



· 专家述评与论著 ·



李媛，博士，主任医师，硕士生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院病理科胸部肿瘤病理负责人。从事肿瘤病理诊断工作20年，尤其擅长胸部肿瘤的病理诊断。曾于2005—2007年以访问学者的身份赴美国印第安娜大学医学院学习，2014年赴美国MSKCC和Cleveland Clinic病理科进修。现兼任中华医学会病理学分会胸部学组委员，中国抗癌协会肿瘤病理专委会青年委员会副主任委员，中国抗癌协会肿瘤病理专委会胸部学组委员，上海市抗癌协会分子靶向与免疫治疗专委会常委，上海市抗癌协会青年理事，中国研究型医院学会分子肿瘤与免疫治疗专业委员会常委，中国研究型医院学会病理学专业委员会青年委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会（CSCO）青年委员，上海市抗癌协会实体肿瘤聚焦诊疗委员会委员，中国合格评定国家认可委员会（CNAS）

评审员。现主持国家自然科学基金3项。第一作者或通信作者发表国内外学术论文数十篇，2018年获上海市科技进步一等奖（第三完成人），2019年获中国抗癌协会科技奖一等奖（第五完成人）。2019年被中国医师协会病理医师分会授予“杰出青年病理医师”称号。

病理学指导下的非小细胞肺癌个体化免疫治疗

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，上海 200032

[摘要] 在肺癌个体化免疫治疗时代，如何有效地筛选程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 免疫检查点抑制剂潜在获益人群成为免疫治疗时代面临的新挑战。病理科医师通过免疫组织化学检测非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 组织中PD-L1的表达水平，可为预测PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗晚期NSCLC的疗效和预后提供准确可靠的依据。此外，病理科医师可通过传统病理学方法观察主要病理学缓解 (major pathological response, MPR) 程度，进一步评价早中期肺癌免疫新辅助治疗的效果。对目前病理学诊断指导下的NSCLC个体化免疫治疗的进展以及未来的发展方向进行综述。

[关键词] 非小细胞肺癌；免疫检查点抑制剂；免疫组织化学；病理学评价

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.007

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0770-07

Personalized immunotherapy for lung cancer under the guidance of pathology LI Yuan (Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Yuan E-mail: lumoxuan2009@163.com

[Abstract] In the era of personalized immunotherapy for lung cancer, how to effectively screen potential beneficiaries of programmed death-1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1) immune checkpoint inhibitors has become a new challenge. The expression levels of PD-L1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) can be detected by immunohistochemistry, which provides accurate and reliable information for predicting the efficacy of PD-1/PD-L1 immunotherapy and prognosis in advanced NSCLC. In addition, traditional pathology can be used to observe major pathological response (MPR) to further evaluate the efficacy of neoadjuvant immunotherapy for early/middle-stage NSCLC. This review summarized the current progress and future development of personalized immunotherapy for NSCLC under the guidance of pathology.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitor; Immunohistochemistry; Pathology evaluation

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的85%, 患者确诊时往往已为中晚期^[1]。尽管近年来分子靶向治疗在一定程度上取得了成功, 但仍不可避免地发生获得性耐药, 同时, 驱动基因野生型NSCLC患者的治疗手段有限, 迫使临床寻求切实有效的治疗手段。免疫治疗, 尤其是程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) /程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 免疫检查点抑制剂开启了晚期肺癌免疫治疗的全新时代^[2-3]。肺癌多项临床研究的结果显示, 免疫治疗可使晚期肺癌患者明显获益^[4-10], 国内外多种PD-1/PD-L1抑制剂已被批准上市^[11-14]。这些抑制剂具有缓解时间长和不良反应小的特点, 可用于驱动基因野生型NSCLC患者。几项研究新辅助免疫检查点抑制剂治疗早中期肺癌临床试验的结果表明, 免疫检查点抑制剂的治疗效果明显^[14-17]。这些研究进一步明确了免疫治疗能够给早中期肺癌患者带来获益, 可使肿瘤降期并接受手术, 为免疫治疗更早的应用提供了数据支持。

尽管PD-1/PD-L1抑制剂疗效显著, 但并非所有患者都能从中获益, 如何应用免疫生物标志物选择适合的治疗人群以及预测免疫治疗效果成为免疫治疗面临的主要挑战之一。近年来, 用于免疫治疗适宜人群筛选和疗效预测的生物标志物越来越多, 但PD-L1仍是目前应用最为广泛的指标。目前病理科医师通过免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测方法评估肺癌患者肿瘤组织中PD-L1的表达状态, 作为晚期肺癌个体化免疫治疗预测的生物标志物, 为临床筛选PD-1/PD-L1免疫抑制剂潜在获益人群及疗效评估提供准确可靠的依据。使用新辅助免疫检查点抑制剂治疗的患者, 可在早中期肺癌手术后对本标本进行病理学检测, 以确认新辅助治疗的效果。目前新辅助治疗的疗效评价指标主要包括临床的实体瘤临床疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 和病理学评价标准, 即主要病理学缓解 (major pathological response, MPR) 程度及完全病理缓

解 (complete pathologic response, CPR) 程度。病理科医师通过传统病理学切片观察MPR程度, 从而评价免疫新辅助治疗早中期肺癌的效果。因此, 在肺癌个体化免疫治疗时代, 病理科医师通过传统病理学结合分子生物学和信息学的方式获取患者相关分子信息及疗效确认信息, 并将其告知临床医师, 为个体化免疫治疗提供预后及药物疗效的预测信息。

1 PD-L1作为晚期NSCLC免疫治疗的生物标志物

1.1 PD-L1检测作为伴随诊断/补充诊断指导晚期肺癌PD-1/PD-L1抑制剂治疗

PD-L1检测结果作为伴随诊断对临床用药指导至关重要, pembrolizumab被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于PD-L1高表达 [肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS) $\geq 1\%$]、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) /间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因阴性的转移性NSCLC的一线治疗及PD-L1阳性 (TPS $\geq 1\%$) 晚期NSCLC的二线治疗; pembrolizumab还被批准联合卡铂/紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇一线治疗转移性鳞状NSCLC (无需考虑PD-L1的表达状态)。2020年5月美国FDA批准了atezolizumab单药用于PD-L1高表达 [肿瘤细胞染色比例 (TC) $\geq 50\%$ 或免疫细胞染色比例 (IC) $\geq 10\%$]、EGFR/ALK阴性的转移性NSCLC的一线治疗。2020年5月美国FDA批准了nivolumab联合ipilimumab用于PD-L1 $\geq 1\%$ 、EGFR/ALK阴性的转移性NSCLC的一线治疗。

PD-L1检测作为补充诊断, 并非治疗药物决策所必需, 即使缺乏PD-L1检测结果亦可进行治疗。但PD-L1检测可以提供个体治疗的相关信息, 因而可以协助筛选免疫治疗的潜在获益人群。美国FDA批准nivolumab用于以铂类药物为基础化疗方案的进展晚期鳞状或非鳞状NSCLC; 批准atezolizumab用于接受含铂药物的化疗方案治疗期间或治疗后疾病进展及接受靶向治疗失败的转移性NSCLC。尽管nivolumab及atezolizumab二线治疗NSCLC均无需考虑PD-L1的表达状态, 但研究结果均显示, PD-L1表达水平越高, 临床

获益越大,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。随着PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂获批,NSCLC患

者肺癌组织PD-L1检测试剂也因适应证需要而相应获批^[18]。但各个药物分别对应不同的PD-L1试剂或平台,且其阈值也各不相同(表1)。

表 1 NSCLC检测PD-L1试剂及获批情况
Tab. 1 Approved PD-L1 detection kit for NSCLC

Reagent	Clone	Detection platform	Drug	FDA certified and threshold	CE certified and threshold	NMPA certified and threshold
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	22C3 murine monoclonal antibody	Dako Autostainer Link48	Pembrolizumab	Concomitant diagnosis TPS \geq 1%, TPS \geq 50%	Certified TPS \geq 50%	Approved TPS \geq 1%
22C3 antibody	22C3 murine monoclonal antibody	Dako Autostainer Link48	Pembrolizumab	/	/	Approved TPS \geq 1%
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	28-8 rabbit monoclonal antibody	Dako Autostainer Link48	Nivolumab	Supplementary diagnosis (non-squamous NSCLC) TC \geq 1%, TC \geq 5%, TC \geq 10% Concomitant diagnosis (NSCLC) TC \geq 1%	Certified (non-squamous NSCLC) TC \geq 1%, TC \geq 5%, TC \geq 10%	Approved (non-squamous NSCLC) TC \geq 1%
VENTANA PD-L1 (SP142) assay	SP142 rabbit monoclonal antibody	Ventana BenchMark ULTRA	Atezolizumab	Supplementary diagnosis/ concomitant diagnosis TC \geq 50% or IC \geq 10%	Certified TC \geq 50% or IC \geq 10% TC \geq 1% or IC \geq 1%	/
VENTANA PD-L1 (SP263) assay	SP263 rabbit monoclonal antibody	Ventana BenchMark ULTRA	Nivolumab	/	Certified TC \geq 1%, \geq 5%, \geq 10%	/
			Pembrolizumab		Certified TC \geq 50% --first line treatment TC \geq 1% --second line treatment	
			Durvalumab		Certified, TC \geq 1%	

1.2 PD-L1免疫组织化学检测的要求

1.2.1 标本类型

PD-L1的检测结果可以指导晚期肺癌一线用药,因此推荐晚期NSCLC患者初诊时进行PD-L1免疫组织化学检测。国内外监管机构已经认可手术切除或活检组织学标本检测的PD-L1表达水平对免疫检查点抑制剂治疗效果的预测作用,因此组织学样本的PD-L1检测结果可为临床用药提供参考。某些患者只能提供细胞学标本检测PD-L1表达,研究显示,细胞蜡块和对应的组织学标本PD-L1表达检测结果具有较高的一致性,提示用细胞学包埋蜡块检测PD-L1表达的可能性^[19-21]。

1.2.2 标本前处理

PD-L1检测前处理应遵循病理学规范化诊断

总则要求,如离体冷缺血时间不超过30 min,4%中性甲醛溶液固定液,标本固定时间6~24 h,手术标本12~48 h、最长不超过72 h,以及蜡块储藏时间、白片储藏时间等。研究显示,存储时间>3年的标本中PD-L1高表达比例明显下降。因此建议不要用存储时间>3年的标本进行PD-L1检测^[22-23]。为保证PD-L1染色质量,白片应尽快进行免疫组织化学染色,避免长时间保留,建议在切片后2个月内完成染色,不推荐使用脱钙样本进行常规PD-L1指标检测。

1.2.3 PD-L1结果判读要求

不同的PD-L1免疫组织化学染色试剂盒检测肺癌PD-L1表达水平时,判读标准存在细微差异,但总体上都需要病理科医师在光学显微镜下

评估肿瘤区域的染色情况, 评估对象及染色部位包括单独评估肿瘤细胞膜或同时评估肿瘤细胞膜和免疫细胞膜和(或)细胞质, 计算染色比例, 并根据染色比例指导临床治疗^[22]。22C3 pharmDx判读引入了TPS, 即阳性肿瘤细胞数占肿瘤细胞总数的比例 $\times 100\%$, 根据TPS数值将组织PD-L1表达水平分为无表达(TPS $< 1\%$)、低表达(TPS $\geq 1\%$)和高表达(TPS $\geq 50\%$)。28-8 pharmDx将肿瘤细胞PD-L1表达水平分为4个区间: $< 1\%$ 、 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 和 $\geq 10\%$ 。SP142的判读需要同时关注肿瘤细胞和免疫细胞的染色情况, 根据TC比例及IC比例分为3类: TC $\geq 50\%$, TC $< 50\%$ 且IC $\geq 10\%$, TC $< 50\%$ 且IC $< 10\%$ 。SP263试剂盒的判读只需要关注肿瘤细胞的染色情况。

1.3 PD-L1检测在NSCLC免疫治疗标志物筛选中面临的挑战

1.3.1 不同PD-L1检测试剂盒的差异

目前美国FDA已批准5种标准化的PD-L1检测商用试剂盒用于临床检测, 包括配套Dako平台的PD-L1 IHC 28-8 pharmDx、22C3 pharmDx、73-10试剂盒以及配套Ventana检测平台的PD-L1 IHCSP142和SP263试剂盒(表1)。由于不同抗体在不同研究中的灵敏度和亲和力不同, PD-L1染色阳性的截断值和免疫组织化学染色平台的不同均会使PD-L1检测存在差异, 因此不同检测方法之间的可比性存有争议。PD-L1蓝印计划^[24-25]比较了不同检测试剂盒、检测平台测定NSCLC肿瘤样本PD-L1表达的差异, 结果显示, 28-8、22C3和SP263试剂盒检测到的PD-L1表达水平相似, 73-10相比于其他试剂盒表现出更强的敏感性, 而SP142检测到的PD-L1水平偏低。肿瘤细胞的PD-L1表达分数在病理科医师间高度一致, 而免疫细胞的PD-L1表达水平一致性较差。国内一些关于PD-L1检测抗体相关性和一致性的研究也得到相似的研究结果^[26]。

1.3.2 PD-L1表达的异质性和动态变化

PD-L1表达的异质性是其作为肿瘤生物标志物的特征之一。临床上活检通常只在几个位

点采样, 因此不一定能全面反映患者肿瘤组织的PD-L1表达情况。PD-L1表达阴性的患者仍可从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益, 可能是由于PD-L1表达的异质性而导致活检标本假阴性。合适的样本是有效评估PD-L1表达水平的关键。PD-L1表达受样本大小、样本类型、活检部位及肿瘤转化等因素的影响。PD-L1的表达在不同患者甚至同一患者的病灶内也不尽相同。多个研究表明, PD-L1的表达在原发灶与转移淋巴结/局部复发灶/远处转移灶之间存在差异, 且原发灶与转移灶等部位PD-L1表达高低趋势变化也还没有定论^[27-30]。此外, 随着疾病的进展和各种治疗(免疫治疗、化疗或放疗)的进行, PD-L1的表达可能会随时间推移而发生变化^[31]。因此, 通过PD-L1表达的变化了解患者对不同方案的治疗反应具有重要意义, 因此动态监测PD-L1表达水平很有必要。

1.3.3 PD-L1检测的实验室自建方法

由于PD-L1检测存在自动染色平台普及率低、难以获取商用试剂盒以及试剂盒价格高于规定检测收费等缺点, 国内外都出现了检测PD-L1的实验室自建方法(laboratory developed test, LDT)。对于不具备商业试剂盒检测条件的实验室, 质控和一致性达标的LDT或可作为PD-L1检测的备选方案。建立LDT需要具备相应的实验室资质、环境和人员条件, 运行LDT前应充分验证LDT的一致性与稳定性, 严格控制检测质量, 并建立相应的程序管理制度。

国内LDT的开发、校准和验证面临严峻挑战, 多项评估PD-L1的LDT与获批诊断试剂盒一致性的研究结果不一^[32-35], 法国一致性研究LDT检测结果显示, 仅14种LDT(51.8%)肿瘤细胞染色与试剂盒对照组比较一致; 免疫细胞染色一致性都较差。目前最为常用的实验室自建抗体E1L3N, 国内外研究结果也存在差异。因此尽管LDT价格低于获批试剂盒, 但各研究结果的差异表明使用LDT需谨慎, 不准确的检测结果可能会给患者潜在的治疗方案带来错误指导, 因此LDT检测应用于临床时应谨慎, 需

要进行严格的方法验证及质量控制^[36]。

1.4 NSCLC免疫治疗的其他生物标志物

目前,除了PD-L1这一肺癌最常用的免疫治疗效果预测标志物外,其他与免疫治疗效果相关的常见或潜在的生物标志物主要有以下几类:①与肿瘤基因组不稳定有关的生物标志物,如肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、错配修复系统缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)及高度微卫星不稳定(high microsatellite instability, MSI-H)等;②肿瘤微环境免疫表型生物标志物,如T细胞炎症基因表达谱等;③人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)识别系统;④肠道微生物多样性等。随着对肿瘤免疫学认识的深入以及各种检测技术的不断发展,肿瘤免疫微环境及宿主全身状态等多个层面全面评估的指标也逐渐被用作免疫治疗相关生物标志物。但目前临床上在选择生物标志物时,仍然需要严格根据现有循证医学证据充分的特定标志物来筛选特定药物的获益人群。

2 NSCLC新辅助免疫治疗后手术切除标本的病理学评估

2.1 早期NSCLC患者使用新辅助免疫治疗的疗效评价标准

越来越多的NSCLC患者正受益于免疫检查点抑制剂治疗。将免疫检查点抑制剂用于早期可手术NSCLC的治疗具有重要意义。在肿瘤免疫治疗的大背景下,新辅助免疫治疗可能有更突出的优势:当原发肿瘤还在的时候,抗原暴露会极大增强肿瘤特异性T淋巴细胞反应的程度和持续时间^[37],因此将PD-1免疫检查点抑制剂用于早期肺癌患者可能获得较好的抗肿瘤效果。与晚期NSCLC患者使用的疗效评价标准有所不同,目前新辅助治疗早期NSCLC患者的疗效评价指标除了临床的RECIST,还包括病理学评价标准MPR程度及CPR程度。由于免疫治疗早期伴随着大量免疫细胞浸润肿瘤,“肿瘤”可能并未缩小,使用RECIST可能导致疗效误判。相较于主要以影像学方法进行RECIST评价的客观反应率(objective response rate, ORR),病理学的MPR程度可以更准确地评估免疫治疗效果,因此常作为新辅助

治疗的替代终点^[14]。需要考虑的是标准病理学缓解的评估仍需要目前及未来试验中的无疾病生存期(disease-free survival, DFS)以及总生存期(overall survival, OS)。

Nivolumab单药的新辅助CA209-159研究^[15]显示,21例最终接受手术治疗的患者中,有20例达到了根治性切除,MPR为45%,18个月无复发生存率为73%,PD-L1阳性和阴性的患者对nivolumab治疗均有反应,病理学应答结果与术前肿瘤负荷密切相关,表明nivolumab可用于术前新辅助治疗,且不良反应可控,没有发生手术延迟,但该研究结果也表明免疫治疗之后,影像学评估结果与病理学检查结果存在不一致的情况。2019年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会上^[16]报道了atezolizumab单药新辅助治疗NSCLC患者的研究结果,在77例主要疗效评价人群中,MPR率为19%(15/77),其中4例取得CPR,49%(38/77)患者的MRP \geq 50%。许多正在进行的临床试验旨在证明免疫检查点抑制剂作为新辅助/辅助治疗手段在早期NSCLC的潜在应用价值,新辅助免疫检查点抑制剂治疗可在手术后对肿瘤标本进行病理学检测,从而直接评价新辅助免疫治疗的效果。目前新辅助免疫治疗效果良好,但这一结果是否能真正转化为总体生存状况的改善仍有待确定。

2.2 NSCLC新辅助免疫治疗后手术切除标本病理学评估的要求

目前尚未有一个明确的指南来指导如何处理和评估新辅助治疗后切除的肺癌标本。由国际肺癌协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)国际委员会成员制定的新辅助治疗后切除的肺癌标本处理和评估的多学科专家共识^[38]能进一步指导临床试验,同时也作为优化临床实践的建议,以提高治疗反应的病理学评估的一致性。该专家共识提供了MPR和CPR的定义。MPR的组织学定义为:对于所有组织学类型的肺癌,完成新辅助治疗和手术后,在H-E染色肺癌切除标本中,活性肿瘤占比 \leq 10%。MPR可通过活性肿瘤的预计大小除以肿瘤床的大

小计算。CPR定义为在完整地评估切除样本包括所有取样的区域淋巴结后，H-E染色时并没有发现任何活性肿瘤细胞。新辅助治疗后肺癌切除标本的取样应使其尽可能达到全面的肿瘤床大体及组织学评估，以评判病理学缓解。“肿瘤床”指的是治疗前原始肿瘤所处的区域。为了判断肿瘤床的边界，需要区分肿瘤边界以及周围非肿瘤肺实质。可以通过回顾大体标本的观察及瘤床边缘的组织学切片来鉴别肿瘤床边界。病理学缓解程度需要在回顾所有的肿瘤H-E切片后才能判断，通过估计3种成分的比例：活性肿瘤、坏死、基质（包括纤维化和炎症），每种成分的比例均以10%为增量进行评估。肺癌新辅助免疫治疗后手术切除标本病理学评估仍然存在一些问题，有待进一步研究证实。

3 总结

综上所述，病理学诊断在个体化免疫治疗的选择和预后预测中至关重要。病理科医师需要了解肺癌免疫治疗的新进展，尤其需要加强与临床医师的沟通和交流，充分发挥病理学在肺癌个体化免疫治疗中的作用。

致谢：感谢默沙东医学部刘振华及美捷登生物科技有限公司为本文提供帮助，感谢默沙东（中国）投资有限公司的支持。

【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] POSTOW M A, CALLAHAN M K, WOLCHOK J D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974-1982.
- [3] TANG H, LIANG Y, ANDERS R A, et al. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 580-588.
- [4] NOGUCHI T, WARD J P, GUBIN M M, et al. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(2): 106-117.
- [5] BRAHMER J, RECKAMP K L, 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.
- [6] 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.
- [7] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [8] MOK T S K, 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] SUL J, BLUMENTHAL GM, JIANG X, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1 [J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 643-650.
- [12] KAZANDJIAN D, SUZMAN D L, BLUMENTHAL G, et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 634-642.
- [13] NING Y M, SUZMAN D, MAHER V E, et al. FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2017, 22(6): 743-749.
- [14] FORDE P M, CHAFT J E, SMITH K N, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976-1986.
- [15] CASCONI T, WILLIAM W N, WEISSFERDT A, et al. LBA49 Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl 8).
- [16] KWIATKOWSKI D J, RUSCH V W, CHAFT J E, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(suppl 15): 8503-8503.
- [17] PROVENCIO-PULLA M, NADAL-ALFORJA E, COBO M, et al. Neoadjuvant chemo/immunotherapy for the treatment of stages IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study—NADIM study—SLCG [J]. *J Clin Onco*, 2018, 36(suppl 15): 8521-8521.
- [18] List of cleared or approved companion diagnostic devices (*in vitro* and imaging tools) [OL]. <https://www.fda.gov/>

- medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools.
- [19] HEYMANN J J, BULMAN W A, SWINARSKI D, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens [J] . *Cancer Cytopathol*, 2017, 125(12): 896-907.
- [20] SKOV B G, SKOV T. Paired comparison of PD-L1 expression on cytologic and histologic specimens from malignancies in the lung assessed with PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx [J] . *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(7): 453-459.
- [21] LOZANO M D, ABENGOZAR-MUELA M, ECHEVESTE J I, et al. Programmed death-ligand 1 expression on direct Pap-stained cytology smears from non-small cell lung cancer: comparison with cell blocks and surgical resection specimens [J] . *Cancer Cytopathol*, 2019, 127(7): 470-480.
- [22] TSAO M S, KERR K M, DACIC S. IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer [M] . 1st ed. Aurora, USA: International Association for the Study of Lung Cancer, 2017.
- [23] JIN Y, SHEN X, PAN Y, et al. Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: a real-world study of a large Chinese cohort [J] . *J Thorac Dis*, 2019, 11(11): 4591-4601.
- [24] 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.
- [25] TSAO M S, KERR K M, 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.
- [26] 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.
- YUAN P, GUO C Y, LI Y, et al. Consistency of multi-platform PD-L1 immunohistochemistry on biopsy specimens of advanced lung adenocarcinoma [J] . *Chin J Pathol*, 2018, 47(11): 840.
- [27] LUO L, LUO X, CHEN W, et al. Consistency analysis of programmed death-ligand 1 expression between primary and metastatic non-small cell lung cancer: a retrospective study [J] . *J Cancer*, 2020, 11(4): 974-982.
- [28] MUNARI E, ZAMBONI G, LUNARDI G, et al. PD-L1 expression comparison between primary and relapsed non-small cell lung carcinoma using whole sections and clone SP263 [J] . *Oncotarget*, 2018, 9(54): 30465-30471.
- [29] GATALICA Z, SENARATHNE J, VRANIC S. PD-L1 expression patterns in the metastatic tumors to the lung: A comparative study with the primary non-small cell lung cancer [J] . *Annals of Oncology*, 2017, 28(suppl 2): ii52-55.
- [30] SENARATHNE W J, GATES P, VRANIC S, et al. A comparative analysis of PD-L1 distribution in primary NSCLC and metastatic tumors to the lung [J] . *Mod Pathol*, 2017, 30(2s): 494A.
- [31] 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.
- LI Y, CHEN J. The challenge of PD-L1 detection in the screening of immunotherapeutic markers for non-small cell lung cancer [J] . *Chin J Pathol*, 2019, 48(8): 585-589.
- [32] 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.
- [33] RIMM D L, HAN G, TAUBE J M, 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.
- [34] 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.
- [35] SMITH J, ROBIDA M D, ACOSTA K, et al. Quantitative and qualitative characterization of two PD-L1 clones: SP263 and E1L3N [J] . *Diagn Pathol*, 2016, 11(1): 44.
- [36] 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.
- JIANG L L, LI Y, YING J M. Detection of PD-L1 and its application in non-small cell lung cancer [J] . *Chin J Pathol*, 2018, 47(11): 887-890.
- [37] WEI S C, DUFFY C R, ALLISON J P. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy [J] . *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1069-1086.
- [38] TRAVIS W D, DACIC S, WISTUBA I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy [J] . *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 709-740.

(收稿日期: 2020-08-10 修回日期: 2020-09-10)