



Lungecancer – Kirurgisk behandling

Version 2.2

GODKENDT

Faglig godkendelse

15. maj 2020 (DLCG)

Administrativ godkendelse

8. maj 2023 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2023

INDEKSERING

Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCG,
Lungekræft, Kirurgi

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
Ændringslog.....	3
1. Anbefalinger (Quick Guide).....	3
Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer.....	3
Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion.....	4
Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer.....	4
Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer.....	4
Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer.....	5
Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer.....	5
Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer.....	5
2. Introduktion.....	6
3. Grundlag.....	8
Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer.....	8
Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion.....	11
Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer.....	12
Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer.....	13
Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer.....	16
Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer.....	16
Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer.....	17
4. Referencer.....	18
5. Metode.....	28
6. Monitorering.....	30
7. Bilag.....	31

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf. Herudover er i denne retningslinje desuden anvendt det graderingssystem, som American College of Chest Physicians har anvendt i deres Evidence-Based Clinical Practice Guidelines – se s. 30. Når begge graderinger er anført er "Oxford graderingen" anført først efterfulgt af "ACCP-graderingen".

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

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

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

Ændringslog

Nyt siden sidst (version 2.1)

Revisionsdatoen er ændret fra juni 2023 til december 2024. Den administrative godkendelsesdato er således også opdateret.

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 I og II uden medicinske kontraindikationer mod lobektomi anbefales denne operationstype fremfor mindre resektioner (A), [IB].**
- 3. Til patienter i klinisk stadium I NSCLC som tåler kirurgisk intervention, men som af medicinske årsager ikke tåler lobektomi, anbefales sublobær resektion frem for ikke-kirurgisk terapi (B), [IC].**
- 4. Mindre resektioner end lobektomi bør foregå som anatomisk segmentresektion fremfor subsegmentresektion (B), [IC].**
- 5. Ved mindre resektioner end lobektomi tilstræbes resektionsmargin som hovedregel at være mindst 2 cm (C), [2B].**
- 6. Ved alders- eller komorbiditetsrelateret stærkt øget risiko for perioperativ mortalitet anbefales sublobær resektion som primær operationstype (C), [2C].**
- 7. Patienter i klinisk stadium I eller II med central NSCLC, hvor komplet resektion er muligt, bør sleeve eller bronkoplastisk resektion udføres fremfor pneumonektomi (C), [2C].**
- 8. Patienter med NSCLC som postoperativt bedømmes at være stadium II og III skal visiteres til onkologisk vurdering mhp. tilbud om adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1A].**

Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion

9. 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 (B), [1C].

Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer

10. 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].
11. 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

12. 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].
13. Patienter, der per- eller postoperativt får konstateret N2 sygdom, skal tilbydes visitation til onkologisk vurdering og eventuel adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1A].
14. Ved erkendt mikro- eller makroskopisk manglende postoperativ radikalitet skal patienterne visiteres til onkologisk vurdering af mulighederne for adjuverende kemoradioterapi (C), [2C].
15. Ved sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør patienten vurderes mhp. neoadjuverende kemoradioterapi før eventuel kirurgi (C), [2B].
16. Operation for sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør foregå som lobektomi inkluderende involverede strukturer i thoraxvæggen (C), [2C].

17. Hos patienter, hvor der præ- eller peroperativt findes en anden cancer / metastase i samme lap, bør der foretages lobektomi (C), [2C].
18. 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].
19. 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

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

Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer

21. 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

22. 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. 4.800 patienter årligt med lungekræft med en omtrentlig ligelig fordeling mellem mænd og kvinder. Gennemsnitsalderen ved diagnose er 71 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede tillige med rygerelaterede komorbiditet. Dette kan være begrænsende for behandlingsmulighederne. Godt 24 % af lungekræftpopulationen behandles for deres sygdom med kirurgisk fjernelse af tumoren. Som udgangspunkt fjernes den lungelap hvori tumoren sidder, hvilket sker hos 83 % af patienterne. Hos den resterende del fjernes kun en mindre del af lungen eller hos nogle få procent 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 40 % af de opererede patienter oplever 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.

Nyt i denne opdatering

I forhold til senest version 1.0 er retningslinjen opdateret med evidensgraduering på alle referencer. Denne graduering er anført i parentes efter hver enkelt reference i Referencelisten og relaterer sig til skalaen anført i Bilag 1.

I det omfang referenceprogrammet indeholder data fra Dansk LungeCancer Register (DLCC) er disse opdateret med informationer fra registerets årsrapport vedrørende 2018.

Generelt indeholder denne version af retningslinjen ikke nye anbefalinger, og der er alene tale om opdateringer på litteratursiden vedrørende programmets anbefalinger. De tilføjede referencer opfattes yderligere at underbygge eksisterende anbefalinger.

Siden sidste version af "Lungecancer – Kirurgisk behandling" er der internationalt publiceret opdaterede versioner af National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) guideline, opdateret i 2019 og 2018, samt den Britiske NICE guideline opdateret i 2019.

NCCN guideline indeholder ikke nye rekommandationer på kirurgiområdet, og der er alene tilføjet yderligere referencer, der underbygger tidligere anbefalinger. Derimod indeholder NICE guideline nye anbefalinger vedrørende operabelt stadium IIIA-N2 NSCLC samt kurativt intenderet strålebehandling ved lungekræft.

Anbefalingerne i NICE guideline vedrørende sidstnævnte giver dog ikke anledning til, at de danske anbefalinger ændres, idet forholdet med kirurgi og strålebehandling – her specielt stereotaktisk strålebehandling – ikke påvirkes. Kirurgi anses således i NICE guidelines fortsat som førstevalg, og strålebehandling kommer først på tale, hvis patientens tilstand gør kirurgisk behandling problematisk – se eventuelt s. 9.

Opdaterede eller nytilkomne anbefalinger

De nye anbefalinger vedrørende operabelt stadium IIIA-N2 NSCLC diskuteres på s. 12 og følgende.

3. Grundlag

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), [1B].**
2. **Til patienter i klinisk stadium I og II uden medicinske kontraindikationer mod lobektomi anbefales denne operationstype fremfor mindre resektioner (A), [1B].**
3. **Til patienter i klinisk stadium I NSCLC som tåler kirurgisk intervention, men som af medicinske årsager ikke tåler lobektomi, anbefales sublobær resektion frem for ikke-kirurgisk terapi (B), [1C].**
4. **Mindre resektioner end lobektomi bør foregå som anatomisk segment-resektion fremfor subsegmentresektion (B), [1C].**
5. **Ved mindre resektioner end lobektomi tilstræbes resektionsmargin som hovedregel at være mindst 2 cm (C), [2B].**
6. **Ved alders- eller komorbiditetsrelateret stærkt øget risiko for perioperativ mortalitet anbefales sublobær resektion som primær operationstype (C), [2C].**
7. **Patienter i klinisk stadium I eller II med central NSCLC, hvor komplet resektion er muligt, bør sleeve eller bronkoplastisk resektion udføres fremfor pneumonektomi (C), [2C].**
8. **Patienter med NSCLC som postoperativt bedømmes at være stadium II og III skal visiteres til onkologisk vurdering m.h.p. 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 Ia og anbefaling herfor er således stærk.

Kirurgi som behandling

I den seneste årsrapport fra DLCC angives andelen af patienter med klinisk stadium I - IIb at udgøre 29,0 % af den samlede gruppe af patienter med lungekræft. Disse patienter er som udgangspunkt kandidater til kurativ intenderet kirurgisk behandling af deres sygdom. I 2018 blev 1386 patienter diagnosticeret i et af disse stadier, mens der samlet blev foretaget 1192 operationer. En del af disse operationer (22 %) blev foretaget hos patienter i højere stadier, hvorfor kun ca. 2/3 af patienterne i cTNM stadium I - IIb faktisk modtog kirurgisk behandling. Hovedparten af patienterne i den sidste 1/3 modtog onkologisk behandling med kurativ intention, typisk stereotaktisk strålebehandling, kemoradioterapi eller ablation(1).

Kirurgisk behandling af patienter i c-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 p-stadium I i DK er i DLCC's årsrapport angivet at være mellem 70 og 77 %, mens de tilsvarende tal for p-stadium II er mellem 83 og 93 %(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 stadium I og IIB, uden medicinske kontraindikationer, tilbydes således kirurgisk resektion, hvorfor valg af operationstype og adgang er vigtig. Der er fortsat alene publiceret ét randomiseret studie, der sammenligner lobektomi med subsegmentær resektion. Dette påviste en større andel af regionalt recidiv og reduceret 5 årsoverlevelse (56 % vs. 73 %) til fordel for lobektomi(4, 5). Siden dette studie er gennemført, er kvaliteten og præcisionen af den diagnostiske evaluering før behandling af lungekræft øget væsentligt med indførelse af moderne undersøgelsesmetoder som CT-scanning, PET-CT og EBUS / EUS.

Overensstemmelsen mellem cTNM og pTNM er jvn.f. DLCC'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. Det er derfor vigtigt at diskutere om lobektomi forsat skal være førstevalget.

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, men egentlige RCT studier findes som anført ikke. Tilsvarende er der publiceret ikke-RCT studier, hvor lobektomi af anatomiske eller andre ikke- medicinske årsager er fravalgt. Pga. den store risiko for confounding tillader ingen af disse typer undersøgelser ændring i aktuelle anbefaling omkring lobektomi(6-22).

Studierne kan derimod anvendes til at angive om behandlingerne kan udføres med tilstrækkelig sikkerhed og tilfredsstillende resultat hos højrisikopatienter, og om der i specielle undergrupper af patienter tilsyneladende er

sammenlignelige resultater med lobektomipatienter. Således viser nyere større database undersøgelser og subgruppe analyser, at en mere nuanceret tilgang til beslutningen om operationstype formentligt er acceptabel; idet patologytype og tumorstørrelse formentligt er prognostiske faktorer, således at behandling af adenocarcinomer og mindre cT1a/b tumorer med anatomisk segmentresektion har resultater ligeværdige med lobektomi(23, 24).

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(25-30).

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(18, 28, 31).

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. Desværre er resultaterne modstridende og vanskelige at fortolke(32-36).

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(37, 38). 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.

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(39-41). 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)(42-44). 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(45). Evidensen for medicinsk onkologisk behandling før kirurgi er derimod mindre og aktuelt anbefales dette ikke uden for protokol. Dog kan onkologisk behandling overvejes ved forsøg på down-staging før operation(46). Ved ikke-radikal resektion bør patienten tilsvarende visiteres til onkologisk vurdering mhp. postoperativ kemoradioterapi(47). Der henvises i.ø. til referenceprogrammets afsnit om onkologisk behandling af lungekræft (<http://dolgg.dk/index.php?side=referenceprogram>).

Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion

9. 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 (B), [1C].

Litteratur og Evidensgennemgang.

Evidensen for brugen af videoassisteret torakoskopisk (VATS) som anvendt adgang til lungecancer operationer bygger mht. overlevelse, fortsat alene på matchede case-kontrolstudier og kohortestudier. Mængden af disse observationelle studier med evidensstype IIa og III, samt enkelte gode RCT med andre endemål end overlevelse, gør at evidensen for at anvende VATS i dag samlet kan retfærdiggøres med en stærk anbefaling om end evidensgraden fortsat af er lav.

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(48-52). 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(53-62). 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 operationen(51, 63-83).

Modsat viser undersøgelser, at der oftere ses peroperativ up-staging ved åben operation sammenlignet med VATS. Derfor er det vigtigt, at kirurgen ved VATS-operationer anvender kirurgisk teknik med sammen onkologisk radikalitet som ved åben operation(72, 73, 84).

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. 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.

Der foregår aktuelt forsøg med implementering af Robotassisteret VATS. Foreløbige undersøgelser giver ikke anledning til at anbefale dette(85-89).

Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer

- 10. 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].**
- 11. 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 8 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-dissektion(90). 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 lymfeknude(91, 92). Når der udføres mindre resektioner end lobektomi bør man, såfremt dette ikke øger den kirurgiske risiko uacceptabelt, sample lymfeknuder som anført(93, 94).

Hos patienter i stadium II og IIIA, hvor der præoperativt er konstateret N1 / N2 metastasering, bør der foretages systematisk lymfeknudedissektion(95).

Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer

12. 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].
13. Patienter, der per- eller postoperativt får konstateret N2 sygdom, skal tilbydes visitation til onkologisk vurdering og eventuel adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A), [1A].
14. Ved erkendt mikro- eller makroskopisk manglende postoperativ radikalitet skal patienterne visiteres til onkologisk vurdering af mulighederne for adjuverende kemoradioterapi (C), [2C].
15. Ved sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør patienten vurderes mhp. neoadjuverende kemoradioterapi før eventuel kirurgi (C), [2B].
16. Operation for sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør foregå som lobektomi inkluderende involverede strukturer i thoraxvæggen (C), [2C].
17. Hos patienter, hvor der præ- eller peroperativt findes en anden cancer / metastase i samme lap, bør der foretages lobektomi (C), [2C].
18. 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].
19. 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's, 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. referenceprogrammets 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.

Undersøgelser har vist, at kirurgi, som isoleret behandling til denne gruppe patienter, har dårligere resultater end såvel onkologisk behandling som kombinationsbehandling(96, 97), og RCT studier inkluderende kombinationsbehandling, hvor den ene arm indeholder kirurgi, har ikke vist bedre resultater end ved kemoradioterapi alene(98-105). 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(106-113).

En opdateret version af NICE guideline anbefaler ændret tilgang til patienter med erkendt N2 sygdom, idet man baseret på nye metaanalyser anbefaler præoperativ kemoradioterapi før kirurgi, hos patienter der antages at tåle denne behandling(114). Metaanalyserne viser forbedret progressionsfri overlevelse ved kombinationen af kemoradioterapi og kirurgi sammenlignet med andre behandlingskombinationer. Man finder i lighed med tidligere ikke gevinst på overall overlevelse. Anbefalingen baseres på en revurdering af kendte fase 3 studier og adskiller sig fra eksisterende danske anbefalinger. Det skal i samarbejde med danske lungeonkologer afklares, hvorvidt denne nye NICE anbefaling giver anledning til ændringer de danske anbefalinger.

Pneumonektomi er i denne sammenhæng forbundet med øget morbiditet og mortalitet, men er ikke kontraindiceret og kan udføres i selekterede tilfælde(115, 116).

Ved uventet N2 sygdom verificeret postoperativt har et stort antal studier vist positiv effekt på overlevelsen ved adjuverende medicinsk onkologisk behandling(40), 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(117-119). Hvis der peroperativ erkendes N2 sygdom og der foretages anatomisk resektion, kan systematisk lymfeknudedissektion medføre en overlevelsesgevinst(120, 121).

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 billedokumentation - med stor sandsynlighed radikalt resekeres, kan man foretage lobektomi inkl. resektion af tumor og involverede strukturer i thoraxvæggen(122-136).

Helt afgørende for resultaterne af denne type resektioner er komplet mikro- og makroradikal operation, hvilket markant øger langtidsoverlevelsen(137, 138).

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 foregå på centre med stor erfaring og specialiceringsgrad(139).

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(140-151).

Ved T4 tumorer karakteriseret ved at man peroperativt finder en anden cancer / metastase i en anden lap, bør hver tumor resekeres 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 fjermetastaser er udelukket. Flere elementer ipsi- eller kontralateralt og / eller mediastinal spredning nedsætter markant overlevelsen og bør i langt de fleste tilfælde alene behandles onkologisk(140-151).

Ekstrathoracale lungecancer metastaser.

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. højst 15 % og højst 25 %.

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 m.h.p. 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 m.h.p. adjuverende kemoradioterapi(152-157).

Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer

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

Litteratur og Evidensgennemgang.

Der foreligger 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. 13 % af alle patienter med lungekræft(1). Kirurgi ved SCLC er oftest ikke indiceret, men i de ganske få tilfælde, hvor grundig diagnostik viser, at lungecanceren bedømmes til at være i stadium I (< 5 % af alle med SCLC) kan patienterne med fordel tilbydes resektion efterfulgt af adjuverende onkologisk behandling og eventuel PCI(158-164). Ved præoperativ ikke erkendt SCLC bør patienterne ligeledes postoperativt vurderes mhp. onkologisk adjuverende behandling.

Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer

21. 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 case-kontrol-undersøgelser 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. 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 (165-167). På denne baggrund har Sundhedsstyrelsen fastholdt et dansk followup 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. Sundhedsstyrelsen Maj 2016". 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

- 22. 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.

Knap halvdelen af patienterne (~40 %), der tidligere er kirurgisk behandlet for NSCLC med kurativ intention, får indenfor 5 år efter operationen recidiv af sygdommen(1). Af disse vil kun omkring 20 % være kandidater til fornyet potentiel kurativ behandling(168, 169). 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(170, 171). Patienter bør postoperativt vurderes mhp. adjuverende onkologisk behandling.

4. Referencer

1. DLCC Årsrapport 2018; www.lungecancer.dk. 2019.
2. Goldstraw, P., 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): p. 39-51. (B2c)
3. Dettnerbeck, F.C. and C.J. Gibson, *Turning gray: the natural history of lung cancer over time*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(7): p. 781-92. (B2a)
4. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer*. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(3): p. 615-22; discussion 622-3. (A1b)
5. Lederle, F.A., *Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(4): p. 1249-50. (A1b)
6. Okada, M., et al., *Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(4): p. 769-75. (B2b)
7. Koike, T., et al., *Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(4): p. 924-8. (B3b)
8. Kates, M., S. Swanson, and J.P. Wisnivesky, *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): p. 491-496. (B2c)
9. Wisnivesky, J.P., et al., *Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer*. Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 550-4. (B2c)
10. Martin-Ucar, A.E., et al., *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): p. 675-9. (C4)
11. Iwasaki, A., et al., *Results of video-assisted thoracic surgery for stage I/II non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(1): p. 158-64. (B3b)
12. El-Sherif, A., 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): p. 408-15; discussion 415-6. (B2c)
13. Wolf, A.S., et al., *Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(5): p. 1819-23; discussion 1824-5. (C4)
14. Landreneau, R.J., et al., *Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **113**(4): p. 691-8; discussion 698-700. (C4)
15. Schuchert, M.J., et al., *Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(3): p. 926-32; discussion 932-3. (B3b)
16. Schuchert, M.J., et al., *Oncologic outcomes after surgical resection of subcentimeter non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(6): p. 1681-7; discussion 1687-8. (C4)
17. Campione, A., et al., *Comparison between segmentectomy and larger resection of stage IA non-small cell lung carcinoma*. Journal of Cardiovascular Surgery, 2004. **45**(1): p. 67-70. (C4)
18. Kilic, A., et al., *Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(6): p. 1662-6; discussion 1667-8. (B3b)
19. Kodama, K., et al., *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): p. 347-53. (C4)
20. Villamizar, N. and S.J. Swanson, *Lobectomy vs. segmentectomy for NSCLC (T<2 cm)*. Ann Cardiothorac Surg, 2014. **3**(2): p. 160-6. (B3a)
21. Landreneau, R.J., et al., *Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis*. J Clin Oncol, 2014. **32**(23): p. 2449-55. (B3b)

22. Altorki, N.K., et al., *Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(2): p. 754-62; Discussion 762-4. (B3b)
23. Veluswamy, R.R., et al., *Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology*. J Clin Oncol, 2015. **33**(30): p. 3447-53. (B2c)
24. Koike, T., et al., *Lobectomy Versus Segmentectomy in Radiologically Pure Solid Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer*. Annals of Thoracic Surgery, 2016. **101**(4): p. 1354-1360. (C4)
25. Watanabe, T., et al., *Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration*. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **53**(1): p. 29-35. (B2b)
26. Nakamura, H., 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): p. 137-41. (C4)
27. Sieneel, W., 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): p. 728-34. (C4)
28. El-Sherif, A., et al., *Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8): p. 2400-5. (C4)
29. Okada, M., 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): p. 87-93. (C4)
30. Miller, D.L., et al., *Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter*. Annals of Thoracic Surgery, 2002. **73**(5): p. 1545-1550. (C4)
31. Sawabata, N., 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): p. 415-20. (B3b)
32. Demmy, T.L. and J.J. Curtis, *Minimally invasive lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case-control study*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(1): p. 194-200. (B2b)
33. Mery, C.M., 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): p. 237-45. (B2c)
34. Okami, J., 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): p. 1247-53. (B2c)
35. Dominguez-Ventura, A., et al., *Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(4): p. 1175-9. (C4)
36. Li, Y., et al., *Effects of surgery on survival of elderly patients with stage I small-cell lung cancer: analysis of the SEER database*. J Cancer Res Clin Oncol, 2019. **145**(9): p. 2397-2404. (B2c)
37. Ferguson, M.K. and A.G. Lehman, *Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(6): p. 1782-8. (B2a)
38. Ma, Z., et al., *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): p. 20-8. (B2a)
39. Arriagada, R., 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): p. 35-42. (A1b)
40. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2005. **352**(25): p. 2589-97. (A1b)
41. Butts, C.A., et al., *Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 29-34. (A1b)

42. Douillard, J.Y., 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): p. 719-27. (A1b)
43. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3552-9. (A1a)
44. Strauss, G.M., et al., *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(31): p. 5043-51. (A1b)
45. Salazar, M.C., et al., *Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery*. *JAMA Oncol*, 2017. **3**(5): p. 610-619. (B2c)
46. Gilligan, D., 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): p. 1929-1937. (A1b)
47. Le Pechoux, C., *Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data*. *Oncologist*, 2011. **16**(5): p. 672-81. (B3a)
48. Mahtabifard, A., C.B. Fuller, and R.J. McKenna, Jr., *Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(2): p. S729-32. (C4)
49. Shaw, J.P., et al., *Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(2): p. S705-9. (C4)
50. Cheng, D., et al., *Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials*. *Innovations (Phila)*, 2007. **2**(6): p. 261-92. (B2a)
51. Wang, B.Y., 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): p. 1326-1334. (B2c)
52. Ng, C.S.H., et al., *Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis*. *Innovations (Phila)*, 2019. **14**(2): p. 90-116. (B2a)
53. Alam, N. and R.M. Flores, *Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base*. *JLS*, 2007. **11**(3): p. 368-74. (B2a)
54. Whitson, B.A., 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): p. 1965-70. (C4)
55. Whitson, B.A., et al., *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): p. 2008-16; discussion 2016-8. (B2a)
56. Scott, W.J., 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): p. 976-81; discussion 981-3. (B2c)
57. Atkins, B.Z., et al., *Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(4): p. 1107-12; discussion 1112-3. (C4)
58. Swanson, S.J., et al., *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(31): p. 4993-7. (B3b)
59. Ohtsuka, T., et al., *Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer?* *Chest*, 2004. **125**(5): p. 1742-6. (C4)
60. McKenna, R.J., Jr., *New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer*. *Cancer J*, 2005. **11**(1): p. 73-6. (B3b)
61. Cattaneo, S.M., et al., *Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(1): p. 231-5; discussion 235-6. (B3b)

62. Laursen, L.O., et al., *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): p. 870-5. (B2c)
63. Cao, C., et al., *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): p. 244-9. (B2a)
64. Ilonen, I.K., et al., *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): p. 1126-32. (C4)
65. Villamizar, N.R., et al., *Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(2): p. 419-25. (C4)
66. Paul, S., 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): p. 366-78. (B2c)
67. Bendixen, M., et al., *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): p. 836-844. (A1b)
68. Su, S., 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): p. 747-52: Discussion 752-3. (B2b)
69. Falcoz, P.E., 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): p. 602-9. (B2c)
70. Pages, P.B., et al., *Propensity Score Analysis Comparing Videothoracoscopic Lobectomy With Thoracotomy: A French Nationwide Study*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(4): p. 1370-8. (B2c)
71. Yang, C.F., 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): p. 1037-42. (B2c)
72. Martin, J.T., et al., *Nodal Upstaging During Lung Cancer Resection Is Associated With Surgical Approach*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(1): p. 238-44; discussion 44-5. (B2c)
73. Medbery, R.L., et al., *Nodal Upstaging Is More Common with Thoracotomy than with VATS During Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(2): p. 222-33. (B2c)
74. Lee, P.C., 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): p. 951-60; discussion 960-1. (B2c)
75. Roviato, G., et al., *Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer*. Chest, 2004. **126**(3): p. 725-32. (C4)
76. Solaini, L., et al., *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): p. 57-62. (C4)
77. Demmy, T.L., et al., *Discharge independence with minimally invasive lobectomy*. Am J Surg, 2004. **188**(6): p. 698-702. (B3b)
78. Nicastrì, D.G., et al., *Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(3): p. 642-7. (C4)
79. Petersen, R.P., et al., *Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(4): p. 1245-9; discussion 1250. (C4)
80. Yan, T.D., et al., *Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(4): p. 633-9. (D5)

81. Yan, T.D., et al., *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): p. 2553-62. (B2b)
82. Cao, C., et al., *A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy*. Ann Cardiothorac Surg, 2012. **1**(1): p. 16-23. (B2b)
83. Zhang, W., et al., *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): p. 2417-24. (B2a)
84. Hanna, J.M., M.F. Berry, and T.A. D'Amico, *Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open*. J Thorac Dis, 2013. **5 Suppl 3**: p. S182-9. (B3a)
85. Nakamura, H., *Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **20**(2): p. 93-8. (B3a)
86. Swanson, S.J., et al., *Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier)*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(3): p. 929-37. (B2c)
87. Louie, B.E., et al., *Comparison of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Robotic Approaches for Clinical Stage I and Stage II Non-Small Cell Lung Cancer Using The Society of Thoracic Surgeons Database*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(3): p. 917-924. (B2c)
88. Veronesi, G., et al., *Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives*. Lung Cancer, 2016. **101**: p. 28-34. (B3a)
89. Guo, F., D. Ma, and S. Li, *Compare the prognosis of Da Vinci robot-assisted thoracic surgery (RATS) with video-assisted thoracic surgery (VATS) for non-small cell lung cancer: A Meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(39): p. e17089. (B3a)
90. De Leyn, P., et al., *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(5): p. 787-98. (B2a)
91. Darling, G.E., 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): p. 662-70. (A1b)
92. Allen, M.S., 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): p. 1013-9; discussion 1019-20. (B2b)
93. Boffa, D.J., et al., *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): p. 247-54. (B2c)
94. Scott, W.J., et al., *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): p. 234S-242S. (B3a)
95. Huang, X., et al., *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): p. e109979. (A1a)
96. Albain, K.S., 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): p. 379-86. (A1b)
97. van Meerbeeck, J.P., 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): p. 442-50. (A1b)

98. Stephens, R.J., et al., *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): p. 395-400. (A1a)
99. Johnstone, D.W., et al., *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): p. 365-9. (A1a)
100. Sher, D.J., et al., *Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2015. **88**(3): p. 267-74. (B2c)
101. Girard, N., et al., *Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial*. *Lung Cancer*, 2010. **69**(1): p. 86-93. (A1b)
102. Katakami, N., et al., *A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903)*. *Cancer*, 2012. **118**(24): p. 6126-35. (A1b)
103. Shepherd, F.A., et al., *Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung*. *J Clin Oncol*, 1988. **6**(5): p. 832-8. (A1b)
104. Thomas, M., 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): p. 636-48. (A1b)
105. Zhao, Y., et al., *The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis*. *Ann Thorac Surg*, 2019. **107**(6): p. 1866-1875. (B2a)
106. Andre, F., 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): p. 2981-9. (B2b)
107. Decaluwe, H., 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): p. 433-9. (C4)
108. Pless, M., et al., *Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial*. *Lancet*, 2015. **386**(9998): p. 1049-56. (A1b)
109. Eberhardt, W.E., 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 (ESPAUE)*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(35): p. 4194-201. (A1b)
110. McElnay, P.J., et al., *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): p. 764-8. (B2b)
111. Evison, M., 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): p. 1434-1441. (B2a)
112. Stefani, A., et al., *Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. **140**(2): p. 356-63. (C4)
113. Evans, N.R., 3rd, et al., *The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. **139**(4): p. 991-6 e1-2. (B2c)
114. Maconachie, R., et al., *Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance*. *BMJ*, 2019. **364**: p. l1049. (A1a)

115. Kim, A.W., et al., *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): p. 55-63. (B2a)
116. Kappers, I., et al., *Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided*. Lung Cancer, 2010. **68**(2): p. 222-7. (C4)
117. *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): p. 9-17. (A1b)
118. Sadeghi, A., et al., *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): p. 89-97. (A1b)
119. Cerfolio, R.J. and A.S. Bryant, *Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2008. **86**(2): p. 362-6; discussion 366-7. (C4)
120. Sugi, K., 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): p. 290-4; discussion 294-5. (A1b)
121. Izbicki, J.R., et al., *Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial*. Br J Surg, 1994. **81**(2): p. 229-35. (A1b)
122. Rusch, V.W., 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): p. 1147-53. (C4)
123. Rusch, V.W., 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): p. 472-83. (B2b)
124. Rusch, V.W., 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): p. 313-8. (B2b)
125. Fischer, S., 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): p. 1129-34. (C4)
126. Kappers, I., 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): p. 741-6. (C4)
127. Kunitoh, H., 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): p. 644-9. (A1b)
128. Marra, A., et al., *Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour*. Eur Respir J, 2007. **29**(1): p. 117-26. (B2b)
129. Wright, C.D., et al., *Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus*. Ann Thorac Surg, 2002. **73**(5): p. 1541-4. (C4)
130. Martinez-Monge, R., et al., *Combined treatment in superior sulcus tumors*. Am J Clin Oncol, 1994. **17**(4): p. 317-22. (C4)
131. Doddoli, C., 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): p. 2032-40. (C4)
132. Matsuoka, H., et al., *Resection of chest wall invasion in patients with non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(6): p. 1200-4. (C4)
133. Pitz, C.C., et al., *Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement*. Thorax, 1996. **51**(8): p. 846-50. (C4)
134. Albain, K.S., et al., *Pleural involvement in stage III/IV non-small-cell bronchogenic carcinoma. A need to differentiate subtypes*. Am J Clin Oncol, 1986. **9**(3): p. 255-61. (C4)
135. Kanzaki, R., et al., *The Outcomes of Induction Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Clinical T3-4 Non-Small Cell Lung Cancer*. Technol Cancer Res Treat, 2019. **18**: p. 1533033819871327. (C4)

136. Raman, V., et al., *Outcomes of surgery versus chemoradiotherapy in patients with clinical or pathologic stage N3 non-small cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **158**(6): p. 1680-1692.e2. (B2c)
137. Trastek, V.F., et al., *En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. **87**(3): p. 352-8. (C4)
138. Cangemi, V., et al., *Results of surgical treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 1995. **9**(7): p. 352-9. (C4)
139. Citak, N., et al., *Prognostic factors and survival in patients undergoing surgery for T4 nonsmall cell lung carcinoma*. Acta Chir Belg, 2014. **114**(1): p. 17-24. (C4)
140. Terzi, A., et al., *Survival following complete resection of multifocal T4 node-negative NSCLC: a retrospective study*. Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **55**(1): p. 44-7. (C4)
141. Pennathur, A., 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): p. 893-9. (C4)
142. Rao, J., et al., *Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(3): p. 934-8; discussion 939. (C4)
143. Bryant, A.S., et al., *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): p. 1808-13; discussion 1813-4. (B3b)
144. Tung, Y.W., et al., *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): p. 1008-12. (C4)
145. Nagai, K., et al., *Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(4): p. 282-6. (B2c)
146. Okumura, T., et al., *Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(1): p. 24-8. (C4)
147. Fukuse, T., et al., *Prognosis of ipsilateral intrapulmonary metastases in resected nonsmall cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **12**(2): p. 218-23. (C4)
148. Oliaro, A., 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): p. 438-43; discussion 443. (C4)
149. Port, J.L., et al., *Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: is the T4 designation valid?* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(2): p. 397-400. (C4)
150. Deslauriers, J., et al., *Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989. **97**(4): p. 504-12. (C4)
151. Okubo, K., et al., *Resection of pulmonary metastasis of non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2009. **4**(2): p. 203-7. (C4)
152. Soffietti, R., R. Ruda, and E. Trevisan, *Brain metastases: current management and new developments*. Curr Opin Oncol, 2008. **20**(6): p. 676-84. (B3a)
153. Fuentes, R., X. Bonfill, and J. Exposito, *Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004840. (B3a)
154. Louie, A.V., et al., *Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2009. **10**(3): p. 174-9. (C4)
155. Mercier, O., et al., *Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(1): p. 136-40. (C4)
156. Raz, D.J., et al., *Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(5): p. 1788-92; discussion 1793. (C4)

157. Lucchi, M., 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): p. 753-6. (C4)
158. Lad, T., et al., *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): p. 320S-323S. (A1b)
159. Lim, E., et al., *The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(11): p. 1267-71. (C4)
160. Jones, C.D., et al., *Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **16**(3): p. 375-80. (B2c)
161. Schreiber, D., 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): p. 1350-7. (B2c)
162. Luchtenborg, M., et al., *Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009*. Thorax, 2014. **69**(3): p. 269-73. (B2c)
163. Xu, L., et al., *Surgery for small cell lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Survey from 2010 to 2015*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(40): p. e17214. (B2c)
164. Liu, T., et al., *The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2018. **13**(12): p. e0210001. (B2a)
165. Colt, H.G., et al., *Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e437S-e454S. (B2a)
166. Vansteenkiste, J., 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): p. 1462-74. (B3a)
167. 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, 2013. **24** Suppl 6: p. vi89-98. (B3a)
168. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96. (B2c)
169. Hung, J.J., et al., *Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence*. Thorax, 2009. **64**(3): p. 192-6. (C4)
170. Chataigner, O., et al., *Factors affecting early and long-term outcomes after completion pneumonectomy*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(5): p. 837-43. (C4)
171. Cardillo, G., et al., *Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(3): p. 405-9. (C4)
172. Postmus, P.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, 2017. **28**(suppl_4): p. iv1-iv21.
173. Lewis, S.Z., R. Diekemper, and D.J. Addrizzo-Harris, *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): p. 41S-50S.
174. Howington, J.A., et al., *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): p. e278S-313S.
175. Ramnath, N., 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): p. e314S-40S.
176. Kozower, B.D., et al., *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): p. e369S-e399S.

177. Ettinger, D.S., et al., *NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020*. J Natl Compr Canc Netw, 2019. **17**(12): p. 1464-1472.
178. Kalemkerian, G.P., et al., *NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(10): p. 1171-1182.
179. Lim, E., et al., *Guidelines on the radical management of patients with lung cancer*. Thorax, 2010. **65** **Suppl 3**: p. iii1-27.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

Der er også i denne anden 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 forenkede 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. 20.

Formulering af anbefalinger

Dansk Lunge Cancer Gruppens retningslinje for Kirurgisk behandling af lungekræft har taget udgangspunkt i internationale guidelines. Specielt er anvendt ESMO clinical practice guidelines fra 2017(172), American College of Chest Physicians nyeste guidelines(173-176) fra 2013 og National Comprehensive Cancer Networks seneste guidelines opdateret i 2019 og 2018(177, 178). Disse er suppleret med input fra NICE guidelines 2019(114) og British Thoracic Societys guideline fra 2010 (179).

Interessentinvolvering

Udover medlemmerne af DLCG's bestyrelse har der ikke været interessentinvolvering i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring og 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.

Retningslinjen har været i høring internt i DLCG og er godkendt af den faglige baggrundsgruppe – Dansk Kirurgisk Lungecancer Gruppe.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De aktuelle anbefalinger udløser ikke ekstraudgifter i sundhedsvæsenet.

Odense, 2020
Erik Jakobsen

Leder af Dansk Lunge Cancer Register og tilknyttet Dansk kirurgisk Lunge Cancer Gruppe

Forfatterkollegie

- 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
- Ingen af forfatterne har interessekonflikter ift. denne retningslinje.

6. Monitorering

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 nyttilkommet 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 Anbefalingsstyrkegradueringskala

(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	Sundhedøkonomiske- 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 review 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 sensitivitsanalyse 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 sensitivitsanalyse 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	Analysen uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse 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 afleste referencestandarder	Analyse uden sensitivitsanalyse	
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 gradueringsystem, 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