



# Neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

10. oktober 2024 (DLGG)

#### **Administrativ godkendelse**

11. oktober 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. februar 2025

### **INDEKSERING**

Lungekræft, ikke små-cellet, neoadjuverende behandling, DOLG

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Neo-adjuverende behandling .....	3
Kontrolforløb efter neoadjuverende behandling .....	4
Flow chart for neoadjuverende behandling.....	5
2. Introduktion .....	6
3. Grundlag .....	9
Neo-adjuverende behandling .....	9
Kontrolforløb efter neoadjuverende behandling og operation .....	10
4. Referencer .....	14
5. Metode .....	16
6. Monitorering .....	18
7. Bilag .....	19
8. Om denne kliniske retningslinje.....	21

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Der er tale om en ny retningslinje uden forudgående version.

### Detaljer om version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ny retningslinje
Titel	Neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft
Formål	Der er tale om en ny retningslinje for neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).
Patientgruppe	Der er ikke tale om down-staging af inoperable patienter med henblik på senere operabilitet, men om den lille gruppe af patienter, der er primært operable og samtidig vurderes at kunne profitere af neoadjuverende onkologisk behandling forud for operation.
Målgruppe	Udspecificeret i forhold til læger, der arbejder med behandling af lungecancer.
Anbefalinger	
Litteratur- og evidensgennemgang	Der er foretaget systematisk litteraturgennemgang inden for alle anvendte behandlingsområder baseret på foruddefineret relevant søgestreng. Se søgeprotokol.
Patientpræferencer- og værdier	Beskrevet.
Bemærkninger og overvejelser	Beskrevet.
Litteratursøgning	Se søgeprotokol
Litteraturgennemgang	Se søgeprotokol
Interessentinvolvering	Ingen.
Høring og godkendelse	Er sendt til høring i retningslinjeudvalget, ved reviewer og ved medlemmer af DOLG, hvor den er godkendt i dens nuværende form.
Behov for yderligere forskning	Beskrevet
Forfattere	Birgitte Bjørnhart og Trine Skak Tranemose Arnold
Bilag	Vedhæftet er søgeprotokol.

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Neo-adjuverende behandling

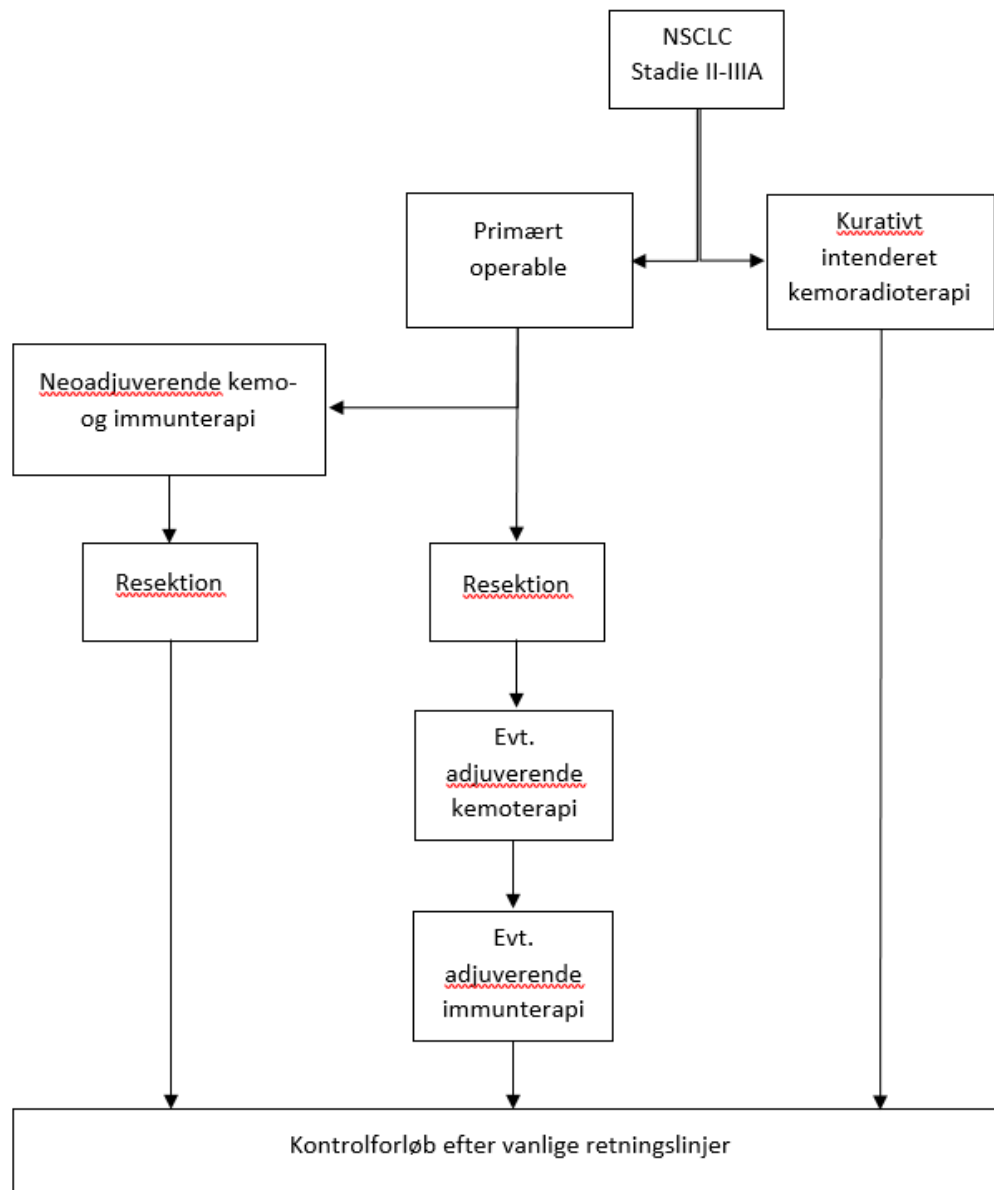
1. **Patienter med potentiel kurabel ikke-småcellet lungekræft bør behandles i henhold til allerede gældende nationale kliniske retningslinjer for kirurgi og kurativt intenderet strålebehandling (A)**
2. **En neoadjuverende behandlingsstrategi skal altid drøftes på tværfaglig MDT i tråd med anbefaling 1 (A)**
3. **Hos den lille gruppe af patienter, hvor der klinisk findes indikation for neo-adjuverende behandling skal patienterne være både kirurgisk resektable såvel som medicinsk operable fra starten og have stadie II-IIIa sygdom (TNM 7th edition), PD-L1  $\geq$  1%, PS 0-1 og ingen targeterbare mutationer (A)**
4. **Ved klinisk indikation for neoadjuverende behandling anbefales vægtbaseret nivolumab i tillæg til to-stofs platinbaseret kemoterapi (A)**
5. **Den neoadjuverende behandling skal gives i maks. 9 uger (af  $\leq$  3 cyklusser), hvor ny PET/CT foretages efter sidste cyklus efterfulgt af ny MDT-vurdering. Her bør vurdering af evt. behov for re-EBUS indgå (A)**
6. **Kirurgi bør udføres indenfor 6 uger efter afsluttet neoadjuverende behandling (A)**
7. **Valg eller fravalg af neoadjuverende behandling skal diskuteres med patienten i onkologisk regi på baggrund af recidivrisiko - herunder bør sygdomsstadiet og PD-L1 niveau tages i betragtning (A)**
8. **Faktorer vedrørende patientens alder, almen tilstand (inkl. performance status) og komorbiditeter samt patientens egne præferencer skal også indgå i overvejelserne. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt samt risiko for ikke at kunne gennemføre operation alligevel (A)**

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

## Kontrolforløb efter neoadjuverende behandling

10. **Kontrolforløb efter neoadjuverende behandling efterfulgt af kurativ kirurgi for NSCLC bør iværksættes mhp. opsporing af recidiv og ny primær lungekræft. Patienten bør tilbydes kontrolforløb jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning . Kontrolforløbet kan individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag ved opfølgningsfund (B) (1)**

## Flow chart for neoadjuverende behandling



**Figur 1:** Flowchart udarbejdet med inspiration fra medicinrådets ["Anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft"](#) (2).

\*nærmere karakterisering af patientgruppen der bliver kandidater til neoadjuverende kemo- og immunterapi ud over de nævnte kriterier er på nuværende tidspunkt ikke mulig at beskrive. Der planlægges en national opsamling af kvalitetsdata på de patienter, der behandles i den kommende fremtid.

## 2. Introduktion

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

Ca. 4900 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, hvoraf ca. 85 % har NSCLC (3).

Sygdommen stadielinddeles på baggrund af udbredelsen jf. International Association for the Study of Lung Cancer's (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft på en multidisciplinær team (MDT) konference. Aktuelt benyttes 8. udgave, der inddeler NSCLC i følgende grupper (4):

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

Danske patienter med TNM-stadium II-III NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion eller specifikt for stadium IIIA kurativt anlagt kemoradioterapi. Efter operation kan nogle patienter i hht. retningslinje for "[Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft](#)" tilbydes adjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi, evt. efterfulgt af adjuverende atezolizumab (ved PD-L1  $\geq 50\%$ ). Neoadjuverende kemoterapi som udelukkende bruges til operable patienter er godkendt, men anvendes sjældent i Danmark. I 2021 er blot 41 patienter registreret til at have modtaget neoadjuverende kemoterapi (5). Det er denne patientgruppe, følgende retningslinje omhandler. Tanken er, at man ved tillæg af medicinsk behandling, i dette tilfælde før operation, nedsætter risikoen for recidiv og øger langtidsoverlevelsen, bl.a. ved tidlig behandling af potentiel mikrometastatisk sygdom. Effekten af tillæg af adjuverende immunterapi sekventielt efter adjuverende kemoterapi til subgrupper af patienter, der er radikalt opereret for NSCLC (PD-L1  $\geq 50\%$ ) har allerede vist overbevisende effekt (6-8) og ført til godkendelse i Danmark (9). På samme måde har kombinationen af kemoterapi og immunterapi ved metastatisk NSCLC ved PD-L1  $< 50\%$  også forbedret overlevelsen (10-12) og bidrager derfor til rationale for at tillægge immunterapi til kemoterapi i den neoadjuverende situation. . Risikoen for tilbagefald af sygdommen er afhængigt af TNM stadiet og højere TNM stadiet nedsætter/reducerer chancen for langtidsoverlevelse, som illustreret i Tabel 1.

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

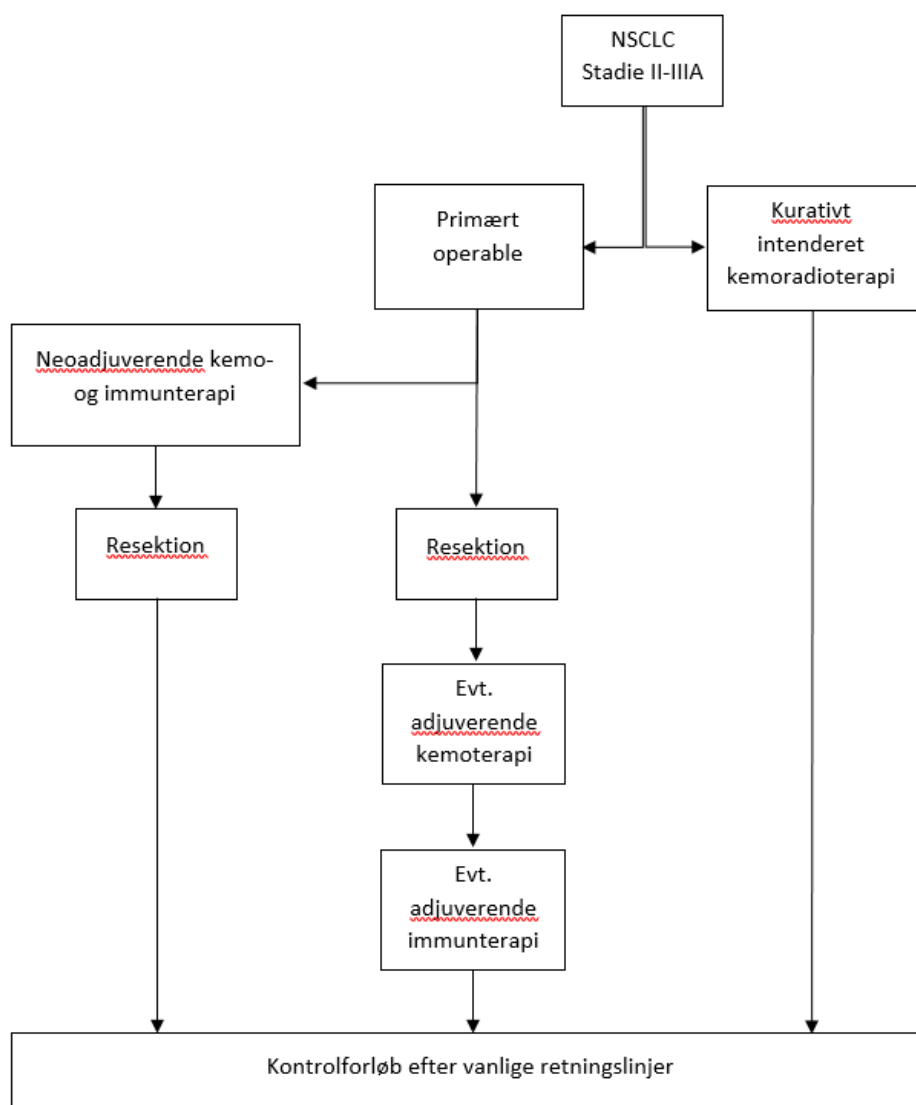
**Tabel 1:** Overlevelse efter kirurgisk resektion af NSCLC baseret på TNM stadiet ved diagnostetidspunktet (2) [Nivolumab \(Opdivo\) i kombination med kemoterapi](#)

## Formål

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

## Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler patienter, der er kandidater til neoadjuverende medicinsk behandling forud for allerede planlagt radikal operation for NSCLC. Der er altså *ikke* tale om down-staging mhp. at den medicinske behandling skal gøre tumor resektabel. Potentielle kandidater til neoadjuverende behandling med kemo- og immunterapi er operable patienter med lokal sygdom (stadium IIA og IIB) samt resektable patienter med lokalavanceret stadium IIIA (dvs. per definition T3-4N1M0 sygdom og i særlige tilfælde N2 sygdom). For stadium IIIA patienter vurderes operabiliteten ved N2 sygdom på MDT konferencen, idet N2 sygdom i praksis er særligt udfordrende at operere radikalt.



**Figur 1.** Flowchart udarbejdet med inspiration fra Medicinerrådets "Anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft" (2)



\*nærmere karakterisering af patientgruppen der bliver kandidater til neo-adjuverende kemo- og immunterapi ud over de nævnte kriterier er på nuværende tidspunkt ikke mulig at beskrive. Der planlægges en national opsamling af kvalitetsdata på de patienter, der behandles i den kommende fremtid.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

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

Primært henvender retningslinjen sig til alle hospitalslæger der arbejder med lungecancer, herunder de læger der deltager i den tværfaglige MDT konference. Dvs. læger inden for det onkologiske, thoraxkirurgiske og lungemedicinske speciale samt patologer, radiologer og nuklearmedicinere.

## 3. Grundlag

### Neo-adjuverende behandling

1. Patienter med potentiel kurabel ikke-småcellet lungekræft bør behandles i henhold til allerede gældende nationale kliniske retningslinjer for kirurgi og kurativt intenderet strålebehandling (A)
2. En neoadjuverende behandlingsstrategi skal altid drøftes på tværfaglig MDT i tråd med anbefaling 1 (A)
3. Hos den lille gruppe af patienter, hvor der klinisk findes indikation for neo-adjuverende behandling skal patienterne være både kirurgisk resektable såvel som medicinsk operable fra starten og have stadie II-IIIa sygdom (TNM 7th edition), PD-L1  $\geq$  1%, PS 0-1 og ingen targeterbare mutationer (A)
4. Ved klinisk indikation for neoadjuverende behandling anbefales vægtbaseret nivolumab i tillæg til to-stofs platinbaseret kemoterapi (A)
5. Den neoadjuverende behandling skal gives i maks. 9 uger (af  $\leq$  3 cykluser), hvor ny PET/CT foretages efter sidste cyklus efterfulgt af ny MDT-vurdering. Her bør vurdering af evt. behov for re-EBUS indgå (A)
6. Kirurgi bør udføres indenfor 6 uger efter afsluttet neoadjuverende behandling (A)
7. Valg eller fravalg af neoadjuverende behandling skal diskuteres med patienten i onkologisk regi på baggrund af recidivrisiko - herunder bør sygdomsstadiet og PD-L1 niveau tages i betragtning (A)
8. Faktorer vedrørende patientens alder, almen tilstand (inkl. performance status) og komorbiditeter samt patientens egne præferencer skal også indgå i overvejelserne. Herunder vurdering af om forventelige bivirkninger står mål med forventet effekt samt risiko for ikke at kunne gennemføre operation alligevel (A)
9. Patienter der modtager neoadjuverende behandling uanset antal gennemførte serier skal som udgangspunkt på nuværende tidspunkt ikke tilbydes postoperativ adjuverende behandling (B)

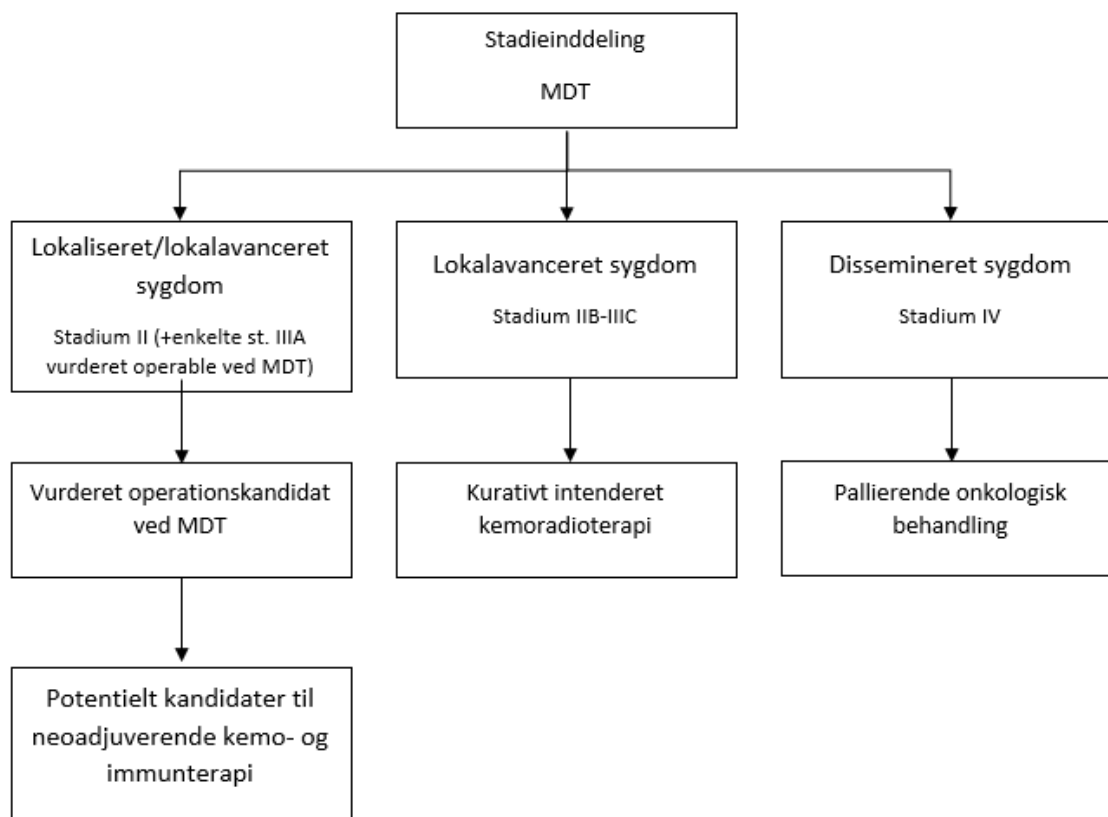
## Kontrolforløb efter neoadjuverende behandling og operation

- 10. Kontrolforløb efter neoadjuverende behandling efterfulgt af kurativ kirurgi for NSCLC bør iværksættes mhp. opsporing af recidiv og ny primær lungekræft. Patienten bør tilbydes kontrolforløb jf. Sundhedsstyrelsens anbefalinger for opfølgning . Kontrolforløbet kan individualiseres afhængig af patient præferencer og muligheder for tiltag ved opfølgningsfund (1)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1 og 2:

Der henvises til de aktuelt gældende retningslinjer udarbejdet af DLCG og DOLG for kurativt intenderet behandling af [NSCLC](#) (13). De allerede gældende nationale retningslinjer gælder ved valg af behandlingsstrategi, således at patienter med stadium II-III A NSCLC som standard tilbydes kirurgisk resektion eller særligt for stadium III A oftest kurativt intenderet kemo-radioterapi. Ligeledes gælder standard tilbud om adjuverende postoperativ medicinsk behandling med kemoterapi, eventuelt efterfulgt af immunterapi ([link til retningslinje](#)) jr. Flowskema side 6. Dette gælder også patienter med recidiv af sygdommen, hvor behandlingsstrategi afhænger af om der er loko-regionalt recidiv eller metastatisk recidiv (5, 14).



**Figur 2.** Flowchart for stadiendeling og gældende behandlings strategi i henhold hertil (5, 14)*Ad anbefaling 3-9:*

Bygger på et enkelt randomiseret, studie med 358 patienter kaldet CheckMate-816 (15), hvoraf godkendelsen beror på en subgruppeanalyse af 167 patienter som er indeholdt i EMAs indikation (TNM II-IIIa, PD-L1  $\geq$  1%).

*Ad anbefaling 3-6:*

Baseret på flere lovende fase II studier gennemførte man det første fase III studie Check-Mate-816, der blev publiceret i 2022(15, 16).

CheckMate-816 var et 1:1 randomiseret, multicenter, open-label fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed ved brug af neoadjuverende behandling med henholdsvis nivolumab givet i kombination med platin baseret to-stofs kemoterapi (Arm 1: N=179) og neoadjuverende kemoterapi alene (Arm 2, N=179) til patienter med nydiagnosticeret primært resektabel NSCLC. Studiet viste en gevinst ved at tillægge nivolumab til neoadjuverende kemoterapi hos de patienter, der tilbydes neoadjuverende behandling – sammenholdt med neoadjuverende kemoterapi alene. Gevinsten bestod i nedsat recidiv risiko samt øget overlevelse. Studiets detaljer gennemgås nedenfor. Udfordringen set fra dansk klinisk praksis er, at kontrolarmen (med neoadjuverende kemoterapi alene) afviger fra dansk standardbehandling i forhold til operation af N2 syge NSCLC patienter og brug af kurativ kemoradioterapi. Der henvises til afsnittet "ad anbefaling 1" og de deraf aktuelt gældende danske nationale retningslinjer.

CheckMate-816 inkluderede patienter med nydiagnosticeret NSCLC stadium IB-IIIa uanset PD-L1 status, som initialt var primært vurderet til at have kirurgisk resektabel sygdom. De primære endepunkter var event free survival (EFS) (tid til sygdomsprogression, død eller sygdomstilbagefald) og patologisk komplet respons (pCR) mens de sekundære endepunkter var overlevelse (OS) og tid til enten død eller fjermetastaser (TTDM). Derudover stratificerede man i analyserne for stadium (IB-II vs. IIIa) samt PD-L1 ( $\geq$  1 % vs. < 1%).

Resultaterne i forhold til effekt endepunkter ses i tabellen herunder baseret på EMAs indikation (stadium II-IIIa, PD-L1  $\geq$  1%) – dataudtræk fra 2022 (adapteret fra (2) [Nivoumab \(opdivo\) i kombination med kemoterapi – Lungekræft](#))

Endepunkt	Subgruppe af Arm 1 Immunterapi+kemoterapi (N=81)	Subgruppe af Arm 2 Kemoterapi (N=86)	Forskel
EFS, antal events (%) og median (mdr).	22 (27,2%) IN (44,4; IN)	39 (45,3%) 26,7 (13,4; IN)	HR: 0,49 (0,29-0,83)
OS, antal dødsfald (%) og median (mdr.)	13 (16%) IN (IN; IN)	29 (33,7%) IN (IN;IN)	HR: 0,43 (0,22;0,83)
pCR-rate, %	32,1% (22,2;43,4)	2,3% (0,3;8,1)	29,8%-point (19,0;40,7)

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

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

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

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

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

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

#### *Ad anbefaling 7-9:*

Patienter med NSCLC er en heterogen gruppe, hvor bl.a. mutationsstatus, histologi, komorbiditet og performance status (PS) kan variere betydeligt. Alle patienter der indgik i CheckMate-816 var i performance status 0-1 uden targeterbare mutationer såsom EGFR eller ALK. Median alderen for patienterne var 64 år (15). Den danske lungecancer patient er gennemsnitligt ældre (median 72 år) (5) end de patienter der indgik i studiet og en del nydiagnosticerede lungekræft patienter har nedsat almen tilstand (PS 2) og/eller væsentlig komorbiditet. I studiet CheckMate-816 indgik en højere andel af patienter med planocellulært NSCLC (ca. 50% - dog sammenlignelig i armene) end den histologiske fordeling vi ser i DK i dag, hvor mere end 2/3 af patienterne har adenokarcinom. Prognosen for de planocellulære NSCLC patienter er generelt dårligere end for dem med adenokarcinom. Dette, sammen med den høje andel af IIIA patienter tyder på at gruppen i CheckMate-816 studiet havde mere avanceret sygdom, og dermed en ringere prognose end den gruppe af danske patienter der tilbydes resektion + adjuverende behandling, hvor patienterne også typisk er PS 0-1. Den gruppe af patienter i CheckMate-816, som især så ud til at få effekt af tillæg af neoadjuverende immunterapi, var dem med PD-L1  $\geq$  50%, hvilket yderligere kalder på behovet for en direkte sammenligning med vores aktuelle standard behandlingsregime, som vedrører operation efterfulgt af adjuverende kemoterapi og efterfølgende adjuverende immunterapi, netop til dem med PD-L1  $\geq$  50% alene.

I CheckMate-816 studiet nåede 83% af dem der fik neoadjuverende kemo+immunterapi til operation sammenholdt med kun 75% i gruppen af patienter med neoadjuverende kemoterapi alene. Det er værd at

være opmærksom på, at mellem 17-25% af alle patienter, der her indgik således ikke kunne tilbydes operation alligevel, selvom det var planlagt initialt. Ligeledes var andelen af patienter med R0 resektion 83% versus 78%. Det betyder, at mellem 12-17% af dem, der ender med at blive opereret ikke opereres raske alligevel, og derfor om muligt også vil skulle gennemgå kurativt anlagt radioterapi bagefter.

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

Overvejelser vedrørende stadie, histologi, komorbiditet og både aktuel og forventet performance status (PS) efter neoadjuverende behandling, bør derfor indgå i vurderingen af den enkelte patient, idet denne som udgangspunkt kan opereres rask uden tillæg af ovenstående præ-operative medicinske behandling. Disse overvejelser er vigtige, også set i lyset af at kontrolarmen i det randomiserede studie, som ligger til grund for godkendelsen af neoadjuverende kemo-immunterapi som tidligere beskrevet afviger fra dansk klinisk standardbehandling. Herunder er det som nævnt vigtigt at erindre at TNM 7th edition AJCC blev brugt i studiet, hvor vi aktuelt i DK benytter TNM 8th edition.

#### *Ad anbefaling 10:*

Kontrolforløb inkluderer bivirkningsregistrering samt CT-skanning af thorax og abdomen. Ved mistanke om recidiv henvises patienten direkte til recidivudredning på lokal lungemedicinsk afdeling i henhold til gældende retningslinjer (1) .

### Patientværdier og –præferencer

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

Patientens risiko for tilbagefald er stærkt korreleret til det aktuelle TNM-stadie, hvilket skal tages med i beslutningen om neoadjuverende behandling eller operation alene. En tillægsbehandling indbefatter risici inkl. potentielle bivirkninger som kan påvirke efterfølgende operation, hvorfor information vedr. neoadjuverende behandling skal indbefatte vurdering af patientens individuelle risiko for såvel tilbagefald som bivirkninger jf.” anbefaling 7-8”, og patienten selv og dennes præferencer bør inddrages i disse overvejelser.

### Rationale

Er udspecificeret under gennemgangen af de enkelte anbefalinger.

### Bemærkninger og overvejelser

Er udspecificeret under gennemgangen af de enkelte anbefalinger.

## 4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft. 2018.
2. Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med kemoterap: Medicinrådet; 2023.
3. Bekæmpelse K. NORDCAN – association of the nordic cancer registries. Available from: [https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91\(dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf](https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91(dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf).
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth edition. ed. Newark: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017.
5. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021 [Internet]. 2021.
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-57. Epub 20210920. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02098-5. PubMed PMID: 34555333.
7. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023;34(10):907-19. Epub 20230717. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001. PubMed PMID: 37467930.
8. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274-86. Epub 20220912. doi: 10.1016/s1470-2045(22)00518-6. PubMed PMID: 36108662.
9. Medicinrådet. Atezolizumab (Tecentriq). 2023.
10. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51. Epub 20180925. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. PubMed PMID: 30280635.
11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92. Epub 20180416. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. PubMed PMID: 29658856.
12. Fukuda N, Horita N, Namkoong H, Kaneko A, Somekawa K, Tagami Y, et al. Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: A network meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2022;13(1):84-94. Epub 20211117. doi: 10.1111/1759-7714.14229. PubMed PMID: 34791815; PubMed Central PMCID: PMC8720615.
13. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1573-88. Epub 20150420. doi: 10.1093/annonc/mdv187. PubMed PMID: 25897013.
14. Dansk Lunge Cancer Register - indikator rapport til årsrapport [Internet]. 2020.

15. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-85. Epub 20220411. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. PubMed PMID: 35403841; PubMed Central PMCID: PMC9844511.
16. Grant C, Hagopian G, Nagasaka M. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;190:104080. Epub 20230801. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104080. PubMed PMID: 37532102.



## 5. Metode

### Litteratursøgning

Medicinerådets godkendelse af neoadjuverende kemoterapi kombineret med immunterapi beror alene på et enkelt studie.

Ved litteratursøgningen til version 1.0 af denne retningslinje, som blev foretaget i november 2023 (se søgeprotokol og søgestreng i bilag 1) er der ikke fundet yderligere fase III studier der belyser dette emne. Der er foretaget søgning i PubMed iht. nedenstående søgestreng og filtre. Alle abstracts er gennemgået for relevans og graderet efter kvalitet og evidens. Søgestrengen er udarbejdet med referencesøgning for de seneste ti år (2013-2023).

Litteraturliste fra "*Medicinerådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft*", version 1.0, er gennemgået for at sikre at der ikke indgår artikler heri, som ikke er inkluderet i aktuelle retningslinje.

### Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået ved Birgitte Bjørnhart og Trine Skak Tranemose Arnold.

Evidensvurdering er foretaget iht. Oxford Evidensskala 2009.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er blevet formuleret af kliniske onkologiske eksperter i retningslinjegruppen, og har taget udgangspunkt i "*Medicinerådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft*", version 1.0.

Da neoadjuverende behandling ikke betragtes som standardbehandling og sjældent bruges i Danmark har der været interne drøftelser i DOLG omkring forståelse og videre praksis heraf.

Der er tale om blot et enkelt studie med en studiepopulation der adskiller sig væsentligt fra patienter der i Danmark vurderes primært operable og der er derfor lagt særlig vægt på vigtigheden af at valget *skal* drøftes med patienten og at behandlingen *kan* overvejes ved klinisk indikation.

### Interessentinvolvering

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

### Høring

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

### Godkendelse

*Faglig godkendelse:*

Formulering af retningslinjen er udført af kliniske eksperter fra DOLG og efterfølgende kritisk gennemlæst af reviewer overlæge Tine McCulloch. Udarbejdet forslag er forelagt DOLG medlemmer som har fungeret som

forfatterkollegie. Efter modtagelse af revisionsforslag er disse blevet redigeret ind i den bestående tekst af Birgitte Bjørnhart og Trine Skak Tranemose Arnold. Det samlede resultat er sendt retur til forfatterkollegiet og godkendt. Nedenfor er oplistet forfatterkollegiet bag den aktuelle revisionsversion. Retningslinjen har været i høring internt i DLCG og er godkendt af den faglige baggrundsgruppe – DOLG.

*Administrativ godkendelse:*

11. oktober 2024.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

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

### Behov for yderligere forskning

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

### Forfattere og habilitet

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

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

### Plan for opdatering

Der er planlagt opdatering pr. 01.02.25 som vil blive foretaget af afdelingslæge Birgitte Bjørnhart og afdelingslæge Trine Skak Tranemose Arnold, begge Odense Universitetshospital. Her vil blive foretaget opdateret litteratursøgning.

## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

**Titel** Neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

**DMCG** DOLG

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

Emneord	Population	Intervention	Sammenlignings-intervention	Outcomes
Engelsk	<i>Non-small cell lung cancer</i>	<i>Adjuvant chemotherapy</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	<i>Overall survival</i>
	<i>NSCLC</i>	<i>Adjuvant chemotherapy and immunotherapy</i>	<i>Randomised clinical trial</i>	<i>Disease free survival</i>
	<i>Resectable</i>	<i>Adjuvant immunotherapy</i>	<i>Review</i>	<i>Progression-free survival</i>

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

Søgestreng:

(((Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Adjuvant chemotherapy OR adjuvant chemotherapy and immunotherapy OR adjuvant immunotherapy) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Resectable OR resected non-small-cell lung cancer OR Radical resection OR early stage lung cancer OR stage I ORstage II OR perioperative treatment of early-stage non-small cell lung cancer OR neoadjuvant treatment) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((Overall survival OR Disease free survival OR Progression-free survival) AND ((meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2003/1/1:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter]))) AND ((y\_10[Filter] AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, English

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og 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](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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

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