

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Ekspresi PD-L1 dengan Derajat Diferensiasi dan *Staging* Karsinoma Sel Skuamosa Paru di RSUP Dr.M.Djamil Padang

Iftahillah¹; Asri Aswiyanti^{1,2}; Yenita^{1,2}; Mulyani Henny^{1,2}; Afriani Afriani^{3,4}; Yetty Husna⁵; Nora Sondang⁶

1. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang; 2. Departemen Patologi Anatomi, RSUP Dr. M. Djamil, Padang; 3. Departemen Pulmonologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang; 4. Departemen Pulmonologi, RSUP Dr. M. Djamil, Padang; 5. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang; 6. Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Jambi

Korespondensi: Iftahillah ; iftahillah88@gmail.com; 085265356385

Abstrak

Tujuan: mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* karsinoma sel skuamosa (KSS) paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study*, sampel sebanyak 35 kasus KSS paru yang telah didiagnosis periode Januari 2022 – Mei 2023. Sampel diperoleh secara *simple random sampling* dari blok paraffin yang berasal dari jaringan tumor. Dilakukan penilaian ulang pada slaid histopatologi untuk menilai derajat diferensiasi dan data *staging* didapat dari rekam medis pasien. Ekspresi PD-L1 pada sel tumor dilihat dengan pemeriksaan imunohistokimia. Untuk mengetahui korelasi dilakukan uji analisis statistik bivariat menggunakan uji *chi square* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. **Hasil:** Dari 35 kasus, didapatkan ekspresi PD-L1 tinggi pada derajat diferensiasi buruk (89,5%) dan derajat diferensiasi baik-sedang (50%). Pada *staging* lanjut, ekspresi PD-L1 rendah-sedang, tinggi secara berturut-turut (75 %, 100 %) dibandingkan ekspresi PD-L1 *staging* awal yaitu ekspresi rendah-sedang (20%). Secara statistik, terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dengan nilai $p = 0,022$. Terdapat juga hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan *staging* dengan nilai $p = 0,035$. **Kesimpulan:** Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* KSS paru.

Kata kunci: PD-L1; KSS paru; diferensiasi; *staging*

Abstract

Objective: Study to investigate relationship between PD-L1 expression and degree differentiation and *staging* Lung squamous cell carcinoma (LSCC) at Dr. M. Djamil Padang General Hospital. **Methods:** This research an observational study with *cross sectional approach*, involving sample 35 cases LSCC diagnosed from January 2022 to May 2023. Samples were obtained from *simple random sampling* on paraffin blocks containing tumor tissue. Reevaluation histopathological slides was performed to assess degree differentiation, and tumor staging data were obtained from patients' medical records. PD-L1 expression in tumor cells was determined with immunohistochemical staining. Bivariate statistical analysis using *chi-square* to determine correlations, with significance value $p < 0.05$. **Results:** The results study showed that high PD-L1 expression was observed in poorly differentiated cases (89.5%) and well to moderate differentiation (50%). In advanced stages, PD-L1 expression was observed low to moderate, followed by high expression (80%, 100%), in comparison early-stage PD-L1 expression, which predominantly low to moderate (20%). Statistically, there was significant association between PD-L1 expression and degree differentiation LSCC, with p -value 0.022. Additionally, significant relationship was found between PD-L1 expression and *staging* LSCC, with p -value of 0.035. **Conclusion:** this study demonstrates significant association between PD-L1 expression and degree differentiation and *staging* LSCC.

Keywords: PD-L1; LSCC; differentiation; *staging*

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan tumor ganas dengan morbiditas dan mortalitas tertinggi di dunia.¹ Tiga puluh persen dari semua kasus kanker paru adalah jenis Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) paru.² Karsinoma Sel Skuamosa paru memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk. Hal ini disebabkan karena tumor ini sering terdeteksi pada *staging* lanjut serta pengobatan umum seperti pembedahan, radiasi, kemoterapi dan terapi target masih menimbulkan kekambuhan dan efek samping yang merugikan pasien.^{3,4}

Data *Global cancer statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020 pada 185 negara yang disurvei ditemukan angka kejadian kanker paru adalah sebesar 11,4% /100.000 penduduk. Data di Rumah Sakit Dr. M.Djamil Padang periode tahun 2018-2020 didapat 372 kasus kanker paru yang sudah diketahui jenis selnya.^{5,6} Insiden kanker paru ini paling sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 2:1. Angka kejadian kanker paru pada laki-laki mencakup 14% dari semua jenis kanker yang diteliti dan pada perempuan mencakup 13%.^{3,7}

Derajat diferensiasi dan *staging* merupakan faktor prognostik yang berhubungan dengan angka ketahanan hidup pada pasien kanker paru. Derajat diferensiasi diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu berdiferensiasi baik, berdiferensiasi sedang dan berdiferensiasi buruk.² *Staging* kanker paru merupakan faktor prognostik untuk penilaian luas dan penyebaran tumor. Penentuan *staging* kanker paru berdasarkan klasifikasi TNM edisi ke-VIII.^{2,8}

Pada kasus keganasan, tumor dapat lolos dari pengenalan sel imun dan secara aktif menekan aktivitas antitumor

yang dimediasi sel-T sehingga mendorong pertumbuhan tumor dan metastasis melalui modulasi *immune checkpoint* termasuk *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1). *Programmed death ligand-1* diekspresikan oleh sel tumor dan memiliki peran penting dalam menghindari sistem imun.⁹ Sebagian besar PD-L1 yang diekspresikan oleh KSS paru dapat menghindari sitolitik oleh sel T aktif sehingga membentuk lingkungan imunosupresor mikro tumor. Adanya inhibitor imun *checkpoint* PD-1/PD-L1 telah diteliti dan memainkan peran yang semakin penting dalam KSS paru.¹⁰ Saat ini, skrining pasien yang mendapat manfaat dari inhibitor PD-1/PD-L1 terutama bergantung pada deteksi ekspresi protein PD-L1 dalam pemeriksaan imunohistokimia.

Berdasarkan kajian permasalahan di atas, maka perlu untuk menganalisis hubungan antara PD-L1 dengan faktor prognostik yaitu derajat diferensiasi dan *staging*. Penelitian terkait dengan ini masih sedikit dilakukan dan hasilnya masih kontroversial. Oleh sebab itu, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* pada KSS paru.

METODE

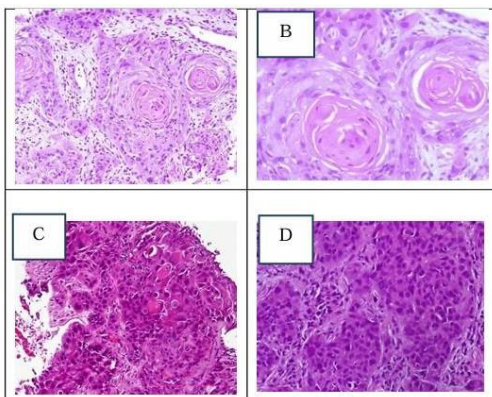
Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study* untuk menilai hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* KSS paru di RSUP Dr.M.Djamil Padang. Populasi pada penelitian ini adalah semua kasus KSS paru yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr.M.Djamil Padang periode Januari 2022- Mei 2023, Sedangkan sampel adalah kasus yang

termasuk kriteria inklusi. Variabel penelitian ini yaitu variabel independen adalah ekspresi PD-L1, sedangkan variabel dependen adalah derajat diferensiasi dan *staging* tumor. Instrumen dan bahan penelitian yaitu Status kiriman pemeriksaan jaringan pasien yang telah didiagnosis KSS paru, slide HE dari kasus KSS paru yang telah didiagnosis, blok paraffin kasus KSS paru yang telah didiagnosis, dan dilakukan pembedahan ulang serta dilanjutkan dengan pemeriksaan pulasan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi (PD-L1 /CD 274 Rabbit pAb) dengan pengenceran 1:500. Setelah dilakukan pulasan imunohistokimia, slide dilihat di bawah mikroskop cahaya Mikroskop cahaya binokuler Olympus BX51 untuk menilai ekspresi PD-L1. Penilaian ekspresi PD-L1 dengan menghitung skor TPS (*Total Proportion Score*) yaitu menghitung persentase sel tumor dengan pewarnaan positif dibanding seluruh jumlah sel tumor. Jumlah sel tumor minimal 100 sel tumor, dengan perhitungan skor pewarnaan membran sel parsial atau lengkap dengan intensitas pewarnaan apapun dari sel tumor yang dianggap berbeda dari pewarnaan sitoplasma. Penilaian skor pada sel tumor yang layak dan singkirkan pewarnaan sel imun, seperti sel radang mononuklear (limfosit, monosit, *pulmonary* makrofag), sel plasma, dan neutrofil, kemudian juga singkirkan pewarnaan sel normal yang berdekatan dengan sel tumor, sel stroma (fibroblas), sel nekrotik dan atau debris seluler, serta pigmen antrakotik.¹¹ Pemeriksaan dilakukan dengan aplikasi *image J* dengan melihat intensitas dan proporsi sel yang terpusat positif. Penilaian imunopositif dinilai dari adanya sel tumor yang terwarnai coklat pada membran sel, baik parsial maupun komplit

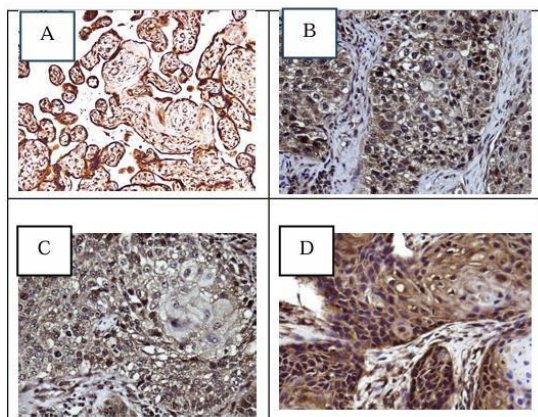
dengan intensitas pewarnaan lemah, sedang ataupun kuat. Hasil pengukuran dikategorikan menjadi ekspresi PD-L1 negatif jika terwarnai pada membran sel sebagian atau komplit serta proporsi ekspresi PD-L1 pada sel tumor dengan intensitas pewarnaan lemah, sedang atau kuat dengan TPS < 1%. Ekspresi PD-L1 rendah- sedang, jika terwarnai pada membran sel sebagian atau komplit serta proporsi ekspresi PD-L1 pada sel tumor pada intensitas pewarnaan lemah, sedang atau kuat dengan TPS 1-49%. Ekspresi PD-L1 tinggi, jika terwarnai pada membran sel sebagian atau komplit serta proporsi ekspresi PD-L1 pada sel tumor pada intensitas pewarnaan lemah, sedang atau kuat dengan TPS ≥ 50 %. Untuk mengetahui korelasi hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* KSS paru dilakukan uji analisis statistik bivariat menggunakan uji *chi square* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil penelitian diperoleh dari tiga puluh lima sampel kasus KSS paru yang memenuhi kriteria inklusi di Laboratorium patologi Anatomi RSUP Dr.M. Djamil Padang. Dilakukan reevaluasi slide untuk menentukan tipe histologi dan derajat diferensiasi (gambar 1), kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi PD-L1 (gambar 2).



Gambar 1. Derajat diferensiasi KSS paru penelitian. A&B. Karsinoma sel skuamosa paru berdiferensiasi baik. (HE. A. Pembesaran 200x dan B. 400x). C. Karsinoma sel skuamosa paru berdiferensiasi sedang (HE. Pembesaran 200x). D. Karsinoma sel skuamosa paru berdiferensiasi buruk (HE. Pembesaran 400x)



Gambar 2. Gambaran ekspresi PD-L1 pada KSS paru. A. Ekspresi PD-L1 pada kontrol positif (plasenta). B. Ekspresi PD-L1 tinggi. C. Ekspresi PD-L1 tinggi. D. Ekspresi PD-L1 rendah-sedang (HE. Pembesaran 400X)

Pada Tabel 1 terlihat bahwa pada KSS paru dengan derajat diferensiasi buruk lebih banyak dengan ekspresi PD-L1 tinggi (89,5%), dibandingkan ekspresi PD-L1 rendah-sedang (50%) pada derajat diferensiasi baik-sedang. Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi pada KSS paru ($p=0,022$), semakin tinggi ekspresi PD-L1, semakin buruk derajat diferensiasi. Berdasarkan hasil analisis statistik pada tabel *risk estimate* dapat diketahui nilai *odd ratio* sebesar 8,5, ini berarti bahwa pasien yang ekspresi PD-L1 tinggi akan beresiko memiliki derajat diferensiasi buruk 8,5 kali dibandingkan pasien yang ekspresi PD-L1 rendah-sedang.

Tabel 1. Analisis statistik bivariat, Hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi KSS paru

Ekspresi PD-L1	Derajat Diferensiasi				Total		<i>p-value</i>	<i>Odd ratio</i>
	Baik-sedang		Buruk		f	%		
	f	%	f	%				
Rendah- sedang	8	50	8	50	16	100	0,022	8,5
Tinggi	2	10,5	17	89,5	19	100		

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2015) juga melaporkan ekspresi PD-L1 lebih tinggi ditemukan pada tumor dengan derajat diferensiasi buruk.¹² Berdasarkan literatur dijelaskan pada KSS paru ini, gejala awal sering asimtomatis, sehingga pasien sering datang pada perkembangan

tumor yang telah lanjut, dimana tumor sudah berkembang menjadi tumor yang berdiferensiasi buruk.¹³ Selain itu, ekspresi PD-L1 yang tinggi dirangsang karena adanya respon imun *host* berupa lepasnya berbagai sitokin dan eksosom serta terjadinya hipoksia di lingkungan mikro tumor. Selanjutnya pada proses ini akan

meningkatkan sinyal PD-L1/PD-1 untuk menghambat aktivasi sel T sitotoksik di lingkungan mikro tumor dan mendorong *tumor immune escape*. *Tumor immune escape* mengacu pada fenomena dimana sel tumor dapat berproliferasi secara progresif dan lebih agresif, sehingga mempengaruhi diferensiasi dan tumor dapat bermetastasis dengan menghindari pengenalan dan eliminasi oleh sistem imun.^{14,15} Pada tumor dengan derajat diferensiasi yang baik, ditemukan ekspresi PD-L1 yang lebih rendah. Hal ini bisa disebabkan pada proses awal perkembangan tumor, sel tumor memproduksi neo antigen yang dapat merangsang sistem imun. Sistem imun

yang terinduksi mencoba mengeliminasi sel tumor dengan harapan untuk menghambat progresivitas tumor.¹⁶ Sedangkan, pada tumor yang berdiferensiasi buruk dapat menciptakan lingkungan mikrotumor yang lebih inflamasi dan immunosupresif dibandingkan dengan tumor yang berdiferensiasi baik. Perubahan lingkungan mikro tumor ini dapat menyebabkan peningkatan regulasi ekspresi PD-L1 sebagai respons terhadap peradangan kronis dan infiltrasi sel imun. Sel tumor dapat menggunakan PD-L1 pada lingkungan yang immunosupresif ini untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhannya.¹⁷

Tabel 2: Analisis statistik bivariat, Hubungan ekspresi PD-L1 dengan *staging* KSS paru

Ekspresi PD-L1	Staging				Total		p-value
	Awal		Lanjut				
	f	%	f	%	F	%	
Rendah-sedang	4	25	12	75	16	100	0,035
Tinggi	0	0	19	100	19	100	

Programmed Death Ligand - 1 memainkan peran kunci dalam mekanisme *immune escape* sel tumor. *Programmed Death Ligand - 1* secara khusus mengikat reseptor PD-1 pada sel T dan mengganggu aktivasi dan diferensiasi sel T. Sel imun yang menginfiltrasi tumor telah terbukti menginduksi sitokin dan faktor pertumbuhan endotel vaskular yang dapat meningkatkan ekspresi PD-L1. Ekspresi PD-L1 yang tinggi berpotensi mempengaruhi perkembangan tumor, sehingga diketahui bahwa pasien dengan ekspresi PD-L1 tinggi angka harapan hidupnya lebih pendek.^{16,17}

Programmed Death Ligand - 1 diekspresikan oleh sel tumor sebagai mekanisme imun adaptif untuk menghindari respon antitumor. *Programmed Death Ligand - 1* dikaitkan dengan lingkungan imun yang kaya akan

sel T CD8⁺, sitokin Th1, interferon dan karakteristik ekspresi gen tertentu. *Programmed Death Ligand - 1* bertindak sebagai faktor pro-tumorigenik dalam sel tumor melalui pengikatan pada reseptornya dan mengaktifkan jalur pensinyalan proliferaatif. Temuan ini menunjukkan bahwa PD-L1 terlibat dalam perkembangan tumor selanjutnya.^{18,19}

Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada *staging* lanjut, ekspresi PD-L1 rendah-sedang, tinggi secara berturut-turut (75%, 100%) dibandingkan ekspresi PD-L1 *staging* awal rendah-sedang (25%). Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan *staging* KSS paru ($p=0,035$), semakin tinggi ekspresi PD-L1, maka semakin lanjut *staging* nya.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Liliana *et al.* (2020)

melaporkan paling banyak ditemukan *staging* lanjut sebanyak 22 kasus (91,6%).¹⁶ Pada fase awal kebanyakan kanker paru tidak menunjukkan gejala dan tanda, akibatnya > 90% pasien datang dengan kondisi yang sudah lanjut dan metastasis jauh sehingga pasien kanker paru sering terdiagnosis pada *staging* lanjut.^{3,13}

Dalam perkembangan patogenesis KSS paru, adanya mutasi atau perubahan jalur onkogenik tertentu, seperti EGFR, KRAS atau TP53 dapat mempengaruhi ekspresi PD-L1. Perubahan genetik ini lebih umum terjadi pada tumor *staging* lanjut.^{20,21}

Tingkat hasil ekspresi PD-L1 berbeda-beda disetiap studi bisa disebabkan oleh beberapa hal yaitu protokol yang berbeda untuk pewarnaan imunohistokimia, antibodi yang berbeda dengan afinitas pengikatan yang bervariasi, kualitas biopsi, dan faktor subjektif evaluasi ahli patologi dan heterogenitas intratumor.^{22,23}

Hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan tumor yang berdiferensiasi buruk dan *staging* KSS paru mungkin memiliki implikasi terapeutik. Tumor dengan

ekspresi PD-L1 yang tinggi lebih merespons terhadap terapi anti PD-L1 atau anti PD-1. Oleh karena itu, tumor yang berdiferensiasi buruk dan *staging* lanjut dengan peningkatan ekspresi PD-L1 dapat dipertimbangkan untuk strategi pengobatan dibidang imunoterapi.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi KSS paru. Semakin tinggi ekspresi PD-L1, maka semakin tinggi derajat diferensiasinya. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan *staging* KSS paru. Semakin tinggi ekspresi PD-L1, maka semakin tinggi pula tingkatan *staging* nya.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak Ada.

UCAPAN TERIMAKASIH

Tidak Ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak Ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Patey D. *Thoracic Tumours, WHO Classification of Tumours*. Vol 1. 5th ed.; 2021. doi:10.1136/bmj.1.5273.234-b
3. Knight SB, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017;7(9). doi:10.1098/rsob.170070
4. Robot RY, Durry MF, Kairupan CF. Morfologi, Patogenesis, dan Imunoterapi Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma. *Med Scope J.* 2021;3(1):74. doi:10.35790/msj.v3i1.33544
5. Kementerian Kesehatan. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Stop Kanker. 2015.
6. Dewi A, Thabrany H, Satrya A,

- Gemala Chairunnisa Puteri, Fattah RA, Novitasari D. Pusat Kajian Jaminan Sosial Universitas Indonesia (PKJS-UI). *Pkjs-Ui*. 2021:1-29. https://pkjsui.org/wp-content/uploads/2021/05/PKJS-UI_Dialog-Pemangku-Kepentingan-Kanker-Paru.pdf.
7. Ananda RR, Ermayanti S. Artikel Penelitian Hubungan Staging Kanker Paru dengan Skala Nyeri pada Pasien Kanker Paru yang Dirawat di Bagian Paru RSUP DR M Djamil Padang. 2018;7(3):430-435.
8. Vinay, Kumar, Abbas Abul AJ. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. In: ninth. Canada: Elsevier; :754-758.
9. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):1-13. doi:10.1186/s13045-019-0779-5
10. Chen Z, Zhao N, Wang Q, et al. Pd-L1 protein expression and gene amplification correlate with the clinicopathological characteristics and prognosis of lung squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2021;13:6365-6375. doi:10.2147/CMAR.S309946
11. Agilent. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Agil Technologies*. 2019:6,22,23,24. https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29171_22C3-ihc-pharmdx-interpretation-manual-eu.pdf.
12. Wang A, Wang HY, Liu Y, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):450-456. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.020
13. Jusuf A, Wibawanto A, Icksan A, et al. Kanker paru : pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. 2018:24-30.
14. Pan Y, Han H, Labbe KE, Zhang H, Wong KK. Recent advances in preclinical models for lung squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2021;40(16):2817-2829. doi:10.1038/s41388-021-01723-7
15. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. Pd-L1. *J Clin Pathol*. 2018;71(3):189-194. doi:10.1136/jclinpath-2017-204853
16. Fernández-Trujillo L, Garcia-Robledo JE, Zúñiga-Restrepo V, Sua LF. Clinical characteristics and PD-L1 expression in primary lung squamous cell carcinoma: A case series. *Respir Med Case Reports*. 2020;30. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101114
17. Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. 2019;18(1):1-17. doi:10.1186/s12943-018-0928-4
18. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-742.
19. Yu W, Hua Y, Qiu H, et al. PD-L1 promotes tumor growth and progression by activating WIP and β -catenin signaling pathways and predicts poor prognosis in lung cancer. *Cell Death Dis*. 2020;11(7). doi:10.1038/s41419-020-2701-z
20. Zhang XC, Wang J, Shao GG, et al. Comprehensive genomic and immunological characterization of Chinese non-small cell lung cancer patients. *Nat Commun*.

- 2019;10(1):1-12.
doi:10.1038/s41467-019-09762-1
21. Albitar M, Sudarsanam S, Ma W, et al. Correlation of MET gene amplification and TP53 mutation with PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9(17):13682-13693. doi:10.18632/oncotarget.24455
22. Munari E, Zamboni G, Marconi M, et al. PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: Evaluation of small biopsies reliability. *Oncotarget*. 2017;8(52):90123-90131. doi:10.18632/oncotarget.21485
23. Jöhrens K, Rüschhoff J. The challenge to the pathologist of PD-L1 expression in tumor cells of non-small-cell lung cancer—An overview. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5227-5239. doi:10.3390/currenocol28060437