

PD-L1在ALK阳性非小细胞肺癌中的表达特征及临床意义

刘达宏^{1,2}

¹山东大学医学融合与实践中心, 山东 济南

²山东省立医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月23日; 发布日期: 2026年2月2日

摘要

程序性死亡配体1 (PD-L1)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的表达已成为预测免疫检查点抑制剂疗效的重要生物标志物。然而, 在ALK阳性NSCLC这一特殊分子亚型中, PD-L1 (programmed death ligand 1, PD-L1)的表达特征及其临床意义仍存在较大争议。现有研究显示, ALK阳性NSCLC中的PD-L1表达具有显著异质性, 与EGFR突变型NSCLC相比可能呈现不同的表达模式。此外, PD-L1表达水平可能影响ALK抑制剂与免疫治疗的联合疗效, 但相关临床证据仍有限。深入阐明PD-L1在ALK阳性NSCLC中的生物学特征, 将有助于推动这一患者群体的精准治疗。本文旨在综述ALK阳性NSCLC中PD-L1表达的研究进展, 重点探讨其表达水平、检测方法、与临床病理特征的相关性以及治疗策略的指导价值。

关键词

非小细胞肺癌, ALK, PD-L1表达, 分子检测, 研究进展

Expression Characteristics and Clinical Significance of PD-L1 in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

Dahong Liu^{1,2}

¹Medical Integration and Practice Center, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

Received: December 29, 2025; accepted: January 23, 2026; published: February 2, 2026

Abstract

Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) has become an important biomarker for predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors. However, the expression characteristics of PD-L1 (programmed death ligand 1, PD-L1) and its clinical significance in ALK-positive NSCLC, a specific molecular subtype, are still controversial. Existing studies have shown that PD-L1 expression in ALK-positive NSCLC is characterized by significant heterogeneity and may show a different expression pattern compared with EGFR-mutant NSCLC. In addition, the level of PD-L1 expression may affect the combined efficacy of ALK inhibitors and immunotherapy, but relevant clinical evidence remains limited. In-depth elucidation of the biological characteristics of PD-L1 in ALK-positive NSCLC will help to advance precision therapy in this patient population. The aim of this article is to review the research progress of PD-L1 expression in ALK-positive NSCLC, focusing on its expression level, detection methods, correlation with clinicopathologic features, and guidance value for therapeutic strategies.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, ALK, PD-L1 Expression, Molecular Detection, Research Progress

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，也是中国癌症死亡的主要原因[1]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占肺癌病例的 85%以上，间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因重排是 NSCLC 中重要的驱动基因改变，约占 3%~7%的病例[2]。随着多种 ALK 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的开发，ALK 阳性 NSCLC 患者的预后已显著改善。与此同时，免疫检查点抑制剂(ICIs)在 NSCLC 治疗中也取得了突破性进展，程序性死亡配体 1 (PD-L1)能够与 T 细胞上的程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1)结合，抑制 T 细胞的活性和促进调节性 T 细胞的分化，抑制免疫反应[3]。当前，PD-L1 的表达水平已成为预测 ICIs 疗效的重要生物标志物[4]。

然而，在 ALK 阳性 NSCLC 这一特殊亚型中，PD-L1 的表达特征及其临床意义仍不明确。有研究表明，ALK 阳性肿瘤可能具有独特的肿瘤微环境特征，这可能影响 PD-L1 的表达模式和对免疫治疗的反应[5]。此外，随着 ALK 抑制剂与免疫治疗联合策略的探索，了解 PD-L1 在 ALK 阳性 NSCLC 中的表达情况变得尤为重要[6]。在大多数情况下，当肿瘤细胞的 PD-L1 表达水平较高时，对免疫检查点抑制剂的治疗反应更佳。一些研究发现，EGFR-TKI 的耐药性可以诱导 PD-L1 上调，进而通过上调 PD-L1 表达来改变肿瘤微环境(TME) [7]。本文旨在系统综述 ALK 阳性 NSCLC 中 PD-L1 的表达情况，探讨 ALK 阳性患者肿瘤微环境及变化、ALK 基因突变与 PD-L1 信号传导通路之间的联系，为临床治疗和未来研究提供参考。

2. PD-L1 在 ALK 阳性 NSCLC 中的表达水平

2.1. 总体表达情况

多项研究对 ALK 阳性 NSCLC 中 PD-L1 的表达情况进行了评估，结果显示其表达存在较大异质性。

一项包含 441 例 NSCLC 患者的研究发现,ALK 融合阳性率为 1.9%,而 PD-L1 表达的总体阳性率为 57.8% [2]。另一项研究使用 22C3 pharmDx 试剂盒检测 PD-L1 表达,将患者分为无表达(<1%)、低表达(1%~49%)和高表达($\geq 50\%$)三组,结果显示,在 ALK 阳性患者中,33%不表达 PD-L1,38%表现为低表达,29%表现为高表达[8]。ATLANTIC 研究显示[9],在 EGFR+/ALK+非小细胞肺癌患者中,肿瘤中较高的 PD-L1 表达与较高的客观反应有关,这表明抗 PD-1/PD-L1 疗法有可能成为晚期 NSCLC 的三线(或更高)治疗方法。此外,肿瘤细胞中的 PD-L1 表达水平也可能参与 EGFR+/ALK+非小细胞肺癌患者的整体反应,通过免疫逃逸产生 ALK-TKI 获得性耐药[7]。这些数据表明,在 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者中,PD-L1 的表达呈现连续分布的特点,而不是简单的“阳性”或“阴性”的二分法,并且免疫治疗在 EGFR+/ALK+非小细胞肺癌患者中的调控作用有待进一步揭示。

2.2. 与其他分子亚型的比较

PD-L1 的表达水平在 NSCLC 不同分子亚型中或存在显著差异。有研究纳入 385 例 NSCLC 患者进行分子特征检测,结果显示,EGFR 突变占比最高,达 53.2%;EML4-ALK 重排、KRAS 突变、HER2 突变的占比则分别为 4.7%、4.2%和 2.3% [10]。尽管该研究未直接对比各分子亚型间 PD-L1 表达的差异,但已为后续开展相关分析奠定了坚实的分子流行病学基础。另一项聚焦少见基因改变(AGAs)的研究发现,在 METex14 跳跃突变的 NSCLC 患者中,44.4%的病例 PD-L1 肿瘤比例评分(TPS) $\geq 50\%$;进一步分析预后情况可见,PD-L1 表达水平 <1%、1%~49%及 $\geq 50\%$ 的患者,其 24 个月总生存率分别为 45.4%、56.3%和 81.5% [11]。上述结果提示,携带不同驱动基因改变的 NSCLC,可能具有不同的 PD-L1 表达特征,且这种表达差异或与患者预后密切相关。

3. PD-L1 检测方法学

3.1. 常用检测方法

PD-L1 表达的准确评估有赖于标准化的检测流程与判读标准。目前,PD-L1 的直接检测方法主要包括基于组织样本的免疫组织化学法、具有单细胞分辨率优势的 RNAscope 原位杂交技术、无创性的核医学显像探针技术,以及新兴的血浆游离 PD-L1 检测等。此外,其他一些与肿瘤免疫微环境相关或具有预测免疫治疗疗效潜力的生物标志物也受到关注,例如微卫星不稳定性、肿瘤突变负荷、错配修复缺陷及肿瘤浸润淋巴细胞等[12]。这些标志物可作为 PD-L1 检测的补充信息,共同用于评估患者的免疫状态。

3.1.1. 免疫组织化学技术(IHC)

免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)是当前临床最广泛使用的 PD-L1 检测方法。该方法通过特异性抗体识别肿瘤组织中 PD-L1 蛋白的表达水平,具有操作简便、结果直观的优点,能够直接反映肿瘤细胞及肿瘤微环境中 PD-L1 的表达情况,从而预测患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂的应答率[13]。然而,不同厂家开发的 PD-L1 抗体(如 22C3、28-8、SP142、SP263)使用不同的检测平台和判读标准,导致结果可比性较差,缺乏统一的“金标准”[14]。为提高准确性,免疫组化双重染色技术被应用于胸腺肿瘤和非小细胞肺癌中,可区分肿瘤细胞与其他免疫细胞中的 PD-L1 表达,提升判读一致性[15]。

3.1.2. RNAscope 技术

RNAscope 是一种基于碱基互补配对原理的 RNA 原位杂交技术,用于检测 PD-L1 mRNA 的表达水平。其优势在于无需依赖抗体,采用独特的双“Z”探针设计和信号放大系统,具有高特异性与单分子敏感性,适用于福尔马林固定石蜡包埋组织。研究表明,在乳腺癌中,RNAscope 检测 PD-L1 mRNA 的结果与 IHC 检测蛋白表达具有一致性,提示其作为生物标志物的潜力[16]。

3.1.3. 核医学显像探针技术

核医学显像探针技术[17]是一种可非侵入性地在活体内检测 PD-L1 表达水平的新兴方法,具有成为 PD-L1 检测金标准的潜力。该技术主要分为三类:第一类是基于单克隆抗体的显像探针,如用 ^{111}In 、 ^{89}Zr 等放射性核素标记的 PD-L1.1.3、C4 或 6E11 抗体,以及已被 FDA 批准用于治疗的 atezolizumab 和 avelumab 进行核素标记,这些探针能够有效显像肿瘤组织及微环境中 PD-L1 的表达水平,并与免疫治疗响应、无进展生存期和总生存期显著相关;然而,由于单克隆抗体分子量大、血液清除慢、肿瘤穿透能力弱,且需使用长半衰期核素,导致患者辐射剂量较高,限制了其临床广泛应用。第二类为非单克隆抗体类探针,包括放射性标记的抗体片段、多肽(如 WL12)、Adnectin 类药物和单域抗体(如 Nb109),这类探针分子量较小,体内清除快,可用 ^{68}Ga 、 ^{18}F 、 ^{64}Cu 等短半衰期正电子核素标记,显像时间短、图像对比度高、辐射剂量低,展现出更优的成像性能和发展前景。第三类是潜在的 PD-L1 靶向有机小分子探针,如以 BMS-202 为先导的联苯衍生物,具有分子量小、分布和清除速度快、特异性高等优点,可通过结构优化提高亲和力,有望开发为高效安全的显像探针。总体而言,核医学显像探针技术在肿瘤的精准诊断、疗效监测和个体化免疫治疗中显示出巨大的应用价值,但仍需进一步研究以推动其临床转化和标准化应用。

3.1.4. 血浆 PD-L1 mRNA 检测

该方法通过采集外周血样本,利用 qRT-PCR 技术检测循环中游离的 PD-L1 mRNA 水平,具有无创、可重复采样、适合动态监测的优势。尤其适用于无法频繁获取组织标本的患者。

3.1.5. 其他相关生物标志物(间接评估 PD-L1 状态)

微卫星不稳定(MSI)、肿瘤突变负荷(TMB)虽不直接检测 PD-L1 表达,但与其状态密切相关,常作为辅助或替代指标用于免疫治疗的疗效预测。MSI-H 型肿瘤中 PD-L1 表达显著升高,尤其在结直肠癌和子宫内膜癌中,可作为筛选免疫治疗获益人群的重要依据[18];高 TMB 与大量基因突变相关,可促进新抗原的产生,增强肿瘤免疫原性,从而可能提高对 PD-1/PD-L1 抑制剂的应答率,在非小细胞肺癌等瘤种中具有一定的预测价值[19];联合应用这些生物标志物有望提升 PD-L1 状态评估的准确性,为精准化免疫治疗提供更可靠的依据。

3.2. 检测中的挑战

PD-L1 检测在非小细胞肺癌免疫治疗中的应用面临多重挑战。首先,不同抗体试剂盒(如 28-8、22C3、SP142、SP263 和 73-10)和检测平台的差异导致结果可比性差,其中 SP142 灵敏度偏低,而 73-10 偏高,仅有 22C3、28-8 和 SP263 具有较高一致性[14];其次,PD-L1 表达存在显著的时空异质性,包括肿瘤内和肿瘤间异质性[20][21],以及治疗过程中的动态变化,影响检测的准确性和重复性;此外,样本类型(组织学与细胞学)[22]、采集方法(如 EBUS-TBNA)[23]、保存时间(超过 3 年可能导致表达下降)[24]等因素也会影响检测结果。同时,伴随诊断与补充诊断的应用差异进一步增加了临床判读的复杂性。因此,尽管 PD-L1 是目前重要的免疫疗效预测标志物,但其检测仍受限于技术标准化不足和生物学特性复杂等问题,未来需结合肿瘤突变负荷、免疫微环境等多因素实现更精准的个体化治疗评估。

4. PD-L1 表达与临床病理特征的关系

4.1. 与临床特征的相关性

PD-L1 表达与 ALK 阳性 NSCLC 患者临床病理特征的关系已有部分研究探讨。一项研究分析了 RET 融合与患者年龄、性别、吸烟史、肿瘤分期、分级、病理类型及 PD-L1 表达的关系[25],虽然未专门针对 ALK 阳性患者,但为驱动基因改变与 PD-L1 表达的相关性研究提供了方法学参考。另一项研究通过实时

PCR 检测 EGFR 突变, IHC 检测 ALK 和 PD-L1 表达, 并使用卡方检验和 Fisher 精确检验比较分类变量, 分析泰国人群中可切除 NSCLC 患者的分子改变特征(EGFR 突变、ALK 融合、PD-L1 表达)及其与临床预后的关系, 探索可用于预测复发风险的临床模型[4], 这些统计方法可用于分析 PD-L1 表达与临床特征的相关性。

4.2. 预后意义

一项研究发现, PD-L1 阳性在 ALK 阳性肺癌患者中普遍存在, 且与预后不良相关, PD-L1 作为独立的不良预后预测因子, 具有评估肺癌严重程度和预后的生物标志物潜力[26]。另一项研究纳入 1255 例 EGFR 野生型 NSCLC 患者, 通过 IHC 检测 ALK 状态, 在 ALK 阳性患者中进一步分析指出 ALK 阳性 NSCLC 患者具有较高的 PD-L1 表达率(约 50%), 支持其潜在免疫治疗探索价值, 结合 ALK 变异和 PD-L1 状态有助于对患者进行预后分层, 指导个体化治疗策略[27]。此外, ALK-TKI 耐药后常伴随复杂的分子机制, 包括 ALK 依赖性耐药突变(如复合突变)和 ALK 非依赖性通路激活[28], 这些机制可能进一步抑制肿瘤免疫微环境, 加剧免疫逃逸, 对 PD-L1 的检测将有助于为临床诊疗提供依据, 在大多数情况下, 当肿瘤细胞的 PD-L1 表达水平较高时, 对免疫检查点抑制剂的治疗反应更佳。将 ALK 抑制剂与“强效或特异性免疫疗法”结合, 可能通过克服免疫抑制微环境实现协同抗肿瘤效应。

5. PD-L1 表达对治疗选择的指导意义

5.1. 免疫单药治疗

对于无 EGFR 或 ALK 驱动基因改变且 PD-L1 高表达($TPS \geq 50\%$)的非鳞状 NSCLC 患者, ASCO 推荐单药帕博利珠单抗治疗, 现有指南建议主要适用于无 EGFR 或 ALK 驱动基因改变的患者[29], 反映出在驱动基因阳性患者中免疫治疗证据的局限性。一项回顾性研究分析了非小细胞肺癌患者中 EGFR 突变或 ALK 重排对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的影响。结果显示, EGFR 突变或 ALK 阳性患者的客观缓解率 (ORR) 显著低于 EGFR 野生型/ALK 阴性患者(3.6% vs 23.3%, $P = 0.053$), 且无进展生存期更短(PFS: 2.07 个月 vs 2.58 个月, $HR = 0.515$, $P = 0.018$)。进一步分析发现, 这些患者肿瘤微环境中 PD-L1 表达水平较低, 且很少同时存在高水平的 CD8+肿瘤浸润淋巴细胞(TILs), 尤其是在治疗前和耐药后样本中, 提示缺乏活跃的抗肿瘤免疫微环境可能是导致免疫检查点抑制剂疗效差的原因。此外, 部分患者在 TKI 治疗后 PD-L1 表达发生变化, 但总体上 EGFR 突变和 ALK 阳性 NSCLC 对 PD-1/PD-L1 抑制剂反应率低, 可能与低肿瘤突变负荷、吸烟少以及“先天性免疫抵抗”机制有关。提示对于 EGFR 突变或 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者, 不能仅凭 PD-L1 表达阳性就推荐免疫治疗, 需结合分子分型和肿瘤微环境的整体评估(如 TILs), 可优先考虑新一代的靶向药物或其他治疗方案[30]。

5.2. 联合治疗策略的探索

ALK 阳性 NSCLC 患者通常对 ALK-TKIs 有显著疗效, 但免疫检查点抑制剂作为单药治疗时效果有限, 这可能与肿瘤微环境(TME)的免疫抑制状态有关, 例如高表达 PD-L1 和 CTLA4 与较差的预后相关[31]。为克服这一局限, 多项研究探索了 ICIs 与化疗及抗血管生成药物(如贝伐珠单抗)的联合策略, 其中贝伐珠单抗通过阻断血管内皮生长因子介导的免疫抑制, 可能增强 ICIs 的疗效。例如, 在 ALK 阳性 NSCLC 患者中, ICIs 联合化疗和贝伐珠单抗显示出潜在的安全性和有效性[32] [33], 而抗血管生成治疗与免疫检查点阻断的序贯应用(如抗血管生成治疗在免疫治疗后)可能优于同步治疗, 从而改善治疗效果[34]。此外, 一项 III 期、多中心、随机临床试验“IMpower150”通过分子分型(如 EGFR/ALK 野生型)验证了 ABCP 方案(阿替利珠单抗联合卡铂、紫杉醇及贝伐珠单抗)在特定人群的生存优势, 为抗 PD-L1 联

合抗 VEGF + 化疗的一线治疗模式提供了关键证据[35]。而针对 TKI 耐药患者, 新药如 deulorlatinib (一种高脑渗透性的 ALK/ROS1 抑制剂)在临床试验中表现出良好的安全性和药代动力学特性[36], 而 ALK 抑制剂与 ERBB 或 AKT 通路的双重抑制可增强细胞凋亡, 为耐药病例提供替代策略。另外, 一项研究显示, 色瑞替尼联合纳武利尤单抗具有抗肿瘤活性, 客观缓解率(ORR)似乎与基线 PD-L1 表达相关。在 ALK 抑制剂初治患者中, 450 mg 剂量组和 300 mg 剂量组的 ORR 分别为 83%和 60%; 在 ALK 抑制剂经治患者中, 两组的 ORR 分别为 50%和 25%。重要的是, PD-L1 阳性患者的 ORR 估计值高于阴性患者, 提示 PD-L1 表达可能预测联合治疗反应。然而, 联合治疗也带来安全性考虑。研究发现, 患者皮疹发生率为 64%, 450 mg 组和 300 mg 组 3 级皮疹发生率分别为 29%和 14%。其他常见不良反应包括腹泻、恶心、ALT 升高等, 提示在 ALK 阳性患者中联合免疫治疗需谨慎权衡疗效与毒性[6]。

5.3. 新辅助治疗中的应用

PD-L1 表达在新辅助治疗中的意义也有个案报道。一例 IIIA 期左下肺腺癌伴 EML4-ALK 融合患者接受恩沙替尼新辅助治疗后获得部分缓解, 肿瘤和淋巴结显著缩小。术前恩沙替尼新辅助治疗显示出安全有效, 研究者在治疗前后样本中进行了多重免疫荧光染色分析, 观察 CD8+ T 细胞、巨噬细胞等相关免疫细胞表达变化[37]。这种治疗策略可能成为可切除融合阳性 NSCLC 患者的替代选择, 但需要更多研究验证 PD-L1 表达在预测新辅助治疗效果中的作用。

6. 未来研究方向

6.1. 生物学机制探索

PD-L1 在 ALK 阳性 NSCLC 中的调控机制有待深入阐明。有研究检测了 PD-L1 与 XRCC1、ERCC1 蛋白在肿瘤组织中的共表达[38], 提示 DNA 修复通路可能与 PD-L1 表达调控相关。此外, 丰富的肿瘤微血管密度也被认为是一种潜在的治疗性生物标志物[39]。其价值可能在于预测抗血管生成靶向治疗的疗效, 或反映肿瘤的侵袭性及免疫微环境状态, 为联合治疗策略提供依据, 未来研究应探索 ALK 信号通路与 PD-L1 表达之间的分子关联, 以及 ALK-TKIs 对肿瘤免疫微环境的动态影响。

6.2. 检测方法优化

PD-L1 检测方法的标准化和优化是未来重要方向。首先, 通过优化试剂、检测平台和临界值来推进 PD-L1 免疫组化检测的标准化, 同时结合新型探针与 PET 或 SPECT 技术以提升时空定位能力。在技术层面, 通过比较不同抗体(如 22C3、E1L3N 等)和检测平台(如 Dako 和 Leica)的性能差异, 探索提高临床诊断一致性的方法。整合液体活检、机器学习等新兴技术以克服现有免疫组化的局限性, 并推动动态生物标志物监测的发展。这些努力共同指向提升 PD-L1 检测的精确性和临床应用的可靠性, 此外, 多重免疫荧光和 mRNA 原位杂交等技术可能提供更全面的肿瘤免疫特征信息, 值得在 ALK 阳性 NSCLC 中进一步验证。

6.3. 联合治疗策略

ALK 抑制剂与免疫治疗的联合策略需要更多临床证据。当前数据显示, 色瑞替尼联合纳武利尤单抗的活性与 PD-L1 表达相关, 但毒性问题不容忽视[6]。未来研究应探索不同 ALK-TKIs 与免疫治疗的组合, ICI 与化疗及抗血管生成药物等联合治疗策略的探索, 确定最佳剂量和给药顺序, 探索第四代 ALK 抑制剂耐药后相关免疫治疗的机制, 并寻找预测疗效和毒性的生物标志物。PD-L1 表达联合其他免疫标志物(如肿瘤突变负荷、免疫细胞浸润等)可能提高预测准确性[5]。此外, 新辅助治疗模式也值得关注。个案报

道显示恩沙替尼新辅助治疗可诱导显著缓解,而治疗前后免疫微环境的变化可能预测长期结局[37]。设计良好的前瞻性研究将有助于明确 PD-L1 表达在新辅助治疗中的预测价值。

7. 总结与展望

PD-L1 在 ALK 阳性 NSCLC 中的表达呈现异质性特征,约 29%患者表现为高表达($\geq 50\%$) [8]。现有证据表明,PD-L1 表达可能影响 ALK 抑制剂联合免疫治疗的效果[6],但在 ALK 阳性患者中单独使用免疫检查点抑制剂的证据有限。在检测层面,PD-L1 蛋白的免疫组化检测与 mRNA 水平检测结果具有一定一致性,这为不同检测手段的相互补充提供了依据;然而,在临床实践中,小活检或细胞学标本的检测仍面临标本量有限、异质性代表不足等挑战。未来研究应着重探索 ALK 阳性肿瘤中 PD-L1 调控的生物学机制,优化检测方法,并设计针对性的临床试验评估联合治疗策略。随着对 ALK 阳性 NSCLC 免疫微环境认识的深入,PD-L1 表达将与其他生物标志物共同指导这一患者群体的精准治疗决策。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Thamrongjirapat, T., Muntham, D., Incharoen, P., Trachu, N., Sae-Lim, P., Sarachai, N., *et al.* (2024) Molecular Alterations and Clinical Prognostic Factors in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 200. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-11934-2>
- [3] Nan, X., Xie, C., Yu, X. and Liu, J. (2017) EGFR TKI as First-Line Treatment for Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **8**, 75712-75726. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20095>
- [4] Wang, T., Zhang, L. and Cheng, Y. (2024) Clinical Status and Perspective on the Application of Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Chinese Clinical Oncology*, **13**, Article 26. <https://doi.org/10.21037/cco-23-92>
- [5] Willis, C., Bauer, H., Au, T.H., Menon, J., Unni, S., Tran, D., *et al.* (2022) Real-World Survival Analysis by Tumor Mutational Burden in Non-Small Cell Lung Cancer: A Multisite U.S. Study. *Oncotarget*, **13**, 257-270. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28178>
- [6] Felip, E., de Braid, F.G., Maur, M., Loong, H.H., Shaw, A.T., Vansteenkiste, J.F., *et al.* (2020) Ceritinib Plus Nivolumab in Patients with Advanced Alk-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Results of an Open-Label, Multicenter, Phase 1B Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 392-403. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.006>
- [7] Peng, S., Wang, R., Zhang, X., Ma, Y., Zhong, L., Li, K., *et al.* (2019) EGFR-TKI Resistance Promotes Immune Escape in Lung Cancer via Increased PD-L1 Expression. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1073-4>
- [8] Takeda, M., Kasai, T., Naito, M., Tamiya, A., Taniguchi, Y., Saijo, N., *et al.* (2019) Programmed Death-Ligand 1 Expression with Clone 22C3 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Single Institution Experience. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **13**, Article 1179554918821314.
- [9] Garassino, M.C., Cho, B.C., Kim, J.H., Mazières, J., Vansteenkiste, J., Lena, H., *et al.* (2018) Durvalumab as Third-Line or Later Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLANTIC): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 521-536. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30144-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30144-x)
- [10] Song, Z., Yu, X., Cheng, G. and Zhang, Y. (2016) Programmed Death-Ligand 1 Expression Associated with Molecular Characteristics in Surgically Resected Lung Adenocarcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0943-4>
- [11] Shin, J.E., Park, S., Jung, H.A., Sun, J., Lee, S., Ahn, J.S., *et al.* (2025) Combination of Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Gene Alterations Other than EGFR, ALK, and ROS1 Mutations: A Retrospective Observational Study. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1616. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14834-1>
- [12] 王皓, 陈宗友, 刘一雄. PD-L1 检测方法及其研究进展[J]. 医学诊断, 2022, 12(3): 265-270.
- [13] 陈晓童. PD-L1 临床免疫组织化学检测新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(17): 21-22.
- [14] Hirsch, F.R., McElhinny, A., Stanforth, D., Ranger-Moore, J., Jansson, M., Kulangara, K., *et al.* (2017) PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *Journal*

- of Thoracic Oncology*, **12**, 208-222. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2228>
- [15] 邢杰, 赵继开, 丁闻洁, 韩昱晨. 免疫组化双重染色技术在胸腺肿瘤 PD-L1 检测中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(12): 1482-1484.
 - [16] Duncan, D.J., Scott, M., Scorer, P. and Barker, C. (2019) Assessment of PD-L1 mRNA and Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Urothelial Carcinoma Tissue Specimens Using RNAScope and Immunohistochemistry. *PLOS ONE*, **14**, e0215393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215393>
 - [17] 杨林超, 李文杰, 陈楠. 核医学显像探针在肿瘤 PD-L1 免疫治疗中的应用[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(12): 1123-1128.
 - [18] Chen, M., Wang, Z., Liu, Z., Deng, T., Wang, X., Chang, Z., *et al.* (2023) PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study. *JCO Precision Oncology*, **7**, e2200463. <https://doi.org/10.1200/po.22.00463>
 - [19] Zhu, J., Zhang, T., Li, J., Lin, J., Liang, W., Huang, W., *et al.* (2019) Association between Tumor Mutation Burden (TMB) and Outcomes of Cancer Patients Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitions: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 673. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00673>
 - [20] Gniadek, T.J., Li, Q.K., Tully, E., Chatterjee, S., Nimmagadda, S. and Gabrielson, E. (2017) Heterogeneous Expression of PD-L1 in Pulmonary Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma: Implications for Assessment by Small Biopsy. *Modern Pathology*, **30**, 530-538. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.213>
 - [21] Adams, D.L., Adams, D.K., He, J., Kalhor, N., Zhang, M., Xu, T., *et al.* (2017) Sequential Tracking of PD-L1 Expression and RAD50 Induction in Circulating Tumor and Stromal Cells of Lung Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, **23**, 5948-5958. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0802>
 - [22] Skov, B.G. and Skov, T. (2017) 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. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **25**, 453-459. <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000540>
 - [23] Sakakibara, R., Inamura, K., Tambo, Y., Ninomiya, H., Kitazono, S., Yanagitani, N., *et al.* (2017) EBUS-TBNA as a Promising Method for the Evaluation of Tumor PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **18**, 527-534.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.12.002>
 - [24] Midha, A., Sharpe, A., Scott, M., Walker, J., Shi, K., Ballas, M., *et al.* (2016) PD-L1 Expression in Advanced NSCLC: Primary Lesions versus Metastatic Sites and Impact of Sample Age. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3025-3025. https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3025
 - [25] Tan, Q., Ji, Y., Wang, X.L., Wang, Z.W., Qi, X.W. and Liu, Y.K. (2023) Clinicopathological Features of Patients with Ret Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Pathology*, **52**, 124-128.
 - [26] Wang, L., Kong, Y., Zhang, Y. and Mu, C. (2024) The Impact of PD-L1 Expression Status on the Prognosis of ALK-Positive Lung Cancer Patients. *Cancer Treatment and Research Communications*, **42**, Article 100868. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.100868>
 - [27] Chang, G.C., Yang, T.Y., Chen, K.C., Hsu, K.H., Huang, Y.H., Su, K.Y., *et al.* (2020) ALK Variants, PD-L1 Expression, and Their Association with Outcomes in ALK-Positive NSCLC Patients. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 21063. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78152-1>
 - [28] Schneider, J.L., Lin, J.J. and Shaw, A.T. (2023) ALK-Positive Lung Cancer: A Moving Target. *Nature Cancer*, **4**, 330-343. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00515-0>
 - [29] Hanna, N.H., Schneider, B.J., Temin, S., Baker Jr, S., Brahmer, J., Ellis, P.M., *et al.* (2020) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1608-1632.
 - [30] Katayama, Y., Yamada, T., Tanimura, K., Tokuda, S., Morimoto, K., Hirai, S., *et al.* (2023) Adaptive Resistance to Lorlatinib via EGFR Signaling in ALK-Rearranged Lung Cancer. *npj Precision Oncology*, **7**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00350-7>
 - [31] Zhang, B., Zeng, J., Zhang, H., Zhu, S., Wang, H., He, J., *et al.* (2022) Characteristics of the Immune Microenvironment and Their Clinical Significance in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK-Rearranged Mutation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 974581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974581>
 - [32] Bylicki, O., Tomasini, P., Radj, G., Guisier, F., Monnet, I., Ricordel, C., *et al.* (2023) Atezolizumab with or without Bevacizumab and Platinum-Pemetrexed in Patients with Stage IIIB/IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutation, ALK Rearrangement or ROS1 Fusion Progressing after Targeted Therapies: A Multicentre Phase II Open-Label Non-Randomised Study GFPC 06-2018. *European Journal of Cancer*, **183**, 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.014>
 - [33] Shiraishi, Y., Kishimoto, J., Sugawara, S., Mizutani, H., Daga, H., Azuma, K., *et al.* (2024) Atezolizumab and Platinum Plus Pemetrexed with or without Bevacizumab for Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase

- 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **10**, 315-324. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5258>
- [34] Lin, Q.X., Song, W.W., Xie, W.X., Deng, Y.T., Gong, Y.N., Liu, Y.R., *et al.* (2025) Sequential Treatment of Anti-PD-L1 Therapy Prior to Anti-VEGFR2 Therapy Contributes to More Significant Clinical Benefits in Non-Small Cell Lung Cancer. *Neoplasia*, **59**, 101077. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2024.101077>
- [35] Socinski, M.A., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Nishio, M., Mok, T.S.K., Reck, M., *et al.* (2023) Association of Immune-Related Adverse Events with Efficacy of Atezolizumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Pooled Analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*, **9**, 527-535.
- [36] Zhao, S., Zhou, H., Yang, N., Wang, Z., Jin, W., Ma, Y., *et al.* (2025) Safety, Efficacy, and Biomarker Analysis of Deurlorlatinib (TGRX-326) in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive NSCLC: A Multicenter, Open-Label, Phase 1/1b Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 750-762. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.11.010>
- [37] Zhang, H., Xia, W., Zhang, Y., Bao, S., Zeng, J., Li, X., *et al.* (2025) Ensartinib as a Neoadjuvant Therapy for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EML4-ALK Fusion: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1474997. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1474997>
- [38] Fan, J. and Zhang, T. (2024) Multi-Index Comprehensive Evaluation of the Efficacy and Response Mechanism of Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **26**, 3124-3130. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03519-z>
- [39] Franz, L., Alessandrini, L., Calvanese, L., Crosetta, G., Frigo, A.C. and Marioni, G. (2021) Angiogenesis, Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) and Immune Microenvironment Association in Laryngeal Carcinoma. *Pathology*, **53**, 844-851. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.02.007>