

宫颈癌PD-L1表达的判读： 在2020年USCAP年会上ISGyP联席会议论文集

Anne M. Mills, M.D.

免疫疗法为肿瘤治疗带来了彻底的革新。针对免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 的靶向治疗，在各类恶性肿瘤治疗中取得成效，其中也包括妇科肿瘤^[1,2]。生理情况下，免疫检查点主要参与调节免疫系统中免疫反应的幅度和持续时间，这种调节可以引起机体免疫激活或免疫抑制。它们通常在炎细胞中表达，尤其是T细胞，通过与抗原递呈细胞表面表达的配体相互作用从而发挥调节功能。然而，恶性肿瘤细胞可以通过表达免疫抑制检查点配体模拟同样的机制，从而发生免疫逃避^[3-5]。基于检查点抑制的免疫疗法是通过靶向结合检查点(如 PD-1) 或其配体(如 PD-L1) 来阻断这一免疫抑制相互作用。当解除 PD-1/PD-L1 结合时，患者的适应性免疫系统就能够通过细胞毒性T细胞所介导的免疫反应靶向攻击肿瘤细胞。

2018年，食品和药物管理局(FDA)批准了抗PD-1药物-派姆单抗用于治疗PD-L1(CPS)评分阳性(即 ≥ 1)的晚期宫颈癌^[6](免疫组化染色试剂盒, 22C3 pharm DX, 安捷伦科技公司)。此次获批是基于KEYNOTE-158研究第二阶段的结果, 该研究显示, PD-L1阳性的宫颈鳞状细胞癌及腺癌患者能够从治疗中获益。该研究共纳入98例晚期宫颈癌患者(92例鳞状细胞癌、5例腺癌和1例腺鳞癌), 其中77例曾接受过化疗。绝大多数病例(84%)PD-L1的CPS评分 ≥ 1 ^[7]。包括1例腺癌在内的12例患者从治疗中获益, 这12例患者均为PD-L1阳性。小于4%的患者(包括<3%的曾接受治疗的病例)

(*IJGP.2021 Jan.;40(1):1-4*)

表现为完全反应, 11%的患者表现为部分反应, 18%的患者无疾病进展。基于该项研究中所有完全反应和部分反应的患者仅见于PD-L1 CPS评分阳性组, FDA推荐将PD-L1阳性作为派姆单抗治疗用药的先决条件。尽管在外阴癌中FDA尚未提出此建议, 但早期证据表明PD-L1的表达有可能成为有用的预测生物标志物^[8]。

鉴于PD-L1表达的CPS评分已成为晚期宫颈癌选择抗PD-1检查点抑制剂治疗的先决条件, 妇科病理医生应该熟知这一评分系统。CPS评分系统最初在上消化道癌中建立, 仅计算肿瘤细胞表达PD-L1的比例, 但这样会漏掉一部分派姆单抗的获益者^[9]。现在的CPS评分不仅需要计算肿瘤细胞PD-L1的表达, 还需要计算肿瘤相关淋巴细胞和巨噬细胞PD-L1的表达^[9-11]。计算公式如下: $[(PD-L1 \text{ 阳性肿瘤细胞, 淋巴细胞, 巨噬细胞总数}) / (\text{活瘤细胞总数})] \times 100$ 。从1到100的任何CPS评分都被认为是阳性的, 100是评分上限。需要指出, CPS评分必须在整个肿瘤切片上做出, 而不是仅局限于热点区域。建议使用20 \times 物镜进行评估, 以确保不会遗漏任一微小的阳性区域。强调肿瘤细胞阳性表达的判定必须是细胞膜着色, 免疫细胞的阳性表达则细胞膜或细胞质着色均可(图1)。值得注意的是, 浆细胞可能表现出非特异性的胞质染色, 但不应计算在CPS评分里。计入CPS评分的淋巴细胞和巨噬细胞, 必须是与肿瘤发生相互作用的一群免疫细胞。因此肿瘤内部、瘤周的淋巴细胞及巨噬细胞或者紧邻肿瘤的聚集的淋巴细胞均可计入评分。而远离肿瘤的免疫细胞则不应纳入计数, 包括正常上皮或上皮内病变区域。在评估淋巴结转移中的PD-L1的CPS时, 应注意只评估与转移肿瘤细胞相关的淋巴细胞, 而不是淋巴结中的固有淋巴细胞。

尽管CPS是从1到100的某个数值, 但鉴于宫颈癌中具有临床意义的分界值已界定为 ≥ 1 , 那么有理由简单地将其报告格式显示为“阳性(≥ 1)”或“阴性(< 1)”。或者, 一个确切的CPS值或相对具体的强度分级, 可能在监测肿瘤对治疗反应方面能够为临床医生和病理医生提供更多有价值的信息。例如,

From the Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia.

The author declares no conflict of interest.

Address correspondence to Anne M. Mills, MD, Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville 22908, Virginia. Email: amm7r@virginia.edu.

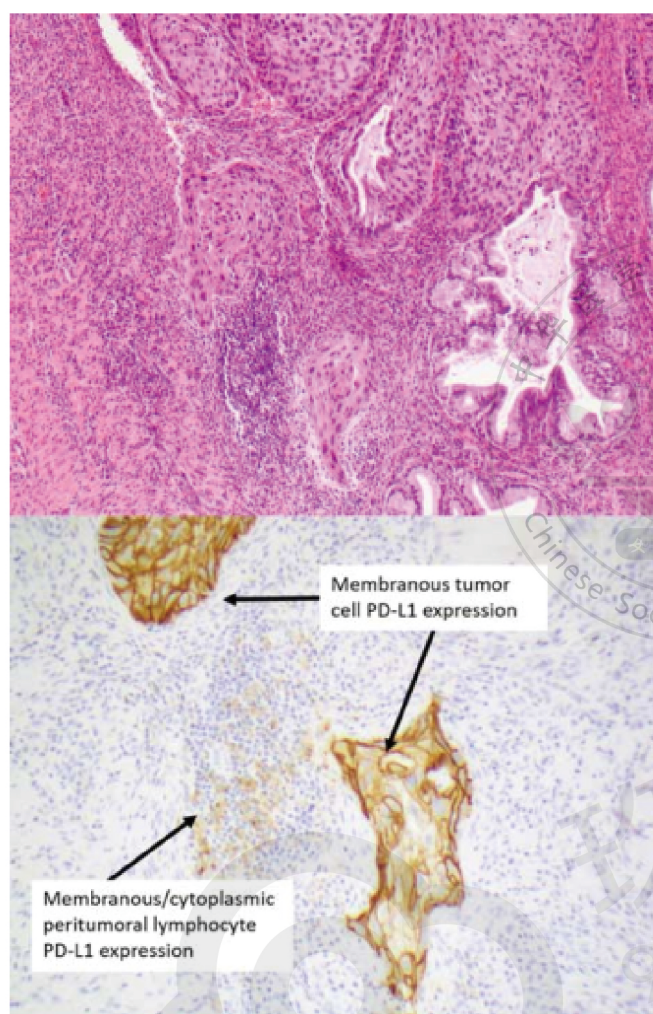


图1. PD-L1 CPS 评分包括阳性的肿瘤细胞以及肿瘤相关淋巴细胞和巨噬细胞。肿瘤细胞阳性判定部位为细胞膜，免疫细胞阳性判定部位为细胞膜或细胞浆。

对于接近 CPS 阳性临界值的病例病理报告可以写为“PD-L1 CPS 评估阳性 (≥ 1)”，偶见肿瘤相关淋巴细胞阳性表达。相反，对于弥漫强阳性表达的病例，报告则可以写为“PD-L1 CPS 评估阳性 (≥ 1)”，评分接近 100”或“PD-L1 CPS 评估阳性 (≥ 1)”，50% 的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞阳性表达。”

PD-L1 CPS 评分体系对于阳性或阴性结果的判读并非总是一目了然。一些情况下，如图 2 所示的浸润性鳞状细胞癌，在几乎所有的肿瘤细胞及肿瘤相关免疫细胞中弥漫表达，就很容易做出评分 100 的评估。再比如图 3 所示的肿瘤，PD-L1 表达呈一致的阴性，这种情况快速阅片后即可做出判断。然而，更常

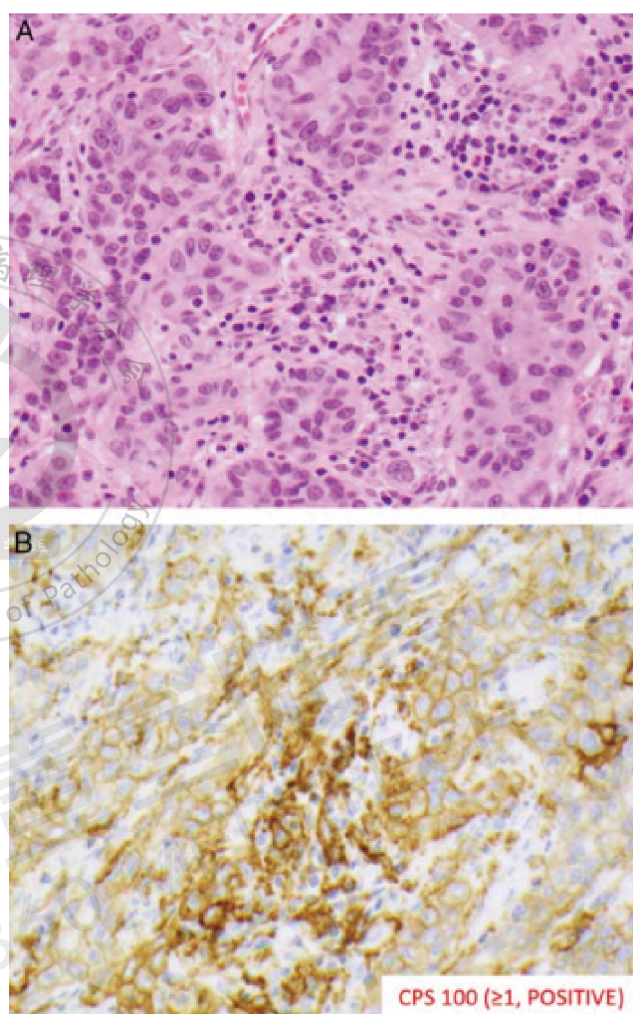


图2. (A 和 B) 宫颈鳞状细胞癌，绝大多数肿瘤细胞以及肿瘤相关淋巴细胞和巨噬细胞呈弥漫强阳性表达。

见的是情况如图 4 所见，宫颈癌中没有或极少肿瘤细胞表达 PD-L1，周围免疫细胞染色也呈斑片状。在这种情况下，病理医生可以采取“分区计数”方法：将肿瘤划分为 4 个区域，代表整个肿瘤，计算每个区域的 CPS 评分，相加后除以 4。这些病例中的大多数能够达到 ≥ 1 的 CPS 阈值，因为平均每一百个瘤细胞只需要一个阳性的淋巴细胞或巨噬细胞即可。

PD-L1 CPS 评估体系仍有明显的局限性。最突出的一点是，虽然 KEYNOTE-158 研究中的绝大多数宫颈癌达到了阳性阈值，但只有很小比例的病例从治疗中获益，因此该实验的阳性预测值过低。目前尚不清楚提高阈值是否能够提高宫颈癌中 PD-L1 CPS 评分系统的阳性预测值，然而，在其他部位，如肺

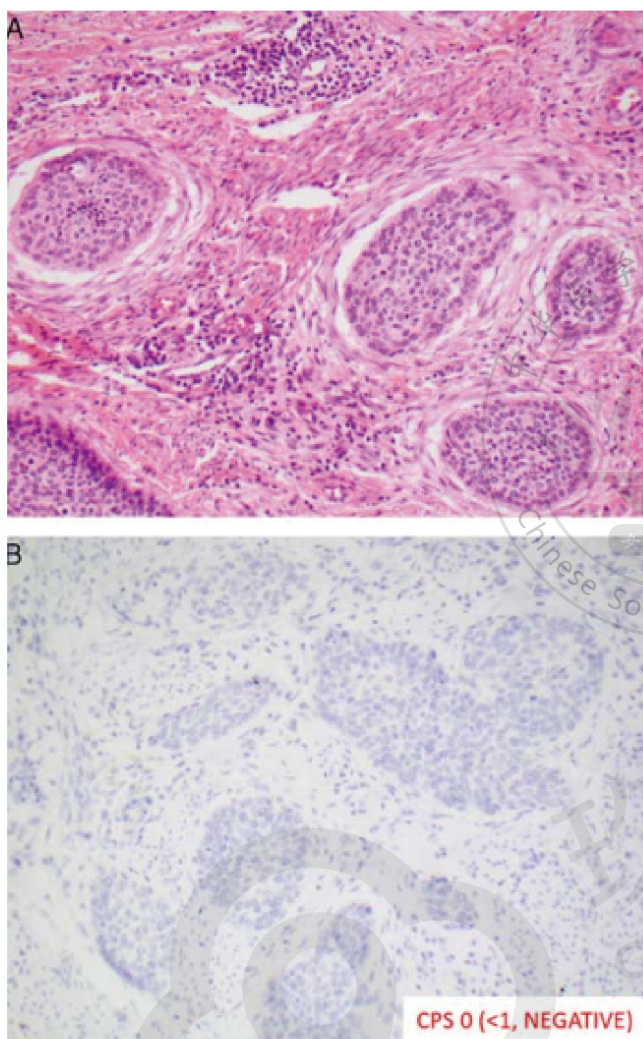


图3. (A和B) 宫颈鳞状细胞癌。肿瘤细胞PD-L1完全阴性，同时免疫细胞也表现出罕见的PD-L1阴性，此时阳性免疫细胞<1个/每100个肿瘤细胞，那么PD-L1联合阳性评分(CPS)评估为阴性。

肿瘤中的情况并非总是如此，来自上消化的数据也表明，这样做可能导致免疫治疗有应答者失去敏感性^[9]。

另一局限性在于，针对PD-L1表达的检测，目前FDA只批准了基于Dako公司自动染色平台的22C3 pharm DX试剂盒，但并非所有实验室都配备了这一检测平台。虽然不同克隆号的PD-L1抗体之间可以有相当大的差异性，但一些研究表明，在有临床意义的阈值下，精选的抗体间(如22C3 pharm DX和

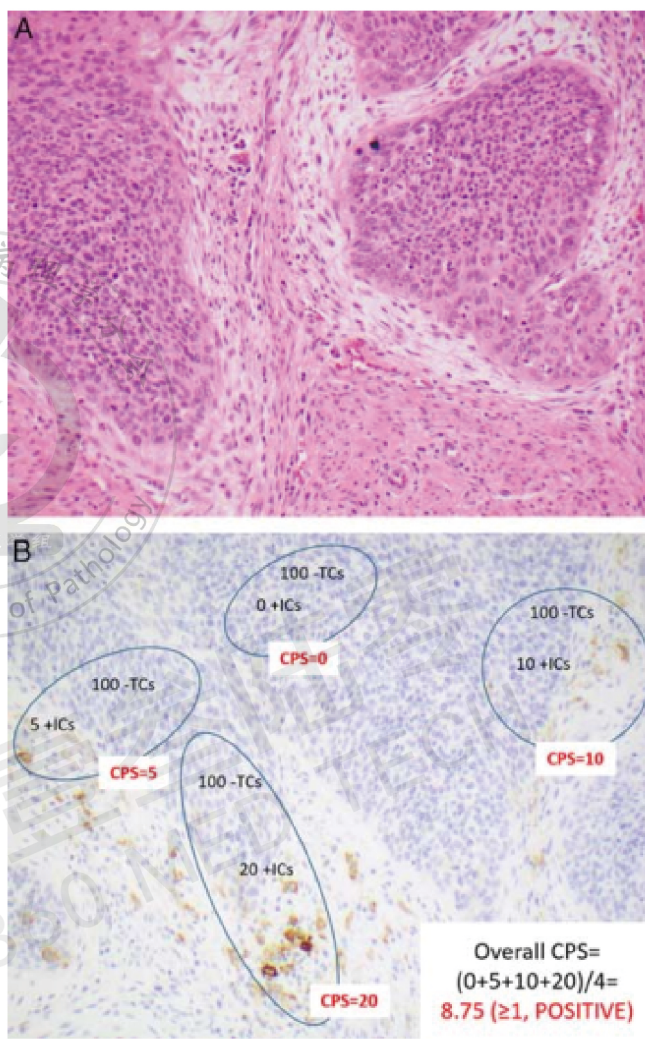


图4. (A和B) 宫颈鳞状细胞癌。许多宫颈癌的PD-L1表达呈现出仅在肿瘤相关免疫细胞(IC)的斑片阳性，而在肿瘤细胞(TCS)上不表达。在这些情况下，则需要一种系统的方法来判定联合阳性评分(CPS)。一种方法是“分区”法：选择4个代表性区域，分别计算每个区域的CPS，然后除以4。如B图中圈出的4个区域，PD-L1阳性细胞比例各自不同。这种算法较容易满足≥1的CPS阳性阈值，最后得分为8.75。

Ventana SP263)的结果类似。因此，可以考虑对宫颈癌的替代抗体进行内部验证，以确定能否替代。FDA将单个免疫治疗药物与特定的配套诊断平台联系起来的要求，给许多实验室开展PD-L1检测带来了相当大的复杂性。基于循证方法来评估，如通过研究比较不同的测试平台的临床检测的一致性，可能是值得探索的。同样值得强调的是，抗体的性能在实验室之间的变化，往往与不同克隆号之间的差异一样大，因此内部质控检

测和验证仍然是非常重要的。最后，随着 PD-L1 等预测性生物标志物在指导肿瘤治疗中的重要性日益增加，对离体时间和固定时间等检测前标本处理的关注也越来越重要。虽然针对这些变量对宫颈癌 PD-L1 CPS 评估的影响，尚未开展相关研究，但已有其他类型肿瘤的数据表明，尽管延长固定时间似乎不影响 PD-L1 的表达，但至少需保证 6 小时的充分固定。并且延迟固定会显著影响检测结果^[15-17]。

参考文献

- Rubinstein MM, Makker V. Optimizing immunotherapy for gynecologic cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020;32:1-8.
- Zamarin D, Jazaeri AA. Leveraging immunotherapy for the treatment of gynecologic cancers in the era of precision medicine. *Gynecol Oncol* 2016;141:86-94.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
- Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:5064-74.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
- US Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm610572.htm>. Accessed June 1, 2019.
- Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;37:1470-8.
- Shields LBE, Gordinier ME. Pembrolizumab in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84:94-8.
- Kulangara K, Hanks DA, Waldroup S, et al. Development of the combined positive score (CPS) for the evaluation of PD-L1 in solid tumors with the immunohistochemistry assay PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. *J Clin Oncol* 2017;35:e14589.
- Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:330-7.
- Paxton A. Scoring gastric, GEJ cancers for PD-L1 expression. *CAP Today*. 2018. Available at: <https://www.captoday-online.com/scoring-gastric-gej-cancers-pd-l1-expression/>. Accessed June 1, 2019.
- Rimm DL, Han G, Taube JM, et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1051-810.
- Mangili G, Ottolina J, Cormio G, et al. Adjuvant chemotherapy does not improve disease-free survival in FIGO stage IC ovarian granulosa cell tumors: the MITO-9 study. *Gynecol Oncol* 2016;143:276-80.
- Fujimoto D, Yamashita D, Fukuoka J, et al. Comparison of PD-L1 assays in non-small cell lung cancer: 22C3 pharmdx and SP263. *Anticancer Res* 2018;38:6891-5.
- Kawachi H, Fujimoto D, Yamashita D, et al. Association between formalin fixation time and programmed cell death ligand 1 expression in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2019;39:2561-7.
- van Seijen M, Brcic L, Gonzales AN, et al. Impact of delayed and prolonged fixation on the evaluation of immunohistochemical staining on lung carcinoma resection specimen. *Virchows Arch* 2019;475:191-9.
- Kai K, Yoda Y, Kawaguchi A, et al. Formalin fixation on HER-2 and PD-L1 expression in gastric cancer: a pilot analysis using the same surgical specimens with different fixation times. *World J Clin Cases* 2019;7:419-30.

(刘洋 翻译 刘爱军 审校)