

## ORIGINAL ARTICLE

## 間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対して ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法で 加療を行った症例群に関する後方視的検討

田口禎浩<sup>1</sup>・平山龍太郎<sup>1</sup>・片山一成<sup>1</sup>・山本遙加<sup>1</sup>・長井 敦<sup>1</sup>・  
上田 創<sup>1</sup>・廣瀬未優<sup>1</sup>・杉本英司<sup>1</sup>・中村行宏<sup>1</sup>・山口 修<sup>1</sup>

### A Retrospective Study of Non-small-cell Lung Cancer Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Docetaxel Plus Ramucirumab Combination Therapy

Yoshihiro Taguchi<sup>1</sup>; Ryutaro Hirayama<sup>1</sup>; Issei Katayama<sup>1</sup>; Haruka Yamamoto<sup>1</sup>; Atsushi Nagai<sup>1</sup>; So Ueda<sup>1</sup>; Miyu Hirose<sup>1</sup>; Eiji Sugimoto<sup>1</sup>; Yukihiro Nakamura<sup>1</sup>; Osamu Yamaguchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Pulmonology, Hypertension & Nephrology, Ehime University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** Chemotherapy for lung cancer with interstitial lung disease (ILD) has not been unified and is often given empirically. Fewer reports exist concerning second- or later-line therapy than first-line therapy. We herein report a case series of patients treated with docetaxel (DTX) and ramucirumab (RAM) as second- or later-line therapy at our hospital. Previous studies have reported that vascular endothelial growth factor (VEGF) may be related to acute exacerbation of ILD; we therefore examined whether or not chemotherapy could be administered more safely with DTX+RAM (an angiogenesis inhibitor) than with DTX only. **Methods.** We retrospectively analyzed patients treated with DTX + RAM as second- or later-line therapy for non-small-cell lung cancer with ILD between April 2017 and April 2021. **Results.** We included seven patients with a median age of 66 years old. Six of the patients were male. In terms of histologic types, there were five cases of adenocarcinoma, one case of squamous cell carcinoma, and one case of not otherwise specified. In terms of ILD, four cases were idiopathic, including one case of idiopathic pulmonary fibrosis, which developed as exacerbation of ILD related to chemotherapy. The median overall survival was 274 days, and the median progression-free survival was 186 days. **Conclusion.** DTX + RAM is a regimen that will continue to be studied and analyzed as second- or later-line therapy for non-small-cell lung cancer with ILD.

(JJLC. 2023;63:946-952)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Interstitial lung disease, Acute exacerbation, Docetaxel, Ramucirumab

Corresponding author: Yoshihiro Taguchi.

Received May 8, 2023; accepted September 5, 2023.

**要旨** — **目的.** 間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法は確立しておらず、経験的治療が行われていることが多い。二次治療以降においては一次治療以上に報告が少なく、当院において二次治療以降でドセタキセル＋ラムシルマブを用いた症例群を報告する。また、間質性肺炎増悪と血管内皮増殖因子の関連が示唆されており、血管新生阻害薬であるラムシルマブを併用することとドセタキセル単剤の安全性を比較・検討する。**方法.** 2017年4

月から2021年4月の期間で間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対して、二次治療以降でドセタキセル＋ラムシルマブを投与した症例群を後方視的に解析した。**結果.** 全7症例。年齢中央値は66歳、男性が6例、腺癌が5例・扁平上皮癌が1例・not otherwise specifiedが1例、特発性間質性肺炎が4例、うち特発性肺線維症が1例であった。間質性肺炎増悪を来したのは特発性肺線維症の1例のみで、増悪による死亡はなかった。生存期間中央値は274

<sup>1</sup>愛媛大学大学院医学系研究科循環器・呼吸器・腎高血圧内科学。

論文責任者：田口禎浩。

受付日：2023年5月8日、採択日：2023年9月5日。

日、無増悪生存期間中央値は186日であった。**結論**。間質性肺炎合併非小細胞肺癌の二次治療以降においてドセタキセル+ラムシルマブは今後も症例集積を行っていく

レジメンの一つであると考えられる。

**索引用語**——肺癌，間質性肺炎，急性増悪，ドセタキセル，ラムシルマブ

## 背景

間質性肺炎合併肺癌に対する治療は確立されたものがなく、経験的に治療が行われていることが多い。一次治療に関しては少数の治療報告が散見されるが、<sup>1,2</sup> 二次治療以降に関してはさらに少なく、中でもドセタキセル+ラムシルマブに関しては単独症例を含む報告はあるものの複数症例での報告は見受けられない。<sup>3</sup> 間質性肺炎合併非小細胞肺癌の場合、二次治療においてドセタキセル+ラムシルマブ併用療法がよく用いられており、肺癌診療ガイドラインでも推奨されている。<sup>4</sup> しかし、間質性肺炎合併肺癌に対するドセタキセル+ラムシルマブの安全性・有効性に関しては上述の通り報告がないため、当院で化学療法を行った症例群を今回報告する。

## 方法

2017年4月1日から2021年4月30日までの期間中に、当院において二次治療以降でドセタキセル+ラムシルマブ併用療法を行った間質性肺炎合併進行・再発非小細胞肺癌患者について、電子カルテを用いて後方視的に解析した。

## 症例

症例は全7症例。全症例が過去喫煙歴を有していた。年齢中央値は66歳(61~75)、75歳以上の高齢者が1例であった。性別は男性が6例・女性が1例。ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status)0が1例、ECOG-PS1が6例であった。また、全症例においてドセタキセル+ラムシルマブ投与以前の間質性肺炎増悪は認めなかった。肺癌の詳細に関しては、病期はstage IIIBが3例・IVBが4例、組織型は腺癌が5例・扁平上皮癌が1例・NOS (not otherwise specified)が1例であった。ドセタキセル+ラムシルマブを二次治療として投与された症例が3例・三次治療として投与された症例が4例であった。また、間質性肺炎に関しては特発性間質性肺炎が4例(うち特発性肺線維症が1例)、IPAF(interstitial pneumonia with autoimmune features)が3例であった。画像パターンはUIP(usual interstitial pneumonia) patternが1例、probable UIP patternが1例、indeterminate for UIP patternが2例、alternative diagnosisが3例であった。<sup>5</sup> FVC平均値は2.58 l、

%FVC平均値は83.4%であった。

また、間質性肺炎に対してドセタキセル+ラムシルマブ投与前までに抗線維化薬が導入されていたのは3例(ピルフェニドン:2例、ニンテダニブ:1例)であった(Table 1)。加えて、全症例の治療経過をスイマーズプロットとしてFigure 1に示した。

ドセタキセル+ラムシルマブの投与サイクル数の中央値は5サイクル(2~9)、初回投与量は減量なしが5例、2サイクル目以降での投与量減量を行った症例はなかったが、3例においてはそれぞれgrade 2の貧血、気胸の発症、患者の強い希望により投与スキップが行われた。またG-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) 製剤の投与は全症例で行われており、一次予防としての投与が5例、二次予防としての投与が2例であった(Table 2)。Grade 3以上の有害事象は白血球減少が3例、好中球減少が3例、血小板減少が1例であった(重複あり)。化学療法関連の間質性肺炎急性増悪を認めたのは1例で、残りの6例は原疾患がPD (progressive disease) となるまで間質性肺炎の急性増悪なく投与継続が行われ、増悪症例を含めて治療関連死は認めなかった(Table 3)。最良治療効果はPR (partial response) が2例、SD (stable disease) が2例、PDが3例であり、奏効率は28.6%、病勢コントロール率は57.1%であった(Table 4)。生存期間(OS: overall survival) 中央値は274(90~736)日、無増悪生存期間(PFS: progression-free survival) 中央値は186(42~267)日であった(Figure 2)。

## 考察

特発性間質性肺炎では高頻度に肺癌を発症することが知られている。中でも特発性肺線維症においては5~30%で肺癌を発症し、相対リスクは7~14倍とされており、一般的な合併症の一つとして認識されている。<sup>6,8</sup> また、それ以外にも肺癌は特発性肺線維症の死因において急性増悪(40%)、慢性呼吸不全(24%)に次ぐ第三位の死因(11%)としても広く知られている。<sup>9</sup>

しかし、間質性肺炎合併肺癌においては間質性肺炎によるPSの低下、各種治療による急性増悪リスクの上昇、投与禁忌の抗癌剤が存在すること、そもそも自然経過のみで間質性肺炎急性増悪が年間5~15%に起こるとされていることなど、様々な理由から治療制限がかかっている。それらの問題点から、<sup>10,11</sup> 今までの大規模な臨床試

**Table 1.** Baseline Characteristics

		n = 7
Age (years)	Median (range)	66 (61-75)
≥75 (n)		1
Sex (n)	Male/Female	6/1
Smoking status (n)	Former	7
Pack-year	Median (range)	40 (9-108)
Performance Status (n)	0/1	1/6
Stage (n)	IIIb	3
	IVb	4
Histology of cancer (n)	Adenocarcinoma	5
	Squamous cell carcinoma	1
	NOS	1
Line of treatment by DTX + RAM (n)	2nd line	3
	3rd line	4
Detail of treatment before DTX + RAM (n)		
1st line	CBDCA + nabPTX	5
	CBDCA + PTX + Bevacizumab	2
2nd line	S-1	4
Classification of ILD (n)	IIPs	4
	IPF	1
	IPAF	3
CT pattern of ILD (n)	UIP	1
	Probable UIP	1
	Indeterminate for UIP	2
	Alternative diagnosis	3
KL-6	Mean (range)	1058.3 (372-2007)
FVC	Mean (range)	2.58 (1.77-3.32)
%FVC	Mean (range)	83.4 (52.4-102.2)
Use of antifibrotic drug for ILD (n)	Use	3
	Pirfenidone	2
	Nintedanib	1

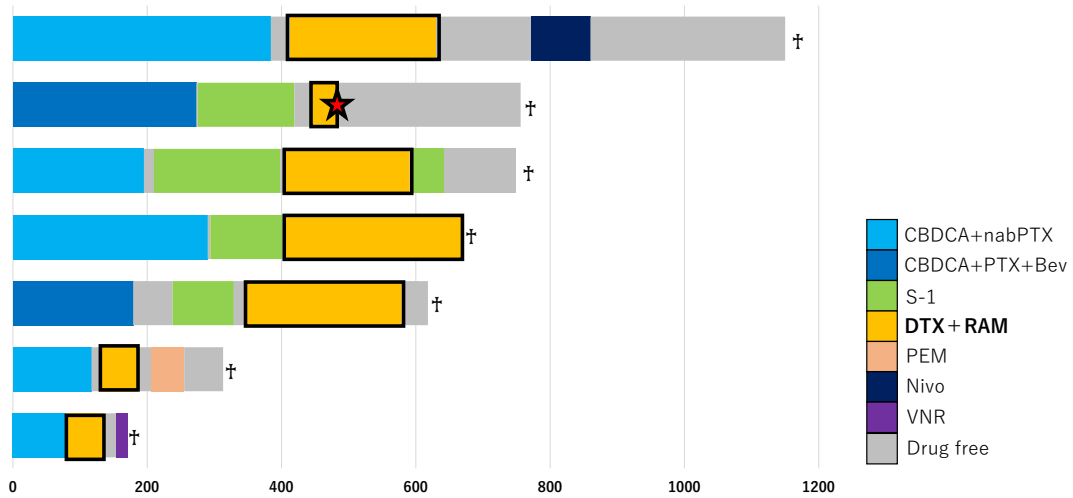
NOS, not otherwise specified; DTX, docetaxel; RAM, ramucirumab; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; ILD, interstitial lung disease; IIPs, idiopathic interstitial pneumonias; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; CT, computed tomography; UIP, usual interstitial pneumonia; FVC, forced vital capacity.

験では除外基準の一つとなっていることが多く、現在に至るまで標準治療が確立していない。一次治療に関しては複数の少数例を対象とした研究報告があがっているが、<sup>1,2</sup> 二次治療以降となると報告数もさらに少なくなっており、今後のエビデンスの集積が急務である分野の一つである。<sup>3</sup> 間質性肺炎非合併非小細胞肺癌の場合、二次治療においてドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法が採用されており、肺癌診療ガイドラインにも推奨度 2B として記載されている。<sup>4</sup> しかし、間質性肺炎合併肺癌に対してのドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法を複数症例まとめた報告は過去になく、本報告が最初のものと思われる。

今回の報告群において、ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法による間質性肺炎増悪は 1 例のみであり、増悪率は 14.3% であった。既報では、間質性肺炎合併肺癌に

対するドセタキセル単剤療法での急性増悪発症率は 14.3~26.0% とされており、<sup>12-14</sup> 本報告での増悪率と大きな乖離は認めず、むしろ低めの水準であった。この急性増悪を起こした症例に関して以下に述べる。

症例は 61 歳(初診時)、男性。検診で CEA 高値を指摘され当院内科を受診、胸部 CT で右下葉の腫瘤影を指摘されたため呼吸器内科を紹介受診した。その後、気管支鏡検査を行ったが細胞診で疑い病変の検出までに留まり確定診断はつかず、術前画像から右下葉肺癌 (cT2aN0M0, cStage IB) と診断し、呼吸器外科で手術加療の方針となった。また、手術による急性増悪リスク軽減のため術前よりピルフェニドンの内服を開始した。しかし、手術時に胸膜播種を疑う病変を認め、同病変の生検・胸水の採取のみで手術中止となった。手術時の検体から肺腺癌が検出され、右下葉肺腺癌 (pT2aN0M1c,



**Figure 1.** Swimmer plot of all cases. CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; Bev, bevacizumab; DTX, docetaxel; RAM, ramucirumab; PEM, pemetrexed; Nivo, nivolumab; VNR, vinorelbine; †, death; ★, acute exacerbation.

**Table 2.** Summary of Chemotherapy Regimens

		n = 7
Drug concentration for cycle 1 (n)	full/reduction	5/2
Reduction of drug concentration from cycle 2 (n)		0
Cycles of treatment	median (range)	5 (2-9)
Skipping of chemotherapy (n)		3
	anemia (grade 2)	1
	pneumothorax	1
	others	1
Use of G-CSF (n)		7
	primary prophylaxis	5
	secondary prophylaxis	2

G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

**Table 3.** Adverse Events

		n = 7
Hematological adverse events over grade 3 (n)		
Leukopenia		3
Neutropenia		3
Thrombocytopenia		1
Adverse events of special interest (n)		
Hypertension	Grade 1/2	1/1
Proteinuria	Grade 1	2
AE of ILD (n)		1
Treatment related death (n)		0

AE, acute exacerbation; ILD, interstitial lung disease.

stage IVB)と診断，呼吸器内科で化学療法を導入する方針となった。一次治療としてカルボプラチン+パクリタ

キセル+ベバシズマブが，二次治療としてエスワンを導入したがいずれも経過中にPDとなった。患者本人の希

望もあり、間質性肺炎増悪リスクを十分に説明したうえで三次治療としてドセタキセル+ラムシルマブを導入する方針とした。2サイクル目までは大きな有害事象なく経過していたが、3サイクル目投与目的に受診した際、咳嗽・労作時呼吸苦の増悪を認め、SpO<sub>2</sub>も87% (room air)と低下していた。胸部CTで既存の網状影に加えてびまん性にすりガラス影が新出しており (Figure 3)、間質性肺炎の増悪と判断した。KL-6もドセタキセル+ラムシルマブ投与開始前の903 U/mlから1635 U/mlまで増加していた。同日で化学療法は中止、プレドニゾン導入と在宅酸素療法導入が行われた。その後急性期は脱したが肺癌に関してはBSC (best supportive care)とした。

本症例の間質性肺炎は特発性肺線維症であり、画像分類はUIP patternに分類され、この存在は間質性肺炎合併肺癌における急性増悪率リスクとして報告されている。その相対ODDS比は6.98ともされているため、その影響があったことも否定はできない。<sup>15</sup>

また、特発性肺線維症以外の症例では急性増悪を起こさず十分な治療介入ができたことは、ラムシルマブの併用にも一因がある可能性がある。元々血管内皮増殖因子

(VEGF; vascular endothelial growth factor)は血管新生促進作用と血管透過性亢進作用からUIP patternを呈する間質性肺炎の急性増悪に関与するとされている。<sup>16</sup> UIP pattern以外の画像分類ではVEGFと急性増悪の関連は現時点では明らかではない。しかし、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR; vascular endothelial growth factor receptor)を含む分子を標的とした抗線維化薬ニテダニブにおいて、UIP pattern以外の進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD; progressive fibrosing interstitial lung disease)においても有効性が示されており、UIP pattern以外においてもVEGFが急性増悪に関与している可能性はある。<sup>17</sup> 病因の側面からみても、膠原病関連間質性肺炎においてVEGFの増減が起こっているとす報告はあるものの急性増悪との関連は不明である。<sup>18</sup>



Figure 3. Chest HRCT at acute exacerbation. HRCT, high-resolution computed tomography.

Table 4. Tumor Response

		n = 7
Best overall response (n)	PR/SD/PD	2/2/3
Response rate (%)		28.6
Disease control rate (%)		57.1

PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

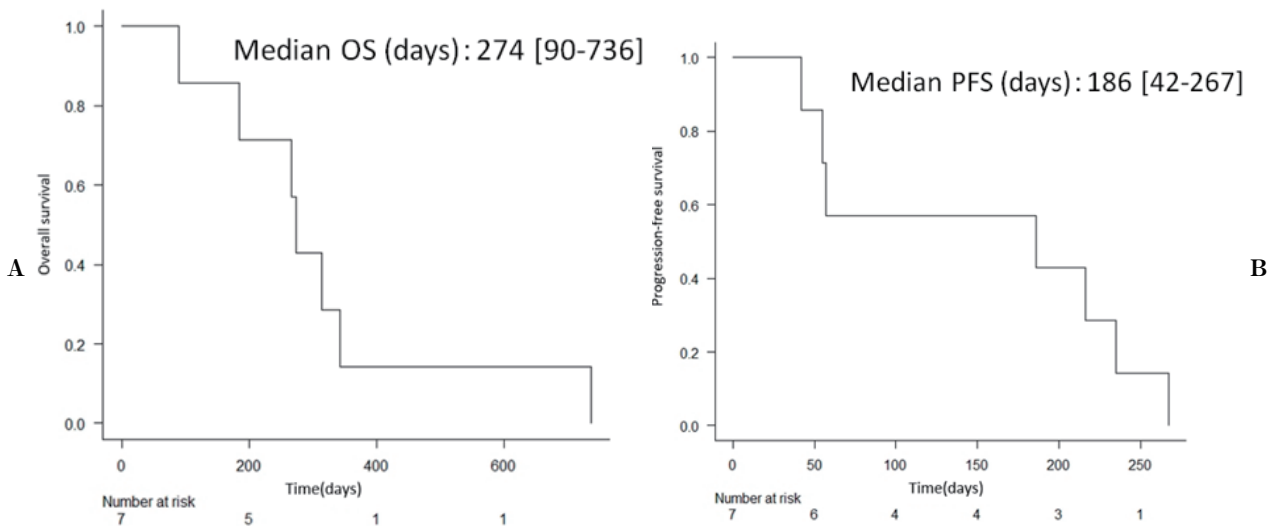


Figure 2. Results of a Kaplan-Meier analysis of (A) the OS and (B) PFS in the intent-to-treat population. OS, overall survival; PFS, progression-free survival.



また、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブが間質性肺炎合併肺癌の急性増悪率を低下させる可能性があるとの報告もあり、<sup>19</sup> 抗 VEGFR2 抗体であるラムシルマブにおいても同様の作用が惹起されている可能性がある。本報告においてその有効性は証明されなかったが、今後の症例集積・解析の際に検討されるべき項目の一つであると考える。

間質性肺炎増悪以外の grade 3 以上の重篤な有害事象は白血球減少・好中球減少・血小板減少のみであった。これは間質性肺炎非合併患者に対するドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法の臨床試験である REVEL 試験や JVCG 試験と比較しても特異的な有害事象ではなかった。<sup>20,21</sup>

OS 中央値は 274 日、PFS 中央値は 186 日であった。これらの値は前述の REVEL 試験 (OS: 10.5 ヶ月、PFS: 4.5 ヶ月) や JVCG 試験 (OS: 15.15 ヶ月、PFS: 5.22 ヶ月) と比較しても PFS は遜色ないものであった。<sup>20,21</sup> OS は前述試験よりも短い傾向がみられたが、これは間質性肺炎合併肺癌において後次治療の選択肢が乏しいことや間質性肺炎そのものの慢性進行による影響が可能性としては考えられる。

また、間質性肺炎に対して化学療法施行前から抗線維化薬の内服が行われている症例も複数あり、これらは化学療法中も継続投与されていた。ニンテダニブに関しては二次治療においてドセタキセルとの併用で PFS を延長したとする報告がある。<sup>22</sup> ピルフェニドンに関してはドセタキセルとの併用の報告はないものの、カルボプラチンベースの化学療法との併用で急性増悪発症率が改善した報告や、特発性肺線維症患者においてそもそも肺癌の発症率を低下させるとの報告もあり、いずれの薬剤も今回の治療経過に影響していた可能性は否定できない。<sup>23,24</sup>

既報から明らかになっていない領域も多いものの、本解析の結果からは、UIP pattern を有する症例を避けたうえで、ドセタキセル＋ラムシルマブの併用療法は間質性肺炎合併肺癌の二次治療以降において今後も継続的に症例を集積・検討していくべきレジメンの一つであると考えられ、今後の報告が待たれる。

## 結 語

ドセタキセルとラムシルマブの併用療法は間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者の二次治療以降において、今後もさらなる症例集積と検討を継続していくべきレジメンの一つであると考えられた。今後、県下の癌拠点病院にも協力を仰ぎ多施設での症例集積・解析を行うことを検討している。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Kenmotsu H, Yoh K, Mori K, Ono A, Baba T, Fujiwara Y, et al. Phase II study of nab-paclitaxel + carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung disease. *Cancer Sci*. 2019;110:3738-3745.
2. Wang Y, Miao L, Hu Y, Zhou Y. The efficacy and safety of first-line chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;10:1636.
3. Igawa S, Yokoba M, Takakura A, Hosotani S, Nakahara Y, Sato T, et al. Real-world evaluation of second line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring preexisting interstitial lung disease. *Invest New Drugs*. 2022;40:182-189.
4. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2022 年度版. 東京: 金原出版: 2022:235-239.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:e44-e68.
6. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:5-8.
7. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009;14:723-728.
8. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*. 1980;35:496-499.
9. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:773-779.
10. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1040-1047.
11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821-829.
12. Kenmotsu H, Naito T, Mori K, Ko R, Ono A, Wakuda K, et al. Effect of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75:521-526.
13. Watanabe N, Niho S, Kiritani K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, et al. Second-line docetaxel for patients with platinum-refractory advanced non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76:69-74.
14. Ozawa Y, Akahori D, Koda K, Abe T, Hasegawa H, Matsui T, et al. Distinctive impact of pre-existing interstitial lung disease on the risk of chemotherapy-related lung injury in patients with lung cancer. *Cancer Che-*

- mother Pharmacol.* 2016;77:1031-1038.
15. Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1242-1246.
  16. Ebina M. Pathognomonic remodeling of blood and lymphatic capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2017;55:2-9.
  17. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718-1727.
  18. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1269.
  19. Hamada S, Ichiyasu H, Ikeda T, Inaba M, Kashiwabara K, Sadamatsu T, et al. Protective effect of bevacizumab on chemotherapy-related acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2019;19:72.
  20. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384:665-673.
  21. Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, Yamada K, Takahashi T, Yamamoto N, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. *Lung Cancer.* 2016;99:186-193.
  22. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-155.
  23. Yamamoto Y, Yano Y, Kuge T, Okabe F, Ishijima M, Uenami T, et al. Safety and effectiveness of pirfenidone combined with carboplatin-based chemotherapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Thorac Cancer.* 2020;11:3317-3325.
  24. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig.* 2018;56:72-79.