

INVITED REVIEW ARTICLE

免疫チェックポイント阻害薬の現状と展望

各務 博<sup>1</sup>

Current Status and Future Direction of Immune Checkpoint Inhibitors

Hiroshi Kagamu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — In contrast to therapies such as chemotherapy and targeted therapy, immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting PD-1 or CTLA-4 significantly improve the durable response rate and achieve a long-term survival. While chemotherapy and targeted therapy induce tumor shrinkage and prolong the survival, they cannot overcome naturally occurring resistance mechanisms induced by the accumulation of mutations, as Goldie and Coldman predicted. ICIs restore host antitumor T cell immunity, which recognizes neoantigens and destroys cancer cells carrying a high number of mutations. PD-1 plays a central role in suppressing T cell immunity, so PD-1 blockade remains a fundamental therapy. Combination therapy with PD-1 blockade and other treatments, such as chemotherapy, radiotherapy, surgery, and new ICIs, to obtain synergistic effects and increase the rate of long-term survival has begun to gain traction. The identification of biomarkers underlying antitumor T cell immunity mechanisms will optimize ICI therapy.

(JLCC. 2019;59:217-223)

**KEY WORDS** — Immune checkpoint inhibitor, PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lung cancer

Corresponding author: Hiroshi Kagamu.

**要旨** — PD-1, CTLA-4 とリガンドの結合を阻害する免疫チェックポイント阻害薬は、長期生存効果を示す点で、これまでの治療薬と大きく異なっている。がん細胞そのものを標的とする、細胞障害性抗がん剤、分子標的治療薬は、腫瘍縮小や生存期間の延長という臨床効果を示してきた。しかし、Goldie-Coldman によって予測されていた遺伝子変異集積に基づく自然薬剤耐性メカニズムから逃れることはできなかった。免疫チェックポイント阻害薬は、neoantigen を認識してがん細胞を破壊する T 細胞免疫活性を上げることで、遺伝子変異をより多く集積した細胞を優先的に死滅させるという性質を持つ。こ

れは、遺伝子変異集積による自然薬剤耐性を克服するのに重要な特性といえる。PD-1 はがん抗原特異的 T 細胞機能抑制に重要な分子であり、その阻害薬は今後も中心的役割を果たすと考えられる。一方で、より多くのがん患者に長期生存をもたらすために、既存治療や新たな免疫関連分子を標的にした治療薬と、相乗効果を狙った複合免疫療法が始まろうとしている。最善の治療シークエンスを生むために、抗腫瘍 T 細胞免疫メカニズムに基づいた免疫評価が求められている。

**索引用語** — 免疫チェックポイント阻害薬, PD-1, PD-L1, CTLA-4, 肺癌

1. イントロダクション

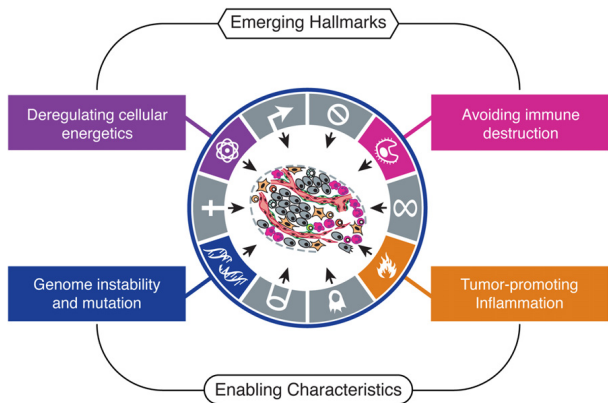
がん細胞は遺伝子変異により発生する。集積する遺伝子変異が偶然、がん抑制遺伝子、がん遺伝子と呼ばれる分子の機能異常を引き起こすことで、多細胞生物の一員であった一つの体細胞はがん化し、ルールを無視したク

ローン増殖を始める。ただし、これだけで臨床的ながんとなることはできない。Hanahan らは、臨床的ながんとして存在するために必要な性質を hallmarks of cancer として示している。<sup>1</sup> その1つに、“Avoiding immune destruction” があげられている (Figure 1)。

多細胞生物の免疫システム進化は、侵入してくる感染

<sup>1</sup>埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科.

論文責任者：各務 博.



Cell 144, March 4, 2011 ©2011 Elsevier Inc.

Figure 1.

性微生物との戦いの歴史であった。自然免疫システムは、toll-like receptor などを用いて感染性微生物の特徴を捉えたマクロファージによって担われている。しかし、これでは細胞内に感染して増殖するウイルスなどを駆逐することは至難の業である。獲得免疫は、全ての体細胞に、産生している蛋白質断片を主要組織適合抗原 (MHC) に結合させて提示させることを義務づけ、自己ゲノム産物以外のウイルス遺伝子由来産物などが作られていないかを監視するシステムである。T 細胞は、提示された MHC-ペプチド複合体を監視する役割を担っている。がん細胞は遺伝子変異由来産物を提示しながら異常行動しているため、この T 細胞免疫システムの監視網にかかり、臨床的ながんとなるまでの間に細胞数のみならず質の面でも影響を受けている。これを説明する理論が、がん免疫編集である。<sup>2</sup> がん免疫編集理論は、がん細胞を完全に駆逐できる力を持つ“排除相”，増殖を抑制し年余にわたり少数細胞で制御する“平衡相”，そして臨床的に覚知可能な細胞数までの増殖を許してしまう“逃避相”の、3つの相からなっている。本来自己細胞を守ることを目的としている T 細胞免疫は、暴走した持続的なリンパ球性炎症により宿主の生存が脅かされることがないように、自らの力を抑制するシステムを数多く有している。皮肉なことに、この T 細胞機能抑制システムが排除相・平衡相にあった抗腫瘍免疫を弱体化させ、逃避相に導く役割を果たしていると考えられている。Programmed cell death-1 (PD-1), PD-1 ligand-1 (PD-L1) は、この T 細胞機能抑制システムに重要な分子である。PD-1/PD-L1 阻害薬は、T 細胞機能の re-invigoration を図り、抗腫瘍免疫を再生しようという目論見といえる。

T 細胞が捉えているがん細胞の特徴といえるがん抗原は、遺伝子変異産物由来であることが強く示唆されている。<sup>3,4</sup> 肺癌の発生は、煙草を初めとした大気中の外因性

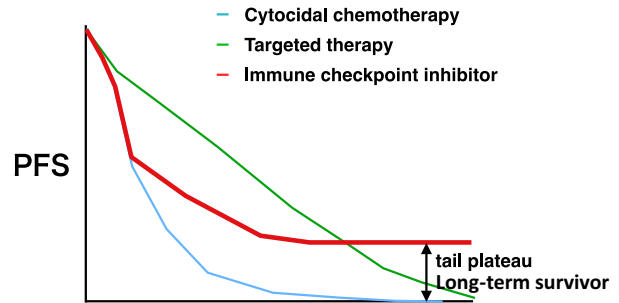


Figure 2.

変異原性物質によるランダムな遺伝子変異集積によると考えられており、実際に肺扁平上皮癌のみならず肺腺癌も遺伝子変異総数が多い。<sup>5</sup> 肺癌は、免疫チェックポイント阻害薬の最も良い標的の一つであると考えられる。

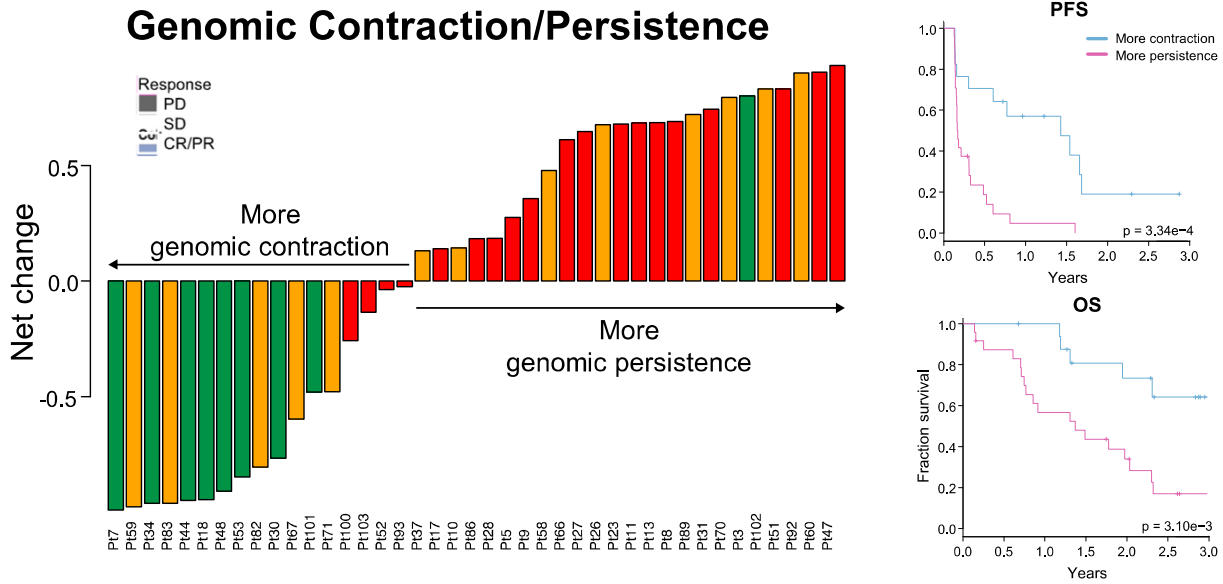
## 2. がん細胞を標的とする治療から宿主 T 細胞免疫を標的とする治療へ

細胞障害性抗がん剤やドライバー遺伝子変異の結果生じた異常な生存増殖シグナルを標的とした分子標的治療薬は、がん細胞そのものを標的としている。このような治療では、Goldie-Coldman の理論でいう自然耐性のメカニズムを凌駕することは難しい。この自然に獲得される薬剤耐性の本質は、遺伝子変異集積に基づく intra-tumor heterogeneity にある。<sup>6</sup> ゲノム不安定性を持ちながら限らない増殖を続けるがん細胞は遺伝子変異を繰り返しており、薬剤で駆逐できない細胞をいつか生み出してしまう。実際に、細胞障害性抗がん剤や分子標的治療薬による治療後には、がん細胞数が減少していてもがん細胞遺伝子変異量が増加している。

免疫チェックポイント阻害薬では、細胞障害性抗がん剤や分子標的治療薬では得ることが難しかった進行期非小細胞肺癌における長期生存効果が認められている (Figure 2)。これは、がん細胞そのものを標的とせず、宿主 T 細胞免疫を標的とした治療であることに理由を求めることができる。T 細胞免疫は、遺伝子変異量が多く非自己と認識しやすいがん細胞を優先的に駆逐する。実際に、抗 PD-1 抗体治療を行ったメラノーマの経時的解析により、奏効例では腫瘍遺伝子変異量が減少することが示されている (Figure 3)。<sup>7</sup> これは、腫瘍縮小とともに intra-tumor heterogeneity を減少させていることを意味している。長期生存を目指すために欠かせない重要な特性を、免疫チェックポイント阻害薬は有している。

### ①PD-1/PD-L1 阻害薬が奏効するメカニズム

T 細胞機能を抑制するメカニズムとして、慢性ウイルス感染モデルで明らかになった T 細胞疲弊という現象がある。<sup>8</sup> ウイルス感染により一旦エフェクター T 細胞



Riaz et al., 2017, Cell 171, 934–949  
November 2, 2017 © 2017 Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.028>

Figure 3.

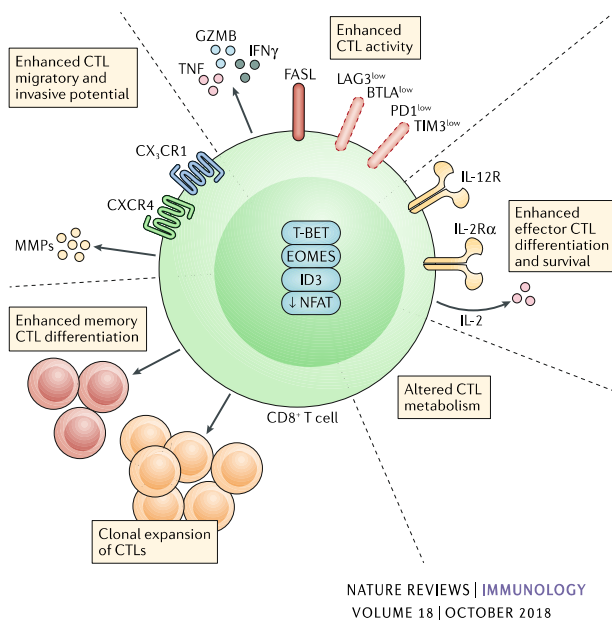


Figure 4.

として高い機能を有するようになった T 細胞も、標的抗原が大量、長期に存在し、CD4<sup>+</sup> T 細胞からのヘルプがない、などの要因により機能を減弱し、最終的には細胞死に至る。この現象で T 細胞機能を抑制する分子メカニズムとして最も重要なのが PD-1 である。PD-1 は PD-L1、PD-L2 といったリガンドと結合することで細胞質に Shp2、Shp1 といった脱リン酸化酵素をリクルートし、

TCR からの抗原刺激シグナルや CD28 からの共刺激シグナルを阻害する。<sup>9,10</sup> つまり、抗 PD-1 抗体を投与された患者体内では、T 細胞が発現した PD-1 に抗体が結合し、リガンドとの結合を阻害することで、T 細胞への TCR シグナル、CD28 シグナルが失われないように守られている。抗 PD-L1 抗体は、がん細胞上またはがん抗原を提示している抗原提示細胞に発現した PD-L1 に結合することにより、T 細胞上の PD-1 と結合することを抑制していると考えられている。

②抗腫瘍免疫を担う細胞群

がん抗原を認識するエフェクター T 細胞が、PD-1/PD-L1 阻害薬により活性化シグナルの保護を受けることで、抗腫瘍活性を発揮している。

CD8<sup>+</sup> T 細胞は、リンパ節でプライミングされた後、末梢血循環を通り腫瘍局所へ遊走する。腫瘍局所において再度抗原提示細胞からシグナルを受けることで、殺細胞能を有する細胞障害性 T 細胞 (CTL) に最終分化を遂げる。<sup>11</sup> CTL は、がん細胞表面に提示されている MHC class I-ペプチド複合体を認識し、perforin-granzyme システムなどを使って標的細胞を死に至らしめる。しかし、CD8<sup>+</sup> T 細胞のみでは durable な抗腫瘍活性を発揮することはできず、Th1 型エフェクター CD4<sup>+</sup> T 細胞が、抗腫瘍免疫現象にとって重要である。<sup>12</sup> CTL のプライミング、増殖、遊走能・浸潤能、殺細胞機能、代謝、生存に CD4<sup>+</sup> T 細胞ヘルプが必要と考えられている (Figure 4)。<sup>13</sup> Allison らは、メラノーマに浸潤したリンパ球を解

析し、疲弊型 CD8<sup>+</sup> T 細胞と Th1 様 CD4<sup>+</sup> T 細胞が抗腫瘍免疫に重要であること、PD-1 阻害薬では CD8<sup>+</sup> T 細胞は増加するが CD4<sup>+</sup> T 細胞は増加しないことを報告している。<sup>14</sup>

### 3. PD-1/PD-L1 阻害薬単剤治療の効果

#### ①既治療進行期非小細胞肺癌

nivolumab は、既治療進行期非小細胞肺癌に対して本邦で初めて承認された抗 PD-1 抗体薬である。扁平上皮癌の無作為化第 III 相臨床試験 Checkmate017 試験において、従来の標準治療であった docetaxel に対して、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、奏効割合 (ORR) が有意に優れていた。<sup>15</sup> 非扁平上皮癌においても、nivolumab が OS、ORR で有意に優れていた。<sup>16</sup> また、初期臨床試験長期フォローアップの結果、15~16% の患者は 2 年で治療を終えたにも関わらず 5 年以上無増悪生存していることが報告された。これまでの治療で得難かった、治療後の長期無治療無増悪生存の可能性が示された。副作用としては、免疫関連有害事象 (irAE) が報告されたが、細胞障害性抗がん剤と比較して重篤例は少なかった。続いて OAK 試験において、抗 PD-L1 抗体 atezolizumab が同等な効果を示した。<sup>17</sup>

これら PD-1/PD-L1 阻害薬単剤を用いた臨床試験の PFS 曲線は、よく似た特徴を示している。10~15% の無増悪長期生存を示す tail plateau が認められる一方、治療開始後 3 ヶ月までに病勢増悪する初期耐性と考えられる患者群が 40~50% 認められる。これは、宿主の免疫状態により免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が大きく異なることを示している。

KEYNOTE010 では、がん細胞上 PD-L1 発現をバイオマーカーとして抗 PD-1 抗体 pembrolizumab の効果を評価した。<sup>18</sup> この結果、50% 以上の PD-L1 発現を有する症例で有効性が高いことが示された。後に述べる KEYNOTE024 試験の結果も同様であり、本邦では腫瘍 PD-L1 発現が pembrolizumab 単剤治療時のコンパニオン診断となっている。<sup>19</sup>

#### ②未治療進行期非小細胞肺癌

KEYNOTE024 試験は、22C3 というクローンによる抗 PD-L1 抗体染色法を用いた腫瘍 PD-L1 tumor proportion score (TPS) 50% 以上の症例を対象として行われた。OS、PFS、ORR ともプラチナ併用 2 剤化学療法群と比べて pembrolizumab 群が有意に優れていた。<sup>19</sup> KEYNOTE 042 試験では TPS 1% 以上症例における優位性が示された。<sup>20</sup> これらをもって、本邦では腫瘍 PD-L1 TPS 1% 以上の進行期非小細胞肺癌の初回治療として pembrolizumab を用いることが承認されている。

KEYNOTE001 試験では、細胞障害性抗がん剤未治療

症例と既治療症例に対して同量の pembrolizumab 治療を行った結果が報告されている。腫瘍 PD-L1 が TPS 50% 以上と同じであっても、初回治療症例に対する治療効果は既治療症例に対してよりも良好であった。<sup>21</sup> また、KEYNOTE024 では cross-over を許容しており、初回細胞障害性抗がん剤治療群の多くは二次治療として pembrolizumab 治療を受けているにも関わらず、初回 pembrolizumab 群が有意に良好な OS を示した。さらに、複数臨床試験の meta-analysis でも初回治療症例は既治療症例に比べて奏効割合が有意に高いことが示された。<sup>22</sup> 細胞障害性抗がん剤未治療症例は、既治療症例よりも免疫チェックポイント阻害薬効果を得やすい免疫状態を保っていることが示唆される。

#### ③手術不能局所進行非小細胞肺癌

遠隔転移を持たない局所進行非小細胞肺癌の化学放射線治療後に、抗 PD-L1 抗体である durvalumab 治療を 1 年間地固め療法として行った第 III 相臨床試験 Pacific 試験の結果が報告された。<sup>23</sup> durvalumab 地固め療法は、ハザード比 0.52 という大きな差をもって (18 ヶ月 PFS: durvalumab 群 44.2% (37.7~50.5)、プラセボ群 27.0% (19.9~34.5)) PFS を改善し、OS でも有意な改善を示した。長らく進歩のなかった局所進行非小細胞肺癌の化学放射線治療効果を、免疫チェックポイント阻害薬が改善した意義は大きい。

放射線によるがん細胞死は damage-associated molecular patterns (DAMPs) 産生を伴うため、がん細胞を貪食した抗原提示細胞が活性化されてがん抗原特異的エフェクター T 細胞のプライミングを引き起こすと考えられている。<sup>24</sup> Pacific 試験では、化学放射線治療後 14 日以内にランダム化して durvalumab 投与を受けた症例がそうではない症例に比べてハザード比が低い傾向を示していた。どのような放射線量で治療し、どのようなタイミングで、PD-1/PD-L1 阻害薬を使うことが最大効果になるかさらに検討する必要がある。

## 4. 複合免疫療法

#### ①細胞障害性抗がん剤と PD-1/PD-L1 阻害薬

KEYNOTE189 試験では、進行期末治療非扁平上皮肺癌患者を対象として、CBDCA + pemetrexed に pembrolizumab を併用する治療が検討された。<sup>25</sup> この結果、pembrolizumab 併用が OS、PFS、ORR を有意に改善した。扁平上皮癌に対しては、KEYNOTE407 試験で CBDCA + paclitaxel/nab-paclitaxel を用い、pembrolizumab 併用による OS、PFS、ORR の有意な改善を認めた。<sup>26</sup> これらの結果を踏まえ、本邦でも PD-L1 発現に関わらず pembrolizumab + 化学療法と、後に述べる atezolizumab + bevacizumab + 化学療法という複合免疫療

## A synergistic mechanism of combined immunotherapy

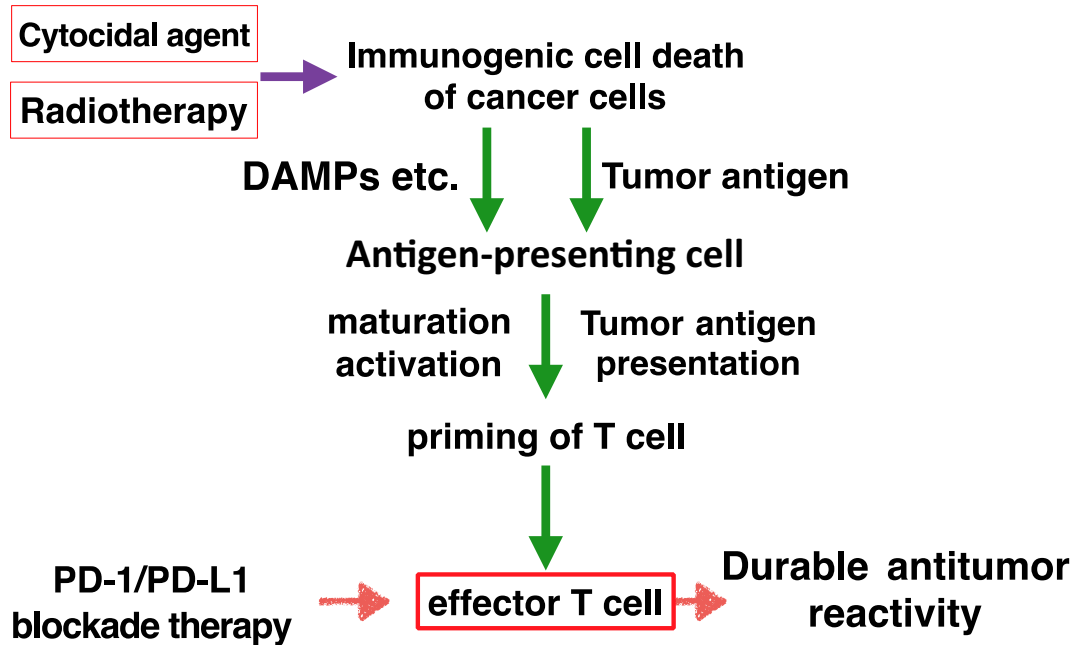


Figure 5.

法が承認された。これらの結果は、長らく標準治療であったプラチナ併用2剤化学療法に対して免疫チェックポイント阻害薬+化学療法が優れていることを明確に示しており、まさにパラダイムシフトといえる。一方、免疫チェックポイント阻害薬単剤治療と免疫チェックポイント阻害薬+化学療法を比較検討した結果はいまだに得られておらず、pembrolizumab単剤治療は引き続きPD-L1 TPS  $\geq 50\%$  未治療非小細胞肺癌標準治療の一つと考えられる。複合免疫療法が単剤治療を大きく超える優れた長期生存効果を示すことができるのか、今後の結果が注目される。

細胞障害性抗がん剤を併用する理論的背景としては、免疫原性がん細胞死の誘導によりT細胞プライミング活性化および抗腫瘍エフェクターT細胞の増加を図り、PD-1/PD-L1阻害薬との相乗効果を得る目論みがある(Figure 5)。また、ある種の細胞障害性抗がん剤は、免疫抑制細胞であるmyeloid-derived suppressor cell (MDSC)や制御性T細胞を減らす効果があることが知られており、期待されるメカニズムの一つである。免疫原性がん細胞死誘導や免疫抑制細胞死誘導などの効果がどの程度得られているのか、また、どの薬剤をどのように併用すればより高い効果が得られるのかなど、さらなる検討が必要と考えられる。

### ②抗vascular endothelial cell growth factor (VEGF)抗体とPD-1/PD-L1阻害薬

未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とし、抗PD-L1抗体であるatezolizumabと細胞障害性抗がん剤に抗VEGF抗体であるbevacizumabを加えたImpower150試験の結果が報告された。<sup>27</sup> CBDCA, paclitaxel, bevacizumab三剤併用療法にatezolizumabを加えることでOS, PFSの有意な改善が認められた。一方、CBDCA, paclitaxelにatezolizumabを加えることでは、OS, PFSの改善は得られなかった。これは、bevacizumabがatezolizumabの抗腫瘍効果に好影響を与えた可能性を示唆している。

VEGFはよく知られた免疫抑制物質である。T細胞、抗原提示細胞、制御性T細胞、MDSCにはVEGFレセプターが発現しており、活性化T細胞や抗原提示細胞の機能を抑制し、制御性T細胞機能を増強、MDSCを増加させる。また、VEGFが大量に存在して形成される腫瘍血管では、エフェクターT細胞が末梢血液循環を通じて腫瘍局所に遊走、浸潤する機能が阻害されている。

### ③抗CTLA-4抗体とPD-1/PD-L1阻害薬

未治療進行期非小細胞肺癌を対象として、抗CTLA-4抗体であるipilimumabと抗PD-1抗体であるnivolumabを併用する第III相臨床試験Checkmate227

が行われ、腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が大きい腫瘍に対して優れた効果を示した。<sup>28</sup> ipilimumab + nivolumab 併用群で OS, PFS は有意に良好であり、長期生存を示す tail plateau も高いレベルを示した。

CTLA-4 は主に T 細胞のプライミング相で CD28 からのシグナルを阻害している。PD-1 は、主にエフェクター相における活性化 T 細胞機能抑制に働くことから、ipilimumab と nivolumab は、T 細胞免疫を相補的に増強していると考えられている。また、CTLA-4 は制御性 T 細胞に発現しており、マウス抗 CTLA-4 抗体は制御性 T 細胞除去効果がある。ipilimumab の詳細な作用機序は明らかではないが、Allison らは、抗 CTLA-4 抗体には抗 PD-1 抗体では得られない ICOS<sup>+</sup> Th1 様 CD4<sup>+</sup> T 細胞増加作用があることを報告している。<sup>14</sup>

## 5. 免疫チェックポイント阻害薬の展望

### ①バイオマーカーへの期待

腫瘍 PD-L1 発現は本邦で承認されている唯一のバイオマーカーである。しかし、CA209-003 第 I 相臨床試験の長期フォローアップ結果によれば、PD-L1 発現が認められない症例でも抗 PD-1 抗体により 5 年生存を得られる可能性が示された。腫瘍 PD-L1 発現は不均一であり、時間経過とともに変化しうるダイナミックなものと考えられている。また、腫瘍細胞から PD-L1 をノックアウトしても抗 PD-L1 抗体の抗腫瘍効果は損なわれなかったというマウスモデルの結果は、腫瘍上 PD-L1 が PD-1 による T 細胞機能抑制に必須ではないことを示している。<sup>29</sup> 一方、肺癌組織内に存在する PD-1<sup>high</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞ががん抗原特異的な一群を形成しており、この細胞分画が多数の症例では PD-1 阻害薬効果が高かったことが報告されている。<sup>30</sup> 免疫チェックポイント阻害薬の標的が T 細胞であることを考えれば、理にかなった結果といえる。今後、T 細胞免疫をモニタリングできるようなテクノロジーによって適切な薬剤選択や薬剤中止が可能となることが期待される。

### ②新たな複合免疫療法

PD-1 や CTLA-4 は、T 細胞機能抑制システムとしてトップクラスの重要度を有しているが、がん免疫編集の平衡相を逃避相に変える力を持った T 細胞機能抑制機構はその他にも多数存在している。現在、LAG-3、TIM-3 などの免疫チェックポイント分子を阻害する薬剤や、MDSC、制御性 T 細胞などの抑制性細胞を減少または機能抑制する薬剤開発なども進んでいる。長期生存という目標を達成するために、全ての肺癌患者に共通する一つの解があるのではなく、個々に、また経時的に異なる T 細胞機能抑制メカニズムに応じて、好ましい抗腫瘍 T 細胞免疫状態へと変化させる治療が開発されていくと予

想される。

### ③長期生存への道

進行期非小細胞肺癌は、5 年生存がほとんど見込めない予後不良の癌腫であった。がん細胞の増殖シグナルに着目した分子標的治療薬は、高い奏効率と全生存期間延長を示したが、耐性化は不可避であった。免疫チェックポイント阻害薬は、5 年を超える長期生存を生み出し、治療中止後の無再発状態まで得られる可能性を示している。遺伝子変異を持つものを非自己として追い詰める T 細胞免疫の力を借りて、肺癌患者長期生存への道が拓かれようとしている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：各務 博 [企業等の顧問職] ImmuniT Research Inc. [株式など] ImmuniT Research Inc. [講演料など] 小野薬品, BMS, アストラゼネカ, 中外製薬 [寄付金] 小野薬品

## REFERENCES

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991-998.
- Luksza M, Riaz N, Makarov V, Balachandran VP, Hellmann MD, Solovyov A, et al. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature*. 2017;551:517-520.
- McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351:1463-1469.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415-421.
- Goldie JH, Coldman AJ. Genetic instability in the development of drug resistance. *Semin Oncol*. 1985;12:222-230.
- Riaz N, Havel JJ, Makarov V, Desrichard A, Urba WJ, Sims JS, et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell*. 2017;171:934-949.e16.
- Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. 2011;12:492-499.
- Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*. 2017;355:1428-1433.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
- Melief CJ. "License to kill" reflects joint action of CD4 and CD8 T cells. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4295-4296.
- Spitzer MH, Carmi Y, Reticker-Flynn NE, Kwek SS, Madhiredy D, Martins MM, et al. Systemic Immunity Is Required for Effective Cancer Immunotherapy. *Cell*

- 2017;168:487-502.e15.
13. Borst J, Ahrends T, Babala N, Melief CJM, Kastenmüller W. CD4<sup>+</sup> T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:635-647.
  14. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, Zhao Y, Anang NAS, Andrews MC, et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*. 2017;170:1120-1133.e17.
  15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
  16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
  17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, 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. *Lancet*. 2017;389:255-265.
  18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.
  19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
  20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37:537-546.
  21. Leigh NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase I study. *Lancet Respir Med*. 2019;7:347-357.
  22. Khunger M, Jain P, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Stevenson J, et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e335-e348.
  23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:1919-1929.
  24. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:313-322.
  25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.
  26. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-2051.
  27. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
  28. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378:2093-2104.
  29. Lin H, Wei S, Hurt EM, Green MD, Zhao L, Vatan L, et al. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression. *J Clin Invest*. 2018;128:1708.
  30. Thommen DS, Koelzer VH, Herzig P, Roller A, Trefny M, Dimeloe S, et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1(+) CD8(+) T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24:994-1004.