

## INVITED REVIEW ARTICLE

## 肺癌術後放射線治療

## —手術と放射線治療による最適な局所治療の確立へ—

中川加寿夫<sup>1</sup>**Postoperative Radiotherapy in Patients with Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer: Exploring Optimal Local Treatment Strategies Involving Surgery and Radiotherapy**Kazuo Nakagawa<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — Among adjuvant therapies for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC), postoperative platinum-based adjuvant chemotherapy has been a standard of care. While postoperative radiotherapy (PORT), as an important option for treating local lesions, has been expected to be able to reduce local recurrence and further improve both the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) for a long period, benefit of PORT for the DFS or OS has not been verified yet, despite promoting locoregional control. In particular, a detrimental effect of PORT was observed in patients with pathological N0-1 stage I-II NSCLC. In contrast, several retrospective studies have demonstrated that PORT improved the survival of patients with pathological N2 (pN2) stage III NSCLC, proving to be a promising therapy for those patients. Regarding surgery, about 20% of patients with pN2 stage III NSCLC develop recurrence inside the systematic nodal dissection area. Accordingly, locoregional control by surgery alone seems to be insufficient. In 2021, two randomized, phase III clinical trials (Lung ART and PORT-C) revealed that PORT improved locoregional control, although this did not translate to a significant gain in the survival. Therefore, PORT still cannot be recommended as a standard treatment in patients with pN2 stage III NSCLC. A randomized phase III trial (JCOG1916: J-PORT) involving PORT for pN2 NSCLC patients with adjuvant chemotherapy is currently underway in Japan and might bring further insight in the future. At present, molecular-targeted therapies and immunotherapies are being studied in the adjuvant setting, and immune checkpoint inhibitors have been adopted as an adjuvant therapy for patients with completely resected stage II-III NSCLC. In this setting, the role of PORT merits further exploration. Given that radiotherapy and immunotherapy can synergistically activate anti-tumor immunity, PORT concomitantly or sequentially combined with immunotherapy might be a promising potential treatment modality.

(JLCC. 2023;63:844-849)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Adjuvant therapy, Postoperative radiotherapy, Pathological N2 stage III, Immune checkpoint inhibitor

Corresponding author: Kazuo Nakagawa.

**要旨** — 非小細胞肺癌に対する術後補助療法の中で、術後補助化学療法は標準治療として確立している。一方、術後放射線治療は、局所制御に対しては有効だが、生存期間に対する有効性は示されていない。特に、病理病期 I~II 期 (N0~1) では予後を悪化させる結果であった。しかしながら、病理病期 III 期 (N2) では、様々な後ろ向き研究において、有効性が示されるようになり、その意義が見直されている。外科的な観点からは、病理病

期 III 期 (N2) では、系統的郭清範囲内のリンパ節再発が 20% に認められるため、局所制御は手術のみでは不十分であるといえる。近年の 2 つの第 III 相比較試験 (Lung ART 試験, PORT-C 試験) では、術後放射線治療による局所制御効果は示されたものの、生存期間に対する有効性は示されなかった。現在、JCOG1916 (J-PORT) 試験が進行中であり、その結果が待たれる。最近、術後補助療法に免疫チェックポイント阻害薬が適応となった。免

<sup>1</sup>国立がん研究センター中央病院呼吸器外科。

論文責任者：中川加寿夫。

疫チェックポイント阻害薬は放射線治療との相乗効果があり、術後補助化学療法→放射線治療→免疫チェックポイント阻害薬のような形の術後補助療法の確立も期待される。

## はじめに

肺癌は悪性腫瘍による死因の第1位であり、すべての悪性腫瘍による死亡の約5分の1を占めている。死亡率は今後も増加すると予測されており、<sup>1</sup> 治療成績の向上が急務である。その中でも、肺癌根治切除例の予後の改善は重要な課題であり、これまでに、術後再発の予防的に様々な治療戦略が試みられてきた。局所再発の予防については従来から術後放射線治療（postoperative radiotherapy：PORT）が施行されており、局所制御に対しての有効性は示されていたものの、生存期間に対する有効性は示されていない。本稿では、肺癌に対するPORTの変遷、現状および今後の展望について述べることにする。

## 肺癌術後の再発形式と予後

肺癌術後再発は、局所再発（リンパ節再発、気管支断端再発、肺切除断端再発、胸膜播種再発）、遠隔転移再発、局所再発+遠隔転移再発に分けられる。約80%が遠隔転移再発、残りの20%が局所再発とされるが、<sup>2</sup> 初回再発時に遠隔転移再発を有する患者は、主に全身治療の適応となるため、その後の局所再発の有無に関しては正確な評価が行われない可能性がある。そのため、局所再発の頻度はこれまでの報告より高い可能性があり、注意が必要である。一方、これらの術後再発を予防する目的として、従来から、術後補助療法（遠隔転移再発予防目的：化学療法、局所再発予防目的：放射線治療）が施行されてきた。

本邦の2010年肺癌外科切除例の全国集計に関する肺癌登録合同委員会報告では、肺癌術後の5年全生存割合（overall survival：OS）および5年無再発生存割合（disease-free survival：DFS）は74.7%、67.8%であり、また、病理病期IIIA期では、それぞれ50.5%、37.6%である。<sup>3</sup> これらは、後述する術後補助化学療法が標準治療として確立されて以降の成績であり、現状でも、病理病期IIIA期では、60%程度に術後再発が認められる。

## 肺癌術後補助化学療法の確立

従来、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）に対する術後補助化学療法に関しては、再現性

**索引用語**——非小細胞肺癌、術後補助療法、術後放射線治療、病理病期III期（N2）、免疫チェックポイント阻害薬

をもってその有効性を証明する臨床試験の報告はなかった。1995年にNon-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupより手術単独群と術後補助化学療法群のランダム化比較試験のメタアナリシスが報告され、シスプラチン併用の術後補助化学療法で相対死亡危険率を13%減少し、有意差は認められないものの5年生存割合を5%改善するとの結果であった。<sup>4</sup> このメタアナリシスの結果を基に、プラチナ製剤を含む術後補助化学療法の有効性を検証するための、ランダム化比較試験が実施された。Adjuvant Lung Project Italy（ALPI）、Big Lung Trial（BLT）試験では、有効性を示すには至らなかったが、International Adjuvant Lung Cancer Trial（IALT）、JBR.10、Adjuvant Navelbine International Trialist Association（ANITA）試験にて有効性を示すに至った。さらに、それらの臨床試験を含めた、Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation（LACE）メタアナリシスおよびNon-small Cell Lung Cancer Collaborative Groupによるセカンドメタアナリシスにて術後補助化学療法の有効性が証明され、病理病期II～IIIA期NSCLCに対して、シスプラチン併用化学療法による術後補助化学療法が標準治療として確立されるに至った。<sup>5,6</sup> しかしながら、その予後改善効果は5%程度であり、また、術後補助化学療法後においても、局所再発が10～20%程度に認められる。<sup>7</sup> このように、肺癌術後の予後改善のためには、より効果の高い薬物療法の開発とともに局所再発の予防が重要である。

## 肺癌に対するPORTの変遷

これまでに、肺癌術後の局所再発を予防する目的としてPORTが施行されてきており、その有効性を検証したいくつかの第III相試験において、術後局所再発割合を減少させる効果が示されてきた。<sup>8</sup> しかしながら、1998年および2005年に発表されたメタアナリシスでは、PORTの予後改善効果は証明されなかった。<sup>9,10</sup> 特に、病期的N0～1、I～II期では、予後を悪化させる結果であり、主に、有害事象による治療関連死亡が原因であると考えられた。その一方で、病期的N2、III期の予後に対する効果は明確ではないとされた。これらの解析結果は、主に30年以上前の登録例が対象のため、放射線照射設備が旧式であることや、照射範囲の正確性などの問題点が

指摘されてきた。

近年、米国の National Cancer Data Base (NCDB) や Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) などの大規模データベースに基づいた後ろ向き研究において、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対する PORT の有効性が示されており、その意義が見直されるようになった。これらの中で、NCDB の 2,691 例の解析では、OS において、PORT による有意な予後改善効果が示された (HR 0.77, 95%CI : 0.63~0.94,  $p = 0.009$ )<sup>11</sup>。また、ANITA 試験の PORT に関するサブ解析において、病理学的 N2 例に限れば PORT による予後改善の可能性が示唆された (5年 OS : PORT 群 47% vs 無治療経過観察群 34%)<sup>12</sup>。さらに、2014 年に発表されたメタアナリシスでは、近年の放射線照射技術を用いた PORT は、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対して局所再発割合を 30% から 10% に減少させ、5年 OS においても 13% の改善が見込まれると報告されている<sup>13</sup>。このような背景のもと、従来から有効性が示唆されている、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対する PORT について、後述の第 III 相比較試験が計画されることになった。

### 肺癌術後の局所リンパ節再発：呼吸器外科医からみた局所補助療法の必要性

では、外科的な観点から、肺癌術後局所再発を検討することにする。肺癌に対する標準手術は、肺葉切除 + 肺門・縦隔リンパ節郭清である。手術適応の多くが、臨床的 N0 (cN0) もしくは臨床的 N1 (cN1) であり、縦隔リンパ節郭清は通常は予防的に実施される郭清である。手術手技としては、リンパ節のみの摘出(サンプリング)ではなく、郭清すべき領域において正常の構造物(血管壁、気管・気管支壁、食道、心膜など)を露出させ、その間にあるリンパ節・リンパ節周囲組織を unblock に摘出する<sup>14</sup>。肺癌根治手術においては、原発巣が存在する肺葉が切除される(多くの場合、切除マージンが十分に確保される)ため、局所再発のほとんどは局所リンパ節再発であるといえる。一方、リンパ節再発の部位は系統的郭清範囲内のみ、系統的郭清範囲外のみ、系統的郭清範囲内 + 郭清範囲外に分けられる。日常臨床においては、“郭清したはず”の部位にリンパ節再発が生じることが少なからず経験されるが、このような、系統的郭清範囲内のリンパ節再発は、転移巣を含んだリンパ節やリンパ節周囲組織の遺残が原因になると考えられる<sup>15</sup>。これに対し、郭清範囲外の再発は、手術時にすでに存在している潜在的なリンパ節転移巣が原因になると考えられる。

これまでの代表的な報告例での、病理学的 N 因子 (pathological N status : pN status) 別の局所再発の割合は、pN0 例では 10.3%, pN1 例で 17.6%, pN2 例で 35.6%

であり、pN status が高くなるにつれて局所再発の割合も高くなる<sup>16-18</sup>。これらは、主に、系統的郭清範囲外への潜在的なリンパ節転移の頻度が高くなることが原因であると考えられる。さらに、pN2 例についてリンパ節再発部位をみてみると、系統的郭清範囲内のみ : 7%, 系統的郭清範囲外のみ : 15%, 系統的郭清範囲内 + 郭清範囲外 : 13% であり、系統的郭清範囲内の再発が 20% に認められる<sup>18</sup>。上述したような確実なリンパ節郭清が施行されていても、局所制御は手術のみでは不十分であり、他の modality による局所制御が必要となる。このように、外科的な観点からも、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対する PORT の有効性を検証することは妥当である。

### 病理学的 N2 肺癌に対する PORT : 3 つの第 III 相比較試験

すでに述べたように、PORT の有効性が再認識されるようになって以降、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対して、3 つの第 III 相比較試験が実施されている。1 つは、フランスを中心としたヨーロッパで実施された Lung ART 試験である<sup>19</sup>。主要評価項目の DFS は PORT 群 (3年 DFS : 47%) において対照群 (3年 DFS : 43%) より良好な傾向はあったものの有意差は認められず (HR 0.86, 95%CI : 0.68~1.08,  $p = 0.16$ )、3年 OS にも差は認められなかった (PORT 群 69% vs 対照群 67%)。一方、縦隔再発は PORT 群 (25%) において対照群 (46%) と比較して少なかった。安全性に関しては、PORT に関連する死亡が 2% に認められ、また、心肺疾患による死亡が PORT 群で 16%, 対照群で 2% に認められており、PORT 群での毒性増強が問題となった。もう 1 つは、中国で実施された PORT-C 試験である<sup>20</sup>。主要評価項目の DFS では、PORT 群の対照群に対する有意な改善は示されず (HR 0.84, 95%CI : 0.65~1.09,  $p = 0.2$ )、OS にも有意差は認められなかったが (HR 1.02, 95%CI : 0.68~1.52,  $p = 0.93$ )、局所領域無再発生存期間 (locoregional recurrence-free survival : LRFS) では明らかな改善が示された (HR 0.71, 95%CI : 0.51~0.97,  $p = 0.03$ )。また、PORT に関連した grade 4 および 5 の有害事象は認められず、安全性での問題は認められなかった。本稿では詳細には触れないが、両試験とも対象の適格基準や放射線治療の品質管理などについての問題点が指摘されており、試験結果の解釈には十分な注意が必要である。これら 2 つの比較試験を対象に含めたメタアナリシスの結果も報告されており、PORT が LRFS を改善することが示された (HR 0.64, 95%CI : 0.50~0.81,  $p = 0.0003$ )。また、生存期間に対する有効性に関しては、OS の改善効果は認められないものの (HR 0.87, 95%CI : 0.71~1.07,  $p = 0.18$ )、DFS については有意な改善が示されている (HR

0.83, 95%CI : 0.71~0.97,  $p = 0.02$ ).<sup>21</sup>

このように、最新のデータからは、PORTの局所制御に対する有効性は明らかであり、安全性に十分に配慮することにより、生存期間に対する有効性を証明することは十分可能であると思われる。現在本邦では、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) が病理学的 N2, III 期 NSCLC 完全切除例を対象に、無再発生存期間 (recurrence-free survival : RFS) を主要評価項目として、術後補助化学療法後に PORT 群と経過観察群を比較する第 III 相試験 (JCOG1916/J-PORT 試験) を実施しており、その結果が待たれるところである。<sup>22</sup>

### PORTのタイミング (逐次照射 vs 同時照射)

これまでに国内外において術後補助化学療法後の逐次放射線治療と術後同時化学放射線療法 (POCRT) との前向きな比較試験は行われておらず、術後補助療法における PORT の至適なタイミングについては詳細には検討されていない。

患者集積不良のため途中中止となった試験ではあるが、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対する術後化学療法 (POCT) と POCRT とのランダム化比較試験では、DFS は POCRT 群で有意に長く (中央値 : 18 か月 vs 28 か月, POCT 群の POCRT 群に対する HR 1.49 [95%CI : 1.01~2.20,  $p = 0.04$ ]), OS も同様に POCRT 群で長い傾向が示された (中央値 : 28 か月 vs 40 か月, POCRT 群の POCT 群に対する HR 0.69 [95%CI : 0.46~1.04,  $p = 0.07$ ]). しかしながら、この試験で術後化学放射線療法を完遂できたものは 2/3 にとどまっていた。<sup>23</sup> 一方、PORT のタイミングについて、術後補助化学療法との逐次併用と同時併用を比較した NCDB の解析では、逐次併用群において有意に良好な OS が示された (同時併用の逐次併用に対する HR 1.35 [95%CI : 1.05~1.73,  $p = 0.019$ ]). この報告では、近年の米国における PORT は、逐次併用が一般的となっていることも示されている。<sup>24</sup> そのため、NCCN ガイドライン 2023 年版では、根拠 (科学的データ) は示されていないが、病理学的 N2, III 期 NSCLC に対する PORT では、逐次放射線照射が推奨されている。

### 免疫チェックポイント阻害薬を加えた術後補助療法と PORT

最近になって、肺癌術後補助療法に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) が導入され、予後改善効果が示されている。病理病期 IB~IIIA 期 NSCLC 完全切除例に対する術後補助化学療法後のアテゾリズマブの有効性を検証した第

III 相比較試験 (IMpower010 試験) では、病理病期 II~IIIA 期、PD-L1 陽性 (腫瘍細胞における PD-L1 発現率が 1% 以上) 例において、プラチナ製剤を含む術後補助療法後のアテゾリズマブ群で経過観察群と比較して主要評価項目である DFS の有意な延長が示された (HR 0.66, 95% CI : 0.50~0.88,  $p = 0.0039$ ).<sup>25</sup> この結果、病理病期 II~IIIA 期 NSCLC 完全切除例でかつ PD-L1 陽性例に対しては、シスプラチン併用化学療法後のアテゾリズマブ単剤療法 (1 年間投与) が標準治療の 1 つとなった。

ICI の効果は、放射線治療により増強されること (アブスコパル効果) が知られている。本邦において ICI が使用された進行あるいは再発 NSCLC 例の検討では、胸部放射線治療歴のある群では胸部放射線治療歴のない群と比較して良好な無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) が認められた (HR 0.79, 95%CI : 0.62~0.99).<sup>26</sup> さらに、2023 年に発表されたメタアナリシスでも同様に、胸部放射線治療歴のある群では胸部放射線治療歴のない群と比較して良好な PFS が認められた (HR 0.79, 95%CI : 0.70~0.89).<sup>27</sup>

一方、IMpower010 試験の再発形式について、ESMO2021 で報告されており、局所再発は、アテゾリズマブ単剤療法群では再発例 147 例中 83 例 (56%), 経過観察群では再発例 189 例中 106 例 (56%) に認められており、標準治療が術後補助化学療法後のアテゾリズマブ単剤療法となっても、依然として局所制御は重要である。今後、肺癌術後患者に対する術後補助療法として、術後補助化学療法→PORT→ICI のような形での ICI 術後補助療法への導入も期待されている。

### 肺癌術後補助療法における個別化医療への取り組み

現在、肺癌術後補助療法の適応は主に病理病期のみによって決定されているため、R0 手術が施行され、かつ、手術時に微小転移巣が存在しない患者にとって、術後補助療法は無益な治療となる。そのため、術後補助療法で恩恵を受ける患者群を効率よく選別することが重要である。病理学的 N2, III 期 NSCLC に対する PORT については、これまでに、複数部位への縦隔リンパ節転移例や扁平上皮癌例などにおいてより有効であると報告されてきた。また、NCDB や SEER の患者データに基づいた最近の解析では、転移リンパ節の個数が 3 個以上の症例や、郭清リンパ節数と転移リンパ節数の比 (lymph node ratio : LNR) が 0.34 以上である症例においてより有効であることが示されている。<sup>28,29</sup> 一方、近年、ctDNA 解析が、術後の微小残存腫瘍 (minimal residual disease : MRD) の早期発見と再発リスクの層別化に有用であることが示されている。<sup>30</sup> 今後、リンパ節転移状況と様々なバイオマーカーとの組み合わせにより、PORT を含めた

肺癌術後補助療法の個別化医療へ向けた取り組みも重要となる。

## おわりに

肺癌治療成績の向上のために、肺癌根治切除後の再発を予防することが重要課題の1つである。本邦ではこれまでも根治性を追求した質の高い手術が行われてきた。しかしながら、より進行した病理病期に対しては、手術のみでの局所制御は不十分であり、質の高い放射線治療を組み合わせた最適な局所治療法の確立が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. <http://gco.iarc.fr> (アクセス確認日 2023/7)
- Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, Theodosakis N, Kozower BD, Lau CL, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1813-1820.
- Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, et al. Demographics, safety and quality, and prognostic information in both the seventh and eighth editions of the TNM classification in 18,973 surgical cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *J Thorac Oncol*. 2019;14:212-222.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375:1267-1277.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
- Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist*. 2011;16:672-681.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998;352:257-263.
- Burdett S, Stewart L, PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer*. 2005;47:81-83.
- Herskovic A, Mauer E, Christos P, Nagar H. Role of postoperative radiotherapy in pathologic stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer in a prospective nationwide oncology outcomes database. *J Thorac Oncol*. 2017;12:302-313.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:695-701.
- Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, Vansteenkiste J, Dooms C, Haustermans K, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;110:3-8.
- 浅村尚生. 浅村・呼吸器外科手術. 東京：金原出版；2011:252-265.
- Nakagawa K. Reply to Ding et al. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;59:925-926.
- Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, Chou TY, Huang BS, Wu YC. Predictors of death, local recurrence, and distant metastasis in completely resected pathological stage-I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1115-1123.
- Yoshida Y, Yotsukura M, Nakagawa K, Watanabe H, Motoi N, Watanabe SI. Surgical results in pathological N1 nonsmall cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:366-372.
- Nakagawa K, Yoshida Y, Yotsukura M, Watanabe SI. Pattern of recurrence of pN2 non-small-cell lung cancer: should postoperative radiotherapy be reconsidered? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;59:109-115.
- Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:104-114.
- Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of postoperative radiotherapy for patients with pIIIa-N2 non-small cell lung cancer after complete resection and adjuvant chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:1178-1185.
- Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al. Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:680615.
- Shimoyama R, Nakagawa K, Ishikura S, Wakabayashi M, Sasaki T, Yoshioka H, et al. A multi-institutional randomized phase III trial comparing postoperative radiotherapy to observation after adjuvant chemotherapy in pa-

- tients with pathological N2 Stage III non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1916 (J-PORT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51:999-1003.
23. Shen WY, Ji J, Zuo YS, Pu J, Xu YM, Zong CD, et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2014;110:120-125.
  24. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock YJ, Akerley W, et al. Sequencing of postoperative radiotherapy and chemotherapy for locally advanced or incompletely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:333-341.
  25. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:1344-1357.
  26. Hosokawa S, Ichihara E, Bessho A, Harada D, Inoue K, Shibayama T, et al. Impact of previous thoracic radiation therapy on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51:279-286.
  27. Liu Z, Xu T, Chang P, Fu W, Wei J, Xia C, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors with or without radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1064227.
  28. Urban D, Bar J, Solomon B, Ball D. Lymph node ratio may predict the benefit of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:940-946.
  29. Zarinshenas R, Ladbury C, McGee H, Raz D, Erhunmwunsee L, Pathak R, et al. Machine learning to refine prognostic and predictive nodal burden thresholds for post-operative radiotherapy in completely resected stage III-N2 non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2022;173:10-18.
  30. Vandekerckhove O, Cuppens K, Pat K, Du Pont B, Froyen G, Maes B. Liquid biopsy in early-stage lung cancer: Current and Future Clinical Applications. *Cancers*. 2023;15:2702.