

S3-Leitlinie Lungenkarzinom

Evidenzbericht zur Therapie des nicht-kleinzelligen
Lungenkarzinoms in den Stadien I und II

PD Dr. Susanne Unverzagt

18. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	3
Fragestellungen	5
Fragestellung 1	5
Fragestellung 2	5
Fragestellung 3	6
Methoden.....	7
Systematische Suche	7
Screenen.....	7
Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien	7
Ergebnisse	9
Ergebnis der systematischen Suche	9
Vergleich von VATS-Lobektomie und offener Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II	11
Studiencharakteristika.....	11
Bewertung der Evidenz	11
Wirksamkeit und Sicherheit	12
Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie und Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II.....	28
Studiencharakteristika.....	28
Bewertung der Evidenz	28
Wirksamkeit und Sicherheit	29
Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie und Segment- oder Keilresektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II	37
Studiencharakteristika.....	37
Bewertung der Evidenz	37
Wirksamkeit und Sicherheit	37
Referenzen	58
Anhang	60
Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken.....	60
Anhang 2: Eingeschlossene Studien	62
Eingeschlossene Studien: VATS vs. offene Lobektomie	62
Eingeschlossene Studien: SBRT vs. Lobektomie.....	74
Eingeschlossene Studien: SBRT vs. parenchym sparende Operationen (Segment-/Keilresektionen)	79
Anhang 3: Ausgeschlossene Studien	81
Andere Population (1 Veröffentlichung)	81
Anderer Vergleich (6 Veröffentlichungen)	81
Andere Endpunkte (3 Veröffentlichungen)	81

Anderes Studiendesign (4 Veröffentlichungen)	81
In extrahierte systematische Übersicht eingeschlossene Studien (3 Veröffentlichungen)	82
Veröffentlichung (4 Veröffentlichungen)	82

Zusammenfassung

In diesem Evidenzbericht wird die Evidenz zu drei Fragestellungen zur Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in den Stadien I und II zusammengefasst. Dies betrifft den Vergleich zwischen einer video-assistierten thoroskopischen (VATS) und einer offenen Lobektomie (Fragestellung 1), einer stereotaktischen Strahlentherapie und einer Lobektomie bei funktioneller Operabilität (Fragestellung 2) und bei eingeschränkter funktioneller Operabilität zwischen einer stereotaktischen Strahlentherapie und einer parenchymsparenden Operation (Segment- und Keilresektion) (Fragestellung 3). Als Endpunkte wurden für alle drei Fragestellungen das Gesamt- und rezidivfreie Überleben und postoperative Komplikationsraten gewählt.

Im Februar 2021 wurde nach systematischen Übersichten, Metaanalysen, randomisierten Studien (RCTs) und Kohortenstudien mit adäquater Konfounderadjustierung oder Propensity-Score-Matching gesucht. Eingeschlossen wurden ab 2008 veröffentlichte Primärstudien und aktuelle, ab 2019 veröffentlichte systematische Übersichten. Insgesamt konnten 1764 Referenzen identifiziert, 40 potentiell relevante Volltexte geprüft und final 19 Veröffentlichungen identifiziert, extrahiert und bewertet werden.

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer VATS- und einer offenen Lobektomie (Fragestellung 1) wurden zwei aktuelle systematische Übersichten und vier RCTs identifiziert. Die systematischen Übersichten schließen Patienten mit NSCLC der Tumorstadien I bis III ein, während die RCTs ausschließlich Patienten der klinischen Stadien I und II einschließen. Die Evidenz der systematischen Übersichten wurde, da diese vorrangig auf der Evidenz nichtrandomisierter Studien basiert, mit 2a- bewertet. Die Abwertung der Evidenz basiert neben dem Studiendesign vorrangig auf Studienlimitationen. Die Evidenz der RCTs wurde mit 1b- und 2b bewertet und aufgrund von Studienlimitationen, geringer Präzision und Indirektheit abgewertet. Eine systematische Übersicht konnte ein verbessertes Langzeitüberleben bei verminderter Anzahl von Rezurrenzen nach VATS-im Vergleich zur offenen Lobektomie zeigen. Zusätzlich beschreiben alle Studien weniger postoperative Komplikationen und Schmerzen, eine verbesserte Lebensqualität sowie kürzere Krankenhausaufenthalte nach VATS-Lobektomie.

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer stereotaktischen Strahlentherapie und einer Lobektomie bei funktioneller Operabilität (Fragestellung 2) wurden drei systematische Übersichten und eine zusammenfassende Auswertung individueller Patientendaten zweier kleiner, vorzeitig abgebrochener RCTs identifiziert. Alle Studien basieren auf Daten von Patienten im klinischen Stadium I einer NSCLC. Die Evidenz der systematischen Übersichten wurde, da diese vorrangig auf der Evidenz nichtrandomisierter Studien basiert, mit 2a-- bewertet. Die Abwertung der Evidenz basiert auf Limitationen in der Beschreibung der systematischen Übersichten. Die gepoolte Auswertung der RCTs wurde aufgrund der explorativen Auswertung, der geringen Fallzahl und der daraus folgenden sehr geringen Präzision der Ergebnisse mit dem Evidenzgrad 2b bewertet. Die systematischen Übersichten berichten ein besseres Gesamt- und rezurrenzfreies Überleben der operierten Patienten, während die Zusammenfassung der Ergebnisse der zwei RCTs einen Vorteil für Patienten nach Strahlentherapie zeigen. Zwei Arbeiten berichten geringere Komplikationsraten in der Gruppe mit stereotaktischer Strahlentherapie.

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer stereotaktischen Strahlentherapie und einer Segment- oder Keilresektion bei eingeschränkter funktioneller Operabilität (Fragestellung 3) wurden eine systematische Übersicht, eine zusammenfassende Auswertung der individuellen Patientendaten dreier prospektiver Kohortenstudien und acht konfounderadjustierte Kohortenstudien identifiziert. Insgesamt sechs Studien berichten Ergebnisse zur Keilresektion, zwei Studien berichten Ergebnisse zur Segmentresektion und aus fünf Studien liegen Ergebnisse zum Vergleich einer parenchymsparenden (sublobularen) Operation vor. Alle Studien basieren auf NSCLC- Patienten im klinischen Stadium I. Die Evidenz der systematischen Übersicht und der Auswertung der individuellen Patientendaten wurde mit 2a- und 2b- bewertet. Die Abwertung basiert auf Studienlimitationen und der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten und auftretender Ereignisse. Die Evidenz aus den Kohortenstudien wurde aufgrund von Selektionsbias, da Patienten mit einer schlechteren Prognose häufiger mit

stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurden, mit 2b- bewertet und bei geringer Präzision der Ergebnisse auf 3b abgewertet. Das Langzeitüberleben der mit parenchymsparender Operation behandelten Patienten lag in allen Studien über der Gruppe mit stereotaktischer Strahlentherapie. Patienten nach Segmentresektion lebten im Durchschnitt länger als Patienten nach Keilresektion. Zum Auftreten von Rezidiven werden widersprüchliche Ergebnisse berichtet, während operierte Patienten höhere Komplikationsraten aufwiesen und ihre Mortalität im ersten halben Jahr über der mit Strahlentherapie behandelten Patienten lag.

Fragestellungen

Fragestellung 1

Klinische Frage: Welchen Stellenwert hat die video-assistierte thoroskopische (VATS) Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie (Frage 2.3)?

Schlüsselfrage 8.3-1: Profitieren Patienten (m/w) in den frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Stadium I/II) von einer VATS-Lobektomie (rezidivfreies und Gesamtüberleben, Auftreten postoperativer Komplikationsrate innerhalb von 30 Tagen postoperativ) im Vergleich zu Patienten, die eine offene Lobektomie erhalten? (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer VATS-Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II mit funktioneller Operabilität

Patienten	Patienten (m/w) mit NSCLC im Stadium I/II mit Indikation zur anatomischen Resektion (Lobektomie)
Intervention	VATS-Lobektomie
Kontrolle	offene Lobektomie
Zielkriterien (Outcomes)	rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben postoperative Komplikationsraten (incl. Letalität) innerhalb von 30 Tagen postoperativ
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeiten mit Volltextveröffentlichung ab 2019 RCTs mit Volltextveröffentlichung ab 2008
NSCLC: Non-small cell lung cancer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VATS: video-assistierte thoroskopische Lobektomie	

Fragestellung 2

Klinische Frage: Ist die stereotaktische Strahlentherapie eine klinische Alternative zur Lobektomie im frühen Stadium bei funktioneller Operabilität? (Frage 2.4)

Schlüsselfrage 8.3-2: Führt die stereotaktische Strahlentherapie bei Patienten (m/w) in den frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Stadium I/II) bei funktioneller Operabilität zu Überlebensraten (rezidivfrei, overall), die denen einer Lobektomie vergleichbar sind, so dass die SBRT als therapeutische Alternative angeboten werden sollte? (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II mit funktioneller Operabilität

Patienten	Patienten (m/w) mit NSCLC im Stadium I/II, bei denen eine funktionelle Operabilität und Indikation zur anatomischen Resektion (Lobektomie) bestehen
Intervention	stereotaktische Strahlentherapie
Kontrolle	Lobektomie (VATS oder offen)
Zielkriterien (Outcomes)	rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Komplikationsraten (incl. Letalität) innerhalb von 90 Tagen postoperativ
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeiten mit Volltextveröffentlichung ab 2019 RCTs mit Volltextveröffentlichung ab 2008
NSCLC: Non-small cell lung cancer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VATS: video-assistierte thoroskopische Lobektomie	

Fragestellung 3

Klinische Frage: Sind stereotaktische Strahlentherapie und parenchymsparende Operationen (Segment-/Keilresektionen) im Ergebnis gleichwertig? (Frage 2.9)

Schlüsselfrage 8.3-3: Führt die stereotaktische Strahlentherapie bei Patienten (m/w) in den frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC, Stadium I/II) mit eingeschränkter funktioneller Operabilität (lediglich parenchymsparende, sublobäre Resektion möglich) zu Überlebensraten (rezidivfrei, overall), die denen einer sublobären (Segment-/Keil-) Resektion vergleichbar sind? (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3: PICO-Kriterien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer stereotaktischen Strahlentherapie im Vergleich zur Segment- oder Keilresektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II mit eingeschränkter funktioneller Operabilität

Patienten	Patienten (m/w) mit NSCLC im Stadium I/II, bei denen aufgrund eingeschränkter funktioneller Operabilität keine Lobektomie, jedoch eine parenchymsparende (sublobäre) Resektion durchgeführt werden kann (Segment-/Keilresektion)
Intervention	stereotaktische Strahlentherapie
Kontrolle	Segmentresektion oder Keilresektion (separate Betrachtung)
Zielkriterien (Outcomes)	rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Komplikationsraten (incl. Letalität) innerhalb von 90 Tagen postinterventionell
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeiten mit Volltextveröffentlichung ab 2019 Propensity-Matched- Studien und multizentrische (prospektive und retrospektive) Kohortenstudien mit Volltextveröffentlichung ab 2008
NSCLC: Non-small cell lung cancer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SBRT: VATS: video-assistierte thoroskopische Lobektomie	

Methoden

Systematische Suche

Im Februar 2021 erfolgte durch Frau Unverzagt eine systematische Suche in zwei elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), CENTRAL) nach geeigneten systematischen Übersichten, Metaanalysen, randomisierten Studien (RCTs) und Kohortenstudien mit adäquater Konfounderadjustierung oder Propensity-Score-Matching. Die Propensity-Matching-Methode adjustiert für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient die zu prüfende Therapie erhält (1). Zu beachten ist, dass diese Vergleichbarkeit sich ausschließlich auf die bekannten und tatsächlich gemessenen Störgrößen beziehen kann.

Dazu wurden Fragestellungen mit der Arbeitsgruppe NSCLC (PD Scheubel, PD Fleckenstein) und Dr. Langer abgestimmt und anschließend geeignete Suchstrategien in Medline (Ovid) und CENTRAL entwickelt (siehe Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken). Alle identifizierten Referenzen wurden in eine gemeinsame Datenbank in Endnote exportiert.

Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche wurden von Frau Unverzagt auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Alle potentiell relevanten Titel wurden mit der Leitliniengruppe (PD Scheubel, PD Fleckenstein) abgestimmt und ergänzt. Zusätzlich wurden alle potentiell relevanten zitierten Referenzen aus eingeschlossenen Studien überprüft.

Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien

Es wurden Evidenztabelle für die vorgegebenen Fragestellungen nach Vorgaben der AWMF erstellt. Diese Tabellen enthalten den Zeitraum der Durchführung der Studien, deren Hauptziel, eine Beschreibung der Studienteilnehmer, der untersuchten Interventions- und Kontrollgruppen, eine Liste der untersuchten Endpunkte sowie die Ergebnisse zu den vordefinierten Endpunkten der Tabellen 1 bis 3. Alle Extraktionen in die Tabellen erfolgten in englischer Sprache.

Der Evidenzgrad jeder Studie wurde mit Hilfe der in Tabelle 4 zusammengefassten Oxford-Kriterien bewertet (2) und basiert vorrangig auf dem Design der Studie. Diese Evidenz wird bei Vorliegen schwerwiegender Studienlimitationen, Publikationsbias, geringer Präzision der Ergebnisse, bedeutsamer Heterogenität (Inkonsistenz der Ergebnisse der Einzelstudien) und eingeschränkter Übertragbarkeit der Ergebnisse (z.B. bei Durchführung in einer spezialisierten Klinik oder ausschließlicher Durchführung außerhalb von Europa oder Nordamerika) abgewertet. Eine Abwertung um eine Stufe wird mit einem – (z.B. 2a-) gekennzeichnet, eine Abwertung um 2 Stufen führt zur Abwertung um einen Evidenzgrad (z.B. von 2a auf 3a). Die Beurteilung der Konsistenz gepoolter Effekte basiert auf der Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ($> 60\%$) eingestuft wurde.

Zusätzlich wurden die Schlussfolgerungen der Autoren der Studien extrahiert und es folgt eine Schlussfolgerung der Begutachterin, in welcher Gründe für die Evidenzbeurteilung erläutert werden.

Tabelle 4: Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien nach den Oxfordkriterien (OCEBM) für Studien zur Wirksamkeit von Therapien oder zur diagnostischen Güte

Studientyp	Evidenzgrad (OCEBM 2009)
Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) auf der Basis von RCTs (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder prospektiven Kohortenstudien (Ergebnisse zur prädiktiven Güte)	1a
Randomisierte Studie (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder prospektive Kohortenstudien	1b
Systematische Übersicht (mit homogenen Ergebnissen) von Kohortenstudien oder RCTs mit hohem Verzerrungsrisiko (Ergebnisse zur Wirksamkeit) oder retrospektiven Kohortenstudien bzw. Kontrollgruppen aus RCTs (Ergebnisse zur prädiktiven Güte)	2a
Retrospektive Kohortenstudien bzw. Kontrollgruppen aus RCTs (Ergebnisse zur prädiktiven Güte)	2b

Bei einem hohen Evidenzgrad kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Diese Sicherheit nimmt mit geringerer Qualität der Evidenz (und steigendem Evidenzgrad) ab.

Eine Bewertung der Studienlimitationen erfolgte durch die Autorin (SU) für RCTs auf der Grundlage des Cochrane-Risk of Bias-Tools (3). In die Bewertung gingen folgende Kriterien ein:

- Randomisierung: Erzeugung und verdeckte Zuweisung der Randomisierungsfolge
- Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkterfassung
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips (Auswertung von mindestens 90 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer)
- Frühzeitiger Studienabbruch, ungleiche Verteilung klinisch relevanter Parameter zu Studienbeginn
- Zusätzlich wurden die von den Autoren genannten Limitationen, soweit diese sich auf die Ergebnisse zu den kritischen oder klinisch wichtigen Endpunkten dieser Leitlinie bezogen, wiedergegeben.

Bei nicht-randomisierten Studien wurde vorrangig das Risiko von Selektionsbias und die Qualität der Adjustierung bewertet.

Zusätzlich erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Qualität aller systematischen Übersichten unter Nutzung der AMSTAR-II-Kriterien (4) durch die Autorin (SU). In diesem Bericht wurde sich auf die hervorgehobenen kritischen Fragen sowie auf die Punkte 5. und 6. beschränkt.

1. Basieren Forschungsfrage und Einschlusskriterien auf den PICO-Kriterien?
2. Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?
3. Falls zutreffend: Wird der Einschluss verschiedener Studiendesigns (neben RCTs) begründet?
4. Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?
5. Erfolgte die Auswahl der Studien durch 2 Autoren?
6. Erfolgte die Datenextraktion durch 2 Autoren?
7. Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien (oder ein Flowchart) unter Angabe der Ausschlussgründe?
8. Werden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?
9. Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten?
10. Wurden die Interessenkonflikte der eingeschlossenen Studien extrahiert?
11. Falls Metaanalysen erfolgten:
 - a. Wurden für Metaanalysen geeignete Methoden verwendet?
 - b. Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der Metaanalysen beschrieben?
12. Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?
13. Wird die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?
14. Wird der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?
15. Berichten die Autoren potentielle Interessenkonflikte bei der Erstellung der systematischen Übersicht?

Ergebnisse

Ergebnis der systematischen Suche

Auf der Grundlage der in Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken beschriebenen Strategien konnten insgesamt 1759 Referenzen identifiziert werden. Zusätzlich wurden in den Referenzen der eingeschlossenen Studien drei weitere Referenzen gefunden und zwei zusätzliche Vorschläge aus der Leitliniengruppe bewertet. Insgesamt 40 Volltexte wurden gelesen und anschließend wurden 19 Veröffentlichungen zu sechs systematischen Übersichten oder Metaanalysen, vier RCTs und neun Kohortenstudien mit Konfounderadjustierung eingeschlossen, extrahiert und bewertet. Die Suche wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

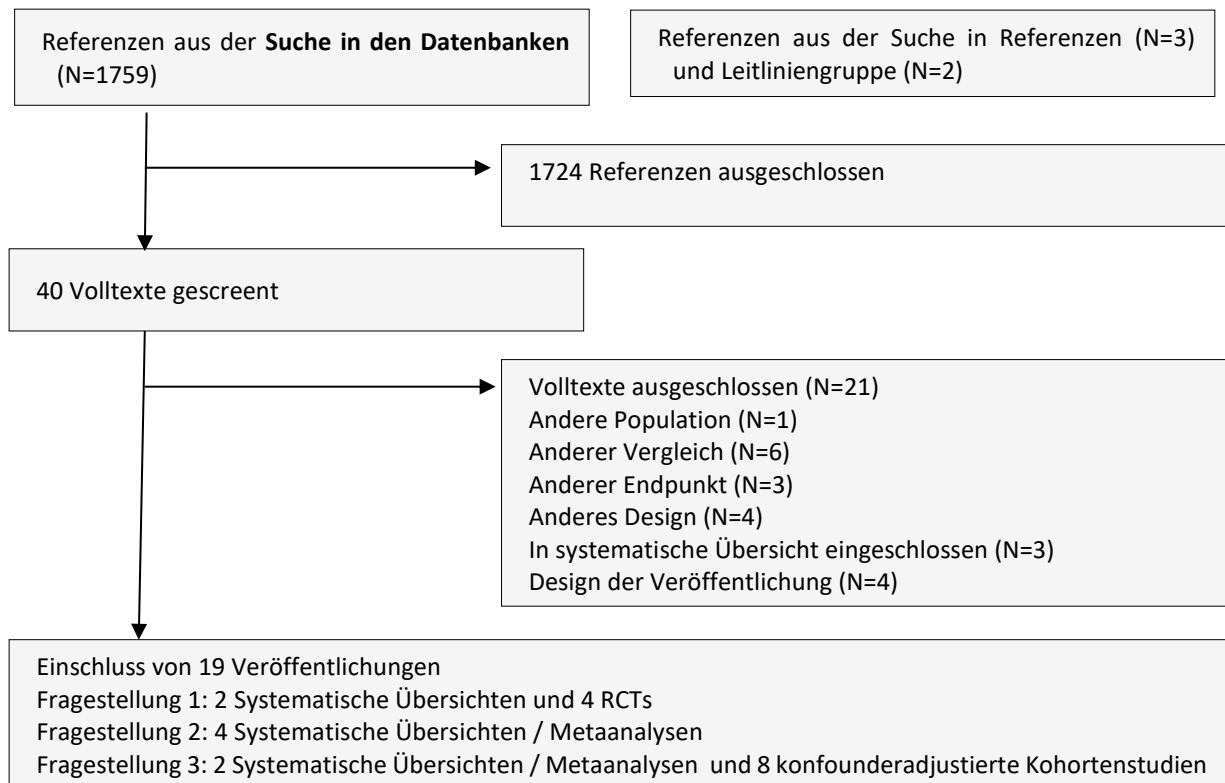


Abbildung 1: Flussdiagramm der systematischen Suche zur Behandlung des NSCLC im Stadium I und II

Zu Fragestellung 1 (Welchen Stellenwert hat die VATS-Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie) wurden zwei systematische Übersichten und vier RCTs eingeschlossen (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien: VATS vs. offene Lobektomie).

Zu Fragestellung 2 (Ist die stereotaktischen Strahlentherapie eine klinische Alternative zur Lobektomie im frühen Stadium bei funktioneller Operabilität?) wurden drei systematische Übersichten und eine Metaanalyse individueller Patientendaten eingeschlossen (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien: SBRT vs. Lobektomie).

Zu Fragestellung 3 (Sind stereotaktische Strahlentherapie und parenchymsparende Operationen (Segment-/Keilresektionen) im Ergebnis gleichwertig?) wurden eine systematische Übersicht, eine Metaanalyse individueller Patientendaten und acht konfounderadjustierte Kohortenstudien oder Studien mit Propensity-Score-gematchten Analysen eingeschlossen, von denen vier Studien ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich einer stereotaktischen Strahlentherapie mit einer parenchymsparenden Operation berichteten. Insgesamt sechs Studien berichteten Ergebnisse zum Vergleich einer stereotaktischen Strahlentherapie mit einer Keilresektion und zwei Studien Ergebnisse zum Vergleich mit einer Segmentresektion (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien: SBRT vs. parenchymsparende Operationen (Segment-/Keilresektionen)).

Insgesamt 21 potentiell relevante Volltexte wurden nach ihrer Prüfung im Volltext ausgeschlossen. Ausschlussgründe sind, dass eine Studie einen großen Anteil von Patienten mit NSCLC im Stadium III

eingeschlossen und keine Ergebnisse zur Subgruppe der Patienten in den Stadien I und II berichteten, eine Vergleichsgruppe fehlte oder die Vergleiche nicht den geplanten Vergleichen entsprachen (6 Studien) oder ausschließlich Ergebnisse zur Machbarkeit, patientenberichteten oder immunologischen Endpunkte vorlagen (3 Studien). Desweiteren wurden zwei nichtrandomisierte Studien zu den Fragestellungen 1 und 2, eine Studie ohne Konfounderadjustierung zu Fragestellung 3 und eine Modellierungsstudie ausgeschlossen. Weitere drei Studien waren in die extrahierte und bewertete systematische Übersicht von Cao 2019 eingeschlossen und berichteten keine spezifischen Ergebnisse zur Keil- oder Segmentresektion, so dass auf die zusätzliche Extraktion und Bewertung dieser Studien verzichtet wurde. Zuletzt wurden vier Veröffentlichungen ausgeschlossen, welche ausschließlich als Protokoll, Konferenzabstrakt oder Poster vorlagen oder in chinesischer Sprache veröffentlicht wurden. Alle ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen in Anhang 3: Ausgeschlossene Studien aufgelistet.

Vergleich von VATS-Lobektomie und offener Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II

Studiencharakteristika

Es wurden zwei systematische Übersichten (Ng 2019, Wang 2019) (5, 6) und 4 RCTs (Bendixen 2016, Long 2017, Palade 2013, Yang 2019) (7-10) eingeschlossen.

Die systematische Übersichtsarbeit einer internationalen Autorengruppe um Ng 2019 schließt alle in den Jahren 2000 bis Januar 2018 veröffentlichten randomisierten und Beobachtungsstudien bei Patienten mit NSCLC der Stadien I bis III ein, welche eine Behandlung mit VATS (multi-port VATS, robotic VATS und uni-port) mit einer konventionellen offenen Thoraktomie vergleichen. Insgesamt konnten 142 geeignete Studien identifiziert werden, bei denen in sieben Studien eine randomisierte Zuweisung existierte und bei 13 Studien eine Propensity-Score basiertes Matching der Interventions- und Kontrollgruppen erfolgte. Informationen zur Stadienverteilung wurden von den Autoren nicht extrahiert, auch wenn zahlreiche der eingeschlossenen Studien Patienten im Stadium I einschließen (siehe Anhang 2: Eingeschlossene Studien

Eingeschlossene Studien:). Die meisten Studien wurden in Asien durchgeführt, aber es wurden auch europäische Studien identifiziert. Auf Grundlage dieser Evidenz erfolgten konsensbasierte Leitlinienempfehlungen welche in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt sind.

Eine zweite systematische Übersicht von Wang 2019 schließt RCTs und methodisch gute Kohortenstudien bei Patienten mit NSCLC der Stadien I bis III ein, welche bis April 2019 veröffentlicht wurden. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist der Vergleich einer VATS mit einer muskelschonenden Thoraktomie. Zu diesem Thema konnten 10 Studien mit insgesamt 1504 Patienten identifiziert werden. Eine Studie wurde randomisiert durchgeführt, für drei weitere liegt ein Propensity-Score Matching vor. Insgesamt sieben Studien schlossen ausschließlich Patienten im klinischen Stadium I ein.

Es wurden Charakteristika und Ergebnisse von drei RCTs unter Einschluss von NSCLC-Patienten in den Stadien I und II (Bendixen 2016, Long 2017, Palade 2013) extrahiert, obwohl diese in die systematische Übersichtsarbeit von Ng 2019 eingeschlossen wurden, da diese Studien randomisiert durchgeführt wurden, ausschließlich Patienten der Stadien I (Bendixen 2018, Palade 2013) oder I und II (Long 2017) einschlossen und Ergebnisse für diese der vorgegebenen Fragestellung entsprechenden Subgruppe nicht getrennt in der systematischen Übersicht berichtet worden. Eine weitere randomisierte Studie (Yang 2019) schließt ebenfalls Patienten im Stadium I und II ein. Alle RCTs vergleichen eine VATS mit einer Lobektomie.

Eine der systematischen Übersichten berichtet Ergebnisse zum Gesamt- und krankheitsfreien Überleben (Ng 2019) und beide Übersichten berichten Ergebnisse und Komplikationen nach der Operation. Diese postoperativen Ergebnisse werden auch in allen RCTs berichtet. Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben liegen in Bendixen 2016 über 1 Jahr und in Yang 2019 über 3 Jahre nach der Randomisierung vor.

Bewertung der Evidenz

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten ist in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt. In Ng 2019 existieren moderate Einschränkungen der Qualität wie ein fehlendes Protokoll, keine Informationen zur Suche in Registern und Referenzlisten eingeschlossener Studien und fehlende Heterogenitätsuntersuchungen. Die Evidenz wurde aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit abgestuft, da die systematische Übersichtsarbeit Studien mit Patienten der Stadien von I-III einschließt, welche häufig in asiatischen Ländern durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden die beschriebenen Studienlimitationen festgestellt und neben RCTs vergleichende Kohorten- und Fall-Kontrollstudien ohne Informationen zur Konfounder-Adjustierung eingeschlossen. Limitationen der eingeschlossenen Primärstudien, welche nur sehr schwer zu vermeiden sind, betreffen den Durchführungs- und Beobachtungsbias aufgrund fehlender Verblindung. Zusätzlich existiert eine substantielle Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, wobei diese die Gesamtaussage der Arbeit nur geringfügig beeinflusst. Insgesamt wurde die Evidenz mit 2a- bewertet (siehe Tabelle 7, Evidenzgrad und Schlussfolgerung der Begutachterin).

In der systematischen Übersicht von Wang 2019 traten geringen Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Diese betreffen die fehlende Registrierung des Protokolls, keine Suche in Registern und eine fehlende Beschreibung der Ausschlussgründe aller potentiell relevanten Studien (siehe Tabelle 5). Weitere Limitationen betreffen die Ausgangsstudien, von denen nur eine Studie randomisiert durchgeführt wurde. Auf eine Abwertung aufgrund von Indirektheit wurde verzichtet, da von den zehn eingeschlossenen Studien mit insgesamt 1514 Patienten sieben Studien ausschließlich Patienten im klinischen Stadium I einschlossen und in den Grafiken der Einfluss der drei Studien, welche Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien einschlossen, deutlich wird. Die teilweise substantielle Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien betraf nicht die Ergebnisse zu den geringeren Anzahlen postoperativer Komplikationen mit VATS, so dass die Qualität der Evidenz nicht aufgrund von Inkonsistenz abgewertet wurde. Die Evidenz wurde mit 2a- bewertet (siehe Tabelle 7, Evidenzgrad und Schlussfolgerung der Begutachterin).

Tabelle 5: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit von VATS im Vergleich zur offenen Lobektomie bei Patienten mit NSCLC in den Stadien I und II

Studie	Proto-koll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossen e Studien	Bewertung VZP	Meta-analysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Ng 2019	☹️	☺️ ^a	☺️	☺️	☺️ ^b	☺️	☺️	☹️	☺️
Wang 2019	☹️	☺️ ^a	☺️	☺️	☹️	☺️	☺️	☺️	☺️

☺️: niedriges Verzerrungsrisiko, ☺️: Bewertung ist teilweise unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko
a: no search in trial registries reported
b: Verweis auf online-Appendix 2 (konnte nicht geöffnet werden)
VZP: Verzerrungspotential

Die Evidenz der RCTs wurde für Long 2017 mit 1b- bewertet, die Abwertung basiert auf Studienlimitationen. Die Evidenz der weiteren drei RCT wurde mit 2b bewertet. Die Abwertung basiert auf Studienlimitationen (Yang 2019), geringer Präzision (Bendixen 2016, Yang 2019) und Indirektheit (Bendixen 2016). Die Gründe der Abwertung werden unter jeder Studie unter Schlussfolgerungen der Begutachterin beschrieben.

Wirksamkeit und Sicherheit

Auf Grundlage der in der systematischen Übersicht von Ng 2019 zusammengefassten Evidenz wurden von der International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) in einer Konsensuskonferenz 15 Empfehlungen formuliert. Diese betreffen die optimale Methode einer Lobektomie (mVATS, rVATS, uVATS oder offene Lobektomie) bei Patienten mit NSCLC hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Auftreten von Rezidiven, Nodal Upstaging, vollständige Durchführung der adjuvanten Chemotherapie, Nebenwirkungen, Lebensqualität, postoperative Schmerzen, Länge des Krankenhausaufenthaltes nach der Operation und Kosten.

Die Qualität der Evidenz und die Empfehlungsgrade basieren auf dem Klassifizierungssystem der ACC/AHA (11) (siehe Tabelle 6). Die Evidenzgrade liegen zwischen

- B-R (randomisiert- Evidenz basiert auf mindestens einer randomisierten Studie moderater Qualität oder einer Metaanalyse dieser RCTs) für eine Empfehlung (Nr.10),
- B-NR (nicht randomisiert - Evidenz basiert auf mindestens einer nicht-randomisierten, Beobachtungs-Studie oder Studie auf Grundlage von Registerdaten guter Qualität oder einer Metaanalyse dieser Studien) für drei Empfehlungen (Nr. 6,14 und 15),
- C-LD (eingeschränkte Daten - Evidenz basiert den oben genannten Studien mit Einschränkungen im Design oder Ausführung oder einer Metaanalyse dieser Studien) für zehn Empfehlungen (1-3,5,7–9, 11-13)
- C-EO (Expertenkonsens) für 1 Empfehlung (Nr. 4).

Auf Grundlage dieser Evidenz basieren

- Fünf moderate (II-A) Empfehlungen, da die Teilnehmer der Konsensuskonferenz davon ausgehen, dass der Nutzen das Risiko der Interventionen deutlich übersteigt (Nr. 5, 8, 10, 14 und 15) und
- 11 schwache Empfehlungen, da die Teilnehmer der Konsensuskonferenz davon ausgehen, dass der Nutzen das Risiko der Interventionen übersteigt oder beide gleich sind.

Tabelle 6: Konsensbasierte Empfehlungen der Gesellschaft für International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS)

Nr.	Empfehlungen	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
1	mVATS lobectomy may be associated with improved overall survival compared to open lobectomy.	C-LD	II-B
2	mVATS may have similar disease-free survival when compared to open lobectomy.	C-LD	II-B
3	mVATS may be associated with a lower recurrence rate, primarily related to distant recurrence when compared to open lobectomy.	C-LD	II-B
4	rVATS has no difference in overall survival and recurrence when compared to mVATS lobectomy.	C-EO	II-B
5	Open lobectomy results in an increase in nodal upstaging when compared to mVATS.	C-LD	II-A
6	mVATS, uVATS, and rVATS may be equivalent in terms of number of lymph nodes harvested and nodal upstaging.	B-NR	II-B
7	mVATS may facilitate the completion of adjuvant chemotherapy when compared to open lobectomy.	C-LD	II-B
8	mVATS lobectomy for the treatment of NSCLC is associated with a decreased risk of adverse events when compared to open lobectomy.	C-LD	II-A
9	mVATS, uVATS, and rVATS may be associated with similar rates of adverse events.	C-LD	II-B
10	mVATS can improve postoperative pain (Class IIA, Level B-R), and may be associated with improved quality of life (Class IIB, Level B-R), and overall function (Class IIB, Level C-EO) when compared to open lobectomy.	B-R und C-EO	II-A und B
11	uVATS lobectomy may reduce early postoperative pain and analgesic requirements compared with mVATS.	C-LD	II-B
12	mVATS and rVATS may be associated with a decreased length of stay when compared to open lobectomy.	C-LD	II-B
13	There is no significant difference in length of stay between mVATS, uVATS, and rVATS.	C-LD	II-B
14	mVATS is associated with reduced costs when compared to open lobectomy.	B-NR	II-A
15	rVATS is associated with higher costs when compared to mVATS lobectomy.	B-NR	II-A
<p>mVATS: multiport video-assisted thoracic surgery; rVATS: robotic video-assisted thoracic surgery; uVATS: uniportal video-assisted thoracic surgery Evidenzgrade: B-R: randomized (moderate-quality evidence from 1 or more RCTs or meta-analyses of moderate-quality RCTs) B-NR: nonrandomized (moderate-quality evidence from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies or meta-analyses of such studies) C-LD: limited data (randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution, meta-analyses of such studies or physiological or mechanistic studies in human subjects) C-EO: expert opinion (consensus of expert opinion based on clinical experience) Empfehlungsgrade: IIa: moderate Empfehlung (benefit >> risk) IIb: schwache Empfehlung (benefit ≥ risk)</p>			

Zusammenfassend konnte Ng 2019 die Wirksamkeit einer minimal invasiven Operation hinsichtlich eines verbesserten Gesamtüberlebens mit substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, wobei die meisten Studien einen Vorteil von VATS im Vergleich zur offenen Lobektomie zeigen. Unter VATS wurden weniger Rezidiven beobachtet. Deutlich war das geringere Auftreten postoperativer Komplikationen und weniger Schmerzen, eine verbesserte Lebensqualität sowie kürzere Aufenthalte im Krankenhaus. Alle postoperativen Effekte wurden in der systematischen Übersicht von Wang 2019 bestätigt, welcher allerdings eine längere Operationszeit mit VATS feststellt (siehe Tabelle 7, Spalte Hauptergebnisse).

Die Ergebnisse der randomisierten Studien bestätigen für die mit VATS behandelten Patienten in den frühen Stadien I und II ein geringeres Auftreten von Schmerzen (Bendixen 2016), einen geringeren Blutverlust, Drainage- und Zeit im Krankenhaus mit VATS (Long 2017, Yang 2019) und weniger postoperative Komplikationen (Palade 2013, Yang 2019). Widersprüchliche Ergebnisse existieren zur Operationszeit. Während Palade 2013 eine längere Operationszeit mit VATS im Vergleich zur Thoraktomie beschreibt, berichten Long 2017 und Yang 2019 eine kürzere Operationszeit mit VATS im Vergleich zur axials Thoraktomie (siehe Tabelle 7, Spalte Hauptergebnisse).

Tabelle 7: Evidenztabelle zum Vergleich einer Therapie mit VATS- oder offener Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Bendixen 2016 (7) 10/2008 to 08/2014 Denmark NCT 01278888	Single-center RCT Efficacy of VATS versus open surgery on postoperative pain and quality of life in stage I NSCLC	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Adult (≥ 18 yrs) patients with NSCLC, stage I •scheduled or lobectomy •diagnosed and staged in accordance with national guidelines (PET-CT and invasive mediastinal staging by EBUS-FNA •performance status 0/1 <u>Exclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •comorbidities were not a reason for exclusion •except for alcoholism or ability to ambulate freely •history of malignant disease •daily use of any type of analgesics •previous chest surgery, planned lung resections other than lobectomy •pregnancy, breast feeding, •contra indications for non-steroidal anti-inflammatory drugs 	Four-port VATS (n=103) vs. Anterolateral thoracotomy (n=103) One patient crossed from VATS to thoracotomy	<u>Primary:</u> postoperative pain (NRS scale) quality of life (EQ5D and EORTC QLQ-C30) over the entire follow up period cost-utility (WPAI) <u>Secondary:</u> perioperative blood loss length of the surgical procedure chest tube duration postoperative complications length of hospital stay 67 % of questionnaires on pain and quality of life returned, 60 % of all, 89 % of returned had complete data	Postoperative pain: <ul style="list-style-type: none"> • proportion of patients with clinically relevant pain (NRS ≥3) was lower during the first 24 h after VATS: • 38 % (95%CI 0.28–0.48) vs. 63 % (95%CI 0.52–0.72) (p=0.0012). • During 52 weeks of follow-up, episodes of moderate-to-severe pain were less frequent after VATS (p<0.0001) • Quality of life: • EQ5D better after VATS (p=0.014). • No differences were shown with QLQ-C30 (p=0.13). Postoperative surgical complications (grade 3–4 adverse events): <ul style="list-style-type: none"> • similar between the two groups, consisting of: • prolonged air leakage over 4 days (14 vs. 9 patients) • re-operation for bleeding (2 vs 0) • twisted middle lobe (1 vs.3) or • prolonged air leakage over 7 days (5 vs. 6) • arrhythmia (1 vs. 1) • neurological events (1 vs 2) Mortality: Nine (4 %) patients died during the 1-yr follow-up period (3 vs. 6)	2b Abwertung aufgrund von geringer Präzision und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> previous CT, RT, or both, or any planned major surgery in the subsequent 12 month period. <p>n=206 median age (IQR): 66 (62-72) vs. 66 (60-72) BMI: 24 (23-27) vs. 26 (23-29) males: 48 % smoker: 84 % Adenocarcinoma: 61 % Squamous: 24 % Others: 15 % pT stage (1/1a/1b/2/2a/2b/3/4): 7/22/17/11/18/7/7/<1 %</p>				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "VATS is associated with less postoperative pain and better quality of life than is anterolateral thoracotomy for the first year after surgery, suggesting that VATS should be the preferred surgical approach for lobectomy in stage I non-small-cell lung cancer."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische, in Dänemark durchgeführte Studie unter Einschluss von 206 NSCLC Patienten im Stadium I zum Vergleich der Schmerzen, Lebensqualität und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses einer Operation mittels VATS und offener Lobektomie. Randomisierung und doppelte Verblindung werden adäquat beschrieben. Geplant war der Einschluss von 294 Patienten, von denen in 6 Jahren nur 206 (70 %) rekrutiert werden konnten und 201 ausgewertet wurden. Die Operationen wurden von 4 erfahrenen Chirurgen durchgeführt (daher Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit / Indirektheit). Insgesamt 60 % der Patienten beantworteten die Lebensqualitätsfragebögen vollständig und berichteten deutlich weniger Schmerzen nach VATS. Auch die Lebensqualität scheint nach VATS etwas besser zu sein (keine genaue Aussage möglich aufgrund geringer Präzision, daher Abwertung der Qualität der Evidenz). Die Studie wurde durch öffentliche Mittel unterstützt.</p>						
Long 2017 (8) 01/2008 to 03/2014	Multicentre RCT Non-inferiority of VATS vs.	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients (18 to 75 yrs) with early-stage NSCLC (pulmonary suspicious lesion without 	VATS (anatomic lobectomy, visualization only by thoracoscope	<u>Primary:</u> 5-year overall and disease-free	Short-term and perioperative outcomes: <u>Complete resection:</u> 99.55 vs. 99.05 % Surgical margin: Negative: 99.07 vs. 97.62 % Positive: 0.47 vs. 2.38 %	1b- Abwertung aufgrund von Studienlimitatio nen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
China NCT 01102517	open operation for early stage NSCLC on short-term and oncologic efficacy	mediastinal lymphadenopathy, clinical stage I and II) <ul style="list-style-type: none"> adequate organ function to tolerate pulmonary resection <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> tumor invasion into neighboring organs, extensive pleura adhesion predicted postoperative FEV1 or diffusing capacity of lung for carbon monoxide <40 % previous thoracotomy; high-dose RT on the chest pregnant or lactating female patients history of other malignancies in the past 5 years except for nonmelanoma skin cancer, cervix cancer in situ, or early-stage prostate cancer intraoperative pleural adhesion or technical challenge to achieve hemostasis that make 	and non-rib-spreading technique, number of ports according to surgeons preference) (n=236, 223 analysed) vs. axillary thoracotomy (n=245, 210 analysed) Eight VATS procedures were converted to open operation intraoperatively (3.72%)	survival (not yet reached) <u>Secondary</u> (only short-term and perioperative outcomes): death (28 days) morbidity (28 days) operation time, intraoperative blood loss duration and volume of chest drainage length of stay completeness of operation yield of lymph nodes complications (Postoperative haemorrhage, pneumonia, air leak)	Median <u>operation time</u> : shorter with VATS: 150 (IQR 117-200) vs. 166 (IQR 130-205) minutes (p=0.009) less <u>intraoperative blood loss</u> with VATS: 100 (IQR 50-150) vs. 100 (100-200) ml (p=0.001) no difference for <u>postoperative pleural drainage</u> (median 4, IQR 3-6 days), <u>length of hospitalization</u> (median 14, IQR 12-19 days) Postoperative complications: 10.31 vs. 10.95 %: No differences shown for frequency and severity of haemorrhage, pneumonia, air leak, arrhythmia, atelectasis, respiratory failure <u>Incidental stage III disease</u> identified in 34 patients (15.81%) vs. 39 patients (18.57) <u>Cancer residual margins</u> in 1 patient vs. 5 patients (p= 0.128) Similar <u>yield of lymph nodes</u> from either surgical approach (p=0.389)	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>conversion from VATS to thoracotomy</p> <ul style="list-style-type: none"> • occult pleural metastasis; • major protocol violation; clinician decides the patient should not continue the trial according to individual condition; patient withdraws <p>n=481, 425 (88 %) analysed males: 50 % age: 58±9yrs smoking history: 33 % pulmonary /other comorbidity: 9.2 /52 % presentation: incidental finding: 53.4 % cough:32.7 % chest pain: 5.6 % histology: adenocarcinoma: 79.8 % SCC: 10.6 % median tumor size: 25 (IQR 17-32) vs. 30 (20-40) mm pathological stage (IA, IB, IIA,IIB/IIIA/IIIB): 40/28/10/4/16/1 %</p>				

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, the ancillary analysis of our RCT provided evidence that VATS lobectomy is a safe and reliable procedure for the treatment of clinically early-stage NSCLC, and it may be superior to axillary thoracotomy approach in terms of operation time and intraoperative blood loss. However, long-term follow-up is warranted to verify the superior or equivalent oncologic outcome of VATS lobectomy. The report could be expected by the end of 2019."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische, in China durchgeführte Nichtunterlegenheitsstudie unter Einschluss von 481 NSCLC Patienten in den klinischen Stadien I und II mit dem primären Ziel, das Überleben (Gesamt- und krankheitsfrei) von Patienten nach einer Operation mittels VATS und einer Lobektomie durch einen axillären Zugang zu vergleichen. Patienten und das Personal waren nicht verblindet, es existiert ein registriertes Protokoll, aber es fehlt eine Veröffentlichung der Ergebnisse zum Überleben nach 5 Jahren der in den Jahren 2008 bis März 2014 rekrutierten Patienten (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Bisher liegen Ergebnisse der Operation (Komplette Resektion, Operationszeit, Blutverlust) und zu postoperativen Komplikationen vor, welche auf einen geringeren Blutverlust und eine geringere Operationszeit mit VATS hindeuten. Die Studie wurde durch öffentliche Mittel der Krankenhäuser und Universität unterstützt.</p>						
Ng 2019 (5) Search from 2000- 01/2018	Systematic review optimal surgical approach for lobectomy compared to conventional open lobectomy to improve clinical and resource outcomes	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs and non-randomized observational studies (prospective or retrospective cohort and case-control studies) • Adult patients undergoing upfront lobectomy for stages I–III NSCLC • Studies comparing VATS to conventional open thoracotomy, as well as studies that compared different VATS systems • any VATS lobectomy using more than one port was considered to be multiport VATS • studies reporting mixed lung resection 	minimally invasive surgical (MIS) approaches (multiport video-assisted thoracic surgery (mVATS), uniportal video- assisted thoracic surgery (uVATS), and robotic video- assisted thoracic surgery (rVATS)) vs. conventional open lobectomy mVATS vs. open lobectomy (N=115)	<u>Primary:</u> Overall survival. <u>Secondary:</u> Recurrence-free survival local or distant tumor recurrence lymph node evaluation, pathological upstaging adverse events length of stay postoperative pain scores quality of life ability to return to normal activities respiratory function* cost- effectiveness*	Survival and recurrence: <ul style="list-style-type: none"> • <u>5-year-survival</u> (N=30, n=16200): higher with mVATS (72 % vs. 67 %; OR 1.35; 95%CI 1.17 to 1.56) with substantial heterogeneity between studies (I²=60 %) • <u>5-year DFS</u> (N=14, n=4108): no difference shown (no recurrence in 65 vs. 61%; OR 1.15; 95%CI 0.94 to 1.40) with moderate heterogeneity between studies (I²=48 %) • <u>Overall disease recurrence</u> (N=22, n=6176): lower with mVATS (15 vs. 19 %; OR 0.73; 95%CI 0.61 to 0.87) with small heterogeneity between studies (I²=24 %) • <u>Local recurrences</u> (N=14, n=3691): no differences shown (5 vs. 6 %; OR 0.77; 95%CI 0.58 to 1.03) with small heterogeneity between studies (I²=0 %) • <u>Distant recurrences</u> (N=14, n=3691): lower with mVATS (6 vs. 10 %; OR 0.67; 95%CI 0.52 to 0.85) with small heterogeneity between studies (I²=0 %) Lymph node evaluation and pathological upstaging: No difference in lymph nodes (N=28; n=29341) and lymph node stations (N=15; n=6714) dissected	2a- Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studienlimitatio- nen, Aufwertung aufgrund hoher Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>procedures, where data extraction and analysis of outcomes for lobectomy for NSCLC patients could be segregated out.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studies that assessed other types of surgery (segmentectomy, bilobectomy, sleeve lobectomy, pneumonectomy, and wedge resection) • studies where patients received neoadjuvant chemotherapy or radiation • studies that included patients with advanced lung cancer • studies that included patients with benign neoplasm or infectious disease <p>N=145 studies, n=369793 N=7 RCTs with n=1276 N=138 non-RCTs (cohort and case-control studies) with n=368517</p>	<p>mVATS vs. rVATS (N=9) mVATS vs. uVATS (N=13) rVATS vs. open lobectomy (N=1) mVATS to rVATS vs. open lobectomy (N=4) combined mVATS / rVATS vs. open lobectomy (N=2)</p>	*not extracted	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced odds of nodal upstaging with mVATS (11 vs. 14%; OR 0.71; 95%CI 0.58 to 0.97) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=57\%$) <p>Complications and adverse events: All less frequent with mVATS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Complications</u> (N=53, n=88 460): (36 vs. 42 %; OR 0.64; 0.59 to 0.71) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=64\%$) • Cardiopulmonary (N=17, n=143 390): (OR 0.60; 0.48 to 0.75) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=74\%$) • Atrial fibrillation (N=23, n=12 246): (OR 0.62; 0.45 to 0.84) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=46\%$) • Prolonged air leak (N=33, n=18 762): (OR 0.78; 0.67 to 0.90) with small heterogeneity between studies ($I^2=12\%$) • Wound infection (N=13, n=52 234): (OR 0.50; 0.36 to 0.68) with small heterogeneity between studies ($I^2=0\%$) • <u>30-day mortality</u> (N=15, n=23 629): (OR 0.77; 0.62 to 0.95) with small heterogeneity between studies ($I^2=0\%$) • No differences shown for 90-day mortality (N=6, n=12 479): (OR 0.78; 0.56 to 1.07) with small heterogeneity between studies ($I^2=13\%$) <p>Pain and quality of life: Less postoperative <u>pain</u> (measured with VAS) with mVATS on days 1,7,14,30 and 90 Higher quality of life (1 RCT, n=201, EQ5D) at week 2, 8, 12, 26 and 52 and higher <u>quality of life</u> (N=3, n=332, Global QoL tool) at 1 year and better activities of daily living (N=1, n=103) Length of hospital stay (N=35, n=36 776):</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>142 studies published in English N=13 with propensity score matching Most studies were conducted in the United States, China, Japan, and South Korea, but also in several European countries and one South American country</p> <p><u>Risk of bias:</u> All RCTs were rated as high risk of bias for blinding. N=138 non-RCTs were rated with Newcastle-Ottawa scale (range 0-9, 9 indicates high methodological quality). Most studies have reasonably good quality, all studies were at risk for performance or detection bias because it was not possible to blind physicians, patients and personnel to the intervention, many of the outcomes are objective in nature, no clear evidence of publication bias, but</p>			<ul style="list-style-type: none"> shorter with mVATS (MD -1.95; 95%CI -3.1 to 0.73) with substantial heterogeneity between studies (I²=97 %) 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		inadequate power for some clinical outcomes				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, we have performed an extensive systemic review and meta-analysis comparing mVATS to open lobectomy, and the most popular MIS approaches to each other. mVATS has been reported for over 25 years and a large number of studies with several thousand patients have been included in comparisons between mVATS and open lobectomy. However, only 7 of the 145 included studies were randomized trials. In addition to the general limitations of meta-analysis, it is hard to control for surgeon specific biases (e.g., treating smaller and peripheral tumors with an MIS approach), and institutional biases where some surgeons will use an open and others an MIS approach. With these limitations in mind, our analysis suggests that the mVATS approach is superior to thoracotomy, particularly with respect to adverse events, pain control and perhaps improved survival. With respect to the optimal MIS approach, fewer studies are available to make definitive statements. Robotic VATS may be more expensive than mVATS, but otherwise does not demonstrate superiority or inferiority compared to mVATS. There is a suggestion that uVATS may be associated with lower adverse events and pain. It is our goal that the extensive analysis provided in the manuscript and appendix will assist future investigators in planning new trials to explore differences between these techniques."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zum Vergleich minimal invasiver Operationstechniken (mVATS, uVATS, rVATS) mit einer offenen Lobektomie unter Einschluss von RCTs und vergleichenden Beobachtungsstudien (Kohorten- und Fall-Kontrollstudien) mit einer Suche bis Januar 2018. Einschluss von 145 Studien mit 369 793 Studienteilnehmern mit NSCLC der Grade I-III (davon 7 randomisierte Studien und 13 Studien mit Propensity-Score-Matching), von denen die meisten in Asien durchgeführt wurden und viele Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium einschließen (deshalb und wegen Einbezug der Grade I-III Abwertung aufgrund von eingeschränkter Übertragbarkeit). Die systematische Übersichtsarbeit weist eine moderate Einschränkung der Qualität auf (fehlendes Protokoll, Informationen zur Suche in Registern und zum Screenen der Referenzen, keine Heterogenitätsbetrachtungen), die Studien sind nicht verblindet (Durchführungs- und Beobachtungsbias kann nicht ausgeschlossen werden (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Es wird die Wirksamkeit einer minimal invasiven Operation auf das Überleben (substantielle Heterogenität, aber 25/30 Studien zeigen Vorteil von mVATS) und krankheitsfreie Überleben sowie das Auftreten von Rezidiven, ein Upstaging aufgrund der Lymphknotenuntersuchung, dem Auftreten postoperativer Komplikationen (auch hier substantielle Heterogenität, aber in 51/53 Studien weniger Komplikationen mit mVATS im Vergleich zur Thorektomie), das Auftreten von Schmerzen, die Lebensqualität und die Länge des Krankenhausaufenthaltes gezeigt. Insgesamt wird die Qualität der Evidenz aufgrund der aus der hohen Anzahl von Studien und Teilnehmern und der aussagekräftigen Ergebnisse zu Überleben und Komplikationen um einen Grad von 2a (Systematische Übersicht auf Grundlage von Kohortenstudien) auf 2a- abgewertet.</p>						
Palade 2013 (9) 05/2008 to 12/2011 Germany	Single center RCT Completeness of the hilar and mediastinal lymphadenecto- my for clinical stage I NSCLC treated with	Inclusion Criteria: • adult (age > 18 yrs) with NSCLC in clinical Stage I (cT1-2, cN0) • Tumour size <5 cm (on CT) • 2 cm distance to the lobar orifice (on chest CT) • CT or PET-CT	VATS (n=34) with three incisions and an anterior approach vs. open lobectomy (n=32)	Primary: Quality of life Other: Lymphadenectomy * Perioperative outcomes	Perioperative outcomes: Operative time: longer with VATS: 187±38 vs. 158±39 min (p=0.003) No differences in median drainage time: 1 (1-11) vs. 4 (2-19 days) and length of hospital stay: 9 (6-26) vs. 11 (8-36) days Early postoperative complications:	2b Abwertung aufgrund von Studienlimitatio- nen und geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	VATS lobectomy vs. open lobectomy	<ul style="list-style-type: none"> •Endobronchial ultrasound/mediastinoscopy for CT/PET-positive lymph node n=66 age: 66±8 yrs males: 68.8 % Right upper/lower lobe: 41/11 % Middle lobe: 8 % Left upper/lower lobe: 10/20 % Squamous cell: 23 % Adenocarcinoma: 64 % Large cell: 6 % Tumour size: 2.4±1.4 cm		*not extracted	<ul style="list-style-type: none"> • Less complications with VATS: 8 patients with 11 complications vs. 19 patients with 34 complications (p=0.039) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pneumonia: 6.3 vs. 25 % (p=0.039) ○ Acute/chronic respiratory: 3.1/0 vs. 12.5/31.3 % (p=0.162/0.001) • Other complications were very rare with no differences between groups (maximum 2 per group) <ul style="list-style-type: none"> • pneumothorax after chest tube removal more frequent with VATS: 12.5 vs 0% (p= 0.039). • In all cases, this complication was treated by the insertion of chest drainage, and in 1 case, a blood pleurodesis was necessary to obliterate the persisting air leakage. • Reoperation rate: 0 vs. 2 (reopening of the pleural cavity) • Operative mortality: 1 vs. 0 (died 32 day postoperatively) 	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, this is one of the few prospective randomized trials that show that hilar and mediastinal lymphadenectomy by VATS is as effective as the open approach via an anterolateral thoracotomy. Oncological concerns with respect to intraoperative lymph node staging are no longer justified.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische, in Deutschland durchgeführte Studie unter Einschluss von 66 NSCLC Patienten im klinischen Stadium I. Primärer Endpunkt war das Überleben. Angaben zur Durchführung der Randomisierung fehlen, die Studie wurde nicht verblindet oder registriert, es existiert keine Fallzahlanalyse und Ergebnisse zum primär geplanten Endpunkt (Überleben) fehlen (daher Abwertung aufgrund von sehr schwerwiegenden Studienlimitationen). Bisher liegen Ergebnisse der Operation (Komplette Resektion, Operationszeit, Blutverlust) und zu postoperativen Komplikationen vor, welche auf eine längere Operationszeit, aber weniger Komplikationen nach der Operation nach VATS hinweisen. Es konnten keine Unterschiede in der Anzahl der untersuchten Lymphknoten gezeigt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die Evidenz aufgrund von geringer Präzision abgewertet. Die Studie wurde durch Karl Storz (führende Hersteller von Endoskopiesystemen) aus Tuttlingen unterstützt.</p>						
Wang 2019 (6)	Systematic review Comparison of VATS vs. MST	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •patients with NSCLC proven pathologically •compared the effects between VATS and MST 	VATS (presented with a video camera inserted into the pleural	Primary: postoperative complication, intraoperative blood loss, hospital	<u>postoperative complications:</u> <ul style="list-style-type: none"> •less frequent with VAS (86/648 vs. 153/707; OR 0.54 (95%CI 0.4 - 0.73); p < 0.001) with no heterogeneity between studies (I²=0 %) (N=8 studies with 1355 patients) •reduction of intraoperative blood loss in VATS 	2a- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
until 04/2019	on perioperative outcomes in NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • RCT or cohort studies with acceptable methodological quality. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • conference abstracts, • reviews, letters, book chapters, animal experiments or • case reports • baseline characters were incomplete • insufficient data for meta-analysis <p>N=10 (1 RCT, 3 prospective and 5 retrospective studies). 3 wit propensity score matching with 1514 patients N=7 : clinical stage I N=2, n=383: pathological stage I-IV N=1, n=87: clinical stage I-III</p>	space without rib spreading) (n=711) vs. Muscle-sparing thoracotomy (MST: preserving related muscles: latissimus dorsi and serratus anterior were retracted or split in the direction of the fibers) (n=803)	stay, chest tube drainage time <u>Secondary:</u> Operative time, resected lymph nodes, mortality, postoperative pain, complications	<ul style="list-style-type: none"> • (MD: -43.87 ml (95%CI -73.66 to -14.08); p = 0.004) with substantial heterogeneity between studies (I²=84 %) (N=4 studies with 536 patients) • shorter hospital stay with VATS (MD: -1.5 days (95%CI -2.28 to -0.73); p = 0.0001) with substantial heterogeneity between studies (I²=68 %) (N=9 studies with 1421 patients) • shorter chest tube drainage time with VATS (MD -0.71 days (95%CI -1.18 to -0.24); p = 0.003) with moderate heterogeneity between studies (I²=57 %) (N=6, n=845) • less postoperative pain on days 1 and 2 (MD -1.02 (95 %CI -1.18 to -0.24) and MD -1.42 (95% CI 1.37 to -0.66), p=0.00001) with no heterogeneity between studies (I²=0 %) (N=0) • longer operative time with VATS (MD 17.11 min (95%CI 2.38 to 31.85); p= 0.02) with substantial heterogeneity between studies (I²=92 %) (N=9, n=1276) • No difference shown on <ul style="list-style-type: none"> ○ number of resected lymph nodes (MD 1.25 (95%CI -4.57 to 7.07), p = 0.67) (N=3, n=864) ○ postoperative mortality (OR: 1.03 (95%CI 0.38, 2.80), p = 0.95) with no heterogeneity between studies (I²=0 %) (N=9, n=1276) ○ pneumonia (OR: 1.11 (95%CI 0.48, 2.55), p = 0.85) with no heterogeneity between studies (I²=0 %) (N=4) ○ prolonged air leak (OR: 0.79 (95%CI 0.32, 1.93), p = 0.6) with moderate heterogeneity between studies (I²=55 %) (N=5) ○ arrhythmia (OR: 0.48 (95%CI 0.21, 1.06), p = 0.07) with no heterogeneity between studies (I²=0 %) (N=5) 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> ○ postoperative bleeding (OR: 0.62 (95%CI 0.24, 1.61), p = 0.32) with small heterogeneity between studies (I²=15 %) (N=4) ○ chylothorax (OR: 0.52 (95%CI 0.20, 1.33), p = 0.17) with small heterogeneity between studies (I²=15 %) (N=4) 	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, this present systematic review and metaanalysis indicates that the benefit of VATS was superior to that of MST in the reduction of intraoperative trauma, postoperative complications and enhanced recovery after surgery for patients with operable lung cancer. In consideration of some limitations of enrolled studies, the conclusion should be carefully applied. Further high-quality randomized controlled trials are needed."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (fehlendes Protokoll, kein Screening registrierter Studien, fehlende Beschreibung der Ausschlussgründe aller potentiell relevanten Studien), basiert auf 10 Studien (davon 1 RCT und 3 mit Propensity-Score Matching) unter Einschluss von 1514 Patienten. Insgesamt 7 Studien schließen ausschließlich Patienten im klinischen Stadium I ein. In der randomisierten Studie fehlt eine Beschreibung der Randomisierung, der Verblindung der Patienten und von Ausschlussgründen, so dass insgesamt ein hohes Verzerrungsrisiko besteht. Weitere Verzerrungsquellen betreffen die Länge und Angemessenheit der Nachbeobachtungszeit (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Design der Primärstudien). Zusammenfassend konnte für die mit VATS operierten Patienten eine geringere Anzahl postoperativer Komplikationen, geringere Drainage und Krankenhausaufenthaltszeiten und ein geringerer Blutverlust gezeigt werden, während die Operationszeit zunahm. Die teilweise substantielle Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien betraf nicht die Gesamtaussage einer geringeren Anzahl postoperativer Komplikationen mit VATS, so dass die Qualität der Evidenz nicht aufgrund von Inkonsistenz abgewertet wurde.</p>						
<p>Yang 2019 (10)</p> <p>01/2013 to 06/2015 China</p>	<p>Single-center RCT</p> <p>efficacy of VATS versus thoracotomy for radical resection of NSCLC, stage I or II in elderly patients</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •patients (> 60 yrs) with stage I or II NSCLC •confirmed by imaging and pathological examination •no involvement of mediastinal and hilar lymph nodes, no lymph node metastasis nor distant metastasis. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •surgical contraindications (e.g. 	<p>VATS (n=50) Vs. Thoracotomy (n=50)</p>	<p>perioperative indicators (operative time, the amount of intraoperative blood loss, the number of mediastinal lymph nodes dissected, the time to chest tube removal and the time to ambulation)</p>	<p>Perioperative outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> •no difference in the number of mediastinal lymph nodes dissected shown: 10.7±6.8 vs. 11.4±6.2 (p=0.592) •shorter operative time with VATS: 109.5±42.3 vs. 134.8±55.7min (p=0.012) •reduced intraoperative bleeding wit VATS: 145.7±49.1 vs. 292.3±65.2 ml (p<0.001) •shorter time to chest tube removal with VATS: 3.4 ±0.6 vs. 5.3±0.8 days (p<0.001) •shorter time to ambulation with VATS: 1.4±0.5 vs. 3.2±0.9 days (p<0.001) <p>cardiopulmonary complications:</p> <ul style="list-style-type: none"> •lower rates of overall cardiopulmonary complications: 8 vs. 58 % (p<0.001), 	<p>2b</p> <p>Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		coagulation dysfunction, severe renal and hepatic insufficiency) •received CT, RT and other targeted therapy before treatment, a history of thoracotomy •immune system disease, did not actively cooperate in this study or incomplete clinical data n=100 age: 65±5.9 yrs 65 % males Adenocarcinoma: 56 % SCC: 44 % Tumor size: 3.0±0.9 c PS(I/II): 53/37 % Peripheral/central lesion: 78/22 % Smoking history: 61 % Hypertension: 51 % Diabetes: 53 %		rates of cardiopulmonary complications Tumour-free survival	•with less common tachycardia (1 vs. 4 patients), atrial fibrillation (2 vs.3), premature contractions (1 vs.3), atelectasis (2 vs.6), hypoxemia (1 vs.8) and involuntary cough (1 vs.5) Tumour-free survival: No differences after 1 yr: 82 vs. 78 %, 2 yrs: 60 vs. 58 % and 3 yrs: 40 vs. 34 %	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, radical resection of NSCLC by VATS in elderly patients is more significantly favorable than by conventional thoracotomy in perioperative indicators, cardiopulmonary complications, lung function and immune function. However, there are still some limitations in this study, such as small sample size, single-center study, no results of long-term follow-ups, etc. Prospective randomized controlled trials with larger sample size and long-term follow-up are required in the future research to further validate the advantages of VATS for radical resection of NSCLC in elderly patients.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische, in China durchgeführte Studie unter Einschluss von 100 NSCLC Patienten über 60 Jahren in den klinischen Stadien I und II. Angaben zur Durchführung der Randomisierung fehlen, die Studie wurde nicht verblindet oder registriert, es existiert keine Fallzahlanalyse und Spezifizierung eines primären

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Endpunktes (daher Abwertung aufgrund von sehr schwerwiegenden Studienlimitationen). Es konnten verbesserte perioperative Ergebnisse (kürzere Operationszeit, ein geringerer Blutverlust und kürzere Behandlungsdauern bei geringeren Komplikationsraten, aber keine Unterschiede im krankheitsfreien Überleben über 3 Jahre gezeigt werden. Angaben zur Förderung werden nicht berichtet. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte eine Abwertung aufgrund geringer Präzision.</p>						
<p>AE: Adverse event; CG: Control group; CI: Confidence interval; CRT: Chemo-radiotherapy; CT: Chemotherapy; d: Tag; EBUS-FNA: endoscopic bronchial ultrasound guided fine-needle aspiration; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ5D: EuroQol 5 Dimensions; HR: Hazard ratio; IG: Intervention group; IQR: Intraquartil range; LLL: Left lower lobe; LUL: Left upper lobe; MD: Mean difference; MIS: minimally invasive surgical systems; MST: Muscle-sparing thoracotomy; n: Number of participants; NSCLC: Non-small cell lung cancer; NR: not reached; NRS: numeric rating scale; OR: Odds Ratio; OS: overall survival; PS: Performance status; QLQ-C30: 30 item Quality of Life Questionnaire; RR: Relative Risk; RLL: Right lower lobe; RML: Right middle lobe; RUL: Right upper lobe; RT: Radiotherapy; SCC: Squamous cell carcinoma; VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery; wks: weeks; yrs: years</p>						

Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie und Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II

Studiencharakteristika

Es wurden drei systematische Übersichten (Cao 2019, Li 2019, Wen 2019) (12-14) und eine zusammenfassende Auswertung der individuellen Patientendaten zweier kleiner, vorzeitig abgebrochener randomisierter Studien (Chang 2015) (15) eingeschlossen. Dabei ist zu beachten, dass Cao 2019 mit einer Suche bis Januar 2018 alle Studien einschließt, welche eine Behandlung mit stereotaktischer Strahlentherapie und Operation einschließt. Damit wurde in diese systematische Übersicht auch die Auswertung von Chang 2015 und viele der in die weiteren systematischen Übersichten eingeschlossenen Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse aus Chang 2015 wurden extrahiert, da diese die Evidenz der existierenden RCTs zusammenfassen.

Alle Studien basieren auf Daten von Patienten im klinischen Stadium I einer NSCLC. Sie vergleichen die Ergebnisse von Patienten, welche mit stereotaktischer Strahlentherapie (SBRT oder SABR) behandelt wurden mit denen operativ behandelter Patienten, wobei die meisten Patienten mit einer Lobektomie behandelt wurden, aber auch andere Operationen möglich waren. Die Studien berichten Ergebnisse zum Gesamtüberleben, krankheits- und progressionsfreien Überleben und Auftreten von Rezidiven. Informationen zu Komplikationen der Behandlungen werden in Cao 2019 und Wen 2019 berichtet.

Bewertung der Evidenz

Die methodische Qualität der systematischen Übersichten ist in Tabelle 8 dargestellt. In keiner der systematischen Übersichten wurde ein Protokoll registriert und auch das doppelte Screenen der Titel, Zusammenfassungen und Volltexte bleibt unklar. Die doppelte Extraktion und die Durchführung der Metaanalysen wird in allen Arbeiten adäquat beschrieben. Es fehlen Listen der im Volltext geprüften, aber anschließend ausgeschlossenen Studien, detaillierte Angaben zum Verzerrungspotential (neben den zusammengefassten Scores), Untersuchungen zur Auswirkung des Verzerrungspotentials auf die Ergebnisse der Studien und teilweise Untersuchungen zum Publikationsbias. Zusätzlich ist zu beachten, dass alle systematischen Übersichten auf nichtrandomisierten vergleichenden Studien basieren, wobei die systematische Übersicht von Cao et al. 2019 alle vergleichenden Studien, die Arbeit von Li et al. 2019 Kohorten- und Fall-Kontrollstudien und die Arbeit von Wen et al. 2019 ausschließlich Kohortenstudien mit Konfounderadjustierung einschließt. Auch Cao 2019 berichtet dann aber Ergebnisse aus Studien mit einem Propensity-Matching. Ein Selektionsbias in der Zuordnung der Therapien kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, da einige die Wahl der Therapie bedingende Faktoren (z.B. Krankheitszustand, Komorbiditäten) in den Ausgangsstudien nicht adäquat erfasst wurden. Dazu kommt die geringere Genauigkeit der Beschreibung von Tumor- und Lymphknotenstatus in der Gruppe der operierten Patienten. Diese Studienlimitationen führten zur Abwertung der Qualität der Evidenz in den systematischen Übersichten auf den Evidenzgrad 2a. Die gepoolte Auswertung der zwei vorzeitig frühzeitig abgebrochenen randomisierten Studien wurde mit dem Evidenzgrad 2b bewertet. Diese Bewertung der Evidenz erfolgte aufgrund der explorativen Auswertung, der geringen Fallzahl und der daraus folgenden sehr geringen Präzision der Ergebnisse.

Tabelle 8: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit von SBRT im Vergleich zur Operation bei Patienten mit NSCLC im Stadium I

Studie	Proto-koll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Cao 2019	☹️	😊 ^a	😊	😊	☹️	😊	😊	☹️	☹️
Li 2019	☹️	😊 ^a	😊	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊	☹️	😊
Wen 2017	☹️	😊 ^a	😊	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	☹️

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Bewertung ist teilweise unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko
a: no search in trial registries reported
b: Flussdiagramm mit Ausschlussgründen existiert, es fehlt Liste der ausgeschlossenen Studien
c: Bewertung evtl. im Supplement (nicht frei verfügbar)
VZP: Verzerrungspotential

Wirksamkeit und Sicherheit

Während die drei systematischen Übersichten auf der Grundlage der in der Regel propensity-gematchten Kohortenstudien einen Vorteil für die operierte Gruppe im Gesamtüberleben und der Verhinderung von Rezidiven nachweisen konnten, zeigte die zusammengefasste Auswertung der RCTs hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens einen Vorteil in der Gruppe mit stereotaktischer Strahlentherapie. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden. Einen Vorteil hinsichtlich der Kontrolle von Rezidiven wurde in Cao 2019 und Li 2019, aber nicht in Wen 2019 berichtet.

Zwei Arbeiten (Cao 2019, Chang 2019) berichten Ergebnisse zu Komplikationen während der Behandlung mit einem Vorteil für die mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelten Patienten.

Tabelle 9: Evidenztabelle zum Vergleich einer Therapie mit stereotaktischer Strahlentherapie oder Lobektomie bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Cao 2019 (12)</p> <p>Search in 2 databases until 01/2018</p>	<p>Systematic review</p> <p>Efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) or surgery on overall survival for patients with stage I NSCLC</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> comparative overall survival for patients with NSCLC who underwent SBRT or surgical resection for NSCLC <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Abstracts, case reports, conference presentations, editorials, expert opinions, and publications not written in English were excluded. <p>n=32 (2 RCTs, 24 propensity-matched cohort studies, balancing a number of covariables on patient characteristics, preoperative risk factors, and tumor characteristics) N=23 selected for quantitative analysis age (IQR): 71-78 vs. 68-78 yrs adenocarcinoma and</p>	<p>SBRT (varied in dosage and fractions among centers and within each institution, depending on the location, size, and type of the tumor) vs. surgery (when specified, lobectomies accounted for > 60% of resections, followed by sublobar resections)</p>	<p><u>Primary:</u> overall survival <u>Secondary:</u> cancer-specific survival disease-free survival freedom from locoregional recurrence freedom from distant recurrence perioperative mortality and morbidity</p> <p>only results from confounder-adjusted analyses were extracted</p>	<p>Overall survival (N=14 with 2x8946 patients were analysed):</p> <ul style="list-style-type: none"> Better survival in the surgical cohort: OR 1.71 (95% CI, 1.52-1.93; p<.00001) with substantial heterogeneity between studies (I²=63 %), 12 of 14 studies stated better OS with surgery superior survival outcomes in the surgical cohort with lobectomy (N=8 studies): OR 1.61 (95% CI, 1.23-2.12; p<.0001) with substantial heterogeneity between studies (I²=77 %), 7 of 8 studies stated better OS with surgery <p>Cancer-specific survival (N=8) Better in the surgical cohort: OR 1.78 (95% CI 1.28-2.48); p=0.0006 ; with moderate heterogeneity between studies (I²=51 %), 7 of 8 studies stated better survival with surgery</p> <p>Disease-free survival (N=7): Better in the surgical cohort: OR 1.83 (95% CI 1.06-3.16); p=0.03; with substantial heterogeneity between studies (I²=72 %), 4 of 7 studies stated better DFS with surgery</p> <p>Freedom from disease recurrence (N=6): Superior locoregional recurrence rates in the surgical cohort: OR 2.91 (95% CI, 1.49-5.71);p=0.002; with no heterogeneity between studies (I²=0 %), 5 of 6 studies stated better DFS with surgery</p> <p>Periprocedural mortality and morbidity:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortality (death within the same admission or within 30 days of SBRT or surgery): 0% for SBRT vs. 0% to 8% (IQR 0%-3.25%) for surgery. Morbidities varied after the 2 treatment modalities: Most common with SBRT: fatigue, radiation pneumonitis, chest pain, and rib fractures. most common after surgery: prolonged air leak, pneumonia, pulmonary embolism, cardiac arrhythmia, and myocardial infarction 	<p>2a- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>SCC were the most common types Up to 70% of patients who underwent SBRT did not have a pretreatment pathologic diagnosis of NSCLC with differences between Europe and the US clinical staging: IA: 71-84 vs. 70-82 % IB: 16-29 vs. 18-34 %</p>				
<p>Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The current evidence suggests surgery is superior to stereotactic body radiation therapy in terms of mid- and long-term clinical outcomes; stereotactic body radiation therapy is associated with lower perioperative mortality. However, the improved outcomes after surgery may be due at least in part to an imbalance of baseline characteristics. Future studies should aim to provide histopathologic confirmation of malignancy and compare stereotactic body radiation therapy with minimally invasive anatomical resections." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zum Vergleich einer SBRT und einer Operation mit einer Suche bis Januar 2018. Einschluss von 32 Studien mit Studienteilnehmern mit NSCLC im Stadium I (davon 2 randomisierte Studien und 23 Studien mit Propensity-Score-Matching). Es wurden ausschließlich Ergebnisse aus Studien mit Propensity-Score Matching extrahiert. Die systematische Übersichtsarbeit weist eine moderate Einschränkung der Qualität auf (fehlendes Protokoll, fehlende Informationen zum doppelten Screenen und Gründe zum Ausschluss potentiell relevanter Volltexte fehlen, keine Heterogenitätsbetrachtungen und Untersuchungen zum Publikationsbias). Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden, da einige die Wahl der Therapie bedingende Faktoren (z.B. Krankheitszustand, Komorbiditäten) im der Regel in den Ausgangsstudien nicht adäquat erfasst werden. Die Ergebnisse bestätigen ein besseres Überleben, krebsspezifisches und krankheitsfreies Überleben in der operierten Kohorte, aber eine geringere Mortalität während der Behandlung mit SBRT bei häufig substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, auch wenn nahezu alle Studien die Schlussfolgerungen bestätigen. Insgesamt wird die Qualität der Evidenz aufgrund der hohen Anzahl von Studien und Teilnehmern und der aussagekräftigen Ergebnisse zu Überleben und Komplikationen mit dem Evidenzgrad 2a-, die Abwertung basiert auf den oben beschriebenen Studienlimitationen.</p>						
<p>Chang 2015 (15) STARS: NCT008407 49</p>	<p>Pooled analyses of 2 multicenter RCTs (STARS & ROSEL)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •clinical T1–2a (<4 cm), NOM0, operable NSCLC •appropriate staging studies (chest CT and 18F-FDG-PET) </p>	<p>SABR (n=31) vs. lobectomy (n=27) (anatomic lobectomy by open</p>	<p><u>Primary:</u> Overall survival <u>Secondary:</u> recurrence-free survival</p>	<p>Overall survival: 1 vs. 6 patients died 1-yr OS: 100% vs. 88 % (95 % CI 77-100) 3-yrs OS: slightly better with SABR: 95 % (95% CI 85–100) vs. 79% (64–97) HR 0.14 (95% CI 0.017– 1.190), p=0.037</p>	<p>2b Abwertung aufgrund sehr geringer Präzision</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
ROSEL: NCT006879 86 USA, China, France, Netherlands	Efficacy of SABR versus surgery on survival stage I NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> classification according to the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer–International Association for the Study of Lung Cancer staging classifications Patients with radiologically suspicious lymph nodes underwent endobronchial ultrasonography or mediastinoscopy <p>n=58 (STARS: n=36, ROSEL: n=22) males: 43 % mean age: 67.3±8.7 yrs WHO PS (0/1/2): 73/26/2% Adenocarcinoma/SCC/other/unknown: 50/21/5/24% Tumor stage (T1a/T1b/T2a): 59/33/9 % Tumor site: LLL/LUL: 19/26 % RLL/RML/RUL: 10/9/36 % Peripheral: 91 %</p>	thoracotomy (n=19) or VATS lobectomy (n=5), 1 with VATS biopsy, 1 with wedge resection, 1 with aborted resection due to disease progression) with mediastinal lymph node dissection or sampling	grade 3 or worse acute or chronic toxicity	<p>Recurrence-free survival: 3-yrs RFS: 86% (95% CI 74–100) vs. 80% (65–97) HR 0.69 [95% CI 0.21–2.29], log-rank p=0.54</p> <p>Recurrences: SABR: 1 patient with local recurrence, 4 with regional nodal recurrence, 1 with distant metastases vs. Lobectomy: 1 with regional nodal recurrence, 2 with distant metastases</p> <p>Adverse events: <u>SABR</u>: 3 (10 %) patients with grade 3 treatment-related AEs (3 [10%] chest wall pain, 2 [6%] dyspnoea or cough, 1 [3%] fatigue and rib fracture). 0 patients had grade 4 events or treatment related death</p> <p><u>Lobectomy</u>: 1 (4%) patient died of surgical complications, 12 (44%) patients had grade 3–4 treatment-related AEs grade 3 in > 1 patients: dyspnoea (4 [15%] patients), chest pain (4 [15%] patients), and lung infections (2 [7%]).</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Both RCTs were early closed due o slow accrual				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In summary, SABR is better tolerated—and might lead to better overall survival—than surgery for operable clinical stage I NSCLC. These findings justify a larger randomised clinical trial to investigate the superiority of SABR for such patients. Physicians should interpret these findings as confirmation of at least clinical equipoise between SABR and surgical options and should consider SABR as an option for treatment of operable stage I NSCLC.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Explorative Studie unter Zusammenfassung der individuellen Patientendaten zweier unverblindeter multizentrischer randomisierter Studien, welche vorzeitig aufgrund geringer Rekrutierungsraten vorzeitig abgebrochen wurden unter Einschluss von 58 NSCLC Patienten im Stadium I. Geplant war der Einschluss von 1960 Patienten in den Jahren 2008 bis 2013 (Abwertung der Evidenz aufgrund der explorativen Auswertung, der geringen Fallzahl und der daraus folgenden sehr geringen Präzision der Ergebnisse). Die Strahlentherapie scheint besser verträglich zu sein und führte zu besseren Ergebnissen beim Überleben. Die Studien wurden durch Accuracy Incorporated (STARS) und öffentliche Gelder in den Niederlanden (Netherlands Organisation for Health Research and Development) unterstützt..</p>						
Li 2019 (13) Search in 4 databases until 12/2017	Systematic review efficiency of SBRT and surgery for early-stage NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> all patients included had early-stage NSCLC (T1N0M0 and T2N0M0) per the seventh Edition of Cancer Staging Manual by the American Joint Committee on Cancer the study had a cohort or case-control design other anticancer treatments were unavailable for patients enrolled in the two groups; the data were extracted from the primary literature 	SBRT (n=719) (starting dose of 32 Gy, increasing to up to 60 Gy, in 312 fractions) vs. Surgery (n=719) (mainly lobectomy)	Overall survival Disease-free survival Locoregional control (LRC) Distant control (DC) main bias sources between the two groups (e.g. age, gender, tumor diameter, forced expiratory volume in 1 s, and CCI) were matched	Overall survival (N=13, n=1438): Better with surgery: <ul style="list-style-type: none"> 1-yr OS: OR 1.56 (95 % CI 1.12-2.15) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=33\%$), 7/13 studies states benefit for surgery 2-yr OS: OR 1.86 (95 % CI 1.50-2.31) 3-yr OS: OR 2.43 (95 % CI 1.80-3.28) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=29\%$), 11/13 studies states benefit for surgery 5-yr OS: OR 2.74 (95 % CI 1.12-6.67) with small heterogeneity between studies ($I^2=15\%$), 7/8 studies states benefit for surgery Disease-free survival (N=3, n=365): No difference shown: <ul style="list-style-type: none"> 1-yr DFS: OR 1.30 (95% CI: 0.74-2.29 with small heterogeneity between studies ($I^2=0\%$)) 3-yr DFS: OR 0.93 (95% CI 0.40-2.14) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=69\%$) Locoregional (N=4; n=456) and distant control (N=6, n=726):	2a- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		N=14 cohort studies with 1438 patients Mean age: 65 yrs N=13 studies enrolled only patients in stage I N=1 included a minority of stage II patients.			<p>No difference shown for LRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-yr LRC: OR 0.74 (95% CI: 0.26-2.06) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=31\%$) • 3-yrs LRC: OR 0.69 (95% CI: 0.25-1.88) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=71\%$) • 5-yrs LRC: OR 0.85 (95% CI: 0.06-12.20) with substantial heterogeneity between the 2 studies ($I^2=91\%$) <p>Better DC with surgery:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-yr DC: OR 0.73 (95% CI: 0.43-1.24) with small heterogeneity between studies ($I^2=2\%$) • 3-yrs DC: OR 1.32 (95% CI: 0.60-2.92) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=78\%$), 4 of 6 studies stated benefit for surgery • 5-yrs DC: OR 2.74 (95% CI: 1.12-6.67) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=79\%$), 3 of 4 studies stated benefit for surgery 	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, this meta-analysis of current evidence reveals that surgery was superior to SBRT in terms of the OS and long-term DC rates, with similar DFS, LRC, and short-term DC rates between the two groups. However, well-designed and high-quality RCTs with large sample sizes are needed to accurately clarify the optimum treatment modality for patients, which will require collaboration among surgeons, radiologists, and statisticians."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zum Vergleich einer SBRT und einer Operation mit einer Suche bis Dezember 2017. Einschluss von 14 Propensity-gematchten Studien mit Studienteilnehmern mit NSCLC im Stadium I. Die systematische Übersichtsarbeit weist eine moderate Einschränkung der Qualität auf (fehlendes Protokoll, Informationen zum doppelten Screenen und Liste der ausgeschlossenen potentiell relevanten Volltexte fehlen, keine Heterogenitätsbetrachtungen) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden, da einige die Wahl der Therapie bedingende Faktoren (z.B. Krankheitszustand) in der Regel nicht vollständig erfasst werden und in den 2 Behandlungsmethoden unterschiedlich erfolgten. Die Ergebnisse bestätigen ein besseres Überleben in der operierten Kohorte bei höchstens moderater Heterogenität der Einzelstudien. Die existierende Heterogenität kann durch verschiedene Dosierungen der Strahlentherapie und Operationsmethoden in den Studien verursacht worden sein. Es fehlen Angaben zu Komplikationen beider Behandlungsmethoden. Zusätzlich liegen Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben und dem Auftreten von Rezidiven vor, welche aufgrund der teilweise substantiellen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien keine eindeutige Aussage ermöglichen. Die Qualität der Evidenz wurde um einen Grad von 2a (Systematische Übersicht auf Grundlage von Kohortenstudien) auf 2a- abgewertet.</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Wen 2019 (14) Search in 3 databases from 2011 to 2017	Systematic review efficacy between SBRT and surgery on patients with NSCLC, stage I based on propensity- matched analysis	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> Matched-Pair and Propensity Score Comparisons of Outcomes of Patients With Clinical stage I NSCLC treated With Resection or Stereotactic Radiosurgery between 01/2011 and 01/2017 All patients who underwent biopsy-proven, early-stage NSCLC strictly limited to stage I and II disease based on the results of CT and/or FDG-PET imaging full texts <p>N=11 (published 2011-2015) Median age: 65-73 vs.71-76 yrs</p>	SBRT (equivalent to stereotactic ablative radiotherapy and stereotactic radiosurgery, most received a biologically effective dose ≥ 100 Gy) vs. Surgical procedures (full anatomical resections including lobectomy, bilobectomy, and pneumonectomy, or limited lung resection including sublobar resection, segmentectomy, and wedge resection)	overall survival local control survival regional control survival loco-regional control survival distant control survival disease-free survival progression-free survival	Overall survival (N=9): superior in surgery: HR 0.63 (95%CI 0.53–0.77; $p < 0.00001$) with small heterogeneity between studies ($I^2=0\%$), 8/9 studies states benefit for surgery Disease-free survival (N=3): No difference was shown: HR 0.63 (95 %CI 0.35-1.14) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=71\%$), 2/3 studies states benefit for surgery Progression--free survival (N=3): No difference was shown: HR 1.06 (95 %CI 0.44-2.52) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=76\%$), 2/3 studies states benefit for surgery loco-regional control survival (N=4): No difference was shown: HR 0.97 (95 %CI 0.53-1.78) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=48\%$), 3/4 studies states benefit for surgery distant control survival (N=6): No difference was shown: HR 0.77 (95 %CI 0.55-1.708) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=47\%$), 5/6 studies states benefit for surgery	2a- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, our study is the first to compare treatment modalities in propensity score-matched patients, which tailor the treatment to the patient with similar characteristics. But randomized, controlled trials still need to investigate the role of SBRT or surgery as a treatment option for medically operable						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
patients with stage I NSCLC. The final decision for the optimal treatment of a patient with early-stage NSCLC can be substantiated by a personalized treatment model, which includes patient and tumour characteristics so that these treatments can readily be translated into an actual benefit for our patients.“						
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zum Vergleich einer SBRT und einer Operation mit einer Suche nach zwischen 2011 und 2017 veröffentlichten Kohortenstudien mit Propensity-Score-Matching. Einschluss von 11 Studien mit Studienteilnehmern mit NSCLC im Stadium I, von denen 8 Studien in die Übersichtsarbeit von Li 2019 eingeschlossen wurden Die systematische Übersichtsarbeit weist eine moderate Einschränkung der Qualität auf (fehlendes Protokoll, Informationen zum doppelten Screenen und Liste der ausgeschlossenen potentiell relevanten Volltexte fehlen, keine Heterogenitätsbetrachtungen und Untersuchungen zum Publikationsbias) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden, da einige die Wahl der Therapie bedingende Faktoren (z.B. Krankheitszustand, Operierbarkeit) nicht immer adäquat in der Analyse berücksichtigt werden können und in der mit SBRT behandelten Gruppe prognostische Faktoren wie der Tumorgrad, Lymphknoteninvasion und Histologie weniger genau erhoben werden können. Die Ergebnisse bestätigen ein besseres Überleben in der operierten Kohorte bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Zusätzlich liegen Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben und dem Auftreten von Rezidiven vor, welche aufgrund der teilweise substantiellen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien keine eindeutige Aussage ermöglichen. Die Heterogenität kann durch verschiedene Dosierungen der Strahlentherapie und Operationsmethoden in den Studien verursacht worden sein. Es fehlen Angaben zu Komplikationen beider Behandlungsmethoden. Die Qualität der Evidenz wurde um einen Grad von 2a (Systematische Übersicht auf Grundlage von Kohortenstudien) auf 2a- abgewertet.</p>						
<p>AE: Adverse event; CCI: Charlson comorbidity index; CG: Control group; CI: Confidence interval; CRT: Chemo-radiotherapy; CT: Chemotherapy; d: Tag; DFS: Disease-free-survival; DC: Distant control; EBUS-FNA: endoscopic bronchial ultrasound guided fine-needle aspiration; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ5D: EuroQol 5 Dimensions; HR: Hazard ratio; IG: Intervention group; IQR: Intraquartil range; LLL: Left lower lobe; LRC: locoregional control; LUL: Left upper lobe; MD: Mean difference; MIS: minimally invasive surgical systems; MST: Muscle-sparing thoracotomy; n: Number of participants; NSCLC: Non-small cell lung cancer; NR: not reached; NRS: numeric rating scale; OR: Odds Ratio; OS: overall survival; PFS: Progression-free-survival; PS: Performance status; QLQ-C30: 30 item Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomized controlled trial; RR: Relative Risk; RLL: Right lower lobe; RML: Right middle lobe; RUL: Right upper lobe; RT: Radiotherapy; SABR: Stereotactic ablative radiotherapy; SBRT: Stereotactic body radiotherapy; SCC: Squamous cell carcinoma; VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery; wks: weeks; yrs: years</p>						

Vergleich von stereotaktischer Strahlentherapie und Segment- oder Keilresektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II

Studiencharakteristika

Es wurde eine systematische Übersicht (Cao 2019) (12), eine zusammenfassende Auswertung der individuellen Patientendaten dreier kleiner prospektiver Kohortenstudien (Crabtree 2013) (16) und acht Kohortenstudien mit Konfounderadjustierung (Grills 2010) (17) oder Propensity-Score-Matching (Matsuo 2014, Paul 2016, Port 2014, Shirvani 2012, Varlotto 2013, Wu 2020, Yerokun 2017) (18-24) eingeschlossen. Die systematische Übersicht von Cao 2019 mit einer Suche bis Januar 2018 schließt auch die Studien von Grills 2010 und Varlotto 2013 ein. Da in diesen zwei Studien konfounderadjustierte Ergebnisse zum Vergleich einer SBRT und Keilresektion vorlagen, wurden diese ebenfalls extrahiert und bewertet.

Alle Studien basieren auf Daten von Patienten im klinischen Stadium I/II einer NSCLC, welche laut Registereinträgen mittels parenchymsparender Operation oder stereotaktischer Strahlentherapie (SBRT oder SABR) behandelt wurden. Drei Studien (Crabtree 2013, Grills 2010, Matsuo 2014) schließen beschreiben ein hohes Operationsrisiko oder eine Nichtoperabilität ihrer Patienten, während alle anderen Studien Patienten mit NSCLC im frühen Stadium einschließen, welche mit stereotaktischer Strahlentherapie oder parenchymsparender Operation behandelt wurden (siehe Tabelle 10, Teilnehmer).

Alle Studien vergleichen die Ergebnisse von Patienten, welche mit stereotaktischer Strahlentherapie (SBRT oder SABR) behandelt wurden mit denen operativ behandelter Patienten, mit einer allgemeinen sublobularen Resektion (Cao 2019, Crabtree 2013, Matsuo 2014, Paul 2016, Shirvani 2012), Keilresektion (Grills 2010, Paul 2016, Port 2014, Varlotto 2013, Wu 2020, Yerokun 2017) oder Segmentresektion (Paul 2016, Wu 2020) behandelt wurden. Die Studien berichten Ergebnisse zum Gesamtüberleben, krankheitsspezifischen und rezurrenzfreien Überleben, dem Auftreten von Rezurrenzen und Komplikationen oder Nebenwirkungen.

Bewertung der Evidenz

Die methodische Qualität der systematischen Übersicht von Cao 2019 wurde in Tabelle 8 beschrieben und zusammenfassend mit moderat bewertet. Aufgrund fehlender Informationen zur Adjustierung in den Originalstudien wird von einem hohen Risiko von Selektionsbias in der Auswahl der Therapien (SBRT vs. sublobuläre Resektion ausgegangen), so dass der Evidenzgrad zusammenfassend mit 2a bewertet wurde. Die Auswertung der Propensity-Score Analyse der individuellen Patientendaten zweier prospektiver Kohortenstudien von Crabtree 2013 wurde mit dem Evidenzgrad 2b- bewertet. Die Abwertung basiert hier auf der geringen Präzision der vorliegenden Ergebnisse, die zum einen durch die insgesamt geringe Fallzahl und zum anderen auf die geringe Anzahl von Ereignissen innerhalb von bis zu 90 Tagen nach Abschluss der Behandlung zurückgeführt werden kann.

Auch in den Kohortenstudien stellt der Selektionsbias, aufgrund dessen Patienten mit einer schlechteren Prognose häufiger mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurden, die größte Verzerrungsquelle dar. Daher erfolgte eine Abstufung des Evidenzgrades auf 2b- (Paul 2016, Shirvani 2012, Wu 2020, Yerokun 2017). Eine zusätzliche Abwertung auf den Evidenzgrad 3b erfolgte in Studien, in welcher die aus der häufig monozentrischen Durchführung der Studien folgende geringe Anzahl von Patienten in einer der Behandlungsgruppen zu einer geringen Präzision der Ergebnisse führte (Grills 2010, Matsuo 2014, Port 2014, Varlotto 2013) (siehe Tabelle 10, Evidenzgrad und Schlussfolgerung der Begutachterin).

Wirksamkeit und Sicherheit

Gesamtüberleben

Das Langzeitüberleben der mit parenchymsparender Operation behandelten Patienten lag in allen Studien über der Gruppe, welche mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurde. In den zwei Studien, welche Patienten nach Segmentresektion und Keilresektion getrennt mit Patienten nach stereotaktischer Strahlentherapie verglichen, wurden die besten Ergebnisse in der Gruppe mit

Segmentresektion erreicht (Paul 2016, Wu 2020) (beide Evidenzgrad 2b-). In Subgruppenanalysen konnten diese Ergebnisse für Patienten mit kleinen Tumoren (≤ 2 cm) bestätigt werden. Tabelle 10, Spalte Hauptergebnisse zeigt die konfounderadjustierten vergleichenden Ergebnisse.

Ein längeres Gesamtüberleben der Patienten, welche eine Keilresektion im Vergleich zur stereotaktischen Bestrahlung erhielten, konnte ebenfalls in den Studien von Grills 2010, Port 2014 und Yerokun 2017 gezeigt werden. Yerokun 2017 bestätigte diese Ergebnisse für die Subgruppe der älteren Patienten über 80 Jahren und Patienten mit mehreren Komorbiditäten. Zusammenfassende Analysen zum Vergleich aller Patienten mit parenchymsparender Operationen (Cao 2019, Matsuo 2014) und Strahlentherapie bestätigten diese Ergebnisse.

Eine große Kohortenstudie (Shirvani 2012) unterscheidet dabei zwischen dem kurzfristigen Überleben innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose und dem Langfristüberleben nach diesen 6 Monaten. Die Autoren zeigten für mit SABR behandelte Patienten innerhalb der ersten 6 Monaten ein deutlich geringeres Versterberisiko im Vergleich zu Patienten, welche mit Lobektomie (oder sublobularer Lobektomie behandelt wurden). Im Langfristüberleben hatten Patienten nach einer Lobektomie die beste Prognose und Patienten mit SABR die schlechteste. Unterschiede in der Prognose zwischen Patienten mit SABR und sublobulärer Resektion konnten weder in dieser Studie noch in Varlotto 2013 gezeigt werden. Innerhalb von 90 Tage nach Abschluss der Behandlung konnten auch Cabtree et al. 2013 keine Unterschiede in der Gesamtsterblichkeit zeigen. Dabei ist zu beachten, dass in der mit SBRT behandelten Gruppe kein Patient verstarb.

Krankheitsspezifisches Überleben

Fünf Studien (Grills 2010, Matsuo 2014, Paul 2016, Port 2014, Shirvani 2012) berichten konfounderadjustierten Ergebnisse und konnten keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsstrategien nachweisen.

Rekurrenzen

Zum Auftreten von Rekurrenzen liegen konfounderadjustierte Ergebnisse aus 4 Studien vor. Während Grills 2010 und Varlotto 2013 keinen Unterschied im Auftreten von Rekurrenzen nach stereotaktischer Strahlentherapie und parenchymsparender Operation nachweisen konnten, berichtet Matsuo 2014 mehr lokale und regionale Rekurrenzen nach SBRT und Port 2014 ein längeres rezurrenzzfreies Überleben und weniger Rekurrenzen nach Keilresektion.

Komplikationen

Nach der Operation berichten Cabtree 2013, Grills 2010, Port 2014 und Wu 2020 geringfügig höhere Komplikationsraten und schwerwiegende Nebenwirkungen nach Operation im Vergleich zur Strahlentherapie.

Tabelle 10: Evidenztabelle zum Vergleich einer Therapie mit stereotaktischer Strahlentherapie oder Segment- oder Keilriemenresektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium I/II

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Cao 2019 (12)</p> <p>Search in 2 databases until 01/2018</p>	<p>Systematic review</p> <p>Efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) or surgery on overall survival for patients with stage I NSCLC</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • comparative OS for patients with NSCLC • who underwent SBRT or surgical resection for NSCLC <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstracts, case reports, conference presentations, editorials, expert opinions, and publications not written in English <p>N=32 (2 RCTs, 24 propensity-matched cohort studies, balancing a number of covariables on patient characteristics, preoperative risk factors, and tumor characteristics) N=23 selected for quantitative analysis age (IQR): 71-78 vs. 68-78 yrs adenocarcinoma and SCC were the most common types Up to 70% of patients who underwent SBRT did</p>	<p>SBRT (varied in dosage and fractions among centers and within each institution, depending on the location, size, and type of the tumor) vs. surgery (subgroup with sublobular resection)</p>	<p><u>Primary:</u> overall survival <u>Secondary:</u> cancer-specific survival disease-free survival freedom from locoregional recurrence freedom from distant recurrence perioperative mortality and morbidity</p> <p>only results from confounder-adjusted analyses were extracted</p>	<p>Overall survival (N=6 with >n=3000 patients compared SBRT with sublobular resection without matching):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Better survival after sublobar resection vs. SBRT: OR: 1.54 (95% CI 1.36-1.75; p< 0.00001) with moderate heterogeneity between studies (I²=32 %), all studies stated better survival with surgery 	<p>2a- Abwertung aufgrund von sehr schwerwiegenden Studienlimitationen</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		not have a pretreatment pathologic diagnosis of NSCLC with differences between Europe and the US clinical staging: IA: 71-84 vs. 70-82 % IB: 16-29 vs. 18-34 %				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The current evidence suggests surgery is superior to stereotactic body radiation therapy in terms of mid- and long-term clinical outcomes; stereotactic body radiation therapy is associated with lower perioperative mortality. However, the improved outcomes after surgery may be due at least in part to an imbalance of baseline characteristics. Future studies should aim to provide histopathologic confirmation of malignancy and compare stereotactic body radiation therapy with minimally invasive anatomical resections."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zum Vergleich einer SBRT und einer Operation mit einer Suche bis Januar 2018. Einschluss von 32 Studien mit Studienteilnehmern mit NSCLC im Stadium I (davon 2 randomisierte Studien und 23 Studien mit Propensity-Score-Matching). 6 Studien berichteten Ergebnisse zum Vergleich einer des Gesamtüberlebens von Patienten, welche mit sublobulärer Resektion oder SBRT behandelt wurden. Es liegen keine Ergebnisse aus gematchten Analysen vor. Die systematische Übersichtsarbeit weist eine moderate Einschränkung der Qualität auf (fehlendes Protokoll, fehlende Informationen zum doppelten Screenen und Gründe zum Ausschluss potentiell relevanter Volltexte fehlen, keine Heterogenitätsbetrachtungen und Untersuchungen zum Publikationsbias). Aufgrund fehlender Informationen zur Adjustierung sollte von einem Selektionsbias ausgegangen werden (daher Abwertung aufgrund sehr schwerwiegender Studienlimitationen). Die Ergebnisse bestätigen ein besseres Überleben der Patienten nach sublobulärer Resektion (ohne weitere Differenzierung) im Vergleich zur SBRT bei moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, wobei alle Studien einen Vorteil für die resektierten Patienten zeigen. Insgesamt wird die Qualität der Evidenz wegen sehr schwerwiegender Studienlimitationen (Systematische Übersicht auf Grundlage von Kohortenstudien) auf 2a- abgewertet.</p>						
Crabtree 2013 (16) US RTOG 0236: opened in 2004 ACOSOG Z4032:	Pooled individual patient data analysis of 3 prospective clinical trials (RTOG0236, ACOSOG4032, ASOGZ4033)	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> High-risk and inoperable patient population with early-stage NSCLC <u>RTOG0236:</u> phase II, multicenter, North American trial on the efficacy of SBRT in inoperable stage I NSCLC patients (n=59) 	SBRT (n=55) (3 fractions of 20 Gy each within 8 to 14 days) vs. sublobar resection (n=211) vs.	Early mortality Adverse events propensity-matched analysis among patients with clinical stage 1A in RTOG 0236 and ACOSOG Z4032 using age,	Adverse events: no differences in: <ul style="list-style-type: none"> No treatment-related mortality 30-day overall mortality: 0/55 vs. 3/211 90-day overall mortality: 0/55 vs. 5/211 Grade $\geq 3/5$ after 30 days in 9.1/0 vs. 28.0 /1.4% of patients Grade $\geq 3/5$ after 90 days in 21.8/0 vs. 33.2/1.4 % of patients no difference in frequency of AEs ≥ 3 between matched cohorts with sublobular resection (n=202) and SBRT (n=32) at <ul style="list-style-type: none"> 30-days: OR 2.37 (95 %-CI 0.75-9.90; p=0.18) 	2b- Abwertung aufgrund von geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
closed 01/2010	Comparison of the selection criteria and short-term outcomes of SBRT, sublobar resection and radiofrequency ablation	with results for local control, treatment- related toxicity, disease- free survival, overall survival, and patterns of failure • <u>ACOSOG Z4032</u> : RCT on sublobar resection vs. sublobar resection plus brachytherapy in stage I NSCLC (n=222) who were considered too high risk for surgery with results on time to local recurrence, morbidity, overall and failure-free survival, regional or distant recurrence, quality of life, pulmonary function and Adverse events • <u>ACOSOG Z4033</u> : trial on the efficacy of RFA in high-risk patients with stage IA NSCLC on 2-yr survival, local, regional, and distant recurrence and procedure-related morbidity and mortality after radiofrequency ablation <u>Propensity-score analysis</u> SBRT vs. sublobular	radiofrequency ablation (n=51)* *not extracted	PS, FEV1, and DLCO.	<ul style="list-style-type: none"> • 90-day: OR 1.92 (95% 0.71-6.08; p=0.25) • patients were divided into 5 strata with different risks of AEs for patients with sublobular resection: • stratum 1 (n=42, median age: 70 yrs, DLCO: 30%, FEV1: was 39 %): <ul style="list-style-type: none"> ○ 90-day grade ≥ 3 AE: 48 % ○ 90-day mortality: 2.4 • strata 5 (n=34, median age: 73 yrs, DLCO: 69 %, FEV1: 56 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ 90-day grade ≥ 3 AE: 24% ○ no mortality at 90 days 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		resection for patients with clinical T1-tumors from RTOG 0236 (n=32) and ACOSOG Z4032 (n=202) with available pulmonary function test				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Among appropriately matched patients, no difference was seen in early morbidity between sublobar resection and stereotactic body radiotherapy. These results underscore the need for a randomized trial to delineate the relative survival benefit of each modality and to help stratify patients considered high risk."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Gemeinsame Auswertung der individuellen Patientendaten von drei prospektiv geplanten bis dahin unveröffentlichten multizentrischen Kohortenstudien (wobei eine einarmige und eine randomisierte Studie dem Thema entsprachen) auf Basis von in den Jahren 2004-2010 in den USA behandelten nicht-operablen NSCLC-Patienten im klinischen Stadium IA. Es wurden innerhalb von 90 Tagen auftretende Ergebnisse zu Morbidität und Mortalität von 32 mit SBRT behandelte Patienten mit 202 mit einer sublobularen Operation behandelten Patienten verglichen, nachdem die Patienten nach Alter, Performance Status und Lungenfunktionsparametern (FEV1, DLCO) gematcht wurden. Nach der Operation wurden innerhalb von 30 und 90 Tagen nach Studienbeginn etwas mehr Nebenwirkungen (CTC-AE, Version 3.0 \geq 3) beobachtet. Da die Patienten in verschiedene Studien eingeschlossen wurden, kann auch hier ein Selektionsbias aufgrund nicht erfasster Konfounder nicht sicher ausgeschlossen werden. Zusätzlich ist die geringe Größe der mit SBRT behandelten Gruppe und die geringe Anzahl der Ereignisse zu beachten (daher Abwertung aufgrund geringer Präzision).</p>						
Grills 2010 (17) USA Treated 02/2003- 8/2008	Single-center retrospective study with confounder-adjustment Comparison of outcomes between SBRT and wedge resection for stage I NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stage I NSCLC (T1-2N0M0) • Patients who underwent SBRT were treated on a prospective phase II trial from 11/2005 • Wedge resection cases were consecutively selected since 2003 • primary tumors with or without a pathologically microscopic satellite lesion and without 	Image-guided SBRT (n=58) was volumetrically prescribed as 48 (T1) or 60 (T2) Gy in 4-5 fractions vs. wedge resection (n=69) with curative intent and a goal of negative oncologic	Survival Recurrences (local, regional, distant) Complications (NCT CTC, Version 3) Median potential follow-up is 2.5 years	Overall survival at 30 months: <ul style="list-style-type: none"> • higher with wedge: 72 vs. 87 % (p=0.01), without pathological T4: 70 vs. 85 % (p=0.02); OR 3.32 (95 %CI 1.61-6.86) Cause-specific survival at 30 months: No differences shown: 93 vs. 94 % Recurrences <u>No differences stated</u> after 30-months for <ul style="list-style-type: none"> • regional recurrence: 4 vs. 18 %, without pathological T4: 0 vs. 18 % (p=0.07) • distant metastasis: 19 vs. 21 % • freedom from any failure: 77 vs. 65 % a trend toward reduced local recurrences with SBRT: 4 vs. 20 %, without pathological T4: 5 vs. 24 % (p=0.05) <ul style="list-style-type: none"> • locoregional: 9 vs. 27 %, without pathological T4: 5 vs. 29 % (p=0.03) 	3b Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>nodal or distant metastasis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ineligible for anatomic lobectomy (95 % were medically inoperable, 1 refused surgery). <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with completion lobectomy (thoracic surgeon discretion)</p> <p>n=124 mean age: 78 vs. 74 yrs females: 60 % smoker: 98 % Adenocarcinoma/SCC/ Adenosquamous cell carcinoma: 62 vs.65/33 vs. 25/0 vs. 10 % T1N0: 71 vs. 81 % T2N0: 29 vs. 19 % Mean FEV1: 1.31 vs. 1.39 L diffusing capacity of lung for carbon monoxide were: 10.14 vs. 12.0 mL/min/mmHg Mean CCI: 4 vs. 3</p>	margins (52 % with VATS)		<p>Confounder-adjusted analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> After <u>SBRT</u>: only histology and presence of a synchronous primary tumor predicted DM after SBRT. After <u>wedge resection</u>: visceral pleural invasion and stage (IB) predicted DM Median time to LR: 10.5 vs. 25 months median time to RR or DM: 9 vs. 25 months <p>Complications:</p> <p><u>SBRT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ grade 2 radiation pneumonitis: 11% (9% grade 2, 2%grade 3), no grade 4 or 5 events. temporarily required corticosteroids: 11 % Rib fractures: 11 % (7% symptomatic needing pain medication) grade 1 skin toxicities: 38% Acute or chronic treatment-related myositis: 4% to 10% and related to chest wall proximity No treatment-related deaths <p><u>Wedge resection:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> median length of hospital stay: 5 days (range, 0 to 29 days) Readmission ≤ 30 days postoperatively: 10 % chest tube at discharge: 3 % postoperative pneumonia, empyema, and chylothorax: 3%, 2%, and 2 % postoperative wound infections / arrhythmias: 3% 6 % 30-day mortality: 0 %. 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, both lung SBRT and wedge resection are reasonable options for patients with stage I NSCLC who are ineligible for lobectomy. SBRT reduced LR, RR, and LRR. As would be expected for a nonrandomized population of patients selected for surgery versus RT (medically inoperable) at physician discretion, OS was higher after surgery, but CSS was identical. Patients who underwent SBRT had fewer serious treatment-related complications and rarely required hospitalization.</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie auf Basis von prospektiv gesammelten einer Phase II-Studie zur Behandlung von 55 NSCLC-Patienten im klinischen Stadium IA mit SBRT sowie einem Register aller 69 mit Keilresektion ab 02/2003 operierten Patienten (aufgrund der geringen Fallzahl und monozentrischen Durchführung Abwertung aufgrund geringer Präzision). Eine Konfounder-Adjustierung erfolgte allein zur Ermittlung prognostischer Faktoren für das Überleben in beiden Behandlungsgruppen ohne Vergleich der Behandlungsgruppen (daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen). Es konnte ein Vorteil im Überleben nach 2 Jahren nach Keilresektion (ohne Konfounderadjustierung) nachgewiesen werden. SBRT reduzierte das Auftreten von Rezurrenzen (trotz der deutlich höheren Anzahl untersuchter Lymphknoten), während die mediane Zeit bis zum Auftreten der Rezurrenzen bei den mit SBRT behandelten Patienten kürzer war. Behandlungsspezifische Komplikationen nach der Behandlung werden beschrieben, wobei keine durch die Behandlung bedingten Todesfälle auftraten. Patienten, welche mit SBRT behandelt wurden, waren älter, wiesen mehr Komorbiditäten auf, so dass von einem Selektionsbias auszugehen ist Das Staging basiert in der SBRT-Gruppe auf klinischen (via Mediastinoskopie) und in der operierten Gruppe auf pathologischen Kriterien. Die Studie wurde in die systematische Übersichtsarbeit von Cao 2019 eingeschlossen und hier zusätzlich extrahiert, da Ergebnisse zu mit Keilresektion operierter Patienten vorliegen.</p>						
Matsuo 2014 (18) Japan 01/2003- 12/2009	Monozentrische propensity-adjusted retrospective cohort study Efficacy of SBRT vs. sublobular resection on survival of patients with stage I NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Consecutive patients who underwent SBRT or sublobular resection because of medical comorbidities for clinical stage I NSCLC Clinical stage was determined with CT and 18-FDG-PET or CT alone <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> tumour diameter >50 mm or those without histological confirmation of NSCLC 	SBRT (n=115) 48 Gy in 4 fractions to the isocentre for a peripheral tumour and 60 Gy in 8 fractions for a centrally located tumour since 06/2006, the dose was increased to 56 Gy in 4 fractions for a peripheral tumour with a diameter > 30 mm.	Overall survival Recurrences: <u>Local:</u> primary tumour recurrence and recurrence in the involved lobe <u>Regional:</u> ipsilateral nodal recurrence in hilum or mediastinum, or as recurrence in the ipsilateral lung Distant: other recurrence	Overall survival: no differences shown, slightly better with resection <ul style="list-style-type: none"> No treatment related deaths 5-yr OS: 40.4 % (95 %CI 26.6-53.7) vs. 55.6% (95%CI 40.2–68.5) Median OS: 3.8 vs. 5.3 yrs Cause-specific death: similar between groups: 35.3% (95%CI 22.4–48.5) vs. 30.3% (95%CI, 17.8–43.7%) Recurrences: <ul style="list-style-type: none"> Local: slightly higher with SBRT after 5 yrs: 28.3 vs. 14.1% (p=0.059) Regional: 14.3 vs. 9.2% (p=0.241) Distant: 35.9 vs. 36.1% (p=0.674) 	3b Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		n=180, 2x53 patients were matched with median age: 76 years PS 0–1 median tumour size: ≈20 mm median FEV1 ≈1.8 L median CCI = 1	vs. Sublobular resection (n=65) via VATS, surgery as wedge resection (n=39) or segmentectomy (n=26) at discretion of the surgeon with generous margins median follow-up periods: 6.7 vs. 5.3 yrs	Propensity-score matching according to age, gender, PS, tumour diameter, FEV1 and CCI		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In conclusion, SBRT achieved comparable cause-specific survival to sublobular resection in the PSM cohort. SBRT can be an alternative treatment option to sublobular resection in high-risk patients who cannot tolerate lobectomy because of medical comorbidities.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie auf Basis von konsekutiv in den Jahren 2003-2009 monozentrisch in Japan behandelte NSCLC-Patienten im klinischen Stadium I. Es wurden 115 Patienten mit SBRT und 35 mit einer sublobularen Operation behandelt (davon 39 mit Keilresektion und 26 mit Segmentektomie) und im Median über 5 Jahre beobachtet. Insgesamt konnten 2x53 Patienten nach Alter, Geschlecht, Performance Status, Tumordurchmesser, FEV1 und Komorbiditätsscore gematcht werden (aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl und monozentrischen Durchführung Abwertung wegen geringer Präzision). Nach SBRT wurden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren etwas mehr lokale Rezidive und Todesfälle beobachtet. Auch in dieser Studie kann ein Selektionsbias aufgrund nicht erfasster Konfounder nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Autoren beschreiben eine vollständige histologische Bestätigung des NSCLC bei allen mit SBRT, aber nicht bei allen operierten Patienten (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
Paul 2016 (19)	Retrospective cohort study with propensity	<u>Inclusion criteria:</u> patients (≥ 66 yrs) who underwent SABR or lung resection (open or VATS)	<u>Primary analysis:</u> SABR (n=275, 39.9%)	Overall survival Cancer specific survival	Overall survival: Patients with <u>tumor sized ≤2 cm</u> (primary analysis): <ul style="list-style-type: none"> • 144 (52.4%) vs. 138 (33.3%) died during follow-up • 3-yr OS: 52.2 vs. 68.4 % 	2b- Abwertung aufgrund von

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
US, SEER database 10/2007.06 /2012, follow-up until 21/2013	matched comparative analysis Comparison of cancer specific survival after sublobar resection vs. SABR for tumors ≤ 2 cm and sublobar resection or lobectomy vs. SABR for tumors ≤5 cm	sublobar resection or lobectomy) treatment during 10/ 2007 to 06/2012 from one month before to six months after diagnosis of a first primary NSCLC (ICD- 9-CM) stage I (T1 or T2, N0, M0) cancer, with tumor size ≤5 cm. definitive surgery bases on the most extensive procedure <u>Exclusion criteria:</u> Patients with multiple cancers or a second diagnosis of lung cancer patients without pathological confirmation patients who received CT before SABR or lung resection n=690 (primary analysis) Mean age: 76 yrs Women: 63 % Whites: 90 % Patients undergoing SABR were older (77.6 v 75.6 yrs), had a higher prevalence of chronic pulmonary disease (88.7	vs. thoracoscopic sublobar lung resection (n=415, 60.1%) (363 (87.5 %) with wedge or 52 (12.5 %) with segmental resections) for a tumor sized ≤2 cm <u>Secondary analysis:</u> SABR (n=714) vs. thoracoscopic resection* (n=2253) (562 (24.9%) with wedge resection, 92 (4.1%) with segmental resection, and 1599 (71.0%) lobectomy) for tumors sized ≤5 cm mean follow-up: 3 (0 to 6.25) yrs	propensity score for receiving SABR based on potential confounding variables (age, sex, race, marital status, income, residence location, tumor histology, size and stage, and comorbidities reported by Elixhauser et al., pre-procedural diagnostic test (mediastinoscopy or PET scan))	<ul style="list-style-type: none"> Propensity-matched cohort stated longer survival with <ul style="list-style-type: none"> sublobular resection (n=233) (HR 1.80; 95 %CI 1.33-2.43; p<0.001) wedge resection (n=185) (HR 1.71; 95 % CI 1.24-2.35; p=0.001) Segmental resection (n=48) (HR 2.09; 95 %CI 1.12-3.89; p=0.02) Cancer specific survival: <ul style="list-style-type: none"> Patients with <u>tumor sized ≤2 cm</u> (primary analysis): 37 (13.5%) vs. 44 (10.6%) died from lung cancer 3-yr CSS: 82.6 vs. 86.4 % Propensity-matched cohort stated no difference between <ul style="list-style-type: none"> Sublobular resection (n=233) and SABR (HR 1.32; 95 %CI 0.77-2.26; p=0.32) Wedge resection (n=185) and SABR (HR 1.44; 95 %CI 0.79-2,62; p=0.23) Segmental resection (n=48) vs. SABR (HR 1.43; 95 %CI 0.53-3.84; p=0.48) 	Studien- limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		vs. 80.2 %) and congestive HF (28.4 vs. 22.7 %), more T1 (94.9 vs. 83.9 %), more SCC (41.1 vs. 26.3 %) and adenocarcinoma (52.4 vs. 47.5 %), but less other histology (6.6 vs. 26.3 %), more undetermined tumor grade (52 vs. 7.2 %), higher tumour size: 0-10 /11-20 mm: 8.7/91.3 % vs. 24.8/75.2 %	*not extracted			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our propensity matched analysis suggests that patients undergoing thoracoscopic surgical resection, particularly for larger tumors, might have improved cancer specific survival compared with patients undergoing SABR. Despite strategies used in study design and propensity matching analysis, there are inherent limitations to this observational analysis related to confounding, similar to most studies in healthcare that compare non-surgical technologies with surgery. As the adoption of SABR for the treatment of early stage operable lung cancer would be an important paradigm shift in lung cancer care, it warrants further thorough evaluation before widespread adoption in practice."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Daten SEER-Datenbank von älteren NSCLC -Patienten im klinischen Stadium 1, von denen in den Jahren 2007 bis 2012 415 Patienten mit sublobularer Resektion und 275 Patienten mit SABR behandelt wurden. Es wurden SABR-Patienten und vergleichbare Patienten mit sublobularer Resektion (Keilresektion oder Segmentresektion) gematcht (Propensity-Score-Matching). Die Vergleichbarkeit konnte für die im Register gespeicherten demografischen Informationen des Patienten (Alter, Geschlecht, Race, Beziehungsstatus, Wohnort), das Auftreten von Komorbiditäten, Tumoreigenschaften (Histologietyp, Tumorgroße und pathologisches Stadium) und vorhergehende diagnostische Tests hergestellt werden. Für Patienten mit einer Tumorgroße unter 2 cm konnte ein längeres Gesamtüberleben gezeigt werden, wobei Patienten mit Segmentresektion die beste Prognose haben. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Score von Elixhauser et al. berücksichtigt. Ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Herz-Lungenfunktion, Stärke der Komorbiditäten, funktioneller Status, Präferenzen des Patienten), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Die Autoren beschreiben eine Unterschätzung des Stadiums bei SABR und häufig fehlende Informationen zum Staging der Lymphknoten bei operierten Patienten.</p>						
Port 2014 (20) 2001-2012	Retrospective analysis of a single-center cohort study with	<u>Inclusion criteria:</u> patients who underwent wedge resection, wedge with brachytherapy or	SBRT (n=23) •referral despite adequate cardiopulmon	Recurrence local (recurrent tumor at the primary site, staple	Overall survival: • 3-yrs-OS: 75 % (95 %CI 56.2-94.2 %) vs. 87 % (95 %CI 77.5-96.3 %,	3b Abwertung aufgrund von Studien- limitationen und

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
US: Prospective databases: thoracic surgical and a radiation oncology lung cancer database	propensity- score matching and confounder adjustment Efficacy of SBRT vs. wedge resection on survival in stage IA NSCLC	SBRT for clinical stage IA NSCLC <u>Exclusion criteria:</u> patients with pure ground glass opacities n=164 patients, 99 were matched by age, sex and histology PET in 83 vs. 93 % Patients with SBRT were older: 76 (70-79) vs. 72 (66-77) yrs males: 52 vs. 34 % tumor size: 1.65±0.62 cm pTNM (for wedge: TNxM/IA/IB/II/III): 3/74/13/5/4 % histology: Adeno/SCC(other: 82/15/3 %	ary function because the combination of prior lobar resection(s) and a new central lesion would have mandated a completion pneumonecto my or •adequate cardiopulmon ary reserve for a limited resection; but centrality of their lesions •median dose to the tumor: 48 Gy (30-60 Gy) over 4(3- 5) fractions •Patients were monitored after treatment by CT or PET-CT every 6 months vs.	line, or involved lobe) regional (in the ipsilateral uninvolved lobe or ipsilateral hilar and mediastinal nodes) Distant (any disease in contralateral nodes or distant sites) Perioperative data (extent of resection, 30-day operative mortality, complications according to NCI- CTC) Follow-up by routine CT scan of the chest every 6 months, if clinically warranted with PET until 11/2013	<ul style="list-style-type: none"> mortality higher with SBRT only: OR 3.46 (95 %CI 1.13-10.59) (adjusted for age, sex, histology and comorbidity) Recurrence free survival: 3-yrs RFS: higher after wedge resection: 72% (95% CI 51.9 to 91.1 vs. 88% (95% CI 78.3 to 96.7) Disease-free survival: No differences of 3-yrs DFS shown: 59% (95% CI 37.5 to 79.5) vs. 77% (95% CI 65.6 to 88.8) (p=0.066) Recurrences: <ul style="list-style-type: none"> Any: more frequent after SBRT: 7 (30.4 %) vs. 7 (9.2 %) (p=0.016) Distant recurrence: 4 (17 %) vs. 4 (5 %) Median time to recurrence : 14 (5-31) vs. 16 (8-32) months Complications: no mortality during SBRT or within 30 days after surgery <u>After SBRT:</u> <ul style="list-style-type: none"> Fatigue (grade I, 60.5 %) Chest pain (grade II, n=4) Pneumonia (n=1) <u>after surgery:</u> 7 (9 %) patients: <ul style="list-style-type: none"> prolonged air leak (grade I, n=3) pneumonia (grade II, n=1) arterial fibrillation (grade I-II, n=2) pulmonary embolus (grade IV, n=1) median length of stay: 5 (3-6) days R	geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
			<p>wedge resection (n=76) in patients with peripherally located tumor with</p> <ul style="list-style-type: none"> •adequate pulmonary function, but with a history of prior lobar resection •borderline cardiopulmonary reserve precluding lobar resection •intraoperative brachytherapy determined by the surgeon's assessment •curative intent with a margin equal to the diameter of the tumor or ≥ 1 cm margin 			

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer treated by SBRT appear to have higher overall disease recurrence than those treated by wedge resection. However, there was no significant difference in disease-free survival. A randomized trial is needed to define the role of SBRT in the potentially operable patient."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie auf Basis von prospektiv gesammelten Daten der Jahre 2001 bis 2012 zur Behandlung von NSCLC-Patienten im klinischen Stadium IA mit SBRT sowie einer historischen Kontrollgruppe aus einem Register aller operierter Patienten. Insgesamt konnten 99 Patienten nach Alter, Geschlecht und Histologie gematcht werden, von denen 23 mit SBRT und 76 mit Keilresektion in den Jahren 2001 bis 2012 in einer Klinik in den USA behandelt wurden (aufgrund der geringen Fallzahl und monozentrischen Durchführung Abwertung aufgrund geringer Präzision). Auch nach dem Matching war die mit SBRT-behandelte Gruppe um mediane 4 Jahre älter. Nebenwirkungen ab dem Grad II traten in der SBRT-Gruppe bei 5 (21 %) und in der Operationsgruppe bei 3 (4 %) der Patienten auf. Nach SBRT wurden mehr Rezurrenzen beobachtet und es verstarben mehr mit SBRT behandelte Patienten. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben erfolgte eine zusätzliche Adjustierung für Alter, Geschlecht, Histologie und das Auftreten von Komorbiditäten. Ein Selektionsbias aufgrund der Lage des Tumors (mehr zentrale Läsionen mit SBRT), des vorhandenen Altersunterschiedes und weiterer nicht erfasster Konfounder kann nicht ausgeschlossen werden und bei nicht-operierten Patienten ist eine Unterschätzung des Stadiums möglich, da hier sowohl Informationen zum pathologischen TNM-Staging als auch dem Grad der Differenzierung fehlen (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
Shirvani 2012 (21) US, SEER-Database 2001-2007	Retrospective cohort study with propensity-score matching Comparison of survival outcomes of lobectomy, sublobar resection, conventional radiation, SABR and observation on Survival	<u>Inclusion criteria:</u> patients (≥ 66 yrs) without prior malignancy with stage I/II NSCLC and reported in the SEER-Medicare cohort <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients with inadequate Medicare records any second cancer diagnosed within 120 days of the index lung cancer tumors > 5 cm, distant metastases or nodal disease at presentation absence of pathologic confirmation, and the 	lobectomy (59%) vs. sublobar resection (n=1277, 11.7%) vs. conventional radiation (14.8%) vs. observation (12.6%) vs. SABR (1.1%, n=124) median follow up: 3.2 years,	Overall survival Lung-cancer specific survival adjusted for pre-specified, clinically relevant patient, tumor, and treatment characteristics exploratory analysis wherein propensity-score matching to compare SABR patients with matched controls (matched for race, gender, education	Overall survival: <u>Unadjusted Analyses:</u> <ul style="list-style-type: none"> 30-day mortality: lowest for SBRT (0%) vs. conventional radiation (0.6%) vs. sublobar resection (1.2%) vs. lobectomy (1.3%) vs. observation (8.6%) At 90-days: 0.8% vs. 4.1% vs. 4.1% vs. 5.6% vs. 20.7% At 6 months: 4% vs. 6.5% vs. 7.8% vs. 13.8% vs. 32.8%, At 2 years: lowest mortality for lobectomy (18.3%) vs. sublobar resection (25.1%) vs. SABR (41.1%) vs. conventional radiation (56.7%) vs. observation (73.4%) <u>Multivariate analyses:</u> Within the initial 6 months: <ul style="list-style-type: none"> better OS (vs. lobectomy) with best short-term OS with SABR: HR 0.48 (95 %CI 0.38-0.63) Sublobular resection: HR 0.95 (95 %CI 0.86 -1.05) 	2b- Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		use of non-standard therapies (CT, radiofrequency ablation, pneumonectomy, multimodality therapy) n=10 923 median age: 75 yrs females: 54.1 % moderate-to severe comorbidity: 29 %		level, median income, comorbidity score, histology, tumor grade, tumor size, and receipt of lymph node sampling)	After the initial 6 months: <ul style="list-style-type: none"> • Best results with lobectomy, • worse OS (vs. lobectomy) with • sublobular resection: HR 1.40 (95 %CI 1.28-1.54) • SABR: HR 1.56 (95 %CI 1.21-2.00) <u>Propensity-Matched Analyses:</u> no difference between SABR and sublobular resection shown: HR 1.22 (95 %CI 0.79-1.89) Lung-cancer specific survival (LCSS): <u>Multivariate analyses:</u> Within the initial 6 months: <ul style="list-style-type: none"> • best LCSS (vs. lobectomy) with • SABR: HR 0.59 (95 %CI 0.36-0.96) • Sublobular resection: HR 1.07 (95 %CI 0.91 -1.25) After the initial 6 months: <ul style="list-style-type: none"> • worse LCSS (vs. lobectomy) with • Sublobular resection: HR 1.55 (95 %CI 1.33-1.82) • SABR: HR 1.81 (95 %CI 1.11-2.95) <u>Propensity-Matched Analyses:</u> no difference between SABR and sublobular resection shown: HR 0.47 (95 %CI 0.19-1.15)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, our analysis of patients with early-stage NSCLC lung cancer in the contemporary period supports lobectomy as the optimal treatment strategy for fit older adults. Our findings also raise intriguing questions regarding the comparative effectiveness of SABR in certain patient subsets. Surgical intervention comes at the price of perioperative mortality and SABR may offer an alluring compromise, namely a lower risk of early periprocedural mortality with promising long-term survival outcomes."

Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Daten der US-amerikanischen SEE-Datenbank aus den Jahren 2001-2007 Zum Vergleich von 5 Behandlungsoptionen für NSCLC-Patienten im klinischen Stadium I und II. Es wurden 124 Patienten mit stereotaktischer Strahlentherapie und 1277 mit einer sublobularen Operation behandelt (ohne weitere Differenzierung) und im Median über 3,2 Jahre beobachtet. Es liegen Ergebnisse aus Konfounderadjustierten und propensity-gematchten Analysen vor, wobei die gematchten Analysen einen direkten Vergleich der mit stereotaktischer Strahlentherapie und Teilresektion behandelten Patienten ermöglichen. Insgesamt konnten 2x112 Patienten nach Race, Geschlecht, Bildung, Einkommen, Komorbiditätsscore, Tumoreigenschaften (Histologie, Tumorgrad, Größe) und vorhandener Lymphknotenbeprobung gematcht werden. Nach stereotaktischer Strahlentherapie wurde im Vergleich zur Teilresektion ein geringfügig (nicht-signifikant)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
schlechteres Gesamtüberleben und besseres lungenkrebspezifisches Überleben beobachtet. beobachtet. Auch in dieser Studie kann ein Selektionsbias aufgrund nicht erfasster Konfounder (Lungenfunktionsstatus und Gesamtzustand) nicht ausgeschlossen werden, da davon ausgegangen werden kann, dass Patienten mit besserer Lungenfunktion in der Regel operiert werden (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).						
Varlotta 2013 (22) US, databases from 5 institutions 1999-2008	Multicenter retrospective study with propensity- score matching Effectiveness of SBRT vs. lobectomy and sublobular resection in stage I NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> •lung cancer patients from 4 institutions who underwent <u>surgical resection 1999-2008</u> •negative preoperative staging with PET-CT (no ct/pet performed in 87), negative lymph nodes at surgery, T1-T2 tumors and pathologically-confirmed squamous cell, adenocarcinoma, or NSCLC NOS histology •did not received adjuvant or neoadjuvant CT or RT •patients from 1 institution who underwent <u>SBRT/SABR 2000-2008</u> received a prescription of a tumor dose $\geq 100 \text{ Gy}_{10/10}$ and had biopsy-proven NSCLC, but did not undergo lymphadenectomy or lymph node staging, 	Lobectomy* (n=132) vs. wedge- resection (n=48) vs. SBRT/SABR (n=137) Median follow-up: 25.8 (18.8 for SBRT vs. 30.0 months for surgery) months (time from surgery or last SBRT) *not extracted	survival total recurrence control: absence of any recurrence (local, regional, or disseminated) local and loco-regional control: absence of any recurrence in the ipsilateral lung, and the ipsilateral lung, bronchial stump/suture line, and N1-N3 nodal areas propensity matching for pathology, age, tumor size and sex (all outcomes) CCI or aspirin use (only OS) Counfounder-adjustment for probability of treatment with SBRT/SABR,	Overall survival matched-pair comparison: better with SBRT (p=0.003) 2-yr OS: 50.8 vs. 94.1 % 3-yr OS: 42.3 vs. 86.3 % 5-yr OS: 31.7 vs. 86.3 % <ul style="list-style-type: none"> •Multivariate analysis without propensity score (PS) correction correlated better OS with surgery, lower Charlson comorbidity score, and adenocarcinoma histology •After adjustment for selection bias with propensity scores, OS correlated only with CCI (and the PS used for adjustment) Total recurrence control: matched-pair comparison: no difference shown (p=0.468) 2-yr OS: 95.2 vs. 94.1 % 3-yr OS: 78.0 vs. 86.3 % 5-yr OS: 78.0 vs. 86.3 % <ul style="list-style-type: none"> •Without the propensity score, we associated improved TRC with surgery (vs. SBRT/SABR) and no other variables •After adjustment for selection bias with propensity scores, tumor grade correlated with TRC (p=0.026), but not SBRT/SABR (p=0.636). Locoregional control: matched-pair comparison: no difference shown (p=0.059) 2-yr OS: 83.6 vs. 100 % 3-yr OS: 77.1 vs. 92.9 % 5-yr OS: 77.1 vs. 92.9 %	3b Abwertung aufgrund von Studien- limitationen und geringer Präzision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		mean dose: 60 Gy in 3 fractions (range: 48-60 Gy in 3 -5 fractions n=317 SBRT/SABR patients were older (73.3 vs. 68.3 yrs), had higher mean tumor diameter (3.0 vs. 2.6 cm), CCI (4.2 vs. 3.0) und proportion of NOS NSCLC (43 vs. 8 %) vs. surgery patients. males: 48 vs. 55 % DLCO<40/50 %: 39/60 % vs. 13/32 %		propensity-score matching for age, aspirin use, Charlson comorbidity score, diabetes, NSAID use, non-small cell pathology, percentage predicted FEV1, and hypertension	Dissiminated: matched-pair comparison: no difference shown (p=0.819) 2-yr OS: 92.0 vs. 95.2 % 3-yr OS: 92.0 vs. 84.0 % 5-yr OS: 92.0 vs. 84.0 %	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Patients with stage I NSCLC treated with SBRT/SABR had similar TRC and LRC as patients treated with surgery but worse OS, on a matched-pair analysis. However, after adjustment for treatment selection, overall survival was no longer significantly worse for patients treated by SBRT/SABR. Our results suggest that randomized trials are needed to eliminate selection bias in treatment assignment in order to accurately compare outcomes between these approaches. We greatly encourage the completion of the ongoing prospective, randomized trials comparing SBRT/SABR to surgery."

Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von NSCLC-Patienten im klinischen Stadium 1 und einer Behandlung mit SBRT aus einer Klinik mit langer Nachbeobachtungszeit (mediane 18,8 Monate) oder Keilresektion aus 4 Kliniken in den Jahren 1999-2008, wobei 137 Patienten mit SBRT und 48 Patienten mit Keilresektion behandelt wurden. Es werden Ergebnisse für gematchte Paare (Matching für Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Pathologie, Komorbiditäten und Aspirineinnahme) berichtet, welche ein besseres Überleben für Patienten mit Keilresektion zeigen. Nach einer Propensity-Score-Matching für die Variablen, welche in dieser Studie als prädiktiv für die Wahl der Therapie waren, konnte kein Unterschied im Überleben oder Auftreten der Rezidiven in Abhängigkeit von der Therapie nachgewiesen werden. Zu beachten ist die kleine Studiengröße (daher Abwertung aufgrund geringer Präzision), die explorative Bestimmung der Variablen für die Bestimmung des Propensity -Scores und die häufig ungenauere Bestimmung von prognostisch relevanten Informationen (Tumorgrad, Lymphknoteninvasion, Histologie) in der mit SBRT/SABR behandelten Patientengruppe. Ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Lungenfunktion, Rauchen, funktioneller Status oder Ausmaß des Lymphknotenbefalls), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Die Studie wurde in die systematische Übersichtsarbeit von Cao 2019 eingeschlossen und hier zusätzlich extrahiert, da Angaben zu mit Keilresektion operierten Patienten vorliegen.

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Wu 2020 (23) US, National Cancer database, 2004-2014	Retrospective cohort study with propensity- score matching Efficacy of sublobular resection, SBRT or ablation for stage I NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> patients treated with sublobular resection, ablation or SBRT for primary clinical stage I NSCLC (8th American Joint Committee on Cancer stage edition. Patients with American Joint Committee on Cancer) T1 through T2a tumors, lymph node-negative (N0), non-metastatic (M0), primary NSCLC <u>Exclusion criteria:</u> Patients who received CT, immune therapy, or hormone therapy n=53 973 patients treated with SBRT (vs. SLR) were older (74±9 vs. 70±10 yrs), had more frequently SCC (34 vs. 25 %, a Charlson–Deyo score of 0 (58 vs. 46 %) and were diagnosed after 2009 (80 vs. 63 %) from non-metropolitan regions, and treated in facility located in central US (54 vs. 37 %) males: 43 %	SBRT (n=22 134) vs. ablation* (n=1388) vs. Sublobular resection (SLR)(n=30 451) *not extracted	Primary: overall survival With propensity- score matching based on age, sex, race, year of diagnosis, facility type, facility location, insurance status, income, education level, residence, Charlson–Deyo score, tumor size, histology, and pathologic grade	Complications: 30-day post-treatment unplanned hospital readmission rate among patients was greater with SLR vs. SBRT (4.0% vs 0.4% (p< 0.001) Overall survival After propensity-score matching for 2x9967 patients: <ul style="list-style-type: none"> • Shorter OS with SBRT vs. SLR: • Median OS: 40.5 vs 60.4 months; HR: 1.559 (95% CI 1.497-1.623; p < .001) • Longer OS with <u>wedge resection</u> (median OS: 58 months) vs. SBRT (HR, 0.668; 95% CI 0.640-0.697; p < .001) • Longer OS with <u>segmental resection</u> (median OS: 71.4 months) vs. SBRT (HR 0.529; 95% CI 0.488-0.573; p <.001) Subgroup with tumor size ≤ 2 cm (SBRT: n=5647, SLR: n=5699): <ul style="list-style-type: none"> • Higher mortality with SBRT vs. SLR: median 45.0 vs. 67.5 months; HR 1.626 (95% CI 1.538-1.720; p <.001) • Longer OS with <u>wedge resection</u> (median OS: 64.3 months) vs. SBRT (HR 0.640; 95% CI 0.604-0.679; p < .001) • Longer OS with <u>segmental resection</u> (median OS: 77.5 months) vs. SBRT (HR 0.482; 95% CI, 0.426-0.546; p <.001) 	2b- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		whites: 90 % well and moderately /poorly differentiated: 24.8/19.5 vs. 63.1/27.1 %				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Preliminary results suggest that sublobular resection may be associated with increased survival in patients with stage I NSCLC compared with SBRT or ablation. Despite propensity score-matched and relative survival analyses used in this study, unrecorded variables such as cardiopulmonary function probably play an important role in treatment selection and may affect survival. Future prospective, randomized, controlled clinical trials comparing these treatments are needed to confirm these results."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Daten der National Cancer Database von 53 973 NSCLC -Patienten im klinischen Stadium 1, von denen in den Jahren 2004 bis 2014 30 451 mit sublobularer Resektion und 22134 mit SBRT behandelt wurden. Es konnten 9967 SBRT-Patienten und vergleichbare 9967 Patienten mit sublobularer Resektion gematcht wurden (Propensity-Score-Matching). Die Vergleichbarkeit konnte für die im Register gespeicherten demografischen Informationen des Patienten (Alter, Geschlecht, Race, Versicherung, Bildung, Einkommen), den Diagnosezeitraum, der Deyo-Komorbiditätsscore, Versorgungsstufe, die Lage des Krankenhauses und Tumoreigenschaften (Histologietyp, Tumorgröße und pathologisches Stadium) hergestellt werden. Innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der Behandlungen war bei operierten Patienten häufiger ein ungeplanter Krankenhausaufenthalt notwendig. Dafür überlebten Patienten nach sublobularer Operation länger. Dies trifft sowohl auch Patienten mit Keilresektion als auch Segmentresektion zu, wobei Patienten mit Segmentresektion die beste Prognose haben. Dieser Überlebensvorteil konnte für Patienten mit kleinen Tumoren (≤ 2 cm) bestätigt werden. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt. Ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Herz-Lungenfunktion, Stärke der Komorbiditäten, funktioneller Status oder Ausmaß des Lymphknotenbefalls, detaillierte Histologie), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Patienten, welche weitere onkologische Behandlungen erhielten (Chemo-, Immun- oder Hormontherapie) und Patienten mit fehlenden Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>						
Yerokun 2017 (24) US, National Cancer database 2008-2011	Retrospective study with propensity-score matching Efficacy of SBRT and wedge resection for stage I NSCLC	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with clinical-stage IA NSCLC according to ICDO, 3rd Edition (tumor histology codes C34.0-C34.3 and C34.8-C34.9) • patients who underwent wedge resection or SBRT between 2008 and 2011 • patients with tumors ≤ 2 cm 	SBRT (n=1778, 28.2 %) vs. wedge resection (n=4517, 71.8 %)	Primary: overall survival With propensity-score matching for age, sex, race, insurance status, Charlson-Deyo comorbidity score, facility type, histology type, tumor location, tumor size, and	Treatment: <u>wedge resection:</u> 528 (11.7%) were upstaged after operation from clinical IA to pathologic \geq IB, median number of lymph nodes evaluated: 3 lymph nodes, 2051 patients had no lymph nodes examined. , 2.8% vs. 5.3% received preprocedural CT Overall survival: <u>All matched patients</u> (n=2x1584): higher mortality with SBRT (HR 1.65; 95 %CI 1.46-1.86) 5-yr-OS: 31.0 % (95 % CI 26.1-36.0) vs. 49.9 % (95 %CI 45.1-54.6)	2b- Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Patients who received radiation treatment before wedge resection or SBRT •preoperative CT was not an exclusion criteria <p>n=6295, of them 2x1584 were matched median age: 73 (IQR 67-79) yrs males: 40.3 % white: 90.8 % Charlson-Deyo (0/1/2): 51.7/31.2/17.1 % Tumor location: UL/LL/ML: 63/29.5/7.5 % Adenocarcinoma/SCC/BAC/other: 43/30/4.5/23 % Median tumor size: 1.5 (IQR 1.3-1.9) cm</p>		distance to hospital	<p>Median OS: 3.4 (95 %CI 3.2-3.6) vs. 5.0 (95 %CI 4.6-5.2) months</p> <p><u>Subgroup analyses:</u> <u>matched patients > 80 yrs (n=2x319):</u> higher mortality with SBRT (HR: 1.67; 95 %CI 1.30-2.15) 5-yr-OS: 20.1 % (95 %CI 10.1-32.6) vs. 41.3 % (95 %CI 31.3-51.1) Median OS: 3.2 (95 %CI 2.9-3.7) vs. 4.40 (95 %CI 3.9-NE) months</p> <p><u>matched patients with a Charlson-Deyo-Score ≥ 2 (n=2x267):</u> higher mortality with SBRT (HR: 1.89; 95 %CI 1.44-2.48) 5-yr-OS: 23.7 % (CI 12.3-37.2) vs. 44 % (CI 32.5-55.0) Median OS: 2.8 (95 %CI 2.4-3.2) vs. 5.0 (95 %CI 3.6-5.2) months</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, this analysis using the NCDB demonstrates that SBRT is associated with decreased survival compared with wedge resection for patients with clinical stage IA NSCLC. Our results highlight the need for multidisciplinary involvement in the evaluation of patients with early-stage lung cancer and that operable patients should be counseled regarding the potential compromise in survival associated with SBRT even for tumors ≤ 2 cm in size. Finally, prospective randomized studies to delineate the method of management for patients with early-stage NSCLC are needed. Until these trials are able to be completed, SBRT should be used very cautiously for patients who could potentially tolerate surgery so that survival of these patients is optimized."

Schlussfolgerung der Begutachterin: US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von NSCLC -Patienten im klinischen Stadium 1a und einer Behandlung mit SBRT oder Keilresektion in den Jahren 2008 bis 2011, wobei 1584 SBRT-Patienten und vergleichbare 1584 Patienten mit Keilresektion gematcht wurden (Propensity-Score-Matching). Die Vergleichbarkeit gilt für demografische Informationen (Alter, Geschlecht, Race, Versicherung), der Deyo-Komorbiditätsscore, Versorgungsstufe, die Entfernung zum

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Krankenhaus und Tumoreigenschaften (Histologietyp, Lage und Größe). Sowohl für alle Patienten als auch für besonders vulnerable Subgruppen der Patienten (Altersgruppe ab 80 Jahren, Komorbiditätsscore mindestens 2) konnte ein Vorteil der Keiresektion im Vergleich zur stereotaktischen Strahlentherapie gezeigt werden. Komorbiditäten und der Gesamtzustand des Patienten wurden über den Charlson-Deyo-Score berücksichtigt. Ein Selektionsbias auf Grundlage nicht gemessener Konfounder (Lungenfunktion, Rauchen, funktioneller Status oder Ausmaß des Lymphknotenbefalls), welche Entscheidung zur Operation beeinflussen, kann nicht ausgeschlossen werden (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Nicht berücksichtigt wurden detaillierte Daten zur Chemotherapie und Stagingmethode. Die Autoren verweisen auf den Zeitraum, in welcher die Patienten behandelt wurden, da sich die Strahlentherapietechnik verbessert hat.</p>						
<p>ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group; AE: Adverse event; BAC: bronchioloalveolar carcinoma; CCI: Charlson comorbidity index; CG: Control group; CI: Confidence interval; CRT: Chemo-radiotherapy; CT: Chemotherapy; CTC-AE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; d: Tag; DLCO: carbon monoxide diffusing capacity of the lung; EBUS-FNA: endoscopic bronchial ultrasound guided fine-needle aspiration; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ5D: EuroQol 5 Dimensions; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; HR: Hazard ratio; IG: Intervention group; IQR: Intraquartil range; LCSS: Lung-cancer specific survival; LL: Lower lobe; LLL: Left lower lobe; LUL: Left upper lobe; MD: Mean difference; MIS: minimally invasive surgical systems; ML: Middle lobe; MST: Muscle-sparing thoracotomy; n: Number of participants; NOS: not otherwise specified; NSCLC: Non-small cell lung cancer; NR: not reached; NRS: numeric rating scale; OR: Odds Ratio; OS: overall survival; PS: Performance status; QLQ-C30: 30 item Quality of Life Questionnaire; RR: Relative Risk; RLL: Right lower lobe; RML: Right middle lobe; RUL: Right upper lobe; RT: Radiotherapy; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; SABR: stereotactic ablative radiotherapy; SBRT: Stereotactic Body Radiotherapy; SCC: Squamous cell carcinoma; UL: Upper lobe; VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery; wks: weeks; yrs: years</p>						

Referenzen

1. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2016.
2. Medicine OCfE-b. Levels of Evidence 2009 [Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>] (assessed 26 February 2021).
3. Higgins JPT, Green Se. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.handbook.cochrane.org. 2011 [
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
5. Ng CSH, MacDonald JK, Gilbert S, Khan AZ, Kim YT, Louie BE, et al. Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. *Innovations*. 2019;14(2):90-116.
6. Wang Z, Pang L, Tang J, Cheng J, Chen N, Zhou J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus muscle-sparing thoracotomy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC surg*. 2019;19(1):144.
7. Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):836-44.
8. Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, Situ D, et al. Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Lung Cancer: short-Term Outcomes of a Randomized Trial. *Ann Thorac Surg*. 2017;105:386-92.
9. Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, Gunter J, Wiesemann S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(2):244-9; discussion 9.
10. Yang H, Liu X, Meng X, Feng W. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery for radical resection of non-small cell lung cancer in elderly patients. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2019;12(3):2675-82.
11. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;133(14):1426-8.
12. Cao C, Wang D, Chung C, Tian D, Rimner A, Huang J, et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):362-73.e8.
13. Li H, Shen Y, Wu Y, Cai S, Zhu Y, Chen S, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Surg Res*. 2019;243:346-53.
14. Wen SW, Han L, Lv HL, Xu YZ, Li ZH, Wang MB, et al. A Propensity-Matched Analysis of Outcomes of Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated surgically or with stereotactic radiotherapy: A Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2019;32(1):27-34.
15. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The lancet Oncology*. 2015;16(6):630-7.
16. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, Fernando H, Bradley J, Decker PA, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;145(3):692-9.
17. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):928-35.

18. Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):2932-8.
19. Paul S, Lee PC, Mao J, Isaacs AJ, Sedrakyan A. Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. *Bmj*. 2016;354:i3570.
20. Port JL, Parashar B, Osakwe N, Nasar A, Lee PC, Paul S, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(4):1152-9.
21. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1060-70.
22. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2013;119(15):2683-91.
23. Wu J, Bai HX, Chan L, Su C, Zhang PJ, Yang L, et al. Sublobar resection compared with stereotactic body radiation therapy and ablation for early stage non-small cell lung cancer: A National Cancer Database study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(5):1350-7.e11.
24. Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, Li X, Mulvihill MS, Gu L, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):675-86.e4.

Anhang

Anhang 1: Suchstrategien für elektronische Datenbanken

Tabelle 11: Suche in Medline

Nr.	Suchbegriffe (03.02.2021) – Medline	Treffer
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	
2	(non-small adj3 cell adj3 (lung\$ adj3 canc\$)).ti,ab.	
3	(non-small adj3 cell adj3 lung\$ adj3 carcinoma\$).ti,ab.	
4	(non-small adj3 cell adj3 lung\$ adj3 tumo?r\$).ti,ab.	
5	(non-small adj3 cell adj3 lung\$ adj3 neoplasm\$).ti,ab.	
6	NSCLC.ti,ab.	
7	OR/1-6	57145
8	exp Thoracic Surgery, Video-assisted/	
9	((Video near assist\$ thorac\$ surg\$) or VATS).ti,ab	
10	exp pneumonectomy	
11	(SABR or (stereotactic adj3 (radiotherap* or radiation or radiosurg*))).ti,ab SABR	
12	((lobectomy or segmentectomy) or ((wedge or sublobular) adj3 resection)).ti,ab.	
13	or/8-12	38304
14	"randomi*ed controlled trial".pt	
15	controlled clinical trial.pt	
16	randomi*ed".ab.	
17	placebo.ab.	
18	(propensity matched).ti,ab	
19	randomly.ab.	
20	Trial.ab.	
21	groups.ab.	
22	systematic review.ti.	
23	Systematic review.pt.	
24	(meta-analy* or metaanaly*).ti.	
25	Meta analysis.pt.	
26	or/14-25	
27	7 and 13 and 26	1116
28	(animals not (humans and animals)).sh.	
29	27 not 28	
30	29 not (comment or editorial).pt.	
31	limit 30 to yr="2008-current"	929

Tabelle 12: Suche in CENTRAL

Nr.	Suchbegriffe (03.02.2021) - CENTRAL	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	
#2	NSCLC	
#3	non-small cell lung cancer	
#4	#1 or #2 or #3	14 060
#5	MeSH descriptor: [Pneumonectomy] explode all trees	
#6	stereotactic and (radiotherap* or radiation or radiosurg*)	
#7	lobectomy or segmentectomy or ((wedge or sublobular) and resection)	
#8	#5 or #6 or #7	3576
#9	#4 and #8	1840
	10 Cochrane Reviews und 820 Studien exportiert (keine Protokolle)	830

Anhang 2: Eingeschlossene Studien

Eingeschlossene Studien: VATS vs. offene Lobektomie

Bendixen 2016

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

Long 2017

Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, Situ D, et al. Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Lung Cancer: short-Term Outcomes of a Randomized Trial. *Ann Thorac Surg.* 2017; 105: 386-92.3

Ng 2019

Ng CSH, MacDonald JK, Gilbert S, Khan AZ, Kim YT, Louie BE, et al. Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. *Innovations.* 2019;14(2):90-116.

Eingeschlossene Studien:

Agostini P, Bishay E, Massey K, Kalkat M, Rajesh PB, Steyn RS, Naidu B. Video-assisted thoracoscopic lobectomy enhances recovery and reduces the need for physiotherapy interventions compared to open thoracotomy. *Lung Cancer.* 2014;83:S75–S76.

Agostini P, Lugg ST, Adams K, Vartsaba N, Kalkat MS, Rajesh PB, Steyn RS, Naidu B, Rushton A, Bishay E. Postoperative pulmonary complications and rehabilitation requirements following lobectomy: a propensity score matched study of patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(6):931–937.

Agostini P, Lugg ST, Adams K, Vartsaba N, Kalkat M, Rajesh PB, Steyn RS, Naidu B, Rushton A, Bishay E, et al. S63 Postoperative pulmonary complications and physiotherapy requirements after open thoracotomy versus VATS lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Thorax.* 2016;71(Suppl 3):A38.

Alpay L, Lacin T, Teker D, Okur E, Baysungur V, Kanbur S, Misirlioglu AK, Sonmez H, Yalcinkaya I, Kiyak M, et al. A comparative cost analysis study of lobectomy performed via video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy in turkey. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(3):409–414.

Andreetti C, Menna C, Ibrahim M, Ciccone AM, D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. Postoperative pain control: videothoracoscopic versus conservative mini-thoracotomic approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(5):907–912.

Augustin F, Bodner J, Fiegl M, et al. Early recurrence after minimally invasive and conventional lobectomy for early stage lung cancer - A single center comparative study. *Eur Surg.* 2011;43:72.

Augustin F, Maier H, Klammer P, Lucciarini P, Fiegl M, Schmid T, et al. Overall survival and tumour recurrence after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy of N1 positive non-small cell lung cancer is equal to open resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(suppl_1):S45.

Augustin F, Maier H, Lucciarini P, Fiegl M, Pratschke J, Schmid T, et al. Survival after video-assisted thoracoscopic lobectomy of N1 positive non-small-cell lung cancer is equal to open resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(suppl 1):S40.

Augustin F, Maier H, Lucciarini P, et al. Survival after VATS lobectomy of N1 positive NSCLC is equal to open resection. *Eur Surg.* 2014;46:S54.

Bao F, Zhang C, Yang Y, He Z, Wang L, Hu J. Comparison of robotic and video-assisted thoracic surgery for lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2016;8(7):1798–1803.

Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):836–844.

Berry MF, D'Amico TA, Onaitis MW, Kelsey CR. Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(1):197–202.

Bhora FY, Lee DY, Belsley SS, et al. Comparison of robotic versus video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2012;7:S230–S231.

Bu L, Li Y, Yang F, Zhao H, Jiang G-C, Li J-F, Liu J, Wang J. Completely video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for non-small cell lung cancer greater than 5 cm: a retrospective study. *Chin Med J.* 2012;125(3):434–439.

Burfeind WR, Jaik NP, Villamizar N, Toloza EM, Harpole DH, D'Amico TA. A cost-minimisation analysis of lobectomy: thoracoscopic versus posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):827–832.

Burfeind WR, Toloza EM, Harpole DH, et al. A cost-utility analysis of lobectomy: thoracoscopic vs. thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:S9–S10.

Cai HB, Li YX, Li Z. Short term curative effect of video assisted thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer. *Indian J Cancer.* 2015;51 Suppl 2:e37–41.

Cajipe MD, Chu D, Bakaeen FG, Casal RF, LeMaire SA, Coselli JS, Cornwell LD. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with better perioperative outcomes than open lobectomy in A veteran population. *Am J Surg.* 2012;204(5):607–612.

Cao C, Zhu Z-H, Yan TD, Wang Q, Jiang G, Liu L, Liu D, Wang Z, Shao W, Black D, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(5):849–854.

He J, Cao C, Yan TD, et al. Video-assisted thoracic surgery, hybrid, versus open thoracotomy for stage I nonsmall cell lung cancer—a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. *J Thorac Oncol.* 2013;8:S264–S265.

Casali G, Walker WS. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: can we afford it? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(3):423–428.

Cho S, Do YW, Lee EB. Comparison of costs for video-assisted thoracic surgery lobectomy and open lobectomy for nonsmall cell lung cancer. *Surg Endosc.* 2011;25(4):1054–1061.

Cho JH, Kim HK, Choi YS, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy is beneficial in patients with poor pulmonary lung function for stage I lung cancer. *Innovations.* 2015;10:S67–S68.

Choi SH, Yoo BS, Kang CH, et al. Oncologic outcomes of VATS lobectomy vs. conventional thoracotomy for NSCLC: a retrospective case-matched comparison study. *Innovations.* 2011;6:164–165.

Christensen TD, Vad H, Pedersen S, Licht PB, Nybo M, Hornbech K, Zois NE, Hvas A-M. Coagulation profile in open and video-assisted thoracoscopic lobectomies: a cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(3):382–388.

D'Amico TA, Niland J, Mamet R, Zornosa C, Dexter EU, Onaitis MW. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):226–232.

Dai F, Meng S, Mei L, Guan C, Ma Z. Single-port video-assisted thoracic surgery in the treatment of non-small cell lung cancer: a propensity-matched comparative analysis. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):2872–2878.

Dalton B, Barrineau DD, Hird RB, et al. Is robotic-assisted thoracoscopic lobectomy (RATL) better than video-assisted thoracoscopic lobectomy (VATL)? *Ann Surg Oncol*. 2012;19:S135.

Deen SA, Wilson JL, Wilshire CL, Vallières E, Farivar AS, Aye RW, Ely RE, Louie BE. Defining the cost of care for lobectomy and segmentectomy: a comparison of open, video-assisted thoracoscopic, and robotic approaches. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3):1000–1007.

Denlinger CE, Fernandez F, Meyers BF, Pratt W, Zoole JB, Patterson GA, Krupnick AS, Kreisel D, Crabtree T. Lymph node evaluation in video-assisted thoracoscopic lobectomy versus lobectomy by thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(6):1730–1736.

Dziedzic R, Marjanski T, Rzyman W. Videothoracoscopic approach is associated with favourable outcome in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer: a propensity score-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(suppl_1):i6.

Ezer N, Kale M, Sigel K, Lakha S, Mhango G, Goodman E, Nicastrì D, Swanson S, Neugut A, Wisnivesky JP, et al. Outcomes after video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for early-stage lung cancer in older adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(1):76–82.

Falcoz P-E, Vitale L, Renaud S, Reeb J, Olland A, Santelmo N, Massard G, et al. Videothoracoscopic lobectomies in the Epithor database: epidemiological analysis and comparison with the open technique over a 9-year period. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(suppl_1):S12.

Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, Hansen H, Brunelli A, ESTS Database Committee and ESTS Minimally Invasive Interest Group. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of thoracic surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):602–609.

Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas P, Decaluwe H, Hurtgen M, Petersen RH, Hansen HJ, Brunelli A, et al. Thoracoscopic versus open lobectomy for early stage non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the ESTs database. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(suppl 1):S30.

Fan X-L, Liu Y-X, Tian H. Video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of early-stage non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):2871–2877.

Fan PM, PF L, Zheng WP, et al. Evaluation of completely video-assisted lobectomy for elderly patients with lung cancer. *Eur Surg*. 2015;47:S226–S227.

Farjah F, Backhus LM, Varghese TK, Mulligan MS, Cheng AM, Alfonso-Cristancho R, Flum DR, Wood DE. Ninety-day costs of video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(1):191–196.

Flores RM, Ihekweazu UN, Rizk N, Dycoco J, Bains MS, Downey RJ, Adusumilli P, Finley DJ, Huang J, Rusch VW, et al. Patterns of recurrence and incidence of second primary tumors after lobectomy by means of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):59–64.

Flores RM, Park BJ, Dycoco J, Aronova A, Hirth Y, Rizk NP, Bains M, Downey RJ, Rusch VW. Lobectomy by videoassisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):11–18.

Fong L, Ko V, Mclaughlin A, Denning K, Okiwelu L, Newman M, Passage J, Sanders L, Joshi P, et al. Lobectomy in septuagenarians with non-small cell lung cancer: open vs vats approach. *Heart Lung Circ*. 2017;26:S395–S396.

Gondé H, Laurent M, Gillibert A, Sarsam O-M, Varin R, Grimandi G, Peillon C, Baste J-M. The affordability of minimally invasive procedures in major lung resection: a prospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017; 25(3):469–475.

Hanna WC, de Valence M, Atenafu EG, Cypel M, Waddell TK, Yasufuku K, Pierre A, De Perrot M, Keshavjee S, Darling GE, et al. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(6):1121–1125.

Hanna W, De Valence M, Atenafu EG, et al. Is video-assisted lobectomy for non-small cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? *Interact Cardiovasc and Thorac Surg.* 2012;15:S26.

Heo W, Kang DK, Min H-K, Jun HJ, Hwang Y-H. Feasibility and safety of single-port video-assisted thoracic surgery for primary lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;50(3):190–196.

Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, Kanno R, Ohishi A, Suzuki H, Gotoh M. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:88.

Higuchi M, Endo G, Konno O, et al. Long-term outcome and current problems of vats versus open lobectomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:S1100.

Hing A, Shackcloth M, Woolley S. Comparing video assisted thoracoscopic lobectomy with open lobectomy: results from a high volume UK centre. *Heart Lung Circ.* 2017;26:S398–S399.

Hirai K, Takeuchi S, Usuda J. Single-incision thoracoscopic surgery and conventional video-assisted thoracoscopic surgery: a Retrospective comparative study of perioperative clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49 Suppl 1:i37–41.

Hirai K, Takeuchi S, Iijima Y, et al. Therapeutic efficacy of single-incision thoracoscopic surgery for stage I lung cancer. *Innovations.* 2015;10:S66.

Hirai K, Takeuchi S, Usuda J. A propensity-matched study of multi-port versus single-port video-assisted thoracoscopic surgery for early lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S636.

Inada K, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Yoneda S, Shiraishi T, Okabayashi K, Iwasaki A, Kawahara K. The role of video-assisted thoracic surgery for the treatment of lung cancer: lung lobectomy by thoracoscopy versus the standard thoracotomy approach. *Int Surg.* 2000;85(1):6–12.

Jang H-J, Lee H-S, Park SY, Zo JI. Comparison of the early robot-assisted lobectomy experience to video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer: a single-institution case series matching study. *Innovations.* 2011;6(5):305–310.

Jawitz OK, Wang Z, Boffa DJ, Detterbeck FC, Blasberg JD, Kim AW. The differential impact of preoperative comorbidity on perioperative outcomes following thoracoscopic and open lobectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(1):169–174.

Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, Kim JH. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-smallcell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):640–645.

Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, Kim JH. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-smallcell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):640-5.

Jiang G, Yang F, Li X, Liu J, Li J, Zhao H, Li Y, Wang J. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for administration of adjuvant chemotherapy after lobectomy for non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2011;9:170.

Jing X, Lin Y, Zhang B, Zhang G. Video-assisted thoracoscopic lobectomy mitigates adverse oncological effects of delayed adjuvant chemotherapy for nonsmall cell lung cancer patients. *J Buon.* 2016;21(6):1524–1529.

Kang MC, Jheon S, Lee JM, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:S409.

Karasaki T, Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Yoshida Y, Kusakabe M, Ohtsu H, Takamoto S. Institutional report -Pulmonary Video-assisted thoracic surgery lobectomy preserves more latissimus dorsi muscle than conventional surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(3):316–319.

Kaseda S, Aoki T, Hangai N, Shimizu K. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(5):1644–1646.

Ke H, Liu Y, Zhou X, Xue Q. Anterior fissureless uniport vs. posterior intra-fissure triple-port thoracoscopic right upper lobectomy: a propensity-matched study. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):3866–3874.

Kim SH, Kim HK, Choi YS, Kim K, Kim J, Shim YM. Pleural recurrence and long-term survival after thoracotomy and thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(5):1769–1775.

Kim HK, Han KN, Choi YH. Comparison of surgical outcomes between multiport and single port thoracoscopic lobectomy for lung cancer: propensity score matched analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S1461–S1462.

Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Fukushima M, Okada D, Yamagishi S, Enomoto Y, Nakayama K, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery for lung cancer patients aged 80 years or more. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9(1):14–21.

Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Fukushima M, Kubokura H, Okada D, Akiyama H, Tanaka S, et al. Video-assisted lobectomy in elderly lung cancer patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50(1):15–22.

Kuritzky AM, Ryder BA, Ng T. Long-term survival outcomes of video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy after transitioning from open lobectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2734–2740.

Kuritzky AM, Aswad BI, Jones RN, Ng T. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery vs Muscle-Sparing thoracotomy for stage I lung cancer: a critical evaluation of short- and long-term outcomes. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1044–1053.

Laursen Lykke Østergaard, Petersen RH, Hansen HJ, Jensen TK, Ravn J, Konge L. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer is associated with a lower 30-day morbidity compared with lobectomy by thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):870–875.

Laursen LO, Petersen RH, Hansen HJ, Jensen T, Ravn J, Konge L, et al. Is video-assisted thoracoscopic lobectomy associated with lower 30-day morbidity than lobectomy by thoracotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(suppl 1):S47.

Konge L, Laursen LO, Hansen HJ, Jensen T, Ravn J, Petersen RH, et al. Performing video-assisted thoracoscopic lobectomies in lung cancer patients reduces one-year Hospital admittance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18(suppl 1):S29.

Law TD, Boffa DJ, Detterbeck FC, Wang Z, Park HS, Kim AW. Lethality of cardiovascular events highlights the variable impact of complication type between thoracoscopic and open pulmonary lobectomies. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3):993–999.

Lee HS, Jang HJ, Park SY, et al. Comparison of short-term outcomes between robot-assisted and vats lobectomy for early stage lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:S437–S438.

Lee HS, Jang HJ, Park SY, et al. Accessibility of robot-assisted lobectomy to lung cancer: comparison between robotic and VATS lobectomy. *Innovations*. 2010;5:199.

Lee HS, Jang HJ, Park SY, et al. Cost-effectiveness of robot-assisted lobectomy compared with VATS lobectomy for early stage lung cancer in the National health insurance program of Korea. *J Clin Oncol*. Conference. 2012;30.

Lee PC, Nasar A, Port JL, Paul S, Stiles B, Chiu Y-L, Andrews WG, Altorki NK. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(3):951–961.

Lee BE, Shapiro M, Rutledge JR, Korst RJ. Nodal upstaging in robotic and video assisted thoracic surgery lobectomy for clinical N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(1):229–234.

Li WWL, Lee TW, Lam SSY, Ng CSH, Sihoe ADL, Wan IYP, Yim APC. Quality of life following lung cancer resection: video-assisted thoracic surgery vs thoracotomy. *Chest.* 2002;122(2):584–589.

Li Y, Wang J. Comparison of clinical outcomes for patients with clinical N0 and pathologic N2 non-small cell lung cancer after thoracoscopic lobectomy and open lobectomy: a retrospective analysis of 76 patients. *J Surg Oncol.* 2012;106(4):431–435.

Li C, Xu C, Ma H, Ni B, Chen J, Chen T, Zhang H, Zhao J. Video-assisted thoracoscopic lobectomy with a single utility port is feasible in the treatment of elderly patients with peripheral lung cancer. *Thorac Cancer.* 2014;5(3):219–224.

Liang C, Wen H, Guo Y, Shi B, Tian Y, Song Z, Liu D. Severe intraoperative complications during VATS lobectomy compared with thoracotomy lobectomy for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5(4):513–517.

Licht PB, Jørgensen OD, Ladegaard L, Jakobsen E. A national study of nodal upstaging after thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(3):943–950.

Lin F, Zhang C, Zhang Q, Cheng K, Zhao Y. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: an alternative surgical method for pulmonary carcinoma. *Pak J Med Sci.* 2016;32(5):1283–1285.

Liu C, Li Z, Bai C, Wang L, Shi X, Song Y. Video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy during lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer have equivalent oncological outcomes: a single-center experience of 212 consecutive resections. *Oncol Lett.* 2015;9(3):1364–1372.

Liu C-C, Shih C-S, Pennarun N, Cheng C-T. Transition from a multiport technique to a single-port technique for lung cancer surgery: is lymph node dissection inferior using the single-port technique?†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49 Suppl 1:i64–72.

Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, Situ D, Lin Y, Su X, Liu Q, Rong T, et al. Thoracoscopic surgery versus thoracotomy for lung cancer: Short-term outcomes of a randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):386–392.

Louie BE, Wilson JL, Kim S, Cerfolio RJ, Park BJ, Farivar AS, Vallières E, Aye RW, Burfeind WR, Block MI, et al. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and robotic approaches for clinical stage I and stage II non-small cell lung cancer using the Society of thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):917–924.

Luketich JD, Meehan MA, Landreneau RJ, Christie NA, Close JM, Ferson PF, Keenan RJ, Belani CP. Total videothoracoscopic lobectomy versus open thoracotomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2000;2(1):56–61.

Luo Q-Q, Lin H, Tan Q, Huang J, Xu L. Analysis of clinical application of thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2014;12: recurrence after VATS lobectomy of N1 positive NSCLC is equal to open resection. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S757.

Maruyama R, Tanaka J, Kitagawa D, Ohta R, Yamauchi K, Ayabe H, Shimazoe H, Higashi H, Maehara Y. Physical assessment immediately after lobectomy via miniposterolateral thoracotomy assisted by videothoracoscopy for non-small cell lung cancer. *Surg Today.* 2011;41(7):908–913.

Masayuki I, Hiroshi I. Clinical assessment of the two windows method in video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer. *Jpn J Lung Cancer.* 2000;40:93–97.

Medbery RL, Gillespie TW, Liu Y, Nickleach DC, Lipscomb J, Sancheti MS, Pickens A, Force SD, Fernandez FG. Nodal Upstaging Is More Common with Thoracotomy than with VATS During Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol.* 2016;11(2):222–233.

Merritt RE, Hoang CD, Shrager JB. Lymph node evaluation achieved by open lobectomy compared with thoracoscopic lobectomy for NO lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1171–1177.

Miyazaki T, Nagayasu T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Matsumoto K, Tagawa T, Obatake M, Nanashima A, Hidaka S, Hayashi T, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy with the patient in the semi-prone position: initial experience and benefits of lymph node dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(10):614–619.

Murakawa T, Ichinose J, Hino H, Kitano K, Konoeda C, Nakajima J. Long-term outcomes of open and video-assisted thoracoscopic lung lobectomy for the treatment of early stage non-small cell lung cancer are similar: a propensity-matched study. *World J Surg.* 2015;39(5):1084–1091.

Murakawa T, Ichinose J, Hino H, Kitano K, Konoeda C, Karasaki T, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, Nakajima J, et al. Possible misinterpretation of outcomes of video-assisted thoracoscopic lung lobectomy for treatment of early stage nonsmall-cell lung cancer caused by current TNM classification system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(suppl 1):S31.

Muraoka M, Oka T, Akamine S, Tagawa T, Nakamura A, Hashizume S, Matsumoto K, Araki M, Tagawa Y, Nagayasu T, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy reduces the morbidity after surgery for stage I non-small cell lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54(2):49–55.

Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):879–884.

Nomori H, Ohtsuka T, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Difference in the impairment of vital capacity and 6-minute walking after a lobectomy performed by thoracoscopic surgery, an anterior limited thoracotomy, an anteroaxillary thoracotomy, and a posterolateral thoracotomy. *Surg Today.* 2003;33(1):7–12.

Nwogu CE, D'Cunha J, Pang H, Gu L, Wang X, Richards WG, Veit LJ, Demmy TL, Sugarbaker DJ, Kohman LJ, et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance). *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):399–405.

Pagès P-B, Delpy J-P, Orsini B, Gossot D, Baste J-M, Thomas P, Dahan M, Bernard A, Epithor Project French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Propensity score analysis comparing Videothoracoscopic lobectomy with thoracotomy: a French nationwide study. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1370–1378.

Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, Günter J, Wiesemann S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(2):244–249.

Palade E, Frohlich J, Wiesemann S, et al. Video-assisted versus open mediastinal lymphadenectomy for stage-i non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:S7.

Palade E, Guenter J, Kirschbaum A, Wiesemann S, Passlick B. [Postoperative pain in the acute phase after surgery: VATS lobectomy vs. open lung resection - results of a prospective randomised trial]. *Zentralbl Chir.* 2014;139 Suppl 1:S59–S66.

Pan T-W, Wu B, Xu Z-F, Zhao X-W, Zhong L. Video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy for non-small-cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(2):447–450.

Park JS, Kim K, Choi MS, Chang SW, Han W-S. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for pathologic stage I non-small cell lung cancer: a comparative study with thoracotomy lobectomy. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;44(1):32–38.

Park B, Sima C, Chun D, et al. Cost comparison of VATS: robotic and thoracotomy for lobectomy. *Innovations.* 2011;6:165.

Park HS, Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW. Impact of hospital volume of thoracoscopic lobectomy on primary lung cancer outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(2):372–379.

Park HS, Detterbeck FC, Boffa DJ, et al. Impact of hospital operative volume of video-assisted thoracoscopic lobectomy on perioperative outcomes for primary lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S598–S599.

Park TY, Park YS. Long-term respiratory function recovery in patients with stage I lung cancer receiving video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *J Thorac Dis.* 2016;8(1):161–168.

Park T, Choi S, Lee J, et al. Comparison of respiratory function recovery in video-assisted thoracic surgery and thoracotomy patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS. 2014;189.

Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, Stiles BM, Port JL, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):366–378.

Paul S, Sedrakyan A, Chiu Y-L, Nasar A, Port JL, Lee PC, Stiles BM, Altorki NK. Outcomes after lobectomy using thoracoscopy vs thoracotomy: a comparative effectiveness analysis utilizing the nationwide inpatient sample database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):813–817.

Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, Altorki NK, Sedrakyan A. Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ.* 2014;349:g5575.

Paul I, Al-Saudi R, Mhandu P, El-Dean Z, Graham AN, McManus KG, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Does VATS lobectomy deliver on its promises? *Lung Cancer.* 2014;83:S76.

Peng J, An S, Wang H-P, Chen X-L, Ning X-G, Liu J, Yu X-Y, Mao X, Xu T-R. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer versus thoracotomy: a less decrease in sVEGFR2 level after surgery. *J Thorac Dis.* 2016;8(3):323–328.

Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(3):411–415.

Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, Hanish SI, Toloza EM, Harpole DH, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1245–1250.

Piwkowsi C, Gabryel P, Gałęcki B, Roszak M, Dyszkiewicz W. High costs as a slow down factor of thoracoscopic lobectomy development in Poland - an institutional experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2013; 8(4):334–341.

Piwkowsi C, Gabryel P, Gałęcki B, Kasprzyk M, Zieliński P, Roszak M, Dyszkiewicz W, et al. Postoperative pulmonary complications after lobectomy: video-assisted thoracoscopic approach and thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(suppl_1):S29.

Pu Q, Ma L, Mei J, Zhu Y, Che G, Lin Y, Wu Z, Wang Y, Kou Y, Liu L, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus posterolateral thoracotomy lobectomy: a more patient-friendly approach on postoperative pain, pulmonary function and shoulder function. *Thorac Cancer.* 2013;4(1):84–89.

Puri V, Patel A, Majumder K, Bell JM, Crabtree TD, Krupnick AS, Kreisel D, Broderick SR, Patterson GA, Meyers BF, et al. Intraoperative conversion from video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy to open thoracotomy: a study of causes and implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):55–62.

Rajaram R, Mohanty S, Bentrem DJ, Pavey ES, Odell DD, Bharat A, Bilimoria KY, DeCamp MM. Nationwide assessment of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(4):1092–1100.

Rodgers-Fischl PM, Martin JT, Saha SP. Video-assisted thoracoscopic versus open lobectomy: Costs and outcomes. *South Med J.* 2017;110(3):229–233.

Ruiz-Tsukazan MT, Terra R, Vigo Á, Gomes-Neto A, De Oliveira HA, Pinto-Filho D, et al. F-024VIDEO-ASSISTED thoracoscopic surgery yields better outcomes than thoracotomy for anatomic lung resections in Brazil: a propensity score-matched analysis of the Brazilian Society of thoracic surgery database. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(suppl_1):i7.

Tsukazan MTR, Terra R, Vigo A, Fortunato G, Camargo S, Oliveira H, Filho DP, et al. Is video-assisted thoracic surgery a safer procedure for lung cancer patients? *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S2060–S2061.

Sakuraba M, Miyamoto H, Oh S, Shiomi K, Sonobe S, Takahashi N, Imashimizu K, Sakao Y. Video-assisted thoracoscopic lobectomy vs. conventional lobectomy via open thoracotomy in patients with clinical stage Ia non-small cell lung carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(5):614–617.

Sawada S, Komori E, Yamashita M, Nakata M, Nishimura R, Teramoto N, Segawa Y, Shinkai T. Comparison in prognosis after VATS lobectomy and open lobectomy for stage I lung cancer: retrospective analysis focused on a histological subgroup. *Surg Endosc.* 2007;21(9):1607–11.

Shen Y, Wang H, Feng M, Xi Y, Tan L, Wang Q. Single- versus multiple-port thoracoscopic lobectomy for lung cancer: a propensity-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49 Suppl 1:i48–53.

Shigemura N, Akashi A, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Shiono H, Minami M, Takeuchi Y, Okumura M, et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage Ia lung cancer: a multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):507–512.

Shiraishi T, Shirakusa T, Hiratsuka M, Yamamoto S, Iwasaki A. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for c-T1N0M0 primary lung cancer: its impact on locoregional control. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):1021–1026.

Son BS, Kim DH. Perioperative and mid-term outcomes after single port versus multi-ports thoracoscopic lobectomy for lung cancer: A propensity matching study. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S757–S758.

Song KS, Park CK, Kim JB. Efficacy of single-port video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy compared with Triple-Port VATS by propensity score matching. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;50(5):339–345.

Stanzi A, Dooms C, Moons J, Coosemans W, Depypere L, Nafteux P, Van Veer H, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, et al. Tumour location should be considered when comparing N1 upstaging between video-assisted thoracoscopic surgery and open surgery for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(suppl_1):S7.

Stephens N, Rice D, Correa A, Hoffstetter W, Mehran R, Roth J, Walsh G, Vaporciyan A, Swisher S. Thoracoscopic lobectomy is associated with improved short-term and equivalent oncological outcomes compared with open lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of 963 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):607–13.

Stephens A, Rice D, Swisher S, Vaporcyian A, Hofstetter W, Walsh G, Mehran R, Roth J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with improved short-term and long-term outcomes compared to open lobectomy for C-stage I nonsmall cell lung cancer: a propensity-matched analysis of 963 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(suppl_1):S28.

Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg*. 2000;24(1):27–31.

Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ, Howington J, Marshall MB, Yoo AC, Moore M, Gunnarsson CL, Meyers BF. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from A multihospital database (premier). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(3):929–937.

Tajiri M, Maehara T, Nakayama H, Sakamoto K. Decreased invasiveness via two methods of thoracoscopic lobectomy for lung cancer, compared with open thoracotomy. *Respirology*. 2007;12(2):207–211.

Tane S, Nishio W, Okuma H, Ogawa H, Hokka D, Tane K, Tanaka Y, Uchino K, Yoshimura M, Maniwa Y, et al. Operative outcomes of thoracoscopic lobectomy for non-small-cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(8):950–957.

Tashima T, Yamashita J-I, Nakano S, Joutsuka T, Hayashi N, Saishoji T, Ogawa M. Comparison of video-assisted minithoracotomy and standard open thoracotomy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2005;14(3):203–208.

Tatsumi A, Ueda Y. Video-assisted thoracic surgery for lung cancer: is it a feasible operation for stage I lung cancer? *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(12):646–650.

Triviño A, Congregado M, Loscertales J, Jiménez-Merchán R, Pinos-Vélez N, Cózar F, Carmona-Soto P. Experience and development of the video-assisted thoracic surgery lobectomy technique: comparative study with conventional surgery in stage I non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(2):57–61.

Usuda K, Maeda S, Motomo N, Tanaka M, Ueno M, Machida Y, Sagawa M, Uramoto H. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracoscopic surgery versus Muscle-Sparing Mini-thoracotomy. *Indian J Surg*. 2017;79(6):504–509.

Veronesi G, Galetta D, Maisonneuve P, Melfi F, Schmid RA, Borri A, Vannucci F, Spaggiari L. Four-arm robotic lobectomy for the treatment of early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(1):19–25.

Wang W, Yin W, Shao W, Jiang G, Wang Q, Liu L, Liu D, Wang Z, Zhu Z, Chen H, et al. Comparative study of systematic thoracoscopic lymphadenectomy and conventional thoracotomy in resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(1):45–51.

Wang B-Y, Huang J-Y, Lin C-H, Ko J-L, Chou C-T, Wu Y-C, Lin S-H, Liaw Y-P. Thoracoscopic Lobectomy Produces Long-Term Survival Similar to That with Open Lobectomy in Cases of Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Propensity-Matched Analysis Using a Population-Based Cancer Registry. *J Thorac Oncol*. 2016;11(8):1326–1334.

Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, Bardales R, Kratzke RA, Dahlberg PS, Maddaus MA. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(6):1965–1970.

Whitson BA, D’Cunha J, Andrade RS, Kelly RF, Groth SS, Wu B, Miller JS, Kratzke RA, Maddaus MA. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1735–1744.

Wilshire CL, Louie BE, Aye RW, et al. Comparison of cancer-specific outcomes between open and minimally invasive surgery (mis) lobectomy for early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2013;8:S826.

Xu J, Xiaoqiang E, Tian J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for clinical stage I non small cell lung cancer: A case-control study. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3537–3543.

Xue Y, Wang YY, Zhang K, Cong W, He B, Zeng FC. A study of complete video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy in treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer: curative effect and impact on clinical prognosis. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):399–404.

Yang C-FJ, Kumar A, Klapper JA, Hartwig MG, Tong BC, Harpole DH, Berry MF, D'Amico TA. A national analysis of long-term survival following thoracoscopic versus open lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Surg*. 2019;269(1):163–171.

Yang C-FJ, Sun Z, Speicher PJ, Saud SM, Gulack BC, Hartwig MG, Harpole DH, Onaitis MW, Tong BC, D'Amico TA, et al. Use and outcomes of minimally invasive lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in the National Cancer data base. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):1037–1042.

Yang H-X, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J, Finley DJ, Rizk NP, Rusch VW, Jones DR, et al. Longterm survival based on the surgical approach to lobectomy for clinical stage I nonsmall cell lung cancer: comparison of robotic, video-assisted thoracic surgery, and thoracotomy lobectomy. *Ann Surg*. 2017;265(2):431–437.

Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi AA. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):243–247.

Yu J, Yang R, Wang J, et al. Equivalency of oncological outcomes during lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3505–3512.

Yuan J, Dai G, Kong F. Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic versus open lobectomy for non-small-cell lung cancer with propensity score matching. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3572–3578.

Zhang Y, Jiang G-ning, Wang Q, Zhu Y-ming, Ding J-an, Chen C, Chen X-feng, Wang H, Xie B-xiong, Li W-tao. [Cytokine responses after lobectomy for early non-small cell lung cancer: a prospective randomized comparison of video-assisted thoracic surgery and open thoracotomy]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2010;48(17):1285–1288.

Zhang L-B, Wang B, Wang X-Y, Zhang L. Influence of video-assisted thoracoscopic lobectomy on immunological functions in non-small cell lung cancer patients. *Med Oncol*. 2015;32(7):201.

Zhang S, Pan S-B, Lyu Q-H, Wu P, Qin G-M, Wang Q, He Z-L, He X-M, Wu M, Chen G, et al. Postoperative regulatory T-cells and natural killer cells in stage I nonsmall cell lung cancer underwent video-assisted thoracoscopic lobectomy or thoracotomy. *Chin Med J*. 2015;128(11):1502–1509.

Zhang L, Ren Y, Liu Y. Comparison of the effects of lobectomy on immunologic function between video-assisted thoracoscopic surgery and traditional open surgery for non-small-cell lung cancer. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1406–e1413.

Zhao Y, Li G, Zhang Y, Hu H, Zhang J, Sun Y, Chen H. Comparison of outcomes between muscle-sparing thoracotomy and video-assisted thoracic surgery in patients with cT1 N0 M0 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(4):1420–1429.

Zhong C, Yao F, Zhao H. Clinical outcomes of thoracoscopic lobectomy for patients with clinical N0 and pathologic N2 nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(3):987–992.

Zhou W, Chen X, Zhang H, Zhang H, Zhao M. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for unexpected pathologic N2 nonsmall cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2013;4(3):287–294.

Zhou WY. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for unexpected pathologic N2 nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:S527.

Zhou H, Tapias L, Wright C, Gaissert H, Wain J, Muniappan A, Morse C, Donahue D, Mathisen D, Lanuti M, et al. Videoassisted thoracic surgery versus open lobectomy for stage I non-small-

cell lung cancer: analysis of long-term outcomes and oncologic equivalency. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(suppl 1):S30–S31.

Zhu Y, Liang M, Wu W, Zheng J, Zheng W, Guo Z, Zheng B, Xu G, Chen C. Preliminary results of single-port versus tripleport complete thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2015;3(7):92.

Palade 2013

Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, Gunter J, Wiesemann S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(2):244-9; discussion 9.

Wang 2019

Wang Z, Pang L, Tang J, Cheng J, Chen N, Zhou J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus muscle-sparing thoracotomy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC surg.* 2019;19(1):144.

Eingeschlossene Studien:

Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):879–84.

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

Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(5):997–1001 discussion –2.

Kuritzky AM, Aswad BI, Jones RN, Ng T. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery vs muscle-sparing thoracotomy for stage I lung Cancer: a critical evaluation of short- and long-term outcomes. *J Am Coll Surg.* 2015; 220(6):1044–53.

Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, Ragni J, Morati N, Ottomani R, et al. Videoassisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(3):712–7 discussion 7-8.

Wang BY, Liu CC, Shih CS. Short-term results of thoracoscopic lobectomy and segmentectomy for lung cancer in koo foundation sun yat-sen cancer center. *J Thorac Dis.* 2010;2(2):64–70.

Zhao Y, Li G, Zhang Y, Hu H, Zhang J, Sun Y, et al. Comparison of outcomes between muscle-sparing thoracotomy and video-assisted thoracic surgery in patients with cT1 N0 M0 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017. 2017;154(4):1420-1429.e1.

Usuda K, Maeda S, Motomo N, Tanaka M, Ueno M, Machida Y, et al. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracoscopic surgery versus muscle-sparing mini-thoracotomy. *Indian J Surg.* 2017;79(6):504–9.

Erus S, Tanju S, Kapdagli M, Ozkan B, Dilege S, Toker A. The comparison of complication, pain, quality of life and performance after lung resections with thoracoscopy and axillary thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46(4):614–9.

Menna C, De Falco E, Teodonio L, Andreetti C, Maurizi G, Ciccone AM, et al. Surgical wound-site inflammation: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(2):240–6.

Yang 2019

Yang H, Liu X, Meng X, Feng W. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery for radical resection of non-small cell lung cancer in elderly patients. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2019;12(3):2675-82.

Eingeschlossene Studien: SBRT vs. Lobektomie

Cao 2019

Cao C, Wang D, Chung C, Tian D, Rimner A, Huang J, et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):362-73.e8.

Eingeschlossene Studien:

Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:630-7.

Paul S, Lee PC, Mao J, Isaacs AJ, Sedrakyan A. Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. *BMJ*. 2016;354:i3570.

Smith BD, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Cost-effectiveness of stereotactic radiation, sublobar resection, and lobectomy for early non-small cell lung cancers in older adults. *J Geriatr Oncol*. 2015;6: 324-31.

Ezer N, Veluswamy RR, Mhango G, Rosenzweig KE, Powell CA, Wisnivesky JP. Outcomes after stereotactic body radiotherapy versus limited resection in older patients with early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1201-6.

Yu JB, Soulos PR, Cramer LD, Decker RH, Kim AW, Gross CP. Comparative effectiveness of surgery and radiosurgery for stage I non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2015;121:2341-9.

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg*. 2014;149: 1244-53.

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84: 1060-70.

Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, Li X, Mulvihill MS, Gu L, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 154:675-86.e4.

Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, Yu JB, Decker RH, Kim AW, et al. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:44-54.e9.

Puri V, Crabtree TD, Bell JM, Broderick SR, Morgensztern D, Colditz GA, et al. Treatment outcomes in stage I lung cancer: a comparison of surgery and stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1776-84.

Boyer MJ, Williams CD, Harpole DH, Onaitis MW, Kelley MJ, Salama JK. Improved survival of stage I non-small cell lung cancer: a VA central cancer registry analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1814-23.

Bryant AK, Mundt RC, Sandhu AP, Urbanic JJ, Sharabi AB, Gupta S, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgery for early lung cancer among US veterans. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:425-31.

Crabtree TD, Puri V, Robinson C, Bradley J, Broderick S, Patterson GA, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical

resection or stereotactic radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1183-91; discussion 91-2.

Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013; 8:192-201.

Puri V, Crabtree TD, Kymes S, Gregory M, Bell J, Bradley JD, et al. A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: a decision analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:428-36.

Parashar B, Port J, Arora S, Christos P, Trichter S, Nori D, et al. Analysis of stereotactic radiation vs. wedge resection vs. wedge resection plus Cesium-131 brachytherapy in early stage lung cancer. *Brachytherapy.* 2015;14:648-54.

Port JL, Parashar B, Osakwe N, Nasar A, Lee PC, Paul S, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1152-9.

Parashar B, Patel P, Singh P, Monni S, Trichter S, Sabbas A, et al. Management of single malignant lung nodules in elderly patients (70 years or older) who are not candidates for lobectomy. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:480-5.

Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, Mayor J, Casal RF, Bakaeen FG, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:395-402.

Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2013;119:2683-91.

Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:928-35.

Kastelijan EA, El Sharouni SY, Hofman FN, Van Putte BP, Monnikhof EM, Van Vulpen M, et al. Clinical outcomes in early-stage NSCLC treated with stereotactic body radiotherapy versus surgical resection. *Anticancer Res.* 2015; 35:5607-14.

Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol.* 2013;24:1543-8.

Mokhles S, Verstegen N, Maat AP, Birim O, Bogers AJ, Mokhles MM, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis. *Lung Cancer.* 2015;87:283-9.

Mokhles S, Nuytens JJ, Maat AP, Birim O, Aerts JG, Bogers AJ, et al. Survival and treatment of non-small cell lung cancer stage I-II treated surgically or with stereotactic body radiotherapy: patient and tumor-specific factors affect the prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:316-23.

van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ, Widder J. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2015;10:826-31.

Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol.* 2011;101:240-4.

Miyazaki T, Yamazaki T, Nakamura D, Sato S, Yamasaki N, Tsuchiya T, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for elderly stage I lung cancer? A propensity score matching analysis. *Surg Today.* 2017;47:1476-83.

Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1122-9.

Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: a propensity score matching analysis. *Eur J Cancer.* 2014; 50:2932-8.

Nakagawa T, Negoro Y, Matsuoka T, Okumura N, Dodo Y. Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy and surgery in elderly patients with cT1-2N0M0 non-small cell lung cancer. *Respir Investig.* 2014;52:221-6.

Wang P, Zhang D, Guo XG, Li XM, Du LH, Sun BJ, et al. A propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5723.

Chang 2015

Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology.* 2015;16(6):630-7.

Eingeschlossene Studien:

NCT00840749: Randomized Study to Compare CyberKnife to Surgical Resection In Stage I Non-small Cell Lung Cancer (STARS) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00840749>. Zugriff: 05.03.2021.

NCT00687986: Trial of Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage (IA) Lung Cancer (ROSEL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687986>. . Zugriff: 05.03.2021.

Li 2019

Li H, Shen Y, Wu Y, Cai S, Zhu Y, Chen S, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Surg Res.* 2019;243:346-53.

Eingeschlossene Studien:

Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:395e402.

Crabtree TD, Puri V, Robinson C, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1183e1191. discussion 91-2.

Eba J, Nakamura K, Mizusawa J, et al. Stereotactic body radiotherapy versus lobectomy for operable clinical stage IA lung adenocarcinoma: comparison of survival outcomes in two clinical trials with propensity score analysis (JCOG1313-A). *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46:748e753.

Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1122e1129.

Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: a propensity score matching analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50:2932e2938.

Miyazaki T, Yamazaki T, Nakamura D, et al. Surgery or stereotactic body radiotherapy for elderly stage I lung cancer? A propensity score matching analysis. *Surg Today.* 2017;47:1476e1483.

Mokhles S, Versteegen N, Maat AP, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis. *Lung Cancer*. 2015;87:283e289.

Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol*. 2011;101:240e244.

Port JL, Parashar B, Osakwe N, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1152e1159.

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage nonsmall cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:1060e1070.

Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:192e201.

Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2013;119:2683e2691.

Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II nonsmall-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol*. 2013;24:1543e1548.

Wang P, Zhang D, Guo X-G, et al. A propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Medicine*. 2016;95:e5723.

Wen 2019

Wen SW, Han L, Lv HL, Xu YZ, Li ZH, Wang MB, et al. A Propensity-Matched Analysis of Outcomes of Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated surgically or with stereotactic radiotherapy: A Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2019;32(1):27-34.

Eingeschlossene Studien:

Kastelijan EA, El Sharouni SY, Hofman FN, et al. Clinical outcomes in early-stage NSCLC Treated with stereotactic body radiotherapy versus surgical resection. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5607–5614

Masatsugu H, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thoracic Surg*. 2015;99(4):1122– 1129.

Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):2932–2938.

Mokhles S, Nuyttens JJ, Maat AP, et al. Survival and treatment of non-small cell lung cancer stage I-II treated surgically or with stereotactic body radiotherapy: patient and tumor-specific factors affect the prognosis. *Ann Surgical Oncol*. 2015;22(1):316–323.

Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother. Oncol: J Eur Soc Therapeutic Radiology Oncol*. 2011;101(2):240–244.

Port JL, Parashar B, Osakwe N, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Ann Thoracic Surg*. 2014;98(4):1152–1159.

Puri V, Crabtree TD, Kymes S, et al. A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: a decision analysis. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 2012;143(2):428–436.

Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I nonsmall-cell lung cancer. *J Thoracic Oncol: Official Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2013;8(2):192–201.

Shah A, Hahn SM, Stetson RL, et al. Cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2013;119(17):3123–3132.

Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2013;119(15):2683–2691.

Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(6):1543–1548.

Eingeschlossene Studien: SBRT vs. parenchym sparende Operationen (Segment--/Keilresektionen)

Cao 2019

Cao C, Wang D, Chung C, Tian D, Rimner A, Huang J, et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy versus surgery for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):362-73.e8.

Eingeschlossene Studien:

Bryant AK, Mundt RC, Sandhu AP, Urbanic JJ, Sharabi AB, Gupta S, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgery for early lung cancer among US veterans. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:425-31.

Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):928-35.

Puri V, Crabtree TD, Bell JM, Broderick SR, Morgensztern D, Colditz GA, et al. Treatment outcomes in stage I lung cancer: a comparison of surgery and stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1776-84.

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149: 1244-53.

Parashar B, Port J, Arora S, Christos P, Trichter S, Nori D, et al. Analysis of stereotactic radiation vs. wedge resection vs. wedge resection plus Cesium-131 brachytherapy in early stage lung cancer. *Brachytherapy.* 2015;14:648-54.

Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2013;119(15):2683-91.

Crabtree 2013

Crabtree T, Puri V, Timmerman R, Fernando H, Bradley J, Decker PA, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2013;145(3):692-9.

Grills 2010

Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):928-35.

Matsuo 2014

Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, Kawaguchi A, Ueki N, Nagata Y, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50(17):2932-8.

Paul 2016

Paul S, Lee PC, Mao J, Isaacs AJ, Sedrakyan A. Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. *Bmj.* 2016;354:i3570.

Port 2014

Port JL, Parashar B, Osakwe N, Nasar A, Lee PC, Paul S, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(4):1152-9.

Sirvani 2012

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1060-70.

Varlotto 2013

Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2013;119(15):2683-91.

Wu 2020

Wu J, Bai HX, Chan L, Su C, Zhang PJ, Yang L, et al. Sublobar resection compared with stereotactic body radiation therapy and ablation for early stage non-small cell lung cancer: A National Cancer Database study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(5):1350-7.e11.

Yerokun 2017

Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, Li X, Mulvihill MS, Gu L, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):675-86.e4.

Anhang 3: Ausgeschlossene Studien

Andere Population (1 Veröffentlichung)

Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(3):411-5.

Anderer Vergleich (6 Veröffentlichungen)

Ijsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, Seegers J, van Engelenburg AKC, Tsai TC, et al. Oncological Outcomes of Lobar Resection, Segmentectomy, and Wedge Resection for T1a Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(3):582-90.

MA I, Shoni M, Siegert C, Wiering B, van Engelenburg KCA, Lebenthal A, et al. Survival After Stereotactic Body Radiation Therapy for Clinically Diagnosed or Biopsy-Proven Early-Stage NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):583-95.

Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1149-56.

Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1543-8.

Winckelmans T, Decaluwe H, De Leyn P, Van Raemdonck D. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(6):1051-60.

Zeng W, Zhang W, Zhang J, You G, Mao Y, Xu J, et al. Systematic review and meta-analysis of video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):44.

Andere Endpunkte (3 Veröffentlichungen)

Franks KN, McParland L, Webster J, Baldwin DR, Sebag-Montefiore D, Evison M, et al. SABRTOOTH: a randomised controlled feasibility study of Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) considered to be at higher risk of complications from surgical resection. *The European respiratory journal.* 2020.

Louie AV, van Werkhoven E, Chen H, Smit EF, Paul MA, Widder J, et al. Patient reported outcomes following stereotactic ablative radiotherapy or surgery for stage IA non-small-cell lung cancer: results from the ROSEL multicenter randomized trial. *Radiotherapy and oncology.* 2015;117(1):44-8.

Zhang L, Ren Y, Liu Y. Comparison of the Effects of Lobectomy on Immunologic Function Between Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Traditional Open Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1406-e13.

Anderes Studiendesign (4 Veröffentlichungen)

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

Parashar B, Port J, Arora S, Christos P, Trichter S, Nori D, et al. Analysis of stereotactic radiation vs. wedge resection vs. wedge resection plus Cesium-131 brachytherapy in early stage lung cancer. *Brachytherapy.* 2015;14(5):648-54.

Sebastian N, Merritt RE, Abdel-Rasoul M, Wu T, Bazan JG, Xu-Welliver M, et al. Recurrence after Stereotactic Body Radiation Therapy versus Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2020.

Seo YS, Kim HJ, Wu HG, Choi SM, Park S. Lobectomy versus stereotactic ablative radiotherapy for medically operable patients with stage IA non-small cell lung cancer: A virtual randomized phase III trial stratified by age. *Thorac Cancer.* 2019;10(6):1489-99.

In extrahierte systematische Übersicht eingeschlossene Studien (3 Veröffentlichungen)

Bryant AK, Mundt RC, Sandhu AP, Urbanic JJ, Sharabi AB, Gupta S, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Surgery for Early Lung Cancer Among US Veterans. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):425-31.

Puri V, Crabtree TD, Bell JM, Broderick SR, Morgensztern D, Colditz GA, et al. Treatment Outcomes in Stage I Lung Cancer: A Comparison of Surgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1776-84.

Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1244-53.

Veröffentlichung (4 Veröffentlichungen)

Lim E, Batchelor T, Shackcloth M, Dunning J, McGonigle N, Brush T, et al. Study protocol for Video assisted thoracoscopic lobectomy versus conventional Open Lobectomy for lung cancer, a UK multicentre randomised controlled trial with an internal pilot (the VIOLET study). *BMJ Open.* 2019;9(10):e029507.

Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. A phase II trial of stereotactic body radiation therapy for operable T1N0M0 non-small cell lung cancer: japan Clinical Oncology Group (JCOG0403)-Long term follow-up results. *J Clin Oncol.* 2018;36(15).

Situ D, Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery vs thoracotomy for early-stage non-small cell lung cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Journal of thoracic oncology.* 2017;12(11):S2410-.

Xu L. Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Lobectomy for Operable Stage I Non-small -cell Lung Cancer: a Pooled Analysis of Two Randomized Trials - Interpretation of Thoracic Surgeons. *Zhongguo fei ai za zhi [Chinese journal of lung cancer].* 2015;18(6):321-2.