

当院の非小細胞肺癌における免疫チェックポイント 阻害剤使用症例の臨床的検討

高松赤十字病院 呼吸器科

塚崎 佑貴, 小川 瑛, 林 章人, 六車 博昭, 山本 晃義, 網谷 良一

要 旨

免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子を明らかにするため、当院で Nivolumab または Pembrolizumab で治療を行った非小細胞肺癌症例 33 例を反応群 14 例と不応群 19 例に分類し、各種臨床情報を集計し統計学的に比較検討を行った。年齢においては両群で有意差は認めなかったが、反応群では男性、扁平上皮癌の比率が高い傾向にあった。また、反応群では免疫チェックポイント阻害剤開始までの化学療法レジメン数や治療日数が有意に短かった。放射線治療歴の有無、血球数、血清総蛋白量などの検査値においては両群で有意差は認めなかった。有害事象に関しては 30% にみられたが Grade 3 以上の有害事象は 1 例のみであり、反応群で有害事象が多い傾向にあった。PD-L1 発現率が 50% 以上の高発現症例では高い抗腫瘍効果を示した。長期の化学療法歴は免疫チェックポイント阻害剤の効果が劣る要因であり、早期の導入が望ましいと考えられる。

キーワード

肺癌-非小細胞, 免疫療法, Nivolumab, Pembrolizumab

はじめに

非小細胞肺癌の薬物療法は医学の進歩と共に多様化しており、従来の化学療法に加え EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 遺伝子等の変異に基づいた分子標的薬があり、近年ではヒト型抗ヒト Programmed cell death 1 (PD-1) モノクローナル抗体である Nivolumab, Pembrolizumab などの免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法が普及し始めている。これらは T 細胞上の PD-1 と腫瘍細胞上の programmed death-ligand 1 (PD-L1) および PD-L2 との結合を阻害し、癌抗原特異的 T 細胞を活性化することにより腫瘍増殖を抑制する薬剤である¹⁾。当科ではこれまでに Nivolumab 使用症例 26 例, Pembrolizumab 使用症例 7 例を経験したが、高価な薬剤でもあり免疫チェックポイント阻害剤の適応について効果予測因子も含め改めて検討すべき現状であった。今回、我々は当科での非小細胞肺癌に対する Nivolumab,

Pembrolizumab 投与症例において各症例の背景因子、臨床所見と抗腫瘍効果との関連性について後方視的に検討を行った。

対象・方法

2015 年 12 月～2017 年 8 月の期間に当科で進行再発非小細胞肺癌に対し Nivolumab または Pembrolizumab を投与した 38 例のうち、2 コース以上投与し胸部 CT で初回効果判定を行った症例 33 例を対象とした。比較項目として各症例の免疫チェックポイント阻害剤開始時点での年齢、性別、Brinkman Index (BI)、組織型、遺伝子変異、免疫チェックポイント阻害剤投与までの化学療法レジメン数及び化学療法日数、放射線治療歴、白血球数、リンパ球数、血小板数、血清総蛋白値、アルブミン値、PD-L1 発現率、治療開始後の有害事象、初回効果判定といった臨床情報を集計し、初回効果判定に応じて反応群と不応群の 2 群に分類し両群の臨床情報を比較検討した。Response Evaluation Criteria in Solid

Tumors (RECIST) の定義において完全奏効：Complete response (CR), 部分奏功：Partial response (PR) または安定：Stable disease (SD) の効果が得られた症例を反応群，進行：Progressive disease (PD) の症例を不応群に分類した。Pembrolizumab 投与症例はまだ母数が少ないため，Nivolumab, Pembrolizumab 投与症例を合算して両群の比較検討を行った。数値での臨床情報に関しては両群の平均値を算出し平均値±標準偏差で表し，Student の t 検定を用いて統計学的に比較検討を行った。有意水準は両側 5%とした。性別，組織型，放射線治療歴，有害

事象の比較においては各項目ごとに複数のサブグループに分類し，各群での割合を算出し両群で比較検討した。

結 果

当科で進行・再発非小細胞肺癌に対し Nivolumab または Pembrolizumab を 2 コース以上投与後に初回効果判定を行った症例は Nivolumab 26 例，Pembrolizumab 7 例であり，これらの 33 症例を対象とした。Nivolumab 投与症例において，初回効果判定は PR：5/26 例，SD：3/26 例，PD：18/26 例であり奏効率としては 19.2%であった。

表 1 Nivolumab 投与症例での臨床情報

	年齢 (歳)	性別	BI	身長 (cm)	体重 (kg)	組織型 / 病期 / 遺伝子変異	レジメン 数	治療日数 (日)	WBC (/μl)	Lympho (/μl)	Plt (× 10 ³ /μl)	TP (mg/dl)	Alb (mg/dl)	有害事象	放射線 治療歴	PD-L1 発現率	判定
反応群①	57	M	320	169	66	Sq cT4N3M0 stage III B	1	123	6170	1141	23.5	7	3.6	好酸球増加	有 (TRT)	未	PR
反応群②	68	M	1200	150.5	48.8	Sq cT2aN3M0 stage III B	1	152	6430	759	24.9	6.9	3.3	特記事項なし	有 (TRT, WBRT)	未	SD
反応群③	65	M	800	160.2	54.2	Sq cT3N2M1a stage IV	2	260	3110	1020	21.6	7	3.9	甲状腺機能低下症	無	未	PR
反応群④	83	M	1200	160.7	44.8	LCNEC cT2aN0M1c stage IV	3	527	5350	819	20.4	6.6	4	特記事項なし	有 (WBRT)	未	SD
反応群⑤	46	M	0	168.8	63	Ad cT2aN0M1c stage IV EGFR (+)	4	433	4020	1009	26.5	6.8	3.8	甲状腺機能低下症	有 (PRT)	未	PR
反応群⑥	78	F	0	154.2	58.4	Ad cT4N2M1c stage IV	1	98	8530	717	23.9	7.1	3.3	特記事項なし	有 (PRT)	75%	PR
反応群⑦	69	M	750	164.5	56.5	Sq cT2bN3M0 stage III B	1	125	7670	1987	34.4	7.3	4	特記事項なし	無	未	PR
反応群⑧	70	M	1200	156.5	67.6	Ad cT3N2M1a stage IV	2	588	5910	2193	26.4	6.7	3.9	間質性肺炎	無	未	SD
不応群①	76	M	2120	155	44.2	Sq cT4N2M0 stage III B	3	465	3350	690	14.5	7.1	3.8	特記事項なし	有 (TRT)	未	PD
不応群②	61	F	0	147.5	59.4	Ad cT4N1M1a stage IV EGFR (+)	6	1465	6990	853	22.7	6.3	3.7	間質性肺炎	無	未	PD
不応群③	55	F	0	162	42.8	Ad cT2aN2M1b stage IV EGFR (+)	11	1092	8430	658	33.1	7.2	3.6	特記事項なし	有 (SRS)	未	PD
不応群④	51	M	600	175.2	75.1	Ad cT2aNXM1a stage IV	4	424	3890	1661	22.3	6.5	4.3	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑤	71	M	450	164	65.8	Ad cT2aN1M1b stage IV	3	195	8380	997	28.3	6.5	3.8	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑥	69	M	900	153	43.3	Ad cT3N3M1b stage IV	1	189	13840	817	15.9	6	1.7	肝障害 腎障害	無	未	PD
不応群⑦	67	M	120	176.8	70.2	Ad cT2aN2M1b stage IV EGFR (+)	5	536	7930	944	28	7.2	4.3	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑧	68	M	800	162.3	68.4	Sq cT3N1M1b stage IV	5	1195	6440	1610	26.9	6.4	3.5	甲状腺機能亢進症	有 (TRT, SRS)	未	PD
不応群⑨	68	M	2700	163.5	57.9	Ad cT3N1M1b stage IV	4	516	7000	1330	28.6	6.8	3.8	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑩	67	F	0	152.5	51.6	多型癌 cT3N2M1b stage IV	2	181	7820	547	16	5.9	3.5	特記事項なし	有 (SRS)	未	PD
不応群⑪	74	M	2400	170	56.3	Ad cT1bN2M1b stage IV	1	113	6080	1040	17.8	6.8	3.7	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑫	70	M	460	165	49.8	NSCLC cT1aN2M0 stage III A	5	635	6940	833	29.5	6.4	3.3	皮疹	有 (TRT)	未	PD
不応群⑬	81	F	0	146.7	45.5	Ad pT2aN2M0 stage III A EGFR (+)	1	308	5500	1969	18.8	6.9	4.3	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑭	65	M	800	167	58.2	Ad cT2aN2M1c stage IV	2	475	6130	2182	22.1	7.5	4.3	特記事項なし	有 (WBRT)	未	PD
不応群⑮	67	F	300	149.3	44.3	Ad cT1bN2M1c stage IV	3	717	6020	1680	20.2	6.5	3.8	特記事項なし	有 (WBRT)	未	PD
不応群⑯	81	M	800	156.7	56.8	Ad pT2aN2M0 stage III A EGFR (+)	0	0	8820	1552	29.4	7.3	3.7	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑰	74	M	400	166	56.2	Ad cT4N3M1a stage IV	1	260	3070	989	12.1	6.5	3.7	特記事項なし	無	未	PD
不応群⑱	55	F	165	152	45	NSCLC cT4N2M1c stage IV	2	87	16650	2564	30.4	5.1	2	特記事項なし	無	未	PD

Sq: Squamous cell carcinoma Ad: Adenocarcinoma LCNEC: Large cell neuroendocrine carcinoma NSCLC: Non-small cell lung cancer TP: Total protein Alb: Albumin TRT: Thoracic radiotherapy PRT: Palliative radiation therapy WBRT: Whole brain radiation therapy SRS: stereotactic radiosurgery

表 2 Pembrolizumab 投与症例での臨床情報

	年齢 (日)	性別	BI	身長 (cm)	体重 (kg)	組織型 / 病期 / 遺伝子変異	レジメン 数	治療日数 (日)	WBC (/μl)	Lympho (/μl)	Plt (× 10 ³ /μl)	TP (mg/dl)	Alb (mg/dl)	有害事象	放射線 治療歴	PD-L1 発現率	判定
反応群①	67	M	100	174	57.1	Sq cT4N2M0 stage III B	1	170	7580	1940	35.2	6.9	2.4	特記事項なし	無	100%	PR
反応群②	62	M	不明	164	73	Ad cT3N2M0 stage III B	1	16	6310	1912	29.7	6.9	4.3	特記事項なし	無	1~24%	SD
反応群③	67	M	800	168	57.4	Ad cT4N2M1b stage IV	3	562	4550	1128	31.1	7.5	4.1	特記事項なし	無	1~5%	SD
反応群④	79	M	900	158	66	Sq cT2aN1M0 stage II B	1	26	7330	843	17.2	5.9	3.4	特記事項なし	無	30~40%	SD
反応群⑤	33	M	260	186	65.1	Ad cT4N3M1a stage IV ROS1 (+)	0	0	13790	979	37.3	6.6	3.2	肝障害	無	80~90%	PR
反応群⑥	61	M	0	145.5	31.2	Sq cT4N2M1b stage IV	1	120	5280	1510	38.5	5.9	2.1	下痢	無	25~49%	SD
不応群①	58	F	700	157	33.9	Ad cT4N2M0 stage III B	1	196	4390	869	31.7	6.9	3.5	特記事項なし	無	25~49%	PD

Pembrolizumab 投与症例においては PR : 2/7 例, SD : 4/7 例, PD : 1/7 例であり, 奏効率としては 28.6%であった。これらの症例で初回効果判定が CR, PR または SD であった症例を反応群, PD であった症例を不応群に分類し, 両群の臨床情報を集計した。Nivolumab 投与症例の臨床情報は表 1 に, Pembrolizumab 投与症例の臨床情報は表 2 に集約した。

両群の臨床情報を各項目ごとに t 検定を用いて比較し, その結果を表 3 に要約した。

年齢層は 33~83 歳であるが両群ともに年齢の平均値は 60 歳台で比較的若い傾向にあり, 両群で有意差は認められなかった。性別においてはいずれの群でも男性の比率が高い傾向にあるが, 反応群では男性 13/14 例 (93%), 不応群では男性 12/19 例 (63%) と反応群で男性が多い傾向であった。

喫煙歴に関しては反応群で BI : 579.2, 不応群で BI : 721.8 とやや不応群で高い傾向にあるが統計学的に有意差は認められなかった。体格に関しては反応群の身長, 体重はそれぞれ平均値で 162.9cm, 57.8kg で不応群では 160.1cm, 53.9kg であり, 両群で体格に有意な差は認められなかった。組織型に関しては反応群においては扁平上皮

癌 : 7/14 例 (50%), 非扁平上皮癌 (遺伝子変異陰性) : 5/14 例 (36%), 遺伝子変異陽性肺腺癌 : 2/14 例 (14%) であり, 不応群では扁平上皮癌 : 2/19 例 (11%), 非扁平上皮癌 (遺伝子変異陰性) : 12/19 例 (63%), 遺伝子変異陽性肺腺癌 : 5/19 例 (26%) と反応群では扁平上皮癌の比率が高く遺伝子変異が陽性である割合は低い傾向にあり, 不応群では逆に非扁平上皮癌の比率が高く遺伝子変異が陽性である割合が高い傾向にあった。免疫チェックポイント阻害剤の投与開始までに行った化学療法レジメン数では反応群では平均 1.6 次治療まで行っており, 不応群では平均 3.2 次治療まで行っており, 不応群では統計学的に有意に化学療法レジメン数が多いことが示され, より多様な化学療法を行っていた。同様に免疫チェックポイント阻害剤の投与開始までの化学療法による治療日数に関しては反応群で平均 229 日であり, 不応群では平均 476 日であり, 不応群で有意により長期間に渡り化学療法を行っていたことが示された。免疫チェックポイント阻害剤の開始までの根治的照射や緩和的照射, 全脳照射や定位手術的照射を含む放射線治療歴では反応群で有 : 5/14 例 (36%), 無 : 9/14 例 (64%) で, 不応群では有 : 7/19 例 (37%), 無 : 12/19 例 (63%) であり,

表 3 各項目における反応群と不応群との比較 (t 検定)

	反応群 (14 例)	不応群 (19 例)	p 値
年齢 (歳)	64.6 ± 13.1	67.3 ± 8.4	0.52
性別 (例)	M : 13 (93%) F : 1 (7%)	M : 12 (63%) F : 7 (37%)	
BI	579.2 ± 482.3	721.8 ± 814.1	0.54
身長 (cm)	162.9 ± 10.3	160.1 ± 8.9	0.42
体重 (kg)	57.8 ± 10.8	53.9 ± 10.9	0.32
組織型 (例)	Sq : 7 (50%) Non-Sq : 5 (36%) mutation : 2 (14%)	Sq : 2 (11%) Non-Sq : 12 (63%) mutation : 5 (26%)	
レジメン数	1.6 ± 1.1	3.2 ± 2.6	0.02
治療日数 (日)	228.6 ± 209.5	476.3 ± 399.8	0.03
放射線治療歴 (例)	有 : 5 (36%) 無 : 9 (64%)	有 : 7 (37%) 無 : 12 (63%)	
WBC (/μl)	6573.6 ± 2559.6	7245.8 ± 3316.1	0.52
Lympho (/μl)	1282.6 ± 517.9	1251.8 ± 566.9	0.87
Plt (× 10 ⁴ /μl)	27.9 ± 6.6	23.6 ± 6.5	0.07
TP (mg/dl)	6.8 ± 0.5	6.6 ± 0.6	0.34
Alb (mg/dl)	3.5 ± 0.6	3.6 ± 0.7	0.75
有害事象 (例)	有 : 6 (43%) 無 : 8 (57%)	有 : 4 (21%) 無 : 15 (79%)	

放射線治療歴のある症例の比率としては両群で特に有意差は認められなかった。血液検査項目のうち、免疫系に影響すると思われる白血球数、リンパ球数、血小板数、血清総蛋白量、アルブミン値などの項目に関しては白血球数、リンパ球数の平均値において両群共に正常範囲内であり、両群で有意差は認められなかった。血小板数に関しては反応群： $27.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、不応群： $23.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ とやや反応群で血小板数が多い傾向にあったが有意差は証明されなかった。血清総蛋白量、アルブミン値においては両群でいずれの数値も正常範囲内にあり有意差も認められなかった。免疫チェックポイント阻害剤に関連した有害事象に関しては全体で10/33例（30%）にみられ、内容としては甲状腺機能障害が3例と最多で、他に間質性肺炎2例、肝障害2例、好酸球増加1例、皮疹1例、下痢1例であった。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)においてGrade 3以上の有害事象が認められたのは肝障害1例のみであり、他はGrade 1～2までの有害事象であり休薬、対症療法、甲状腺ホルモン補充等の治療により体調、検査値は安定していた。反応群では有害事象を認めた症例は6/14例（43%）、不応群では有害事象を認めた症例は4/19例（21%）であり反応群で有害事象の割合が高い傾向にあった。PD-L1発現率に関しては当院ではPD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて測定しているが十分な肺癌組織が採取できた症例が少なく、またPD-L1発現率の測定も稼働開始からまだ日が浅くNivolumab投与症例の大半は測定できていない現状であるが、PD-L1発現率が50%以上の高い症例においてはいずれも初回効果判定でPRが得られていた。

考 察

非小細胞肺癌においてNivolumab、Pembrolizumabなどの免疫チェックポイント阻害剤は従来の化学療法と比較して優れた抗腫瘍効果が認められ、免疫チェックポイント阻害剤を投与する症例がここ数年で急速に増加しつつある。最初に開発された免疫チェックポイント阻害剤であるNivolumabの奏効率は19%と報告されており、Docetaxelと比較して有意に長い全生存期間、無増悪生存期間を示したが、特に奏効例に対しては非常に長期に渡り抗腫瘍効果が継続することが報告されている²⁾。当院の症例でもこれま

での報告と同様に奏効率は20%程であり、奏効例は長期の病勢コントロールが得られることが多かったが、効果の乏しい症例も多く抗腫瘍効果には二極化の傾向がみられていた。それ故に奏効例が持つ効果予測因子を解明することが重要視されており、PD-L1抗体の主な標的分子であるPD-L1の発現率や腫瘍の遺伝子異常総量（tumor mutation burden）、放射線治療歴の有無などが効果予測因子として報告されているが、未だ明確な結論は出ていない現況である^{2) 3) 4)}。当院ではまず個人の免疫力の構成要素とされる年齢、性別、喫煙歴、体格、組織型、化学療法歴、血球数、栄養状態などの根本的な臨床情報に着目し臨床研究を行ったが、今回の結果により年齢、体格などの身体的特徴が抗腫瘍効果に影響していた可能性は低いと思われた。喫煙などの環境因子はtumor mutation burdenを増加させ免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めると推察されているが、当院の症例では喫煙との因果関係は明確には認められなかった⁵⁾。一方で免疫チェックポイント阻害剤開始までの化学療法レジメン数が少なく、治療期間が短期間である場合は効果が高く、長期の化学療法による獲得耐性の他に骨髄の血球産生能や基礎体力、栄養状態が悪化し、免疫能が低下しているためと推察される。当院の場合は男性、扁平上皮癌の症例で反応例がやや多い傾向にあるが、上記の結果を考慮すると治療選択肢が腺癌に比べ少ない扁平上皮癌では比較的早期に免疫チェックポイント阻害剤を使用する傾向にあるためと考えられる。腫瘍細胞の遺伝子変異が多い症例ではneoantigen（遺伝子変異由来の抗原）の数が増加し免疫原性を高めることで免疫チェックポイント阻害剤の効果に寄与するとされているが、当院の場合はEpidermal growth factor receptor (EGFR)変異やROS1融合遺伝子など主要な遺伝子変異をもつ症例では反応例がやや少ない傾向にあった³⁾。EGFR遺伝子変異のある症例では免疫チェックポイント阻害剤の効果が劣るという報告もあり、原因は明らかにはされていないが当院の場合はEpidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)等の分子標的薬により1年以上の長期間の治療を行っている症例が多く、長期に渡る治療歴が免疫チェックポイント阻害剤の不応性に影響していると考えられる²⁾。

放射線治療は腫瘍細胞が破壊され血中に腫瘍抗

原が放出されることで樹状細胞などの抗原提示細胞の遊走や活動を促し抗原提示を促進させ、抗腫瘍 T 細胞の腫瘍認識や活動を増強させているとされており、放射線治療歴のある症例では免疫チェックポイント阻害剤の効果が増強されるとの報告もある⁴⁾。しかし今回の臨床研究では放射線治療の有無との関連性は認められず、根治的照射と緩和的照射、全脳照射と定位手術的照射など線量の差や照射部位などの要因が影響している可能性も考えられた。

白血球、リンパ球などの免疫細胞や腫瘍の進展に関係しているとされる血小板、栄養状態の指標とされる血清総蛋白量、アルブミン値はいずれも明らかな有意差は証明できず、効果予測因子にはなりえないと思われた⁶⁾。腫瘍細胞の PD-L1 発現率は Nivolumab に関しては CheckMate017 試験で予後との明らかな相関性は認めないという結果であったが、Pembrolizumab に関しては KEYNOTE-024 試験において高発現症例ではより高い抗腫瘍効果を示すという結果となり、PD-L1 発現率陽性（一次治療で 50% 以上、二次治療以降で 1% 以上）が必須条件とされている^{7) 8) 9)}。当院では Nivolumab 投与症例の大半で PD-L1 発現率を測定できていないが、Pembrolizumab 投与症例では全例で PD-L1 発現率を測定しており、特に 50% 以上の高発現 2 症例においては PR が得られており、PD-L1 発現率は Pembrolizumab においては有用な効果予測因子であると思われる。

Nivolumab に関連する高頻度の有害事象として文献では皮疹（頻度：9%）、搔痒（8%）、発赤（1%）、下痢（8%）、甲状腺機能低下（7%）、肝障害（3%）、投与時反応（3%）、肺炎（3%）などが報告されているが、当院の場合は甲状腺機能障害、間質性肺炎の頻度が高い傾向にあり、これらは初期段階では自覚症状に乏しく治療継続により重症化する危険性もあり、定期的に甲状腺ホルモン値の測定や胸部画像検査を行う必要があると考えられる^{1) 2)}。

当院の症例では反応群で免疫関連有害事象が多い傾向にあり、免疫チェックポイント阻害剤への反応性の高さは同時に免疫関連有害事象の頻度を高める可能性もあり、奏功例にはより慎重な経過観察が望ましい。

今回の臨床研究では患者背景として化学療法歴が効果予測因子となりうる可能性が示唆されてお

り、多様で長期に渡る化学療法歴が腫瘍の遺伝子変異や免疫原性にどのような影響を及ぼすのか、更なる研究が待たれる所である。免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子としては PD-L1 発現率に始まり、腫瘍細胞の遺伝子の mutation burden など遺伝子的な側面から解明する研究が多数行われているが、遺伝子変異をもたらすうる環境因子、治療背景などの要因に関しても今後更に症例を集積し検討していく必要があると考えられる。

おわりに

今回我々は当院で経験した免疫チェックポイント阻害剤投与非小細胞肺癌症例 33 例の臨床情報とその傾向について検討を行った。多様で長期に渡る化学療法歴は免疫能、基礎体力等が低下し、免疫チェックポイント阻害剤の効果が劣る要因であると考えられ、早期の導入が推奨される。

●文献

- 1) 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン 6-8, 金原出版, 東京, 2016.
- 2) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373 : 1627-1639, 2015.
- 3) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al: Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348 : 124-128, 2015.
- 4) Narek Shaverdian, Aaron E Lisberg, Krikor Bornazyan, et al: Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18 : 895-903, 2017.
- 5) Calles A, Liao X, Sholl LM, et al: Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12 : 1726-35, 2015.
- 6) Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al: Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 379 : 1591-601, 2012.
- 7) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al: Nivolumab

- versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373 : 123-135, 2015.
- 8) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet* 387 : 1540-50, 2016.
- 9) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375 : 1823-1833, 2016.