KLINISKE RETNINGSLINJER |

Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

Version 4.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
21. maj 2025 (DLCG)
Administrativ godkendelse
28. maj 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. februar 2026

INDEKSERING
Lungekræft, ikke-småcellet, adjuverende behandling

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 3.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Formål	Anbefalingerne omhandler adjuverende behandling af NSCLC, og er nu udvidet til også at inkludere grundlag for adjuverende behandling med tyrosinkinase inhibitor (TKI).
Patientgruppe	Patienter der er radikalt opereret for NSCLC, hvor der er evidens for overlevelsesgevinst ved tillæg af adjuverende TKI til den eksisterende adjuverende kemoterapi.
Målgruppe	Udspecificeret i forhold til læger, der arbejder med behandling af lungecancer.
Anbefalinger	Anbefaling 9-12 er tilføjet 9. Adjuverende behandling med EGFR-inhibitor kan tilbydes patienter der er radikalt opereret for NSCLC stadium IIIA (TNM 7th edition)* med EGFR-mutation (exon 19 deletion eller exon 21 (L858R)) efter adjuverende kemoterapi (A) 10. Behandling bør bestå af monoterapi osimertinib 80mg én gang dagligt i op til tre år, såfremt der ikke er recidiv eller uacceptable bivirkninger (A) 11. Valg eller fravalg af adjuverende EGFR-inhibitor skal diskuteres med patienten. Væsentlige faktorer inkluderer patientens alder, almen tilstand (herunder PS), behandlingsforløbet op til aktuelle (herunder postoperative komplikationer og kemoterapiinducerede bivirkninger) og komorbiditeter. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt. Derudover skal patientens egne præferencer indgå i overvejelserne (B) 12. Patienter med ALK-translokation eller øvrige EGFR-mutationer (fraset de nævnte jf. anbefaling 11) er i øjeblikket ikke kandidater til anden adjuverende behandling end kemoterapi (A)

Litteratur- og evidensgennemgang	Der er foretaget systematisk og opdateret litteraturgennemgang inden for alle anvendte behandlingsområder baseret på foruddefineret relevant søgestreng. Se søgeprotokol, søgeperioden er udvidet frem til 10. marts 2025. Ligeledes er grundlag og evidensgennemgang opdateret. Introduktionsafsnittet er opdateret med gennemgang af indikation og baggrund for TKI. De to flow-charts er revideret i henhold til dette.
Bemærkninger og overvejelser	Opdateret
Referencer	Opdateret
Litteratursøgning	Der er foretaget supplerende litteratursøgning og gennemgang. Se venligst søgeprotokol.
Litteraturgennemgang	Der er foretaget supplerende litteratursøgning og gennemgang. Se venligst søgeprotokol.
Høring og godkendelse	Er sendt til høring i retningslinjeudvalget, ved reviewer og ved medlemmer af DOLG, hvor den er godkendt i sin nuværende form,
Behov for yderligere forskning	Beskrevet
Forfattere	Opdateret
Bilag	Vedhæftet er opdateret søgeprotokol.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 5
Adjuverende kemoterapi 5
Adjuverende immunterapi 5
Adjuverende EGFR-inhibitor 7
Flow chart for adjuverende kemoterapi (Figur 1) 8
Flow chart for adjuverende immunterapi (Figur 2) 9
2. Introduktion 10
3. Grundlag 12
Adjuverende kemoterapi 12
Adjuverende immunterapi 15
Adjuverende EGFR-inhibitor 18
4. Referencer 21
5. Metode 23
6. Monitorering 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 32

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende kemoterapi

1. **Adjuverende kemoterapi bør tilbydes patienter i PS 0-1, som er radikalt opereret for stadium IIB og III NSCLC (TNM 8th edition) og kan overvejes til patienter radikalt opereret for T2bN0 stadium IIA med primær tumor > 4 cm. Faktorer vedrørende tumor histologi/mikroskopisk tumorudbredelse i form af højrisikokriterier* bør indgå i overvejelserne (A)**

2. **Behandling bør bestå af platinbaseret to-stofs kemoterapi, 4 serier påbegyndt 4-8 uger efter operation (A)**

3. **Ved valg af adjuverende kemoterapi foretrækkes cisplatin i kombination med vinorelbine. I tilfælde hvor cisplatin fravælges kan man i stedet behandle med carboplatin (B)**

4. **Valg eller fravalg af adjuverende kemoterapi skal diskuteres med patienten på baggrund af recidivrisiko - sygdomsstadiet bør tages i betragtning (A)**

5. **Faktorer vedrørende patientens alder, almen tilstand (inkl. performance status), det postoperative forløb og komorbiditeter samt patientens egne præferencer bør indgå i overvejelserne. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt (B)**

   *Højrisikokriterier omfatter bl.a. lavt differentierede neuroendokrine lungetumorer, samt tumorer hvor patologen i operationsresektatet påviser karinvasion, usikkerhed om mikroskopisk radikalitet, involvering af pleura viscerale samt ukendt lymfeknudestatus (1).

Adjuverende immunterapi

6. **Adjuverende immunterapi bør tilbydes patienter med høj recidivrisiko efter radikal operation for NSCLC, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og hvor tumorcellerne udtrykker PD-L1 ≥ 50% og ikke EGFR-mutation eller ALK-translokation (A)**

   a. **Høj recidivrisiko indebærer:**

      i. **N1 eller N2 uanset tumorstørrelse**

eller

ii. **N0 sygdom med tumorstørrelse ≥5cm og kan overvejes ved tumor > 4 cm jf.●**

eller

iii. **tumorer med direkte indvækst i thoraxstrukturer (pleura parietalis, thoraxvæg, diaphragma, n. phrenicus, pars mediastinalis pleurae, pericardii parietalis, mediastinum, cor, store blodkar, trachea, n. laryngeus recurrens, oesophagus, corpus vertebra, carina)**

eller

iv. **tumorer der involverer højre eller venstre hovedbronchus <2cm distalt for carina**

eller

v. **tumorer der giver anledning til total atelektase eller obstruktiv pneumoni af hele lungen**

eller

vi. **tumorer med separat(e) knude(r) i samme lap eller i forskellige lapper på samme side**

7. **Behandling bør bestå af en immun check-point-inhibitor (aktuelt er atezolizumab godkendt til behandling), påbegyndt indenfor 8 uger efter afsluttet adjuverende kemoterapi og givet i op til et års behandling (A)**

8. **Valg eller fravalg af adjuverende immunterapi (atezolizumab) skal diskuteres med patienten på baggrund af dennes recidivrisiko, almen tilstand (PS 0-1), komorbiditet (autoimmunitet), risiko for bivirkninger og patientpræferencer**

●Patienter med stadie II-sygdom (AJCC, version 8) uden lymfeknudeinvolvering (N0) men med tumor > 4 cm men ≤ 5 cm kan tilbydes adjuverende kemoterapi i henhold til dansk praksis men er jf. produktresuméets udvælgelseskriterier ikke kandidater til adjuverende atezolizumab. Medicinrådet finder det dog hensigtsmæssigt, at behandling med atezolizumab alligevel overvejes til disse patienter, hvis de har modtaget adjuverende kemoterapi.

Adjuverende EGFR-inhibitor

9. **Adjuverende behandling med EGFR-inhibitor kan tilbydes patienter der er radikalt opereret for NSCLC stadium IIIA (TNM 7th edition)* med EGFR-mutation (exon 19 deletion eller exon 21 (L858R)) efter adjuverende kemoterapi (A)**

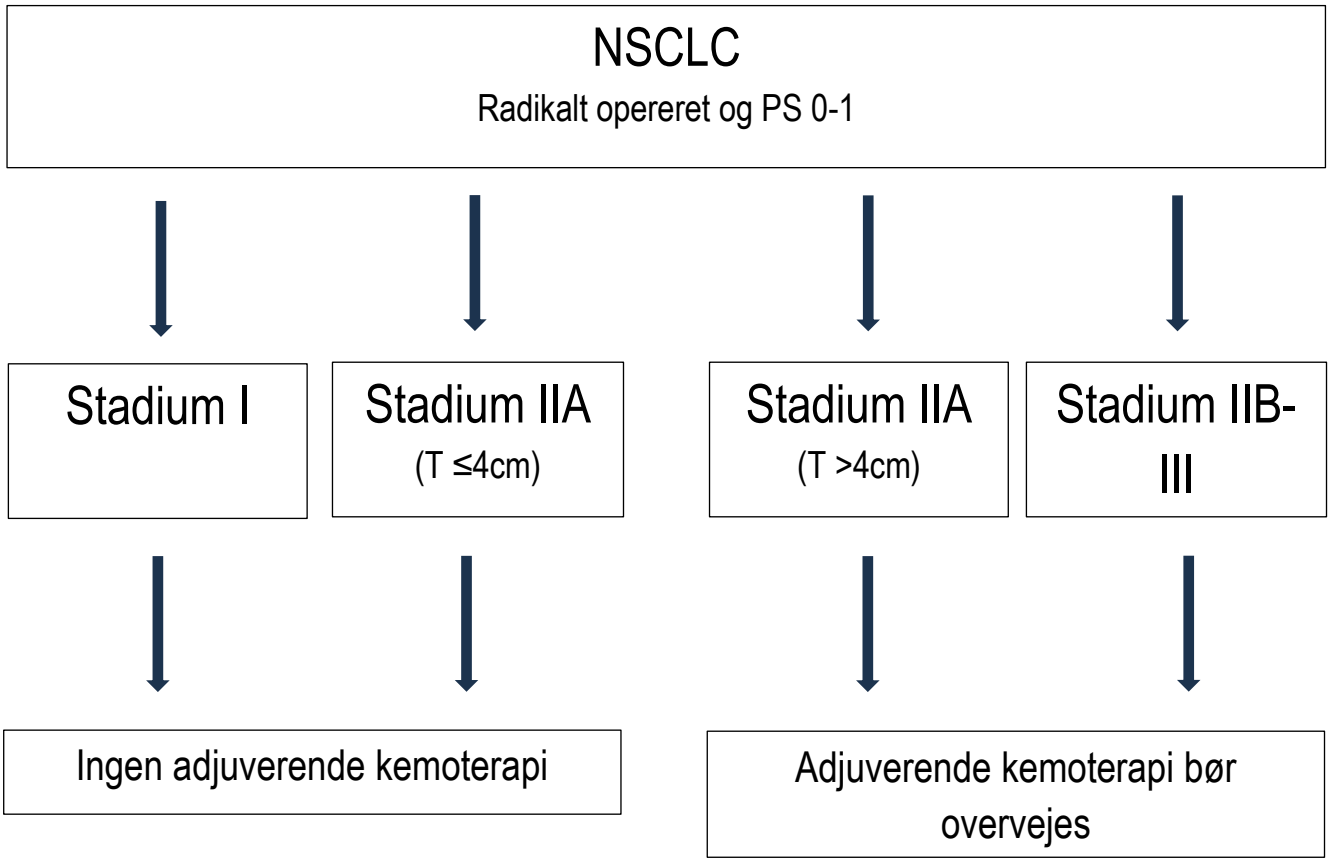
10. **Behandling bør bestå af monoterapi osimertinib 80mg én gang dagligt i op til tre år, såfremt der ikke er recidiv eller uacceptable bivirkninger (A)**

11. **Valg eller fravalg af adjuverende EGFR-inhibitor skal diskuteres med patienten. Væsentlige faktorer inkluderer patientens alder, almen tilstand (herunder PS), behandlingsforløbet op til aktuelle (herunder postoperative komplikationer og kemoterapiinducerede bivirkninger) og komorbiditeter. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt. Derudover skal patientens egne præferencer indgå i overvejelserne (B)**

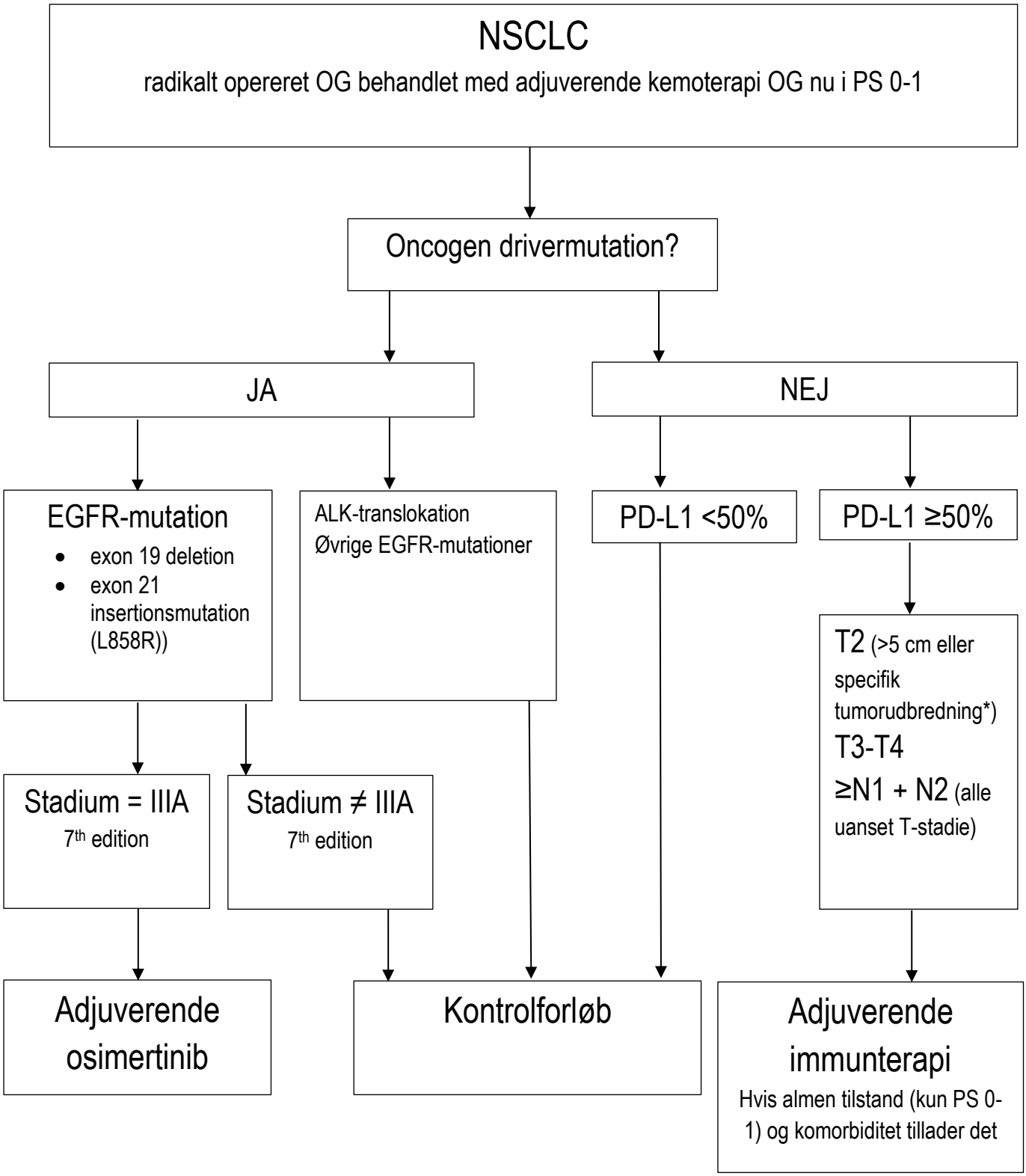
12. **Patienter med ALK-translokation eller øvrige EGFR-mutationer (fraset de nævnte jf. anbefaling 11) er i øjeblikket ikke kandidater til anden adjuverende behandling end kemoterapi (A)**

*Se venligst bilag 3 for TNM klassifikation 7th edition sammenlignet med aktuelle 9th edition

Flow chart for adjuverende kemoterapi (Figur 1)



Flow chart for adjuverende immunterapi (Figur 2)



*for supplerende højrisikofaktorer se 'Anbefaling 7'.

2. Introduktion

Denne retningslinie omhandler adjuverende medicinsk behandling til patienter radikalt opereret for NSCLC. Adjuverende kemoterapi og immunterapi er defineret som post-operativ medicinsk behandling rettet mod behandling af mikrometastaser for at forbedre helbredelsesrater efter komplet kurativ kirurgisk tumor resektion. Ca. 4900 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, hvoraf ca. 85 % har NSCLC(2).
Sygdommen stadieinddeles på baggrund af udbredelsen jf. International Association for the Study of Lung Cancer's (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft på en multidisciplinær team (MDT) konference. Aktuelt benyttes 8. udgave, der inddeler NSCLC i følgende gruppe r(3):

- Lokal sygdom (potentielt resektabel): IA, IB, IIA, IIB og IIIA (T3-4N1M0)
- Lokalavanceret sygdom (ikke resektabel fraset evt. N2 single station): IIIA (T1-2N2M0) og IIIB-C
- Avanceret sygdom: IV (T1-4N0-2M1)

Langtidsoverlevelsen efter operation afhænger betydeligt af TNM stadiet ved diagnosetidspunktet, se fig. 3 (4).

Figur 3: Overlevelse efter kirurgisk resektion af NSCLC baseret på stadie (4)

Kirurgisk resektion	1-års overlevelse	5-års overlevelse
IIA	88%	57%
IIB	86%	48%
IIIA	83%	46%

Ca. 30% diagnosticeres med lokal sygdom og kan potentielt være kandidater til adjuverende medicinsk behandling. I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi i Danmark, hvilket svarer til ca. 20% af de opererede patienter (5).

Patienter med lokal sygdom tilbydes som udgangspunkt operation, men kan være medicinsk inoperable, f.eks. grundet nedsat lungefunktion eller anden betydende komorbiditet. Disse kan i stedet ofte være kandidater til kurativ radioterapi. Den aktuelle retningslinie omhandler ikke behandling eller efterbehandling til denne gruppe af patienter. I stedet henvises til DOLGs retningslinier vedrørende Thorakal stereotaktisk strålebehandling, og Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft.

Hos ca. 10-15% af nydiagnosticerede patienter med ikke-planocellulær NSCLC findes aktiverende mutationer i vækstfaktorreceptoren (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) i form af exon 19 deletion eller exon 21 (L858R (6)). Disse findes hyppigst hos aldrig-rygere eller dem med begrænset rygeanamnese samt hos kvinder eller patienter med asiatisk herkomst. Årligt findes ca. 280 EGFR-muterede, typisk med avanceret/metastatisk sygdomsstadie og ud af den samlede gruppe vil ca. 30 patienter være kandidater til adjuverende TKI idet de har stadium IIIA (7th edition) (7, 8).
Der findes desuden en række mindre hyppige ikke-targeterbare mutationer i EGFR, samt hos ca. 2% findes fusion i Anaplastisk Lymfom Kinase genet (ALK) og hos ca. 1% mutation i ROS proto-oncogene 1 receptor

tyrosine kinase (ROS1). Der er for nuværende ikke indikation for adjuverende TKI til disse patienter og de vil derfor ikke blive omtalt nærmere i det følgende fraset under ”Bemærkninger og overvejelser”.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. NSCLC er en alvorlig sygdom og selv de patienter hvor sygdommen opdages på et tidligt stadie har betydelig risiko for tilbagefald og dermed også for at dø af sygdommen. Denne retningslinje skal sikre at de patienter med NSCLC som kan have gavn af forebyggende postoperativ medicinsk behandling tilbydes dette, således at overlevelsen løftes.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler patienter der er kandidater til adjuverende medicinsk behandling efter radikal operation for NSCLC. Det vil sige patienter med lokal sygdom (stadium IIA og IIB) samt resektable patienter med lokalavanceret stadium IIIA (dvs. per definition T3-4N1M0 sygdom og sjældent N2 sygdom). Dette er operationsteknisk afgørende da N2 sygdom i praksis ikke kan radikalt opereres. Enkelte tilfælde med ”single node” N2 sygdom er dog undtaget.
Patienter med NSCLC er en heterogen gruppe, hvor bl.a. mutationsstatus, histologi, komorbiditet og performance status (PS) kan variere betydeligt. Generelt er der en del ældre patienter med nedsat almen tilstand (PS 2) og/eller væsentlig komorbiditet. Aktuelt er medianalderen >70 år for både mænd og kvinder på diagnosetidspunktet, og andelen af patienter >80 år er stigende og vil fortsat stige i de kommende år (6). Dette har, sammen med den enkelte patients recidivrisiko betydning for valg eller fravalg af adjuverende behandling. Risikoen for bivirkninger, kroniske såvel som akutte skal vejes op mod den forventede effekt, og kan være væsentligt øget for sårbare patienter. Overvejelser herom bør derfor indgå i vurderingen af den enkelte patient, idet denne som udgangspunkt er opereret rask.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Primært henvender retningslinjen sig til alle hospitalslæger der arbejder med lungecancer, herunder især læger inden for det onkologiske, thoraxkirurgiske og lungemedicinske speciale samt tværfaglige samarbejdspartnere, såsom patologer, radiologer og nuklearmedicinere.

3. Grundlag

Adjuverende kemoterapi

1. **Adjuverende kemoterapi bør tilbydes patienter i PS 0-1, som er radikalt opereret for stadium IIB og III NSCLC (TNM 8th edition) og kan overvejes til patienter radikalt opereret for T2bN0 stadium IIA med primær tumor > 4 cm. Faktorer vedrørende tumor histologi/mikroskopisk tumorudbredelse i form af højrisikokriterier* bør indgå i overvejelserne (A)**

2. **Behandling bør bestå af platinbaseret to-stofs kemoterapi, 4 serier påbegyndt 4-8 uger efter operation (A)**

3. **Ved valg af adjuverende kemoterapi foretrækkes cisplatin i kombination med vinorelbine. I tilfælde hvor cisplatin fravælges kan man i stedet behandle med carboplatin (B)**

4. **Valg eller fravalg af adjuverende kemoterapi skal diskuteres med patienten på baggrund af recidivrisiko - sygdomsstadiet bør tages i betragtning (A)**

5. **Faktorer vedrørende patientens alder, almen tilstand (inkl. performance status), det postoperative forløb og komorbiditeter samt patientens egne præferencer bør indgå i overvejelserne. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt (B)**

*Højrisikokriterier omfatter bl.a. lavt differentierede neuroendokrine lungetumorer, samt tumorer hvor patologen i operationsresektatet påviser karinvasion, usikkerhed om mikroskopisk radikalitet, involvering af pleura viscerale samt ukendt lymfeknudestatus (1).

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1 og 2

Disse to anbefalinger bygger på et Cochrane review (9) [1a], internationale guidelines fra European Society for Medical Oncology (ESMOs) (10)[1a], en stor metaanalyse [1a] og en række kliniske randomiserede fase 2-3 forsøg (11) [1b]. De kliniske studier er publiceret i flere opfølgningsartikler med blandet andet langtids follow-up og subgruppe analyser. Samlet set giver det styrke A for anbefalingerne.

Baggrunden for designet og sammensætning af adjuverende kemoterapi kombinationer, beror bl.a. på erfaringer fra tidligere studier af effekt og toxicitet initielt brugt i den pallierende behandling af NSCLC (12) [1b].

I 2005 viste Winton et al. i et randomiseret studie (RCT) at adjuverende cisplatin og vinorelbine efter radikal kirurgi gav en signifikant 5-års overlevelsesgevinst i forhold til observation alene (69% i live ved 5 år versus 54%). Vigtigt er det dog at der for stadium IB (ikke TNM 8th edition) ikke var nogen signifikant forskel (11)[1b].
Kort efter i 2006 viste en anden RCT med godt 400 patienter i hver arm med stadium IB-IIA NSCLC (fortsat ikke TNM 8th edition) at adjuverende cisplatin og vinorelbine efter kirurgi øgede 5 års overlevelsen med 8.6% sammenholdt med observation alene. Effekten var vedvarende ved 7 års follow-up (8.4%) (13) [1b].
I 2008 viste LACE Collaborative Group i en metaanalyse baseret på patientdata fra 4584 patienter fordelt på 5 studier, at adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi øger 5 års overlevelsen med 5,4% samlet for hele gruppen (14) [1a]. Dog viste studiet at den positive effekt var forbeholdt patienter med PS 0-1, idet data indikerede at adjuverende cisplatin-baseret kemoterapi kunne være skadeligt for patienter med PS 2. Derfor kan adjuverende cisplatin baseret kemoterapi ikke anbefales til patienter med PS 2. Subgruppeanalyser viste desuden, at overlevelsesgevinsten også var tæt korreleret til sygdomsstadiet idet 5-års overlevelsen for stadium IB NSCLC blev øget fra 64% til 67%, for stadium II NSCLC fra 39% til 49% og for stadium III NSCLC fra 26% til 39%. Vigtigt er det at bemærke at TNM-stadiet var baseret på daværende TNM-klassifikation og ikke den aktuelle 8th edition.
Et systematisk Cochrane review fra 2015 undersøgte overlevelsesgevinsten i de samme to grupper (kirurgi + adjuverende kemoterapi versus kirurgi alene) baseret på data fra 8447 patienter fra 34 randomiserede undersøgelser. De påviste en signifikant overlevelsesgevinst ved adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi med en absolut forskel på 4% (fra 60% til 64%) efter 5 år (9) [1a].
På basis af de nævnte studier er der konsensus om, at to-stof cisplatinbaseret adjuverende kemoterapi forbedrer den sygdomsfri overlevelse og 5-årsoverlevelse for patienter med NSCLC, der har fået foretaget komplet resektion for stadium II-IIIA. Således ses en større gevinst på overlevelsen for de højere stadier, hvorimod der ikke er evidens for effekt ved TNM-stadier < IIA (TNM 8th edition).

Ad anbefaling 2
Denne er baseret på de nævnte RCT-studier, hvor den adjuverende kemoterapi blev startet senest 8 uger efter operation, og platinbaseret to-stofs kemoterapi blev givet i op til fire serier (14) [1a].

Ad anbefaling 3
Randomiserede studier der direkte sammenligner cisplatin og vinorelbine overfor carboplatin og vinorelbine i den adjuverende sammenhæng er os bekendt ikke foretaget. Dette fremgår både af Cochrane reviewet fra 2015 (9) og af en metaanalyse fra 2022(15). Et mindre randomiseret fase II studie fra 2020 sammenlignede adjuverende cisplatin og gemcitabin med carboplatin og gemcitabin og fandt, at carboplatin var et ligeværdigt alternativ til cisplatin i forhold til sygdomsfri overlevelse og toxicitet (16) [1b]. I henhold til retningslinier fra ESMO er gemcitabin et ligeværdigt alternativ til vinorelbine, når det gives i kombination med et platin i den adjuverende postoperative behandling af NSCLC(17). I Danmark er der dog tradition for at kombinere et platin med vinorelbine fremfor et platin med gemcitabin.
Der er dog konsensus i ESMO retningslinier om at cisplatin er førstevalgsplatin men hvis dette er kontraindiceret, kan et alternativ være carboplatin (17) [2a]. På baggrund heraf bliver styrken B.

Ad anbefaling 4-5
Studier viser at performance status (PS) på 2 er et dårligt prognostisk tegn i sig selv og nedsætter langtidsoverlevelsen ved NSCLC-patienter som har modtaget kurativ kirurgi og adjuverende kemoterapi (14, 18) [2b]. Baseret på LACE studiet anbefales det derfor ikke at give adjuverende cisplatin-baseret kemoterapi til patienter med PS 2. En individuel risikovurdering er derfor vigtig at foretage for hver enkelt patient. I denne skal vurdering af komorbiditeter og deres betydning for udvikling af bivirkninger samt aktuel almentilstand inkl. vurdering af evt. komplikationer i det post-operative forløb medtages. Faktorer, som kan øge risikoen for potentielle bivirkninger skal holdes op imod den overlevelsesgevinst man forventer ved den enkelte patient, som bl.a. beror på TNM stadiet (her henvises til henvises til afsnittet om 'Ad anbefaling 1 og 2)'. Evidensen for effekt af adjuverende kemoterapi ved ældre lungekræft patienter > 70 år er desuden begrænset, idet de i mindre omfang har været en del af de randomiserede studier(19). F.eks. var medianalderen i LACE-studiet 59 år(14). Den aktuelle viden omkring ældre patienter med NSCLC beror alene på retrospektive subgruppeanalyse af de ældre patienter, der var friske nok til at indgå i studierne. Denne ældre population repræsenterer således ikke nødvendigvis den population, der mødes i daglig klinisk praksis. Disse subgruppe analyser viser imidlertid, at også friske ældre patienter > 70 år ser ud til at opnå en bedre overlevelse med adjuverende kemoterapi frem for ingen efterbehandling, samt at de også tåler behandlingen (20)[2c]. Oftest var platinvalget dog carboplatin fremfor cisplatin i en 5:1 ratio - men med sammenlignelig overlevelsesgevinst og en typisk lidt bedre toxicitetsprofil (20, 21)[2b]. Dog bør alder foruden PS indgå i overvejelserne, idet adjuverende kemoterapi ikke kan anbefales patienter > 80 år(22).

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier- og præferencer skal altid veje tungt i behandlingsbeslutninger, særligt i den adjuverende situation, hvor patienten er radikalt opereret for NSCLC og må dermed betragtes som rask. Patientens risiko for tilbagefald er stærkt korreleret til det patologiske TNM-stadie, hvilket skal tages med i beslutningen om adjuverende behandling eller kontrolforløb alene. Patientens individuelle risiko for bivirkninger samt egne præferencer er andre vigtige overvejelser, som beskrevet under anbefaling 4.

Bemærkninger og overvejelser

For de patienter, der er medicinsk inoperable samt de patienter der *ikke* er mikro- eller makroskopisk radikalt opereret, henvises til retningslinje for strålebehandling.
Det er vigtigt at bemærke, at grundlaget for implementeringen af adjuverende kemoterapi beror på studier foretaget gennem de sidste to årtier. Det betyder også, at de inkluderede patienter frem til 2016 er stadieinddelt i forhold til ældre TNM-udgaver end den aktuelle, hvilket kan vanskeliggøre overførslen til nutidige patienter. Styrken ved disse studier er dog at evidensen er utvetydig, og viser at adjuverende platin baseret kemoterapi gavner patienter, der er radikalt opereret for højt T stadie og/eller N1 eller evt. N2 sygdom. Af svagheder kan nævnes at de aktuelle studier bærer præg af lav inklusion af ældre patienter > 70 år samt mangler evalueringer af livskvalitet under og efter adjuverende kemoterapi. Derudover mangler der i flere af RCT-studierne en placebo arm, hvilket gør regimerne svære at sammenligne overfor 'best supportive care'.

Adjuverende immunterapi

6. **Adjuverende immunterapi bør tilbydes patienter med høj recidivrisiko efter radikal operation for NSCLC, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og hvor tumorcellerne udtrykker PD-L1 ≥ 50% og ikke EGFR-mutation eller ALK-translokation (A)**

    a. **Høj recidivrisiko indebærer:**

        i. **N1 eller N2 uanset tumorstørrelse**

        eller

        ii. **N0 sygdom med tumorstørrelse ≥5cm og kan overvejes ved tumor > 4 cm jf.** ●

        eller

        iii. **tumorer med direkte indvækst i thoraxstrukturer (pleura parietalis, thoraxvæg, diaphragma, n. phrenicus, pars mediastinalis pleurae, pericardii parietalis, mediastinum, cor, store blodkar, trachea, n. laryngeus recurrens, oesophagus, corpus vertebra, carina)**

        eller

        iv. **tumorer der involverer højre eller venstre hovedbronchus <2cm distalt for carina**

        eller

        v. **tumorer der giver anledning til total atelektase eller obstruktiv pneumoni af hele lungen**

        eller

        vi. **tumorer med separat(e) knude(r) i samme lap eller i forskellige lapper på samme side**

7. **Behandling bør bestå af en immun check-point-inhibitor (aktuelt er atezolizumab godkendt til behandling), påbegyndt indenfor 8 uger efter afsluttet adjuverende kemoterapi og givet i op til et års behandling (A)**

8. **Valg eller fravalg af adjuverende immunterapi (atezolizumab) skal diskuteres med patienten på baggrund af dennes recidivrisiko, almen tilstand (PS 0-1), komorbiditet (autoimmunitet), risiko for bivirkninger og patientpræferencer**

●Patienter med stadie II-sygdom (AJCC, version 8) uden lymfeknudeinvolvering (N0) men med tumor > 4 cm men ≤ 5 cm kan tilbydes adjuverende kemoterapi i henhold til dansk praksis men er jf. profuktresuméets udvælgelseskriterier ikke kandidater til adjuverende atezolizumab. Medicinrådet finder det dog hensigtsmæssigt, at behandling med atezolizumab alligevel overvejes til disse patienter, hvis de har modtaget adjuverende kemoterapi.

Litteratur og evidensgennemgang

Adjuverende kemoterapi har været benyttet gennem flere årtier til radikalt opererede patienter med stadium II-IIIA NSCLC pga. en 5 års overlevelsesgevinst i størrelsesordenen 5-10%. Trods adjuverende kemoterapi vil en stor del af patienterne dog stadig få tilbagefald og dø af deres sygdom. Immunterapi er indført som standard palliativ behandling til NSCLC-patienter med avanceret sygdom (IIIB-IV) på baggrund af overbevisende effekt på både medianoverlevelsen samt langtidsoverlevelsen(23, 24). Først var det til patienter, der tidligere var behandlet med pallierende kemoterapi i første linie. Senere fulgte dog godkendelse og implementering af immunterapi som standardbehandling til avanceret NSCLC i første linie (25) og senere som konsoliderende behandling til dem der har gennemgået kurativ kemo-radioterapi (26).

Ad anbefaling 6

IMpower010 var det første publicerede fase III studie der undersøgte adjuverende immunterapi til kirurgisk resecerede NSCLC patienter, som allerede havde modtaget adjuverende kemoterapi. Dette randomiserede studie sammenlignede immun checkpoint inhibitoren atezolizumab (PD-L1 inhibitor) givet hver 3. uge i op til et år overfor 'best supportive care' efter kirurgi og adjuverende kemoterapi. Her blev omkring 1000 patienter randomiseret, med 495 patienter i hver arm. Populationen havde stadium II-IIIA (ifølge 7. udgave af American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system). Inklusionen af patienter var uafhængigt af PD-L1 status. Studiet viste forbedret disease-free survival (DFS) for patienter med stadium II-IIIA med PD-L1 ≥1% (HR 0,66, 95% CI: 0,50-0,88; 3-års DFS 60% vs. 48%). Gruppen som helhed uafhængigt af PD-L1 status viste for stadium II-IIIA fortsat signifikant forbedret DFS, dog mindre udtalt (HR 0,79, 95% CI: 0,64-0,96; 3-års DFS 56% vs. 49%). Samtidig fandt man en acceptabel bivirkningsprofil med 11% grad 3-4 immunrelaterede bivirkninger og 1% grad 5 (27) [1a].

Yderligere subgruppe analyser for patienter med PD-L1 ≥50% viste af forskellen i DFS var klart størst i denne gruppe. Dette danner baggrund for Medicinerrådets godkendelse specifikt for denne gruppe (5) [1a]. En opdateret interim analyse af IMpower010 med fokus på overall survival (OS) viser ligeledes en positiv trend for atezolizumab i PD-L1 subgruppe analyser (28) [1b]. Denne trend er dog primært drevet af PD-L1 ≥50% i stadium II-IIIA. Denne overlevelsesgevinst gælder generelt på tværs af subgrupper, fraset patienter med

EGFR-mutation eller ALK-translokation – både ved patienter med PD-L1 ≥1% eller PD-L1 ≥ 50%. Andelen af disse patienter var dog meget lille ud af den samlede population, men er i tråd med studier med patienter med avanceret NSCLC, hvor immunterapi kun har vist begrænset effekt på dem med onkogen-drevet NSCLC. Værd at bemærke er også at effekten af atezolizumab var mest tydelig i subgruppen af patienter behandlet med forudgående adjuverende cisplatin og vinorelbine fremfor ét af følgende regimer: cisplatin og docetaxel, cisplatin og gemcitabin, eller cisplatin og pemetrexed(27). Dette underbygger den aktuelle retningslinie for adjuverende kemoterapi, hvor netop kombinationen af cisplatin og vinorelbine foretrækkes.

Tabeloversigt af effektmål ved Impower-010 patienter med PD-L1≥ 50% med stadie II-IIIA uden mutationer.

Endepunkt	Median follow up	Atezolizumab (n=106)	Best supportive care (n=103)	Resultat
DFS median, Mdr. [95% CI]	34.2 mdr	IN [IN-IN]	37.3 mdr [30.1-IN]	HR: 0.49 [0.29-0.81]
3 års-DFS mdr. [95% CI]	34.2 mdr.	75.1 [65.4-84.8]	50.4 [39.2-61.7]	24.7% point
5-års OS rate	47.7 mdr	84.8 [77.7-91.9]	67.5 [57.5-77.6]	17.3% point

- IN= Ikke nået.

Keynote-091 var et andet studie med adjuverende immunterapi. Dette fase III blindede randomiserede studie sammenlignede PD-1 inhibitoreren pembrolizumab med placebo for stadium IB-IIIA (ifølge 7. udgave af American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system) NSCLC-patienter som ligeledes havde fået radikal kirurgi og størstedelen også adjuverende kemoterapi (29) [1a]. Dette viste ligeledes også en signifikant forbedret DFS, men i modsætning til IMpower010 var denne uafhængig af PD-L1. European Medicines Agency (EMA) har per februar 2024 godkendt pembrolizumab som adjuverende behandling til patienter med stadium IB-IIIA med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi uafhængigt af PD-L1(30). Medicinalfirmaet har dog ikke på nuværende tidspunkt (marts 2024) ansøgt om godkendelse af pembrolizumab på denne indikation.

Ad anbefaling 6a

Godkendelsen af atezolizumab baserer sig på kriterier anført ud fra 7. udgave af *American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system* og ikke den aktuelt i Danmark benyttede *8th edition of the TNM Classification for Lung Cancer (IASLC)*. Dette bevirker at tumorstørrelse og dens udbredning som beskrevet i 7a indbefattes i definitionen af dem, der bør tilbydes adjuverende immunterapi.

Ad anbefaling 7

På baggrund af IMpower010 hvor atezolizumab blev givet hver 3 uge i op til to år og påbegyndt senest 8 uger efter afsluttet adjuverende kemoterapi, er dette regime godkendt i Danmark til behandling på nuværende tidspunkt, og må gives i maximalt et år som kontinuerlig behandling. Medicinerrådet har på nuværende tidspunkt (marts 2025) ikke godkendt andre immun-checkpoint inhibitorer på denne indikation.

Ad anbefaling 8
Subgruppeanalyse i IMpower-010 studiet viste signifikant effekt af atezolizumab uafhængigt af alder ≥ 65 år eller under med en rimelig andel af patienter ≥ 65 år (ca. 200). Studiepopulationen består udelukkende af patienter i PS 0-1 i tråd med størstedelen af de øvrige randomiserede studier med immunterapi hvad enten det dækker konsoliderende eller palliativt øjemed. Medicinerrådet har kun godkendt atezolizumab i adjuverende øjemed til patienter med PS 0-1. I forhold til komorbiditet er sygdomme med autoimmun genese samt kroniske lungesygdomme særligt vigtige at have fokus på, idet risikoen for immunterapi relaterede bivirkninger kan være særlig stor.

Bemærkninger og overvejelser
Studier vedrørende livskvalitet ved behandling med adjuverende immunterapi herunder langtidsbivirkninger er aktuelt dårligt belyst med behov for øget opmærksomhed i den fremtidige forskning.

Adjuverende EGFR-inhibitor

9. **Adjuverende behandling med EGFR-inhibitor kan tilbydes patienter der er radikalt opereret for NSCLC stadium IIIA (TNM 7th edition)* med EGFR-mutation (exon 19 deletion eller exon 21 (L858R)) efter adjuverende kemoterapi (A)**

10. **Behandling bør bestå af monoterapi osimertinib 80mg én gang dagligt i op til tre år, såfremt der ikke er recidiv eller uacceptable bivirkninger (A)**

11. **Valg eller fravalg af adjuverende EGFR-inhibitor skal diskuteres med patienten. Væsentlige faktorer inkluderer patientens alder, almen tilstand (herunder PS), behandlingsforløbet op til aktuelle (herunder postoperative komplikationer og kemoterapiinducerede bivirkninger) og komorbiditeter. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt. Derudover skal patientens egne præferencer indgå i overvejelserne (B)**

12. **Patienter med ALK-translokation eller øvrige EGFR-mutationer (fraset de nævnte jf. anbefaling 11) er i øjeblikket ikke kandidater til anden adjuverende behandling end kemoterapi (A)**

*Se venligst bilag 3 for TNM klassifikation 7th edition sammenlignet med aktuelle 9th edition

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 9-12

Disse anbefalinger bygger på et stort dobbelt-blindet studie ADAURA, som randomiserede 682 patienter radikalt opereret for EGFR-muteret NSCLC stadium IB-IIIA. Det var et to-armet studie der randomiserede 1:1 mellem adjuverende osimertinib (80mg/dag) eller placebo. Her var det primære endepunkt disease free survival (DFS) for den del af populationen der var i stadium II-IIIA. De sekundære endepunkter var på baggrund af hele populationen (stadium IB-IIIA) og inkluderede DFS, overall survival (OS), livskvalitet og sikkerhed. Der blev stratificeret for sygdomsstadie, mutationstype og race.

Median follow-up for osimertinib var 44.2 mdr for DFS og 59,9 mdr for samlet OS.
ADAURA studiet viste at færre patienter i osimertinib (IB-IIA) armen fik tilbagefald sammenlignet med placebo armen og at tiden til tilbagefald var længere (31).

Tabeloversigt af effektmål ved ADAURA patienter med stadie IB-IIIA med targeterbar EGFR mutation

Endepunkt	Osimertinib (n=339)	Placebo (n=343)	Resultat
DFS median [95% CI]	65.8 mdr [61.7-NC]	28.1 mdr [22.1-35.0]	HR: 0.27 [0.21-0.34]
5-års DFS rate	60.9%	33.6%	27.3%-point
OS median [95% CI]	NR	NR	HR:0.49 [0.34-0.70]
5-års OS rate	88%	78%	10% point

Ca. 60% af populationen havde fået kemoterapi inden den adjuverende EGFR-inhibitor. Ca. 1/3 af disse havde stadium IB og 2/3 havde stadium II-IIIA. Ca. 25% af patienterne i stadium IB modtog kemoterapi, mens ca. 80% med stadium IIIA modtog kemoterapi forud for osimertinib. Trods det at flere i kemoterapigruppen havde højere sygdomsstadie var 5-årsoverlevelsen sammenlignelig med gruppen der ikke modtog kemoterapi, hhv. 87% og 88%. I og med disse subgrupper således ikke er helt sammenlignelige i forhold til prognostika (stadium IIIA har dårligere prognose end IB) vurderes det, at ved højt sygdomsstadie IIIA er det vigtigt, at der også gives kemoterapi forud for osimertinib og ikke blot operation alene.
Subgruppe analyserne viste, at effekten af osimertinib på DFS og OS var størst ved patienter med højt sygdomsstadium (IIIA) sammenholdt med de lavere stadier. Der ses ikke nogen signifikant forskel i 5-års OS på stadium IB-II.

Tabeloversigt af effektmål fordelt på stadie IB, II og IIIA.

Endepunkt (osimertinib/placebo)	Stadie IB (n=106/106)	Stadie II (n=118/118)	Stadie IIIA (n=115/119)

5-års DFS [95% CI]	HR: 0.41 [0.23-0.69]	HR: 0.34 [0.23-0.52]	HR: 0.20 [0.14-0.29]
5-års OS [95% CI]	HR: 0.44 [0.17-1.02]	HR: 0.63 [0.34-1.12]	HR:0.37 [0.20-0.64]

4. Referencer

1. (NCCN) NCCI. Guidelines on NSCLC version 5.2024. 2024.
2. Bekæmpelse K. NORDCAN – association of the nordic cancer registries [Available from: https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91(dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth edition. ed. Newark: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017.
4. gruppe Dlc. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2022. 2023.
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. 2023.
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2023. 2024:157.
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af EGFR-muteret ikkesmåcellet lungekræft. 2024;2.0.
8. 7Th AJCOC. AJCC CANCER STAGING MANUAL. 2021;7th edition.
9. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(3):Cd011430.
10. Remon J, Soria JC, Peters S, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021;32(12):1637-42.
11. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;352(25):2589-97.
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.
13. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-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(9):719-27.
14. 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(21):3552-9.
15. Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al. Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(6):e057098.
16. Fukumoto SI, Oizumi S, Harada M, Sukoh N, Nakano K, Fuke S, et al. A randomized phase II trial of cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT0703). Cancer Chemother Pharmacol. 2020;86(1):117-27.
17. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
18. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol. 2013;14(7):619-26.
19. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15009.

20. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. J Clin Oncol. 2012;30(15):1813-21.
21. Gu F, Strauss GM, Wisnivesky JP. Platinum-based adjuvant chemotherapy (ACT) in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the SEER-Medicare database: Comparison between carboplatin- and cisplatin-based regimens. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15_suppl):7014-.
22. Gajra A. Adjuvant chemotherapy in older adults with non-small cell lung cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino 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(2):123-35.
24. 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(17):1627-39.
25. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
26. 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(20):1919-29.
27. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csoszi 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(10308):1344-57.
28. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallieres E, Martinez-Marti A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. Ann Oncol. 2023;34(10):907-19.
29. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1274-86.
30. Commission E. European Commission Approves KEYTRUDA® (pembrolizumab) as Adjuvant Treatment for Adults With Non-Small Cell Lung Cancer at High Risk of Recurrence Following Complete Resection and Platinum-Based Chemotherapy 2023 [Available from: https://www.merck.com/news/european-commission-approves-keytruda-pembrolizumab-as-adjuvant-treatment-for-adults-with-non-small-cell-lung-cancer-at-high-risk-of-recurrence-following-complete-resection-and-platinum-based/.
31. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(2):137-47.

5. Metode

Litteratursøgning

Opdateret litteratursøgning til version 4.0 af denne retningslinje blev foretaget i marts 2025(se søgeprotokol og søgestreng og tidligere søgestrenge i bilag 2). Ved versioner før 3.0 er der søgt ad hoc. Der er foretaget søgning i PubMed. Alle abstracts er gennemgået for relevans og graderet efter kvalitet og evidens. Søgestrengene er udarbejdet med referencesøgning for de seneste tolv år (2013-2023). Studier før 2013, som indbefatter adjuverende kemoterapi er velbeskrevet, hvorfor den aktuelle viden primært er samlet i aktuelle fremsøgte reviews. Ved behov er originallitteratur fremsøgt og gennemlæst ud fra disse. Litteraturliste fra versioner før 3.0 af retningslinjen er gennemgået. Litteraturliste fra "Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft", version 1.0, er gennemgået for at sikre at der ikke indgår artikler heri, som ikke er inkluderet i aktuelle retningslinje samt retningslinjen for "Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af EGFR-muteret ikke-småcellet lungekræft version 2.0".

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået og udvalgt iht. relevans ved Birgitte Bjørnhart og Trine Skak Tranemose Arnold. Ved den aktuelle søgestreng og udvælgelse af studier er der lagt vægt på højt styrke- og evidensniveau, således at randomiserede fase II-III studier, metaanalyser og systematiske reviews af høj kvalitet er prioriteret. Evidensvurdering er foretaget iht. Oxford Evidensskala 2009.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er blevet formuleret af kliniske eksperter i retningslinjegruppen, og har taget udgangspunkt i internationale guidelines samt tidligere version af kliniske retningslinjer for adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft.

Interessentinvolvering

Udover medlemmerne af DOLG og kliniske eksperter har der ikke været interessent involvering i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring

Har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Opdateringen og formuleringen af retningslinjen er udført af kliniske eksperter fra DOLG og efterfølgende kritisk gennemlæst af reviewer overlæge Tine McCulloch. Udarbejdet forslag er forelagt DOLG medlemmer som har fungeret som forfatterkollegie. Efter modtagelse af revisionsforslag er disse blevet redigeret ind i den bestående tekst af Birgitte Bjørnhart og Trine Skak Tranemose Arnold. Det samlede resultat er sendt retur til forfatterkollegiet og godkendt. Nedenfor er oplistet forfatterkollegiet bag den aktuelle revisionsversion. Retningslinjen har været i høring internt i DLCG og er godkendt af den faglige baggrundsgruppe – DOLG.

Administrativ godkendelse:
28. maj 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne er ikke forbundet med betydelige merudgifter. Vedr. adjuverende atezolizumab, henvises til "Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft", version 1.0. Det samme gær sig gældende for merudgifter for adjuverende osimertinib, hvor der henvises til Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af NSCLC-vers.2.0-X

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

- Birgitte Bjørnhart, Afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Trine Skak Tranemose Arnold, Afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Der er planlagt opdatering pr. 01.04.26 som vil blive foretaget af afdelingslæge Birgitte Bjørnhart og afdelingslæge Trine Skak Tranemose Arnold, begge Odense Universitetshospital. Her vil blive foretaget opdateret litteratursøgning.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer. Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Formål	Anbefalingerne omhandler adjuverende behandling af NSCLC, og er nu udvidet til også at inkludere grundlag for adjuverende immunterapi.
Patientgruppe	Patienter der er radikalt opereret for NSCLC, hvor der er evidens for overlevelsesgevinst ved tillæg af adjuverende kemoterapi og immunterapi. Sekventiel behandling med begge modaliteter eller kemoterapi alene.
Målgruppe	Udspecificeret i forhold til læger, der arbejder med behandling af lungecancer.
Anbefalinger	Anbefaling 4, 5, 6, 7 og 8 er tilføjet: 4. Valg eller fravalg af adjuverende kemoterapi skal diskuteres med patienten på baggrund af recidivrisiko - herunder bør sygdomsstadiet tages i betragtning (A) 5. Faktorer vedrørende patientens almen tilstand (inkl. performance status), det postoperative forløb og komorbiditeter samt patientens egne præferencer bør indgå i overvejelserne. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt (B) 6. Adjuverende immunterapi bør tilbydes patienter med høj recidivrisiko efter radikal operation for NSCLC, som har modtaget platinbaseret kemoterapi og hvor tumorcellerne udtrykker PD-L1 ≥ 50% og ikke EGFR-mutation eller ALK-translokation. (A) 7. Behandling bør bestå af en immun check-point-inhibitor (aktuelt er atezolizumab godkendt til behandling), påbegyndt indenfor 8 uger efter afsluttet adjuverende kemoterapi og givet i op til et års behandling (A) 8. Valg eller fravalg af adjuverende immunterapi (atezolizumab) skal diskuteres med patienten på baggrund af dennes recidivrisiko, almen tilstand (PS 0-1), komorbiditet (autoimmunitet), risiko for bivirkninger og patientpræferencer
Litteratur- og evidensgennemgang	Der er foretaget systematisk og opdateret litteraturgennemgang inden for alle anvendte behandlingsområder baseret på foruddefineret relevant søgestreng. Se søgeprotokol. Ligeledes er grundlag og evidensgennemgang opdateret. Introduktionsafsnittet er opdateret med seneste viden og to flow-charts til illustration af henholdsvis retningslinie for adjuverende kemoterapi og for adjuverende immunterapi er tilføjet.
Patientpræferencer- og værdier	Tilføjet

Bemærkninger og overvejelser	Tilføjet
Referencer	Opdateret
Litteratursøgning	Der er foretaget ny litteratursøgning og gennemgang.
Litteraturgennemgang	Der er foretaget ny litteratursøgning og gennemgang.
Interessentinvolvering	Ingen
Høring og godkendelse	Er sendt til høring i retningslinieudvalget, ved reviewer og ved medlemmer af DOLG, hvor den er godkendt i dens nuværende form,
Behov for yderligere forskning	Beskrevet
Forfattere	Opdateret
Bilag	Vedhæftet er søgeprotokol.

Bilag 2 – Søgestrategi

Titel Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft
DMCG DOLG

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Adjuverende behandling (kemoterapi og immunterapi) til patienter opereret for non-småcellet lungekræft*
In- og eksklusionskriterier	*Første søgning. Publikationsperiode: 2013-2023 år* *Anden søgning:2023-2025* *Sprog: engelsk* *Publikationstyper: randomiserede kliniske forsøg, reviews, (metaanalyser), guidelines*

Emneord	Population	Intervention	Sammenlignings-intervention	Outcomes
Engelsk	*Non-small cell lung cancer* *NSCLC* *Resectable* *Resected non-small cell lung cancer* *Radical resection* *Early stage lung cancer* *Stage I* *Stage II*	*Adjuvant chemotherapy* *Adjuvant chemotherapy and immunotherapy* *Adjuvant immunotherapy* *Neoadjuvant treatment* *Perioperative treatment of early-stage non-small cell lung cancer*	*Randomized clinical trial* *Randomised clinical trial* *Review* *Guidelines* *Metanalysis* *Systematic review* *Cochrane review*	*Overall survival* *Disease free survival* *Progression-free survival*

Søgestreng: 2023
((((Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Adjuvant chemotherapy OR adjuvant chemotherapy and immunotherapy OR adjuvant immunotherapy) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Resectable OR resected non-small-cell lung cance rOR Radical resection OR early stage lung cancer OR stage I ORstage II OR perioperative treatment of early-stage non-small cell lung cancer OR neoadjuvant treatment) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Overall survival OR Disease free survival OR Progression-free survival) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter])))) AND ((y_10[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, English

Opdateret søgestreng pr. 10 marts 2025

64 hits
(("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (nsclc) AND (egfr) OR ("egfr lung")) AND (("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR (immunotheraphy) OR (" adjuvant immunotheraphy") OR ("Neoadjuvant treament") OR ("Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) OR ("perioperative treatment")) Filters: from 2023/1/1 - 3000/12/12

Bilag 3 TNM kalssifikation

7th edition AJCC 2010		**N Categories**			
		Stage			
T description	**T/M**	**N0**	**N1**	**N2**	**N3**
≤2 cm	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
>2-3 cm	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
≤5 cm	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
>5-7 cm	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
>7 cm or invasion*	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
Same lobe nodules	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
Extension or ipsilateral lung	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
Pleural effusion or contralateral lung	M1a	IV	IV	IV	IV
Distant	M1b	IV	IV	IV	IV

*Tumor with invasion in thoracic wall (incl. pleura parietale, tumor in sulcus superior), nervus phrenicus, pericardie parietale or diaphagma.

8th edition IASCL					
T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a>3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b>4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3>5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 invasive	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 satelit	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4>7cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 invasive	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 ipsi nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a contr nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a pleura	IVA	IVA	IVA	IVA

	M1b single lesion	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Multiple lesion	IVB	IVB	IVB	IVB

9th edition TNM Descriptors and Stages						
T/M	Categories and descriptors	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a≤1cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b>1≤2cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c>2≤3cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a visceral pleural/central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a>3≤4cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b>4≤5cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3>5≤7cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 invasive	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 satelit (same lobe)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4>7cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 invasive	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 ipsilat separat tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a kontralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a pleural/perikardiel effusion,nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b single lesion extra thorakal	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in one organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple metastases in more than one organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.
Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.