

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Neoadjuvan Tedavilerin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi

Yasin KUTLU, Ahmet BİLİCİ, Ömer Fatih ÖLMEZ, Jamshid HAMDARD, Ebru KARCI, Özgür AÇIKGÖZ

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Kliniğimizde 2016-2023 yılları arasında takip edilen erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında neoadjuvan tedavilerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde tedavi gören erken evre KHDAK hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan kemoterapi, kemoimmünoterapi veya kemoradyoterapi sonrası opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ECOG performans skoru, klinik ve patolojik evre, histolojik tip, neoadjuvan immünoterapi veya radyoterapi kullanımı ve PD-L1 düzeyleri gibi klinikopatolojik özellikler kaydedildi. Klinikopatolojik faktörler ile patolojik tam yanıt (pCR) arasındaki ilişki analiz edildi. Yaş ortalaması 64 (aralık: 51-71) olan on yedi hasta dahil edildi. Patolojik tam yanıt oranı %29.4 olarak bulundu. 24 aylık hastaliksız sağkalım oranı %85.7 idi ve hastalık ilişkili ölüm bildirilmedi. Eş zamanlı radyoterapi, daha yüksek pCR oranları ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Diğer klinikopatolojik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Neoadjuvan kemoterapi, kemoimmünoterapi ve kemoradyoterapi, erken evre KHDAK'de yüksek pCR ve hastaliksız sağkalım oranları ile etkili tedavi seçenekleridir. Eş zamanlı radyoterapi tedavi etkinliğini artırabilir ve daha fazla araştırılmalıdır. Bu bulgular, erken evre KHDAK tedavisinde neoadjuvan yaklaşımların önemini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri. Neoadjuvan tedavi. İmmünoterapi. Kemoradyoterapi.

Effectiveness of Neoadjuvant Therapies in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience

ABSTRACT

We aimed to evaluate the effectiveness of neoadjuvant therapies in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients followed at our clinic between 2016 and 2023. A retrospective review was conducted on the records of early-stage NSCLC patients treated at İstanbul Medipol University School of Medicine, Department of Medical Oncology. Patients receiving neoadjuvant chemotherapy, chemoimmunotherapy, or chemoradiotherapy followed by surgery were included. Clinical and pathological characteristics were documented, including age, gender, smoking history, ECOG performance status, clinical and pathological staging, histological type, use of neoadjuvant immunotherapy or radiotherapy, and PD-L1 levels. The relationship between clinical-pathological factors and pathological complete response (pCR) was analyzed. Seventeen patients with a median age of 64 (range: 51-71) were included. The pCR rate was 29.4%. The 24-month disease-free survival rate was 85.7%, with no disease-related deaths reported. Concurrent radiotherapy was significantly associated with higher pCR rates. Other clinical-pathological factors did not show statistically significant differences between pCR and non-pCR groups. Neoadjuvant therapies, including chemotherapy, chemoimmunotherapy, and chemoradiotherapy, are effective in early-stage NSCLC, demonstrated by high pCR and disease-free survival rates. Concurrent radiotherapy may enhance treatment efficacy and warrants further investigation. These findings support the use of neoadjuvant approaches in managing early-stage NSCLC.

Keywords: Lung cancer. Neoadjuvant therapy. Immunotherapy. Chemoradiotherapy.

Geliş Tarihi: 13. Temmuz. 2024

Kabul Tarihi: 13. Kasım. 2024

Dr. Yasin KUTLU
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye.
Tel: 90 554 250 46 83
E-posta: dryasinkutlu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yasin KUTLU: 0000-0003-2184-634X
Ahmet BİLİCİ: 0000-0002-0443-6966
Ömer Fatih ÖLMEZ: 0000-0001-7934-7039
Jamshid HAMDARD: 0000-0002-5823-1704
Ebru KARCI: 0000-0001-8802-6376
Özgür AÇIKGÖZ: 0000-0003-2715-4002

Akciğer kanseri, dünya çapında en fazla ölüme neden olan kanserlerin başında gelmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %80 ila 85'ini oluşturmaktadır.¹ KHDAK tanısı konulan hastaların yaklaşık %20-25'i rezeke edilebilir hastalık ile başvurmaktadır.² Bununla birlikte, küratif operasyona rağmen bu hastaların yaklaşık %30-55'inde hastalık nüksü ve ölüm görülmektedir.^{3,4}

Neoadjuvan tedavi (NAT), daha iyi cerrahi rezeksiyon ve daha iyi prognoz sağlamak için tümör boyutunu ve hastalık yükünü azaltmayı hedeflemektedir.⁵ Neoadjuvan kemoterapinin (NAKT), rezeke edilebilir

KHDAK hastalarında genel sağkalımı (GSK), önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.⁶ Ancak yapılan çalışmalarda, NAKT ve tek başına cerrahi karşılaştırıldığında 5 yıllık nüksüz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki mutlak fayda yalnızca %5'dir.⁶ Bununla birlikte, sadece %36'lık 5 yıllık genel sağkalım ile sağkalım sonuçları kötü olmaya devam etmektedir.^{7,8} NAT sonrası patolojik tam yanıt (pCR) ile genel sağkalım arasında güçlü ilişki daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁹ Ancak NAKT sonrası patolojik tam yanıt sağlanan hastaların oranı yaklaşık %4'tür.¹⁰

Neoadjuvan immünoterapi, mikrometastatik hastalığı tedavi etmeye imkan sağlar ve tedavi sırasında tümör ve tümör antijenleri hala mevcut olduğundan bağışıklık tepkisini artırır. Nivolumab, insan kaynaklı bir anti-programlanmış ölüm 1 (PD-1) antikoru olarak görev yaparak mevcut antitümör T hücrelerinin işlevini geri kazandırırken, kemoterapi de bağışıklık sistemi aktivasyonu yoluyla antitümör bağışıklığı artırır. İmmünoterapi ile kombinasyon halinde kemoterapinin sinerjistik etkisinin kanıtı ilk olarak tek gruplu faz 2 NADIM çalışmasında¹¹ ve ardından faz 3 Checkmate 816 çalışmasında¹² gösterildi. NADIM çalışmasında¹¹, evre IIIA hastalar arasında patolojik tam yanıt elde edilenlerde, rezidü hastalığı olan hastalar ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha iyi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım vardı. Kemoterapi ile birlikte üç kür nivolumab tedavisi verilen hastaların değerlendirildiği Checkmate 816 çalışmasında¹² ise, hastaların %36'sında majör patolojik yanıt, %24'ünde patolojik tam yanıt elde edildi.

Radyoterapi, evre 3 KHDAK'li hastalar için temel tedavilerden biridir, ancak rolü ve zamanlaması hastalığın yaygınlığına ve konumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Üst sulkus (Pancoast) tümörleri için, 550 hastayı kapsayan bir sistemik analizde, indüksiyon kemoradyoterapisinin ardından cerrahi uygulanması, radyoterapi sonrasında cerrahi uygulanması veya sadece cerrahi ile karşılaştırıldığında daha iyi GSK ile sonlandığını göstermiştir.¹³ İki prospektif çalışma bu yaklaşımı doğruladı. SWOG 9416 çalışmasında¹⁴, 111 hasta eş zamanlı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edildi, ardından cerrahi rezeksiyon ve iki ek siklus adjuvan kemoterapi uygulandı. Beş yıllık GSK oranı tüm popülasyonda %44, tam rezeksiyon yapılan hastalarda %54 idi. Yine Japon 9806 faz 2 prospektif çalışması¹⁵, 5 yıllık %56 GSK oranı ile bu sonuçları doğruladı.

Bu çalışmada, kliniğimizde takip ettiğimiz neoadjuvan kemoterapi, kemoradyoterapi veya kemoimmünoterapi verilen erken evre KHDAK hastalarının klinikopatolojik özelliklerini, NAT sonrası patolojik tam yanıt oranlarını ve sağkalım sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2016-2023 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip edilen erken evre KHDAK hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Erken evre, neoadjuvan kemoterapi, kemoimmünoterapi veya kemoradyoterapi sonrası opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Evreleme, tanı anında geçerli olan Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) kanser evreleme kılavuzu sekizinci versiyonuna göre yapıldı. Evre IIB ve IIIA hastalar ile tek lenf nodu tutulumu olan N2 hastalar neoadjuvan tedavi için uygun görüldü. Medikal veya cerrahi olarak operasyona uygun olmayan hastalar ve metastatik evredeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, eastern cooperative oncology group performans skoru (ECOG PS), klinik ve patolojik evresi, histolojik tipi, neoadjuvan immünoterapi veya radyoterapi alıp almadığı, programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) düzeyi gibi özellikleri kaydedildi. PD-L1 düzeyi ölçümü için 22C3 pharmDx (Daco) yöntemi kullanıldı. Patolojik tam yanıt, neoadjuvan tedavi sonrası çıkarılan tümörün ve lenf nodlarının mikroskopik olarak incelenmesi ve her ikisinde de rezidü kanser hücresi olmaması olarak tanımlandı. Hastalara standart kemoterapi olarak 21 günde bir, 3 kür karboplatin (5 AUC) ve paklitaksel (175 mg/m²) verildi. Neoadjuvan immünoterapi alan hastalara bu tedaviye ilaveten 3 kür nivolumab (360 mg) ilave edildi. Adjuvan olarak immünoterapi devam edilen hastaların tedavisi 1 yıla tamamlanarak kesildi. Neoadjuvan radyoterapi alan hastalara haftalık karboplatin (2 AUC) ve paklitaksel (50 mg/m²) eş zamanlı verildi. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalar tümör çapı büyük olan (T3-T4) veya N2 lenf nodu olan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Parametreler medyan değerleri ile tanımlandı. Klinikopatolojik faktörler ile pCR varlığı arasındaki ilişki, ki-kare testi ve Fisher testi ile karşılaştırıldı. Hastalısız sağkalım, küratif cerrahiden hastalığın ilerlemesine veya nüksetmesine veya ölüm veya kayıp tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Testlerde tüm p değerleri çift yönlü olup, 0,05'e eşit ve küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

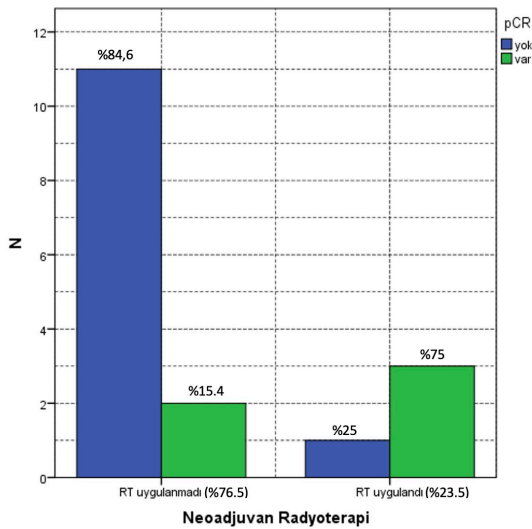
Çalışmaya yaş ortalaması 64 (51-71) olan 17 hasta kaydedildi. Hastaların 11'i (%64.7) erkek, 6'sı (%35.3) kadındı. Hastalardan 14'ü (%82.4) daha önce sigara kullanıp bırakan hastaydı, 3 hasta (%17.6) hiç

Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedaviler

sigara içmemiştir. Medyan 40 paket/yıl sigara öyküsü vardı. T4 evresi olan 5 hasta (%29.5), T1-T2-T3 evresi olan 4'er (%23.5) hasta vardı. Hastaların çoğunluğunun (9 hasta, %52.9) N2 evresi vardı. Evre IIIA olan 11 hasta (%64.7), IIB ve IIIB olan 3'er (%17.6) hasta vardı. Skuamöz hücreli karsinom olan 10 hasta (%58.8), skuamöz hücreli dışı karsinom olan 7 hasta (%41.2) vardı. Hastalar PD-L1 skorlarına göre <math><1</math>, %1-49, ≥ 50 olarak değerlendirildiğinde sırasıyla 4 (%23.5), 4 (%23.5), 3 (%17.6) hasta vardı, 6 hastanın (%35.3) PD-L1 düzeyi bilinmiyordu. Neoadjuvan nivolumab tedavisi alan 9 hasta (%52.9), bu hastalardan 6'sı (%35.3) adjuvan dönemde de nivolumab tedavisi almıştır, 1 hasta (%5.8) da postoperatif radyoterapi (PORT) almıştır. Neoadjuvan dönemde kemoradyoterapi (KRT) alan 4 hasta (%23.5) vardı, bu hastalardan bir tanesi immünoterapi de almıştı. Neoadjuvan kemoterapi alan 5 hasta (%29.4) vardı, bu hastalardan 3'ü PORT aldı. Hastalardan 5'inde (%29.4) patolojik tam yanıt vardı. Hastaların klinikopatolojik bulguları Tablo I'de özetlendi.

Medyan 19,7 aylık takipte, nüks eden 1 hasta (%5.8) vardı. 24 aylık hastalıksız sağkalım %85.7 idi. Hastalık ilişkili ölüm yoktu, 1 hasta hastalık dışı nedenden dolayı öldü.

Hastalar NAT tedavi sonrasında patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan olarak gruplandırıldı ve hasta karakteristikleri iki grup arasında kıyaslandı (Tablo II). Cinsiyet, sigara öyküsü, ECOG PS, evre, histoloji, PD-L1 düzeyi ve neoadjuvan immünoterapi kullanımı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Eş zamanlı radyoterapi uygulanması ile pCR arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (Şekil 1). Yani eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda daha yüksek pCR oranları görüldü.



Şekil 1.

Neoadjuvan kemoradyoterapi ve patolojik tam yanıt arasındaki ilişki.

Tablo I. Klinikopatolojik bulgular.

Hasta Karakteristikleri	N=17	%
Yaş,medyan (aralık)	64 (51-71)	
Cinsiyet		
Kadın	6	35.3
Erkek	11	64.7
Sigara Kullanımı		
Hiç içmemiş	3	17.6
Aktif içici	0	0
Bırakmış	14	82.4
ECOG PS		
0	14	82.4
1	3	17.6
T1	4	23.5
T2	4	23.5
T3	4	23.5
T4	5	29.4
N0	5	29.4
N1	3	17.6
N2	9	52.9
Evre		
IIB	3	17.6
IIIA	11	64.7
IIIB	3	17.6
Histoloji		
SCC	10	58.8
SCC dışı	7	41.2
PD-L1		
<math><1</math>	4	23.5
%1-49	4	23.5
≥ 50	3	17.6
Bilinmiyor	6	35.3
Neoadjuvan Nivolumab	9	52.9
Neoadjuvan RT	4	23.5
ypT0	5	29.4
ypT1	8	47.1
ypT2	0	0
ypT3	4	23.5
ypN0	8	47.1
ypN1	4	23.5
ypN2	5	29.4
pCR	5	29.4
Adjuvan Nivolumab	6	35.3
Adjuvan RT	4	23.5

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; SCC: Skuamöz hücreli karsinom; PD-L1: Programlanmış ölüm ligandı 1; RT: Radyoterapi; pCR: Patolojik tam yanıt

Tablo II. Patolojik tam yanıt alınan ve alınmayan grupların karşılaştırılması.

	Non-pCR n (%)	pCR n (%)	P
Cinsiyet			
Kadın	5 (41.7)	1 (20.0)	0.3
Erkek	7 (58.3)	4 (80.0)	
Sigara			
Yok	3 (25.0)	0	0.2
Var	9 (75.0)	5 (100.0)	
ECOG PS			
0	11 (91.7)	3 (60.0)	0.1
1	1 (8.3)	2 (40.0)	
Evre			
IIB	2 (16.7)	1 (20.0)	0.9
IIIA	8 (66.7)	3 (60.0)	
IIIB	2 (16.7)	1 (20.0)	
Histoloji			
SCC	7 (58.3)	3 (60.0)	0.9
SCC dışı	5 (41.7)	2 (40.0)	
PD-L1			
<%1	3 (25.0)	1 (20.0)	0.4
%1-49	3 (25.0)	1 (20.0)	
≥%50	3 (25.0)	0	
Bilinmiyor	3 (25.0)	3 (60.0)	
Neoadjuvan IO			
Yok	4 (33.3)	4 (80.0)	0.07
Var	8 (66.7)	1 (20.0)	
Eş zamanlı RT			
Yok	11 (91.7)	2 (40.0)	0.05
Var	1 (8.3)	3 (60.0)	

pCR: Patolojik tam yanıt; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; SCC: Skuamöz hücreli karsinom; PD-L1: Programlanmış ölüm ligandı 1; RT: Radyoterapi; IO: İmmünoterapi

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, 2016-2023 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen, erken evre KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavilerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Erken evre olup neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen 17 hastanın verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı.

Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt oranı %29.4 olarak bulundu. Bu oran literatürde çalışmamıza benzer şekilde Checkmate-816 çalışmasında¹² %24, NADIM II¹⁶ çalışmasında ise %37 idi. Patolojik tam yanıt oranının yüksek olması, erken evre akciğer kanserinde neoadjuvan tedavinin önemini göstermektedir. Ayrıca, pCR elde edilen hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu yapılan meta-analizlerde¹⁷ gösterilmiştir.

Çalışmamızda 24 aylık hastaliksız sağkalım oranı %85.7 olarak bulundu. Takip süresi içinde sadece 1 hasta nüks etmişti. Bu oran, neoadjuvan tedavi sonrası hastaların büyük bir çoğunluğunun hastaliksız

kaldığını göstermektedir. Öte yandan takip süresi içinde hastalık ilişkili ölüm olmaması, tedavi rejiminin etkinliğini ve güvenliğini vurgulamaktadır. Çalışmamızda takip süresinin kısa olması ve hastalık ilişkili ölüm olmaması nedeniyle genel sağkalım hesaplanamadı.

Hastalar pCR ve non-pCR olarak gruplandırıldığında bulgularımız, eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda daha yüksek pCR oranları elde edildiğini göstermektedir. Bu bulgu, radyoterapinin kemoterapi ile sinerjistik bir etki yaratarak tedavi başarısını artırabileceğini göstermektedir. Literatürde de radyoterapinin kemoterapi ile birlikte kullanılmasının etkinliği üzerinde durulmuştur. Sonett JR. ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada¹⁸ eş zamanlı kemoradyoterapi ve küratif radyoterapi sonrası pulmoner rezeksiyon yapılan hastalarda pCR oranı %45 olarak bulunmuştur. Kawaguchi K. ve ark. tarafından yapılan çok merkezli faz II bir çalışmada¹⁹, göğüs duvarını tutan KHDAK hastalarında indüksiyon kemoradyoterapisi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda pCR oranı %26 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda pCR oranının yüksek olması, seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapi kullanımının önemini vurgulamaktadır.

Cinsiyet, sigara öyküsü, ECOG PS, evre, histoloji ve PD-L1 düzeyi gibi klinik ve patolojik faktörler açısından pCR elde eden ve etmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, neoadjuvan tedavi yanıtının bu faktörlerden bağımsız olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak, PD-L1 düzeyi gibi biyobelirteçlerin tedavi yanıtını öngörmeye daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Örneğin, neoadjuvan immünoterapi alan hastalarda pCR oranının anlamlı derecede farklılık göstermemesi (p=0.07), PD-L1 düzeyinin bu hastalarda tedavi yanıtı üzerinde daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında takip süresinin kısa olması, hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif doğası bulunmaktadır. Daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalar, bulgularımızı desteklemek ve tedavi stratejilerini daha iyi anlamak için gereklidir.

Bu çalışma, neoadjuvan kemoterapi ve kemoimmünoterapinin erken evre KHDAK hastalarında etkili tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir. Elde edilen yüksek pCR oranları ve hastaliksız sağkalım oranları, neoadjuvan tedavi rejimlerinin etkinliğini desteklemektedir. Eş zamanlı radyoterapi uygulamasının tedavi başarısını artırabileceği göz önünde bulundurularak, bu tedavi stratejisi gelecekteki çalışmalarda daha fazla araştırılmalıdır. Neoadjuvan tedavi yaklaşımları, erken evre KHDAK hastalarının tedavisinde önemli bir strateji olarak dikkate alınmalıdır.

Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedaviler

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 14.09.2023
Karar No: E-10840098-772.02-5811

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.B., Ö.F.Ö., Ö.A.; Veri toplama ve işleme: J.H., E.K.; Analiz ve verilerin işlenmesi: Y.K., A.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Y.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalenin yazımında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının herhangi bir çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708
2. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(5):403-410. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.07.01
3. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):242-249. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
4. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1813-1821. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.031
5. Gentzler RD, Riley DO, Martin LW. Striving toward Improved Outcomes for Surgically Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: the Promise and Challenges of Neoadjuvant Immunotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(11):109. Published 2020 Aug 15. doi:10.1007/s11912-020-00969-w
6. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383(9928):1561-1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
8. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S. doi:10.1378/chest.12-2360
9. Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep.* 2022;3(9):100384. Published 2022 Jul 31. doi:10.1016/j.jto.2022.100384
10. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e42-e50. doi:10.1016/S1470-2045(13)70334-6
11. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1413-1422. doi:10.1016/S1470-2045(20)30453-8
12. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
13. Buderer SI, Shackcloth M, Woolley S. Does induction chemoradiotherapy increase survival in patients with Pancoast tumour?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(5):821-825. doi:10.1093/icvts/ivw216
14. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007;25(3):313-318. doi:10.1200/JCO.2006.08.2826
15. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):644-649. doi:10.1200/JCO.2007.14.1911
16. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6):504-513. doi:10.1056/NEJMoa2215530
17. Sorin M, Prosty C, Ghaleb L, et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2024;10(5):621-633. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0057
18. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(4):1200-1206. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.04.085
19. Kawaguchi K, Yokoi K, Niwa H, et al. A prospective, multi-institutional phase II study of induction chemoradiotherapy followed by surgery in patients with non-small cell lung cancer involving the chest wall (CJLSG0801). *Lung Cancer.* 2017;104:79-84. doi:10.1016/j.lungcan.2016.12.011

