Lungecancer

– Kirurgisk behandling

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
27. November 2023 (DLCG)
Administrativ godkendelse
14. December 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt 31. December 2024

INDEKSERING
Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCG, Lungekræft, Kirurgi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.3

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Retningslinjerne for behandling af stadium IA1 og IA2 NSCLC er ændret fra lobektomi til segmentresektion pga. to nye store RCT-studier. Evidens grad for minimal invasiv kirurgi er opgraderet til A og 1B pga. af endnu et nyt RCT-studie
Litteratur- og evidensgennemgang	Litteratur og evidensgennemgang er opdateret
Referencer	Opdateret med nyeste evidens
Litteraturgennemgang	Tilføjelse af nyeste studier

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer 2
Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion 2
Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer 3
Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer 3
Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer 4
Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer 4
Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer 6
Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion 9
Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer 10
Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer 11
Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer 14
Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer 15
Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer 16
4. Referencer 17
5. Metode 28
6. Monitorering 30
7. Bilag 31
8. Om denne kliniske retningslinje 33

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer

1. **Patienter med lungekræft i klinisk stadium I og II uden medicinske kontraindikationer mod kirurgisk intervention bør tilbydes kirurgisk resektion (B), [Ib]**

2. **Til patienter i klinisk stadium IA1 og IA2 (<= 2 cm) uden medicinske kontra-indikationer til segment resektion anbefales denne operationstype. (A), [Ib]**

3. **Til patienter i klinisk stadium IA3 og II uden medicinske kontrainditioner mod lobektomi anbefales denne operationstype fremfor mindre resektioner (A), [Ib]**

4. **Til patienter i klinisk stadium I og II NSCLC som tåler kirurgisk intervention, men som af medicinske årsager ikke tåler lobektomi, anbefales sublobær resektion frem for ikke-kirurgisk terapi (B), [1c]**

5. **Mindre resektioner end lobektomi bør foregå som anatomisk segmentresektion fremfor subsegmentresektion (B), [1c]**

6. **Ved mindre resektioner end lobektomi tilstræbes resektionsmargin som hovedregel at være mindst 2 cm (C), [2b]**

7. **Ved alders- eller komorbiditetsrelateret stærkt øget risiko for perioperativ mortalitet anbefales sublobær resektion som primær operationstype (C), [2c]**

8. **Patienter i klinisk stadium I eller II med central NSCLC, hvor komplet resection er mulig, bør Sleeve resektion udføres fremfor pneumonektomi (B), [2b]**

9. **Patienter med NSCLC som postoperativt bedømmes at være stadium IB, II og III skal visiteres til MDT-konference for onkologisk vurdering mhp. tilbud om adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1a]**

Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion

10. **Hos patienter med klinisk stadium I og II bør resektion af tumor foregå ved minimalt invasive teknik (VATS). (A), [1b]**

Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer

11. **Hos patienter i klinisk stadium I eller II NSCLC, hvor præoperativ staging har vist N0 sygdom, bør der peroperativt foretages systematisk lymfeknudesampling af mindst 3 ipsilaterale N2 stationer (A), [2a]**

12. **Patienter i klinisk stadium II eller IIIA NSCLC, hvor præoperativ staging har vist N1 / N2 sygdom, bør der peroperativt foretages systematisk lymfeknudedissektion (B), [2b]**

Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer

13. **Anbefaling Patienter med præoperativt diagnosticeret minimal N2 NSCLC sygdom anbefales enten behandlet med kurativt intenderet kemoradioterapi eller med kirurgi, hvor der gives medicinsk onkologisk terapi enten neoadjuverende eller adjuverende. (B), [1b]**

14. **Patienter, der per- eller postoperativt får konstateret N2 sygdom, skal tilbydes visitation til onkologisk vurdering og eventuel adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1a]**

15. **Ved erkendt mikro- eller makroskopisk manglende postoperativ radikalitet skal patienterne visiteres til onkologisk vurdering af mulighederne for postoperativ behandling (C), [2c]**

16. **Ved sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør patienten vurderes mhp. neoadjuverende kemoradioterapi før eventuel kirurgi (C), [2b]**

17. **Operation for sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør foregå som lobektomi inkluderende involverede strukturer i thoraxvæggen (C), [2c]**

18. **Hos patienter, hvor der præ- eller peroperativt findes en anden cancer / metastase i samme lap, bør der foretages lobektomi (C), [2c]**

19. **Ved patienter med ipsi- eller kontralateral anden cancer / metastase anbefales resektion af hvert element for sig, givet at forundersøgelsen udelukker mediastinal spredning eller fjernmetastaser, og at patienten funktionsmæssigt er operabel (C) [2c]**

20. **Patienter med samtidig (synkron) isoleret hjerne eller binyremetastase og resektabel NSCLC bør tilbydes resektion af lungecancer og kurativ intenderet behandling af metastasen. Ved metakron præsentation af hjerne- eller**

binyremetastase og resektabel NSCLC anbefales ligeledes resektion af tumor i lungen og kurativ intenderet behandling af metastasen (D) [2c]

Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer

21. **Patienter med SCLC i c-stadium I-II kan vurderes mhp. anatomisk resektion (lobektomi) efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling og PCI (B), [1c]**

Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer

22. **Patienter, der har gennemgået kurativt intenderet kirurgisk resektion af NSCLC, skal følges med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første 2 år og derefter CT-scanning og klinisk kontrol hver 6. måned de efterfølgende 3 år (C), [2c]**

Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer

23. **Patienter med lokalt recidiv efter tidligere kirurgisk behandling af NSCLC kan tilbydes re-resektion, hvis det bedømmes at kunne foregå radikalt, idet der tages specielt hensyn til den stærkt forøgede risiko (C) [2c]**

2. Introduktion

Aktuelt diagnosticeres i Danmark ca. 5.100 patienter årligt med lungekræft med en omtrentlig ligelig fordeling mellem mænd og kvinder. Gennemsnitsalderen ved diagnose er 73 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede tillige med rygerelaterede komorbiditeter. Dette kan være begrænsende for behandlingsmulighederne.

Omkring 28 % af lungekræftpopulationen behandles for deres sygdom med kirurgisk fjernelse af tumoren. Som udgangspunkt fjernes den lungelap hvori tumoren sidder, hvilket sker hos ca. 80 % af patienterne. Hos den resterende del fjernes kun en mindre del af lungen eller hos nogle få % hele lungen. Kirurgisk behandling er hos hovedparten af patienterne den eneste behandling. Dog får en mindre del også supplerende medicinsk onkologisk behandling eller stråleterapi. Op mod 35 % af patienterne oplever dog tilbagefald af sygdommen, hvilket oftest behandles med medicinsk onkologisk terapi.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Hovedparten af patienterne, der overlever deres sygdom, er i forløbet blevet kirurgisk behandlet, hvorfor det er særdeles vigtigt, at den udførte kirurgi lever op til internationale standarder og at der tilbydes samme høje kvalitetsniveau på tværs af behandlende enheder.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med lungekræft, som skal kirurgisk behandles for sygdommen, og beskriver anbefalinger vedrørende den initiale behandling, opfølgning og behandling ved recidiv.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer

1. **Anbefaling Patienter med lungekræft i klinisk stadium I og II uden medicinske kontraindikationer mod kirurgisk intervention bør tilbydes kirurgisk resektion (B), [1b]**

2. **Til patienter i klinisk stadium IA1 og IA2 (<= 2 cm) uden medicinske kontra¬indikationer til segment resektion anbefales denne operationstype. (A), [1b]**

3. **Til patienter i klinisk stadium IA3 og II uden medicinske kontrainditioner mod lobektomi anbefales denne operationstype fremfor mindre resektioner (A), [1b]**

4. **Til patienter i klinisk stadium I og II NSCLC som tåler kirurgisk intervention, men som af medicinske årsager ikke tåler lobektomi, anbefales sublobær resektion frem for ikke-kirurgisk terapi (B), [1c]**

5. **Mindre resektioner end lobektomi bør foregå som anatomisk segmentresektion fremfor subsegmentresektion (B), [Ic]**

6. **Ved mindre resektioner end lobektomi tilstræbes resektionsmargin som hovedregel at være mindst 2 cm (C), [2b]**

7. **Ved alders- eller komorbiditetsrelateret stærkt øget risiko for perioperativ mortalitet anbefales sublobær resektion som primær operationstype (C), [2c]**

8. **Patienter i klinisk stadium I eller II med central NSCLC, hvor komplet resection er mulig, bør Sleeve resektion udføres fremfor pneumonektomi (B), [2b]**

9. **Patienter med NSCLC som postoperativt bedømmes at være stadium IB, II og III skal visiteres til MDT-konference for onkologisk vurdering mhp. tilbud om adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1a]**

Litteratur og evidensgennemgang

Der forligger på området for operationstyper generelt kun ganske få gode randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser (RCT). At operation ved stadium I og II er den bedste behandling bygger på stærk evidens fra observationelle studier, mens betydningen af de forskellige operationstyper primært bygger på få og relativt begrænsede RCT og ikke-randomiserede kontrollerede studier og kohorteundersøgelser. Evidensen for

anbefalingerne er således evidensstyrke Ib og IIa og anbefalingerne stærke med moderate til svag evidens. Vedrørende anbefalingerne 5-7 bygger evidensen primært på case-kontrol undersøgelser og anbefalingerne er svage med moderat til svag evidens. Derimod er der stærk evidens for anbefalingen om adjuverende medicinsk onkologisk behandling fra flere metaanalyser og gode RCT´er. Evidensgraden er A og anbefaling herfor er således stærk.

Kirurgi som behandling

I den seneste årsrapport fra DLCR angives andelen af patienter med klinisk stadium I - IIB at udgøre 35% af den samlede gruppe af patienter med lungekræft. Disse patienter er som udgangspunkt kandidater til kurativ intenderet kirurgisk behandling af deres sygdom. I 2022 blev 1800 patienter diagnosticeret i et af disse stadier, mens der samlet blev foretaget 1179 operationer. Enkelte af disse operationer blev foretaget hos patienter i højere stadier, hvorfor kun ca. ¾ af patienterne i cTNM I - IIB faktisk modtog kirurgisk behandling. Hovedparten af patienterne i den sidste ¼ modtog onkologisk behandling med kurativ intention, typisk stereotaktisk strålebehandling, kemoradioterapi eller ablation (1).

Kirurgisk behandling af patienter i klinisk stadium I og II er generelt accepteret som det optimale valg. Der findes aktuelt ikke RCT, der sammenligner kirurgisk behandling med anden kurativ intenderet behandling, hvorfor anbefalingen baseres på data fra registre og retrospektive studier. 5-års overlevelsen efter kirurgi ved i DK er i DLCR´s årsrapport angivet at være mellem 62,9 % (1, 2). Til sammenligning angives 2 års overlevelsen for patienter uden behandling, men i tilsvarende stadier at være mellem 15 og 20 % (3).

Lobektomi versus andre operationstyper

Patienter i klinisk stadium I og IIB, uden medicinske kontraindikationer, tilbydes således kirurgisk resektion, hvorfor valg af operationstype og adgang er vigtig. Der er nyeligt publiceret to store RCT studier, som har givet anledning til at ændre retningslinjerne for stadium IA1 og IA2. Det første studie er fra Japan og her blev 1106 patienter med ikke småcellet lungekræft randomiseret til enten lobektomi eller segment resektion. Overlevelsen var signifikant bedre for patienter, som fik foretaget segmentresektion (94,3% vs. 91.1%). Der var dog flere lokalrecidiver i segment gruppen (10,5% vs. 5,4%) og FEV1 var kun 3,5% bedre i segment gruppen (4). Det andet store RCT studie er fra USA med 697 patienter randomiseret til enten lobektomi eller sublobar resektion for stadium IA1 og IA2. I den sublobære gruppe var 59,1% kile resektioner og de restrende segment resektioner. Overlevelsen var ens i de to grupper (78,9% og 80,3%), men betydeligt lavere end i det Japanske studie og recidiv raten var 29,3% og 30,4% for henholdvis lobektomi og sublobar resektion (5). Samlet set må der dog siges at være evidens på niveau A for at anbefale segment resektion til ikke småcellet lungekræft i stadium IA1 og IA2. Segmentresektioner er teknisk mere krævende end lobektomier og en længere indlæringskurve må forventes (6).

Overensstemmelsen mellem cTNM og pTNM er jvn.f. DLCR´s årsrapporter øget markant (1) og lungecancer diagnosticeres i dag i tidligere stadier. Tilsvarende diagnosticeres stadig flere tumorer som tilfældige fund eller som led i screeningsundersøgelser for andre cancere.

Der findes en del prospektive og retrospektive studier inkluderende patienter, hvor deres medicinske tilstand ikke tillader lobektomi, hvorfor der er udført segment- og/eller subsegment resektioner. Disse studier

indeholder ofte også matchede grupper af lobektomier. Tilsvarende er der publiceret ikke-RCT studier, hvor lobektomi af anatomiske eller andre ikke- medicinske årsager er fravalgt (7-20).
Ved patienter, hvor deres medicinske tilstand ikke umiddelbart tillader lobektomi, har sublobær resektioner en acceptabel perioperativ mortalitet og langtidsoverlevelse. Andre ikke-kirurgiske behandlingsregimer kan komme på tale hos denne patientkategori, men er ikke et alternativ til kirurgi, hvis patienterne bedømmes operable. Vedr. stereotaktisk strålebehandling og radiofrekvensablation / mikrobølge- behandling henvises til afsnit i relevante guidelines.

Ovenstående er uafhængigt af om resektionen foregår som subsegment- eller segmentresektion, men anatomisk segmentresektion anbefales hvis muligt. Pro- og retrospektive studier viser således, at dødeligheden og raten af lokal recidiv er betydeligt øget ved subsegmentær resektion sammenlignet med anatomisk segmentresektion. Segment resektion giver mulighed for en bredere resektionsmargen, især ved centrale tumorer samt adgang til at fjerne hilære lymfeknuder, og dermed en mere præcis stadieinddeling (18, 21-25).

Ved sublobære resektioner er afstanden mellem tumor og resektionslinjen af betydning. Der findes ikke mange undersøgelser om sammenhængen mellem afstand og forekomsten af lokalrecidiv, men de studier, som er publiceret, viser, at en resektionsmargin på mindst 2 cm er forbundet med de bedste resultater. Ved tumorer mindre end 2 cm kan en mindre resektionsmargin accepteres, såfremt denne ikke bliver mindre tumors diameter (11, 21, 26).

Der har specielt været fokus på valget af operationstype hos ældre patienter, idet hypotesen har været, at mindre resektioner end lobektomi kunne betyde bedre resultater hos patienter over 80 år (27-30).

Pneumonektomi og sleeve resektion
Kirurgisk mikro- og makroskopisk radikal anatomisk resektion af NSCLC er som anført forbundet med øget overlevelse i forhold til anden eller ingen behandling. Også selvom dette i enkelte tilfælde, pga. tumors placering, må foregå som pneumonektomi. Undersøgelser tyder på, at man før pneumonektomi bør undersøge hvorvidt en sleeve-resektion er muligt (31, 32). Sleeve-resektion angives at medføre lavere operationsrelateret mortalitet uden at øge komplikationsraten. Desuden fandt man bedre overlevelse og ingen forskel i recidivraten, mens andre studier har vist forbedret postoperativ livskvalitet (33).

Adjuverende medicinsk onkologisk behandling
Adjuverende medicinsk onkologisk behandling efter kirurgi anbefales ved komplet reseceret stadium II og III NSCLC, idet flere RCT studier påviser forbedret overlevelse (34-36). Patienter i disse stadier bør postoperativt henvises til onkologisk vurdering. Tilsvarende viser subpopulationsanalyser, at adjuverende medicinsk onkologisk behandling ligeledes bør overvejes ved tumorer med en største diameter på mere end 4 cm (stadium IIA) (37-39). Traditionelt anbefales at der maksimalt bør gå 6 uger fra operationstidspunktet til opstart af medicinsk onkologisk behandling. Nyere data viser, at det formentligt ikke er afgørende for resultatet, hvis perioden er længere (40). Evidensen for medicinsk onkologisk behandling før kirurgi med kombination af kemo- og immunterapi har vist lovende resultater for især stadium III i flere nyere studier (41). Men der afventes langtidsdata (42). Ved ikke-radikal resektion bør patienten tilsvarende visiteres til onkologisk

vurdering mhp. postoperativ kemoradioterapi (43). Der henvises i.ø. til referenceprogrammets afsnit om onkologisk behandling af lungekræft (http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram).

Patientværdier og – præferencer

Patienterne antages at ønske størst mulig sandsynlighed for fuld helbredelse gennem en behandling med mindst mulig risiko og færrest mulige efterfølgende gener. Anbefalingerne i nærværende retningslinje stræber efter de samme målsætninger.

Rationale

Rationalet bag den udvikling, der gennem en årrække har været indenfor lungekræftkirurgien, har været at stræbe efter det mest skånsomme indgreb med den bedste effekt.

Bemærkninger og overvejelser

Der sker en kontinuerlig udvikling indenfor lungekræftkirurgien med mere skånsomme kikkertoperationer og mere præcis og individualiseret lungebesparende kirurgi, som medfører færre komplikationer. Samtidig er der en rivende udvikling i den medicinske onkologi, og derfor forventes hyppige opdateringer af vejledningen.

Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion

10. Hos patienter i klinisk stadium I NSCLC bør resektion af tumor foregå ved minimalt invasiv teknik (VATS). Ligeledes tilstræbes brug af VATS teknik ved egnede patienter i klinisk stadium II (A), [1c]

Litteratur og Evidensgennemgang

Evidensen for brugen af videoassisteret torakoskopisk (VATS) som anvendt adgang til lungecancer operationer bygger primært på to veludførte RCT studier fra henholdsvis Danmark og England. VATS kirugi anbefales derfor med evidens grad A (44, 45).

Videoassisteret torakoskopisk kirurgi (VATS)

Videoassisteret torakoskopisk kirurgi (VATS) er undersøgt i mange aspekter hos patienter med stadium I og II NSCLC, og der foreligger studier, som viser, at den minimalt invasive teknik på flere punkter har bedre resultater end standard åben kirurgisk resektion (46-48). Således er VATS forbundet med færre akutte og kroniske smerter, ligesom den postoperative indlæggelsestid er mindre, og ved VATS lobektomi ser man i sammenlignende studier mindre postoperativ morbiditet og mortalitet. Nogle studier finder tilsvarende nedsat risiko for peroperativ blødning og efterfølgende lokalt recidiv (35, 49-60). Endelig finder man, at patienterne i VATS-gruppen, generelt har færre komplikationer, er bedre i stand til at modtage eventuelt adjuverende medicinsk onkologisk behandling og har bedre livskvalitet samt at patienterne hurtigere vender tilbage til et funktionsniveau som før operationen45,61–83.

Der findes kun ganske få og små randomiserede undersøgelser, der ser på overlevelsen efter kirurgi ved VATS og ved åben teknik. Disse og matchede case-kontrolstudier, kohortestudier og metaanalyser tyder som minimum på ligeværdige langtidsoverlevelse, både for den samlede kohorte og for subgrupper matchet med udgangspunkt i stadie (44, 61-83) . Der er generelt enighed som, at alle patienter i stadium I bør tilstræbes opereret med VATS teknik, samt at dette også er gældende for patienter i stadium II, såfremt der ikke findes anatomiske eller kirurgiske kontraindikationer for dette, ligesom det forudsættes at principperne for anatomisk resektion og mediastinal staging overholdes (62, 63, 68, 71, 73, 78, 79, 81-83).

Der foregår aktuelt forsøg med implementering af Robotassisteret kirurgi (RATS) Foreløbige undersøgelser viser ligeværdige resultater med VATS88. (84, 85)

Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer

11. Hos patienter i klinisk stadium I eller II NSCLC, hvor præoperativ staging har vist N0 sygdom, bør der peroperativt foretages systematisk lymfeknudesampling af mindst 3 ipsilaterale N2 stationer (A), [2a]

12. Patienter i klinisk stadium II eller IIIA NSCLC, hvor præoperativ staging har vist N1 / N2 sygdom, bør der peroperativt foretages systematisk lymfeknudedissektion (B), [2b]

Litteratur og Evidensgennemgang

Et enkelt RCT studie kunne ikke finde evidens for overlevelsesgevinst ved peroperativ lymfeknude- dissektion som alternativ til den rekommanderede lymfeknude sampling, som således fortsat anbefales. Der er således evidens Ib for denne procedure med svag anbefaling i forhold til dissektion. Kapitlets anden anbefaling er ligeledes svag og bygger alene på kohorteundersøgelser.

Mediastinale lymfeknuder

Påvisningen af eventuel kræftsygdom i lokale lymfeknuder er afgørende for korrekt stadieklassifikation af patientens sygdom og dermed for muligheden for at kunne give den korrekte behandling, hvilket igen er betydende for overlevelsen bl.a. jævnfør anbefaling 9 i denne retningslinje. I European Society of Thoracic Surgery guidelines for peroperativ lymfeknudestaging ved NSCLC defineres forskellene mellem selektiv biopsi, systematisk lymfeknudesampling og mediastinal lymfeknude- dissektion86. Ved randomiseret sammenligning har man undersøgt, hvorvidt den sidstnævnte metode bedømt på overlevelse var den tidligere anbefalede systematiske lymfeknudesampling overlegen. Det har ikke været muligt at påvise dette. Systematisk lymfeknude sampling er således fortsat anbefalet, idet det anbefales som minimum at sample fra 3 N2 stationer i henhold til IASLC´s kort over lymfeknuder (86, 87). Når der udføres mindre resektioner end lobektomi bør man, såfremt dette ikke øger den kirurgiske risiko uacceptabelt, sample lymfeknuder som anført (88, 89).

Hos patienter i stadium II og IIIA, hvor der præoperativt er konstateret N1 / N2 metastasering, bør der foretages systematisk lymfeknudedissektion (90).

Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer

13. **Patienter med præoperativt diagnosticeret minimal N2 NSCLC sygdom anbefales enten behandlet med kurativt intenderet onkologisk behandling eller med kirurgi, hvor der gives medicinsk onkologisk terapi enten neoadjuverende eller adjuverende (B), [1b]**

14. **Patienter, der per- eller postoperativt får konstateret N2 sygdom, skal tilbydes visitation til onkologisk vurdering og eventuel adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1a]**

15. **Ved erkendt mikro- eller makroskopisk manglende postoperativ radikalitet skal patienterne visiteres til onkologisk vurdering af mulighederne for postoperativ behandling (C), [2c]**

16. **Ved sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør patienten vurderes mhp. neoadjuverende kemoradioterapi før eventuel kirurgi(C), [2b]**

17. **Operation for sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør foregå som lobektomi inkluderende involverede strukturer i thoraxvæggen (C), [2c]**

18. **Hos patienter, hvor der præ- eller peroperativt findes en anden cancer / metastase i samme lap, bør der foretages lobektomi (C), [2c]**

19. **Ved patienter med ipsi- eller kontralateral anden cancer / metastase anbefales resektion af hvert element for sig, givet at forundersøgelsen udelukker mediastinal spredning eller fjernmetastaser, og at patienten funktionsmæssigt er operabel (C), [2c]**

20. **Patienter med samtidig (synkron) isoleret hjerne eller binyremetastase og resektabel NSCLC bør tilbydes resektion af lungecancer og kurativ intenderet behandling af metastasen. Ved metakron præsentation af hjerne- eller binyremetastase og resektabel NSCLC anbefales ligeledes resektion af tumor i lungen og kurativ intenderet behandling af metastasen (D), [2c]**

Litteratur og Evidensgennemgang

Anbefalingerne vedrørende N2 sygdom bygger på RCT studier, hvor evidensen (evidens Ia – IIa) er af stærk til moderate kvalitet og udløser en stærk rekommandation. Kapitlets øvrige rekommandationer er derimod svage, da evidensen for et stort omfang bygger på casekontrolundersøgelser og mindre serier / ekspertvurderinger type III og IV og lav evidenskvalitet.

N2 sygdom

Stadium III patienter bør som udgangspunkt tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi, hvilket beskrives i detaljer i den onkologiske retningslinje. Hos en mindre del af patienterne, kan kombinationsbehandling komme på tale. Hos hovedparten af patienterne med stadium III sygdom, kan sygdommen opdeles i udbredt / invasiv N2-lymfeknudeinvolvering kontra minimal N2-lymfeknudeinvolvering. Patienter i sidstnævnte gruppe kan under visse forudsætninger være kandidater til en kurativt intenderet kombinationsbehandling som indbefatter kirurgi.

Forudsætningen herfor er, at det billeddiagnostisk er muligt at definere de enkelte lymfeknuder, som kan være, men ikke nødvendigvis er forstørrede, ligesom der kan, men ikke nødvendigvis skal, være øget PET opladning. Derudover skal N2-stadiet efterfølgende være fastlagt ved grundig invasiv mediastinal staging. Slutteligt skal patienter i denne gruppe i øvrigt være operable med anatomisk resektion jvn.f. reference-programmets øvrige anbefalinger. Vurderer man ved MDT-konference at disse betingelser er opfyldt, bør den præoperative diagnostik også sikkert udelukke M sygdom, hvilket indbefatter MR-scanning af cerebrum grundet høj forekomst af hjernemetastaser.

Flere undersøgelser har vist, at kirurgi, som isoleret behandling til denne gruppe patienter, har dårligere resultater end såvel onkologisk behandling som kombinationsbehandling (91, 92), og flere RCT studier inkluderende kombinationsbehandling, hvor den ene arm indeholder kirurgi, har ikke vist bedre resultater end ved kemoradioterapi alene (93, 94). Subgruppeanalyser og nyere reviews af patienter med minimal N2 sygdom viser dog, at en større andel er fri for progression og den samlede overlevelse er bedre hos dem som modtog neoadjuverende behandling og kirurgi (95-101).

Pneumonektomi er i denne sammenhæng forbundet med øget morbiditet og mortalitet, men er ikke kontraindiceret og kan udføres i selekterede tilfælde (102).

Ved uventet N2 sygdom verificeret postoperativt har et stort antal RCT studier vist positiv effekt på overlevelsen ved adjuverende medicinsk onkologisk behandling (36), og specielt har subgruppeanalyser påvist effekt hos denne gruppe. I de tilfælde hvor det ikke er muligt at foretage makroskopisk radikal operation eller hvor det postoperative patologisvar viser, at operationen ikke var mikroradikal, viser studier en mulig gevinst ved postoperativ kemoradioterapi. Studierne er dog ældre, hvorfor det anses for rimeligt at forvente større effekt med nutidens radioterapibehandling (103, 104). Hvis der peroperativ erkendes N2 sygdom og der foretages anatomisk resektion, kan systematisk lymfeknudedissektion medføre en overlevelsesgevinst (105, 106).

T3 og T4 tumorer

Tumorer der klassificeres som T3N0M0 tilhører egentligt stadium IIb, og hører derfor til i afsnittet om stadium I og II NSCLC, men behandles i dette afsnit pga. det store behandlingsmæssige sammenfald med T3N1M0 og T4N0/N1M0 stadium IIIA tumorer.

Før eventuel behandling af en sulcus superior tumor, bør tumors afgrænsning til kar og nerver afklares vha. MR scanning af området. Ligeledes bør det ved sulcus superior tumor og ved tumorer der invaderer thoraxvæggen afklares om der er tale om N2/N3 sygdom og / eller M-sygdom (CT / MR af cerebrum og PET/CT suppleret med relevante invasive diagnostiske procedurer). Såfremt tumor potentielt er resektabel og N2/N3 sygdom / M sygdom kan udelukkes, kan man eventuelt indlede behandlingen med neoadjuverende kemoradioterapi. Kan tumor herefter - bedømt på ny billeddokumentation - med stor sandsynlighed radikalt reseceres, kan man foretage lobektomi inkl. resektion af tumor og involverede strukturer i thoraxvæggen (59, 107-120).

Helt afgørende for resultaterne af denne type resektioner er komplet mikro- og makroradikal operation, hvilket markant øger langtidsoverlevelsen (121, 122).

Tilsvarende krav til ekstensiv præoperativ udredning, samt stillingtagen til eventuel neoadjuverende behandling er gældende ved T4N0,1M0 tumors invaderende de mediastinale strukturer. Operation for denne type T4 tumorer er forbundet med stor mortalitet og da diagnosen er forholdsvis sjælden bør behandlingen alene foregår på centre med stor erfaring og specialiceringsgrad (102).

Anden lungecancer eller lungecancermetastase i lungerne.

Ved T3 stadium på baggrund af præ- eller peroperativt fund af en anden cancer / metastase i den samme lap, findes et moderat fald i langtidsoverlevelsen i størrelsesordenen 10 – 15 % og hos disse patienter bør der derfor foretages lobektomi (123-134).

Ved T4 tumorer karakteriseret ved at man peroperativt finder en anden cancer / metastase i en anden lap, bør hver tumor reseceres under hensyntagen til lungefunktion. Identificeres den anden cancer / metastase i en anden lap (ipsilateralt eller kontralateralt) præoperativt, kan der foretages resektion af begge tumorer under hensyntagen til lungefunktionen og givet at mediastinal spredning eller fjernmetastaser er udelukket. Flere elementer ipsi- eller kontralateralt og / eller mediastinal spredning nedsætter markant overlevelsen og bør i langt de fleste tilfælde alene behandles onkologisk (123-134) .

Stadium IV NSCLC er kun i sjældne tilfælde kandidater til kirurgi, hvilket dog i enkelte tilfælde kan overvejes. Det bør bemærkes at prognosen for denne type patienter er særdeles dårlig, og at evidensen for behandling involverende kirurgi er ringe. I stærkt selekterede serier ses, hos patienter med NSCLC og samtidig hjernemetastase eller binyremetastase, en 5-års overlevelse på hhv. højest 15 % og højest 25 % (135-140).

Ekstrathoracale lungecancer metastaser

Ved samtidig præsentation af resektabel N0,1 NSCLC og en isoleret metastase til hjernen, hvor behandling af denne metastase er mulig, anbefales resektion af primær tumor. Tilsvarende anbefales cerebral resektion eller stereotaktisk ablation af en hjernemetastase også, hvis den cerebrale metastase først identificeres efter lungeresektionen er foretaget. Denne type patienter bør altid vurderes mhp adjuverende kemoradioterapi. Ligeledes kan kirurgi overvejes ved påvisning af en metastase til en binyre. Før kirurgisk behandling overvejes skal den ekstensive udredning med størst mulig sikkerhed udelukke mediastinal spredning eller anden metastase. Hvis man finder, at det drejer sig om lungecancer med metastase til binyren, kan resektion af begge overvejes. Tilsvarende kan resektion af binyremetastase ved metakron cancer ligeledes overvejes. Denne type patienter bør altid vurderes mhp adjuverende kemoradioterapi.

Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer

21. Patienter med SCLC i c-stadium I-II kan vurderes mhp. anatomisk resektion (lobektomi) efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling og PCI (B), [1c]

Litteratur og Evidensgennemgang

Der forligger kun få og små undersøgelser på området vedrørende kirurgisk behandling af småcellet lungekræft, men de peger alle på en effekt af kirurgi ved SCLC. Evidensen er svag og bygger primært på register- og ikke-randomiserede studier. Anbefalingen er dog stærk men bygger på evidens af lav kvalitet.

Småcellet lungecancer

SCLC findes i DK hos ca. 15 % af alle patienter med lungekræft 2. Kirurgi ved SCLC er oftest ikke indiceret, men i de ganske få tilfælde, hvor grundig diagnostik viser, at lungecanceren bedømmes til at være i klinisk stadium I-II (< 5 % af alle med SCLC) kan patienterne med fordel tilbydes resektion efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling og eventuel PCI (141-146).
Ved præoperativ ikke erkendt SCLC bør patienterne ligeledes postoperativt vurderes mhp. onkologisk adjuverende behandling.

Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer

22. Patienter, der har gennemgået kurativt intenderet kirurgisk resektion af NSCLC, skal følges med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første 2 år og derefter CT-scanning og klinisk kontrol hver 6. måned de efterfølgende 3 år (C), [2c]

Litteratur og Evidensgennemgang

På området followup efter lungecancer kirurgi foreligger hvad effekten på overlevelsen angår alene casekontrolundersøgelser og ingen RCT. Anbefalingen på området bygger således på lav-kvalitets studier og må betegnes som svag.

Followup

Et dansk studie viser, at når radikalt opererede patienter følges med CT scanning hver 3. måned postoperativt påvises recidiver tidligere, andelen af recidiver med baggrund i symptomer reduceres (fra 65 % til 31 %), flere patienter tilbydes kurativt intenderet behandling af recidivet (31 % mod tidligere 13 %) og der observeres en overlevelses gevinst (147). Internationale guidelines angiver tilsvarende observationer medførende lidt varierende anbefalinger, der dog alle indeholder CT scanninger varierende mellem hver 3. og 6. måned de første år efterfulgt af scanninger med aftagende hyppighed (148-150)

På denne baggrund har Sundhedsstyrelsen fastholdt et dansk follow-up program med CT-scanninger hver 3. måned de første 2 år og derefter CT opfølgning hver 6. måned de efterfølgende 3 år i "Opfølgningsprogram for Lungekræft" (151). I programmet anføres også, at de kirurgiske afdelinger specielt skal være opmærksomme på gruppen af opererede patienter med KOL, som postoperativt, foruden ovennævnte opfølgning i onkologisk regi, også bør henvises til lungemedicinsk udredning og evt. behandling.

Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer

23. Patienter med lokalt recidiv efter tidligere kirurgisk behandling af NSCLC kan tilbydes re-resektion, hvis det bedømmes at kunne foregå radikalt, idet der tages specielt hensyn til den stærkt forøgede risiko (C), [2c]

Litteratur og Evidensgennemgang

Fornyet kirurgi efter tidligere operation for lungecancer og påvisning af recidiv er alene undersøgt i små serier og casekontrolundersøgelser. RCT foreligger ikke. Anbefalingen på området bygger således på lav-kvalitets studier og må betegnes som svag.

Recidiv af lungecancer og kirurgi

Knapt halvdelen af patienterne (~ 40 %), der tidligere er kirurgisk behandlet for NSCLC med kurativ intention, får indenfor 5 år efter operationen recidiv af sygdommen1. Af disse vil kun omkring 20 % være kandidater til fornyet potentiel kurativ behandling (152, 153). Tilbagefaldet er enten i form af en ny primær lungecancer eller recidiv af den tidligere behandlede lungecancer. Ved ny primær NSCLC behandles denne med anatomisk resektion i.h.t. standard udvælgelseskriterier og med speciel fokus på lungefunktionen.

Er der tale om lokalt recidiv af den tidligere behandlede lungecancer, kan re-resektion eventuelt være aktuelt. Dette vil ofte være i form af lobektomi eller pneumonektomi og en fornyet operation er forbundet med såvel forhøjet mortalitet som morbiditet i.f.t. primæroperationen, hvorfor patienterne til denne type operation bør selekteres. Hvis det herefter er muligt at foretage re-resektion med makro- og mikroskopisk radikalitet, er indgrebet forbundet med en god prognose og i udvalgte serier ses mere end 40 % langtidsoverlevelse (154-156). Patienter bør postoperativt vurderes mhp. adjuverende onkologisk behandling.

4. Referencer

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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.
2. DLCG. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 20212022. Available from: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2022/06/Lungecancer_-aarsrapport-2021offentlig.pdf.
3. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. J Thorac Oncol. 2008;3(7):781-92.
4. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022;399(10335):1607-17.
5. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, Bauer T, Aye R, Kohman L, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(2):754-62; Discussion 62-4.
6. Hamada A, Oizumi H, Kato H, Suzuki J, Nakahashi K, Sho R, et al. Learning curve for port-access thoracoscopic anatomic lung segmentectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156(5):1995-2003.
7. Campione A, Ligabue T, Luzzi L, Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, et al. Comparison between segmentectomy and larger resection of stage IA non-small cell lung carcinoma. J Cardiovasc Surg. 2004;45(1):67-70.
8. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. Ann Thorac Surg. 2006;82(2):408-15; discussion 15-6.
9. Iwasaki A, Shirakusa T, Shiraishi T, Yamamoto S. Results of video-assisted thoracic surgery for stage I/II non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26(1):158-64.
10. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer<=1 cm in size: a review of SEER data. Chest. 2011;139(3):491-6.
11. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Landreneau JR, Landreneau JP, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. Ann Thorac Surg. 2009;87(6):1662-6; discussion 7-8.
12. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;114(3):347-53.
13. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Luketich JD, Fetterman L, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113(4):691-8; discussion 8-700.
14. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(4):675-9.

15. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132(4):769-75.

16. Schuchert MJ, Kilic A, Pennathur A, Nason KS, Wilson DO, Luketich JD, et al. Oncologic outcomes after surgical resection of subcentimeter non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2011;91(6):1681-7; discussion 7-8.

17. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, D'Amato TA, Kilic A, Close J, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007;84(3):926-32; discussion 32-3.

18. Watanabe T, Okada A, Imakiire T, Koike T, Hirono T. Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;53(1):29-35.

19. Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, Yankelevitz DF, Zulueta J, Marcus S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. Ann Surg. 2010;251(3):550-4.

20. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, Gill R, Chirieac LR, Colson YL, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers. Ann Thorac Surg. 2011;92(5):1819-23; discussion 24-5.

21. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, Pettiford B, Luketich JD, Close JM, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. Annals of surgical oncology. 2007;14(8):2400-5.

22. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. Ann Thorac Surg. 2002;73(5):1545-50.

23. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, Adachi Y, Fujioka S, Haruki T, et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg. 2011;59(3):137-41.

24. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129(1):87-93.

25. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, Cucuruz B, Horth W, Stremmel C, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33(4):728-34.

26. Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, Nakagawa K, Hirano H, Maeda H, et al. Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. Ann Thorac Surg. 2004;77(2):415-20.

27. Demmy TL, Curtis JJ. Minimally invasive lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case-control study. Ann Thorac Surg. 1999;68(1):194-200.

28. Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, 3rd, Deschamps C, Pairolero PC. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. Ann Thorac Surg. 2006;82(4):1175-9.

29. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. Chest. 2005;128(1):237-45.

30. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, et al. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. J Thorac Oncol. 2009;4(10):1247-53.

31. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. Ann Thorac Surg. 2003;76(6):1782-8.

32. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;32(1):20-8.

33. Chen J, Soultanis KM, Sun F, Gonzalez-Rivas D, Duan L, Wu L, et al. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(6):1619-28 e4.

34. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(1):35-42.

35. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Jr., Green MR, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. J Clin Oncol. 2007;25(31):4993-7.

36. 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.

37. Artal Cortes A, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(2):191-7.

38. 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.

39. 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.

40. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. JAMA Oncol. 2017;3(5):610-9.

41. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-85.

42. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. The Lancet. 2007;369(9577):1929-37.

43. Le Pechoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. Oncologist. 2011;16(5):672-81.

44. Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(6):836-44.

45. Lim E, Batchelor TJP, Dunning J, Shackcloth M, Anikin V, Naidu B, et al. Video-Assisted Thoracoscopic or Open Lobectomy in Early-Stage Lung Cancer. NEJM Evidence. 2022;1(3):EVIDoa2100016.

46. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, Stanbridge R, Shennib H, Wolf R, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. Innovations (Phila). 2007;2(6):261-92.

47. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):S729-32.

48. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, Litle VR, Weiser TS, Yun J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):S705-9.

49. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. JSLS. 2007;11(3):368-74.

50. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Mangum JH, Toloza EM, D'Amico TA, Burfeind WR, Jr. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. Ann Thorac Surg. 2007;84(4):1107-12; discussion 12-3.

51. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. Ann Thorac Surg. 2008;85(1):231-5; discussion 5-6.

52. Laursen LO, Petersen RH, Hansen HJ, Jensen TK, Ravn J, Konge L. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer is associated with a lower 30-day morbidity compared with lobectomy by thoracotomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(3):870-5.

53. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. Cancer J. 2005;11(1):73-6.

54. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? Chest. 2004;125(5):1742-6.

55. Petrella F, Spaggiari L. The smaller the better: a new concept in thoracic surgery? Lancet Oncol. 2016;17(6):699-700.

56. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(4):976-81; discussion 81-3.

57. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, Bardales R, Kratzke RA, Dahlberg PS, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007;83(6):1965-70.

58. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. Ann Thorac Surg. 2008;86(6):2008-16; discussion 16-8.

59. Albain KS, Hoffman PC, Little AG, Bitran JD, Golomb HM, DeMeester TR, et al. Pleural involvement in stage IIIM0 non-small-cell bronchogenic carcinoma. A need to differentiate subtypes. Am J Clin Oncol. 1986;9(3):255-61.

60. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):S719-28.

61. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(3):244-9.

62. Demmy TL. VATS Lobectomy for Frail or Complex Patient. CHEST journal. 2003;124(4).

63. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, Takita H, Anderson TM. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. Am J Surg. 2004;188(6):698-702.

64. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hurtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(2):602-9.

65. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuuttila A, Salo JA, Sihvo EI. Anatomic thoracoscopic lung resection for non-small cell lung cancer in stage I is associated with less morbidity and shorter hospitalization than thoracotomy. Acta Oncol. 2011;50(7):1126-32.

66. Lee PC, Nasar A, Port JL, Paul S, Stiles B, Chiu YL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. Ann Thorac Surg. 2013;96(3):951-60; discussion 60-1.

67. Martin JT, Durbin EB, Chen L, Gal T, Mahan A, Ferraris V, et al. Nodal Upstaging During Lung Cancer Resection Is Associated With Surgical Approach. Ann Thorac Surg. 2016;101(1):238-44; discussion 44-5.

68. Nicastri DG, Wisnivesky JP, Litle VR, Yun J, Chin C, Dembitzer FR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(3):642-7.

69. Pages PB, Delpy JP, Orsini B, Gossot D, Baste JM, Thomas P, et al. Propensity Score Analysis Comparing Videothoracoscopic Lobectomy With Thoracotomy: A French Nationwide Study. Ann Thorac Surg. 2016;101(4):1370-8.

70. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(2):366-78.

71. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, Hanish SI, Toloza EM, Harpole DH, Jr., et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007;83(4):1245-9; discussion 50.

72. Roviaro G, Varoli F, Vergani C, Nucca O, Maciocco M, Grignani F. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. Chest. 2004;126(3):725-32.

73. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004;3(1):57-62.

74. Su S, Scott WJ, Allen MS, Darling GE, Decker PA, McKenna RJ, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(2):747-52: Discussion 52-3.

75. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2008;9(7):636-48.

76. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, Petersen RP, Onaitis MW, Toloza E, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(2):419-25.

77. Wang BY, Huang JY, Lin CH, Ko JL, Chou CT, Wu YC, et al. Thoracoscopic Lobectomy Produces Long-Term Survival Similar to That with Open Lobectomy in Cases of Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Propensity-Matched Analysis Using a Population-Based Cancer Registry. J Thorac Oncol. 2016;11(8):1326-34.

78. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27(15):2553-62.

79. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, Demmy TL, He J, Hansen H, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(4):633-9.

80. Yang CF, Sun Z, Speicher PJ, Saud SM, Gulack BC, Hartwig MG, et al. Use and Outcomes of Minimally Invasive Lobectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Data Base. Ann Thorac Surg. 2016;101(3):1037-42.

81. Zhang W, Wei Y, Jiang H, Xu J, Yu D. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Lung Cancer: A Meta-Analysis and System Review. Ann Thorac Surg. 2016;101(6):2417-24.

82. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. Ann Cardiothorac Surg. 2012;1(1):16-23.

83. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 3(Suppl 3):S182-9.

84. Fabbri G, Femia F, Lampridis S, Farinelli E, Maraschi A, Routledge T, et al. Long-Term Oncologic Outcomes in Robot-Assisted and Video-Assisted Lobectomies for Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Med. 2023;12(20).

85. Veronesi G, Novellis P, Voulaz E, Alloisio M. Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives. Lung Cancer. 2016;101:28-34.

86. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, 2nd, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg. 2006;81(3):1013-9; discussion 9-20.

87. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(3):662-70.

88. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(2):247-54.

89. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):234S-42S.

90. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(10):e109979.

91. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9687):379-86.

92. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99(6):442-50.

93. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(2):365-9.

94. Stephens RJ, Girling DJ, Hopwood P, Thatcher N, Medical Research Council Lung Cancer Working P. A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1-3, N2, M0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2005;49(3):395-400.

95. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol. 2000;18(16):2981-9.

96. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(3):433-9.

97. Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol. 2015;33(35):4194-201.

98. Evison M, Clive A, Castle L, Powell H, Thomas R, Buttery R, et al. Resectable Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer; What Is the Optimal Treatment Strategy? An Update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group. J Thorac Oncol. 2017;12(9):1434-41.

99. McElnay PJ, Choong A, Jordan E, Song F, Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Thorax. 2015;70(8):764-8.

100. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet. 2015;386(9998):1049-56.

101. Van Schil PE, Yogeswaran K, Hendriks JM, Lauwers P, Faivre-Finn C. Advances in the use of surgery and multimodality treatment for N2 non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17(6):555-61.

102. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143(1):55-63.

103. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1988;6(1):9-17.

104. Sadeghi A, Payne D, Rubinstein L, Lad T. Combined modality treatment for resected advanced non-small cell lung cancer: local control and local recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988;15(1):89-97.

105. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, Karg O, Passlick B, Kubuschok B, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. The British journal of surgery. 1994;81(2):229-35.

106. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. World J Surg. 1998;22(3):290-4; discussion 4-5.

107. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Foucault C, Thomas P, et al. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. Ann Thorac Surg. 2005;80(6):2032-40.

108. Fischer S, Darling G, Pierre AF, Sun A, Leighl N, Waddell TK, et al. Induction chemoradiation therapy followed by surgical resection for non-small cell lung cancer (NSCLC) invading the thoracic inlet. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33(6):1129-34.

109. Kappers I, van Sandick JW, Burgers JA, Belderbos JS, Wouters MW, van Zandwijk N, et al. Results of combined modality treatment in patients with non-small-cell lung cancer of the superior sulcus and the rationale for surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(4):741-6.

110. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, 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):644-9.

111. Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, Theegarten D, Korfee S, Gauler T, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. Eur Respir J. 2007;29(1):117-26.

112. Martinez-Monge R, Herreros J, Aristu JJ, Aramendia JM, Azinovic I. Combined treatment in superior sulcus tumors. Am J Clin Oncol. 1994;17(4):317-22.

113. Matsuoka H, Nishio W, Okada M, Sakamoto T, Yoshimura M, Tsubota N. Resection of chest wall invasion in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26(6):1200-4.

114. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM. Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. Thorax. 1996;51(8):846-50.

115. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;121(3):472-83.

116. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, 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):313-8.

117. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, Venkatraman E, Bains MS, Downey RJ, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119(6):1147-53.

118. Wright CD, Menard MT, Wain JC, Donahue DM, Grillo HC, Lynch TJ, et al. Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. Ann Thorac Surg. 2002;73(5):1541-4.

119. MISHINA H, SUEMASU K, YONEYAMA T, NARUKE T, MIYAZAWA N, SHIMOSATO Y, et al. Surgical Pathology and Prognosis of the Combined Resection of Chest Wall and Lung in Lung Cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1978;8(2):161-8.

120. Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(3):450-6.

121. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, Chiarotti F, Tomassini R, Piat G. Results of surgical treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 1995;9(7):352-9.

122. Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, Weiland LH, O'Brien PC, Payne WS, et al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87(3):352-8.

123. Bryant AS, Pereira SJ, Miller DL, Cerfolio RJ. Satellite pulmonary nodule in the same lobe (T4N0) should not be staged as IIIB non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2006;82(5):1808-13; discussion 13-4.

124. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, Fournier M, Gagnon D, Piraux M, et al. Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989;97(4):504-12.

125. Fukuse T, Hirata T, Tanaka F, Yanagihara K, Hitomi S, Wada H. Prognosis of ipsilateral intrapulmonary metastases in resected nonsmall cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;12(2):218-23.

126. Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R, Goya T, Miyaoka E, Japan Lung Cancer Registration C. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. J Thorac Oncol. 2007;2(4):282-6.

127. Okubo K, Bando T, Miyahara R, Sakai H, Shoji T, Sonobe M, et al. Resection of pulmonary metastasis of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(2):203-7.

128. Okumura T, Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122(1):24-8.

129. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, Giobbe R, Mossetti C, Lyberis P, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(2):438-43; discussion 43.

130. Pennathur A, Lindeman B, Ferson P, Ninan M, Quershi I, Gooding WE, et al. Surgical resection is justified in non-small cell lung cancer patients with node negative T4 satellite lesions. Ann Thorac Surg. 2009;87(3):893-9.

131. Port JL, Korst RJ, Lee PC, Kansler AL, Kerem Y, Altorki NK. Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: is the T4 designation valid? Ann Thorac Surg. 2007;83(2):397-400.

132. Rao J, Sayeed RA, Tomaszek S, Fischer S, Keshavjee S, Darling GE. Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007;84(3):934-8; discussion 9.

133. Terzi A, Falezza G, Benato C, Genestreti G, Santo A, Furia S, et al. Survival following complete resection of multifocal T4 node-negative NSCLC: a retrospective study. Thorac Cardiovasc Surg. 2007;55(1):44-7.

134. Tung YW, Hsu CP, Shai SE, Hsia JY, Yang SS, Chen CY. Surgical feasibility of ipsilateral multifocal non-small cell lung cancer in different lobes: excellent survival in node-negative subgroup. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;24(6):1008-12.

135. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD004840.

136. Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B, Yu E, Dar AR, Dingle B, et al. Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2009;10(3):174-9.

137. Lucchi M, Dini P, Ambrogi MC, Berti P, Materazzi G, Miccoli P, et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(5):753-6.

138. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(1):136-40.

139. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg. 2011;92(5):1788-92; discussion 93.

140. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. Curr Opin Oncol. 2008;20(6):676-84.

141. Ignatius Ou SH, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition. J Thorac Oncol. 2009;4(3):300-10.

142. Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, McCormack DJ. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16(3):375-80.

143. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest. 1994;106(6 Suppl):320S-3S.

144. Luchtenborg M, Riaz SP, Lim E, Page R, Baldwin DR, Jakobsen E, et al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009. Thorax. 2014;69(3):269-73.

145. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? Cancer. 2010;116(5):1350-7.

146. Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. J Thorac Oncol. 2008;3(11):1267-71.

147. Hansen N-C, Jeppesen S, Jakobsen E. LATE-BREAKING ABSTRACT: Overall survival after the introduction of CT-based follow-up after resection of lung cancer. A population based quality assurance analysis2015. OA264 p.

148. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(8):1462-74.

149. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi89-98.

150. Sundhedsstyrelsen. Opfølgningsprogram for lungekræft. 2016.

151. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.

152. Chataigner O, Fadel E, Yildizeli B, Achir A, Mussot S, Fabre D, et al. Factors affecting early and long-term outcomes after completion pneumonectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33(5):837-43.

153. Hung JJ, Hsu WH, Hsieh CC, Huang BS, Huang MH, Liu JS, et al. Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence. Thorax. 2009;64(3):192-6.

154. Cardillo G, Galetta D, van Schil P, Zuin A, Filosso P, Cerfolio RJ, et al. Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;42(3):405-9.

155. 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.

156. Subotic D, Van Schil P, Grigoriu B. Optimising treatment for post-operative lung cancer recurrence. Eur Respir J. 2016;47(2):374-8.

157. Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for 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):41S-50S.

158. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(12):1464-72.

159. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II 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):e278S-313S.

160. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in 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):e369S-e99S.

161. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, 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-40S.

162. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Boumber Y, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(10):1171-82.

163. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010;65 Suppl 3:iii1-27.

164. Excellence NIfHaC. Lung cancer: diagnosis and management. 2019.

165. Excellence NIfHaC. The diagnosis andtreatment of lung cancer (update). 2011.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger ikke en samlet søgestrategi

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af DLCG's kliniske retningslinje for Kirurgisk behandling af lungekræft anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.net/2009/06/oxford- centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/) og dels ACCP´s skala vist i bilaget s. 30 (152).

Metode generelt

Dansk Lunge Cancer Gruppes retningslinje for Kirurgisk behandling af lungekræft har taget udgangspunkt i internationale guidelines. Specielt er anvendt ESMO clinical practice guidelines fra 2017 (157), American College of Chest Physicians nyeste guidelines (158-161) fra 2013 og National Comprehensive Cancer Networks seneste guidelines opdateret i 2022 (162, 163). Disse er suppleret med input fra andre og primært ældre guidelines som British Thoracic Societys guideline fra 2010 og NICE guidelines 2011 (164, 165).

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret på basis af foreliggende evidens i henhold til gennemgået og refereret litteratur.

Interessentinvolvering

Repræsentanter fra samtlige lungekirurgiske afdelinger i Danmark har været hørt og involveret i opdateringen af den kirurgiske retningslinje vedr. lungekræft.

Høring

Retningslinjen har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Processen for udviklingen af retningslinjen har været den, at jeg har udarbejdet forslag til retningslinje, som efterfølgende har været forelagt Dansk Kirurgisk Lungecancer Gruppe, som har fungeret som forfatterkollegie. Efter modtagelse af revisionsforslag er disse blevet redigeret ind i den bestående tekst af undertegnede og referencelisten opdateret, hvorefter det samlede resultat er sendt retur til forfatterkollegiet og godkendt. Nedenfor er oplistet forfatterkollegiet bag den aktuelle revisionsversion.

Administrativ godkendelse:
14. december 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ikke ændringer i anbefalinger, som udløser betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der foreligger 2 store velgennemførte randomiserede studier til fordel for segmentektomi ved NSCLC <_ 2cm, men der er behov for real life data fra Danmark efter ændring af retningslinjerne. Der bør løbende laves opgørelser over komplikationer og overlevelse baseret på tal fra DLCR.

Ligeledes forventes neoadjuverende immunterapi indført i Danmark snarest. Dette bør gøres protokolleret med monitorering af komplikationer og overlevelsestal.

Forfattere og habilitet

- René Horsleben Petersen, Professor, overlæge, thoraxkirurgisk. afdeling, Rigshospitalet
- Jesper Ravn, overlæge, Thoraxkirurgisk afd., Rigshospitalet
- Lars Møller, overlæge, Thoraxkirurgisk afd., Ålborg Universitetshospital
- Anette Højsgaard, overlæge Thoraxkirurgisk afd., Århus Universitetshospital
- Lars Ladegaard, overlæge, Thoraxkirurgisk afd., Odense Universitetshospital
- Erik Jakobsen, overlæge, Thoraxkirurgisk afd., Odense Universitetshospital

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

Ingen af forfatterne har interessekonflikter ift denne retningslinje.

Plan for opdatering

Da især udviklingen indenfor den medicinske onkologi går stærkt, er der behov for opdatering af retningslinjerne om 1år. Prof. René Horsleben Petersen er ansvarlig for dette, og vil blive koordineret med vejledning for onkologisk behandling af lungekræft..

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling Standarder og indikatorer

Kirurgisk behandling af lungekræft i Danmark har gennem de seneste 15 år været tæt monitoreret gennem resultater samlet i Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) med indrapportering til hospitalsledelsessystemet, online feedback til involverede afdelinger og årlige offentlige rapporter. Lungekræft var således en af de første kræftformer, som blev monitoreret i det Nationale Indikator Projekt (NIP). Denne monitorering er fortsat over i Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Plan for audit og feedback

Kvalitetsindikatorerne har gennem de seneste 15 år årligt været gennem en audit-proces, hvor de opgjorte resultater er blevet kritisk gennemgået mhp kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår af de årlige årsrapporter.

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk og ensartet. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende standarder.
Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

(Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march- 2009/.

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/ skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedsøkonomiske- og beslutningsanalyser
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk reiew af homogene prospektive kohortestudier	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up	Uafhængig blindet sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Prospektivt kohortestudie med solid follow-up	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, men billigere Klart dårlig eller værre, men dyrere Klart bedre eller værre, men til samme pris
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier	
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable
C	4	Opgørelser, kasuistikker	Opgørelser, kasuistikker	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller afløste referencestandarder	Analyse uden sensitivitetsanalyse
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori
MS	-	Motherhood statement; en anbefaling hvor der *ikke* ligger – og aldrig vil komme til at ligge – evidens. Til eksempel: "Det anbefales, at man ikke springer ud af et fly uden en faldskærm".				

Fra: Litteraturgennemgang og evidensvurdering, en vejledning fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, som kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer.

Herudover er også brugt det gradueringssystem, som American College of Chest Physicians har anvendt i deres Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, som fremgår af den følgende tabel, som i sin graduering medtager en vurdering af "Benefits vs. Risk and Burdens".

Table 1—*Strength of the Recommendations Grading System*

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Fra: Lewis SL, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for Development of Guidelines for Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). 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 RKKP.