

NGHIÊN CỨU SỰ BỘC LỘ DẤU ẮN PD-L1 Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Trương Đình Tiến^{1}, Nguyễn Thu Hiền¹
Đặng Thành Chung¹, Trần Ngọc Dũng¹
Nguyễn Thùy Linh¹, Đặng Thái Trà¹, Phạm Văn Thịnh¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1 và mối liên quan với tít mô bệnh học (MBH) và đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 138 BN được chẩn đoán UTPKTBN tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2021 - 6/2023. Phân tít MBH, xét nghiệm đột biến gen *EGFR* và nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) với dấu ấn PD-L1 trên các bệnh phẩm sinh thiết. Xác định tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1 và mối liên quan với các chỉ tiêu nghiên cứu. **Kết quả:** Tỷ lệ PD-L1 dương tính là 48,5%, bao gồm 18,8% trường hợp có tỷ lệ bộc lộ 1 - 49%, 29,7% trường hợp bộc lộ $\geq 50\%$. Sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 không có mối liên quan với các đặc điểm tuổi, giới tính, tít MBH, nhưng liên quan có ý nghĩa với tình trạng đột biến gen *EGFR* (tế bào u có bộc lộ dấu ấn PD-L1 có tỷ lệ đột biến gen *EGFR* thấp hơn). **Kết luận:** Bộc lộ dấu ấn PD-L1 dương tính có mối liên quan có ý nghĩa với *EGFR* kiểu đại.

Từ khóa: Dấu ấn PD-L1; Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Đột biến gen *EGFR*.

STUDY ON THE EXPRESSION OF PD-L1 MARKER IN PATIENTS
WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

Objectives: To investigate the prevalence of PD-L1 expression and its correlation with histopathological subtypes and *EGFR* gene mutation characteristics in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 138 patients diagnosed with NSCLC at Military Hospital 103 from June 2021 to June 2023. Histopathological subtypes,

¹Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trương Đình Tiến (tientruongmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/01/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.690>

EGFR gene mutation, and the PD-L1 expression were determined based on the patient's biopsy samples. Prevalence of PD-L1 expression and its correlation with the collected factors were archived. **Results:** 48.5% of cases were positive for PD-L1, including 18,8% cases with tumor proportion score (TPS) ranging from 1% to 49% and 29.7% cases with TPS \geq 50. The expression of PD-L1 had no correlation with age, gender, and histopathological subtypes but was significantly associated with *EGFR* mutation status: Tumor cells with PD-L1 positive had a low rate of *EGFR* gene mutations. **Conclusion:** PD-L1 expression had a significant correlation with wild-type *EGFR*.

Keywords: PD-L1; Non-small cell lung cancer (NSCLC); *EGFR* mutation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư, trên thế giới cũng như tại Việt Nam [1]. Phần lớn các dạng UTP là UTPKTBN, chiếm 85% tổng số BN [2]. Cũng như nhiều loại ung thư khác, đa số BN UTP khi phát hiện bệnh đã ở giai đoạn muộn, làm ảnh hưởng xấu đến điều trị và tiên lượng [2]. Những năm gần đây, tiến bộ về sinh học phân tử đã đạt được nhiều thành tựu quan trọng, góp phần cách mạng hóa điều trị cho BN ung thư. Trong số đó, việc tìm ra các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, cụ thể là các thụ thể chết tế bào theo chương trình PD-1 (Programmed cell death 1) và các phối tử của chúng (Programmed cell death ligand 1: PD-L1) đã chứng minh được hiệu quả lâm

sàng trên các BN UTPKTBN. Nhiều thuốc điều trị miễn dịch tác động thông qua tương tác PD1/PD-L1 đang ngày càng được quan tâm. Với liệu pháp này, việc đánh giá sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 trên mẫu mô ung thư bằng phương pháp HMMD là xét nghiệm tiêu chuẩn quyết định BN có thể được điều trị miễn dịch hay không. Một số nghiên cứu gần đây còn cho thấy có sự khác biệt trong hiệu quả điều trị miễn dịch ở các bệnh nhân UTPKTBN có và không có đột biến *EGFR*. Cụ thể, nếu BN có đột biến *EGFR* thì hiệu quả mang lại từ liệu pháp miễn dịch giảm [3]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 liên quan với các yếu tố giải phẫu bệnh còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Xác định tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1 và đánh giá mối liên quan giữa sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 với tít MBH và đột biến EGFR ở BN UTPKTBN.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

138 BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN tại Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 6/2021 - 6/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Lấy mẫu có chủ đích, chọn mẫu thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn. Các chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập theo mẫu thống nhất: Tuổi, giới tính, vị trí lấy bệnh phẩm, tít MBH, đột biến gen *EGFR*, sự bộc lộ dấu ấn PD-L1.

* *Phương pháp tiến hành:* Quy trình xét nghiệm đột biến gen *EGFR* gồm tách chiết ADN từ bệnh phẩm vùi trong parafin bằng kit tách chiết Amoy Dx (CE-IVD); khuếch đại đoạn gen *EGFR* bằng phản ứng PCR và lai sản phẩm khuếch đại với đầu dò đặc hiệu bằng bộ kit *EGFR* XL Strip Assay (Viennalab).

- Nhuộm HMMD với kháng thể PD-L1 dòng 73-10 theo quy trình chuẩn.

- Đánh giá sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 trên mô u: Âm tính (các tế bào u không bắt màu vàng nâu ở màng và bào

tương tế bào). Dương tính (tế bào u bắt màu vàng nâu ở một phần hay toàn bộ chu vi màng tế bào). Tính điểm tỷ lệ % tế bào u (Tumor Proportion Score - TPS) bằng tổng số tế bào u dương tính chia cho tổng số tế bào u, nhân với 100:

$$TPS = \frac{\text{Tế bào u bộc lộ dấu ấn PD-L1}}{\text{Tổng số tế bào u}} \times 100$$

Dựa vào kết quả điểm TPS, chia thành các nhóm: TPS < 1%; TPS 1 - 49% và TPS ≥ 50% [5]. TPS < 1% được coi là âm tính.

* *Xử lý số liệu:* Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Sử dụng phép kiểm χ^2 để phân tích sự khác biệt giữa các biến định tính, nếu trong nhóm có bất kỳ giá trị nào < 5 thì sử dụng phép kiểm Fisher để kiểm định. Giá trị p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả trên hồ sơ bệnh án với sự tuân thủ chặt chẽ về mặt y đức. Các thông tin thu thập chỉ nhằm mục đích nghiên cứu, góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị, không dùng cho mục đích khác. Các thông tin trong nghiên cứu được bảo mật, việc nghiên cứu không ảnh hưởng đến sức khỏe và lợi ích của đối tượng nghiên cứu.

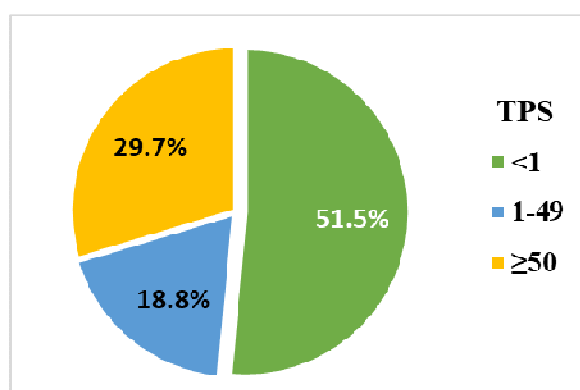
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 60	47	34,1
	≥ 60	91	65,9
Giới tính	Nữ	38	27,5
	Nam	100	72,5
Vị trí lấy bệnh phẩm	U nguyên phát	99	71,7
	Vị trí di căn	39	28,3
Týp MBH	UTBM tuyến	127	92,0
	UTBM vảy	9	6,5
	UTBM tuyến vảy	2	1,5
Đột biến gen <i>EGFR</i>	Không đột biến	89	64,5
	Có đột biến	49	35,5

Độ tuổi trung bình của nhóm BN là $64,1 \pm 10,1$. 65,9% BN > 60 tuổi. Nam giới chiếm chủ yếu, với tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1. 71,7% bệnh phẩm được lấy từ khối u nguyên phát. Phần lớn BN là UTBM tuyến (92,0%). Tỷ lệ BN đột biến gen *EGFR* là 35,5%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1.

Nghiên cứu trên 138 trường hợp cho thấy, có 67 trường hợp có bộc lộ dấu ấn PD-L1, tương đương điểm TPS ≥ 1 (48,5%). Trong đó, có 41 trường hợp điểm

CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

TPS ≥ 50 (29,7%), 26 trường hợp điểm TPS 1 - 49 (18,8%). Dấu ấn PD-L1 âm tính chiếm 51,5%.

Bảng 2. Liên quan giữa sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 với các đặc điểm chung của BN.

	Đặc điểm	TPS (n,%)			p
		< 1	1 - 49	≥ 50	
Tuổi	< 60	25 (53,2)	5 (10,6)	17 (36,2)	0,166*
	≥ 60	46 (50,5)	21 (23,1)	24 (26,4)	
Giới tính	Nữ	19 (50,0)	10 (26,3)	9 (23,7)	0,330*
	Nam	52 (52,0)	16 (16,0)	32 (32,0)	
Vị trí lấy bệnh phẩm	U nguyên phát	53 (53,5)	20 (20,2)	26 (26,3)	0,360*
	VT di căn	18 (46,2)	6 (15,4)	15 (38,5)	
Týp MBH	UTBM tuyến	64 (50,4)	25 (19,7)	38 (29,9)	0,916 ⁺
	UTBM vảy	6 (66,7)	1 (11,1)	2 (22,2)	
	UTBM tuyến vảy	1 (50)	0 (0)	1 (50)	
Tổng		71	26	41	138

*: Kiểm định χ^2 ; +: Kiểm định Fisher; UTBM: Ung thư biểu mô.

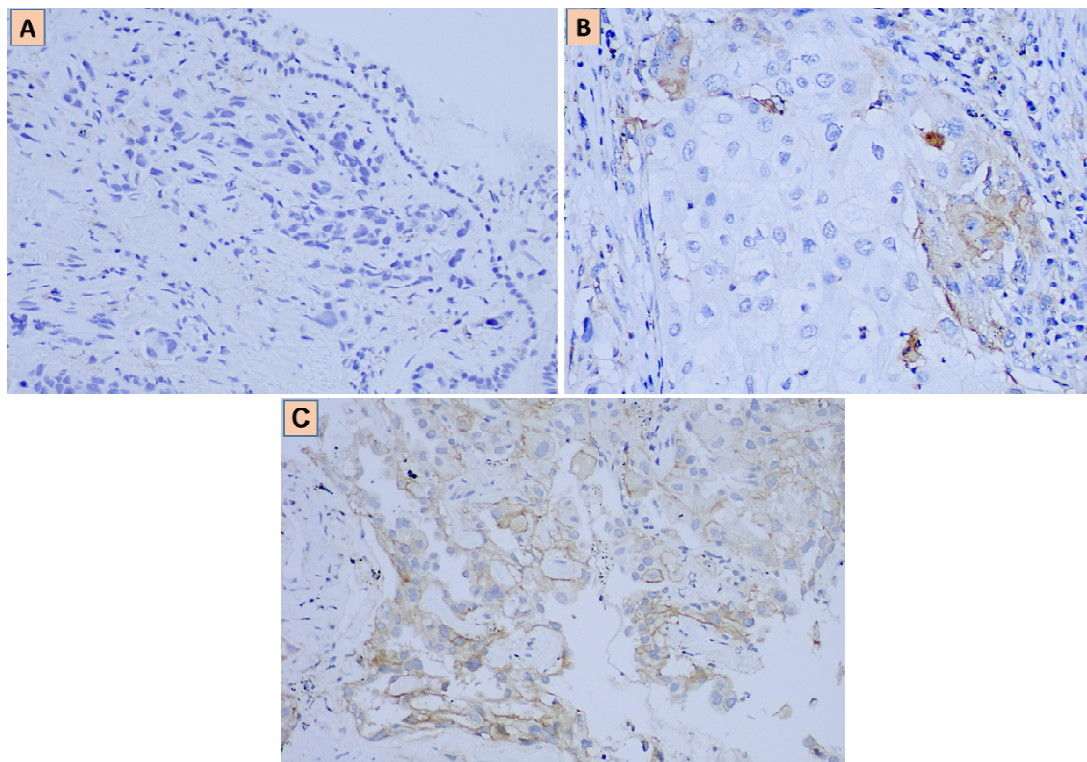
Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bộc lộ dấu ấn PD-L1 với các đặc điểm về tuổi, giới tính, vị trí lấy bệnh phẩm và týp MBH của BN UTPKTBN.

Bảng 3. Liên quan giữa sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 với tình trạng đột biến gen *EGFR*.

Đặc điểm	Đột biến gen <i>EGFR</i>		Tổng (n = 138)	p
	Không đột biến	Có đột biến		
TPS	< 1	39 (54,9%)	32 (45,1%)	0,024*
	1 - 49	17 (65,4%)	9 (34,6%)	
	≥ 50	33 (80,5%)	8 (19,5%)	

*: Kiểm định χ^2

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong 67 trường hợp bộc lộ dấu ấn PD-L1, có 50 trường hợp không có đột biến gen *EGFR* (74,6%). Các BN bộc lộ dấu ấn PD-L1 có tỷ lệ đột biến gen *EGFR* thấp. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 với tình trạng đột biến gen *EGFR* ở BN UTPKTBN ($p = 0,024$).



Hình 1. Các mức độ bộc lộ dấu ấn PD-L1, HMMD x 200.

A. Không bộc lộ (TPS = 0);

B. Bộc lộ một phần tế bào u (TPS = 20%);

C. Bộc lộ trên toàn bộ tế bào u (TPS = 100%).

BÀN LUẬN

1. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1

Tỷ lệ BN có bộc lộ dấu ấn PD-L1 tính chung là 48,5%, trong đó, 41 trường hợp điểm TPS cao ($\geq 50\%$) (29,7%), 26 trường hợp điểm TPS 1 - 49

(18,8%). Trong nghiên cứu của Konrad và CS, BN dương tính với dấu ấn PD-L1 $\geq 1\%$ đã được quan sát thấy ở 32,5% BN, biểu hiện cao ($\geq 50\%$) ở 10,6% bệnh nhân [4]. Tỷ lệ dương tính với dấu ấn PD-L1 trong NC của chúng

tôi cao hơn so với NC của Manolo (2019), với tỷ lệ PD-L1 dương tính ($\geq 1\%$) là 39,1% [5]. Tuy nhiên, tỷ lệ này có khác biệt so với NC lớn “JAVELIN Lung 200” (788 trường hợp) của tác giả Barlesi (2018) là 67% [6]. Theo nhiều NC khác trên thế giới cho thấy, tỷ lệ dương tính với dấu ấn PD-L1 biến thiên từ 18 - 80%. Tình trạng bộc lộ dấu ấn PD-L1 ở BN UTP trong nhiều nghiên cứu cũng có sự chênh lệch khá lớn. Biểu hiện dấu ấn PD-L1 khác nhau đáng kể, tùy thuộc vào các nghiên cứu lâm sàng về UTP KTBN. Ngoài ra, dữ liệu về mối quan hệ giữa biểu hiện dấu ấn PD-L1 và các yếu tố bệnh lý lâm sàng rất khác nhau. Giải thích cho sự biểu hiện đa dạng của dấu ấn PD-L1 trong UTPKTBN có thể liên quan đến việc sử dụng các phương pháp tính điểm và mức giới hạn khác nhau để đánh giá. Nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng điểm tỷ lệ khối u (TPS), hiện đang được sử dụng thường xuyên trong chẩn đoán. Đáp ứng với liệu pháp miễn dịch được đánh giá bằng điểm TPS ($< 1\%$, $\geq 1 - 49\%$, $\geq 50\%$). Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện dấu ấn PD-L1 trong UTPKTBN trong các nghiên cứu khác nhau còn có thể do việc sử dụng các dòng kháng thể khác nhau (22C3, 22-8, SP142 và SP263). Những kháng thể này đã được xác nhận trong các thử nghiệm lâm sàng đối với các chất ức chế dấu ấn PD-1/PD-L1

khác nhau. Một điểm lưu ý trong đánh giá biểu hiện dấu ấn PD-L1 trong UTPKTBN, các mẫu sinh thiết quá nhỏ (như khối tế bào hoặc sinh thiết kim lõi) có thể không đồng nhất và không đại diện cho toàn bộ khối u. Vì vậy, kết quả thu được rất khó so sánh, dẫn đến những kết quả khác nhau về biểu hiện dấu ấn PD-L1 dương tính trong nhiều nghiên cứu.

2. Phân tích một số yếu tố liên quan

Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn PD-L1 với các đặc điểm chung: Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 với các yếu tố tuổi, giới tính, vị trí lấy bệnh phẩm và tít MBH. Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn PD-L1 và các yếu tố bệnh lý lâm sàng khác nhau vẫn chưa rõ ràng. Nhiều phân tích tổng hợp đã được thực hiện để làm rõ biểu hiện dấu ấn PD-L1 trong UTPKTBN và các yếu tố liên quan. Tuy nhiên, các kết quả cho thấy không có sự đồng nhất. Pan và CS phân tích kết hợp 1.550 BN UTPKTBN từ 9 nghiên cứu và phát hiện ra rằng, biểu hiện dấu ấn PD-L1 cao chỉ liên quan đến khả năng biệt hóa khối u kém và không liên quan đến các yếu tố khác (giới tính, tình trạng hút thuốc, loại mô học, xâm lấn, di căn hạch và giai đoạn bệnh) [7]. Ngược lại, Zhang và CS đã phân tích kết hợp 11.444 BN UTP từ 47 nghiên cứu cho thấy, biểu hiện dấu

ấn PD-L1 tăng ở nam giới, người hút thuốc, thể UTBM vầy, độ mô học cao hơn, kích thước khối u lớn hơn, di căn hạch dương tính và giai đoạn bệnh tiến triển [8].

Mối liên quan giữa bộc lộ dấu ấn PD-L1 với tình trạng đột biến gen *EGFR*: Sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1 với tình trạng đột biến gen *EGFR*, tỷ lệ dấu ấn PD-L1 dương tính cao hơn ở nhóm không có đột biến so với nhóm có đột biến. Một số nghiên cứu đã cho thấy kết quả không đồng nhất. Trong nghiên cứu của Kazuki và CS, khi kiểm tra hồi cứu mối liên quan giữa biểu hiện dấu ấn PD-L1 và tình trạng *EGFR* ở 441 BN ung thư biểu mô tuyến phổi đã cho thấy biểu hiện dấu ấn PD-L1 có liên quan đáng kể với *EGFR* kiểu dại (Wild type). Dấu ấn PD-L1 biểu hiện với TPS $\geq 50\%$ hiếm khi trùng lặp với sự hiện diện của đột biến gen gây ung thư *EGFR*. Không có sự khác biệt đáng kể về biểu hiện dấu ấn PD-L1 giữa các vị trí đột biến *EGFR*. Thông tin về vị trí đột biến *EGFR* có thể là cơ sở cho việc sử dụng liệu pháp miễn dịch với thuốc ức chế tương tác PD-1/PD-L1 như liệu pháp thứ hai cho ung thư biểu mô tuyến phổi tiến triển. Theo nghiên cứu của Deepa Rangachari và CS, khi nghiên cứu 71 BN UTP, 21 BN có biểu hiện dấu ấn PD-L1 với TPS $\geq 50\%$ và

50 BN có TPS PD-L1 $< 50\%$. Trong đó, không có BN nào có TPS $\geq 50\%$ dương tính có đột biến trên *EGFR* và có 13 BN TPS PD-L1 $< 50\%$ có đột biến trên *EGFR* ($p = 0,0073$) [9].

Hiện nay, đối với BN UTBM tuyến phổi tiến triển dương tính với đột biến *EGFR*, *EGFR*-TKI được sử dụng như liệu pháp đầu tay. Sau đó, BN sẽ được sinh thiết lại để xác định đột biến T790M, từ đó, xác định điều trị bằng *EGFR*-TKI hoặc hóa trị liệu gây độc tế bào (+ anti-PD-1/PD-L1) như liệu pháp bậc hai. Gainor và CS gần đây đã báo cáo khoảng 20% BN UTPKTBN dương tính với đột biến *EGFR* có biểu hiện dấu ấn PD-L1 tăng lên ở các mẫu sau điều trị TKI so với các mẫu trước điều trị [10]. Do đó, sau khi *EGFR*-TKI được sử dụng làm liệu pháp đầu tay, nên kiểm tra cả sự hiện diện của đột biến T790M và biểu hiện dấu ấn PD-L1, đặc biệt trong các trường hợp mất đoạn *EGFR* exon 19, vì có thể một số trường hợp có biểu hiện dấu ấn PD-L1 với TPS $\geq 50\%$. Dựa trên kết quả này, cần xác định phương pháp điều trị, *EGFR*-TKI, hóa trị liệu gây độc tế bào (+anti-PD-1/PD-L1) hoặc anti-PD-1/PD-L1, như là liệu pháp bậc hai. Một số nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng, việc kích hoạt đường dẫn truyền tín hiệu *EGFR* và ALK gây ra biểu hiện dấu ấn PD-L1 trong các dòng tế bào

UTPKTBN. Các phân tích di truyền gần đây cho thấy, các khối u có số lượng đột biến soma lớn hơn sẽ nhạy cảm hơn với liệu pháp miễn dịch bằng thuốc ức chế tương tác PD-1/PD-L1 [10]. Điều này được giải thích do các khối u có số lượng đột biến soma lớn hơn sẽ tạo ra nhiều kháng nguyên mới gây miễn dịch hơn, có thể được các tế bào lympho T gây độc tế bào nhận biết và tấn công thường xuyên hơn. Do đó, biểu hiện dấu ấn PD-L1 trong UTPKTBN có thể liên quan đến gánh nặng đột biến [3].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 ở 138 BN UTPKTBN tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2021 - 6/2023 cho thấy: Tỷ lệ dấu ấn PD-L1 dương tính là 48,5%, trong đó, BN có TPS ≥ 50 là 29,7%. Sự bộc lộ dấu ấn PD-L1 không liên quan với các đặc điểm tuổi, giới tính, vị trí lấy bệnh phẩm và phân tủy MBH ở BN UTPKTBN. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-L1 với tình trạng đột biến gen *EGFR*: Các BN bộc lộ dấu ấn PD-L1 có tỷ lệ đột biến gen *EGFR* thấp hơn so với nhóm không có bộc lộ dấu ấn PD-L1.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn các BN đã tham gia vào nghiên cứu và Bệnh viện Quân y 103 đã tạo điều kiện cho chúng tôi tiến hành nghiên cứu này. Chúng tôi cam

kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung Hyuna, Ferlay Jacques, Siegel Rebecca L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3):209-249.
2. Ettinger David S, Wood Douglas E, Aisner Dara L, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the national comprehensive cancer network*. 2017; 15(4):504-535.
3. Rittmeyer Achim, Barlesi Fabrice, Waterkamp Daniel, 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. *The Lancet*. 2017; 389(10066):255-265.
4. Pawelczyk Konrad, Piotrowska Aleksandra, Ciesielska Urszula, et al. Role of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(4):824.
5. D'Arcangelo Manolo, D'Incecco Armida, Ligorio Claudia, et al. Programmed death ligand 1 expression

in early stage, resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(5):561.

6. Barlesi Fabrice, Vansteenkiste Johan, Spigel David, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): An open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(11):1468-1479.

7. Pan Zhen-Kui, Ye Feng, Wu Xuan, et al. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Journal of thoracic disease*. 2015; 7(3):462.

8. Zhang Minghui, Li Guoliang, Wang Yanbo, et al. PD-L1 expression

in lung cancer and its correlation with driver mutations: A meta-analysis. *Scientific reports*. 2017; 7(1):10255.

9. Rangachari Deepa, VanderLaan Paul A, Shea Meghan, et al. Correlation between classic driver oncogene mutations in *EGFR*, *ALK*, or *ROS1* and 22C3-PD-L1 $\geq 50\%$ expression in lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology*. 2017; 12(5):878-883.

10. Gainor Justin F, Shaw Alice T, Sequist Lecia V, et al. *EGFR* mutations and *ALK* rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clinical cancer research*. 2016; 22(18): 4585-4593.