



Lungecancer – Kirurgisk behandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. december 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

13. december 2018 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 01. januar 2020

INDEKSERING

Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCCG,
Lungekræft, Kirurgi

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger	3
Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer	3
Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion.....	3
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	6
Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer.....	6
Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion	9
Mediastinale lymfeknuder ved kirurgisk behandling af lungecancer	10
Kirurgisk behandling af stadium III og IV lungecancer	11
Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer	14
Kontrol og rehabilitering ved kirurgisk behandlet lungecancer.....	15
Kirurgisk behandling af recidiv af lungecancer.....	15
4. Referencer	17
5. Metode	28
6. Monitoreringsplan	29
7. Bilag	30

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 sidehenvvisning 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 sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger

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 69 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede tillige med rygerelaterede komorbiditeter. Dette kan være begrænsende for behandlingsmulighederne.

Omkring 20 % af lungekræftpopulationen behandles for deres sygdom med kirurgisk fjernelse af tumoren. Som udgangspunkt fjernes den lungelap hvori tumoren sidder, hvilket sker hos ca. 80 % af patienterne. Hos den resterende del fjernes kun en mindre del af lungen eller hos nogle få % hele lungen. Kirurgisk behandling er hos hovedparten af patienterne den eneste behandling. Dog får en mindre del også supplerende medicinsk onkologisk behandling eller stråleterapi. Op mod 40 % af patienterne oplever dog tilbagefald af sygdommen, hvilket oftest behandles med medicinsk onkologisk terapi,

Formål

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

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Kirurgisk behandling af stadium I og II lungecancer

- 1. 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 mhp. tilbud om adjuverende medicinsk onkologisk behandling (A),(1A).

Litteratur og Evidensgennemgang.

Der forligger på området for operationstyper generelt kun ganske få gode randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser (RCT). At operation ved stadium I og II er den bedste behandling bygger på stærk evidens fra observationelle studier, mens betydningen af de forskellige operationstyper primært bygger på få og relativt begrænsede RCT og ikke-randomiserede kontrollerede studier og kohorteundersøgelser. Evidensen for anbefalingerne er således evidensstyrke Ib og IIa og anbefalingerne stærke med moderate til svag evidens. Vedrørende anbefalingerne 5-7 bygger evidensen primært på case-kontrol undersøgelser og anbefalingerne er svage med moderat til svag evidens. Derimod er der stærk evidens for anbefalingen om adjuverende medicinsk onkologisk behandling fra flere metaanalyser og gode RCT'er. Evidensgraden er 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 27,2 % af den samlede gruppe af patienter med lungekræft. Disse patienter er som udgangspunkt kandidater til kurativ intenderet kirurgisk behandling af deres sygdom. I 2017 blev 1320 patienter diagnosticeret i et af disse stadier, mens der samlet blev foretaget 1082 operationer. Enkelte af disse operationer blev foretaget hos patienter i højere stadier, hvorfor kun ca. $\frac{3}{4}$ af patienterne i cTNM I - IIb faktisk modtog kirurgisk behandling. Hovedparten af patienterne i den sidste $\frac{1}{4}$ modtog onkologisk behandling med kurativ intention, typisk stereotaktisk strålebehandling, kemoradioterapi eller ablation¹.

Kirurgisk behandling af patienter i p-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 stadium I i DK er i DLCR's årsrapport angivet at være mellem 58 og 66 %, mens de tilsvarende tal for p-stadium II er mellem 34 og 51 %^{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. DLCR's årsrapporter øget markant¹ 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 fortsat 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 lobektomi⁶⁻¹⁹.

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 patologitype og tumorstørrelse formentligt er prognostiske faktorer, således at behandling af adenocarcinomer og mindre cT1a/b tumorer med anatomisk segmentresektion har resultater ligeværdige med lobektomi^{20,21}.

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 / mikrobølgebehandling 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 segmentresektion²²⁻²⁷.

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^{18,25,28}.

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 fortolke²⁹⁻³².

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^{33,34}. 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 resekeret stadium II og III NSCLC, idet flere RCT studier påviser forbedret overlevelse³⁵⁻³⁷. 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)³⁸⁻⁴⁰. 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 længere⁴¹. 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 operation⁴²⁻⁴⁴. Ved ikke-radikal resektion bør patienten tilsvarende visiteres til onkologisk vurdering mhp. postoperativ kemoradioterapi⁴⁵. Der henvises i.ø. til referenceprogrammets afsnit om onkologisk behandling af lungekræft (<http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram>).

Minimalt invasiv vs. åben kirurgisk resektion

- 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 resektion⁴⁶⁻⁴⁸. Således er VATS forbundet med færre akutte og kroniske smerter, ligesom den postoperative indlæggelsestid er mindre, og ved VATS lobektomi ser man i sammenlignende studier mindre postoperativ morbiditet og mortalitet. Nogle studier finder tilsvarende nedsat risiko for peroperativ blødning og efterfølgende lokalt recidiv⁴⁹⁻⁶⁰. Endelig finder man, at patienterne i VATS-gruppen, generelt har færre komplikationer, er bedre i stand til at modtage eventuelt adjuverende medicinsk onkologisk behandling og har bedre livskvalitet samt at patienterne hurtigere vender tilbage til et funktionsniveau som før operationen⁶¹⁻⁸⁴.

Modsat viser nyere 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 operation⁷¹⁻⁷².

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 stadie⁶¹⁻⁸⁴. Der er generelt enighed om, 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 overholdes⁷⁶⁻⁸⁴.

Der foregår aktuelt forsøg med implementering af Robotassisteret VATS. Foreløbige undersøgelser giver ikke anledning til at anbefale dette⁸⁵⁻⁸⁸.

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 lymfeknudedissektion som alternativ til den rekommanderede lymfeknude sampling, som således fortsat anbefales. Der er således evidens lb 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- dissektion⁸⁹. 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 lymfeknuder⁹⁰⁻⁹¹. Når der udføres mindre resektioner end lobektomi bør man, såfremt dette ikke øger den kirurgiske risiko uacceptabelt, sample lymfeknuder som anført⁹²⁻⁹³.

Hos patienter i stadium II og IIIA, hvor der præoperativt er konstateret N1 / N2 metastasering, bør der foretages systematisk lymfeknudedissektion⁹⁴.

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 luncancer 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. reference-programmets øvrige anbefalinger. Vurderer man ved MDT-konference at disse betingelser er opfyldt, bør den præoperative diagnostik også sikkert udelukke M sygdom, hvilket indbefatter MR-scanning af cerebrum grundet høj forekomst af hjernemetastaser.

Flere undersøgelser har vist, at kirurgi, som isoleret behandling til denne gruppe patienter, har dårligere Skabelon v. 8.1.

resultater end såvel onkologisk behandling som kombinationsbehandling^{95,96}, og flere RCT studier inkluderende kombinationsbehandling, hvor den ene arm indeholder kirurgi, har ikke vist bedre resultater end ved kemoradioterapi alene^{97,98}. 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 kirurgi⁹⁹⁻¹⁰⁵.

Pneumonektomi er i denne sammenhæng forbundet med øget morbiditet og mortalitet, men er ikke kontraindiceret og kan udføres i selekterede tilfælde¹⁰⁶.

Ved uventet N2 sygdom verificeret postoperativt har et stort antal RCT studier vist positiv effekt på overlevelsen ved adjuverende medicinsk onkologisk behandling³⁷, 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^{107,108}. Hvis der peroperativt erkendes N2 sygdom og der foretages anatomisk resektion, kan systematisk lymfeknudedissektion medføre en overlevelseseffekt^{109,110}.

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 reseceres, kan man foretage lobektomi inkl. resektion af tumor og involverede strukturer i thoraxvæggen¹¹¹⁻¹²⁵.

Helt afgørende for resultaterne af denne type resektioner er komplet mikro- og makroradikal operation, hvilket markant øger langtidsoverlevelsen^{126,127}.

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 specialiseringsgrad¹²⁸.

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 lobektomi¹²⁹⁻¹⁴⁰.

Ved T4 tumorer karakteriseret ved at man peroperativt finder en anden cancer / metastase i en anden lap, bør hver tumor reseceres under hensyntagen til lungefunktion. Identificeres den anden cancer / metastase i en anden lap (ipsilateralt eller kontralateralt) præoperativt, kan der foretages resektion af begge tumorer under hensyntagen til lungefunktionen og givet at mediastinal spredning eller fjernmetastaser er udelukket. Flere elementer ipsi- eller kontralateralt og / eller mediastinal spredning nedsætter markant overlevelsen og bør i langt de fleste tilfælde alene behandles onkologisk¹²⁹⁻¹⁴⁰.

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 %¹⁴¹⁻¹⁴⁶.

Ekstrathoracale lungecancer metastaser.

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

Kirurgisk behandling af SCLC lungecancer

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

Småcellet lungecancer.

SCLC findes i DK hos ca. 15 % af alle patienter med lungekræft¹. 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 PCI¹⁴⁷⁻¹⁵². 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 casekontrolundersøgelser og ingen RCT. Anbefalingen på området bygger således på lav-kvalitets studier og må betegnes som svag.

Followup.

Et dansk studie viser, at når radikalt opererede patienter følges med CT scanning hver 3. måned postoperativt påvises recidiver tidligere, andelen af recidiver med baggrund i symptomer reduceres (fra 65 % til 31 %), flere patienter tilbydes kurativt intenderet behandling af recidivet (31 % mod tidligere 13 %) og der observeres en overlevelses gevinst¹⁵³. 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 hyppighed¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. 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"¹⁵⁷. 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.

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

Recidiv af lungecancer og kirurgi.

Knapt halvdelen af patienterne (~40 %), der tidligere er kirurgisk behandlet for NSCLC med kurativ intention, får indenfor 5 år efter operationen recidiv af sygdommen¹. Af disse vil kun omkring 20 % være kandidater til fornyet potentiel kurativ behandling^{158,159}. 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 Skabelon v. 8.1.

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 % langtidsoverlevelse¹⁶⁰⁻¹⁶². Patienter bør postoperativt vurderes mhp. adjuverende onkologisk behandling.

4. Referencer

1. Årsrapport 2017. Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register. www.lungetcancer.dk
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11(1): 39-51.
3. Detterbeck FC, Gibson CJ, Turner G: the natural history of lung cancer over time. J Thorac Oncol. 2008; 3(7): 781- 792.
4. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. 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):615-622.
5. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. Ann Thorac Surg. 1996; 62(4): 1249 - 1250.
6. Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 132 (4): 769 - 775.
7. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125 (4): 924 - 928.
8. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer, 1 cm in size: a review of SEER data. Chest. 2011; 139 (3): 491 - 496.
9. Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. Ann Surg. 2010; 251(3):550-554.
10. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, 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): 675 - 679.
11. Iwasaki A, Shirakusa T, Shiraishi T, et al. Results of video-assisted thoracic surgery for stage I/II non- small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2004; 26 (1): 158 - 164.
12. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. Ann Thorac Surg. 2006; 82(2):408-415.
13. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers. Ann Thorac Surg. 2011; 92(5): 1819 - 1823.
14. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 113(4): 691- 698.
15. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007; 84(3):926-932.
16. Schuchert MJ, Kilic A, Pennathur A, et al. Oncologic outcomes after surgical resection of subcentimeter non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2011; 91(6):1681-1687.
17. Campione ALT, Ligabue T, Luzzi L, et al. Comparison between segmentectomy and larger resection of stage IA non-small cell lung carcinoma. J Cardiovasc Surg (Torino). 2004; 45 (1): 67- 70.

18. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(6):1662–1666.
19. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 nonsmall-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114 (3): 347 - 353.
20. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G et al. Limited resection versus lobectomy for older patients with early stage lung cancer: impact of histology. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3447–3453.
21. Koike T, Kitahara A, Sato S et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1354–1360.
22. Watanabe T, Okada A, Imakiire T, et al. Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 53 (1): 29 - 35.
23. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 59(3): 137- 141.
24. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedgeresections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (4): 728 - 734.
25. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (8): 2400 - 2405.
26. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129 (1): 87 - 93.
27. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73 (5): 1545 - 1550, discussion 1550-1551.
28. Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, et al. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University . Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77 (2): 415 - 420.
29. Demmy TL, Curtis JJ. Minimally invasive lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case-control study. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68 (1): 194 - 200.
30. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest.* 2005; 128 (1): 237 - 245.
31. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, et al; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I nonsmall cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol.* 2009; 4 (10): 1247 - 1253.
32. Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, et al. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82 (4): 1175 - 1179.
33. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (6): 1782 - 1788.

34. Ma Z, Dong A, Fan J, 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 metaanalysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32 (1): 20 - 28.
35. Swanson SJ, Bartirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg. Clin North Am* 2002;82: 541-559.
36. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (1): 35 - 42.
37. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352 (25): 2589 - 2597.
38. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 ; 7 (9): 719 - 727.
39. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (21): 3552 - 3559.
40. Artal C A, Calera U L, Hernando C J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 191–197.
41. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol* 2017; 3: 610–619.
42. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA 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: 5043–5051.
43. Butts CA, Ding K, Seymour L 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: 29–34.
44. Gilligan D, Nicolson M, Smith I 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. *Lancet* 2007; 369: 1929–1937.
45. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist* 2011; 16: 672–681.
46. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S729-732.
47. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnevesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S705-209.
48. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations (Phila)* 2007;2:261-292.

49. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSLs* 2007;11:368-374.
50. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher 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: 1965-1970.
51. Petrella F, Spaggiari L. The smaller the better: a new concept in thoracic surgery? *Lancet Oncol* 2016; 17: 699–700.
52. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, 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;86:2008-2016; discussion 2016-2008.
53. Scott WJ, Allen MS, Darling G, 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: 976-981; discussion 981-973.
54. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Magny JH, et al. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1107-1112; discussion 1112-1103.
55. Swanson SJ, Herndon JE, D'amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;25:4993-4997.
56. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004;125:1742-1746.
57. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J* 2004;11:73-76.
58. Demmy TL, Nwogy C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85:s719-728.
59. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:231-235; discussion 235-236.
60. Laursen LØ, Petersen RH, Hansen HJ, 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 Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 49: 870–875
61. Cao C, Manganas C, Ang SC, 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;16:244-249.
62. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuuttila A, 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;50:1126-1132.
63. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:419-425.

64. Paul S, Altorki NK, Sheng 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;139:366-378.
65. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C 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: 836–844.
66. Su S, Scott WJ, Allen MS, 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;147:757-752: Discussion 752-743.
67. Falcoz PE, Puyraveau M, 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: 602–609.
68. Pages PB, Delpy JP, Orsini B, et al. Propensity score analysis comparing videothoracoscopic lobectomy with thoracotomy: a French nationwide study. *Ann Thorac Surg*. 2016;101: 1370–1378.
69. Wang BY, Huang JY, Lin CH, 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: 1326–1334.
70. Yang CF, Sun Z, Speicher PJ, 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: 1037–1042.
71. Martin JT, Durbin EB, Chen L, et al. Nodal upstaging during lung cancer resection is associated with surgical approach. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101:238–244.
72. Medbery RL, Gillespie TW, Liu Y, 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;11:222–233.
73. Lee PC, Nasar A, Port JL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:951-960; discussion 960-951.
74. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *EUR J Cardiothorac Surg* 2002; 21:1094-1099.
75. Roviato G, Varoli F, Vergani C, et al. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:725-732.
76. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, 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;3:57-62.
77. Demmy TL, Plante AJ, Nwongu CE, et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *AM J Surg* 2004;188:698-702.
78. Demmy TL, VATS lobectomy for frail or complex patients. *Chest Meeting Abstracts* 2003;124:234S
79. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Little VR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:642-647.

80. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1245-1249; discussion 1250. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl S182-189.
81. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy af 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:633-639.
82. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2553-2562.
83. Cao C, Manganas C, Ang SC, Yan TD. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:16-23.
84. Zhang W, Wei Y, Jiang H et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy lymph node dissection in clinical stage I lung cancer: a metaanalysis and system review. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 2417–2424.
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;20:93-98.
86. Swanson SJ, Miller DL, McKenna Rj, Jr., 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: 929-937.
87. Louie BE, Wilson JL, Kim S, 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: 917–924.
88. Veronesi G, Novellis P, Voulaz E, Alloisio M. Robot-assisted surgery for lung cancer: state of the art and perspectives. *Lung Cancer*. 2016;101: 28–34.
89. Leyn P, Doms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J of Cardio-Thoracic Surg* 45 (2014) 787–798.
90. Darling GE, Allen MS, Decker PA, 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;141:662-670.
91. Allen MS, Darling Ge, Pechet TT, 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;81:1013-1019; discussion 1019-1020.
92. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD et al. Data from The Society of Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135-247-254.
93. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132-234S-242S.

94. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e109979.
95. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9687): 379-386.
96. van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (6): 442-450.
97. Stephens RJ, Girling DJ, Hopwood P, et al; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1-3, N2, M0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005; 49(3): 395-400.
98. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, et al; Radiation Therapy Oncology Group. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(2):365-369.
99. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (16): 2981-2989.
100. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, 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: 433-439.
101. Pless M, Stupp R, Ris HR et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015; 386: 1049–1056.
102. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC 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 (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 2015; 33: 4194–4201.
103. McElroy PJ, Choong A, Jordan E, 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: 764-769.
104. Van Schil PE, Yogeswaran K, Hendriks JM, et al. Advances in the use of surgery and multimodality treatment for N2 non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17: 555–561.
105. Evison M, Clive A, Castle L, 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; 12:1434–1441.
106. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, 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): 55-63.

107. The Lung Cancer Study Group. The benefit of adjuvant treatment for locally advanced lung cancer. *J Clin Oncol.* 1988; 6 (1): 9-17.
108. Sadeghi A, Payne D, Rubinstein L, 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):89-97.
109. Sugi K, Nawata K, Fujita N, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg.* 1998; 22 (3): 290- 294.
110. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg.* 1994; 81 (2): 229-235.
111. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119 (6): 1147 - 1153.
112. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121 (3): 472 - 483.
113. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus nonsmall-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007; 25 (3): 313 - 318.
114. Fischer S, Darling G, Pierre AF, et al. Induction chemoradiation therapy followed by surgical resection for non-small cell lung cancer (NSCLC) invading the thoracic inlet. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (6): 1129 - 1134.
115. Kappers I, van Sandick JW, Burgers JA, et al. Results of combined modality treatment in patients with non-small cell lung cancer of the superior sulcus and the rationale for surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36(4): 741 - 746.
116. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al; Japan Clinical Oncology Group. 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 [published correction in *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4472]. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (4): 644 - 649.
117. Marra A, Eberhardt W, Pöttgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J.* 2007; 29 (1): 117 - 126.
118. Wright CD, Menard MT, Wain JC, et al. Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73 (5): 1541 - 1544.
119. Martínez-Monge R, Herreros J, Aristu JJ, et al. Combined treatment in superior sulcus tumors. *Am J Clin Oncol.* 1994; 17 (4): 317 - 322.
120. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, et al. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80 (6): 2032 - 2040.
121. Matsuoka H, Nishio W, Okada M, et al. Resection of chest wall invasion in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26 (6): 1200 - 1204.
122. Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35 (3): 450 - 456.

123. Pitz CCM, Brutel de la Rivière A, Elbers HRJ, et al. Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. *Thorax*. 1996; 51 (8): 846 - 850.
124. Mishina H, Suemasu K, Yoneyama T, et al. Surgical pathology and prognosis of the combined resection of chest wall and lung in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1978; 8: 161-168.
125. Albain KS, Hoffman PC, Little AG, et al. Pleural involvement in stage IIIM0 non-small-cell bronchogenic carcinoma. A need to differentiate subtypes. *Am J Clin Oncol*. 1986; 9 (3): 255 - 261.
126. Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, et al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation. Factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 87 (3): 352 - 358.
127. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, et al. Results of surgical treatment of stage IIIA nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995; 9 (7): 352 - 359.
128. Kim AW, Detterbeck FC. Surgery for T4 and N3 nonsmall cell lung cancer, additional pulmonary nodules and isolated distant metastases. In: Kernstine K, Reckamp K, Thomas C, eds. *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. New York, NY: Demos Medical Publishing; 2011 : 161 - 182.
129. Terzi A, Falezza G, Benato C, et al. Survival following complete resection of multifocal T4 node-negative NSCLC: a retrospective study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 55(1):44-47.
130. Pennathur A, Lindeman B, Ferson P, et al. Surgical resection is justified in non-small cell lung cancer patients with node negative T4 satellite lesions. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87 (3): 893 - 899.
131. Rao J, Sayeed RA, Tomaszek S, et al. Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84 (3): 934 - 938.
132. Bryant AS, Pereira SJ, Miller DL, 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): 1808 - 1813.
133. Tung Y-W, Hsu C-P, Shai S-E, 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): 1008 - 1012.
134. Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R, et al; Japan Lung Cancer Registration Committee. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol*. 2007; 2 (4): 282 - 286.
135. Okumura T, Asamura H, Suzuki K, et al. Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122 (1): 24 - 28.
136. Fukuse T, Hirata T, Tanaka F, et al. Prognosis of ipsilateral intrapulmonary metastases in resected nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997; 12 (2): 218 - 223.
137. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo 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): 438 - 443.
138. Port J L, Korst R J, Lee P C, et al. Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: is the T4 designation valid? *Ann Thorac Surg*. 2007; 83 (2): 397 - 400.

139. Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97 (4): 504 - 512.
140. Okubo K, Bando T, Miyahara R, et al. Resection of pulmonary metastasis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4 (2): 203 – 207.
141. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20 (6): 676 - 684.
142. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD004840.
143. Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2009; 10 (3): 174 - 179.
144. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130 (1): 136 - 140.
145. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92 (5): 1788 - 1792.
146. Lucchi M, Dini P, Ambrogi MC, et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27 (5): 753 - 756.
147. Ignatius OSH, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th Edition. *J Thorax Oncol* 2009; 4: 300-310.
148. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, 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: 320S-323S.
149. Lin E, Belcher E, Yap YK, et al. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol*; 3: 1267-1271.
150. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, 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: 1350-1357.
151. Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, et al. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16:375–80.
152. Lüchtenborg M, Riaz SP, Lim E, et al. Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998–2009 *Thorax* 2014; 69:269–273.
153. Hansen GN, Jeppesen SS, Jakobsen E. Overall survival after the introduction of CT-based follow-up after resection of lung cancer. A population based quality assurance analysis. *European Respiratory Journal* 46(suppl 59):OA264. September 2015.
154. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, 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):e437S– e454S.

155. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhart WEE et al. Clinical practice guidelines. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi89-98.
156. Vansteenkiste et al., 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014, 25.
157. Opfølgingsprogram for lungekræft. Sundhedsstyrelsen Maj 2016.
158. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58 (2): 71 - 96.
159. Hung JJ, Hsu WH, Hsieh CC, et al. Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence. *Thorax* 2009; 64: 192–196.
160. Chataigner O, Fadel E, Yldizeli B, et al. Factors affecting early and long term outcomes after completion pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 837–843.
161. Cardillo G, Galetta D, Van Schil P, et al. Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 405–409.
162. Subotic D, Van Schil P, Grigoriu B. Optimising treatment for post-operative lung cancer recurrence. *Eur Respir J* 2016; 47: 374–378.
163. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv1–iv21, 2017.
164. Lewis ZS, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for Development of Guidelines for Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143(5) (Suppl):41S–50S
165. Howington JA, Blum MG, Chang A C, 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): e278S - e313S.
166. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5) (suppl): e314S - e340S.
167. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, 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):e369S–e399S.
168. Ettinger DS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Ver 1.2019; Oct 19, 2018.
169. Kalemkerian GP, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer. Ver 3.2017; February 23, 2017.
170. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl III):iii1eiii27.
171. NICE Clinical guideline. Lung cancer: diagnosis and management. 21 April 2011.
172. NICE Clinical guideline. The diagnosis and treatment of lung cancer (update). Full Guideline. April 2011.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af DLCCG's kliniske retningslinje for Kirurgisk behandling af lungekræft anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) og dels ACCP's skala vist i bilaget s. 30¹⁵⁹.

Metode generelt

Dansk Lunge Cancer Gruppens retningslinje for Kirurgisk behandling af lungekræft har taget udgangspunkt i internationale guidelines. Specielt er anvendt ESMO clinical practice guidelines fra 2017¹⁶³, American College of Chest Physicians nyeste guidelines¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ fra 2013 og National Comprehensive Cancer Networks seneste guidelines opdateret i 2018^{168,169}. Disse er suppleret med input fra andre og primært ældre guidelines som British Thoracic Societys guideline fra 2010 og NICE guidelines 2011¹⁷⁰⁻¹⁷¹.

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.

Odense, 2018

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. Monitoreringsplan

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 Anbefalingsstyrkegradueringsskala

(Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.

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

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

Herudover er også brugt det 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