

ORIGINAL ARTICLE

免疫関連有害事象逆引きマニュアルの有用性

野口哲男¹・中川雅登¹・高木順平¹・上林憲司¹・
奥野翔子²・三由 僚²・田久保康隆²

Effectiveness of a Reverse Manual for Immune-related Adverse Events

Tetsuo Noguchi¹; Masato Nakagawa¹; Jumpei Takagi¹; Kenshi Kambayashi¹;
Shoko Okuno²; Ryo Miyoshi²; Yasutaka Takubo²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Thoracic Surgery, Nagahama City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) may cause immune system overactivation and subsequent immune-related adverse events (irAEs). The standard irAE manual aids in the diagnosis by starting from the disease name, followed by an examination and, finally, treatment. We developed a reverse manual for irAEs to facilitate suspicion of a disease based on the symptoms. **Methods.** We selected eight important irAE symptoms (fever, nausea, disturbed consciousness, fatigue, dyspnea, abdominal pain, headache, and limb weakness). When a patient presents with one of these suspected symptoms, additional questions can be asked, leading to a suspected disease name. Thereafter, we can use the standard irAE manual. We prepared eight virtual symptoms and the corresponding correct disease names and validated the effectiveness of our reverse manual for irAEs among four medical interns who were asked to answer the disease name with and without using the reverse manual for irAEs. **Results.** Without the reverse manual, the correct answer rate was low (0-25%), and the time to answer was long (6-12 min). In contrast, the use of the reverse manual resulted in a high correct answer rate (75-100%) and short time to answer (2-3 min). **Conclusions.** Our reverse manual for irAEs may be a useful tool for identifying a suspected disease name in a short time.

(JLCC. 2021;61:17-23)

KEY WORDS — Immune checkpoint inhibitor (ICI), Immune-related adverse event (irAE), Reverse manual for irAE, Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Corresponding author: Tetsuo Noguchi.

Received July 28, 2020; accepted October 12, 2020.

要旨 — **目的.** 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による免疫システムの過剰活性化は、免疫関連有害事象 (irAE) を起こす。標準の irAE マニュアルは病名、検査、治療という流れである。我々は irAE の症状から病名を推定する irAE 逆引きマニュアルを作成した。**方法.** irAE の重要度の高い症状を 8 つ選択した (発熱、吐き気、意識レベル低下、倦怠感、呼吸困難、腹痛、頭痛、手足の脱力)。当該症状があれば追加質問して疑わしい病名を推定する。それ以後は標準の irAE マニュアルを使用することができる。8 つの仮想症状、正解病名を準備して、4 名の研修医で irAE 逆引きマニュアルの有用性を検証

した。彼らに irAE 逆引きマニュアルありとなしで仮想症状に追加質問して病名を答えるように求めた。**結果.** irAE 逆引きマニュアルなしの場合、4 名とも正答率は低く (0~25%)、解答までの時間は長かった (6~12 分)。一方 irAE 逆引きマニュアルありの場合、4 名とも正答率は高く (75~100%)、解答までの時間は短かった (2~3 分)。**結論.** irAE 逆引きマニュアルは irAE 病名を短時間で推定するのに有用なツールである。

索引用語 — 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)、免疫関連有害事象 (irAE)、irAE 逆引きマニュアル、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

はじめに

多くのがん腫において免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 使用が急速に増加しており、免疫が強くなりすぎることによって生じる免疫関連有害事象 (irAE) への対応が急務¹となっている。irAE の中でも、特に内分泌系、神経系の有害事象は既存の抗がん薬では問題にならなかったことが多く、呼吸器科医師も対応に苦慮している現状である。

また、ICI 使用中の患者が時間外、救急外来に来院際には対応医師が irAE に精通しているべきである^{2,3}が、実際には研修医が診療する場合もある。

このような状況下で我々は irAE 症状から病名を「逆引き」し、その後標準のマニュアルにつなげることで irAE 対策の一助にすべく、irAE 逆引きマニュアルを作成したので報告する。

方法

2018年1月にキイトルーダ[®]適正使用ガイド第7版⁴に記載されている irAE 病名、症状を1つのテキストファイルにまとめた。irAE 逆引きマニュアルにおける症状の選択においては、鑑別に苦慮する症状で頻度が高いものあるいは重大な有害事象の可能性のあるものを考慮した。頻度の高い (10% 以上) 症状として吐き気、倦怠感の2つを、重大な有害事象の可能性のある症状として発熱、呼吸困難、腹痛、頭痛、意識レベル低下、手足の脱力を採用した。下痢やそう痒症・発疹も 10% 以上の頻度であるが、それぞれ大腸炎、皮膚障害が容易に想起できるため除外した。以上より、発熱、吐き気、意識レベ

ル低下、倦怠感、呼吸困難、腹痛、頭痛、手足の脱力の、8つをターゲット症状とした。ターゲット症状が記載されている病名を上記のテキストファイルでそれぞれ検索してリストアップし、さらにその病名診断に有用と思われる追加症状を併記した。

適正使用ガイドの改訂とともにバージョンアップを重ね、また近年新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の蔓延状況を踏まえ、COVID-19 の鑑別もそれぞれの症状の冒頭に掲載した (ver 3.0) (Table 1~8)。

例として Table 1 の発熱の場合を説明する。医師は発熱で受診した ICI 使用患者に対して、咳、味覚障害、嗅覚障害、倦怠感などの問診を追加し、COVID-19 の可能性の否定を試みる。次いで「呼吸困難、空咳などがあれば間質性肺疾患の疑い」、「咳、痰、倦怠感、体重減少、寝汗などがあれば結核の疑い」…と、順番に発熱を呈する irAE 病名の問診を行い、疑わしい irAE を推測する。

irAE 逆引きマニュアルが有用かどうかを、ICI の使用経験がなく、irAE も未経験の1年目の当院前期研修医4名で検証した。irAE 逆引きマニュアルの8つの症状と仮定の正解病名を用意した (Table 9)。8つの irAE 症状をシナリオ A から H とし、研修医 No. 1, No. 3 はシナリオ A から D で irAE 逆引きマニュアルを使用し、シナリオ E から H では irAE 逆引きマニュアルを使用しないで解答してもらった。研修医 No. 2, No. 4 は逆のパターンでシナリオ A から D は irAE 逆引きマニュアルなしで、シナリオ E から H は irAE 逆引きマニュアルありで解答してもらった。なお、irAE 逆引きマニュアルなしの場合でも、標準のマニュアル、専門書の使用あるいはインター

Table 1. irAE Symptoms (Fever) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Cough, dysgeusia, dysosmia, fatigue, diarrhea, abdominal pain, nausea, headache, disturbed consciousness, dyspnea	COVID-19
Dyspnea, dry cough	Interstitial lung disease
Cough, sputum, fatigue, body weight loss, night sweat	Tuberculosis
Headache, nausea, disturbed consciousness, stiff neck, convulsion	Encephalitis/meningitis
Fatigue, jaundice, nausea, pruritis, loss of appetite	Liver dysfunction/sclerosing cholangitis
Disturbed consciousness, low blood pressure, mental disturbance, weakness, digestive symptom, fatigue, appetite loss, pigmentation	Adrenal disorder
Edema, side pain, oliguria, dyspnea, nausea, diarrhea, body weight loss	Renal disorder
Back pain, nausea, jaundice, abdominal pain	Pancreatitis
Thirst, polydipsia, pollakiuria, fatigue, nausea, abdominal pain, disturbed consciousness	Type 1 diabetes
Myalgia, weakness, hazel urine	Myositis/rhabdomyolysis
Headache, dyspnea, digestive symptom, chest pain, cough, fatigue	Myocarditis
Blister, stomatitis, bloodshot, erosion	Skin disturbance
Fatigue, convulsion, petechiae, abdominal swelling, diarrhea, facial edema	Hemophagocytic syndrome
Chills, sore throat	Agranulocytosis

irAE, immune-related adverse event; COVID-19, coronavirus disease 2019.

Table 2. irAE Symptoms (Nausea) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Fever, cough, dysgeusia, dysosmia, fatigue, diarrhea, abdominal pain, headache, disturbed consciousness, dyspnea	COVID-19
Diarrhea, melena, abdominal pain	Colitis
Jaundice, fatigue, fever, pruritis, loss of appetite	Liver dysfunction/sclerosing cholangitis
Disturbed consciousness, low blood pressure, mental disturbance, fever, digestive symptom, fatigue, loss of appetite, weakness, pigmentation	Adrenal disorder
Edema, side pain, oliguria, dyspnea, fever, diarrhea, body weight loss	Renal disorder
Back pain, fever, jaundice, abdominal pain	Pancreatitis
Headache, fever, disturbed consciousness, stiff neck, convulsion	Encephalitis/meningitis
Thirst, polydipsia, pollakiuria, fever, fatigue, abdominal pain, disturbed consciousness	Type 1 diabetes
Headache, dyspnea, digestive symptom, fever, cough, chest pain, fatigue	Myocarditis

Table 3. irAE Symptoms (Disturbed Consciousness) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Fever, cough, dysgeusia, dysosmia, fatigue, abdominal pain, nausea, diarrhea, headache, dyspnea	COVID-19
Headache, nausea, stiff neck, fever, convulsion	Encephalitis/meningitis
Low blood pressure, mental disturbance, loss of appetite, weakness, digestive symptom, fever, fatigue, pigmentation	Adrenal disorder
Thirst, polydipsia, pollakiuria, fever, fatigue, nausea, abdominal pain	Type 1 diabetes

Table 4. irAE Symptoms (Fatigue) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Fever, cough, dysgeusia, dysosmia, diarrhea, abdominal pain, nausea, headache, disturbed consciousness, dyspnea	COVID-19
Nausea, jaundice, fever, pruritis, loss of appetite	Liver dysfunction/sclerosing cholangitis
Low blood pressure, mental disturbance, disturbed consciousness, loss of appetite, digestive symptom, weakness, fever, pigmentation	Adrenal disorder
Polydipsia, difficult to see, thirst, headache, lactation, pollakiuria	Pituitarism
Palpebral edema, dry skin, body weight gain, cold-natured, weakness, constipation, bradycardia	Hypothyroidism
Thirst, polydipsia, pollakiuria, fever, nausea, abdominal pain, disturbed consciousness	Type 1 diabetes
Headache, dyspnea, digestive symptom, fever, cough, chest pain	Myocarditis
Blister, stomatitis, bloodshot, fever, erosion	Skin disturbance
Dizziness, palpitation, dyspnea, headache, pale, mild jaundice	Hemolytic anemia
Dizziness, palpitation, dyspnea, headache, pale	Pure red cell aplasia
Fever, convulsion, petechiae, abdominal swelling, diarrhea, facial edema	Hemophagocytic syndrome
Cough, sputum, fever, body weight loss, night sweat	Tuberculosis

ネット検索を許可した。

がん治療認定医の資格をもつ臨床経験 25 年以上の呼吸器内科専門医 1 名が、すべてのシナリオの模擬患者を担当した。研修医は模擬患者に追加問診し、模擬患者は最初の症状以外は自分からは申告せず、質問に対してイエス、ノーと返答した。たとえばシナリオ A（発熱）の

場合、浮腫はありますか？、側腹痛は？、乏尿は？、呼吸困難は？、吐き気は？、下痢は？、体重減少は？と問診していき、模擬患者は質問されたことにイエス、ノーで回答した。この場合、症状があてはまる項目が多いのは腎障害ということになる (Table 1)。正解病名に到達するかどうかについて、また病名解答までの時間を計測し

Table 5. irAE Symptoms (Dyspnea) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Fever, cough, dysgeusia, dysosmia, fatigue, diarrhea, abdominal pain, nausea, headache, disturbed consciousness	COVID-19
Dry cough, fever	Interstitial lung disease
Weakness, numbness, dysphagia, ocular motility disorder	Neuropathy (Guillain-Barré syndrome, etc.)
Ptosis, facial muscle disorder, muscle weakness, cannot speak clearly	Myasthenia gravis
Fever, headache, digestive symptom, cough, chest pain, fatigue	Myocarditis
Edema, side pain, oliguria, fever, nausea, diarrhea, body weight loss	Renal disorder
Dizziness, palpitation, fatigue, headache, pale, mild jaundice	Hemolytic anemia
Dizziness, palpitation, fatigue, headache, pale	Pure red cell aplasia

Table 6. irAE Symptoms (Abdominal Pain) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Fever, cough, dysgeusia, dysosmia, fatigue, diarrhea, nausea, headache, disturbed consciousness, dyspnea	COVID-19
Diarrhea, melena, nausea, vomiting	Colitis
Back pain, fever, jaundice, nausea	Pancreatitis
Edema, oliguria, nausea, fever, diarrhea, dyspnea, body weight loss	Renal disorder
Low blood pressure, mental disturbance, disturbed consciousness, weakness, digestive symptom, fever, fatigue, loss of appetite, pigmentation	Adrenal disorder
Thirst, polydipsia, pollakiuria, fever, fatigue, nausea, disturbed consciousness	Type 1 diabetes

Table 7. irAE Symptoms (Headache) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Fever, cough, dysgeusia, dysosmia, fatigue, diarrhea, abdominal pain, nausea, disturbed consciousness, dyspnea	COVID-19
Polydipsia, difficult to see, thirst, lactation, pollakiuria, fatigue	Pituitarism
Fever, nausea, disturbed consciousness, stiff neck, convulsion	Encephalitis/meningitis
Fever, dyspnea, digestive symptom, chest pain, cough, fatigue	Myocarditis
Dizziness, dyspnea, palpitation, fatigue, pale, mild jaundice	Hemolytic anemia
Dizziness, dyspnea, palpitation, fatigue, pale	Pure red cell aplasia

Table 8. irAE Symptoms (Limb Weakness) and Suspected Diseases

Ask additional questions regarding the following patient symptoms:	
Other symptoms	Suspected disease
Dysphagia, numbness, ocular motility disorder, dyspnea	Neuropathy (Guillain-Barré syndrome, etc.)
Ptosis, facial muscle disorder, dyspnea, cannot speak clearly	Myasthenia gravis
Myalgia, fever, hazel urine	Myositis/rhabdomyolysis
Low blood pressure, mental disturbance, disturbed consciousness, fever, digestive symptom, fatigue, loss of appetite, pigmentation	Adrenal disorder
Palpebral edema, dry skin, body weight gain, fatigue, constipation, bradycardia, cold-natured	Hypothyroidism

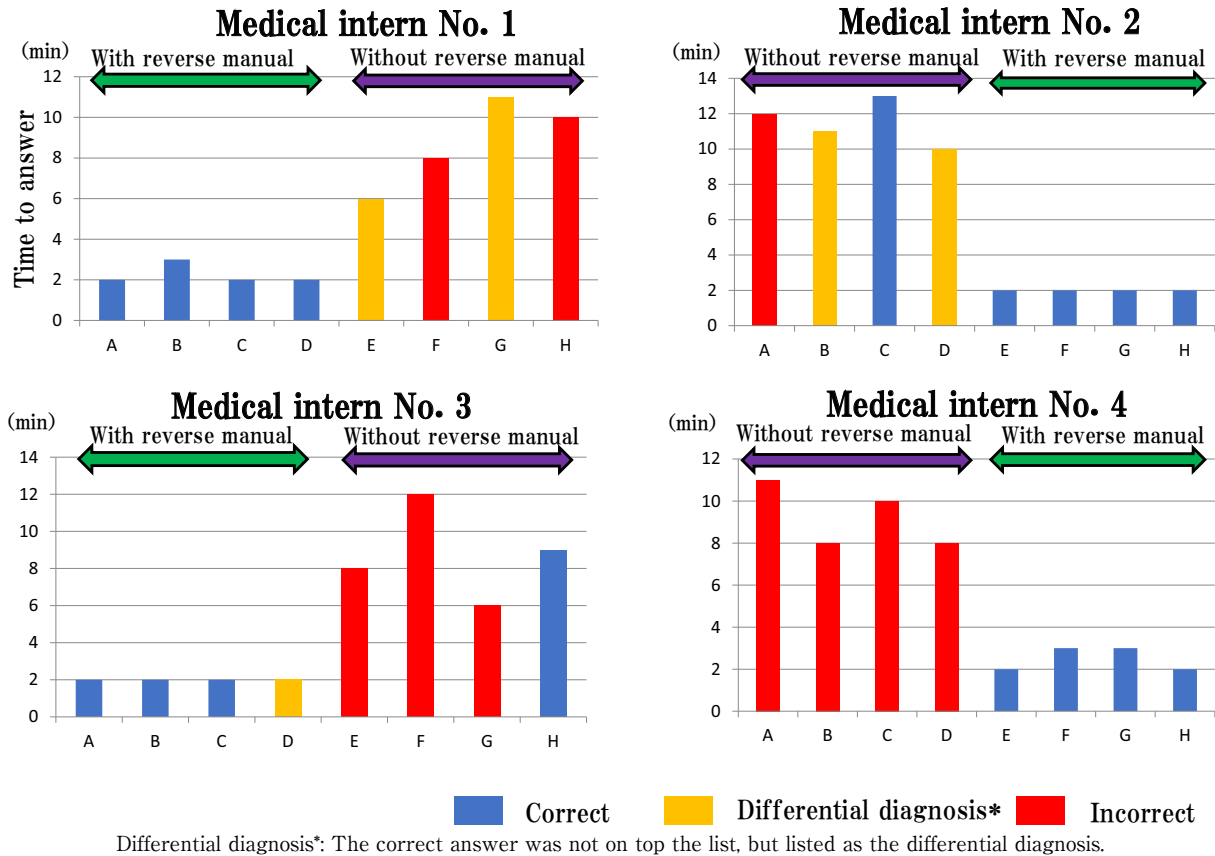


Figure 1. Medical intern responses, with or without the use of the irAE reverse manual.

て評価した。正解病名の時は青色，不正解の時は赤色，正解ではないが鑑別診断に上がった時は黄色で表示した (Figure 1)。

irAE 逆引きマニュアルは通常診療の範囲を逸脱するものではないため，治験審査委員会 (IRB) の承認は不要と判断された。

結果

仮想症例 (Table 9) での検討において，いずれの研修医も irAE 逆引きマニュアルなしの場合，正解の病名に到達する率は低く (0~25%)，また解答までの時間も長かった (6~12 分) (Figure 1)。

一方，irAE 逆引きマニュアルを使用した場合，多くが正解病名に到達し (75~100%)，また解答までの時間も短かった (2~3 分) (Figure 1)。

考察

抗 programmed cell death 1 (PD-1) 抗体や抗 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 抗体，あるいは抗 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) 抗体は，がん免疫細胞のブレーキを外すことで抗がん作用を発揮す

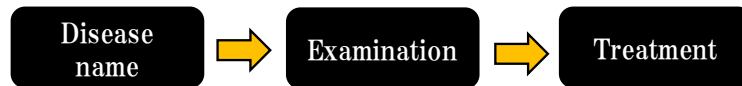
Table 9. Virtual Scenarios for Medical Interns

Scenario	Symptom	Disease name
A	Fever	Renal disorder
B	Nausea	Myocarditis
C	Disturbed consciousness	Adrenal disorder
D	Fatigue	Pure red cell aplasia
E	Dyspnea	Myasthenia gravis
F	Abdominal pain	Type 1 diabetes
G	Headache	Pituitarism
H	Limb weakness	Myositis

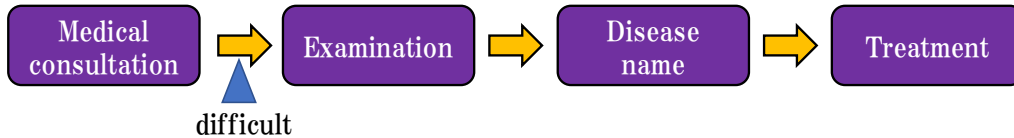
る。肺がん領域では 2015 年にニボルマブが切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんの二次治療薬として本邦で承認された。^{5,6} ついで 2016 年にペムプロリズマブが PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺がんの一次治療薬として，⁷ さらに 2018 年にアテゾリズマブが切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんの二次治療薬として承認された。⁸ 化学放射線療法後の III 期非小細胞肺がんに対しても，2018 年にデュルバルマブが承認された。⁹

最近では ICI に化学療法を併用した臨床試験も行われ

(A) Standard Manual



(B) Doctor Actions



(C) Reverse Manual

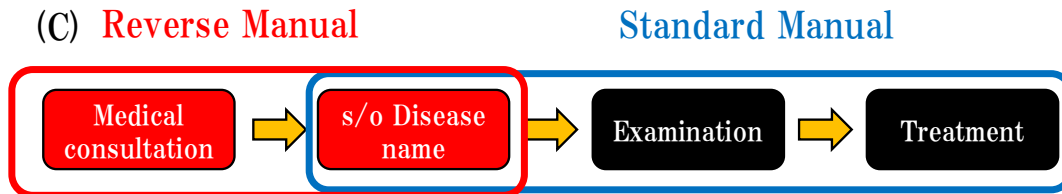


Figure 2. Differences between the standard and reverse manuals.

ており、ベムプロリズマブやアテゾリズマブが追加承認されている。¹⁰⁻¹² 進展型小細胞肺癌についてもアテゾリズマブが化学療法との併用で承認されている。¹³ このように、肺癌の化学療法においてICIは使用頻度が年々増加しているのが現状である。また、肺癌以外のさまざまながん腫においてもICIの適応取得が続々と行われている。

一方、ICIはこれまでの殺細胞性抗がん薬による化学療法に慣れてきた呼吸器科医、腫瘍内科医師に「有害事象の対処に対する不安」を起こさせた。irAEによるICIの治療中断は全生存期間（OS）の低下につながるため、より早期のirAE発見が重要である。¹⁴

各メーカー作成の標準のirAEマニュアルは非常に詳細に記載されているが、記載順序が「病名」→「症状」→「治療」のことが多い（Figure 2A）。一方、実際の医師の診察の流れは「問診」→「検査」→「(疑い)病名」→「治療」となるが、問診から検査をオーダーするには病名を推定していなければならない（Figure 2B）。

フランスからの報告によると、全がん腫を対象とした調査でICI治療中の患者が救急外来を受診する割合は34%で、うち救急医がirAEの可能性を想定していたのは17.3%にすぎなかった。³ ICI治療中であること、irAEの可能性を認識しておく必要があるが、実際の救急外来では対応する医師は必ずしも専門医とは限らないし、研修医が診療する可能性もある。その意味で「手軽に利用できるわかりやすいirAEマニュアル」の使用は有用である。irAE逆引きマニュアルは医師の思考パターンに

沿った順序で記載されており、病名を短時間で推定することが可能である。irAE逆引きマニュアルで病名を推定できれば、それ以降は標準のマニュアルに沿って検査、治療につなげることができ短時間でirAEに対処可能である（Figure 2C）。

今回の研修医での検討で、irAE逆引きマニュアルがない場合でも研修医はインターネットや本などで症状から病名を調べていいことにしていた。にもかかわらず、irAE逆引きマニュアルを使用した方が短時間で正解病名に到達することができたのは「簡便性」につきると考える。特に救急外来や時間外診療では、irAEに習熟していない研修医も含めた非専門医がirAE症状を呈する患者に最初に問診することになる。このような診療状況では時間をとって調べたりする余裕がないことも多いため、「irAE診断のはじめの一步」としてirAE逆引きマニュアルを使用し、疑い病名をあげてひきつづき標準のirAEマニュアルに沿って検査、治療に入って行くのが最も効率的と考えられる。

irAE逆引きマニュアルの限界としては、irAE症状で受診した患者がirAE逆引きマニュアル記載の症状を必ずしもすべて呈するわけではないことである。場合によっては症状を呈さない可能性もあり、診察、血液検査、画像検査も併用して総合的に診断していく必要がある。例として70歳代男性を報告する。IV期肺扁平上皮がんドライバ遺伝子変異陰性、TPS 100%。4th lineでニボルマブ投与4クール後にグレード2の下痢を主訴に、201X年5月救急外来受診。irAEによる大腸炎と考えら

れたが、同時に倦怠感も訴えた。irAE 逆引きマニュアルを使用したところ吐き気、食欲不振もあり、副腎障害が疑われた (Table 4)。その後は標準の irAE マニュアルを参考に検査を行った。続発性副腎不全と診断し、ステロイド投与で軽快した。このように、irAE 逆引きマニュアルはそれ単体で irAE 対策が完結するものではない。また、irAE 逆引きマニュアルで疑った病名が正しくない可能性もある。しかし何も診断手段がない状況よりは「はじめの一步」として irAE 逆引きマニュアルを使用できるという状況の方が、特に時間外診療の場での安心感につながるかと確信している。当院では、救急外来や外来化学療法室に irAE 逆引きマニュアルと標準の irAE マニュアルを常備している。irAE 逆引きマニュアルの病名の横には標準の irAE マニュアルの対応ページも記載している。がんになじみの薄い医師でもとりあえず irAE 逆引きマニュアルを参考に irAE 病名を推定して、その後は標準の irAE マニュアルを参考に検査をオーダーし、専門科にコンサルトするという連携システムを構築している。

なお、COVID-19 は irAE とは直接関係がないものの、irAE 逆引きマニュアルの 8 つの症状のうち 7 つが COVID-19 の症状と重なっている。COVID-19 が世界中に蔓延している状況で、ICI 使用患者が irAE 症状を訴えて受診した場合にもまずは COVID-19 の除外が必要と考えられ、irAE 逆引きマニュアル ver 3.0 では COVID-19 の症状を参考までに掲載している (Table 1~7)。

結 語

irAE 逆引きマニュアルは、ICI 診療に不慣れな医師でも irAE を症状から推定するのに有用である。標準の irAE マニュアルと合わせて活用することで、irAE の早期発見につながる事が期待される。

なお、irAE 逆引きマニュアルの内容は下記 URL からダウンロード可能である。

<https://bit.ly/2Fy4JYE>

本論文内容に関連する著者の利益相反：野口哲男 [日当・講演料] ブリストル・マイヤーズ スクイブ

REFERENCES

1. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 2016;2:1346-1353.
2. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 2018;55:489-502.
3. Peyrony O, Tieghem Y, Franchitti J, Ellouze S, Morra I, Madelaine-Chambrin I, et al. Immune checkpoint blockade toxicity among patients with cancer presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2019;36:306-309.
4. MSD. キイトルーダ適正使用ガイド第 7 版. 2017.
5. 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.
6. 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.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
8. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. OAK Study Group. 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.
9. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:1919-1929.
10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-2051.
12. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. IMPower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
13. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. IMPower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229.
14. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Fiorino L, Brooks E, Poonja Z, et al. Efficacy of Nivolumab and Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Needing Treatment Interruption Because of Adverse Events: A Retrospective Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2019;20:e97-e106.