

## INVITED REVIEW ARTICLE

## III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の変遷と新しい時代

村上修司<sup>1</sup>

## Current Progress and a New Era in Chemoradiotherapy for Stage III NSCLC

Shuji Murakami<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — To achieve higher simultaneous local and distant control in the treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), clinical trials consisting of multimodality treatment including surgery, radiotherapy, and chemotherapy have been undertaken. As the standard treatment of concurrent chemoradiotherapy has a 5-year survival rate of 20% and relapse at distant sites remains high, a more effective systemic therapy is highly desirable. The development of molecular target therapy has improved the management of advanced NSCLC, but it has not affected the treatment strategy for stage III NSCLC. Immune checkpoint inhibitors (ICI) have shown durable responses in patients with advanced NSCLC and they have recently emerged as a promising new curative strategy for stage III NSCLC. A recent clinical trial found that consolidation treatment of ICI after chemoradiotherapy prolonged both the progression-free survival and overall survival for stage III NSCLC, which is a remarkable achievement in the treatment of these patients. This article presents the current progress in chemoradiotherapy for stage III NSCLC and the results of clinical trials of ICI after chemoradiotherapy, which has become a new therapeutic option for stage III NSCLC.

(JLCC. 2019;59:117-122)

**KEY WORDS** — Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), Chemoradiotherapy, Immune checkpoint inhibitor

Corresponding author: Shuji Murakami.

**要旨** — 切除不能 III 期非小細胞肺癌は、局所制御および転移の抑制の観点から複数の治療（手術、放射線、化学療法）を組み合わせる集学的治療が行われてきた。同時化学放射線療法による III 期非小細胞肺癌の 5 年生存率は 20% 程であり、一定の割合で根治を目指せる一方で、遠隔転移再発は少なからず存在し、全身治療である化学療法の強化は重要な課題であった。ドライバー遺伝子の発見と分子標的薬の開発は、進行非小細胞肺癌の治療体系に大きな変化をもたらしたものの、III 期非小細胞肺癌ではいまだその意義は不明確なままである。一方で、近年免疫チェックポイント阻害剤が、進行非小細胞肺癌の一部の患者に長期奏効をもたらしていることは、根治

を目指す III 期非小細胞肺癌の治療にも大きな期待となっている。III 期非小細胞肺癌に対して行われた臨床試験において、同時化学放射線療法後の地固め療法としての免疫チェックポイント阻害剤の使用が、無増悪生存期間、全生存期間を延長したことは、III 期非小細胞肺癌の治療体系を前進させる結果となった。本稿では、III 期非小細胞肺癌に対するこれまでの治療開発の変遷と、近年報告された免疫チェックポイント阻害剤による地固め療法の結果について概論したい。

**索引用語** — III 期非小細胞肺癌, 化学放射線療法, 免疫チェックポイント阻害剤

## 背景

肺癌の TNM 分類による病期分類は、切除可能である

か否かや、根治性などを重視した分類となっている。癌細胞は、増殖死滅機構と細胞運動機構が正常から逸脱しており、進行の過程において周囲組織への「浸潤」およ

<sup>1</sup>国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院呼吸器内科。

論文責任者：村上修司。

び「転移」が特徴と言える。肺癌は進行の過程において、増大した腫瘍が胸腔外の近接組織へ浸潤し、また原発巣から離脱した癌細胞がリンパ管や血管などの内皮細胞層を通過して、近隣のリンパ節や標的臓器へ到達し転移巣を形成する。III期肺癌は、I・II期の胸腔内に限局(原発巣が7cm未満)した病状と、IV期の遠隔転移を有する病状の間にある病態と言える。主に原発巣から近接する縦隔や重要臓器に直接進展(T3/T4)を伴う、もしくは縦隔リンパ節への転移(N2/N3)を伴う病状であり、幅広い患者群である。国内で新規に非小細胞肺癌(NSCLC)と診断された患者における臨床的III期の割合は、20~30%を占めている。この病期は、一定の割合で根治が望める患者群であることから、その根治率を向上させるべく、これまでも様々な取り組みが行われてきた。その治療戦略は、病態の特徴から局所および転移の抑制の観点から複数の治療(手術、放射線、化学療法)を組み合わせる集学的治療がなされることが多いことから、呼吸器内科医、呼吸器外科医、放射線治療医を含めたチームでの治療方針の決定が重要とされている。本稿では、縦隔リンパ節転移(N2/N3)を有し、切除不能な臨床的III期NSCLCに対する化学放射線療法の変遷と現状について解説する。

### 切除不能III期非小細胞肺癌の診断

切除不能III期NSCLCに対する標準治療は化学放射線療法であるが、切除不能についての定義は明確になっていない。外科的に切除可能と判断されたIII期NSCLCに対して、20世紀前半に外科手術がなされた頃の報告では一定の成果が報告されているが、<sup>1</sup> 切除可能N2-III期NSCLCの手術単独による5年生存率は10%程であり、<sup>2</sup> 現在では手術単独がなされることはない。この結果は、治療前の画像診断において一定の範囲内に限局していると判断されたIII期NSCLCの多くの患者が、実際には顕微鏡的転移巣を切除部位以外に有していることを示唆していると言える。そのため、切除可能であることを判断するには正確な病期診断と、単に技術的に切除可能というだけでなく、切除することにより予後に改善が得られる対象であるかの判断が必要になる。病期診断時のリンパ節転移の診断は、胸部CT、FDG-PETによる画像診断が広く行われているが、近年、超音波気管支ガイド下針生検(EBUS-TBNA)が普及したことで、より正確なN2の診断が可能になったと考えられる。しかしながら、一部の症例では病期診断後に病状が急速に進行することもあり、画像診断から治療介入時点までの期間が4週以上では一定の割合で病状の進行やstageの変化が見られることが報告されている。<sup>3</sup> このことから、治療前の病期診断から治療開始までのタイムラグについても注意が必要

である。切除されたIII期NSCLCの中には、術前検査ではN0/1と判断されながら術後病理でN2と判断された臨床的occult N2症例や、single-station N2症例では外科切除により予後改善に寄与する症例が存在する可能性はあるものの、切除可能N2の臨床的定義は難しく、各ガイドラインにおいても明確な記載はされていない。<sup>4</sup> 今後も、より正確な術前検査を行った上で、治療前診断がsingle-station N2で片肺全摘術を回避でき、完全切除可能な一部の症例において、手術を加えることによる生存の延長が評価されることが必要である。

### 切除不能III期非小細胞肺癌に対する治療の変遷

III期NSCLCに対する放射線の歴史は、1960年代に無治療に対して放射線療法が1年生存割合の改善を示したことからは始まる。<sup>5</sup> 1970年代には、至適線量を決定するための比較試験(Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 7301)が行われ、局所再発の頻度が少ないことから、現在の肺癌における標準線量である60 Gyが至適線量となった。<sup>6</sup> しかしながら、遠隔転移再発の発症率は75~80%と高く、III期肺癌に対する治療には局所制御だけでなく、遠隔転移の制御も必要であることが示唆された。その後、局所療法である放射線治療と全身治療である化学療法を組み合わせることによる安全性と効果を評価する臨床試験が複数なされることとなる。

#### 逐次化学放射線療法

1980年代後半に、それまでの標準治療であった放射線療法単独と化学療法後に放射線療法を行う逐次放射線療法を比較する2つの第III相試験(Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433試験,<sup>7</sup> RTOG8808/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588試験<sup>8</sup>)が行われた。これらの試験では、全身状態が良好の患者に対する逐次放射線療法が放射線単独に比べ生存期間の延長を認めた。その後に行われたメタアナリシスでも、放射線単独に比べ逐次放射線療法での生存の延長が認められたが、その効果はシスプラチン(CDDP)併用レジメンに限られるものであった。<sup>9</sup> 一方で、化学療法逐次併用群において遠隔転移の頻度が有意に減少しているものの、局所コントロールの割合には差が認められないことは、逐次併用による局所制御に対する相乗効果はないことが推測された。<sup>10</sup>

#### 同時化学放射線療法

1990年代に入り、化学療法の併用のタイミングについての検討が行われた。同時併用することにより、遠隔転移の減少だけでなく、局所コントロールの改善されることが期待され、逐次化学放射線療法に対する同時化学放射線療法の優越性を検証する第III相試験が日米の2つのグループで実施された。国内ではCDDP+ビンデシン

+マイトマイシン (MVP) 療法を使用し,<sup>11</sup> また、米国の RTOG9410 試験<sup>12</sup>では CDDP+ビンブラスチン療法を使用して、逐次放射線療法と同時放射線併用療法が比較され、いずれの試験でも同時化学放射線療法の有効性が証明された。また、5年生存率に同時化学放射線療法で改善が示されたことは、切除不能 III 期肺癌に対して根治が期待できることが示された一方で、CDDP+第2世代抗癌剤による5年生存率は15%程度であり満足できるものではなかった。

2000年代には、当時進行期 NSCLC において、第2世代抗癌剤に対する優位性が示されつつあった第3世代抗癌剤を用いた同時化学放射線療法が、多くの臨床試験で検討されることとなる。日本では、放射線と同時併用するレジメンとして、MVP療法と第3世代抗癌剤を比較する2つの第III相試験 (WJTOG0105試験,<sup>13</sup> OLCSG0007試験<sup>14</sup>)が行われている。WJTOG0105試験は、試験治療レジメンにカルボプラチン (CBDCA)+パクリタキセル (PTX)、CBDCA+イリノテカン (CPT) を採用し、MVP療法に対する全生存期間 (OS) の非劣勢を検証する試験で設定された。非劣勢は証明できなかったものの、CBDCA+PTX療法の生存曲線はMVP療法とほぼ同等であり、かつ毒性と汎用性から標準治療レジメンの1つと見なされている。一方、OLCSG0007試験は、試験治療レジメンとしてCDDP+ドセタキセル (DTX) を採用し、MVP療法に対する2年生存率の優越性を検証する試験である。OSでは優越性が証明できなかったものの、主要評価項目である2年生存率の優越性は証明され、CDDP+DTX療法は標準治療レジメンの1つとなっている。これらの試験の結果から、III期 NSCLC に対する同時化学放射線療法において第3世代抗癌剤の導入が進んだ一方で、治療成績については5年生存率で20%程であり、大きな進歩は見られなかった。

近年、組織型により効果と安全性が異なる薬剤が出てきたことで、IV期 NSCLC は組織型別治療が進んだ。進行非扁平上皮 NSCLC に対して無増悪生存期間 (PFS)、OSを延長したレジメンの1つがCDDP+ペメトレキセド (PEM) である。このような背景からIII期 NSCLC を対象に、放射線治療と併用するレジメンとして、CDDP+エトポシド (ETP) 療法に対して、CDDP+PEMの優越性を検証するべく行われた第III相試験 (PROCLAIM試験<sup>15</sup>) が実施された。残念ながら、主要評価項目であるOSの延長が示されず、III期 NSCLC における組織型別治療選択については否定された形となった。

#### 照射線量の検討

化学放射線療法における照射方法は、これまでの臨床試験において多く用いられてきた1回2Gyで週5回、計30回、総線量60Gyが標準的に行われている。III期

NSCLC に対する標準的療法である化学放射線療法による局所再発率は17~34%程であり、局所制御は依然重要な課題である。局所制御を向上させることによるIII期 NSCLC の治療成績の向上を目的として、高線量74Gyと標準線量60Gyを比較した第III相試験 (RTOG0617) が行われた。<sup>16</sup> この試験の中間解析は、予想に反し高線量74Gyは標準線量60Gyよりも局所再発リスクが高く (34% vs 25%)、OSも有意に短い結果となり、試験は早期中止となっている。毒性面では、治療関連死が高線量群で多いことや、重篤な食道炎が高線量群に多いことが報告されており、標準線量の放射線治療の方が、耐容線量として好ましいことを示している。これらのことから、74Gy高線量の放射線照射は推奨されていない。一方で、標準線量群の5年生存率が32%であることは、以前に比べて成績が向上してきたことが示唆される。

#### 細胞障害性抗癌剤による地固め療法

OLCSG0007試験で行われたCDDP+DTX療法以外のレジメンでは、同時化学放射線療法終了後も同じレジメンによる2サイクルの地固め療法の追加が行われることが一般的である。地固め療法の意義を検証した試験は少ないが、GILT-A試験ではIII期 NSCLC に対する経口ビノレルビン (VNR)+CDDPによる同時化学放射線療法後に地固め療法としての2サイクルの経口VNR+CDDPと経過観察が比較された。<sup>17</sup> この第III相試験は、主要評価項目であるPFSとOSの延長効果は得られなかった。また、過去に報告されたプール解析では地固め化学療法による生存期間での有意な差はないことが示されている。<sup>18</sup> 直接比較試験が少ないことから、III期 NSCLC に対する化学放射線療法後の地固め化学療法の有用性には議論がある。一方、同時化学放射線療法後に異なる細胞障害性抗癌剤による地固め療法を行うことを検証する試験も行われた。放射線同時併用CDDP+ETP療法後にDTX地固め療法とBSC単独を比較するHoo-sier Oncology Group (HOG) LUN 01-24試験が行われている。<sup>19</sup> この第III相試験は、予定されていた中間解析において、DTX地固め療法による生存期間の延長は示されず、異なる細胞障害性抗癌剤による地固め療法は否定される形となった。

#### 分子標的薬の追加

細胞障害性抗癌剤だけではなく、上皮増殖因子受容体 (EGFR) に対する分子標的薬もIII期 NSCLC に対する全身治療の強化として導入が検討されている。RTOG 0617試験ではCBDCA+PTX療法に抗EGFR抗体であるセツキシマブの追加効果が検証され、<sup>16</sup> また、CALBG 30407ではCBDCA+PEM療法に対してセツキシマブの追加効果が検証されたが、<sup>20</sup> いずれの試験もOSの延長効果を示すことはできなかった。また、DTX地固め療

法後に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブ維持療法とプラセボを比較した SWOG0023 試験では、予定されていなかった早期中間解析においてゲフィチニブ維持療法群がプラセボと比較して OS を改善する可能性がないことが示唆され早期中止となっている。<sup>21</sup> 日本では、重喫煙者を除く III 期 NSCLC 患者に対して、CDDP+VNR 療法と同時放射線療法後にゲフィチニブを内服する試験が行われ (JCOG 0402),<sup>22</sup> 毒性面ではゲフィチニブの地固めによる肺臓炎への悪影響は見られなかったものの、PFS は過去の化学放射線療法の成績と大差ない結果であった。これらの結果から、患者選択をせずに III 期 NSCLC に分子標的薬の追加する意義はないことが示され、今後の臨床試験に課題を残した。

### 免疫チェックポイント阻害剤

ここ数年来、NSCLC への治療開発で最も目覚ましいのは免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) である。ICI は、チェックポイント分子の結合を阻害することにより生体内で有効な癌免疫応答を活性化させる。ICI が反応するには、腫瘍内に腫瘍抗原特異的なエフェクター T 細胞が浸潤し、IFN $\gamma$  などのエフェクター分子の分泌亢進が認められる腫瘍微小環境であること、腫瘍細胞の PD-L1 発現が高いことなどが必要となる。ICI は、効果の得られた患者に対して長期の治療効果を示すことから、完治に対する期待がされているが、その治療効果は一部の患者に限られている。そのため、よりその効果を増強させることを目的として、他の薬剤 (細胞障害性抗癌剤、分子標的薬、他の ICI) や放射線治療と併用する複合免疫療法の開発が行われている。中でも、免疫学的細胞死 (immunogenic cell death: ICD) と呼ばれる腫瘍細胞死を誘導する化学療法や放射線治療は、癌抗原を生体内に供給し腫瘍免疫を増強できる可能性があり、期待されている併用療法の 1 つである。

放射線治療には、照射部位と異なった部位の病巣が縮小する現象 (アブスコパル効果) が存在することが知られており、放射線治療により誘導された ICD の、全身の抗腫瘍免疫を活性化する免疫調整作用としての役割にも注目が集まっている。<sup>23</sup> しかしながら、放射線治療は抗腫瘍免疫の活性化とともに、腫瘍免疫に対して抑制的にも作用していることから、ICI を併用することにより、抑制的に作用しているメカニズムを抑制し、抗腫瘍免疫を活性化できると考えられている。<sup>24</sup> このような基礎的な背景を基に、化学放射線療法後に ICI の 1 つである抗 PD-L1 抗体を投与する、臨床試験が行われた。

### 化学放射線療法後の免疫チェックポイント阻害剤: PACIFIC 試験

PACIFIC 試験は、同時化学放射線療法後に進行が認められなかった III 期 NSCLC を対象とした、抗 PD-L1 抗体であるデュルバルマブとプラセボによる地固め療法を比較した第 III 相試験である。デュルバルマブによる地固め療法は、プラセボに比較して主要評価項目である PFS (16.8 ヶ月 vs 5.6 ヶ月) および OS (未到達 vs 28.7 ヶ月) の有意な延長効果が認められた。<sup>25,26</sup> サブグループ解析では、PD-L1 発現 (25% 未満, 25% 以上, 不明) によらず有意な傾向であったことから、デュルバルマブは PD-L1 の発現に関わらず承認されることとなった。本試験における日本人サブセットの解析での OS は、ハザード比 0.96 で差が認められていない結果であったが、<sup>27</sup> 解析時点での OS イベントが両群ともに少ないことから、後治療の影響や群間で患者背景に違いがあることが影響していると推測され、今後さらなるフォローアップが必要である。

放射線療法後に ICI を使用することが、毒性、特に放射線性肺炎や免疫介在性肺炎の発症のリスクを増加させる可能性が懸念されていた。試験の中で、肺臓炎または放射線性肺炎の発症頻度は、全 Grade ではデュルバルマブ群 33.9% でプラセボ群 24.8% よりもやや多いが、Grade 3 以上の重度の肺臓炎についてはデュルバルマブ群 4.5%、プラセボ群 4.3% で明らかな差は認められていないことから、ある程度安全に投与できると考えられる。日本人集団における肺臓炎の発症頻度は、デュルバルマブ群 73.6%、プラセボ群 60% で、Grade 3 以上の重度の肺臓炎はデュルバルマブ群 7%、プラセボ群 5% であり、発症頻度は全体集団より高いものの、その多くが軽症であり重症例の発症頻度は同様の結果であった。

### 今後の課題

III 期 NSCLC は非常に多様性に富む集団であり、局所制御の増強および遠隔転移の制御の両方の観点から、放射線治療、化学療法、手術療法を組み合わせ、様々な研究がなされてきた。進行期 NSCLC に対して組織型別の治療薬剤の選択や、ドライバー遺伝子変異に応じた分子標的薬の選択など治療体系が変わる時代の中、III 期 NSCLC に対しては標準治療である同時化学放射線療法をしのぐ結果が得られず、組織型や遺伝子変異に応じた治療戦略については今も持ち越された状態である。一方、近年の ICI の出現はドライバー変異を有していない進行 NSCLC において、治療体系の大きな転換点となったと言える。進行期 NSCLC では、既に複数の臨床試験において、細胞障害性抗癌剤と ICI の併用を支持する結果が出てきている。このことを受けて、プラチナ併用療法と PD-

1/PD-L1 阻害剤は標準治療の1つとなった。一方、III期 NSCLC に対しても、PACIFIC 試験により化学放射線療法後の ICI による地固め療法の有効性が示されたことは、III期 NSCLC の治療の歴史の中で大きな転機となったと言える。

現状多くの化学放射線療法後の患者にデュルバルマブの使用が可能となったが、患者選択は今後の課題の1つとして挙げられる。これはIII期 NSCLC において組織型や遺伝子変異に応じた治療戦略が進まなかったことに起因しているかもしれない。進行期 NSCLC では、PD-1/PD-L1 阻害剤の効果予測因子として腫瘍の PD-L1 発現が使用されており、その発現強度と組織型により治療の選択がなされている。しかしながら PD-L1 の発現は、同一患者においても時間経過や治療によって発現の程度が変化することや、組織型によってもその重要性が異なることが示唆されている不完全なバイオマーカーである。III期 NSCLC では、化学放射線療法前後で腫瘍の PD-L1 発現が変化していることが予想され、化学放射線療法前の PD-L1 発現の効果予測因子としての意義は明確になっていない。<sup>25,26</sup> さらには、EGFR 遺伝子変異などのドライバー遺伝子変異陽性 NSCLC に対しては PD-1/PD-L1 阻害剤単剤による治療効果が低いことがわかってきているが、ドライバー遺伝子変異陽性のIII期 NSCLC に対する PD-1/PD-L1 阻害剤の有効性はまだわかっていない。これらのことから、この対象群に対する PD-L1 発現や遺伝子変異による患者選択を行うことの重要性はいまだ不明確であり、今後検討が必要である。

我々は ICI という新たな治療選択肢を得たことで、従来の治療による癌細胞に対する直接的な作用だけではなく、体内の抗腫瘍免疫機構への影響についても考慮する必要が出てきている。そのため、基礎研究の力を借り、腫瘍免疫が活性化されるメカニズムを解明しながら、腫瘍免疫を有効に活性化するために必要な、併用する化学療法法の選択、適切な用量、治療のタイミング、放射線の線量を明らかにしていく必要がある。現在、初回治療開始時から化学放射線療法に ICI を併用する試験が進行中である以外にも数多くの臨床試験が進行中であり、今後の発表を注視していきたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Graham EA, Singer JJ. Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J. J. Singer. *JAMA*. 1984;251:257-260.
- Yoshino I, Yamaguchi M, Yohena T, Kameyama T, Kometani T, Osoegawa A, et al. Operative results of non-small cell lung cancer clinically presenting mediastinal lymphadenopathy. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2003;94:250-258.
- Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, Battu M, Fitch DL, Wong CY, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:466-472.
- 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 第5版. 金原出版; 2018.
- Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology*. 1968;90:688-697.
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980;45:2744-2753.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1210-1215.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:198-205.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899-909.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:417-423.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2692-2699.
- Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452-1460.
- Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*. 2010;28:3739-3745.
- Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, et al. Phase III trial comparing docetaxel and

- cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol*. 2010;28:3299-3306.
15. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34:953-962.
  16. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:187-199.
  17. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2016;192:216-222.
  18. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1181-1189.
  19. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:5755-5760.
  20. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011;29:3120-3125.
  21. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008;26:2450-2456.
  22. Niho S, Ohe Y, Ishikura S, Atagi S, Yokoyama A, Ichinose Y, et al. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung: a multicenter feasibility study (JCOG 0402). *Ann Oncol*. 2012;23:2253-2258.
  23. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72.
  24. Andrews PW, Fenderson B, Hakomori S. Human embryonal carcinoma cells and their differentiation in culture. *Int J Androl*. 1987;10:95-104.
  25. 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.
  26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350.
  27. 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ (遺伝子組み換え)(販売名:イミフィンジ点滴静注 120 mg, イミフィンジ点滴静注 500 mg) ~非小細胞肺癌~. 2018.