Neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
22. december 2025 DLCG
Administrativ godkendelse
30. december 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2030

INDEKSERING
Lungekræft, ikke små-cellet, neoadjuverende, DOLG

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Formål	Tilpasning efter nationalt konsensusmøde om håndtering og arbejdsgang for pågældende patientgruppe
Anbefalinger	3. Den gruppe patienter der opfylder kriterierne for neoadjuverende behandling skal være både kirurgisk resektable og medicinsk operable fra starten samt have stadie II-IIIA sygdom (TNM 7th edition), PD-L1 ≥ 1%, PS 0-1 og ingen targeterbare mutationer (A) 7. Valg eller fravalg af neoadjuverende behandling skal diskuteres med patienten i onkologisk regi på baggrund af recidivrisiko - herunder skal sygdomsstadie, PD-L1 status, alder og komorbiditeter samt patientens egne præferencer indgå i overvejelserne. Desuden må det vurderes om risikoen for bivirkninger og for at operation ikke kan udføres alligevel står mål med forventet effekt (A) 8. Patienter der modtager neoadjuverende behandling uanset antal gennemførte serier skal som udgangspunkt på nuværende tidspunkt ikke tilbydes postoperativ adjuverende behandling (B)
Høring og godkendelse	Høring og drøftelse med formand for DOLG og DLCG og ved reviewer, hvor den er godkendt i sin nuværende form.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
    Neoadjuverende behandling 4
    Flow chart for neoadjuverende behandling 5
2. Introduktion 6
3. Grundlag 9
    Neoadjuverende behandling 9
4. Referencer 14
5. Metode 15
6. Monitorering 17
7. Bilag 18
8. Om denne kliniske retningslinje 20

1. Anbefalinger (Quick guide)

Neoadjuverende behandling

1. **Patienter med potentiel kurabel ikke-småcellet lungekræft bør behandles i henhold til allerede gældende nationale kliniske retningslinjer for kirurgi og kurativt intenderet strålebehandling (A)**

2. **En neoadjuverende behandlingsstrategi skal altid drøftes på tværfaglig MDT i tråd med anbefaling 1 (A)**

3. **Den gruppe af patienter der opfylder kriterierne for neoadjuverende behandling, skal være både kirurgisk resektable og medicinsk operable fra starten af, samt have stadie II-IIIA sygdom (TNM 7th edition), PD-L1 ≥ 1%, PS 0-1 og ingen targeterbare mutationer (A)**

4. **Ved klinisk indikation for neoadjuverende behandling anbefales vægtbaseret nivolumab i tillæg til to-stofs platinbaseret kemoterapi (A)**

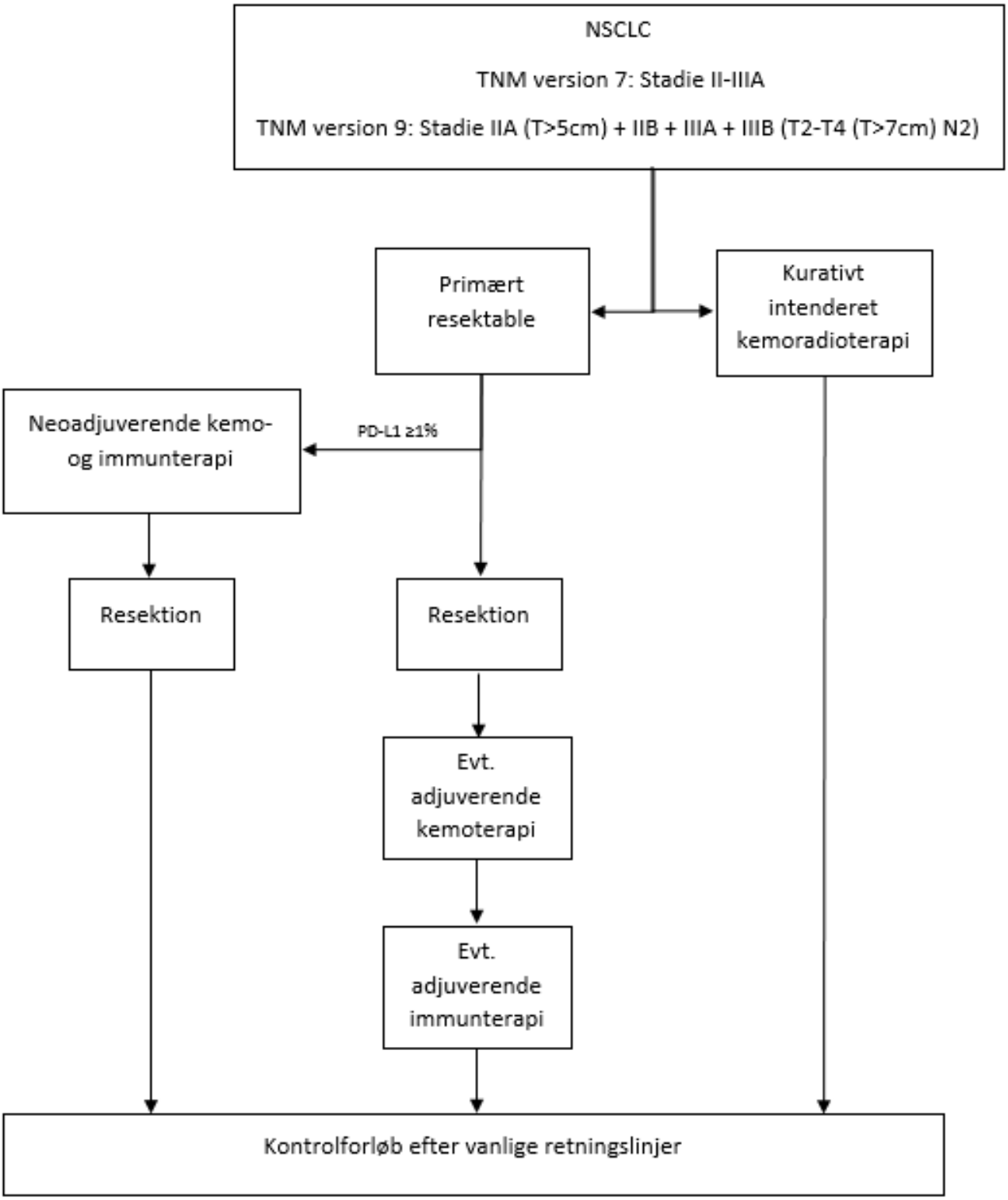
5. **Den neoadjuverende behandling skal gives i maks. 9 uger (af ≤ 3 cyklusser), hvor ny PET/CT foretages efter sidste cyklus efterfulgt af ny MDT-vurdering. Her bør vurdering af evt. behov for re-EBUS indgå (A)**

6. **Kirurgi bør udføres indenfor 6 uger efter afsluttet neoadjuverende behandling (A)**

7. **Valg eller fravalg af neoadjuverende behandling skal drøftes med patienten i onkologisk regi. Patientens alder, almen tilstand (inkl. performance status) og komorbiditeter samt patientens egne præferencer, indgår i vurderingen af patienten. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger, står mål med forventet effekt, og risiko for ikke at kunne gennemføre operation alligevel (A)**

8. **Patienter der modtager neoadjuverende behandling uanset antal gennemførte serier skal som udgangspunkt på nuværende tidspunkt ikke tilbydes postoperativ adjuverende behandling (B)**

Flow chart for neoadjuverende behandling



Figur 1. Flowchart udarbejdet med inspiration fra Medicinerrådets "Anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft" (1)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler neoadjuverende medicinsk behandling til patienter, der up-front kan tilbydes radikal operation for NSCLC. Neoadjuverende behandling er defineret som medicinsk kræftbehandling som går forud for den primære kræftbehandling, der typisk består af operation. Formålet er at nedsætte recidivrisikoen og forbedre langtidsoverlevelsen.

Ca. 5000 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, hvoraf knap 85 % har NSCLC (2).

Sygdommen stadieinddeles på baggrund af udbredelsen jf. International Association for the Study of Lung Cancer's (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft på en multidisciplinær team (MDT) konference. Aktuelt benyttes 9. udgave, der inddeler NSCLC i følgende grupper (3):

- Lokal sygdom (potentielt resektabel): IA, IB, IIA, IIB og IIIA (T3-4N1M0)
- Lokalavanceret sygdom (for stadium IIIA-IIIB vurderes operabiliteten ved N2 sygdom på MDT konferencen): IIIA (T1-2N2M0) og IIIB-C
- Avanceret sygdom: IV (T1-4N0-3M1)

Danske patienter med TNM-stadium II-IIIA NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion ved primært operabel sygdom eller kurativt intenderet kemoradioterapi ved ikke resektabel sygdom. Efter operation kan nogle patienter i hht. retningslinje for "Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft" tilbydes adjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi, evt. efterfulgt af adjuverende atezolizumab (ved PD-L1 ≥50%).

Effekten af tillæg af adjuverende immunterapi sekventielt efter adjuverende kemoterapi til subgrupper af patienter, der er radikalt opereret for NSCLC (PD-L1 >= 50%) har allerede vist overbevisende effekt (4-6) og ført til godkendelse i Danmark (7).

På samme måde har kombinationen af kemoterapi og immunterapi ved metastatisk NSCLC ved PD-L1<50% også forbedret overlevelsen (8, 9) og bidrager derfor til rationalet for at tillægge immunterapi til kemoterapi i den neoadjuverende situation. Risikoen for tilbagefald af sygdommen er afhængigt af TNM stadiet og højere TNM stadie nedsætter/reducerer chancen for langtidsoverlevelse, som illustreret i Tabel 1.

Tabel 1: Overlevelse efter kirurgisk resektion af NSCLC baseret på TNM stadiet ved diagnosetidspunktet (1) Nivolumab (Opdivo) i kombination med kemoterapi

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

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler patienter, der er kandidater til neoadjuverende medicinsk behandling forud for operation for NSCLC. Patienten kunne tåle operation (lungefysiologisk og klinisk) og der skal være påvist PD-L1 ≥1%. Godkendelsen gælder både patienter med planocellulære karcinomer og adenokarcinomer.

Medicinrådet har godkendt behandlingen til patienter med NSCLC stadium II-IIIA i hht. TNM version 7. Der er imidlertid kommet flere nye versioner af TNM klassifikationen siden godkendelsen og i dag benyttes i klinisk praksis version 9. De ændringer der er foretaget mellem de to versioner betyder at man skal være særligt opmærksom når man benytter version 9 til at vurdere hvilke patienter der kan tilbydes denne behandling.

I begge versioner er stadium IIA = T2bN0, men i version 7 er T2b >5cm, mens samme T-stadie i version 9 er >4cm. Ved brug af version 9 gælder således at det kun er patienter med stadium IIA der har en tumor ≥5cm der kan tilbydes neoadjuverende kemo- og immunterapi.

Sv.t. de højere stadier skal man ligeledes være opmærksom idet N2-stadiet opdeles i hhv. N2a og N2b, afhængigt af om der er involvering af én eller flere lymfeknudestationer. Det betyder, at nogle af de patienter, som kan komme i betragtning til neoadjuverende behandling, får forskellige stadier ved samme sygdomsudbredning afhængigt af hvilken TNM-version, der benyttes.

Som det fremgår af figur 2 vil en lille gruppe af patienter i stadium IIIB i hht. version 9 principielt være kandidater på baggrund af godkendelsen. Dog skal man hos denne gruppe være særligt opmærksom på om patienten kan betragtes som primært operabel, idet patienter med involvering af flere lymfeknudestationer ofte ikke kan radikalt opereres. Dette vil dog afhænge af lokalisationen af lymfeknudestationerne. Hvorvidt patienten er primært operabel vurderes af thoraxkirurg ved MDT.

Figur 2 viser TNM version 7 (som godkendelsen beror på) og version 9 (som benyttes i klinisk praksis i dag) stillet op over for hinanden. De sygdomsstadier, behandlingen er godkendt til, er markeret med grøn baggrund.

TNM klassifikationer NSCLC														
7th edition							9th edition							
T			N0	N1	N2	N3	T			N0	N1	N2		N3
												N2a	N2b	
T1	T1a	≤2 cm	IA	IIA	IIIA	IIIB	T1	T1a	≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	>2-3 cm	IA	IIA	IIIA	IIIB		T1b	>1-2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
						IIIB		T1c	>2-3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	>3-5 cm	IB	IIA	IIIA	IIIB	T2	T2a	>3-4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b	>5-7 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB		T2b	>4-5× cm el. visceral pleura inv	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	>7 cm		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	T3	>5-7 cm		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	Inv		IIB	IIIA	IIIA	IIIB		Inv		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	Sat (samme lap)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB		Sat (samme lap)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4							T4	>7 cm		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	Inv		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB		Inv		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	Nodulus i anden lap		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB		Nodulus i anden lap		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC

Figur 2: TNM klassifikation for NSCLC version 7 og 9. Stadier markeret med lys rød baggrund er ikke inkluderet i godkendelsen fra Medicinrådet. Stadier med grøn baggrund er inkluderet i Medicinrådets godkendelse. Stadier markeret med rød ramme indikerer hvilke stadier man skal være særligt opmærksom på idet der er forskel mellem de to versioner af betydning for netop denne patientgruppe. For stadium IIA version 9 gælder godkendelsen kun ved T≥5cm. For patienter med stadium T2N2b, T3N2b samt T4 (T>7cm)N2 (både N2a og N2b) version 9 er behandlingen godkendt, men kan ikke altid forventes at være primært operable.

Medicinrådet anbefaler at patienter som udgangspunkt behandles i hht. gældende kliniske retningslinjer for kirurgisk resektion og kurativt anlagt kemoradioterapi, se figur 1. I de tilfælde hvor der tilvælges neoadjuverende kemoterapi anbefales at tillægge immunterapi.

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 de læger der deltager i den tværfaglige MDT konference. Dvs. læger inden for det onkologiske, thoraxkirurgiske og lungemedicinske speciale samt patologer, radiologer og nuklearmedicinere.

3. Grundlag

Neoadjuverende behandling

1. **Patienter med potentiel kurabel ikke-småcellet lungekræft bør behandles i henhold til allerede gældende nationale kliniske retningslinjer for kirurgi og kurativt intenderet strålebehandling (A)**

2. **En neoadjuverende behandlingsstrategi skal altid drøftes på tværfaglig MDT i tråd med anbefaling 1 (A)**

3. **Den gruppe af patienter der opfylder kriterierne for neoadjuverende behandling, skal være både kirurgisk resektable og medicinsk operable fra starten af, samt have stadie II-IIIA sygdom (TNM 7th edition), PD-L1 ≥ 1%, PS 0-1 og ingen targeterbare mutationer (A)**

4. **Ved klinisk indikation for neoadjuverende behandling anbefales vægtbaseret nivolumab i tillæg til to-stofs platinbaseret kemoterapi (A)**

5. **Den neoadjuverende behandling skal gives i maks. 9 uger (af ≤ 3 cyklusser), hvor ny PET/CT foretages efter sidste cyklus efterfulgt af ny MDT-vurdering. Her bør vurdering af evt. behov for re-EBUS indgå (A)**

6. **Kirurgi bør udføres indenfor 6 uger efter afsluttet neoadjuverende behandling (A)**

7. **Valg eller fravalg af neoadjuverende behandling skal drøftes med patienten i onkologisk regi. Patientens alder, almen tilstand (inkl. performance status) og komorbiditeter samt patientens egne præferencer, indgår i vurderingen af patienten. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger, står mål med forventet effekt, og risiko for ikke at kunne gennemføre operation alligevel (A)**

8. **Patienter der modtager neoadjuverende behandling uanset antal gennemførte serier skal som udgangspunkt på nuværende tidspunkt ikke tilbydes postoperativ adjuverende behandling (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1

Der henvises til gældende retningslinjer for kurativt intenderet behandling af NSCLC udarbejdet af DLCG og DOLG (10). Her fremgår det at kirurgisk resektable patienter bør tilbydes operation, mens lokalavancerede, ikke resektable patienter bør tilbydes kemoradioterapi. Patienter kan, afhængigt af patologisk stadie, tilbydes adjuverende postoperativ medicinsk behandling med kemoterapi, eventuelt efterfulgt af immunterapi ved PD-

L1 >50% (link til retningslinje). Samme behandlingsprincip gælder patienter med recidiv, hvor behandlingsstrategi afhænger af om der er loko-regionalt recidiv eller metastatisk recidiv (11, 12).

Ad anbefaling 2-9
Bygger på et enkelt randomiseret, studie med 358 patienter kaldet CheckMate-816 (13), hvoraf godkendelsen beror på en subgruppeanalyse af 167 patienter som er indeholdt i EMAs indikation (TNM 7th edition II-IIIA, PD-L1≥ 1%).

Ad anbefaling 3-6
Baseret på flere lovende fase II studier gennemførte man det første fase III studie Check-Mate-816, der blev publiceret i 2022 (13, 14).
CheckMate-816 var et 1:1 randomiseret, multicenter, open-label fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed ved brug af neoadjuverende behandling med henholdsvis nivolumab givet i kombination med platin baseret to-stofs kemoterapi (Arm 1: N=179) og neoadjuverende kemoterapi alene (Arm 2, N=179) til patienter med nydiagnosticeret primært resektabel NSCLC.

Studiet viste en gevinst ved at tillægge nivolumab til neoadjuverende kemoterapi hos de patienter, der tilbydes neoadjuverende behandling – sammenholdt med neoadjuverende kemoterapi alene. Gevinsten bestod i nedsat recidiv risiko samt øget overlevelse. Studiets detaljer gennemgås nedenfor. Udfordringen set fra dansk klinisk praksis er, at kontrolarmen (med neoadjuverende kemoterapi alene) afviger fra dansk standardbehandling i forhold til operation af patienter med N2 sygdom, hvor der i Danmark primært benyttes kurativt intenderet kemoradioterapi. Der henvises til afsnittet ”ad anbefaling 1” og de gældende danske nationale retningslinjer.

CheckMate-816 inkluderede patienter med nydiagnosticeret NSCLC stadium IB (dog T > 4cm) –IIIA i hht. TNM version 7 uanset PD-L1 status, som initialt var primært vurderet til at have kirurgisk resektabel sygdom. De primære endepunkter var event free survival (EFS) (tid til sygdomsprogression, død eller sygdomstilbagefald) og patologisk komplet respons (pCR) mens de sekundære endepunkter var overlevelse (OS) og tid til enten død eller fjernmetastaser (TTDM). Derudover stratificerede man i analyserne for stadium (IB-II vs. IIIA) samt PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1%)

Resultaterne i forhold til effekt endepunkter ses i tabellen herunder baseret på EMAs indikation (stadium II-IIIA i hht. TNM version 7, PD-L1≥ 1%) – dataudtræk fra 2022 (adapteret fra (1) Nivoumab (opdivo) i kombination med kemoterapi – Lungekræft)

Endepunkt	Subgruppe af Arm 1 Immunterapi+kemoterapi (N=81)	Subgruppe af Arm 2 Kemoterapi (N=86)	Forskel
EFS, antal events (%) og median (mdr).	22 (27,2%) IN (44,4; IN)	39 (45,3%) 26,7 (13,4; IN)	HR: 0,49 (0,29-0,83)

OS, antal dødsfald (%) og median (mdr.)	13 (16%) IN (IN; IN)	29 (33,7%) IN (IN;IN)	HR: 0,43 (0,22;0,83)
pCR-rate, %	32,1% (22,2;43,4)	2,3% (0,3;8,1)	29,8%-point (19,0;40,7)

For de to grupper Arm 1 og 2 var antallet af alvorlige uønskede hændelser, (11% vs. 10%) samt uønskede hændelser grad 3-4, (43% vs. 45%) sammenlignelige.

Der var signifikant flere patienter, der opnåede patologisk komplet respons i gruppen der fik kombination af immunterapi og kemoterapi frem for kemoterapi alene (32% versus 2%). På samme måde øgede kombinations behandlingen tiden til sygdomsprogression, død eller sygdomstilbagefald signifikant.

Grundlaget for anbefalingen beror derfor på de 167 patienter hvor EMA indikationen er opfyldt, hvor man skal være opmærksom på:

1) Studiet giver ikke svar på, om der er større overlevelsesgevinst af at give neoadjuverende kemoterapi+ immunterapi (nivolumab) før operation sammenlignet med operation + postoperativt adjuverende kemoterapi og efterfølgende adjuverende immunterapi (atezolizumab).
2) Om der er større overlevelsesgevinst ved neoadjuverende kemoterapi + immunterapi (nivolumab) fremfor kurativt intenderet kemoradioterapi efterfulgt af konsoliderende immunterapi (durvalumab).

Dette skyldes, at der i CheckMate-816 indgik en høj andel af patienter med stadium IIIA (ca. 2/3 af alle patienterne – klassificeret på baggrund af TNM 7th AJCC), som man må formode for langt de flestes vedkommende, i henhold til danske retningslinjer ikke vil få tilbudt resektion (grundet N2 sygdom) – men i stedet ville blive vurderet mhp. kurativt intenderet kemo-radioterapi. Dette vanskeliggør studiets overførbarhed til dansk klinisk praksis jf. ”anbefaling 1”. Dette afspejles i, at en større andel af patienterne i begge arme fik foretaget pneumonektomi, hvilket sjældent benyttes i Danmark.

Der er derfor behov for mere evidensbaseret forskning inden for området, gerne i form af randomiserede studier, der kan hjælpe til at afklare disse problemstillinger, samt hjælpe med specificeringen af hvilke patienter, der med fordel bør tilbydes den ene strategi frem for den anden.

Ad anbefaling 7-9

Patienter med NSCLC er en heterogen gruppe, hvor bl.a. mutationsstatus, histologi, komorbiditet og performance status (PS) kan variere betydeligt.

Alle patienter, der indgik i CheckMate-816, var i performance status 0-1 og uden targeterbare mutationer i EGFR eller ALK. Median alderen for patienterne var 64 år (13). Den danske lungecancer patient er gennemsnitligt ældre (median 72 år) (11) end de patienter, der indgik i studiet, og en del nydiagnosticerede lungekræft patienter har nedsat almen tilstand (PS 2) og/eller væsentlig komorbiditet.

I studiet CheckMate-816 indgik en højere andel af patienter med planocellulært karcinom (ca. 50% - dog sammenlignelig i armene) end den histologiske fordeling, vi ser i DK i dag, hvor mere end 2/3 af patienterne har adenokarcinom. Prognosen for patienter med planocellulært karcinom er generelt dårligere i

sammenligning med patienter med adenokarcinom. Dette, sammen med den høje andel af IIIA patienter, tyder på, at patientpopulationen i CheckMate-816 studiet havde mere avanceret sygdom, og dermed en ringere prognose end den gruppe af danske patienter, der tilbydes resektion + adjuverende behandling, hvor patienterne også typisk er PS 0-1.
Den gruppe af patienter i CheckMate-816, som især så ud til at få effekt af tillæg af neoadjuverende immunterapi, var dem med PD-L1 ≥ 50%, hvilket yderligere kalder på behovet for en sammenligning med vores aktuelle standard behandlingsregime, som vedrører operation efterfulgt af adjuverende kemoterapi og efterfølgende adjuverende immunterapi, netop til patienter med PD-L1 ≥ 50% alene.

I CheckMate-816 studiet nåede 83% af dem, der fik neoadjuverende kemo+immunterapi, til operation sammenholdt med kun 75% i gruppen af patienter med neoadjuverende kemoterapi alene. Det er værd at være opmærksom på, at mellem 17-25% af alle patienter, der her indgik, således ikke kunne tilbydes operation alligevel, selvom det var planlagt initialt. Ligeledes var andelen af patienter med R0 resektion 83% versus 78%. Det betyder, at det må forventes, at mellem 12-17% af dem, der ender med at blive opereret, ikke opereres radikalt, og derfor om muligt også vil skulle gennemgå kurativt anlagt radioterapi bagefter.

Disse overvejelser, inkl. den enkelte patients risiko for ikke at nå/gennemføre operation, skal derfor tages med i betragtning, inkl. patientens egne overvejelser og ønsker til behandlingsstrategi, såfremt patienten Vurderes at være potentiel kandidat til neoadjuverende regime.

Overvejelser vedrørende stadie, histologi, komorbiditet og både aktuel og forventet performance status (PS) efter neoadjuverende behandling, bør derfor indgå i vurderingen af den enkelte patient, idet denne som udgangspunkt kan opereres rask uden tillæg af ovenstående præ-operative medicinske behandling. Disse overvejelser er vigtige, også set i lyset af at kontrolarmen i det randomiserede studie, som ligger til grund for godkendelsen af neoadjuverende kemo-immunterapi som tidligere beskrevet afviger fra dansk klinisk standardbehandling. Herunder er det som nævnt vigtigt at erindre at TNM 7th edition AJCC blev brugt i studiet, hvor vi aktuelt i DK benytter TNM 9th edition.

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier- og præferencer skal altid veje tungt i behandlingsbeslutninger, herunder også i den neoadjuverende situation, hvor patienten fra starten kan tilbydes operation for NSCLC og dermed en kurativt anlagt strategi, men har mulighed for en tillægsbehandling.

Patientens risiko for tilbagefald er stærkt korreleret til det aktuelle TNM-stadie, hvilket skal tages med i beslutningen om neoadjuverende behandling eller operation alene. En tillægsbehandling indbefatter risici inkl. potentielle bivirkninger, som kan påvirke efterfølgende operation, hvorfor information vedr. neoadjuverende behandling skal indbefatte vurdering af patientens individuelle risiko for såvel tilbagefald som bivirkninger jf.” anbefaling 7”, og patienten selv og dennes præferencer bør inddrages i disse overvejelser.

Rationale

Er udspecificeret under gennemgangen af de enkelte anbefalinger.

Bemærkninger og overvejelser

Er udspecificeret under gennemgangen af de enkelte anbefalinger.

4. Referencer

1. Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med kemoterap: Medicinrådet; 2023 [
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Årsrapport 2024. 2024.
3. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(7):1007-27.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi 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.
5. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí 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.
6. 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.
7. Medicinrådet. Atezolizumab (Tecentriq). 2023.
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51.
10. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015;26(8):1573-88.
11. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021 [Internet]. 2021.
12. Dansk Lunge Cancer Register - indikator rapport til årsrapport [Internet]. 2020.
13. 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.
14. Grant C, Hagopian G, Nagasaka M. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;190:104080.

5. Metode

Litteratursøgning

Medicinrådets godkendelse af neoadjuverende kemoterapi kombineret med immunterapi beror alene på et enkelt studie.
Ved litteratursøgningen til version 1.0 af denne retningslinje, som blev foretaget i november 2023 (se søgeprotokol og søgestreng i bilag 1) er der ikke fundet yderligere fase III studier der belyser dette emne. Der er foretaget søgning i PubMed iht. nedenstående søgestreng og filtre. Alle abstracts er gennemgået for relevans og graderet efter kvalitet og evidens. Søgestrengen er udarbejdet med referencesøgning for de seneste ti år (2013-2023).
Litteraturliste fra "Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende 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.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået ved Birgitte Bjørnhart og Trine Skak Tranemose Arnold. Evidensvurdering er foretaget iht. Oxford Evidensskala 2009.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er blevet formuleret af kliniske onkologiske eksperter i retningslinjegruppen, og har taget udgangspunkt i "Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft", version 1.0.
Da neoadjuverende behandling ikke betragtes som standardbehandling og sjældent bruges i Danmark har der været interne drøftelser i DOLG omkring forståelse og videre praksis heraf.
Der er tale om blot et enkelt studie med en studiepopulation der adskiller sig væsentligt fra patienter der i Danmark vurderes primært operable og der er derfor lagt særlig vægt på vigtigheden af at valget skal drøftes med patienten og at behandlingen kan overvejes ved klinisk indikation.

Interessentinvolvering

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

Høring

Har været i ekstern høring i Dansk Thoraxkirurgisk Selskab (DTS) og godkendt derfra.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Formulering 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:
30. december 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at være forbundet med betydelige merudgifter. Der vil forventeligt være tale om få patienter og en del af disse ville være kandidater til postoperativ behandling, såfremt de ikke i stedet havde modtaget præoperativ behandling. Udgifter til behandling vurderes at være sammenlignelige uagtet om behandlingen gives før eller efter operation.

Behov for yderligere forskning

Der vurderes behov for yderligere forskning på området for at kunne vurdere om nogle patienter kan drage fordel af neoadjuverende systemisk onkologisk behandling frem for postoperativ systemisk onkologisk behandling – samt for at kunne vurdere hvilken gruppe af patienter der i så fald er tale om.

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/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Der er planlagt opdatering senest 01.12.2030 som vil blive foretaget lægerne som er i gruppen vedr. neoadjuverende kemo-immunterapi, aktuelt speciallæge Birgitte Bjørnhart og speciallæge 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 – Søgestrategi

Titel Neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

DMCG DOLG

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Neoadjuverende behandling til patienter opereret for non-småcellet lungekræft
In- og eksklusionskriterier	Publikationsperiode: 20 år Sprog: engelsk Publikationstyper: randomiserede kliniske forsøg, reviews, (metaanalyser), guidelines

Emneord	Population	Intervention	Sammenligningsintervention	Outcomes
Engelsk	Non-small cell lung cancer NSCLC Resectable	Adjuvant chemotherapy Adjuvant chemotherapy and immunotherapy Adjuvant immunotherapy	Randomized clinical trial Randomised clinical trial Review	Overall survival Disease free survival Progression-free survival

	Resected nonsmall cell lung cancer Radical resection Early stage lung cancer Stage I Stage II	Neoadjuvant treatment Perioperative treatment of early-stage non-small cell	Guidelines Metanalysis Systematic review Cochrane review	

Søgestreng:

((((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

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.