

中国非小细胞肺癌 PD-L1 表达检测临床病理专家共识

中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会

通信作者: 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, Email: jmying@cicams.ac.cn; 王洁, 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内科 100021, Email: zlhuxi@163.com

【摘要】 免疫治疗,尤其是程序性死亡受体 1(PD-1)和(或)程序性死亡配体 1(PD-L1)免疫检查点抑制剂,重塑了肿瘤治疗模式,在包括非小细胞肺癌(NSCLC)在内的多种肿瘤治疗中部分患者均获得了显著的临床获益。如何筛选 PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂潜在获益人群成为免疫治疗时代面临的新挑战。NSCLC 中 PD-L1 蛋白表达水平与 PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂疗效呈正相关,是重要的预测标志物之一。明确 PD-L1 检测的临床意义和检测时机,在 PD-L1 检测步骤、结果判读和质量控制等各个环节实现 PD-L1 检测的规范化和标准化,对提高检测的准确性和降低室间差异具有重要意义。针对 PD-L1 检测的实际问题,在结合文献、专家经验和委员会成员内部讨论基础上,最终达成此共识,以期规范 PD-L1 检测,为临床医师提供准确可靠的治疗依据以及给予临床检测一定的指导。必须指出的是,鉴于 PD-L1 检测客观复杂因素的存在以及国内 PD-L1 检测尚处于临床应用初期,此专家共识尚存在不足之处,期待未来有更多的研究和实践数据进一步完善。

【主题词】 非小细胞肺癌; 程序性死亡配体 1; 检测; 专家共识

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00202

Expert consensus on PD-L1 expression testing in non-small-cell lung cancer in China

Tumor Pathology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee on Pathology of Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee on Non-Small Cell Lung Cancer of Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding authors: Ying Jianming, Department of Pathology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: jmying@cicams.ac.cn; Wang Jie, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: zlhuxi@163.com

【Abstract】 Cancer immunotherapy, especially the programmed death 1 (PD-1) and (or) programmed death ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors, has ushered in the modern oncology era and has achieved impressive success in the treatment of different tumors, including non-small-cell lung cancer (NSCLC). Yet, only a subset of patients achieved clinical benefit. Therefore, how to effectively screen the potential beneficiaries of PD-1 and (or) PD-L1 inhibitors has become a new challenge in the era of cancer immunotherapy. Clinical studies have shown that the expression level of PD-L1 in NSCLC is positively correlated with the efficacy of PD-1 and (or) PD-L1 inhibitors, and is one of the important predictive biomarkers. However, there are many challenges in PD-L1 testing. With the approving of various PD-1 and (or) PD-L1 inhibitors for immunotherapy setting of NSCLC, expert consensus of important issues regarding clinical significance of PD-L1 testing, testing time-point, as well as the standardization of PD-L1 testing procedure, including the PD-L1 testing operation steps, results' interpretation, quality control and so on, is of great significance for improving the accuracy of detection and reducing the difference between laboratories. On account to the practical questions of PD-L1 testing, this consensus was finally reached, which is based on the combination of literature, expert experience and internal discussion among committee members, in the hope of providing the guide for standardizing the PD-L1 testing and providing accurate and reliable result to screen the potential patients and predict clinical efficacy. It must be pointed out that in view of the existence

of objective and complex factors of PD-L1 testing and the fact that the clinical application of PD-L1 testing is still at the early stage in China, there are still many issues need to be updated in near future based on further practice experience and research data.

【Subject words】 Non-small-cell lung cancer; Programmed death ligand 1; Testing; Expert consensus
DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00202

肺癌是全球范围内恶性肿瘤死亡的主要原因^[1],其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占 85%,大部分患者确诊时已为中晚期或早期患者术后发生复发转移。尽管近年来分子靶向治疗在一定程度上取得了成功,但仍不可避免发生获得性耐药和疾病进展,同时驱动基因野生型 NSCLC 患者的治疗方法有限,迫使临床寻求其他有效的治疗手段。目前,多项临床研究显示,免疫治疗,尤其是免疫检查点抑制剂,如程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)和(或)程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂等,可使包括 NSCLC 在内的多种类型肿瘤获得明显的临床获益^[2-7]。

肿瘤细胞可通过高表达 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合,抑制 T 细胞的免疫效应,从而实现免疫逃逸。PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂治疗的原理正是通过阻断 PD-1 和(或)PD-L1 通路进而激活机体抗肿瘤免疫反应^[8]。有研究显示,PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂能显著延长晚期 NSCLC 患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS),同时 PD-L1 的表达水平与 PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂治疗的效果有关^[2-5]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、纳武利尤单抗(Nivolumab)和阿替利珠单抗(Atezolizumab)用于晚期 NSCLC 患者的治疗,度伐利尤单抗(Durvalumab)用于Ⅲ期不可切除 NSCLC 患者放疗后的巩固治疗,同时 FDA 批准 4 种商业化 PD-L1 检测试剂盒作为伴随诊断或补充诊断用于临床检测。在我国,PD-1、PD-L1 抑制剂及 PD-L1 检测试剂盒也已逐步上市,应用于 NSCLC 的诊断和治疗。

尽管免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测 PD-L1 表达水平可作为一种免疫治疗的预测标志物,用于筛选潜在获益人群和预测疗效,但 PD-L1 检测实践和结果判读仍存在很多问题和挑战^[9-11]。针对 PD-L1 检测的实际问题,在结合文献、专家经验和委员会成员内部讨论的基础上,最终达成此次共识,以期规范 PD-L1 检测和为临床医师

提供准确可靠的治疗依据给予一定的实践指导。必须指出的是,鉴于 PD-L1 检测客观复杂因素的存在以及国内 PD-L1 检测尚处于临床应用初期,此专家共识内容尚存在不足之处,期待未来有更多的研究和实践数据进一步完善。

一、PD-L1 表达检测的临床意义

1. PD-L1 表达检测可作为伴随诊断指导 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物的治疗决策:PD-L1 表达检测结果对临床医师制定治疗方案和预测治疗疗效有重要意义,尤其是对帕博利珠单抗的临床用药指导有至关重要的意义。KEYNOTE024 研究将帕博利珠单抗用于一线治疗 PD-L1 高表达[肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS) $\geq 50\%$]、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和(或)间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变阴性的晚期 NSCLC 患者,结果显示,与含铂类化疗药物比较,帕博利珠单抗显著改善了患者的客观有效率(objective response rate, ORR)、PFS 和 OS^[12]。KEYNOTE042 在此基础上进一步验证了 TPS $\geq 1\%$ 的人群,结果显示,帕博利珠单抗与含铂类化疗药物比较,患者临床获益显著^[4]。KEYNOTE010 研究结果显示,帕博利珠单抗较标准化疗方案能够显著改善既往接受过治疗的 PD-L1 阳性(TPS $\geq 1\%$)局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 OS,且 PD-L1 表达水平越高,临床获益越大^[13]。基于上述研究结果,帕博利珠单抗被批准用于一线治疗 PD-L1 阳性(TPS $\geq 1\%$)、EGFR 和(或)ALK 突变阴性的转移性或晚期 NSCLC 患者。

IMpower110 研究结果显示,与铂类药物化疗比较,接受阿替利珠单抗治疗的 PD-L1 高表达[肿瘤细胞(tumor cells, TC) $\geq 50\%$ 或免疫细胞(immune cells, IC) $\geq 10\%$]患者的 OS 得到改善,基于这一结果,FDA 批准阿替利珠单抗单药一线治疗 PD-L1 高表达(TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$)的 EGFR 和(或)ALK 阴性的转移性 NSCLC 患者^[14]。

此外,PACIFIC 研究结果显示,度伐利尤单抗作为放疗结束后无疾病进展的不可切除的局部晚期 NSCLC 患者的巩固治疗,在 TPS $\geq 1\%$ 的患者中,能够显著改善患者的 PFS 和 OS。因此,欧盟批准其用

于放化疗结束后无疾病进展的不可切除局部晚期Ⅲ期 NSCLC 患者的巩固治疗,其中 PD-L1 检测 (TPS $\geq 1\%$) 为伴随诊断^[7]。

2. PD-L1 表达检测可作为补充诊断协助筛选免疫治疗潜在获益人群:补充诊断即非治疗药物决策所必须,但可以提供个体治疗相关信息的检测,如缺乏检测结果或检测结果为阴性亦可进行用药。CheckMate017 和 CheckMate057 研究结果显示,纳武利尤单抗用于治疗晚期鳞状或非鳞状 NSCLC 患者,与多西他赛比较,纳武利尤单抗能够提高患者的 ORR、PFS 和 OS^[2-3]。基于此两项研究^[2-3],FDA 批准纳武利尤单抗用于以铂类为基础化疗方案进展后的晚期(转移性)鳞状或非鳞状 NSCLC 患者。POPLAR 研究显示,与多西他赛比较,阿替利珠单抗治疗既往含铂类化疗药物治疗失败的 NSCLC 患者能够提高患者的 OS^[5]。OAK 研究进一步验证了 POPLAR 研究结果^[5],同时表明,无论 PD-L1 表达状态和组织学分型,阿替利珠单抗均较西他赛具有明显生存获益^[6]。因此,FDA 批准阿替利珠单抗用于接受含铂类化疗药物后疾病进展的转移性 NSCLC 患者。尽管纳武利尤单抗和阿替利珠单抗二线治疗 NSCLC 患者均无需考虑 PD-L1 状态,但有研究结果显示,PD-L1 表达水平越高,临床获益越大^[2-3,5-6]。因此,在一定程度上 PD-L1 的检测结果可辅助临床选择更适宜免疫治疗的潜在人群。

除此以外,通过 IHC 检测手术切除标本的 PD-L1 表达水平,一定程度上能为临床医师提供患者的预后信息。尽管研究结果并不完全一致,但有研究显示,PD-L1 高表达水平与患者较短的 OS 有关^[15]。目前,有关 PD-L1 表达水平的预后价值尚有待进一步阐明。

二、目前国内外获批上市的 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物

1. FDA 批准上市的 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物:目前,FDA 批准了 6 家国外公司的 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物,其中 3 种为 PD-1 单抗[帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和西米普利单抗(Cemiplimab)],3 种为 PD-L1 单抗(表 1)。

2. 国内批准上市的 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物:国内批准上市的 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物见表 2。

三、PD-L1 检测的标本类型

1. 经 10%中性福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤组织标本是检测 PD-L1 表达的标准标本类型。手术切除标本和活检标本均可进行 PD-L1 检测,对于术后复发患者,优先建议对复发和(或)转移病灶进行活检后检测,若无法获取复发灶或转移灶标本,可使用手术切除标本,活检标本应确保有足够的肿瘤细胞进行评估。

2. 在组织学标本不可获得的情况下,可尝试用细胞学蜡块标本进行 PD-L1 检测,但在报告中应予以必要的说明。

3. 原发灶和转移灶均可用于 PD-L1 检测。由于转移灶和原发灶 PD-L1 表达可能存在差异,建议必要时对原发灶和转移灶分别进行 PD-L1 检测,以明确 PD-L1 表达状态。

4. 由于 PD-L1 具有时间异质性且受治疗影响,因此,初诊时和更换治疗方案前均建议进行 PD-L1 检测。

5. 避免使用脱钙标本进行 PD-L1 检测。

由于肿瘤具有异质性,PD-L1 表达在瘤内和瘤间存在一定的异质性。尽管多项研究对有关活检标

表 1 美国食品药品监督管理局批准上市的国外公司 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物

商品名	Opdivo 欧狄沃	Keytruda 可瑞达	Libtayo	Tecentriq 泰圣奇	Imfinzi 英飞凡	Bavencio
药品名	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	西米普利单抗	阿替利珠单抗	度伐利尤单抗	阿维鲁单抗
生产商	美国百时美施贵宝公司	美国默克公司	美国再生元公司和法国赛诺菲公司	瑞士罗氏公司	英国阿斯利康公司	美国辉瑞公司和德国默克公司
获批时间	2014 年 12 月 22 日	2014 年 9 月 4 日	2018 年 9 月 28 日	2016 年 5 月 28 日	2017 年 5 月 1 日	2017 年 3 月 23 日
获批适应证 ^a	经典霍奇金淋巴瘤、晚期肾细胞癌、转移性黑色素瘤、转移性 NSCLC、局部晚期或转移性尿路上皮癌等	不可手术或转移性黑色素瘤、转移性 NSCLC (TPS $\geq 1\%$, 二线;TPS $\geq 50\%$, 一线;联合化疗)、复发和(或)转移性头颈鳞癌、难治性经典霍奇金淋巴瘤等	局部晚期或转移性皮肤鳞癌	局部晚期或转移性尿路上皮癌、局部晚期或转移性 NSCLC、转移性三阴性乳腺癌、广泛期小细胞肺癌、单药一线治疗 PD-L1 高表达(TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$)的转移性 NSCLC	晚期或转移性尿路上皮癌、局部晚期不可手术的Ⅲ期 NSCLC	罕见皮肤癌黑色素瘤、局部晚期或转移性尿路上皮癌

注:PD-1:程序性死亡受体 1;PD-L1:程序性死亡配体 1;NSCLC:非小细胞肺癌;TPS:肿瘤细胞阳性比例分数;TC:肿瘤细胞;IC:免疫细胞;^a适应证不断在增加

表 2 中国批准上市的 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物

商品名	欧狄沃 Opdivo	可瑞达 Keytruda	拓益	达伯舒
药品名	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗
生产商	百时美施贵宝(中国)投资有限公司	默沙东投资(中国)有限公司	君实生物(上海)医药科技股份有限公司	信达生物制药(苏州)有限公司
国内上市日期	2018 年 6 月 15 日	2018 年 7 月 25 日	2018 年 12 月 17 日	2018 年 12 月 24 日
国内获批适应证 ^a	治疗 EGFR 和(或)ALK 阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 的经治成人患者;适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性(TPS \geq 1%)的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌患者	恶性黑色素瘤(二线);单药一线治疗 PD-L1 TPS \geq 1%的 EGFR 和(或)ALK 阴性的局部晚期或转移性 NSCLC;联合培美曲塞和铂类化疗适用于 EGFR 和(或)ALK 阴性的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗;联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗	既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤
商品名	艾瑞卡	英凡尔 Imfinzi	泰圣奇 Tecentriq	百泽安
药品名	卡瑞利珠单抗	度伐利尤单抗	阿替利珠单抗	替雷利珠单抗
生产商	苏州盛迪亚生物医药有限公司	阿斯利康投资(中国)有限公司	上海罗氏有限公司	百济神州(上海)生物科技有限公司
国内上市日期	2019 年 5 月 29 日	2019 年 12 月 9 日	2020 年 2 月 13 日	2019 年 12 月 27 日
国内获批适应证 ^a	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	同步放化疗后未进展的不可切除 III 期 NSCLC 的巩固治疗	联合化疗一线治疗成人广泛期小细胞肺癌	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤

注: PD-1: 程序性死亡受体 1; PD-L1: 程序性死亡配体 1; EGFR: 表皮生长因子受体; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; NSCLC: 非小细胞肺癌; TPS: 肿瘤细胞阳性比例分数; ^a适应证不断在增加

本和手术后切除标本异质性的研究结果不一致^[16-18]。但有研究显示,增加取样点数可以保证组织微阵列样本与组织全切片样本 PD-L1 表达一致性 $>90\%$ ^[19],因此,采用活检标本进行 PD-L1 检测应保证足够的标本量。

术后复发和(或)转移患者,如采用原手术标本进行 PD-L1 检测,可能受标本储存条件和时长等影响,储存时间越长,对 PD-L1 检测结果影响越大。

应合理安排驱动基因检测和 PD-L1 检测,建议同时检测,当标本有限时,尤其是肺腺癌患者,应优先考虑驱动基因检测[EGFR、ALK 和 c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)等]。

目前,仅组织学样本被批准用于 PD-L1 检测,细胞学标本尚未经过临床验证,实验室需做好充分的方法验证和质量控制,并在报告中予以适当说明,仅供临床参考。

四、PD-L1 检测试剂和检测平台

1. PD-L1 检测试剂主要包括 22C3、28-8、SP142 和 SP263 商业试剂盒,22C3 作为帕博利珠单抗一线单药的伴随诊断,SP142 作为阿替利珠单抗一线单药的伴随诊断(TC \geq 50%或 IC \geq 10%),28-8 和 SP263 分别作为对应 PD-1 和(或)PD-L1 单抗的补充诊断。另外,SP263 被欧盟批准用于 NSCLC 患者

帕博利珠单抗药物一线和二线以及 III 期患者度伐利尤单抗药物的伴随诊断、纳武利尤单抗药物二线的补充诊断。

2. PD-L1 检测平台主要包括 DAKO 和 Ventana 平台,其中 22C3、28-8 和 73-10 检测平台为 DAKO 平台;SP142 和 SP263 为 Ventana 平台。

五、NSCLC PD-L1 检测的判读标准

1. PD-L1 检测所用抗体克隆不同其阳性阈值不同。

2. PD-L1 染色阳性定义:22C3、28-8 和 SP263 抗体的阳性定义为任何强度完整或部分肿瘤细胞胞膜染色,SP142 抗体将阳性的肿瘤细胞和免疫细胞均纳入阳性标准中,具体判读标准见表 3。

六、PD-L1 抗体与检测平台的一致性

1. 22C3、28-8 和 SP263 在肿瘤细胞中检测 PD-L1 表达一致性较好,而 SP142 在肿瘤中染色与 22C3、28-8 和 SP263 染色一致性较差。

2. 关于实验室自建检测方法(laboratory developed tests, LDT)检测结果与试剂盒检测结果的一致性,目前各研究结果差异较大,运用 LDT 需谨慎。

国内外多项研究结果均显示,22C3、28-8 和 SP263 对肿瘤细胞染色一致性较高,SP142 与其他 3 个抗体在肿瘤细胞中染色一致性较差^[20-24]。LDT 检测结果与商业试剂盒的检测存在不同程度的差异,影响因素较多。

表 3 非小细胞肺癌患者 PD-L1 检测试剂检测平台和判读标准

PD-L1 抗体克隆号	22C3	28-8	SP142	SP263	73-10
抗体类型	鼠单抗	兔单抗	兔单抗	兔单抗	兔单抗
PD-L1 结合表位	细胞外	细胞外	细胞内	细胞内	细胞内
诊断平台	DAKO Link 48 Autostainer	DAKO Link 48 Autostainer	Ventana BenchMark ULTRA	Ventana BenchMark ULTRA	DAKO Link 48 Autostainer
检测系统	EnVision Flex	EnVision Flex	Optiview+ Amplification	Optiview	Envision Flex
评价细胞类型	TC	TC	TC 或 IC	TC	TC
评分方法	任何强度膜着色肿瘤细胞的百分比	任何强度膜着色肿瘤细胞的百分比	TC:任何强度膜着色肿瘤细胞的百分比;IC:肿瘤区域中的染色阳性免疫细胞所占面积的百分比	任何强度膜着色肿瘤细胞的百分比	任何强度膜着色肿瘤细胞的百分比
阳性临界值	TC $\geq 1\%$ (评估最少 100 TCs)	TC $\geq 1\%$ (评估最少 100 TCs)	TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$ (评估最少 50 TCs 及间质)	TC $\geq 1\%$ (评估最少 100 TCs)	TC $\geq 1\%$ (尚无 TCs 评估底线)
临床研究中的阈值	1%、50%	1%、5%、10%	TC 为 1%、5%、50%; IC 为 1%、5%、10%	1%、25%、50%	1%
药物	帕博利珠单抗	纳武利尤单抗	阿替利珠单抗	度伐利尤单抗	阿维鲁单抗
FDA 获批情况	伴随诊断	补充诊断	伴随诊断	见备注 ^a	诊断试验

注: PD-L1: 程序性死亡配体 1; FDA: 食品药品监督管理局; TC: 肿瘤细胞; IC: 免疫细胞; ^a SP263 被欧盟批准用于非小细胞肺癌帕博利珠单抗药物一线和二线以及 III 期患者度伐利尤单抗药物的伴随诊断、纳武利尤单抗药物二线的补充诊断; FDA 批准其用于非小细胞肺癌 III 期患者度伐利尤单抗药物的补充诊断; 到目前为止, 22C3 PD-L1 抗体、SP263 PD-L1 抗体以及 22C3、28-8 PD-L1 检测试剂盒已在中国上市, SP142 PD-L1 正在申报中

七、针对不同的抗 PD-1 和 (或) PD-L1 药物, 各种抗体间检测结果的互用性

1. 尽管多项研究结果表明, 22C3、28-8 和 SP263 一致性较高^[20-24], 目前尚缺乏足够的前瞻性临床研究证据支持抗体间检测结果互用的可行性。

2. 建议根据不同的抗 PD-1 和 (或) PD-L1 药物选择其对应的 PD-L1 检测抗体克隆及相应的检测平台。如果使用其他抗体克隆检测需在报告中予以注明。

在蓝印计划 I 期研究^[22]中, 选用 4 种抗体 (22C3、28-8、SP142 和 SP263) 对 38 例标本进行染色, 各抗体使用匹配平台进行检测, 判读阈值采用所有抗体对应临界 (cut-off) 值, 结果表明, 22C3 采用 28-8 或 SP263 对应的 cut-off 值, 28-8 采用 22C3 或 SP263 对应的 cut-off 值, 及 SP263 采用 22C3 或 28-8 对应的 cut-off 值进行判读, 不同组合下所判读结果与自身抗体 cut-off 判读结果的一致率为 86.8% ~ 94.7%; SP142 采用 22C3、28-8 和 SP263 的 cut-off 判读, 一致率仅为 63.2% ~ 65.8%; 22C3、28-8 和 SP263 采用 SP142 判读标准, 一致率仅为 81.6% ~ 86.8%。尽管研究中 22C3、28-8 和 SP263 染色相似, 但 22C3 采用 28-8 或 SP263 对应的 cut-off 值, 28-8 采用 22C3 或 SP263 对应的 cut-off 值, 以及 SP263 采用 22C3 或 28-8 对应的 cut-off 值判读仍存在 5.3% ~

13.2% 的不同, 即采用不同的判读结果可能直接影响治疗方案的选择。

阿替利珠单抗的 3 项临床研究 (IMpower150、IMpower110 和 OAK 研究) 对抗体互用性进行了初步探索, 结果显示, SP142 (TC 或 IC)、22C3 (TC) 和 SP263 (TC) 抗体按各自判读标准筛选的 PD-L1 高表达水平人群具有较高的重叠, 且临床获益较一致^[25-27]。鉴于目前仍缺乏前瞻性有效的临床研究数据支持抗体间检测结果互用的可行性, 因此, 建议根据不同的抗 PD-1 和 (或) PD-L1 药物选择其对应的 PD-L1 检测抗体克隆及相应的检测平台。如果使用其他抗体克隆检测在报告中要予以注明。

判读方面, 多项 NSCLC PD-L1 表达判读一致性研究结果显示, 采用 22C3、28-8 和 SP263 克隆, 不同临床相关界值下经过相关培训的判读医师判读结果重复性高, 且判读医师间判读结果一致性强, 但仍然存在 10% ~ 15% 左右的不一致率, 尤其是对于临近阈值的病例^[28-30]。切实有效的判读培训对提高判读医师结果一致性来说至关重要。

八、实验室自建检测方法 (LDT)

1. LDT 的性能确认和验证面临严峻挑战。

2. 多项有关 PD-L1 的 LDT 与获批诊断试剂盒一致性评估的研究结果不一致, LDT 检测应用于临床

检测需谨慎, LDT 需要严格的方法验证和质量控制。

国内病理科 PD-L1 检测存在自动染色多平台的普及率低、病理组织样本有限和试剂盒价格高等实际问题, LDT 可能作为潜在的解决策略。所谓 LDT 即实验室自建检测, 通俗地讲, 除经临床试验验证的检测(包括抗体、检测试剂盒、评分方法、质控系统和检测所需要的设备在内的一整套完整体系)外, 其他 PD-L1 检测均为 LDT。目前, 关于 LDT 与获批试剂盒一致性研究结果差异较大^[31-33], 法国一致性研究选用 41 例样本, 分别在 7 个中心进行了 35 种 PD-L1 检测(30 个实验方案), 结果显示, 使用试剂盒的检测, 肿瘤细胞染色一致性较高, 27 种基于 DAKO、Ventana 和 Leica 平台的 LDT 检测中, 仅 14 种(51.8%) LDT 肿瘤细胞染色与试剂盒对照组一致, 免疫细胞染色一致性都较差^[31]。因此, 使用 LDT 需谨慎, 需要严格的方法验证及质量控制。

九、PD-L1 检测的质控要点

为确保准确规范地进行 PD-L1 检测, 检测实验室应在开展 PD-L1 检测前针对不同抗体克隆建立规范化操作流程并进行必要的性能验证, 切实做好 PD-L1 检测的质量控制工作, 包括实验室内部质控和外部质控。

1. 内部质控:(1)检测前:PD-L1 检测前标本类型、冷缺血时间、固定液选择及固定时间、切片制作及白片、蜡块储存时间和储存条件等均不同程度对 PD-L1 检测造成影响。冷缺血时间指标本离体到浸入固定液之间的时间, 建议不超过 60 min; 固定液建议选择 10% 中性福尔马林(SP263 检测可使用锌福

尔马林作替代), 固定液和组织的体积比至少为 10 : 1, 手术切除标本固定 24~48 h(不超过 72 h), 活检标本和细胞蜡块固定 6~48 h, 固定时间延长会导致 PD-L1 表达降低; 切片制作要求 3~4 μm 的涂胶白片, 储存时间建议不超过 2 个月(2℃~8℃可保存 12 个月), 储存时间延长可能导致 PD-L1 检测的假阴性; 蜡块储存时间建议不超过 3 年。(2)检测中:PD-L1 检测影响因素包括抗体种类、浓度、剂量、抗原修复、孵育时间、孵育温度和信号增强等, 应根据临床治疗药物需求选择对应的抗体克隆, 遵照商业化试剂盒说明书要求规范化检测, 切实做好每一批次 PD-L1 检测的质量控制;(3)检测后:①准确的结果判读:首先对阴阳性对照进行判读, 在染色满意的情况下进一步对患者染色切片进行判读, 顺序依次为阴阳性对照片→苏木素-伊红染色切片→IHC 染色切片。PD-L1 判读过程中严格按照克隆要求的最低肿瘤细胞数、判读细胞类型、染色模式和 cut-off 值进行判读。②对判读医师严格的培训:在 PD-L1 判读实践中, 判读过程中存在很多潜在陷阱, 且不同检测其判读标准不同, 切实有效的判读者培训十分必要; 实验室应定期组织判读医师进行人员比对、针对性培训及数据总结和分析。③规范化报告:PD-L1 检测结果报告除包含常规病理报告的基本内容和患者基本信息外, 还应包括但不限于以下内容:抗体克隆号、自动染色平台、商业化试剂盒或 LDT、阳性和(或)阴性对照评估、选用的 cut-off 值、检测结果以及必要的注释。参考报告模板见表 4。

2. 外部质控:实验室应定期参加室间质评活

表 4 程序性死亡配体 1 表达检测结果参考报告模板

抗体克隆:	<input type="checkbox"/> 22C3	<input type="checkbox"/> 28-8	<input type="checkbox"/> SP142	<input type="checkbox"/> SP263	<input type="checkbox"/> 73-10	<input type="checkbox"/> 其他: _____
检测平台:	<input type="checkbox"/> Dako Autostainer Link 48	<input type="checkbox"/> Ventana BenchMark ULTRA	<input type="checkbox"/> 其他: _____			
检测试剂:	<input type="checkbox"/> 商业化试剂盒 <input type="checkbox"/> 实验室自建试剂					
阴/阳性对照:	阴性对照 <input type="checkbox"/> 良好 <input type="checkbox"/> 失败					
	阳性对照 <input type="checkbox"/> 良好 <input type="checkbox"/> 失败					
标本量:	充足 <input type="checkbox"/> ≥100个肿瘤细胞		不足 <input type="checkbox"/> <100个肿瘤细胞			
	<input type="checkbox"/> ≥50个肿瘤细胞		<input type="checkbox"/> <50个肿瘤细胞			
肿瘤评分:	<input type="checkbox"/> 肿瘤细胞	<input type="checkbox"/> <1%	<input type="checkbox"/> 1%-4%	<input type="checkbox"/> 5%-9%	<input type="checkbox"/> 10%-24%	<input type="checkbox"/> 25%-49% <input type="checkbox"/> ≥50%
	<input type="checkbox"/> 免疫细胞	<input type="checkbox"/> <1%	<input type="checkbox"/> 1%-4%	<input type="checkbox"/> 5%-9%	<input type="checkbox"/> ≥10%	
最终结果:	<input type="checkbox"/> 阴性 <input type="checkbox"/> 阳性					
注释:						

动,每年至少 2 次。主要通过参加国内权威机构(病理质控中心)举办的室间质评活动来完成,或进行可靠的实验室间比对。

十、其他免疫治疗生物标志物

1. 目前 NSCLC 免疫治疗临床实践中主要应用的生物标志物包括 PD-L1 表达和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)。PD-L1 表达与 TMB 无相关性。

2. 考虑到 PD-L1 表达检测简单便捷,而 TMB 相对复杂,价格较贵,建议采取先测 PD-L1 再测 TMB 的策略;有条件者可同时检测 PD-L1 和 TMB。

TMB 指肿瘤细胞基因组中,所评估基因的编码区发生置换和插入和(或)失性突变(体细胞突变)的总数,通常按每兆碱基(Mb)中的突变数计算。CheckMate026 研究首次在前瞻性队列中证实了 TMB 对免疫治疗具有预测作用,高 TMB 者应用纳武利尤单抗治疗显著获益,其中 PD-L1 表达(TPS \geq 50%)者 PFS 获益更为明显^[34]。KEYNOTE010、KEYNOTE042、POPLAR 和 OAK 研究亦显示,帕博利珠单抗和阿替利珠单抗药物治疗疗效与 TMB 呈正相关^[4-6,13]。然而,在系列化疗联合 PD-1 抑制剂临床研究中,未观察到 TMB 与化疗联合免疫治疗疗效的相关性^[35-36]。另外,TMB 检测成本高、普及率低、有效 cut-off 值不确定、组织样本和血液样本 TMB 结果一致性及缺乏前瞻性研究等,在一定程度上均限制了其广泛的临床应用。

除了 PD-L1 表达和 TMB,另一个重要的标志物是微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。MSI 的 IHC 检测包括对 4 个错配修复蛋白表达的检测,聚合酶链式反应可以对 5 个微卫星位点进行检测。高度微卫星不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)的肿瘤多为高 TMB,两者存在一定相关性。反之,高 TMB 的患者不一定是 MSI-H。

在临床实践中,PD-L1 表达、TMB 和 MSI 3 个标志物相互独立。肺癌中 MSI-H 病例非常少见,临床主要检测 PD-L1 表达和 TMB。考虑到 PD-L1 表达检测简单便捷,而 TMB 相对复杂,价格较贵,建议采取先检测 PD-L1,再检测 TMB 的策略;有条件者可同时检测 PD-L1 和 TMB。

另外,肿瘤免疫微环境中免疫细胞的表达谱正逐渐被认识,并可能作为肿瘤免疫治疗的预测标志物。本共识要点总结见表 5。

共识要点推荐级别:(1)强烈推荐:基于高或中级别证据,可信度高;(2)推荐:基于中或低级别

证据,但具有一些局限性,专家组同意推荐;(3)专家共识意见:基于低级别证据或缺乏证据,但专家组统一意见。

本共识初稿完成后,针对初稿内容发起专家投票,共收回专家投票结果 40 份,有超过 80% 的专家对其中 15 个要点持支持意见,共识编写组成员对 2 个支持率未达 80% 的要点仅在正文中予以体现,尚待后续进一步完善。

免责声明 本专家共识内容由专家组成员依据现有医学证据及实践经验共同讨论形成,以帮助相关人员进行 PD-L1 检测或临床决策,其中的内容可能不够全面或不够充分。医学知识发展迅速,在本共识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共识中。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,本共识中内容的采用应结合检测条件、政策许可以及专业人员的独立专业判断。对本共识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。专家组对因使用本共识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任何责任。本共识经过临床病理专家投票认可。

中国非小细胞肺癌 PD-L1 表达检测临床病理专家共识投票专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排列)

车南颖(首都医科大学附属北京胸科医院北京市结核病胸部肿瘤研究所病理科)、陈刚(福建医科大学附属肿瘤医院病理科)、程颖(吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、段建春(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肿瘤内科)、范云(浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、耿敬姝(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科)、郭凌川(苏州大学附属第一医院病理科)、韩昱晨(上海市胸科医院上海交通大学附属胸科医院病理科)、纪元(复旦大学附属中山医院病理科)、蒋莉莉(四川大学华西医院病理科)、李秉(中国医学科学院北京协和医院病理科)、李文才(郑州大学第一附属医院病理科)、李媛(复旦大学附属肿瘤医院病理科 复旦大学上海医学院肿瘤学系)、林根(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、林劼(昆明医科大学第二附属医院肿瘤科)、刘艳辉(广东省人民医院病理科)、刘月平(河北医科大学第四医院病理科)、马智勇(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、穆殿斌(山东省肿瘤防治研究院病理科)、聂秀(华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科)、邱雪杉(中国医科大学附属第一医院病理科)、任胜祥(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、苏春霞(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、孙蕾娜(天津医科大学附属肿瘤医院病理科)、滕晓东(浙江大学医学院附属第一医院病理科)、王洁(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内科)、王征(北京医院 国家老年医学中心病理科)、王志杰(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肿瘤内科)、郭麟(湖南省肿瘤医院胸部内二科)、吴伟(中国科学院大学附属肿瘤医院病理科)、武春燕(同济大学附属上海市肺科医院病理科)、郝彦凤(山西省肿瘤医院病理科)、夏庆欣(郑州大学附属肿瘤医院临床病理中心)、薛丽燕(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)、颜黎栩(广东省人民医院病理科)、云径平(中山大学肿瘤防治中心病理科)、张智泓(南京医科大学第一附属医院病理科)、周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)、周建华(中南大学湘雅医院病理科)

表 5 中国非小细胞肺癌 PD-L1 表达检测临床病理专家共识要点

问题及共识要点	推荐级别
一、PD-L1 表达检测与抗 PD-1 和(或)PD-L1 免疫治疗的关系是什么?	
1. PD-L1 表达检测可作为伴随诊断指导 PD-1 和(或)PD-L1 单抗药物的治疗决策	强烈推荐
2. PD-L1 表达检测可作为补充诊断协助筛选免疫治疗潜在获益人群	强烈推荐
二、目前国内外主要有哪些抗 PD-1 和(或)PD-L1 药物?	
目前国内外主要抗 PD-1 和(或)PD-L1 药物详见表 1 和表 2。	
三、哪些标本类型可用于 PD-L1 检测?	
1. 经 10%中性福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤组织标本是检测 PD-L1 表达的标准标本类型。手术切除标本及活检标本均可进行 PD-L1 检测。对于术后复发患者,优先建议对复发和(或)转移病灶进行活检后检测,若无法获取,可使用手术切除标本;活检标本应确保有足够的肿瘤细胞进行评估。	强烈推荐
2. 在组织学标本不可获得的情况下,可尝试用细胞学蜡块标本进行 PD-L1 检测,但在报告中应予以必要的说明。	推荐
3. 原发灶及转移灶均可用于 PD-L1 检测。由于转移灶和原发灶 PD-L1 表达可能存在差异,建议必要时对原发灶和转移灶分别进行 PD-L1 检测以明确 PD-L1 表达状态。	推荐
4. 由于 PD-L1 具有时间异质性且受治疗影响,初诊时及更换治疗方案前均建议进行 PD-L1 检测。	强烈推荐
5. 避免使用脱钙标本进行 PD-L1 检测。	推荐
四、PD-L1 检测试剂和检测平台有哪些?	
PD-L1 检测试剂和检测平台详见表 3。	
五、各种 PD-L1 抗体检测的判读标准一致吗?	
每种抗体克隆判读标准不同,详见表 3。	
六、PD-L1 抗体与检测平台的一致性如何?	
1. 22C3、28-8 和 SP263 在肿瘤细胞中表达一致性较好,SP142 与 22C3、28-8 及 SP263 在肿瘤细胞中表达一致性较差。	推荐
2. 关于 LDT 检测结果与试剂盒检测结果一致性,目前各研究结果差异较大,运用 LDT 需谨慎。	推荐
七、针对不同的抗 PD-1 和(或)PD-L1 药物,各种抗体间检测结果可互用吗?	
1. 尽管目前各项一致性研究结果表明,22C3、28-8 及 SP263 一致性较高,但尚缺乏有效临床证据支持抗体间检测结果互用的可行性。	推荐
2. 建议根据不同抗 PD-1 和(或)PD-L1 药物选择其对应的 PD-L1 检测抗体克隆,其他抗体克隆检测在报告中予以说明。	强烈推荐
八、PD-L1 检测可以采用 LDT 吗	
1. LDT 的开发、校准和验证面临严峻挑战。	推荐
2. LDT 检测应用于临床检测需谨慎,LDT 需要严格的方法验证及质量控制。	推荐
九、PD-L1 检测的质控要点是什么?	
1. 内部质控:检测前、检测中、检测后。	强烈推荐
2. 外部质控:实验室应定期参加室间质评活动,每年至少 2 次。	强烈推荐
十、PD-L1 表达与其他免疫治疗生物标志物有什么关系?	
1. 目前,NSCLC 免疫治疗临床实践中主要应用的生物标志物包括 PD-L1 表达和 TMB。PD-L1 表达与 TMB 无关。	推荐
2. 建议采取先测 PD-L1 再测 TMB 的策略;有条件者可同时检测 PD-L1 和 TMB。	专家共识意见

注: PD-1: 程序性死亡受体 1; PD-L1:程序性死亡配体 1; LDT: 实验室自建检测方法; NSCLC: 非小细胞肺癌; TMB: 肿瘤突变负荷

执笔人 袁培(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)、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)、王志杰(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内科)、王洁(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内科)、李媛(上海复旦大学附属肿瘤医院病理科)、周彩存(同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI:10.3322/caac.21492.

[2] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (2): 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.

[3] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus

docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(17):1627-1639. DOI:10.1056/NEJMoa1507643.

[4] Mok TSK, Wu YL, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

[5] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387 (10030): 1837-4186. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

[6] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10066):255-265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.

[7] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [J]. N Engl J Med, 2018, 379(24):2342-2350. DOI:10.1056/NEJMoa1809697.

[8] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint

- blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (17): 1974-1982. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358.
- [9] 林冬梅. 中国非小细胞肺癌 PD-L1 检测现状 [J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46 (10): 665-668. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.10.001.
- Lin DM. Current situation of PD-L1 testing in non-small cell lung cancer in China [J]. *Chin J Pathol*, 2017, 46 (10): 665-668. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.10.001.
- [10] 蒋莉莉, 李媛, 应建明. 非小细胞肺癌 PD-L1 表达检测及应用现状 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47 (11): 887-890. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.021.
- Jiang LL, Li Y, Ying JM. Current situation of PD-L1 expression testing and application in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Pathol*, 2018, 47 (11): 887-890. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.021.
- [11] 李媛, 陈杰. PD-L1 检测在非小细胞肺癌免疫治疗标志物筛选中面临的挑战 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48 (8): 585-589. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.08.001.
- Li Y, Chen J. The challenges of PD-L1 testing in screening immunotherapy biomarkers for non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Pathol*, 2019, 48 (8): 585-589. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.08.001.
- [12] Reck, M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1823-1833. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
- [13] Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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. DOI:10.1016/S0140-6736 (15) 01281-7.
- [14] Spigel D, Marinis FD, Giaccone G, et al. IMpower110: 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]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 5): v915. DOI:10.1093/annonc/mdz394.
- [15] Li H, Xu Y, Wan B, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression assessed by immunohistochemistry in lung cancer: a meta-analysis of 50 studies with 11383 patients [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8 (4): 429-449. DOI:10.21037/tlcr.2019.08.04.
- [16] Ilie M, Long-Mira E, Bence C, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances; a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (1): 147-153. DOI:10.1093/annonc/mdv489.
- [17] Kim I, Kim A, Lee CH, et al. Reliability of PD-L1 assays using small tissue sample-s compared with surgical specimens [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (14): e14972. DOI:10.1097/MD.0000000000014972.
- [18] Gniadek TJ, Li QK, Tully E, et al. Heterogeneous expression of PD-L1 in pulmonary squamous cell carcinoma and adenocarcinoma; implications for assessment by small biopsy [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30 (4): 530-538. DOI:10.1038/modpathol.2016.213.
- [19] Munari E, Zamboni G, Lunardi G, et al. PD-L1 Expression Heterogeneity in non-small cell lung cancer; defining criteria for harmonization between biopsy specimens and whole sections [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (8): 1113-1120. DOI:10.1016/j.jtho.2018.04.017.
- [20] Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, et al. Agreement between programmed cell death Ligand-1 diagnostic assays across multiple protein expression cutoffs in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (14): 3585-3591. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2375.
- [21] Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29 (10): 1165-1172. DOI:10.1038/modpathol.2016.117.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 袁培, 郭嫦娥, 李媛, 等. 晚期肺腺癌活检标本 PD-L1 免疫组织化学多平台检测一致性研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47 (11): 840-844. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.005.
- Yuan P, Guo CY, Li Y, et al. Consistency of PD-L1 immunohistochemical detection platforms in biopsy samples with advanced lung adenocarcinoma: a multicenter study [J]. *Chin J Pathol*, 2018, 47 (11): 840-844. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.005.
- [25] Herbst RS, Marinis FD, Giaccone G, et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): Results from the IMpower110 study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 11): xi62-xi68. DOI:10.1093/annonc/mdz453.
- [26] Kowanetz M, Socinski MA, Zou W, et al. IMpower150: Efficacy of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) and chemotherapy (chemo) in 1L metastatic nonsquamous NSCLC (mNSCLC) across key subgroups [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (Suppl 13): CT076. DOI:10.1158/1538-7445.AM2018-CT076.
- [27] Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W, et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L1 NSCLC: Results from the randomized OAK study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (Suppl 5): v460-v496. DOI:10.1093/annonc/mdx380.
- [28] Cooper WA, Russell PA, Cherian M, et al. Intra- and interobserver reproducibility assessment of PD-L1 biomarker in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (16): 4569-4577. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0151.
- [29] Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23 (8): 541-549. DOI:10.1097/PAI.0000000000000256.
- [30] Williams GH, Nicholson AG, Snead DRJ, et al. Interobserver reliability of programmed cell death ligand-1 scoring using the VENTANA PD-L1 (SP263) assay in NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (4): 550-555. DOI:10.1016/j.jtho.2019.11.010.
- [31] Adam J, Le Stang N, Rouquette I, et al. Multicenter harmonization study for PD-L1 IHC testing in non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (4): 953-958. DOI:10.1093/annonc/mdy014.
- [32] 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 [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (8): 1051-1058. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0013.
- [33] Neuman T, London M, Kania-Almog J, et al. A harmonization study for the use of 22C3 PD-L1 immunohistochemical staining on ventana's platform [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (11): 1863-1868. DOI:10.1016/j.jtho.2016.08.146.
- [34] Zarogoulidis P, Papadopoulos V, Maragouli E, et al. Nivolumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients—key factors: tumor mutation burden and PD-L1 $\geq 50\%$ [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7 (Suppl 1): S28-S30. DOI:10.21037/tlcr.2018.01.04.
- [35] Langer C, Gadgeel S, Borghaei H, et al. KEYNOTE-021: TMB and Outcomes for Carboplatin and Pemetrexed With or Without Pembrolizumab for Nonsquamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (10): S216. DOI:10.1016/j.jtho.2019.08.426.
- [36] Garassino M, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Evaluation of TMB in KEYNOTE-189: pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (10): S216-S217. DOI:10.1016/j.jtho.2019.08.427.