

Positivt uttryck för PD-L1 genom testning med McAb SP263 inför immunoterapi vid icke-småcellig lungcancer

PD-L1 positivity tested by McAb SP263 to guide immune checkpoint therapy in non-small-cell lung cancer

- Lars Breimer¹, Antonios Valachis², Louise Olsson¹
¹HTA-enheten Camtö, ²Onkologkliniken, USÖ

Följande personer har bidragit till rapporten:

Liz Holmgren (litteratursökning)

Lars Breimer (selektion, granskning, extraktion av data, textförfattare)

Louise Olsson (selektion, granskning, bidrag till texten)

Antonios Valachis (ämnessakkunnig, bidrag till texten)

Camilla Mortyr (layout)

Intern granskning:

Håkan Geijer, Camtö

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
 - Sökmall redovisas
- ✓ Flödesschema
- ✓ Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
 - Kvalitetsgranskning SÖ
 - Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
 - Metaanalys
 - GRADE
 - Kunskapsluckor idetifierade
 - Etik
 - Hälsoekonomi
 - Pågående studier
- ✓ Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
 - Extern granskning

Innehåll

Abstract.....	4
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	5
Bakgrund.....	6
Metod	8
Diskussion	11
Kunskapsluckor.....	15
Referenser.....	17
Appendices	20

Abstract

Background

Immunotherapy is a new group of cancer drugs that has been introduced in recent years. With the help of targeted antibodies, the body's immune system can become more active and contribute to the destruction of cancer cells. The effect is best known for malignant melanoma, but the method is now used to treat a variety of cancers.

In some tumor types, a predictive biomarker based on staining of PD-L1/PD-1 axis is mandatory to determine if immunotherapy is effective in each patient. The purpose of this survey of the scientific literature was to estimate what proportion of all tumors of a particular cancer form that is suitable for immunotherapy, based on a positive staining of various strength.

Methods

We chose to focus only on one type of lung cancer (non-small cell lung cancer, NSCLC) and a specific antibody (SP 263). The Librarian at the Medical Library, Örebro University searched two databases (PubMed and Embase) with scientific literature for 2017-2018. Two independent reviewers selected appropriate articles, first by reading only summary and then full articles. From the articles that were finally selected, data on the prevalence of positive staining were extracted into tables. No formal quality assessment of the studies was done, neither any further analysis.

Results

Initially 1065 hits were found, from which 77 articles were selected for full text reading, and 10 were finally selected for the survey. The proportion of tumors that had strong staining (>50%) with specific antibodies ranged between 4 and 43% (probably about 20%) and without significant expression (<1%) ranged between 44 and 80% (but probably around 50%). There was considerable heterogeneity between the studies.

Conclusion

It was difficult to grasp and understand the literature. Few articles were found, the patient groups examined were very different between each other and the proportion that had a strong positive result varied greatly. No safe conclusions could be drawn but the wide range of positivity rates implies the difficulties in standardization of PD-L1 expression and the need for better predictive biomarkers. Because immune inhibitors are very expensive, and also associated with severe side effects, it is necessary to keep up with how this area develops in the real-world setting.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Immunoterapi är en ny grupp läkemedel för cancer som tillkommit under senare år. Med hjälp av riktade antikroppar kan kroppens immunförsvar bli mer aktivt och bidra till att cancerceller går under. Effekten är mest känd för maligna melanom men metoden används nu för behandling av en rad cancerformer.

För några läkemedel av detta slag är det i nuläget obligatoriskt att undersöka om det genom s k färgning mot en mycket specifik del av cancercellen (den s k PD1-PDL1 axeln) få en uppfattning om behandlingen verkar vara till nytta för den enskilde patienten. Från den nyupptäckta cancer tas ett vävnadsprov och kartläggning (färgningen) görs sen på laboratoriet.

Syftet med denna kartläggning av den vetenskapliga litteraturen få en uppfattning om hur stor andel av alla tumörer av en viss cancerform som är lämplig för immunoterapi, dvs hur stor andel som hade en positiv färgning när prover från tumören undersöktes i mikroskop.

Metod

Vi valde att enbart inrikta oss på en sorts lungcancer (icke-småcellig lungcancer) och en specifik antikropp (SP 263). Bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet sökte i två databaser (PubMed och Embase) efter vetenskaplig litteratur för 2017-2018. Två oberoende granskare valde ut lämpliga artiklar, först genom att läsa enbart sammanfattning och sen artiklar i fulltext. Ifrån de artiklar som slutligen valdes ut inhämtades data till tabeller.

Resultat

Initialt påträffades 1065 träffar, varav 77 artiklar valdes ut för läsning i fulltext, t och 10 slutligen valdes ut till kartläggningen. Andelen tumörer som hade en stark färgning (>50 %) med specifika antikroppar varierade mellan 4-43 % (sannolikt ca 20 %) och de utan signifikant uttryck (<1 %) varierade mellan 44-80% (omkring 50 %). Studierna var mycket olika sinsemellan.

Slutsats

Litteraturen var svåröverskådlig, få artiklar påträffades, de patientgrupper som undersökts var sinsemellan mycket olika och andelen som hade ett starkt positivt resultat varierade stort. Inga säkra slutsatser kunde dras men variationen i andel positiva resultat antyder att det är svårt att standardisera metoden och behovet av att identifiera bättre markörer eller sätt att ta reda på vilka patienter som har mest nytta av immunoterapi. Eftersom immunhämmarna är en mycket kostsam behandling, och också kan ge upphov till allvarliga biverkningar är det angeläget att följa upp området vidare.

Bakgrund

Ett nytt kapitel i behandling av cancer öppnades genom att immunreglerande preparat (s k immune checkpoint inhibitors) infördes. Dessa faller i två stora läger: hämmare av CTL4-systemet och PD1/PD-L1-axeln ("programmed death 1" och "programmed death--ligand 1"). I specifika fall har preparaten en nästan magisk verkan. Tyvärr är de förenade med risk för svåra biverkningar. Preparaten är också dyra. RÖL använder 28 miljoner kr per år (2018) till dessa preparat.

I Sverige finns följande preparat riktade mot PD1/PD-L1-axeln godkända för NSCLC

- 2 anses vara specifika för PD1 – pembrolizumab (Keytruda), nivolumab (Opdivo), medan
- 2 anses riktade mot PD-L1 – durvalumab (Imfinzi) och atezolimumab (Tecentriq).

I litteraturen slås de 2 grupperna ofta ihop till en grupp dvs PD1/PD-L1-axeln.

Eftersom fältet förändras snabbt hänvisas till FASS (www.fass.se) för aktuella och detaljerade uppgifter om de PD-1/PD-L1-hämmare som finns på marknaden.

I studierna som ledde till hämmarnas inregistrering bedömdes graden av expression av PD-L1-axeln med monoklonala antikroppar (McAb). Olika McAb användes för olika preparat. Inregistreringen har varit mer liberal i EU (EMA) än i USA (FDA). Kort fattat, FDA beskriver McAb som "companion" (ger information som är essentiell för effektivt användande av det motsvarande läkemedlet eller biologiska produkten) och "complementary" (tillför extra information om hur medlet kan användas men krävs inte) medan EMA har inte varit lika restriktiva.

För en detaljerad beskrivning av nuvarande status om hur Immuno Checkpoint-hämmare (IC-hämmare) inkorporeras i behandling av NSCLC i Sverige, v g se aktuellt vårdprogram för lungcancer [1]. Därtill är Sofi Isakssons avhandling från i maj 2019 – "Blood- and tumor-based analyses for improved prognostics in lung cancer" – en utmärkt aktuell källa [2].

Monoklonala antikroppar (McAb) och prediktion av behandlingsnytta med PD1/PD-L1 hämmare

PD-L1 expression (uttryck) bedöms således med tester baserade på immunhistokemi (IHC) med monoklonala antikroppar (McAb). De Mcab som ingår i kommersiella kit är SP263, 22C3, 28-8 och SP142. McAb SP263, 22C3 och 28-8 är riktade mot epitoper i proteinets extracellulära domän medan SP142 är riktad mot epitoper på den intracellulära delen. SP142 ger en avsevärt lägre signal vid immunohistokemi (IHC) än SP263, 22C3 och 28-8. Vad detta betyder är inte fastställt i dagsläget (dvs SP142 behöver inte vara mindre noggrann, bara för att den är mindre känslig).

Nedan följer ytterligare information om de fyra Mcab:

- *SP263* (*Ventana*, ägare *Roche*) är den antikropp som har använts med flest preparat. Vid NSCLC kan den användas för både pembrolizumab (Keytruda), nivolumab (Opdivo) och durvalumab (Imfinzi).
- *22C3* (*Dako*, ägare *Agilent*) är McAb som användes i registreringsstudierna för pembrolizumab (och benämns därför ”companion” av FDA).
- *28-8* (*Dako*, ägare *Agilent*) användes i registreringsstudier med nivolumab (och är dess ”companion” för FDA).
- *SP142* (*Ventana*, ägare *Roche*) är den McAb som används tillsammans med atezolizumab (Tecentriq), som också är godkänd för NSCLC med en relativ bred indikation med vissa restriktioner.

PD-L1 positivitet definieras genom dess Tumour Proportion Score (TPS) men benämns idag vanligtvis bara som TC i publikationer, kort för Tumor Cells (tumörceller). På grund av det sätt som studierna har utförts har mest intresse riktats till TC >1% och TC >50% även om >25% och >5% och >10% också bedömts. Dock varierar det mellan preparaten om PD-L1-positivitet alls behöver påvisas. Dessa variationer gör fältet rörigt och förvårar bedömning.

Avgränsningar i projektet

Forskningsområdet kring immunhämmande läkemedel (immune check-point inhibitors) vid cancer har formligen exploderat under senare år, inte minst efter Nobelpriset 2018. En strikt avgränsning i projektet var helt nödvändig. Camtö beslöt därför att initialt fokusera på PD1/PD-L1-hämmare och icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Vi valde också att enbart fokusera på McAb SP263. Skälet till detta var att SP263 täcker både flera indikationer och olika behandlande preparat (se ovan). Det är därför en vidlyftig McAb vid diagnos.

De stora studierna inför registrering hade utförts med McAb 22C3 för pembrolizumab och 28-8 för nivolumab, medan SP263 användes för godkännandet av durvalumab vilket gällde lokalt framskriden, icke-resektabel NSCLC, en annan grupp (se FASS).

Syfte

Vårt huvudsyfte med projektet var att kartlägga uttrycket av PD-L1 med SP263 vid NSCLC.

Metod

En systematisk översikt i enlighet med PRISMA riktlinjer planerades. Området är dock i stark utveckling med hög publikationsfrekvens varför vi avstått från kvalitetsgranskning i denna första övergripande kartläggning.

Frågeställning

Hur starkt är uttrycket av PD-L1 vid färgning med Mcab SP263 vid NSCLC? Detta var vår huvudfrågeställning och utgångspunkt.

Följande PICO definierades:

PICO

- P Patienter med NSCLC
- I (exposure) Immunohistokemisk färgning av primärtumör med SP263
- C Olika antikroppar, ingen begränsning vad gäller olika patientgrupper
- O Andel med positivt uttryck för PD-L1, TPS

Inklusion

Primärstudier, endast avseende NSCLC, endast avseende primärtumör, endast färgat med SP 263, publikationsår 2017- Oktober 2018, och endast studier publicerade på engelska var aktuella för inklusion.

Exklusion

Andra publikationsformer såsom systematiska reviews, editorials, letters och case reports exkluderades. Studier som avsåg andra cancerformer än NSCLC och färgning med andra antikroppar exkluderades likaså.

Litteratursökning

En litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet i databaser-na PubMed och Embase i oktober 2018. Sökmallar återfinns i Appendix 1.

Selektionsprocessen

Två oberoende granskare valde i första omgången ut relevanta artiklar på titel-och abstractnivå (LB, LO). Varje träff som bedömdes angelägen av någon av granskarna gick vidare till läsning på fulltextnivå (LB, LO). Eventuella oenigheter inför slutgiltig inklusion på fulltextnivå löstes i konsensus.

Extraktion av data

Relevanta data extraherades för tabellering, och eventuella oenigheter löstes även här i konsensus.

Kvalitetsgranskning av inkluderade studier

Ingen kvalitetsgranskning är gjord i denna första kartläggning.

Syntes

Projektet begränsar sig till en narrativ syntes.

Resultat

Sammanlagt screenades 1065 träffar varefter 87 artiklar valde ut för läsning i fulltext (Appendix 2). Av dessa exkluderades 77 (Appendix 3).

Sammanlagt fann vi således 10 primärartiklar där data avseende TC positivitet efter färgning med SP 263 kunde extraheras (Tabell 1). All information som kunde påträffas i artiklarna har inhämtats till tabellen och tomma rutor innebär således att data ej påträffats. Totalt omfattar studien endast 1791 patienter och fem av studierna inkluderade mindre än 100 patienter.

Tabell 1 Tumörcellspositivitet efter färgning med SP263 vid icke-småcellig lungcancer

Author, year	n	Kön, histologi, stadium	TC <1%	TC 1-49%	TC >50%	TC >25%
Brunnström (3), 2017	55	M 55 %, ADC 53 % - jmf Mcab	58 %	18 %	24 %	--
Chan (4), 2017	713	M 68 %, ADC 56 %, N0 57 %, aldrig rökt 13 %, stadie I-IIIa 84 %, IIIB-IV 15% + gener – jmf Mcab	44 %	33 %	23 %	--
Yeo (5), 2017	147	M 69 %, ADC 57 %, N0 67 %, aldrig rökt 38 %, stadie I 53 %, II-IV 47 %	48 %	32 %	20 %	24 %
Kim (6), 2017	97	Ingen detaljerad demografi utom ADC 66 % men ovanlig design: ett övnings-set av 32 ADC & 18 SQC följt av ett validering-set av 32 ADC, 14 SQC, 1 pleo – jmf Mcab	66 %	30 %	4 %	11 %
Munari (7), 2017	239	M 72 %, ADC 66 %, N0 70 %, inget om rökning	80 %	12 %	8 %	--
Munari (8), 2018	75	M 82 %, ADC 70 %, N0 12 %, inget om rökning	56 %	28 %	16 %	--
Parra (9), 2018	185	M 67 %, ADC 66 %, inget om rökning – huvudsakligen jmf olika McAb	52 %	5 %	43 %	--
Villaruz (10), 2018	44	M 48 %, ADC 98 %, aldrig rökt 14 %	46 %	22 %	32 %	--
Pang (11), 2018	84	M 57 %, ADC 70 %, N0 18 %, inget om rökning – huvudsakligen jmf 3 McAb & gener	--			61 %
Serra (12), 2018	152	M 66 %, ADC 100 %, N0 64 %, aldrig rökt 16 %, stadie I & II 67 %, III 29 %, IV 4 % + gener	--			13 %

Tre av studierna kommenterade inte eventuellt jäv [5, 9, 12]. Tre studier [3, 4, 10] har en detaljerad beskrivning av jäv av den vanliga typen dvs arvoden för föreläsningar och rådgivare. I fyra studier ansåg sig författarna inte ha jäv [6-8, 11]. Det bör noteras att 3 artiklar [6-8] publicerades i "Oncotarget" vilket är en tidskrift som från och med 2018 har avlägsnats från databasen Web of Science och Pubmed-undergruppen Medline, vilket kastar ett visst tvivel över kvalitén på dessa artiklar. Både studien av Kim [6] och studien av Munari publicerad 2017 [7] avviker från övriga med en högre andel om 66 % respektive 80 % av patienterna med ett mycket lågt uttryck (<1%).

Andelen patienter utan signifikant uttryck av PD-L1 (TC <1%) varierade således mellan 44 – 80 % (men sannolikt runt 50 %). Andelen med starkt uttryck (TC >50 %) varierade också kraftigt 4 – 43 %, se diskussion nedan. Det bör noteras att studierna varierar avsevärt i antalet preparat som undersökts och patienternas och sjukdomens demografi. En formell meta-analys kunde ej motiveras.

Primärartiklarna delade upp materialet utifrån kliniska bakgrundsfaktorer på olika sätt. De vanligaste indelningarna var gender, rökare och skivepitelcancer (SQC) och adenocarcinom (ADC). Artiklarna innehöll demografiska uppgifter såsom ålder, kön, rökning, histologi, nod-status, stadie och därtill ibland olika status på diverse genetiska loci. Ålder beskrevs ofta kategoriskt och med olika indelning, sammalunda för stadier. Bara ett par utförde detaljerade subgruppsanalyser på grund av brist på deltagare (för små subgrupper). Därtill utfördes ingen justering för att manligt kön och rökare som ofta samvarierar i dessa åldersgrupper samt att SQC är mera beroende på rökning än ADC. Läsaren må konsultera artiklarna för dessa detaljer. En förenklad redovisning av detta finns i Tabell 1.

Ett flertal studier hade utfört jämförelser mellan SP263 och andra Mcab men inte presenterat verkliga prevalenssiffror [13-15]. Exempelvis en studie av Scorer publicerad år 2018 [15] var en detaljerad jämförelse mellan olika tumörtyper och olika snitt genom materialet gjord med SP263 men inga data om prevalens presenterades, bara jämförelser. Sammanfattningsvis kan sägas om dessa jämförelser att SP263, 22C3 och 22-8 i stort sett förefaller färga på ett jämförbart sätt medan SP142 färgar avsevärt lägre. Vissa studier gav en vink i diskussionen att SP263 möjligen färgade lite starkare än 22C3 och 22-8. Man ansåg också att man inte kunde uttala sig om lägre färgning från Mcab SP142 kunde bero på att den var riktad mot en intracellulär epitop.

Diskussion

Denna rapport syftade i första hand till att kartlägga prevalensen av positivt uttryck för PD-L1 vid NSCLC. Ett positivt uttryck för PD-L1 ligger för närvarande till grund för behandlingsbeslut kring de vissa av de läkemedlen för immunoterapi vid cancersjukdom och testerna spelar därmed en avgörande roll. Risken att påföra patienter svåra biverkningar och/eller ordinera en dyr behandling utan effekt är inte försumbar. Tills vi får mera erfarenhet av dessa preparat såsom genom registerstudier och Fas IV studier kommer bestämning av PD1/PD-L1-axeln dock troligen att utföras (men se i slutet under Nyutkomna Artiklar).

Skillnaderna mellan hur preparaten godkänts av FDA och EMA har i viss mån komplicerat litteraturen eftersom artiklar från USA eller i amerikanska tidskrifter i regel enbart hänvisar och relaterar till FDA:s godkännanden och inte EMA:s. I Sverige gäller EMA:s beslut.

Forskningsgrupper har också intresserat sig för expression i immunceller och CD8+ celler samt mutation av EGFR, ALK och förändringar i ett antal andra genetiska loci. Dessa påverkar formellt indikationen för t ex atezolizumab. Skivepitel eller icke-skivepitel typ kan också påverka indikationen för preparat. Dessa skillnader spelar nog mer roll i privata vårdssystem där försäkringskassan kan vara restriktiv med att betala för icke godkända indikationer. För gällande indikationer, v g se FASS för dagsläget.

Bara ett fåtal studier har gjorts med tillräckligt antal för att kunna utföra meningsfulla subgruppsanalyser. Därtill har vissa studier bara inkluderat ganska snäva etniska grupper.

Mötesabstrakt och översiktsartiklar ingick inte formellt men vid litteratursökningen påträffades ett abstrakt [16] och en översikt upptäcktes vid manuell sökning [17]. Båda publikationerna presenterade olika subgrupper baserat på stadium, kön, rökning, histologisk typ och mutationer i andra gener såsom EGFR.

Efter sin översikt [17] har nu Dietel et al publicerat en regelrätt studie [18] och rapporterar om 2368 fall av NSCLC i ett internationellt samarbete (45 centra i 18 länder) enbart undersökta med Mcab 22C3, vilket omfattar fler än samtliga i vår resultattabell. Dietel et al inkluderade enbart stadierna IIIB & IV och fann att 22 % var TPS>50 %, 30 % var TPS 1-49 % medan 48 % inte färgades (TPS <1%), dvs de hade en stor andel i gruppen 1-49 %. De ansåg att procenten PD-L1-positiva var jämförbara mellan regionerna Europa, Asia-Pacific, Amerika och övriga länder, baserat på TC <1% och TC >50% (47 – 55 % för TC <1% respektive 21 – 24 % för TC>50 %). De angav som skäl att den vanligaste anledningen till att inte ha PD-L1-data (10 % av alla testade) berodde på otillräckligt provmaterial.

Ett påträffat abstract av Yanagawa et al [16] beskrev 899 japanska fall av NSCLC som studerats med SP263, vilken inte har kommit ut som en artikel ännu. De inkluderade alla stadier (I till IV) och fann

övergripande att 10 % var TPS>50%, 8 % var TPS 1-49 % medan 82 % inte färgades alls. Yanagawa et al ansåg att i ADC framstod 5-årsöverlevnaden att vara på gränsen till bättre för de som inte hade färgning för PD-L1-uttryck men förhållandet försvann i multivariat analys.

Innan vi fick fram dessa siffror ansågs det av de onkologer vi rådfrågade generellt vara accepterat att PD-L1 uttryckning i NSCLC förenklat kunde beskrivas som att 20 – 30 % av tumörer har TC >50 %, 30 % har TC 1 – 49 % medan 40 – 50 % har ingen dvs TC <1 % expression. I vår sökning fann vi att andelen NSCLC-patienter utan signifikant uttryck av PD-L1 (TC <1%) varierade men syntes ligga på minst 50 % medan de med starkt uttryck (TC >50 %) också var minst 20 %. Det är förmodligen enklare att avgöra om färgning saknas eller om färgning är stark medan mellan dessa kan det vara svårare att avgöra.

Angående ett flertal påträffade översiktsartiklar, [19-24] kan dessa vad gäller frågeställningen för denna sammanställning i stora drag sammanfattas genom att de olika McAb som används i stort sätt överensstämmer med varandra men att antikropp SP142 färgar avsevärt lägre än de andra tre. Artiklarna anmärkte också på att skillnaderna hur preparaten godkänns av EMA och FDA påverkar hur publikationerna utformats beroende på var tidskriften redigerats, vilket inte är helt utan problem vid en systematisk sammanställning. I en kraftig ledare ställde Sica och Ramalingam [25] vid Emory universitetet i Atlanta den direkta frågan huruvida alla vägar leder till Rom när man bedömer PD-L1 uttryck? Deras slutsats var att detta kanske inte var fallet med SP142 men samtidigt påpekade de att den vittspridda Lab-Developed-Test (LDT) baserade sig på E1L3N-antikroppen och verkade visa mycket god överensstämmelse med 22C3. LDT är vanligen avsevärt billigare än de kommersiella test-kiten. Jämförelser har gjorts mellan dessa LDT och de kommersiella McAb men LDT omfattas ej av denna översikt. I ledaren ondgjorde de sig över hur testresultaten presenterades. De kritiserade indelningarna i grupper – för de flesta Mcab används TC <1%, 1-49% och >50% men för 28-8 används också 1 %, 5 %, och 10 %, och 25 % för SP263 i Pacific-studien. Författarna ansåg att i stället skulle siffran rapporteras i procent, t ex 15 %, 37 % eller 62 %. Då färgning kan variera bitvis genom ett preparat, efterlyste de fler studier på jämförande mellan biopsier, utstryk och resektad tumör. De efterlyste också studier på preanalytiska variabler som ischemitid och hur länge vävnadsprovet fixerats i formalin osv. Specifikt för USA och andra länder med privat vård undrade Sica och Ramalingam om försäkringskassorna skulle betala för behandling som baserats på en diagnostisk metod annan än den preparatet var inregistrerad med. Vi kan förvänta oss att tillgång till nya dyrbara cancerbehandlingar kommer att bli allt mer restriktiv om det inte går att identifiera subgrupper i vilka preparaten fungerar verkligen bra.

Forskningsfältet är dock i stark utveckling och vårt material kan troligen redan nu behöva uppdateras. Icke förty kan vår sammanställning ge en utgångspunkt för fortsatta resonemang och inte minst hälsoekonomiska uppskattningar kring läkemedelskostnader. Samtidigt må icke de diagnostiska kostnaderna försummas. Man kan fråga sig om färgning med SP263 vid NSCLC bör avgöra behandlingsstart

med vilken PD1/PD-L1 hämmare som helst eller måste man först bekräfta med McAb specifik för det preparat man önskar använda? Det är också oklart från litteraturen vad PD-L1-positivitet verkligen betyder. Framtida studier kan komma att tolkas som att inte uttrycka PD-L1 kan till och med vara en fördel, i alla fall med vissa preparat. Vissa studier har framfört att överlevnaden var på gränsen till bättre för de som inte hade färgning för PD-L1-uttryck men ett sådant förhållande måste bli rejält underbyggt i stora, prospektiva studier.

I en stor studie analyserade Goodman et al [26] 118 187 tumörer från en anonymiserad databas, som innehöll en subgrupp av 2039 kliniskt beskrivna maligna tumörer. Omfattande genomisk profilering utfördes på alla prover för att bestämma PDL1-amplifiering, mikrosatellitinstabilitet och tumörmutationsbörda (TMB). En undergrupp av patienter hade behandlats med PD-1/PD-L1-blockad. De ansåg att resultaten av deras studie visade att PDL1-amplifiering förekommer i bara en liten del (0,7 %) av maligna tumörer. Författarna ansåg också att det behövs ytterligare storskaliga, prospektiva studier av cancertyper som uttrycker PD-L1 för att bekräfta den verkan av immun checkpoint-blockad som de hade observerat i sin egen studie, även när tumörerna varken hade mikrosatellitinstabilitet, högt PD-L1-uttryck eller en hög Tumörmutationsbörda (Tumor Mutational Burden, TMB) (se också vår diskussion under "Efterord kring nyutkomna artiklar"). Man undrar också om genetisk analys kanske kommer att ersätta IHC, såsom skett för Her2-positivitet och behandling med Herceptin.

Utifrån den litteratur vi påträffat under arbetet anser vi att tillgängliga data stöder att SP263 kan användas i första ledet för bedömning av PD-L1 status. Det är inte nödvändigt att utföra analys med alla de olika McAb som testats i litteraturen, i alla fall inte vid screeningstadiet. Enär SP263 möjligen läser något mer än 22C3 och 28-8 förefaller det inte finnas någon signifikant risk att missa patienter som kan vara kandidater för behandling med PD-L1-hämmare.

Vi anser dock att det kan vara värdefullt att innan insättande av en så pass dyrbar och potentiell riskfylld behandling som PD-L1-hämmare, villkas effekt ej gå lätt att förutsägas, också först kontrollera med den "companion" McAb som utnyttjades i studierna med just den behandlingen dvs 22C3 för pembrolizumab och 28-8 för nivolumab. PD-L1-hämmarna kan ha allvarliga biverkningar och uppenbarligen fungerar de inte på alla patienter som kan behandlas med dem. Det blir dock extra dyrt att utföra två tester i stället för bara en. Den billigaste testen vore nog en LDT baserad på E1L3N. Denna frågeställning bör kartläggas närmare.

Konklusion

Det har varit förvånansvärt svårt att få överblick och dra några slutsatser i detta fält som är i snabb utveckling och som i viss mån inte bara saknar standardisering utan också väntar på den erfarenhet från rejält stort material i allmän vård som speglar verkligheten. Därtill försvåras bedömningen av heterogena material avseende diagnos, stadium etc , och många och olika kategorier för olika starkt uttryck. Dock verkar proportionerna som är negativa för PD-L1 (dvs TC <1%) ligga omkring 50 %, medan de med starkt uttryck ca 20 % eller något högre. Variationen i proportioner kan spegla svårigheter som kan finnas med att standardisera metoden vilket påverkar tillförlitligheten. Det är fortfarande oklart hur PD-L1-positivitet påverkar utfallet av behandling vilket innebär att bättre prediktiva markörer bör utvecklas. Därtill tycks det vara rimligt att screena preparat med Mcab SP263 därför att den täcker så många olika preparat. Ett alternativ vore en icke-kommersiell test baserad på Mcab E1L3N, som torde vara billigare. Önskar man kan man bekräfta med en annan Mcab. Mcab SP142 ger svagare färgning men det är oklart vad detta betyder. Då Region Örebro län spenderar 28 miljoner kr per år till dessa preparat är det viktigt att följa upp området vidare.

Kunskapsluckor

Det finns flera kunskapsluckor i detta fält som utvecklar sig snabbt. Den mest uppenbara är behandlingseffekten och hur den står i relation till färgning av tumörmaterial med de olika Mcab. Det finns vad vi vet inga direkta randomiserade jämförelser mellan de olika preparaten, något som firmorna inte kommer att driva speciellt. Vi vet inte vilket tumöruttryck som skall utgöra behandlingsindikation. Vi vet inte ens om det är lämpligare att rapportera tumörfärgning kontinuerligt (dvs i %) eller kategoriskt (dvs ingen, måttlig eller kraftig färgning). Här skulle tumörmaterial kunna bedömas av samtliga Mcab och framöver se vilken Mcab var mest prediktiv och vilken typ av rapportering att föredra. I och med den korta överlevnaden i NSCLC skulle dylika data kunna vara tillgängliga relativt snabbt.

Dessa är uppenbara studier att utföra så resultaten kommer förhoppningsvist snabbt. Vår bedömning är att en lokal, eller ännu hellre nationell kartläggning av de patienter som erhållit vård med de nya immunohämmarna bör göras.

Efterord kring nyutkomna artiklar (september 2019)

Två intressanta översikter har sett dagens ljus mot slutet av 2018 och i början på 2019. Shen och Zhao [27] beskrev i en meta-analys publicerad i BMJ i 2018 att PD-L1-negativa tumörer också svarade på behandling med IC-hämmare, dvs inte bara PD-L1-positiva. De angav att blockad med PD-1 or PD-L1 behandling sänkte risken att dö med 34 % i PD-L1-positiva och med 20 % i PD-L1-negativa tumörer. Deras analys baserade sig på publicerade randomiserade kontrollerade studier och slog ihop olika cancertyper. De framförde därför att detta minskar rollen för PD-L1-testning. De sade inte rakt ut att man kan strunta i testning men de antydde det. Shen och Zhao framförde också avsevärt högre siffror för QALY-kostnad med \$300 000 per år (= nästan 3 miljoner kr) än siffrorna som presenterats från firma-sponsrade analyser, vilket knappast är förvåningsvärt.

Haslam och Prasad, medlemmar i en grupp vid Knight Cancer Center, Portland, i Oregon publicerade en välskriven artikel baserad på amerikanska data från 2011 till 2018 i JAMA Network Open i maj 2019 [28] som, tillsammans med en ledare av Catenacci et al [29] kom till tuffa slutsatser. I deras analys var det mindre än 13 % av cancerpatienterna behandlade med IC-hämmare, som faktiskt gynnas av denna behandling. Detta är en lägre siffra än t ex Shen och Zhao [27]. Oregonstudien kvantifierade en trend att andelen cancerpatienter som var berättigade till dessa dyra och potentiellt toxiska IC-hämmare hade vuxit snabbare än andelen som drog nytta av behandlingen [28]. Andelen cancerpatienter som svarade på IC-hämning nådde sin topp 2014 men sjönk sedan när fler indikationer godkändes, vilket författarna tolkade som att de nya indikationerna inte tillförde något utan att dessa patienter svarade sämre på IC-hämmare. Författarna hade utfört en retrospektiv tvärsnittsanalys med estimering per år, dels av patienter i USA som var berättigade till IC-hämmare, och dels vilken andel som svarade på behandlingen. Metodiken har tidigare använts för att studera målriktade (targeted) behandlingar. Sex IC-hämmare fanns godkända i USA mellan 2011-03-25 och 2018-08-17.

Catenacci et al:s ledare [29] ansåg att studien från Oregon illustrerade att framgångshistorier för immuncheckpoint-terapi är sällsynta för de flesta cancerpatienter. De instämde i princip med Haslam och Prasad att det gap mellan att 43,63 % är behandlingsbara men att bara 12,46 % får någon nytta, är större än vad som återfinns i en liknande bedömning av genomisk baserad terapi (8,33 % respektive 4,9 %), som ifrågasatts som en rimlig nytta. Verkligheten framstod som att svansen (platån) på kurvan av lång överlevnad endast representerar mycket få patienter enligt ledarens författare. Enär forskningsfältet utvecklar sig i mycket snabb takt blir det intressant att se vad 5-årsföljning av de stora studierna kommer att visa och vad nya studier kommer att tillföra.

Referenser

1. Cancercentrum R. Nationellt vårdprogram Lungcancer 2019-04-09 version 3.0 2019 [
2. Isaksson S. Blood- and tumor-based analyses for improved prognostics in lung cancer. Publications LU, editor2019.
3. Brunnstrom HJ, A.; Westbom-Fremer, S.; Backman, M.; Djureinovic, D.; Patthey, A.; Isaksson-Mettavainio, M.; Gulyas, M.; Micke, P. PD-L1 immunohistochemistry in clinical diagnostics of lung cancer: inter-pathologist variability is higher than assay variability. *Mod Pathol.* 2017;30(10):1411-21.
4. Chan AWHT, J. H. M.; Kwan, J. S. H.; Chow, C.; Chung, L. Y.; Chau, S. L.; Lung, R. W. M.; Ng, C. S. H.; Wan, I. Y. P.; Mok, T. S. K.; To, K. F. 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. *Mod Pathol.* 2018;31(9):1381-90.
5. Yeo MKC, S. Y.; Seong, I. O.; Suh, K. S.; Kim, J. M.; Kim, K. H. Association of PD-L1 expression and PD-L1 gene polymorphism with poor prognosis in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2017;68:103-11.
6. Kim HK, H. J.; Park, S. Y.; Park, E.; Chung, J. H. PD-L1 immunohistochemical assays for assessment of therapeutic strategies involving immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a comparative study. *Oncotarget.* 2017;8(58):98524-32.
7. Munari EZ, G.; Marconi, M.; Sommaggio, M.; Brunelli, M.; Martignoni, G.; Netto, G. J.; Moretta, F.; Mingari, M. C.; Salgarello, M.; Terzi, A.; Picece, V.; Pomari, C.; Lunardi, G.; Cavazza, A.; Rossi, G.; Moretta, L.; Bogina, G. PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: Evaluation of small biopsies reliability. *Oncotarget.* 2017;8(52):90123-31.
8. Munari EZ, G.; Lunardi, G.; Marconi, M.; Sommaggio, M.; Brunelli, M.; Martignoni, G.; Netto, G. J.; Hoque, M. O.; Moretta, F.; Mingari, M. C.; Pegoraro, M. C.; Mariotti, F. R.; Vacca, P.; Moretta, L.; Bogina, G. PD-L1 expression comparison between primary and relapsed non-small cell lung carcinoma using whole sections and clone SP263. *Oncotarget.* 2018;9(54):30465-71.
9. Parra ERV, P.; Mino, B.; Rodriguez-Canales, J. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(2):83-93.
10. Villaruz LCAH, K.; Kurland, B. F.; Abberbock, S.; Herbst, C.; Dacic, S. Comparison of PD-L1 immunohistochemistry assays and response to PD-1/L1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer in clinical practice. *Histopathology.* 2018.
11. Pang CY, L.; Zhou, X.; Lei, C.; Tong, R.; Huang, M.; Gong, Y.; Ding, Z.; Xue, J.; Zhu, J.; Wang, Y.; Ren, L.; Zhou, L.; Wang, J.; Peng, F.; Zhou, Q.; Lu, Y. Assessment of programmed cell death ligand-1 expression with multiple immunohistochemistry antibody clones in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018;10(2):816-24.

12. Serra PP, A.; Maury, J. M.; Thivolet-Bejui, F.; Chalabreysse, L.; Barritault, M.; Ebran, N.; Milano, G.; Girard, N.; Brevet, M. Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression is associated with RAS/TP53 mutations in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2018;118:62-8.
13. Ratcliffe MJS, A.; Midha, A.; Barker, C.; Scott, M.; Scorer, P.; Al-Masri, H.; Rebelatto, M. C.; Walker, J. Agreement between Programmed Cell Death Ligand-1 Diagnostic Assays across Multiple Protein Expression Cutoffs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3585-91.
14. Scheel AHB, G.; Baretton, G.; Dietel, M.; Diezko, R.; Henkel, T.; Heukamp, L. C.; Jasani, B.; Johrens, K.; Kirchner, T.; Lasitschka, F.; Petersen, I.; Reu, S.; Schildhaus, H. U.; Schirmacher, P.; Schwamborn, K.; Sommer, U.; Stoss, O.; Tiemann, M.; Warth, A.; Weichert, W.; Wolf, J.; Buttner, R.; Ruschoff, J. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology*. 2018;72(3):449-59.
15. Scorer PS, M.; Lawson, N.; Ratcliffe, M. J.; Barker, C.; Rebelatto, M. C.; Walker, J. Consistency of tumor and immune cell programmed cell death ligand-1 expression within and between tumor blocks using the VENTANA SP263 assay. *Diagn Pathol*. 2018;13(1):47.
16. Yanagawa NS, S.; Ogata, S. Y. The clinical impact of PD-L1 protein expression in non-small cell lung carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28:x119.
17. Dietel MJ, K.; Laffert, M.; Hummel, M.; Bläker, H.; Müller, B. M.; Lehmann, A.; Denkert, C.; Heppner, F. L.; Koch, A.; Sers, C.; Anagnostopoulos, I. Predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: A review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther*. 2013;20(4):211-21.
18. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer*. 2019;134:174-9.
19. Brody RZ, Y.; Ballas, M.; Siddiqui, M. K.; Gupta, P.; Barker, C.; Midha, A.; Walker, J. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer*. 2017;112:200-15.
20. Buttner RG, J. R.; Skov, B. G.; Adam, J.; Motoi, N.; Bloom, K. J.; Dietel, M.; Longshore, J. W.; Lopez-Rios, F.; Penault-Llorca, F.; Viale, G.; Wotherspoon, A. C.; Kerr, K. M.; Tsao, M. S. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3867-76.
21. Lantuejoul SA, J.; Girard, N.; Duruisseau, M.; Mansuet-Lupo, A.; Cazes, A.; Rouquette, I.; Gibault, L.; Garcia, S.; Antoine, M.; Vignaud, J. M.; Galateau-Sallé, F.; Sagan, C.; Badoual, C.; Penault-Llorca, F.; Damotte, D. PD-L1 testing in non-small cell lung carcinoma: Guidelines from the PATTERN group of thoracic pathologists. *Ann Pathol*. 2018;38(2):110-25.
22. Teixido CV, N.; Reyes, R.; Reguart, N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918763493.

23. Thunnissen EdL, A. J.; Smit, E. F. PD-L1 IHC in NSCLC with a global and methodological perspective. *Lung Cancer*. 2017;113:102-5.
24. Xia HS, J.; Hu, F.; Chen, S.; Huang, H.; Xu, Y.; Ma, H. PD-L1 over-expression is associated with a poor prognosis in Asian non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2017;469:191-4.
25. Sica GL, Ramalingam SS. Assays for PD-L1 Expression: Do All Roads Lead to Rome? *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1058-9.
26. Goodman AM, Piccioni D, Kato S, Boichard A, Wang HY, Frampton G, et al. Prevalence of PDL1 Amplification and Preliminary Response to Immune Checkpoint Blockade in Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1237-44.
27. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3529.
28. Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e192535.
29. Catenacci DVT, Hochster H, Klemperer SJ. Keeping Checkpoint Inhibitors in Check. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e192546.

Appendix 1 Sökmallar för litteratursökning

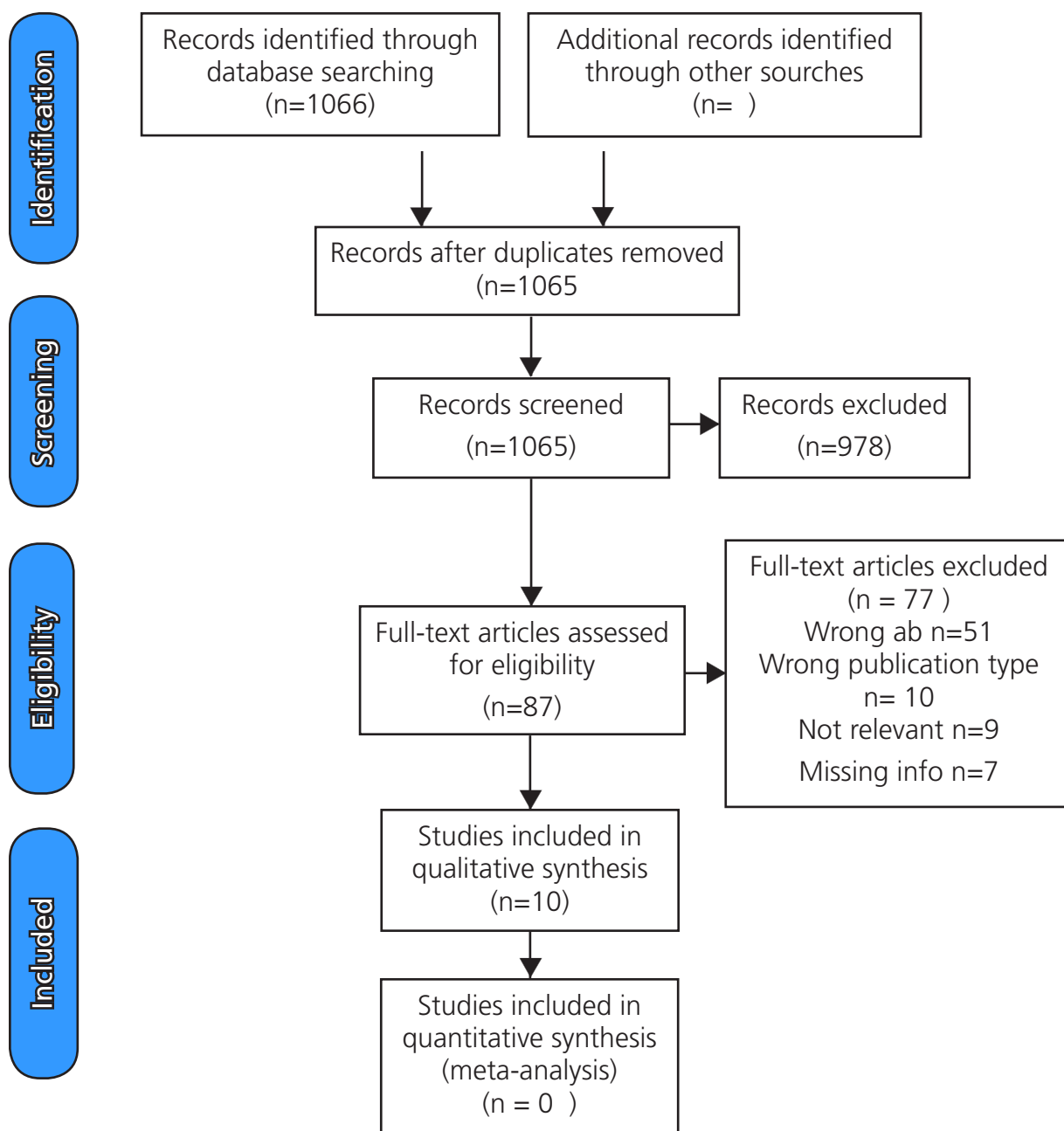
Pubmed 181026

Söktermer		Antal träffar
Patients with Non-Small Lung Carcinoma		
1.	((Non-Small-Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract] OR Non Small Cell Lung Carcinoma[Title/Abstract] OR Non-Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract] OR Non Small Cell Lung Cancer[Title/Abstract] OR non-small-cell bronchial[Title/Abstract] OR non small cell bronchial[Title/Abstract] OR non small cell cancer[Title/Abstract] OR non small cell pulmonary[Title/Abstract] OR pulmonary non small[Title/Abstract])) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	64 459
Biomarkers, Geneexpression, Programmed Cell Death		
2.	((("Programmed Cell Death 1 Receptor"[Mesh] OR "B7-H1 Antigen"[Mesh] OR "Programmed Cell Death 1 Ligand 2 Protein"[Mesh] OR "Gene Expression"[Mesh] OR "Biomarkers"[Mesh:noexp] OR "Biomarkers, Tumor"[Mesh:noexp] AND English[lang])) OR (((("programmed death 1 ligand 2"[Title/Abstract] OR "b7 homolog 1"[Title/Abstract] OR pd1[Title/Abstract] OR pdl1[Title/Abstract] OR "pd 1"[Title/Abstract] OR "pd l1"[Title/Abstract] OR "pd1/pdl1"[Title/Abstract] OR "pd 1/pd l1"[Title/Abstract] OR cd279[Title/Abstract] OR "b7 h1"[Title/Abstract] OR cd273[Title/Abstract] OR "b7 dc"[Title/Abstract] OR cd274[Title/Abstract] OR pdcd1lg1[Title/Abstract] OR pdcd1lg2[Title/Abstract] OR "pdcd1 ligand 1"[Title/Abstract])) OR ("programmed cell death ligand 1"[Title/Abstract] OR "programmed death ligand 1"[Title/Abstract] OR "programmed cell death 1"[Title/Abstract] OR "programmed cell death 1 ligand 2"[Title/Abstract] OR "pd l2 ligand"[Title/Abstract] OR "pdl2 ligand"[Title/Abstract] OR "programmed cell death protein 1"[Title/Abstract] OR "programmed death 1 protein"[Title/Abstract] OR "protein pdcd1"[Title/Abstract] OR "protein programmed death 1"[Title/Abstract] OR "pdcd1 ligand 2"[Title/Abstract] OR "programmed death 1 ligand 2"[Title/Abstract] OR "programmed death ligand 2"[Title/Abstract]))))	744 416
Immunohistochemistry		
3.	((Immunolabeling[Title/Abstract] OR Immunogold[Title/Abstract] OR Immunohistochemistry[Title/Abstract] OR Immunocytochemistry[Title/Abstract] OR staining[Title/Abstract] OR immunostaining[Title/Abstract])) OR "Immunohistochemistry"[Mesh:noexp]	561 843
	1 AND 2 AND 3	1 449
	Limits: English	1 448

Embase 181026

Söktermer		Antal träffar
Patients with Non-Small Lung Carcinoma		
1.	'non small cell lung cancer'/exp OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti AND lung:ab,ti AND carcinoma:ab,ti OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti AND lung:ab,ti AND cancer:ab,ti) OR (non:ab,ti AND small:ab,-ti AND cell:ab,ti AND bronchial:ab,ti) OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti AND cancer:ab,ti) OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti AND pulmonary:ab,ti) OR (pulmonary:ab,ti AND non:ab,ti AND small:ab,ti))	152 612
Biomarkers, Geneexpression, Programmed Cell Death		
2.	(pd1:ti,ab OR pdl1:ti,ab OR 'pd 1':ti,ab OR 'pd l1':ti,ab OR 'pd1/pdl1':ti,ab OR 'pd 1/pd l1':ti,ab OR cd279:ti,ab OR 'b7 h1':ti,ab OR cd273:ti,ab OR 'b7 dc':ti,ab OR cd274:ti,ab OR (b7:ti,ab AND homolog:ti,ab AND 1:ti,ab AND protein:ti,ab) OR (pdcd1:ti,ab AND ligand:ti,ab AND 1:ti,ab) OR pdcd1lg1:ti,ab OR (programmed:ti,ab AND cell:ti,ab AND death:-ti,ab AND ligand:ti,ab AND 1:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND death:ti,ab AND ligand:ti,ab AND 1:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND cell:ti,ab AND death:ti,ab AND 1:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND cell:ti,ab AND death:ti,ab AND 1:ti,ab AND ligand:ti,ab AND 2:ti,ab) OR ('pd l2':ti,ab AND ligand:ti,ab) OR (pdl2:ti,ab AND ligand:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND cell:ti,ab AND death:ti,ab AND protein:ti,ab AND 1:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND death:ti,ab AND 1:ti,ab AND protein:ti,ab) OR (protein:ti,ab AND pdcd1:-ti,ab) OR (protein:ti,ab AND programmed:ti,ab AND death:ti,ab AND 1:ti,ab) OR (pdcd1:ti,ab AND ligand:ti,ab AND 2:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND death:ti,ab AND 1:ti,ab AND ligand:ti,ab AND 2:ti,ab AND protein:ti,ab) OR (programmed:ti,ab AND death:ti,ab AND ligand:ti,ab AND 2:ti,ab) OR pdcd1lg2:ti,ab) OR (('programmed death 1 ligand 1'/exp OR 'programmed death 1 receptor'/exp OR 'programmed death 1 ligand 2'/exp) OR ('biological marker'/de OR 'tumor marker'/de) OR 'gene expression'/exp)	1 708 590
Immunohistochemistry		
3.	'immunohistochemistry'/de OR (immunolabeling:ab,ti OR immunogold:ab,ti OR immunohistocytochemistry:ab,ti OR immunocytochemistry:ab,ti OR staining:ab,ti OR immunostaining:ab,ti)	870 748
4.	1 AND 2 AND 3	6 660
5.	Excluded: Conference abstract	4 441
6.	Limits: English,	4 151

Appendix 2 Study flow chart



Appendix 3 Excluded articles

Reasons for exclusion:

Wrong antibody	ref 1- 51
Wrong publication type	ref 52-61
Not relevant	ref 62-70
Missing info	ref 71-77

1. Sakata KKM, D. E.; Mullon, J. J.; Kern, R. M.; Nelson, D. R.; Edell, E. S.; Schiavo, D. N.; Jett, J. R.; Aubry, M. C. Comparison of Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemical Staining Between Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration and Resected Lung Cancer Specimens. *Chest*. 2018;154(4):827-37.
2. Mori SM, N.; Ninomiya, H.; Matsuura, Y.; Nakao, M.; Mun, M.; Okumura, S.; Nishio, M.; Morikawa, T.; Ishikawa, Y. High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases. *Pathology International*. 2017;67(1):37-44.
3. Giunchi FD, A.; Daddi, N.; Trisolini, R.; Dell'Amore, A.; Agostinelli, C.; Ardizzoni, A.; Fiorentino, M. Fading With Time of PD-L1 Immunoreactivity in Non-Small Cells Lung Cancer Tissues: A Methodological Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(7):489-94.
4. Guibert ND, M.; Lusque, A.; Boubekour, N.; Rouquette, I.; Clermont, E.; Mourlanette, J.; Gouin, S.; Dormoy, I.; Favre, G.; Mazieres, J.; Pradines, A. PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;120:108-12.
5. Zaric BB, L.; Buder, A.; Brandstetter, A.; Buresch, J. O.; Traint, S.; Kovacevic, T.; Stojsic, V.; Perin, B.; Pirker, R.; Filipits, M. PD-1 and PD-L1 Protein Expression Predict Survival in Completely Resected Lung Adenocarcinoma. *Clinical Lung Cancer*. 2018.
6. Vallonthaiel AGM, P. S.; Singh, V.; Kumar, V.; Kumar, S.; Sharma, M. C.; Mathur, S.; Arava, S.; Guleria, R.; Jain, D. Clinicopathologic correlation of programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung carcinomas: A report from India. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017;31:56-61.
7. Shimizu KO, R.; Saisho, S.; Maeda, A.; Nojima, Y.; Nakata, M. Prognostic value of Cox-2 and PD-L1 expression and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes in resected lung adenocarcinoma. *Cancer Management and Research*. 2017;9:741-50.
8. Toyokawa GT, K.; Okamoto, T.; Kawanami, S.; Kozuma, Y.; Matsubara, T.; Haratake, N.; Takamori, S.; Akamine, T.; Katsura, M.; Yamada, Y.; Shoji, F.; Baba, S.; Kamitani, T.; Oda, Y.; Honda, H.; Maehara, Y. Relevance Between Programmed Death Ligand 1 and Radiologic Invasiveness in Pathologic Stage I Lung Adenocarcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(6):1750-7.

9. Paulsen EEK, T. K.; Khanekkenari, M. R.; Al-Saad, S.; Hald, S. M.; Andersen, S.; Richardsen, E.; Ness, N.; Busund, L. T.; Bremnes, R. M.; Donnem, T. Assessing PDL-1 and PD-1 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Novel Immunoscore Approach. *Clinical Lung Cancer*. 2017;18(2):220-33.e8.
10. Zhang MW, D.; Sun, Q.; Pu, H.; Wang, Y.; Zhao, S.; Wang, Y.; Zhang, Q. Prognostic significance of PD-L1 expression and 18F-FDG PET/CT in surgical pulmonary squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(31):51630-40.
11. Driver BM, R. A.; Deavers, M.; Tacha, D.; Bernicker, E.; Cagle, P. T. Correlation between programmed death-1 (PD-1) Expression in tumor infiltrating lymphocytes and programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung carcinoma. *Laboratory Investigation*. 2017;97:475A.
12. Zhou CT, J.; Sun, H.; Zheng, X.; Li, Z.; Sun, T.; Li, J.; Wang, S.; Zhou, X.; Sun, H.; Cheng, Z.; Zhang, H.; Ma, H. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):58457-68.
13. Noll BW, W. L.; Gong, Y.; Zhao, J.; Kalhor, N.; Prieto, V.; Staerckel, G.; Roy-Chowdhuri, S. Programmed death ligand 1 testing in non-small cell lung carcinoma cytology cell block and aspirate smear preparations. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(5):342-52.
14. Cho JHS, S. F.; Choi, Y. L.; Feng, Y.; Kim, T. E.; Choi, H.; Georgsen, J. B.; Dolled-Filhart, M.; Emancipator, K.; Meldgaard, P.; Sun, J. M.; Kim, H. K.; Choi, Y. S.; Shim, Y. M.; Zhou, W.; Hager, H.; Kim, J. Programmed Death Ligand 1 Expression in Paired Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Samples. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):e473-e9.
15. Casadevall DC, S.; Taus, A.; Hardy-Werbin, M.; Rocha, P.; Lorenzo, M.; Menendez, S.; Salido, M.; Albanell, J.; Pijuan, L.; Arriola, E. Heterogeneity of Tumor and Immune Cell PD-L1 Expression and Lymphocyte Counts in Surgical NSCLC Samples. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):682-91.e5.
16. Okita RM, A.; Shimizu, K.; Nojima, Y.; Saisho, S.; Nakata, M. PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(7):865-76.
17. Takada KT, G.; Okamoto, T.; Shimokawa, M.; Kozuma, Y.; Matsubara, T.; Haratake, N.; Akamine, T.; Takamori, S.; Katsura, M.; Shoji, F.; Oda, Y.; Maehara, Y. A Comprehensive Analysis of Programmed Cell Death Ligand-1 Expression With the Clone SP142 Antibody in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):572-82.e1.
18. Tsao MSLT, G.; Shepherd, F. A.; Landais, C.; Hainaut, P.; Filipits, M.; Pirker, R.; Le Chevalier, T.; Graziano, S.; Kratze, R.; Soria, J. C.; Pignon, J. P.; Seymour, L.; Brambilla, E. PD-L1 protein expression assessed by immunohistochemistry is neither prognostic nor predictive of benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(4):882-9.
19. Rehman JAH, G.; Carvajal-Hausdorf, D. E.; Wasserman, B. E.; Pelekanou, V.; Mani, N. L.; McLaughlin, J.; Schalper, K. A.; Rimm, D. L. Quantitative and pathologist-read comparison of the heterogeneity of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(3):340-9.

20. Saito TT, K.; Ishida, M.; Ryota, H.; Takeyasu, Y.; Fukumoto, K. J.; Matsui, H.; Taniguchi, Y.; Yanagimoto, H.; Kurata, T.; Murakawa, T. Comparative study of programmed cell death ligand-1 immunohistochemistry assays using 22C3 and 28-8 antibodies for non-small cell lung cancer: Analysis of 420 surgical specimens from Japanese patients. *Lung Cancer*. 2018;125:230-7.
21. Ilić MN-M, M.; Long-Mira, E.; Lassalle, S.; Butori, C.; Bence, C.; Hamila, M.; Hofman, V.; Hofman, P. Using 22C3 Anti-PD-L1 Antibody Concentrate on Biopsy and Cytology Samples from Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2018(139).
22. Torous VFR, D.; Gallant, B. P.; Shea, M.; Costa, D. B.; VanderLaan, P. A. 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? *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2018;7(3):133-41.
23. Miyawaki EM, H.; Takahashi, T. Correlation between 22C3-PD-L1 Expression and EGFR Mutations in Japanese Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(5):e79-e81.
24. Ilie MJ, J.; Huang, L.; Hofman, V.; Khambata-Ford, S.; Hofman, P. Use of the 22C3 anti-programmed death-ligand 1 antibody to determine programmed death-ligand 1 expression in cytology samples obtained from non-small cell lung cancer patients. *Cancer Cytopathology*. 2018;126(4):264-74.
25. Okuma YH, T.; Kashima, J.; Homma, S. High PD-L1 expression indicates poor prognosis of HIV-infected patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2018;67(3):495-505.
26. Takamori ST, G.; Okamoto, I.; Takada, K.; Kinoshita, F.; Kozuma, Y.; Matsubara, T.; Haratake, N.; Akamine, T.; Mukae, N.; Hirai, F.; Tagawa, T.; Oda, Y.; Iwaki, T.; Iihara, K.; Nakanishi, Y.; Maehara, Y. Clinical significance of PD-L1 expression in brain metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer Research*. 2018;38(1):553-7.
27. Yang HS, J.; Lin, D.; Li, X.; Zhao, C.; Wang, Q.; Zhang, L.; Jiang, T.; Zhao, S.; Liu, X.; Jia, Y.; Zhang, Y.; Cai, W.; Zhou, C. Prognostic value of PD-L1 expression in combination with CD8+ TILs density in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine*. 2018;7(1):32-45.
28. Osoegawa AH, H.; Hashimoto, T.; Takumi, Y.; Abe, M.; Takeuchi, H.; Miyawaki, M.; Okamoto, T.; Sugio, K. The positive relationship between H2AX and PD-L1 expression in lung squamous cell carcinoma. *In Vivo*. 2018;32(1):171-7.
29. Li CH, C.; Mok, T. S.; Zhuang, W.; Xu, H.; Miao, Q.; Fan, X.; Zhu, W.; Huang, Y.; Lin, X.; Jiang, K.; Hu, D.; Chen, X.; Huang, P.; Lin, G. Comparison of 22C3 PD-L1 Expression between Surgically Resected Specimens and Paired Tissue Microarrays in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(10):1536-43.

30. Takada KT, G.; Tagawa, T.; Kohashi, K.; Akamine, T.; Takamori, S.; Hirai, F.; Shoji, F.; Okamoto, T.; Oda, Y.; Maehara, Y. Association Between PD-L1 Expression and Metabolic Activity on (18) F-FDG PET/CT in Patients with Small-sized Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(12):7073-82.
31. Vennapusa BB, B.; Kowanetz, M.; Boone, J.; Menzl, I.; Brueny, J. M.; Fine, G.; Mariathasan, S.; McCaffery, I.; Mocci, S.; Rost, S.; Smith, D.; Dennis, E.; Tang, S. Y.; Damadzadeh, B.; Walker, E.; Hegde, P. S.; Williams, J. A.; Koeppen, H.; Boyd, Z. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018.
32. Pan YZ, D.; Li, Y.; Cai, X.; Zheng, Z.; Jin, Y.; Hu, H.; Cheng, C.; Shen, L.; Wang, J.; Ji, H.; Sun, Y.; Zhou, X.; Chen, H. Unique distribution of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in East Asian non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease.* 2017;9(8):2579-86.
33. Ohhara YK, I.; Tomaru, U.; Hatanaka, K. C.; Hatanaka, Y.; Honma, R.; Takeuchi, S.; Shimizu, Y.; Kaga, K.; Matsuno, Y.; Dosaka-Akita, H. Clinicopathological features of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in resected non-small cell lung cancers. *Cancer Research.* 2017;77(13).
34. Lin GF, X.; Zhu, W.; Huang, C.; Zhuang, W.; Xu, H.; Lin, X.; Hu, D.; Huang, Y.; Jiang, K.; Miao, Q.; Li, C. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(48):83986-94.
35. Kim HRC, Y. J.; Hong, M. H.; Gandhi, M.; Levinson, S.; Jung, I.; Lee, J. G.; Lee, C. Y.; Cho, B. C.; Ha, S. J.; Shim, H. S. Concordance of programmed death-ligand 1 expression between primary and metastatic non-small cell lung cancer by immunohistochemistry and RNA in situ hybridization. *Oncotarget.* 2017;8(50):87234-43.
36. Cho JHZ, W.; Choi, Y. L.; Sun, J. M.; Choi, H.; Kim, T. E.; Dolled-Filhart, M.; Emancipator, K.; Rutkowski, M. A.; Kim, J. Retrospective Molecular Epidemiology Study of PD-L1 Expression in Patients with EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2018;50(1):95-102.
37. Cooper WAR, P. A.; Cherian, M.; Duhig, E. E.; Godbolt, D.; Jessup, P. J.; Khoo, C.; Leslie, C.; Mahar, A.; Moffat, D. F.; Sivasubramaniam, V.; Faure, C.; Reznichenko, A.; Grattan, A.; Fox, S. B. Intra- and Interobserver Reproducibility Assessment of PD-L1 Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4569-77.
38. Cui SS, X.; Dong, L.; Qian, J.; Ye, L.; Zhang, T.; Fu, H.; Han, H.; Huang, J.; Yao, Y.; Gu, Y.; Jiang, L. Programmed cell death ligand 1 protein levels predicted survival of non-small cell lung cancer. *J Cancer.* 2017;8(19):4075-82.
39. Driver BRM, R. A.; Miller, T.; Deavers, M.; Gorman, B.; Mody, D.; Ge, Y.; Barrios, R.; Bernicker, E.; Kim, M.; Cagle, P. T. Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in Either Tumor Cells or Tumor-Infiltrating Immune Cells Correlates With Solid and High-Grade Lung Adenocarcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1529-32.

40. Erber RS, R.; Herlein, S.; Giedl, C.; Rieker, R. J.; Fuchs, F.; Ficker, J. H.; Hartmann, A.; Veltrup, E.; Wirtz, R. M.; Brueckl, W. M. Comparison of PD-L1 mRNA Expression Measured with the CheckPoint Typer(R) Assay with PD-L1 Protein Expression Assessed with Immunohistochemistry in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(12):6771-8.
41. Fernandez-Bussy SP, Y.; Labarca, G.; Vial, M. R. PD-L1 Expression in a Non-Small Cell Lung Cancer Specimen Obtained by EBUS-TBNA. *Archivos de Bronconeumologia.* 2018;54(5):290-2.
42. Hata AK, N.; Nanjo, S.; Okuda, C.; Kaji, R.; Masago, K.; Fujita, S.; Yoshida, H.; Zama, K.; Imai, Y.; Hirata, Y. Programmed death-ligand 1 expression according to epidermal growth factor receptor mutation status in pretreated non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(69):113807-16.
43. Hata AK, N.; Nanjo, S.; Okuda, C.; Kaji, R.; Masago, K.; Fujita, S.; Yoshida, H.; Zama, K.; Imai, Y.; Hirata, Y. Programmed death-ligand 1 expression and T790M status in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;111:182-9.
44. He YR, L.; Rivard, C. J.; Ellison, K.; Dziadziuszko, R.; Yu, H.; Zhou, C.; Hirsch, F. R. PD-1, PD-L1 Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Relationship with Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Med Sci Monit.* 2017;23:1208-16.
45. Heymann JJB, W. A.; Swinarski, D.; Pagan, C. A.; Crapanzano, J. P.; Haghghi, M.; Fazlollahi, L.; Stoopler, M. B.; Sonett, J. R.; Sacher, A. G.; Shu, C. A.; Rizvi, N. A.; Saqi, A. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: Comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(12):896-907.
46. Ilie MK-F, S.; Copie-Bergman, C.; Huang, L.; Juco, J.; Hofman, V.; Hofman, P. Use of the 22C3 anti-PD-L1 antibody to determine PD-L1 expression in multiple automated immunohistochemistry platforms. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183023.
47. Masago KF, S.; Hata, A.; Okuda, C.; Kaji, R.; Katakami, N.; Hirata, Y. PD-L1 Expression in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(5):2269-74.
48. Omori SK, H.; Abe, M.; Watanabe, R.; Sugino, T.; Kobayashi, H.; Nakashima, K.; Wakuda, K.; Ono, A.; Taira, T.; Naito, T.; Murakami, H.; Ohde, Y.; Endo, M.; Akiyama, Y.; Nakajima, T.; Takahashi, T. Changes in programmed death ligand 1 expression in non-small cell lung cancer patients who received anticancer treatments. *International Journal of Clinical Oncology.* 2018:1-8.
49. Rimm DLH, G.; Taube, J. M.; Yi, E. S.; Bridge, J. A.; Flieder, D. B.; Homer, R.; West, W. W.; Wu, H.; Roden, A. C.; Fujimoto, J.; Yu, H.; Anders, R.; Kowalewski, A.; Rivard, C.; Rehman, J.; Batenchuk, C.; Burns, V.; Hirsch, F. R.; Wistuba, II. 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(8):1051-8.
50. Scilla KAZ, D. P.; Bentzen, S. M.; Mainor, C.; Heath, J.; Ioffe, O. B.; Cellini, A. L.; Edelman, M. J.; Riedel, D. J.; Feliciano, J. L. Case-control study of PD-1, PD-L1 and B7-H3 expression in lung cancer patients with and without human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Lung Cancer.* 2018;123:87-90.

51. Jiang LS, X.; Zhang, T.; Yin, X.; Zhang, M.; Fu, H.; Han, H.; Sun, Y.; Dong, L.; Qian, J.; Xu, Y.; Fu, X.; Gavine, P. R.; Zhou, Y.; Tian, K.; Huang, J.; Shen, D.; Jiang, H.; Yao, Y.; Han, B.; Gu, Y. PD-L1 expression and its relationship with oncogenic drivers in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncotarget*. 2017;8(16):26845-57.
52. Teixeira CV, N.; Reyes, R.; Reguart, N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918763493.
53. Brody RZ, Y.; Ballas, M.; Siddiqui, M. K.; Gupta, P.; Barker, C.; Midha, A.; Walker, J. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer*. 2017;112:200-15.
54. Thunnissen EdL, A. J.; Smit, E. F. PD-L1 IHC in NSCLC with a global and methodological perspective. *Lung Cancer*. 2017;113:102-5.
55. Buttner RG, J. R.; Skov, B. G.; Adam, J.; Motoi, N.; Bloom, K. J.; Dietel, M.; Longshore, J. W.; Lopez-Rios, F.; Penault-Llorca, F.; Viale, G.; Wotherspoon, A. C.; Kerr, K. M.; Tsao, M. S. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3867-76.
56. Xia HS, J.; Hu, F.; Chen, S.; Huang, H.; Xu, Y.; Ma, H. PD-L1 over-expression is associated with a poor prognosis in Asian non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2017;469:191-4.
57. Lantuejoul SA, J.; Girard, N.; Duruisseaux, M.; Mansuet-Lupo, A.; Cazes, A.; Rouquette, I.; Gibault, L.; Garcia, S.; Antoine, M.; Vignaud, J. M.; Galateau-Sallé, F.; Sagan, C.; Badoual, C.; Penault-Llorca, F.; Damotte, D. PD-L1 testing in non-small cell lung carcinoma: Guidelines from the PATTERN group of thoracic pathologists. *Annales de Pathologie*. 2018;38(2):110-25.
58. Lan BM, C.; Zhang, C.; Chai, S.; Wang, P.; Ding, L.; Wang, K. Association between PD-L1 expression and driver gene status in nonsmall- cell lung cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(7):7684-99.
59. Fan YM, K.; Hu, Y.; Niu, W.; Li, E.; Wu, Y. Prognostic value of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(6):8735-44.
60. Ogunleye FB, L.; Millisor, V.; Anderson, J.; Jaiyesimi, I. Programmed cell death-1/Programmed cell death ligand-1(PD-1/PD-L1) inhibitors, heralding a new era of immunotherapy in the management of advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Cancer Treatment and Research Communications*. 2017;12:6-13.
61. Yanagawa NS, S.; Ogata, S. Y. The clinical impact of PD-L1 protein expression in non-small cell lung carcinoma. *Annals of Oncology*. 2017;28:x119.
62. Tseng YHH, H. L.; Lai, C. R.; Luo, Y. H.; Tseng, Y. C.; Whang-Peng, J.; Lin, Y. H.; Chou, T. Y.; Chen, Y. M. PD-L1 Expression of Tumor Cells, Macrophages, and Immune Cells in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Malignant Pleural Effusion. *J Thorac Oncol*. 2018;13(3):447-53.

63. Gafeer MMHM, K.; Ormenisan-Gherasim, C.; Choudhary, F.; Siddiqui, M. T.; Cohen, C. Diagnostic Utility of PD-L1 Expression in Lung Adenocarcinoma: Immunohistochemistry and RNA in Situ Hybridization. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2018;26(8):e86-e90.
64. Ishii HA, K.; Kawahara, A.; Matsuo, N.; Tokito, T.; Kinoshita, T.; Yamada, K.; Sasada, T.; Akiba, J.; Hoshino, T. Programmed cell death-ligand 1 expression and immunoscore in stage II and III non-small cell lung cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2017;8(37):61618-25.
65. Rashed HEA, A. E.; Abdelgawad, M.; Balata, S.; Shabrawy, M. E. Prognostic Significance of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1), CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and p53 in Non-Small Cell Lung Cancer: An Immunohistochemical Study. *Turk Patoloji Derg*. 2017;1(1):211-22.
66. Gradecki SEG, J. S.; Stelow, E. B. Concordance of PD-L1 Expression Between Core Biopsy and Resection Specimens of Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(8):1090-4.
67. Vrankar MZ, M.; Kern, I.; Stanic, K. PD-L1 expression can be regarded as prognostic factor for survival of non-small cell lung cancer patients after chemoradiotherapy. *Neoplasma*. 2018;65(1):140-6.
68. Nakamura SH, K.; Imaoka, Y.; Kitamura, Y.; Akazawa, Y.; Tabata, K.; Groen, R.; Tsuchiya, T.; Yamasaki, N.; Nagayasu, T.; Fukuoka, J. Intratumoral heterogeneity of programmed cell death ligand-1 expression is common in lung cancer. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186192.
69. Ma JC, D.; Wang, Y.; Yan, Y.; Zhao, S.; Liu, H.; Jing, J.; Pu, H.; Zhang, M. Prognostic value of PD-L1 expression in resected lung adenocarcinoma and potential molecular mechanisms. *Journal of Cancer*. 2018;9(19):3489-99.
70. Imanishi NH, A.; Yoneda, K.; Shimajiri, S.; Kuwata, T.; Tashima, Y.; Takeuchi, M.; Iwai, Y.; Ichiki, Y.; Tanaka, F. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in pleomorphic carcinoma of the lung. *J Surg Oncol*. 2018;117(7):1563-9.
71. Igawa SS, Y.; Ryuge, S.; Ichinoe, M.; Katono, K.; Hiyoshi, Y.; Otani, S.; Nagashio, R.; Nakashima, H.; Katagiri, M.; Sasaki, J.; Murakumo, Y.; Satoh, Y.; Masuda, N. Impact of PD-L1 Expression in Patients with Surgically Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology (Switzerland)*. 2017;92(5):283-90.
72. Scorer PS, M.; Lawson, N.; Ratcliffe, M. J.; Barker, C.; Rebelatto, M. C.; Walker, J. Consistency of tumor and immune cell programmed cell death ligand-1 expression within and between tumor blocks using the VENTANA SP263 assay. *Diagn Pathol*. 2018;13(1):47.
73. Ratcliffe MJS, A.; Midha, A.; Barker, C.; Scott, M.; Scorer, P.; Al-Masri, H.; Rebelatto, M. C.; Walker, J. Agreement between Programmed Cell Death Ligand-1 Diagnostic Assays across Multiple Protein Expression Cutoffs in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3585-91.

74. Hirsch FRM, A.; Stanforth, D.; Ranger-Moore, J.; Jansson, M.; Kulangara, K.; Richardson, W.; Towne, P.; Hanks, D.; Vennapusa, B.; Mistry, A.; Kalamegham, R.; Averbuch, S.; Novotny, J.; Rubin, E.; Emancipator, K.; McCaffery, I.; Williams, J. A.; Walker, J.; Longshore, J.; Tsao, M. S.; Kerr, K. M. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):208-22.
75. Scheel AHB, G.; Baretton, G.; Dietel, M.; Diezko, R.; Henkel, T.; Heukamp, L. C.; Jasani, B.; Johrens, K.; Kirchner, T.; Lasitschka, F.; Petersen, I.; Reu, S.; Schildhaus, H. U.; Schirmacher, P.; Schwamborn, K.; Sommer, U.; Stoss, O.; Tiemann, M.; Warth, A.; Weichert, W.; Wolf, J.; Buttner, R.; Ruschhoff, J. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology.* 2018;72(3):449-59.
76. Jain DS, S.; Mohan, A.; Iyer, V. K. Programmed death-ligand 1 immunoexpression in matched biopsy and liquid-based cytology samples of advanced stage non-small cell lung carcinomas. *Cytopathology.* 2018.
77. Wu SS, X.; Sun, J.; Liu, Y.; Luo, Y.; Liang, Z.; Wang, J.; Zeng, X. The significance of programmed cell death ligand 1 expression in resected lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(10):16421-9.

