

Doporučení pro testování PD-L1: metodika testování a reportování výsledků

Verze_3 (13. 5. 2022)

Z pověření výboru SČP ČLS JEP vypracovali: Pavel Dundr, Radoslav Matěj, Aleš Ryška

Cílem tohoto doporučení je standardizace postupu testování a reportování výsledků exprese PD-L1 u všech aktuálně relevantních indikací. Jedná se tedy dokument zaměřený na laboratorní část testování, jehož cílovou skupinou jsou nejen referenční laboratoře patologie pro prediktivní testování, ale i všichni další odborníci, kterých se testování PD-L1 týká. Nejedná se o doporučení zabývající se indikací a dalšími aspekty testování PD-L1 - v tomto ohledu pouze shrnuje aktuální doporučení definovaná na úrovni jednání odborných společností (ČOS a SČP ČLS JEP) a plátců.

1. Preanalytická fáze charakter materiálu, kvantitativní požadavky

- Materiál by měl být fixován v 10 % pufovaném formalínu (4% formaldehydu).
- Doba fixace se odvíjí od velikosti vzorku - optimálně je to 6-24 hodin pro malé bioptické vzorky a 24 - 48 hodin pro resekáty.
- Testování PD-L1 se obecně provádí z bioptického materiálu (diagnostické vzorky, resekáty).
- Použití cytologického materiálu není pro účely exprese PD-L1 validováno, dostupná data však tuto možnost připouštějí - optimálně však z materiálu zpracovaného v cytobloku. Cytologické vzorky získané z výpotků by neměly být pro účely testování exprese PD-L1 použity.
- Minimální počet nádorových buněk pro hodnocení (v principu vychází z doporučení jednotlivých kitů).

22C3, 28-8, SP263: pro hodnocení musí být minimálně 100 vitálních nádorových elementů. Pokud je buněk menší množství, vyšetření je NEVALIDNÍ.

SP142: pro hodnocení musí být minimálně 50 vitálních nádorových elementů. Pokud je buněk menší množství, vyšetření je NEVALIDNÍ.

2. Používané protilátky

- Spektrum užívaných protilátek pro hodnocení PD-L1 se neustále rozšiřuje. SČP doporučuje užívat protilátky/diagnostické kity asociované s biofarmaky s tím, že je nutné dodržet příslušnou indikaci a na ní vázanou protilátku. Aktuálně lze jako rovnocenné používat klony 22C3, 28-8, SP263 pro stanovení skóre positivity nádorových buněk (TPS) u karcinomu plic (NSCLC). U stanovení kombinovaného skóre positivity (CPS) (karcinom žaludku a gastroesofageální juknkce, dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku, uroteliální karcinom, triple negativní karcinom prsu) se musí použít protilátka/diagnostický kit 22C3. Pro stanovení skóre positivity imunitních buněk (IC) u karcinomu prsu a uroteliálního karcinomu se musí použít diagnostický kit SP142.
- S výjimkou SP142, kde je nutné použít diagnostický kit, a SP263, která je dostupná pouze ve formě diagnostického kitu, lze 22C3 a 28-8 použít ve formě diagnostického kitu i LDT („laboratory developed test“). V případě LDT je nutná adekvátní validace metody.
- Vyšetření exprese PD-L1 lze provádět výhradně za použití imunostaineru.

3. Principy hodnocení exprese PD-L1 a indikace typu provedeného testu

- Aktuálně jsou 3 různé principy hodnocení:

TPS (tumor proportion score): hodnotí se % pozitivních nádorových elementů
CPS (combined positive score): způsob výpočtu je daný počtem všech pozitivních buněk (nádorových, lymfocytů, makrofágů) děleným počtem všech vitálních nádorových buněk (PD-L1 pozitivních i negativních) násobený 100. Maximální skóre je definováno jako 100, vyšší CPS se neuvádí.
IC (immune cells): hodnotí se % plochy nádoru infiltrované PD-L1 pozitivními zánětlivými elementy
Přesné postupy / principy hodnocení jsou nad rámec tohoto sdělení, je nutné vycházet z interpretačních manuálů jednotlivých kitů.

ii) Indikace příslušného testu / protilátky / způsobu hodnocení vychází z nastavených algoritmů testování (např. reflexní testování u NSCLC) a/nebo požadavku indikujícího lékaře, který by měl specifikovat nejen diagnózu, ale případně i pro jakou léčbu žádá prediktivní vyšetření (to je relevantní zejména u diagnóz, u kterých je nebo bude dostupná terapie check-point inhibitory s různým prediktivním testem a způsobem hodnocení - aktuálně např. u uroteliálního karcinomu). Vzhledem k tomu, že problematika se neustále vyvíjí a není stacionární, je v těchto indikacích vždy nutné vycházet z aktuálního stavu.

4. Způsob vyhodnocení exprese PD-L1 a reportování výsledků

Bez ohledu na způsob vyšetření musí být výstupem vyhodnocení informace, jestli je výsledek testu s ohledem na příslušnou indikaci negativní či pozitivní (se zohledněním příslušných cut-offs) a dále absolutní hodnota výsledku testu. Příslušné indikace, u kterých se testování PD-L1 aktuálně může být indikováno, a nastavené hraniční hodnoty (cut-offs) jsou uvedeny níže. Jedná se o aktuální stav, jak již bylo uvedeno, problematika se vyvíjí a to je při hodnocení vždy nutno zohlednit.

i) hodnocení TPS, protilátky 22C3, 28-8, SP263), NSCLC

PD-L1 negativní: exprese PD-L1 zastižena v < 1 % nádorových buněk

PD-L1 pozitivní: exprese PD-L1 zastižena ve **≥ 1 % NEBO ≥ 50 %** nádorových buněk (v závorce uvést absolutní hodnotu TPS v %)

aktuálně platné hranice positivity TPS:

NSCLC: **≥ 1 %; ≥ 50 %**

dlaždicobuněčný karcinom jícnu: dle SPC SÚKL **≥ 1 % (nivolumab)**

ii) hodnocení CPS, protilátka 22C3

PD-L1 negativní: kombinované pozitivní skóre (CPS) negativní: < **uvést cut-off pro příslušnou diagnózu**

PD-L1 pozitivní: kombinované pozitivní skóre (CPS) pozitivní: **≥ uvést cut-off pro příslušnou diagnózu (v závorce uvést absolutní hodnotu CPS)**

aktuálně platné hranice positivity CPS:

uroteliální karcinom: **≥ 10**

adenokarcinom žaludku a gastroesofageální junkce: **≥ 1 (dle interpretačního manuálu Dako), dle SPC SÚKL ≥ 5 (nivolumab) a ≥ 10 (pembrolizumab)**

dlaždicobuněčný karcinom jícnu: **≥ 10 (dle interpretačního manuálu Dako)**

karcinom děložního hrdla: **≥ 1**

dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku: **≥ 1**

triple negativní karcinom prsu: **≥ 10**

Předseda/President

Prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.
Ústav patologie 1.LF UK a VFN
Studničkova 2
128 00 Praha 2

Tel: +420224968624, fax +420224911715
e-mail: Pavel.Dundr@vfn.cz

Sekretariát/Secretary

Alena Gajdošová alena.gajdosova@vfn.cz

Místopředseda/Vice-President

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.
Oddělení onkologické a experimentální patologie
Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7
656 53 BRNO

tel: +420543133400
e-mail: fabian@mou.cz

Vědecký sekretář/Scientific Secretary

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.
Ústav patologie a molekulární medicíny
UK 2. LF a FN v Motole, V Úvalu 84
150 06 Praha 5

tel: +420 224 435 635
fax: +420 224 435 620
e-mail: josef.zamecnik@lfmotol.cuni.cz



iii) hodnocení IC, protilátka SP142

PD-L1 negativní: imunitní skóre (IC) negativní: < **uvést cut-off pro příslušnou diagnózu**

PD-L1 pozitivní: imunitní skóre (IC) pozitivní: ≥ **uvést cut-off pro příslušnou diagnózu (v závorce uvést absolutní hodnotu)**

aktuálně platné hranice positivity IC:

triple negativní karcinom prsu: ≥ 1 %

uroteliální karcinom: ≥ 5 %

5. Formální obsah výsledku vyšetření

Každý výsledek MUSÍ obsahovat

i) Typ vyšetřené materiálu

ii) Typ protilátky (klon, výrobce, případně specifikovat, že jde o diagnostický kit)

iii) Způsob skórování (TPS, CPS, IC)

iv) Výsledek vyšetření dle formy hodnocení (viz bod 4)

6. Požadavky na laboratoř provádějící vyšetření exprese PD-L1

i) laboratoř ze sítě referenčních laboratoř pro prediktivní patologie, která má příslušné vyšetření nasmlouvané s plátcí

ii) vyšetření musí být prováděno validovanou a akreditovanou metodou pomocí immunostaineru

iii) laboratoř se musí pravidelně účastnit etablovaného programu EHK na expresi PD-L1 na všechny příslušné způsoby hodnocení, které provádí

7. Další komentáře

i) vyšetření SP142 je aktuálně u karcinomu prsu a uroteliálního karcinomu prováděno pouze v rámci SLP zajišťovaného firmou Roche, a to pouze na několika pracovištích (Bioptická laboratoř Plzeň, VFN Praha, FN Hradec Králové a MOÚ Brno). Dle vyjádření plátců není úhrada testování z prostředků zdravotního pojištění možné, dokud nebude schválena úhrada léčby SÚKL. Po tomto schválení předpokládáme, že bude testování probíhat standardně na těch pracovištích z již zavedené sítě tzv. referenčních laboratoř, která projeví zájem toto vyšetření provádět a budou mít nasmlouvaný příslušný kód s plátcí.

ii) od 1. 1. 2021 je schválený VZP výkon 87695 „Vyhledání a ověření materiálu pro prediktivní vyšetření, včetně předání na referenční pracoviště“. Tento kód po nasmlouvání mohou vykazovat všechna pracoviště, která materiál do tzv. referenční laboratoře odesílají na kterékoliv prediktivní vyšetření, včetně exprese PD-L1.

Předseda/President

Prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.
Ústav patologie 1.LF UK a VFN
Studničkova 2
128 00 Praha 2

Tel. +420224968624, fax +420224911715
e-mail: Pavel.Dundr@vfn.cz

Sekretariát/Secretary

Alena Gajdošová alena.gajdosova@vfn.cz

Místopředseda/Vice-President

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.
Oddělení onkologické a experimentální patologie
Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7
656 53 BRNO

tel: +420543133400
e-mail: fabian@mou.cz

Vědecký sekretář/Scientific Secretary

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.
Ústav patologie a molekulární medicíny
UK 2. LF a FN v Motole, V Úvalu 84
150 06 Praha 5

tel: +420 224 435 635
fax: +420 224 435 620
e-mail: josef.zamecnik@lfmotel.cuni.cz