

ORIGINAL ARTICLE

# 総腫瘍径の大きいPD-L1高発現の非小細胞肺癌に対する ペムブロリズマブとプラチナ製剤併用療法による 無増悪生存期間の延長効果

福代有希<sup>1</sup>・高山裕介<sup>1</sup>・角本慎治<sup>1</sup>・隅井允彦<sup>1</sup>・  
三島祥平<sup>1</sup>・益田 健<sup>1</sup>・庄田浩康<sup>1</sup>・岩本康男<sup>2</sup>

## The Effect of Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy on the Progression-free Survival of Non-small-cell Lung Cancer with a High PD-L1 Expression and Large Baseline Tumor Size

Yuki Fukushiro<sup>1</sup>; Yusuke Takayama<sup>1</sup>; Shinji Kakumoto<sup>1</sup>; Masahiko Sumii<sup>1</sup>;  
Shohei Mishima<sup>1</sup>; Ken Masuda<sup>1</sup>; Hiroyasu Shoda<sup>1</sup>; Yasuo Iwamoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Oncology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background/Aim.** Both pembrolizumab monotherapy and PD-1/PD-L1 inhibitor plus platinum-based chemotherapy are recommended for the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with a high PD-L1 expression. However, which therapy is more useful in clinical practice is unclear. We examined the efficacy and safety of each therapy based on the clinical experience at our hospital. **Study Design.** We retrospectively reviewed 55 NSCLC patients with a high PD-L1 expression between March 2017 and September 2020. Of these 55 patients, 34 underwent pembrolizumab monotherapy (monotherapy), and 21 underwent pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy (combination therapy) as their initial treatment. **Results.** The median progression-free survival (PFS) for patients who underwent combination therapy was longer than that for patients who underwent monotherapy (median: 9.2 vs. 7.7 months) ( $p=0.762$ ), but there were no significant differences between the groups. In addition, the response rate tended to be higher and the proportion of PD cases lower in the combination group than in the monotherapy group in patients with a large baseline tumor size (BTS). **Conclusion.** Combination therapy may be more effective than monotherapy for NSCLC with a high PD-L1 expression, especially in cases with a large BTS.

(JLCC. 2021;61:289-296)

**KEY WORDS** — Pembrolizumab, Non-small-cell lung cancer, High PD-L1 expression, Immune checkpoint inhibitor, Baseline tumor size

Corresponding author: Yusuke Takayama.  
Received March 4, 2021; accepted April 8, 2021.

**要旨** — **背景・目的.** PD-L1高発現 (TPS  $\geq 50\%$ ) の進行期非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する一次治療として、ペムブロリズマブ単剤療法とPD-1/PD-L1阻害剤+プラチナ製剤併用療法が推奨されている。当院での使用経験をもとに、単剤療法と併用療法の実臨床における有効性と安全性を比較検討する。**対象・方法.** 2017年3月から2020年9月までに当院においてPD-L1高発現のNSCLCに対し、初回治療でペムブロリズマブ単剤療法

が行われた34例 (単剤群) とペムブロリズマブ+プラチナ製剤併用療法が行われた21例 (併用群) について、後方視的に検討した。**結果.** 無増悪生存期間中央値は単剤群: 併用群で7.7ヵ月: 9.2ヵ月であり、両群で差を認めなかったが、併用群では奏効率が高く、PD症例が少ない傾向であった。また、総腫瘍径が大きい症例では併用群のほうが奏効率および病勢制御率が高く、無増悪生存期間が延長する傾向であった。**結論.** PD-L1高発現の

広島市立広島市民病院<sup>1</sup>呼吸器内科, <sup>2</sup>腫瘍内科。  
論文責任者: 高山裕介。

受付日: 2021年3月4日, 採択日: 2021年4月8日。

NSCLC に対して、総腫瘍径が大きい症例では、ペムプロリズマブ単剤療法よりもペムプロリズマブ+プラチナ製剤併用療法で高い治療効果が期待できる可能性がある。

## はじめに

肺癌診療ガイドライン 2020 年版では、PD-L1 高発現 (TPS  $\geq$  50%) の進行期非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer : NSCLC) に対する一次治療において、ペムプロリズマブ単剤療法と PD-1/PD-L1 阻害剤+プラチナ製剤併用療法が推奨されている。<sup>1</sup> しかし、両治療を直接比較した臨床試験はないため、いずれの治療を選択するかに関しては明確な基準がなく臨床医の判断に委ねられているのが現状である。また、近年、メラノーマにおいて免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の治療効果と総腫瘍径の関連性が報告され、<sup>2</sup> NSCLC においても総腫瘍径が ICI の効果予測因子になりうる事が報告されている。<sup>3,4</sup>

そこで我々は、当院での使用経験をもとに単剤療法と併用療法の実臨床における有効性および安全性を比較検討し、さらに総腫瘍径と治療効果についても検討した。

## 対象と調査方法

2017 年 3 月から 2020 年 9 月までに当院において、PD-L1 高発現の NSCLC に対し、初回治療でペムプロリズマブ単剤療法が行われた 34 例 (単剤群) と、ペムプロリズマブ+プラチナ製剤併用療法が行われた 21 例 (併用群) について後方視的に検討した。なお、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異陽性症例 (L858R 点突然変異) において、一次治療で EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) を使用した 2 症例は、EGFR-TKI 治療後の二次治療を初回治療として組み入れた。

## 評価方法

抗腫瘍効果の判定は改訂版 RECIST ガイドライン (version 1.1) を用い、最良総合効果を評価した。また、有害事象の評価は初回治療開始後から 2021 年 1 月までのデータ収集期間内に発症した事象の中から、治療と関連性ありと判断したものを診療録より抽出した。免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAEs) については infusion reaction, 肺臓炎, 甲状腺機能低下症, 副腎不全, 皮疹, 大腸炎, 重症筋無力症, リウマチ性多発筋痛症について調査した。有害事象の発現程度は有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for

索引用語——ペムプロリズマブ, 非小細胞肺癌, PD-L1 高発現, 免疫チェックポイント阻害薬, 総腫瘍径

Adverse Events : CTCAE) version 4.0 を用いて評価した。なお、標的病変の選択については、改訂版 RECIST ガイドラインに基づき、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個 (各臓器につき最大 2 病変) までの病変とし、ベースライン評価時の全標的病変の径の和をベースライン径和 (総腫瘍径) として算出した。

## 統計解析

背景因子や抗腫瘍効果などの群間比較には Fisher の正確検定, Mann-Whitney U 検定を用いた。また、生存曲線については Kaplan-Meier 曲線を求め、logrank 検定による解析を行った。なお、総腫瘍径の cut off 値は、ペムプロリズマブ単剤の奏効率および病勢制御率を指標とした ROC 解析によって決定した。有意水準は  $p=0.05$  と設定し、すべての統計解析には EZR (version 1.35) を使用した。

## 結果

### 1. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。年齢中央値は単剤群で 73 歳 (範囲 : 44~90 歳), 併用群で 70 歳 (46~78 歳) であった。Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) は単剤群で PS 2 以上が 4 例 (11.8%) 含まれている一方で、併用群ではいずれも PS 0~1 症例であった。腺癌症例に対してはペムプロリズマブ+シスプラチン/カルボプラチン+ペメトレキセド, 扁平上皮癌と NSCLC-not otherwise specified (NSCLC-NOS) 症例に対してはペムプロリズマブ+カルボプラチン+ナブパクリタキセルが投与されていた。統計解析による群間比較では、併用群で EGFR 遺伝子変異陽性例が多い点を除いては、両群間の患者背景に有意差はなかった。併用群には EGFR 遺伝子変異陽性例が 3 例含まれていたが、その内訳は L858R 点突然変異が 2 例, exon 20 挿入変異が 1 例であった。

### 2. 治療効果

抗腫瘍効果を Table 2 に示す。奏効率 (response rate : RR) は単剤群/併用群 : 44.1%/66.7% ( $p=0.092$ ), 病勢制御率 (disease control rate : DCR) は 82.4%/85.7% ( $p=0.695$ ) であり、有意差はないものの併用群で RR が高い傾向であった。また PD 症例は、単剤群で 6 例 (17.6%), 併用群で 2 例 (9.5%) であり、併用群で少ない傾向であっ

**Table 1.** Patient Characteristics

	Pembrolizumab monotherapy (N = 34)	Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy (N = 21)	p-value
Age; median (range), years	73 (44-90)	70 (46-78)	0.067
Sex; male/female; N (%)	28/6 (82.4%/17.6%)	14/7 (66.7%/33.3%)	0.208
Smoking history; N (%)			
Current and former	31 (91.2%)	18 (85.7%)	0.366
Never	2 (5.9%)	3 (14.3%)	
Unknown	1 (2.9%)	0 (0%)	
ECOG PS; N (%)			
0	15 (44.1%)	7 (33.3%)	0.145
1	15 (44.1%)	14 (66.7%)	
≥2	4 (11.8%)	0 (0%)	
Histology; N (%)			
Adenocarcinoma	15 (44.1%)	12 (57.1%)	0.714
Squamous	11 (32.4%)	5 (23.8%)	
NSCLC-NOS	8 (23.5%)	4 (19.0%)	
Staging; N (%)			
I, II, III	7 (20.6%)	2 (9.5%)	0.348
IV	23 (67.6%)	14 (66.7%)	
Postoperative recurrence	4 (11.8%)	5 (23.8%)	
Brain metastasis; N (%)	7 (20.6%)	6 (28.6%)	0.529
Hepatic metastasis; N (%)	3 (8.8%)	3 (14.3%)	0.664
BTS*; median (range), mm	91.5 (0-250)	90 (15-186)	0.735
PD-L1 expression; N (%)			
50-89%	23 (67.6%)	11 (52.4%)	0.392
≥90%	11 (32.4%)	10 (47.6%)	
EGFR mutation status; N (%)			
Positive	0 (0%)	3 (14.3%)	0.047
Negative	32 (94.1%)	16 (76.2%)	
Unknown	2 (5.9%)	2 (9.5%)	
Regimen of platinum-based chemotherapy; N (%)			
Pembrolizumab + Cisplatin (Carboplatin) + Pemetrexed		12 (57.1%)	
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/nab-Paclitaxel		9 (42.9%)	

\*The baseline tumor size (BTS) is the sum of up to 5 measurable lesions based on the revised RECIST version 1.1. ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NSCLC, non-small-cell lung cancer; NOS, not otherwise specified; PD-L1, programmed death ligand 1; EGFR, epidermal growth factor receptor.

**Table 2.** Summary of Responses

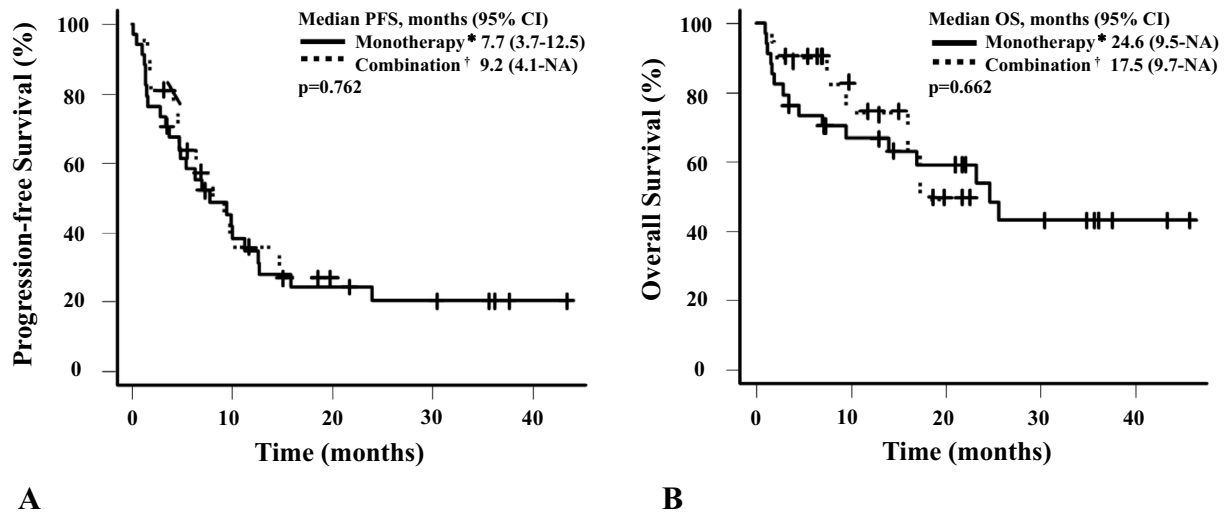
	Pembrolizumab monotherapy (N = 34)	Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy (N = 21)	p-value
CR	1 (2.9%)	0 (0%)	0.216
PR	14 (41.2%)	14 (66.7%)	
SD	13 (38.2%)	4 (19.0%)	
PD	6 (17.6%)	2 (9.5%)	
NE	0 (0%)	1 (4.8%)	
RR	15 (44.1%)	14 (66.7%)	0.092
DCR	28 (82.4%)	18 (85.7%)	0.695

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not examined; RR, response rate; DCR, disease control rate.

た。無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) 中央値は、単剤群/併用群 : 7.7 ヶ月/9.2 ヶ月 ( $p=0.762$ ) と両群で差はなく (Figure 1A), 全生存期間 (overall survival : OS) も両群で有意差はなかった (Figure 1B)。

### 3. 総腫瘍径別の治療効果

総腫瘍径別でも検討を行った。総腫瘍径の cut off 値は、ペムブロリズマブ単剤の RR および DCR を指標とした ROC 解析によって決定し、それぞれ 90 mm, 120 mm に設定した。各 cut off 値によって 2 群に分け、治療効果を検証した。Table 3 に示すように、総腫瘍径が 90 mm 未満の症例では、単剤群と併用群で RR と DCR に有意差はなかったが、90 mm 以上の症例では、DCR が単剤群/併用群 : 64.7%/100% であり、併用群で高い傾向であっ



**Figure 1.** The PFS and OS of patients who received monotherapy and those who received combination therapy. \*Pembrolizumab monotherapy (N=34). †Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy (N=21). PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CI, confidence interval; NA, not available.

**Table 3.** RR and DCR in the Subsets of Patients by BTS

	Pembrolizumab monotherapy	Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy	p-value
<b>BTS &lt;90 mm</b>	N=17	N=9	
RR	6 (35.3%)	6 (66.7%)	0.218
DCR	17 (100%)	7 (77.8%)	0.111
<b>BTS ≥90 mm</b>	N=17	N=11	
RR	9 (52.9%)	8 (72.7%)	0.435
DCR	11 (64.7%)	11 (100%)	0.055
<b>BTS &lt;120 mm</b>	N=25	N=15	
RR	11 (44.0%)	10 (66.7%)	0.204
DCR	24 (96.0%)	13 (86.7%)	0.545
<b>BTS ≥120 mm</b>	N=9	N=5	
RR	4 (44.4%)	4 (80.0%)	0.301
DCR	4 (44.4%)	5 (100%)	0.086

BTS, baseline tumor size; RR, response rate; DCR, disease control rate.

た ( $p=0.055$ ). 総腫瘍径の cut off 値を 120 mm とした場合も同様の結果であった。

PFS については、総腫瘍径が 90 mm 未満の症例において、単剤群と併用群で有意差はなかった (Figure 2A)。一方で 90 mm 以上の症例においては、PFS 中央値が、単剤群/併用群：3.7 ヶ月/8.1 ヶ月 ( $p=0.083$ ) であり、併用群で PFS が延長する傾向であった (Figure 2B)。同様に、総腫瘍径が 120 mm 未満の症例では、単剤群と併用群で有意差はなかったが (Figure 2C)、総腫瘍径が 120 mm 以上の症例では、単剤群/併用群：1.3 ヶ月/NA ( $p=0.037$ )

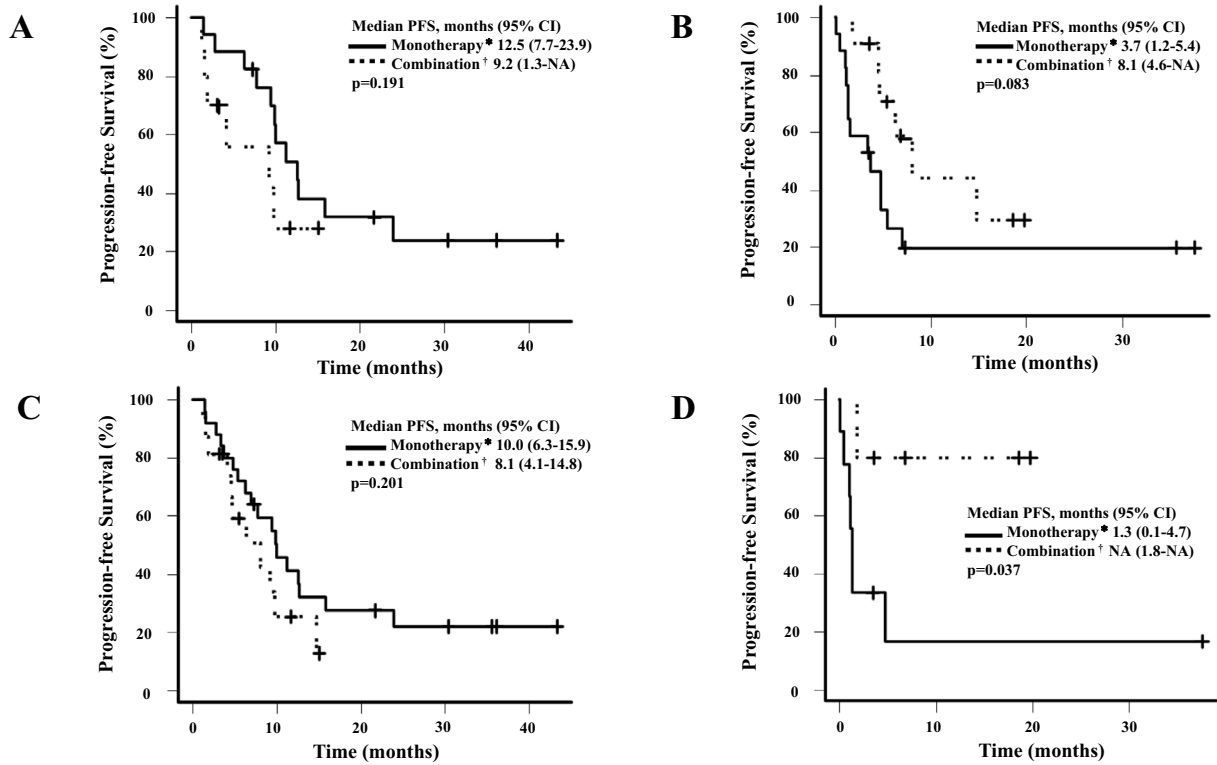
と、併用群で有意に PFS が延長していた (Figure 2D)。同様に OS についても、総腫瘍径が 90 mm 以上、120 mm 以上の症例では、有意ではないものの併用群で OS が延長する傾向であり (Figure 3B, 3D)、総腫瘍径の大きい症例で、単剤治療よりも併用治療で有効性が高いことが示唆された。

#### 4. 有害事象

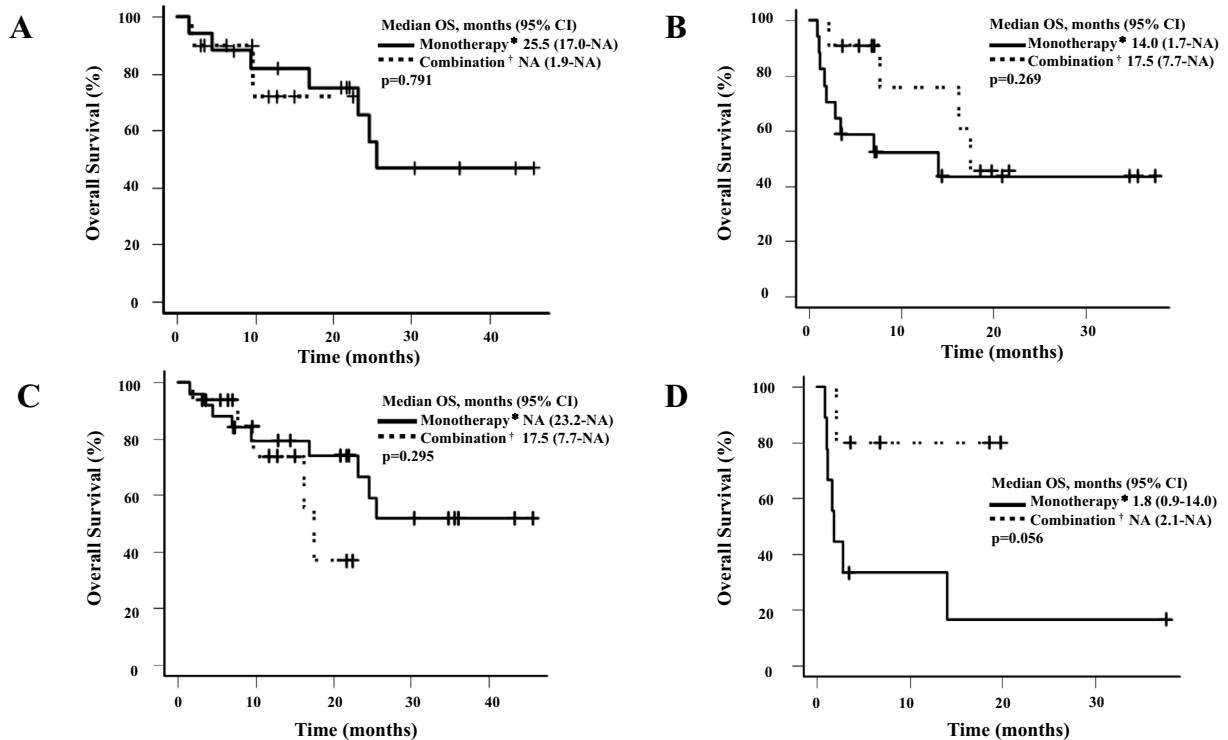
全有害事象および irAEs について Table 4 に示す。消化器毒性や血液毒性の頻度は、併用群で有意に高かったが、irAEs の頻度は、両群で差はなかった。肺臓炎については、単剤群で 7 例 (20.6%)、併用群で 5 例 (23.8%) あり、両群間で有意差はなかったが、肺臓炎を発症した症例のほぼ全例が投与中止に至っており、死亡例も両群で 1 例ずつ認められた。肺臓炎を発症した 12 例では、いずれも既存の間質性肺炎はなかったが、男性が 11 例、喫煙者が 10 例であり、また軽微な間質性陰影 (interstitial lung abnormalities: ILAs) を有する症例が 6 例あった。

#### 考 察

当院において PD-L1 高発現 (TPS  $\geq 50\%$ ) の NSCLC に対し、ペムブロリズマブ単剤療法とペムブロリズマブ + プラチナ製剤併用療法を施行した症例を後方視的に検討した。有効性については、単剤療法と併用療法で、PFS と OS に有意差はなかったが、併用療法で RR が高く、PD 症例の割合が低い傾向であった。特に総腫瘍径の大きな患者群では、併用療法で高い DCR と PFS の有意な延長を認めており、総腫瘍径の大きい症例では、併用療法を選択することで得られる利点が単剤療法よりも大き



**Figure 2.** The PFS in subsets of patients by baseline tumor size: (A) <90 mm, (B) ≥90 mm, (C) <120 mm, (D) ≥120 mm. \*Pembrolizumab monotherapy. †Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy. PFS, progression-free survival; CI, confidence interval; NA, not available.



**Figure 3.** The OS in subsets of patients by baseline tumor size: (A) <90 mm, (B) ≥90 mm, (C) <120 mm, (D) ≥120 mm. \*Pembrolizumab monotherapy. †Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy. OS, overall survival; CI, confidence interval; NA, not available.

**Table 4.** Adverse Events

Any event (any grade)	Pembrolizumab monotherapy (N = 34)	Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy (N = 21)	p-value
Led to death	1 (2.9%)*	1 (4.8%)†	1.000
Led to discontinuation	9 (26.5%)‡	7 (33.3%)§	0.761
Treatment-related			
Nausea	2 (5.9%)	14 (66.7%)	<0.001
Anemia	0 (0%)	20 (95.2%)	<0.001
Diarrhea	3 (8.8%)	0 (0%)	0.279
Neutropenia	0 (0%)	16 (76.2%)	<0.001
Febrile neutropenia	0 (0%)	2 (9.5%)	0.141
Thrombocytopenia	0 (0%)	10 (47.6%)	<0.001
Kidney dysfunction	0 (0%)	4 (19.0%)	0.018
Liver dysfunction	12 (35.3%)	13 (61.9%)	0.094
Immune-mediated			
Infusion reaction	0 (0%)	1 (4.8%)	0.382
Pneumonitis	7 (20.6%)	5 (23.8%)	1.000
Hypothyroidism	3 (8.8%)	1 (4.8%)	1.000
Adrenal failure	2 (5.9%)	2 (9.5%)	0.632
Rash	6 (17.6%)	4 (19.0%)	1.000
Colitis	1 (2.9%)	0 (0%)	1.000
Myasthenia gravis	1 (2.9%)	0 (0%)	1.000
Polymyalgia rheumatica	1 (2.9%)	0 (0%)	1.000

\*The cause of death is pneumonitis. †The cause of death is pneumonitis.

‡The cause of discontinuation in 9 patients was as follows: pneumonitis in 6 patients, and adrenal failure, colitis, and myasthenia gravis in 1 patient each.

§The cause of discontinuation in 7 patients was as follows: pneumonitis in 5 patients, and neutropenia and infusion reaction in 1 patient each.

い可能性がある。

PD-L1 高発現の NSCLC に対して、ペムプロリズマブ単剤療法はプラチナ製剤併用化学療法と比較し、有意に PFS を延長することが示されているが、<sup>5,6</sup> 早期に PD となる症例も一定数存在し、KEYNOTE-042 試験では、PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  の患者群において、PD 症例の割合は 18% であった。一方で、ペムプロリズマブと化学療法の併用療法の効果を検討した KEYNOTE-189 試験では、PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  の患者群における PD 症例の割合は、4.5% であった。<sup>7</sup> 既報の間接的な比較ではあるが、併用療法では単剤療法よりも PD 症例の割合が低いことが推察され、我々の検討でも併用群で PD 症例の割合が低い傾向であった。本研究では、併用群で PFS と OS について有意な延長効果は認めず、血液毒性などの一部の有害事象の発現頻度は高いという結果であり、併用療法の有効性は示されなかった。しかし、早期に PD となった場合は逐次治療を行う機会を逸する可能性があり、併用療法のほうが PD を回避できる可能性が高いという点を考慮すると、PD-L1 が高発現であっても、初回治療で併用療法を選択することが有益な対象群がいるのではないかと思わ

れる。

そこで、我々は総腫瘍径に着目し、治療効果について検討した。総腫瘍径の大きな患者群では、併用療法で高い DCR と PFS の有意な延長を認め、総腫瘍径の大きい症例において併用療法のほうが有用である可能性が示された。総腫瘍径と ICI の治療効果についてはメラノーマにおいて初めて報告され、<sup>2</sup> 近年では NSCLC においても、総腫瘍径の大きい症例では ICI の治療効果が乏しいことが報告されている。<sup>3,4</sup> Katsurada らは、ニボルマブあるいはペムプロリズマブによる治療を受けた NSCLC 患者において、総腫瘍径が大きい群では小さい群と比較し、最良総合効果が PD の割合が有意に高く、PFS および OS が有意に短いことを報告している。<sup>3</sup> また、Hakozaki らは、巨大病変の存在が ICI の治療効果に影響する考え、標的病変の最大値に着目し、巨大病変を有する群のほうが PFS および OS が有意に短いことを示している。<sup>8</sup> したがって、総腫瘍径が大きい症例や巨大病変を有する症例では、ICI の効果が不十分である可能性が高く、このような症例に対しては、併用療法が有用かもしれない。

腫瘍量の多い症例でICIの効果が減弱する機序については、いくつかの報告がある。Huangらはメラノーマ患者において、腫瘍量が多い症例では、末梢血中CD8陽性細胞の増殖性が亢進し免疫応答が活性化された状態にあるが、一方でICIの効果は乏しいことを示し、免疫応答と腫瘍量のバランスが重要であることを報告している。<sup>9</sup> また腫瘍量が多い場合、免疫応答を抑制する制御性T細胞やインターロイキン-8が高発現するとの報告もあり、<sup>10,11</sup> 腫瘍量が多い状況でICIの効果が得られにくい要因の一つと思われる。我々の検討では、総腫瘍径が大きい症例において、併用療法の高い治療効果が示された。ICIに化学療法を併用することで腫瘍量が減少し、免疫反応と腫瘍量のバランスが適正化され、さらに制御性T細胞やインターロイキン-8による免疫応答抑制を回避することでICIの良好な効果が得られたのかもしれない。

ペムプロリズマブ単剤療法での肺臓炎の頻度は8%程度、<sup>5,6</sup> ペムプロリズマブ+プラチナ製剤併用療法では5~8%程度と報告されている。<sup>7,12</sup> 当院の検討では、単剤療法で20.6%、併用療法で23.8%と、いずれも既報より頻度が高かった。重篤な肺臓炎を発症した症例では、死亡に至った症例や、化学療法の継続が困難になった症例もあり、特に注意すべき有害事象と思われる。ICIによる肺臓炎の発症予測因子として、男性、喫煙者、既存の間質性病変などが報告されている。<sup>13,14</sup> また、最近では軽微な間質性陰影(ILAs)が、ICIによる肺臓炎のリスク因子であることも報告されている。<sup>15,16</sup> 当院の検討でも、肺臓炎を発症した症例の多くはこれらのリスク因子を複数有しており、リスクの高い症例には、単剤療法、併用療法のいずれも慎重に行う必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。単施設でのランダム化されていない後方視的な研究であり、患者選択や情報収集においてバイアスを生じていた可能性がある。特に、有意差はないものの、単剤群で高齢者やPS不良例が多い傾向であり、治療効果に影響した可能性は否定できない。さらに、観察期間が短いため長期的な予後に関しては判断できない。今後大規模な研究でのエビデンス構築が期待される。

## 結語

PD-L1高発現のNSCLCに対する一次治療において、ペムプロリズマブ単剤療法と比較し、ペムプロリズマブ+プラチナ製剤併用療法では、RRが高くPD症例の割合が低い傾向であった。特に総腫瘍径の大きな患者群では、単剤療法と比較し有意にPFSが延長しており、併用療法のほうが有効である可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2020年版. Ver.1.1. 2020.
2. Joseph RW, Ellassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu WJ, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4960-4967.
3. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, Kiriu T, Furukawa K, Koyama K, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anti-cancer Res*. 2019;39:815-825.
4. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Rowland A, Sorich MJ. Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Semin Oncol*. 2019;46:380-384.
5. 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.
6. Mok TS, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819-1830.
7. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:1505-1517.
8. Hakozaiki T, Hosomi Y, Kitadai R, Kitagawa S, Okuma Y. Efficacy of immune checkpoint inhibitor monotherapy for patients with massive non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146:2957-2966.
9. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, Mick R, Bengsch B, Manne S, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017;545:60-65.
10. Kargl J, Busch SE, Yang GH, Kim KH, Hanke ML, Metz HE, et al. Neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2017;8:14381.
11. Yuen KC, Liu LF, Gupta V, Madireddi S, Keerthivasan S, Li C, et al. High systemic and tumor-associated IL-8 correlates with reduced clinical benefit of PD-L1 blockade. *Nat Med*. 2020;26:693-698.
12. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Parra HS, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15:1657-1669.
13. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50:1700050.

14. Cho JY, Kim J, Lee JS, Kim YJ, Kim SH, Lee YJ, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;125:150-156.
15. Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig*. 2019;57:451-459.
16. Shimoji K, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, et al. Association of Preexisting Interstitial Lung Abnormalities With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Interstitial Lung Disease Among Patients With Nonlung Cancers. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2022906.