

ORIGINAL ARTICLE

化学放射線療法後デュルバルマブの投与回避要因 (TOPGAN2020-01)

有安 亮¹・内堀 健¹・田中寿志²・宮内栄作³・川嶋庸介⁴・
大柳文義⁵・堀池 篤⁶・酒谷俊雄⁷・齊木雅史⁸・丹保裕一⁹・
谷本 梓¹⁰・園田智明¹¹・神山潤二¹²・上浪 健¹³・工藤慶太¹⁴・
土屋裕子¹⁵・西尾誠人¹

Factors Influencing Decision-making in Relation to the Administration of Durvalumab After Chemoradiotherapy (TOPGAN2020-01)

Ryo Ariyasu¹; Ken Uchibori¹; Hisashi Tanaka²; Eisaku Miyauchi³; Yosuke Kawashima⁴; Fumiyoshi Ohyanagi⁵; Atsushi Horiike⁶; Toshio Sakatani⁷; Masafumi Saiki⁸; Yuichi Tambo⁹; Azusa Tanimoto¹⁰; Tomoaki Sonoda¹¹; Junji Koyama¹²; Takeshi Uenami¹³; Keita Kudo¹⁴; Yuko Tsuchiya¹⁵; Makoto Nishio¹

¹Department of Thoracic Medical Oncology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Hospital, Japan; ⁴Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital, Japan; ⁵Division of Pulmonary Medicine, Clinical Department of Internal Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Japan; ⁶Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Japan; ⁷Division of Respiriology, NTT Medical Center Tokyo, Japan; ⁸Department of Internal Medicine II, University of Yamanashi Faculty of Medicine, Japan; ⁹Department of Respiratory Medicine, ¹⁰Division of Medical Oncology, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Japan; ¹¹Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan; ¹²Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan; ¹³Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center, Japan; ¹⁴Department of Medical Oncology and Respiratory Medicine, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Japan; ¹⁵Department of Respiratory Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** In clinical practice, durvalumab has been used as a standard maintenance treatment after chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, it is unknown as to how often practitioners avoid using durvalumab. The present study aimed to analyze the factors that influence decision-making in relation to the administration of durvalumab. **Methods.** We retrospectively analyzed the treatment of locally advanced NSCLC in 12 hospitals with lung cancer specialists. We evaluated patients with NSCLC who were treated with CRT from May 2018 to December 2019 and compared the characteristics between patients who received durvalumab and those who did not. We also conducted a questionnaire-based survey to determine the reasons for avoiding durvalumab. **Results.** Among 199 patients who received CRT, durvalumab was

¹がん研究会有明病院呼吸器内科; ²弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座; ³東北大学病院呼吸器内科; ⁴仙台商生病院呼吸器内科; ⁵自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器内科; ⁶昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門; ⁷NTT 東日本関東病院呼吸器内科; ⁸山梨大学医学部附属病院循環器内科, 呼吸器内科; ⁹金沢大学附属病院呼吸器内科, ¹⁰がんセンター; ¹¹福井大学医

学系部門内科学(3)分野; ¹²名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学; ¹³国立病院機構大阪刀根山医療センター呼吸器腫瘍内科; ¹⁴国立病院機構大阪南医療センター呼吸器腫瘍内科; ¹⁵北九州市立医療センター呼吸器内科.

論文責任者: 西尾誠人.

受付日: 2020年6月24日, 採択日: 2020年9月8日.

administered to 169 patients (84.9%). The median age of the patients in the non-administration group was significantly higher than that in the administration group (70 vs. 67 years, $p=0.0465$), and the performance status (PS) ≥ 1 in the non-administration group was significantly higher than that in the administration group (65.5 vs. 40.4%, $p=0.0148$). According to the questionnaire responses, durvalumab administration was avoided for the following reasons: adverse events due to CRT ($n=7$); patient needs ($n=5$); disease progression ($n=4$); poor PS ($n=3$); driver mutation of NSCLC ($n=3$); and complications of autoimmune disease ($n=2$). **Conclusion.** Durvalumab was administered to 84.9% of patients in this study. Each practitioner considered age, PS, adverse events due to CRT, and driver mutations of NSCLC, before prescribing durvalumab.

(JJLC. 2020;60:966-971)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Durvalumab, Chemoradiotherapy

Corresponding author: Makoto Nishio.

Received June 24, 2020; accepted September 8, 2020.

要旨 — **目的.** 局所進行非小細胞肺癌患者に対しデュルバルマブが用いられるようになったが、どの程度非投与と患者がいるのか明確でなく、投与割合を調査し、投与回避理由を調査した。**研究計画.** 肺癌治療専門医がいる12施設のデータを後方視的に評価した。2018年5月から2019年12月に治療された局所進行非小細胞肺癌患者を対象とした。デュルバルマブの投与群と非投与群で患者背景を比較し、非投与理由を質問票で確認した。**結果.** 199人が化学放射線療法を施行され、169人(84.9%)にデュルバルマブが投与された。年齢中央値が非投与群で

有意に高く(70歳 vs 67歳, $p=0.0465$)、PS ≥ 1 の患者が非投与群で有意に多かった(65.5% vs 40.4%, $p=0.0148$)。質問票により確認された非投与理由は、「化学放射線療法の副作用」7例、「患者希望」5例、「腫瘍進行」4例、「PS低下」「遺伝子変異陽性」3例、「自己免疫疾患の合併」2例であった。**結論.** デュルバルマブは84.9%の患者に投与され、投与回避要因として、年齢、PS、化学放射線療法の有害事象、遺伝子変異などがあつた。

索引用語 — 非小細胞肺癌, デュルバルマブ, 化学放射線療法

目的

局所進行非小細胞肺癌患者に対する治療として1980年代前半は放射線治療単独が一般に用いられていたが、1980年代後半に放射線治療単独に対して逐次併用での化学放射線療法が全生存期間を改善することが示され、標準治療としての化学放射線療法が確立した。^{1,2} 1990年代になり、化学療法と放射線療法の同時併用の優越性が確認され、同時化学放射線療法が標準治療となった。^{3,4} 同時併用で用いる薬物療法は、2000年代に第三世代細胞障害性抗がん薬の有用性が確認された後、^{5,6} 局所進行非小細胞肺癌の治療戦略はこの10年間でほとんど進歩はなかった。

最近になり同時化学放射線療法後に病勢制御が得られた切除不能III期非小細胞肺癌を対象として、デュルバルマブによる地固め療法をプラセボと比較する試験(PACIFIC試験)の結果が報告され、デュルバルマブの地固め療法で無増悪生存期間(17.2ヶ月 vs 5.6ヶ月, HR 0.51)と全生存期間(not reached vs 28.7ヶ月, HR 0.68)の延長が示されたことから、実臨床においてもデュルバルマブが化学放射線療法後の標準的治療として用いられ

るようになった。^{7,8}

しかしPACIFIC試験の結果は実臨床において全ての患者に当てはまるわけではない。実際PACIFIC試験に登録された患者でも試験薬が投与された人は限られており、登録された983人のうち、ランダム化され試験薬が投与されたのは713人しかいない(除外された270人の内訳: 適格基準の不適格225人, 患者申出35人, 死亡6人, その他4人)。適格基準で問題になった患者には、化学放射線療法後に腫瘍が進行した患者、重度の合併症を有する患者、前治療の毒性から回復していない患者などが含まれる。

実臨床においてはPACIFIC試験の適格基準を参考に、さらにリスクベネフィットを考慮してデュルバルマブの投与が決定されていると考えられるが、合併症や前治療の毒性などに関する適格基準には解釈の余地が残されているためその意思決定が難しい場合がある。そのため実臨床においてデュルバルマブの投与されない患者がどの程度いるのか、またその非投与理由は明確ではない。

そこで、実臨床におけるデュルバルマブの投与の決定因子を明らかにすることにより、今後検討すべきクリニカルクエスチョンが明確になり、それらの因子を解決す

Table 1. Patient Characteristics

	n = 199
Median age (range)	68 (38-84)
Sex (F/M)	45/154
Smoking status (never/ex-current)	24/175
PS (0/1/2/unknown)	109/85/1/4
Pathology (Ad/Sq/other)	89/92/18
<i>De novo</i> Stage III/ <i>De novo</i> other/Postoperative recurrence	170/10/19
EGFR (positive/negative/unknown)	19/111/69
ALK (positive/negative/unknown)	4/114/81
PD-L1 (0%/1-49%/50-100%/unknown)	37/39/46/77
Concomitant autoimmune disease (yes/no)	4/195
Median radiation dose (range)	60 (12-70)
Type of radiotherapy (2D/3D/IMRT/unknown)	2/138/53/6
Median V20 (range)	22.0% (0.3-36.8%)
Median V5 (range)	36.6% (0.8-80.9%)
Chemotherapy (platinum, paclitaxel based/platinum, S-1 based/other)	97/59/43
Chemoradiation therapy (concurrent/sequential)	196/3
Treatment response (CR/PR/SD/PD/NE)	2/148/42/4/3

る方法をさぐることで、より適切な患者にデュルバルマブを投与することができると考えられる。この研究では日本において実地診療で肺癌治療を行っている多施設においてデュルバルマブの投与状況を確認し、投与されなかった理由に関して集積を行い、実臨床におけるデュルバルマブの投与決定因子を検討した。

研究計画

少なくとも1人は肺癌薬物療法を専門とする呼吸器内科医が常勤している12施設（臨床研究グループTOPGANに所属）のデータを後方視的に評価し、局所進行非小細胞肺癌患者の治療状況を評価した。

2018年5月から2019年12月にかけて、これらの施設で根治的に治療された局所進行非小細胞肺癌患者を対象とした。ただし化学療法の同時併用、逐次併用（根治的放射線単独治療終了後に全身化学療法施行、もしくは全身化学療法終了後に根治的放射線照射施行）に関しては問わなかった。化学放射線療法開始前の患者背景、化学療法の内容と、放射線療法の内容に関して、集積を行った。化学放射線療法の治療効果は、RECIST 1.1⁹に準じて各施設の担当医の判断で判定した。

デュルバルマブの投与群と非投与群で治療前の患者背景の比較を行い、デュルバルマブ非投与の理由を各施設に質問票を用いて確認した。

統計学的事項としては、ノンパラメトリック法で連続変数はMann-WhitneyのU検定を、二群間比較はFisherの正確検定を用い、p値は0.05未満を有意とした。この試験は各施設の研究倫理審査委員会承認された。

結果

期間中、199人が根治的放射線療法を施行され、そのうち169人（84.9%）にデュルバルマブが投与された。放射線照射終了後、デュルバルマブが投与されるまでの期間は中央値で16日（1～80日）であり、14日以内に投与された患者が45.3%、42日以内が96.0%であった。

全体の患者背景をTable 1に示す。年齢中央値は68歳（38～84歳）、女性は45人（22.6%）、喫煙者は175人（87.9%）、PS=0は109人（54.8%）、術後再発は19人（9.5%）、*De novo* Stage IIIは170人（85.4%）、扁平上皮癌は92人（46.2%）、PD-L1陽性例は85人（42.7%）、EGFR遺伝子変異陽性例は19人（9.5%）、ALK融合遺伝子陽性例は4人（2.0%）であった。

2人が2次元照射（2D-RT）で、138人が3次元原形照射（3D-CRT）で、53人が強度変調放射線治療（IMRT [強度変調回転照射法：VMATを含む]）で放射線照射を施行された。3人は逐次的な化学放射線療法が施行された。照射線量の中央値は60 Gy（12～70 Gy）であり、V20の中央値は22.0%（0.3～36.8%）、V5の中央値は36.6%（0.8～80.9%）であった。化学療法のレジメンとしては、プラチナ製剤とパクリタキセルを併用した患者が48.7%と多く、次いでプラチナ製剤とS-1を併用した患者が29.6%であった。

次に投与群と非投与群の比較を行った。年齢中央値は非投与群で有意に高く（70歳 vs 67歳、 $p=0.0465$ ）、PS ≥ 1 の患者の割合は非投与群で有意に多かった（65.5% vs 40.4%、 $p=0.0148$ ）。その他、性別や喫煙歴などの患者

Table 2. Comparison of the Patient Characteristics

	Administration	Non-administration	p
Median age (range)	67 (38-84)	70 (43-81)	0.0465
Sex (F/M)	38/131	7/23	1
Smoking status (never/smoker)	18/151	6/24	0.218
PS (0/1 or 2)	99/67	10/19	0.0148
Pathology (Sq/other)	80/89	12/18	0.552
<i>De novo</i> Stage III/Others	148/21	22/8	0.0515
EGFR (+/-)	15/97	4/14	0.301
ALK (+/-)	2/103	2/11	0.0595
PD-L1 (0%/1-100%)	32/75	5/10	0.771
Concomitant autoimmune disease	2/167	2/28	0.109
Median radiation dose (range)	60 (56-70)	60 (12-70)	0.738
Way of radiotherapy (IMRT/other)	49/120	4/26	0.115
Median V20 (range)	22.5% (2.7-36.8%)	21.3% (0.3-36.1%)	0.361
Median V5 (range)	37.2% (11.5-80.9%)	35.7% (0.8-75.1%)	0.229
Chemotherapy (platinum, paclitaxel based/other)	80/89	17/13	0.429
Chemoradiation therapy (concurrent/sequential)	168/1	28/2	0.06
Treatment response (not PD/PD)	168/1	27/3	0.0113

背景は2群で差を認めなかった。自己免疫疾患を合併症にもつ患者は4人いたが、そのうち2人で投与されなかった。EGFR 遺伝子変異陽性例19人のうち、4人では投与されなかった。ALK 融合遺伝子陽性例4人のうち、2人では投与されなかった。放射線照射をIMRTで施行された患者の方が、その他の照射法に比べて、デュルバルマブを投与されている傾向があった(92.4% vs 82.2%) (Table 2)。

質問票によって非投与の理由を確認した結果は、「化学放射線療法の副作用」が7人と最多であった。次いで「患者希望」が5人、「腫瘍進行」が4人、「PS低下」と「遺伝子変異陽性」がともに3人、「自己免疫疾患の合併」が2人であった (Table 3)。

考 察

本研究では日本の実臨床におけるデュルバルマブ投与状況を評価した。一般に実地臨床では臨床試験に参加する患者より状態がよくない患者が含まれていると考えられるが、84.9%と多くの患者においてデュルバルマブは投与されていた。これはPACIFIC試験の登録患者のうちランダム化された72%より高かった。このことから、実地臨床ではPACIFIC試験の基準より緩い基準で投与がされている可能性が示唆された。

投与決定に関与する因子を治療前の患者背景の違いから検討する。PACIFIC試験の主要な登録基準 (Table 4) を踏まえ、実臨床で問題になると考えられるものとして

PS、年齢、自己免疫疾患、腫瘍進行、遺伝子変異に関して検討した。

PACIFIC試験ではPS \geq 2の患者は除外されていたが、本研究ではPS \geq 2の患者は1人含まれ、その患者に対しては、デュルバルマブは投与されていた。一方で、非投与群では投与群と比較しPS \geq 1の患者が有意に多く、投与決定因子となった可能性がある。

高齢は直接的にPACIFIC試験の除外基準には含まれないが、一般に高齢者では合併症が多く、登録基準に抵触する可能性が高いため、高齢は実臨床における問題点として想定される。実際に非投与群においては高齢者の割合が有意に高く、投与決定因子となった可能性がある。

PACIFIC試験では除外基準に含まれる自己免疫性疾患に関しては4人で合併があり、そのうち2人では、自己免疫疾患の合併を理由に投与が行われなかった。反対にPACIFIC試験の登録基準から外れるものの、残り2人には投与されていた。

PACIFIC試験では除外基準に含まれる化学放射線療法後に腫瘍が進行した患者は4人いた。そのうち3人は非投与であった。一方でPACIFIC試験の登録基準から外れるものの、残りの1人には投与されていた。

遺伝子変異の有無はPACIFIC試験では問われなかったが、質問票において、3人で「遺伝子変異陽性」が非投与の理由に挙がっており意思決定に影響している可能性があった。EGFR陽性例は遺伝子変異陰性例と同様の投与状況であったが、ALK陽性例では4人中2人(50%)で

Table 3. Reasons for Avoiding the Administration of Durvalumab According to Questionnaire

	Age	Sex	PS	Patho	EGFR	ALK	Radiation dose	Way of radiation	Treatment response	Reasons of non-administration
1	77	F	1	Ad	Neg	Neg	60	3D	PR	AE (Pneumonitis G3)
2	64	M	1	Ad	Neg	Neg	62	3D	PR	AE (Pneumonitis G2)
3	68	M	1	Sq	unk	unk	60	3D	SD	AE (Pneumonitis G2)
4	70	M	1	Sq	unk	unk	60	3D	PR	AE (Pneumonitis G2)
5	64	M	1	Sq	Neg	Neg	60	IMRT	PR	AE (Esophagitis G3)
6	61	M	0	Ad	unk	unk	60	IMRT	PR	AE (Enteritis G3)
7	81	M	0	Sq	unk	unk	70	IMRT	PR	AE (Dermatitis G2)
8	59	M	1	Sq	unk	unk	60	3D	SD	Patients' request
9	69	M	0	Ad	Neg	Neg	60	3D	PR	Patients' request
10	75	F	1	Ad	Neg	unk	60	3D	SD	Patients' request
11	70	M	1	Ad	unk	unk	60	3D	SD	Patients' request
12	43	F	0	Ad	Pos	unk	60	IMRT	SD	Patients' request
13	77	M	1	Sq	unk	unk	60	3D	PD	Disease progression
14	78	M	1	Sq	unk	unk	12	3D	PD	Disease progression
15	73	M	1	Sq	Neg	unk	60	3D	PD	Disease progression
16	67	F	0	Sq	Neg	Neg	60	3D	SD	Disease progression
17	70	M	1	Sq	unk	unk	60	3D	PR	Poor PS
18	75	M	1	Sq	Neg	Neg	60	3D	PR	Poor PS
19	67	M	1	Sq	Neg	Neg	60	3D	PR	Poor PS
20	75	F	1	Ad	Neg	Pos	60	3D	PR	Driver mutation
21	66	M	0	Ad	Pos	Neg	60	3D	SD	Driver mutation
22	58	F	0	Ad	Pos	unk	70	3D	PR	Driver mutation
23	79	M	1	Sq	Neg	Neg	32	3D	SD	Autoimmune disease
24	76	M	1	Sq	unk	unk	60	3D	PR	Autoimmune disease
25	70	M	0	Sq	unk	unk	60	3D	CR	Delays in drug adoption
26	62	M	0	Ad	Pos	unk	60	IMRT	PR	Delays in drug adoption
27	76	M	1	NOS	Neg	Neg	60	3D	PR	Poor compliance
28	74	M	1	Ad	unk	unk	60	3D	PR	Not Stage III
29	72	M	0	Ad	Neg	Neg	59.4	3D	PR	Unknown
30	59	F	unk	Ad	Neg	Pos	60	3D	SD	Unknown

Pos: positive, Neg: negative, unk: unknown.

Table 4. The Key Inclusion and Exclusion Criteria of the PACIFIC Study

Key inclusion criteria

Histologically or cytologically documented stage III, locally advanced, unresectable NSCLC
 Patients had received two or more cycles of platinum-based chemotherapy concurrently with definitive radiation therapy (54 to 66 Gy)
 The mean dose to the lung was <20 Gy, the V20 was <35%, or both
 No disease progression after this treatment
 Eighteen years of age or older
 A World Health Organization performance status of 0 or 1
 An estimated life expectancy of 12 weeks or longer
 Completion of the last radiation dose within 1 to 42 days before randomization

Key exclusion criteria

Previous exposure to anti-PD-1 or PD-L1 antibodies
 Receipt of immunotherapy or an investigational drug within 4 weeks before the first dose
 Active or previous autoimmune disease or a history of primary immunodeficiency
 Evidence of uncontrolled, concurrent illness or ongoing or active infections
 Unresolved toxic effects of grade 2 or higher
 Grade 2 or higher pneumonitis from previous chemoradiotherapy

デュルバルマブが投与されなかった。免疫チェックポイント阻害薬は遺伝子変異陽性例に対しては効果が少ないとされていることが考慮されたかもしれない。¹⁰

その他、PACIFIC 試験では登録されていなかった、Stage III 以外の患者や、逐次化学放射線療法の患者などが本研究では含まれていたが、投与・非投与群での有意差は認めず投与決定因子としての役割は不明であった。

以上の結果から、PACIFIC 試験の登録基準を絶対的なものとせず、各主治医がリスクベネフィットを考慮して投与の意思決定をしている現状が想定された。

次に質問票の回答において、非投与の原因となったものに関して、今後実臨床において適切な患者選択をしていくことを念頭に検討する。

質問票における回答では、非投与の理由として化学放射線療法後の副作用が7人と最多であった。非投与となった有害事象として肺臓炎が4人、食道炎・大腸炎が2人、皮膚炎が1人であった。その他の化学療法の一般的な消化器毒性や血液毒性はあまり影響しないと考えられた。

放射線肺臓炎を理由に投与されていなかった患者については、V20が肺臓炎の出方に影響する可能性があるが、¹¹ 投与群と非投与群でV20に違いはなかった。一方で照射法に関して、放射線照射をIMRTで施行された患者の方が、その他の照射法に比べて、デュルバルマブを投与されている傾向があった。また肺臓炎で投与できなかった患者は全員、3D-CRTにより治療されていた。以上から、照射法が有害事象に影響する可能性についても今後検討する必要があると考えられた。

今回の検討で判明した、デュルバルマブ投与に判断を要する境界例についての効果や安全性などについて、今回の症例集積をもとに解析を行い、報告する予定としている。

結 語

実地臨床でデュルバルマブの投与決定における重要な因子として、PS、年齢、自己免疫疾患、腫瘍の進行、遺伝子変異の有無、化学放射線療法の有害事象があった。それぞれについての境界域での症例におけるデュルバルマブの効果、安全性について今後検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：宮内栄作 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社 [研究費・助成金などの総額] ベーリンガーインゲルハイム株式会社、西尾誠人 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社、小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、中外製薬株式会社、MSD 株式会社 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社、小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、中外製薬株式会社、MSD 株式会社 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 小野薬品工業株式会社

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-247.
10. Berghoff AS, Bellosillo B, Caux C, de Langen A, Mazieres J, Normanno N, et al. Immune checkpoint inhibitor treatment in patients with oncogene-addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): summary of a multidisciplinary round-table discussion. *ESMO Open.* 2019;4:e000498.
11. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:323-329.