 。

美国的一项研究中,使用 28-8 和 22C3 抗体对 1930 例患者(包括 412 例确诊为肺癌)进行了 PD-L1 IHC 检测,结果显示,PD-L1 IHC 28-8 和 22C3 在所有样本中以及在经确诊为肺癌诊断的样本中均显示出强相关性,所有样本整体一致性(OPA)达到 97%~98%^[11]。

表 2 NSCLC 中 PD-L1 表达 IHC 检测不同抗体比较

研究	样本数	单克隆抗体	结果
HIRSCH et al. J Thorac Oncol, 2017	39	22C3、28-8、SP142、SP263	22C3、28-8 和 SP263 对 TC 染色相似,SP142 染色较差,IC 染色差异大
CHAN et al. Mod Pathol, 2018	713	22C3、28-8、SP142、SP263	22C3、28-8 和 SP263 肿瘤细胞评分高度一致
BATENCHUK et al. J Clin Pathol, 2018	1 930	22C3、28-8	28-8 和 22C3 的一致性良好
FUJIMOTO et al. Anticancer Res, 2018	100	22C3、SP263	SP263 可代替 22C3 用于 PD-L1 检测
MUNARI et al. Am J Surg Pathol, 2018	198	22C3、SP263	考虑临界值时,22C3 和 SP263 在 NSCLC 中是不可互换的
XU et al. Sci Rep, 2017	135	22C3、SP142	与 SP142 相比,22C3 会低估 TC 和 IC 中 PD-L1 的表达,两者不能互换

IC: immune cell; TC: tumor cell; NSCLC: non-small cell lung cancer; PD-1: programmed cell death receptor-1; PD-L1: programmed cell death ligand-1; IHC: immunohistochemistry

Fujimoto 等^[12]使用 22C3 和 SP263 抗体在不同临界值 ($\geq 50\%$ 和 $\geq 1\%$) 下对 NSCLC 标本进行 PD-L1 IHC 检测, 结果表明 22C3 和 SP263 数据之间的总体一致性为 $80\% \sim 99\%$, 这两种抗体可互换选择使用。但 Munari 等^[13]却得出相反的结论, 当临界值设为 50% 时, 两位病理学家将 SP263 阳性的病例中大约一半定义为 22C3 阴性, 因此认为 PD-L1 检测 22C3 和 SP263 在 NSCLC 中是不可互换的。Xu 等^[14]探究 SP142 和 22C3 抗体是否可以互换, 用 22C3 和 SP142 抗体检测了 135 个肿瘤样品的组织学切片。与 SP142 相比, 22C3 通常会低估肿瘤细胞和免疫细胞中 PD-L1 的表达, 因此两种抗体不能互换。

4.2 检测样本的选择

在临床上, 部分晚期非小细胞肺癌患者诊断的唯一材料来源是细胞学, 因此, 对不同组织类别 PD-L1 IHC 表达情况值得进一步研究(表 3)。Wang 等^[15]比较了细胞学、小活检、手术标本细胞块 PD-L1 IHC 分析的可行性。结果表明, 当 $TPS \geq 50\%$ 用作终点时, PD-L1 IHC 在细胞学细胞块中表现良好, 在 42% 的细胞学细胞块中观察到, 而小活检样本为 36% ($P=0.04$) 和手术切除样本 29% ($P=0.001$)。Torous 等^[16]测试了 232 例患者肿瘤标本(细胞学和手术病理标本)的 PD-L1 表达。在细胞学和手术病理学组之间未观察到 PD-L1 肿瘤比例评分(TPS)的显著差异, 两个患者队列中约 35% 的肿瘤显示 $TPS \geq 50\%$ 。虽然数量很少, 但接受细胞学和手术病理学检查的 PD-L1 $TPS \geq 50\%$ 的患者接受了派姆单抗的治疗显示出相似的反应和疾病控制率。在活检样本和手术样本的比较上, Kim 等^[17]使用 3 种 PD-L1 IHC 检测(22C3、SP142 和 SP263)对 46 名 NSCLC 小活检样本和手术样本进行 PD-L1 检测。PD-L1 IHC 分析结果的临界值分别为 1% 、 5% 、 10% 和 50% 。以手术标本的 PD-L1 IHC 结果为参考值, 22C3、SP142 和 SP263 PD-L1 检测的符合率分别为 $73\% \sim 96\%$ 、 $65\% \sim 80\%$ 和 $72\% \sim 91\%$, 证实使用小型活检样本是可靠的。Smith 等^[18]为研究支气管内超声引导下经支气管针吸(EBUS-TBNA)标本对评估 PD-L1 状态的适用性。对比发现用于诊断和分期 NSCLC 的大多数 EBUS-TBNA 样品中是可行的, 其结果与组织学样本的比较显示中等一致, 没有假阴性结果。

虽然细胞学标本已在多数研究中证实与活检和手术标本在 PD-L1 表达的检测上一致性良好, 但多数类型的检测标本的要求是 ≥ 100 个肿瘤细胞。

Hernandez 等^[19]应用 22C3 抗体对 52 个经手术病理证实的 PD-L1 IHC 细胞学标本进行染色, 比较肿瘤细胞数 <100 和 ≥ 100 细胞的标本 PD-L1 表达情况。以肿瘤细胞染色百分率 ($<1\%$, $1\% \sim 49\%$, $\geq 50\%$) 对 PD-L1 IHC 进行评分, 并与对照组进行比较。结果表明, 肿瘤细胞 ≥ 100 的细胞学标本与手术标本的 kappa 值基本一致, 而肿瘤细胞 <100 的细胞学标本与手术标本的 kappa 值轻微一致。

对于 NSCLC 晚期患者, 当临床上无法获取原发病灶的标本时, 远处转移病灶 PD-L1 的表达情况值得进一步研究探讨。Sakakibara 等^[20]报道了 NSCLC 患者 PD-L1 IHC 在原发肿瘤和淋巴结转移之间的良好一致性 ($r=0.93$, $P=0.02$), 但是, 该研究样本较小 ($n=5$), 在他们的研究中使用了非临床使用的抗体(兔单克隆抗体 EPR1161)。Wan 等^[21]评估了 NSCLC 中来自不同远处转移部位(大脑、骨骼、远端淋巴结、浆膜和胸外实体器官和皮肤/软组织)的 PD-L1 表达, 对 580 份 NSCLC 远处转移标本进行研究, 其中包括来自两个不同转移部位的 35 对配对标本。结果表明, PD-L1 TPS 评分在不同的转移部位相似, 任何活检部位都将为指导临床治疗提供必要的信息。在临床上, 从原发性肿瘤和任何其他转移性组织中获得足够的标本进行 PD-L1 IHC 检测是相对困难的, 因此需要多中心、更大样本量的研究可能会阐明肿瘤间异质性问题。

PD-L1 的表达具有动态变化的特点, 随时间和治疗应答而波动、上调或下调, 并且关于存档标本与新鲜标本的价值也是争论的焦点。Takeda 等^[22]对比了存档标本与新鲜标本之间 PD-L1 表达的差异性。与近期标本相比, 存档标本中 PD-L1 的表达量明显降低, 使用包埋时间 4 年以上的石蜡块无表达病例的比例明显增加。然而, KEYNOTE-010 试验表明, 与使用多西紫杉醇相比, 帕博利珠单抗(pembrolizumab)与多西他赛相比均具有益处, 而无论是否使用存档或新鲜肿瘤标本评估 PD-L1 的表达(HR 分别为 0.81 和 0.86)^[23]。同样, 在使用阿特珠单抗(atezolizumab)的 FIR 研究中, 在所有 PD-L1 表达临界值中, 在配对的存档和新鲜肿瘤样本之间观察到 PD-L1 表达高度一致, NSCLC 肿瘤组织中 PD-L1 表达的患者内异质性相对较低, 这意味着新鲜或存档标本可以通过 IHC 可靠地评估 PD-L1 的状态^[24]。

4.3 PD-L1 IHC 检测平台的选择

由于 Dako 和 Ventana IHC 平台并非在所有实验

室都可用,而且由于标准化、即用的 PD-L1 检测成本高,且 NSCLC 样本体积小,无法对每种特定药物使用不同的检测,因此越来越多的病理学家实施了 PD-L1 实验室开发的检测(表 4)。这些试验更经常使用浓缩抗体(主要是 22C3、28-8、E1L3N 和 QR1),很少使用从 PD-L1 分析中提取的预稀释抗体用于非专用平台^[25]。

Skov 等^[26]在 Dako ASL48 和 Dako Omnis 平台上,用 22C3 抗体评估了 NSCLC 细胞学和组织学 144 个标本,结果表明,在 ASL48 和 Dako Omnis 平台上运行的 22C3 抗体的 PD-L1 评分高度吻合,无论是应用于组织学还是细胞学细胞块,总体一致性 OPA 为 99%,阳性一致性 PPA 和阴性一致性 NPA 为 95%。Koppel 等^[27]在多种组织学(肺癌、黑色素瘤、头颈癌)上运用 28-8 抗体在 4 个 IHC 平台(Dako ASL48, Dako Omnis, Leica Bond-III 和 Ventana BenchMark ULTRA)

上对 PD-L1 表达水平分析进行了比较。所有肿瘤类型(肺癌、黑色素瘤、头颈癌)和所有染色方案的平均总体一致性好(>0.85)。Ilie 等^[28]使用 22C3 抗体浓缩物在 3 种主要的市售自动染色剂 Dako ASL48, BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Inc.) 和 Bond-III (Leica Biosystems) 中评估了 PD-L1 的表达。与 Dako ASL48 平台上的 22C3 pharmDx 试剂盒相比,使用 Dako ASL48 和 VENTANA BenchMark ULTRA 平台上的 22C3 抗体浓缩物在 TPS 评分之间观察到的 TPS 一致率几乎 100%。Savic 等^[29]旨在对 Benchmark Ultra (VBMU) 和 Leica Bond (LBO) 免疫染色剂上的 22C3 抗 PD-L1 抗体进行交叉验证。使用 Dako ASL48 平台上的 22C3 pharmDx 检测结果作为参考,结果表明,ASL48 的 22C3 pharmDx 和 LBO 的 22C3 的一致性很好。

表 3 NSCLC 中 PD-L1 表达 IHC 检测不同样本比较

研究	样本数	样本	结果
WANG et al. Ann Oncol, 2018	1 419	细胞学、穿刺活检、手术切除标本	当 TPS ≥ 50% 作终点时, PD-L1 IHC 在细胞学细胞块中表现更好
TOROUS et al. J Am Soc Cytopathol, 2018	232	细胞学、手术切除标本	在细胞学和手术切除标本之间 PD-L1 肿瘤比例评分(TPS)的无显著差异
KIM et al. Medicine (Baltimore), 2019	46	小活检标本、手术切除样本	对 NSCLC 患者使用 3 种(22C3、SP142 和 SP263)商用进行 PD-L1 IHC 检测,使用小型活检样本是可靠的
SMITH et al. J Bronchology Interv Pulmonol, 2020	120	超声引导下经支气管针吸标本、组织学	EBUS 结果与组织学样本的比较显示适度一致
HERNANDEZ et al. Am J Clin Pathol, 2019	52	细胞学、手术切除标本	细胞学细胞块可用于 PD-L1 IHC 检测,肿瘤细胞 ≥ 100 的细胞学标本与手术标本的一致性更高

TPS: tumor proportion score; PD-L1: programmed cell death ligand-1; IHC: immunohistochemistry

表 4 NSCLC 中 PD-L1 表达 IHC 检测不同平台比较

研究	样本数	平台	结果
SKOV. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2019	144	22C3 On Dako ASL48 and Dako Omnis	22C3 在 ASL48 和 Dako Omnis 平台之间的 PD-L1 评分高度吻合
KOPPEL et al. Modern pathology, Inc, 2018	90	28-8 On Dako ASL48, Dako Omnis, Leica Bond-III and Ventana BenchMark ULTRA	多种肿瘤类型和染色方案的平均总体一致性好
ILIE et al. PLoS One, 2017	120	22C3 On Dako ASL48, BenchMark ULTRA and Bond-III	使用 Dako ASL48 和 BenchMark ULTRA 平台上的 22C3 抗体浓缩物与标准的 22C3 pharmDx 试剂盒相比一致性很高
SAVIC et al. Virchows Archiv, 2019	23	22C3 On Dako ASL48, Benchmark Ultra (VBMU) and Leica Bond (LBO)	ASL48 的 22C3 pharmDx 和 LBO 的 22C3 的一致性很好

PD-L1: programmed cell death ligand-1; IHC: immunohistochemistry

5 结语

免疫疗法已经在 NSCLC 治疗领域确立了坚实的立足点,通过 IHC 分析检测到的 PD-L1 表达已成为探索抗 PD-1 / PD-L1 免疫疗法反应的主要预测生物标志物。PD-L1 检测方法、抗体的选择和检测样本的要求等研究对优化 PD-L1 在临床工作中的检测显得至关重要。当前国内外推出的免疫检查点抑制剂相关药物的临床试验日益增多,部分药物已被批准 NSCLC 一线治疗,但确定哪些患者将从这些药物中获得最大收益仍然是一个需要继续探讨的问题。其他检测 PD-L1 表达的方法,例如检测 mRNA 表达以及其他免疫检查点相关的方法检测 PD-L1 表达,可能有助于更深入地了解 PD-L1 生物标志物。将来,可在其他信息(例如其他免疫检查点或突变负荷 TMB)的背景下评估 PD-L1 蛋白的表达,以更准确地指导免疫疗法的临床应用。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ROSELL R, KARACHALIOU N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1354-1356.
- [3] TEIXIDO C, VILARINO N, REYES R, et al. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2018, 10: 493.
- [4] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(28): 2518-2527.
- [5] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7): 537-546.
- [6] MOKTSK, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [7] SPIGEL D, DE MARINIS F, GIACCONE G, et al. LBA78-IM-power110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC[J]. Annals of Oncology, 2019, 30: v915.
- [8] MA J, LI J, QIAN M, et al. PD-L1 expression and the prognostic significance in gastric cancer: a retrospective comparison of three PD-L1 antibody clones (SP142, 28-8 and E1L3N)[J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1): 91.
- [9] HIRSCH F R, 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.
- [10] CHAN A, TONG J, KWANJSH, et al. Assessment of programmed cell death ligand-1 expression by 4 diagnostic assays and its clinicopathological correlation in a large cohort of surgical resected non-small cell lung carcinoma[J]. Mod Pathol, 2018, 31(9): 1381-1390.
- [11] BATENCHUK C, ALBITAR M, ZERBA K, et al. A real-world, comparative study of FDA-approved diagnostic assays PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 in lung cancer and other malignancies[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(12): 1078-1083.
- [12] FUJIMOTO D, YAMASHITA D, FUKUOKA J, et al. Comparison of PD-L1 assays in non-small cell lung cancer: 22C3 pharmdx and SP263[J]. Anticancer Res, 2018, 38(12): 6891-6895.
- [13] MUNARI E, ROSSI G, ZAMBONI G, et al. PD-L1 Assays 22C3 and SP263 are not interchangeable in non-small cell lung cancer when considering clinically relevant cutoffs: An interclone evaluation by differently trained pathologists [J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(10): 1384-1389.
- [14] XU H, LIN G, HUANG C, et al. Assessment of concordance between 22C3 and SP142 immunohistochemistry assays regarding PD-L1 expression in non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16956.
- [15] WANG H, AGULNIK J, KASYMJANOVA G, et al. Cytology cell blocks are suitable for immunohistochemical testing for PD-L1 in lung cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29(6): 1417-1422.
- [16] TOROUS V F, RANGACHARI D, GALLANT B P, et al. PD-L1 testing using the clone 22C3 pharmDx kit for selection of patients with non-small cell lung cancer to receive immune checkpoint inhibitor therapy: are cytology cell blocks a viable option? [J]. J Am Soc Cytopathol, 2018, 7(3): 133-141.
- [17] KIM I, KIM A, LEE C H, et al. Reliability of PD-L1 assays using small tissue samples compared with surgical specimens [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(14): e14972.
- [18] SMITH A, WANG H, ZERBO A, et al. Programmed death ligand 1 testing of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples acquired for the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer[J]. J Bronchology

- Interv Pulmonol, 2020, 27(1): 50-57.
- [19] HERNANDEZ A, BRANDLER T C, ZHOU F, et al. Assessment of programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemical expression on cytology specimens in non-small cell lung carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 2019, 151(4): 403-415.
- [20] SAKAKIBARA R, INAMURA K, TAMBO Y, et al. EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PD-L1 expression in lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(5): 527-534.
- [21] WANG H, AGULNIK J, KASYMJANOVA G, et al. The metastatic site does not influence PD-L1 expression in advanced non-small cell lung carcinoma[J]. Lung Cancer, 2019, (132): 36-38.
- [22] TAKEDA M, KASAI T, NAITO M, et al. Programmed death-ligand 1 expression with clone 22C3 in non-small cell lung cancer: A single institution experience[J]. Clin Med Insights, 2019, (13): 1314.
- [23] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [24] SPIGEL D R, CHAFT J E, GETTINGER S, et al. FIR: Efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-Label study of atezolizumab in PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11): 1733-1742.
- [25] LANTUEJOL S, DAMOTTE D, HOFMAN V, et al. Programmed death ligand 1 immunohistochemistry in non-small cell lung carcinoma[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 1): S89-s101.
- [26] SKOV B G. Comparison of PD-L1 expression using 2 validated PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Methods in non-small cell lung cancer in a routine hospital setting[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2019, 12(8):e0183023.
- [27] KOPPEL C, SCHWELLENBACH H, ZIELINSKI D, et al. Optimization and validation of PD-L1 immunohistochemistry staining protocols using the antibody clone 28-8 on different staining platforms[J]. Mod Pathol, 2018, 31(11): 1630-1644.
- [28] ILIE M, KHAMBATA-FORD S, COPIE-BERGMAN C, et al. Use of the 22C3 anti-PD-L1 antibody to determine PD-L1 expression in multiple automated immunohistochemistry platforms[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183023.
- [29] SAVIC S, BEREZOWSKA S, EPPENBERGER-CASTORI S, et al. PD-L1 testing of non-small cell lung cancer using different antibodies and platforms: a Swiss cross-validation study[J]. Virchows Archiv, 2019, 475(1): 67-76.