**OBS! OBS! OBS! OBS! OBS! OBS! OBS! OBS! OBS! OBS!**

Denne retningslinje er et konstrueret eksempel der bygger på på lånte tekststykker fra forskellige eksisterende retningslinjer.

Retningslinjen skal absolut IKKE anvendes i klinisk praksis!

Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft mhp. down-sizing og down-staging **[EKSEMPEL]**

KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT

Version 1.0

**GODKENDT**

**Faglig godkendelse**

99. 99 2099 (DMCG)

**Administrativ godkendelse**

99.99 2099 (Sekretariatet for Kliniske retningslinjer på Kræftområdet)

**REVISION**

Planlagt: 00.11.2022

**INDEKSERING**

DMCG, brystkræft, kemoterapi.



Indholdsfortegnelse

[Om denne kliniske retningslinje 2](#_Toc505596414)

[1. Anbefalinger 3](#_Toc505596415)

[2. Introduktion 4](#_Toc505596416)

[3. Grundlag 4](#_Toc505596417)

[4. Referencer 8](#_Toc505596418)

[5. Metode 8](#_Toc505596419)

[6. Monitoreringsplan 10](#_Toc505596420)

[7. Bilag 11](#_Toc505596421)

# Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. For yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations”, læs mere her: <http://www.sst.dk/~/media/3E5E326CD6E54D609575282C73F9F9F2.ashx>

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

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

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

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

# 1. Anbefalinger

#### **Ved gennembrudssmerter skal hurtigtvirkende opioid (eksempelvis oral morfin eller oral transmucosal fentanyl) anvendes (A).**

#### Transmucosal fentanyl til gennembrudssmerter er sammenlignet med placebo og med morfin. Der er bedre analgetisk effekt sammenlignet med placebo, men ikke forskel i analgetisk effekt og bivirkninger ved sammenligning med oral morfin. Smertelindring indtræder hurtigere ved intranasal fentanyl sammenlignet med oral morfin, men ikke ved sammenligning med intravenøs morfin. Der er ikke sammenhæng mellem døgndosis opioid og effektiv dosis af transmucosal fentanyl, dog viser et Randomiseret kontrolleret studie (RCT) studie, at ratio mellem subligual fentanyl og oral morfin på 1/50 er lige så effektiv og giver færre bivirkninger end en ratio på 1/25

#### **Der udføres kirurgi efter samme principper som ved primær operation. Ved lumpektomi tilstræbes resektion med 5 mm makroskopisk fri bræmme, men ved den endelige vurdering anses det kirurgiske indgreb sufficient og radikalt, hvis der er en mikroskopisk fri rand (’tumor not on ink’) (A).**

#### På baggrund af den foreliggende litteratur må det konkluderes, at der ikke er belæg for at udføre mere omfattende kirurgisk excision, når man bare sikrer, at der er frie marginer (’no tumor on ink’). Ved pletvis forekomst af tumor i præparatet er det ekstra vigtigt, at der sikres en fri margin. Ved DCIS er afstanden dog stadig 2 mm.

1. **Det er god praksis regelmæssigt at vurdere alle patienter med prostatakræft for depression (D).**

Det har til formålet ikke været muligt at finde evidens til at belyse spørgsmålet om systematisk vurdering for depression. Anbefalingen baserer sig således på erfaringer i forfattergruppen

# 2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af ældre patienter (65+ år) med kronisk ødem i underekstremiteterne. Kronisk ødem er et hyppigt sundhedsfagligt problem, med stærk stigende prævalens blandt ældre (1-3). Kronisk ødem er som oftest en komplikation til anden sygdom, og patienterne bliver behandlet i mange specialer og sektorer, hvor fokus er rettet mod patienternes primære lidelse. Patienter med kronisk ødem har øget risiko for gentagne anfald af rosen (infektion) i ødemområdet og for udvikling af kroniske bensår (4). Ved udvikling af bensår er der høj risiko for tilbagevendende sårdannelse, og behandling af kroniske bensår er særligt ressourcekrævende. Kronisk ødem er årsag til betydelig funktionsnedsættelse og ressourceforbrug hos patienterne og i sundhedsvæsenet (4). Trods omfang og konsekvenser er behandlingen af kronisk ødem ikke et højt prioriteret sundhedsfagligt problem.

##### Formål

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

Det konkrete formål er at sikre, at der hos patienter med større tumorer, hvor mulighederne for brystbevarende operation anses for at kunne optimeres efter down-staging med neoadjuverende kemoterapi (NACT), overvejes denne behandlingsmodel. Samtidig er det også målet at sikre, at der hos patienter, der har gennemgået NACT, ikke udføres unødvendigt omfattende aksilindgreb.

##### Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet kræftpatienter i specialiseret palliativt forløb med moderate til stærke cancersmerter der smertebehandles med opioid.

##### Målgruppe for brug af retningslinjen

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

Den primære målgruppe er læger, sygeplejersker samt fysio- og ergoterapeuter i primær- og sekundær sektor, som er involveret i behandlingen af patienter med kronisk ødem i underekstremiteterne.

# 3. Grundlag

#### **Ved gennembrudssmerter skal hurtigtvirkende opioid (eksempelvis oral morfin eller oral transmucosal fentanyl) anvendes (A).**

##### Litteratur

Som baggrund for anbefalingen ligger bl.a. en Cochrane netværksmetaanalyse inkluderende 12 behandlings-specifikke Cochrane reviews (23). Analysen dækkede 267 randomiserede forsøg, som i alt involverede 101.804 patienter.

##### Evidensgennemgang

Cochrane netværksmetaanalysen er af evidensniveauet 1a. Det er en stor, systematiske udarbejde oversigtartikler, som har samlet data fra 12 Cochrane reviews. Alle de inkluderede reviews er i netværksmetaanalysen er blevet vurderet med AMSTAR assessment tool, et vurderingsværktøj til kritisk metodegennemgang af systematiske reviews (23)1a.

I netværksmetaanalysen er inkluderet patienter svarende til inklusionskriterierne for de inkluderede systematiske reviews. Det er typisk tale om patienter 18+ år som naturligvis er rygere. I analysen er der ikke medtaget gravide eller rygere med mentale sygdomme. Netværksmetaanalysen bygger altså ikke alene på patienter med lungekræft. De har undersøgt effekten af NRT, antidepressants (Bupropion og Nortriptyline), nicotine receptor partial agonists (varenicline og cytisine), anxiolytics, selective type1 cannabinoid receptor antagonists (rimonabant), clonidine, lobeline, dianicline, mecamylamine, Nicobrevin, opioid antagonists, nicotine vaccines, og silver acetate. Disse interventions kan gives som monoterapi eller i kombination (23)1a.

Netværksmetaanalysen fandt, at både Nicotine Replacement Therapy (NRT) og bupropion var mere effektiv end placebo. Varenicline øgede sandsynligheden for rygestop med OR 2.88; 95% credible interval 2.40 to 3.47. Netværksmetaanalysen fandt, at NRT, Bupropion og Cytisin har vist sig at forbedre chancerne for et rygestop. Kombinations NRT og Varenicline blev fundet lige effektive som midler til hjælp til rygestop. Nortriptyline forbedre også chancerne for rygestop. På baggrund af nuværende evidens, ser ingen af ovenfor nævnte behandlinger ud til at have incidens for adverse events (23)1a. Se desuden en grundig gennemgang af evidensen i Evidenstabellen, Bilag 2.

##### Patientværdier og – præferencer

Det vurderes, at behandling med kompressionsbandager er præferencefølsomt, da nogle patienter kan føle sig sygeliggjort, stigmatiserede samt afhængige af hjælp, i og med bandagerne skal anlægges/skiftes af sundhedsfagligt personale. Patientperspektivet er belyst ved sparring med DMCG-patientpanelet tilknyttet retningslinjearbejdet.

##### Rationale

På trods af, at nogle deltagere var under 65 år samt at alle havde kronisk ødem på baggrund af venøs insufficiens, vurderede arbejdsgruppen, at anbefalingen kan overføres til hele den definerede patientpopulation. Der er forskel på den fysiologiske baggrund for ødem, men den mekaniske effekt af kompressionen er til stede uanset alder og årsag.

##### Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

#### **Der udføres kirurgi efter samme principper som ved primær operation. Ved lumpektomi tilstræbes resektion med 5 mm makroskopisk fri bræmme, men ved den endelige vurdering anses det kirurgiske indgreb sufficient og radikalt, hvis der er en mikroskopisk fri rand (’tumor not on ink’) (A).**

##### Litteratur

Anbefalingen bygger på fire RCT studier (19-22) og et kohortestudie (23), som i alt dækker 435 patienter. Studierne blev fundet via primærsøgning (se bilag 1)

##### Evidensgennemgang

Det er vanskeligt, ud fra den eksisterende litteratur, at fastslå præcist i hvilket omfang NACT kan øge andelen af patienter, der kan behandles med brystbevarende operation (BCS) frem for mastektomi. Det hænger for det første sammen med, at formålet med at anvende NACT i de fleste publicerede studier ikke har været at øge denne andel, og for det andet, at mange studier ikke skelner mellem patienter med tidlig og lokal fremskreden brystkræft. I en metaanalyse af randomiserede studier fra 2007 fandt man i undersøgelser, hvor der specifikt havde været fokus på at vurdere effekten på den lokale behandling, at forekomsten af BCS var forøget med 29% efter NACT i forhold til standard adjuverende behandling (30)1b. Imidlertid synes der at have været en vis konservatisme og tøven i forhold til at udnytte effekten af down-sizing af tumor efter NACT. I nyere undersøgelser, hvor respons på NACT har været betydeligt bedre end i de tidligere studier, har det fortsat kun været ca. en fjerdedel af de patienter, der inden NACT vurderedes at være kandidater til mastektomi, der efterfølgende har fået brystbevarende behandling (31)1b. Det har ikke været muligt at finde opgørelser af, i hvor høj grad NACT fører til mindre omfattende indgreb ved BCS.

Der har været bekymring for en øget risiko for lokalt recidiv efter NACT, men der er ikke fundet belæg for det i de foreliggende undersøgelser. I metaanalysen fra 2007 fandt man ikke forskel i lokalrecidivforekomsten (30)1b. I en opgørelse af et større materiale på 340 patienter behandlet med BCS efter NACT fra M.D. Anderson publiceret i 2004 (32)1b, var forekomsten af lokalt recidiv (in breast tumor recurrence – IBTR) 5% over 5 år, hvilket af forfatterne tages som udtryk for, at der ikke er en forøget risiko forbundet med denne behandlingsstrategi. Tallene skal ses i relation til, at patienterne er behandlet i perioden 1987-2000, hvor der i serier på patienter behandlet med konventionel adjuverende behandling, var en sammenlignelig forekomst af lokalt recidiv på 5% over 5 år (5)1b.

En begrænsende faktor for at udføre brystbevarende operation efter NACT er, at i op mod 23% af de tilfælde, hvor der ses respons, er det med såkaldt ’Swiss cheese pattern’, hvor tumorreduktionen ikke er koncentrisk, men resulterer i et mønster, hvor der i det oprindelige tumorområde fortsat er pletvis forekomst af tumorceller (32)1b. I disse tilfælde anbefales, at hele det oprindelige tumorområde excideres (33)1b, hvilket oftest fordrer mastektomi.

Anvendelsen af NACT synes ikke at medføre en øget forekomst af komplikationer (30)1b, (33)1b.

En uddybet gennemgang af litteraturen findes i Evidenstabellen, Bilag 2.

##### Patientværdier og – præferencer

Denne del af det kirurgiske indgreb skønnes ikke følsomt for patientværdier og -præferencer. Der foreligger ingen dokumentation om patientens oplevelse af problemstillingen.

##### Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at valget mellem behandling a og behandling b hænger tæt sammen med patientens præferencer. Ydermere er langtidsbivirkningsprofilen på behandling a endnu ukendte, da det er et nyt lægemiddel.

##### Bemærkninger og overvejelser

For at kunne foretage dette kirurgiske indgreb, kræves der adgang til en DaVinci operationsrobot samt kompetence i anvendelse af robotten. Ikke alle opererende afdelinger har p.t. adgang til en robot.

#### **Det er god praksis regelmæssigt at vurdere alle patienter med prostatakræft for depression (D).**

##### Litteratur

Det har ikke været muligt at finde evidens til at belyse spørgsmålet om systematisk vurdering for depression. Anbefalingen baserer sig således på erfaringer og konsensus om 'best practise' i DMCG'en.

##### Evidensgennemgang

Det var ikke muligt, hverken via søgning efter primær- eller sekundær litteratur at finde evidens, der kan belyse emnet.

##### Patientværdier og – præferencer

Interventionen er formodentlig præferencefølsom. Arbejdsgruppen vurderer, at flertallet vil acceptere at blive spurgt om symptomer på depression, mens nogen vil finde det for tidskrævende og andre måske vil finde spørgsmålene belastende.

##### Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at det er vigtigt at være opmærksom på, om patienter udviser depressive symptomer, da tidlig diagnostik er til gavn for patienterne. Der er ikke fundet evidens, der kan besvare, hvorvidt en mere systematisk screening med validerede screeningsværktøjer vil give en bedre effekt end vanlig praksis. Anbefalingen er en" god praksis" anbefaling baseret på konsensus i arbejdsgruppen.

##### Bemærkninger og overvejelser

Der er ikke i arbejdet taget stilling til valg af screeningsværktøj.

# 4. Referencer

1. Nielsen, H. Chronic venoues disease of the lower limbs in cancer patientes.Nature. 2017;10(5):1764-6. Available from: DOI 10.1017/S0007114517002896
2. Nissen JE. UE ødem hos ældre kræftramte. Ugeskr Lager. 2018;1(5):775-9.
3. Papadopolus J. Cancer and vonoous thoboembolic disease. Ann Vasc Surg. 2013;27(6): 1582-84. Available from DOI: 10.1016/j.avsg.2012.10.020.

# 5. Metode

En arbejdsgruppe under DMCGen bestående af 2 onkolger, 2 kirurger og en patolog har udarbejdet retningslinjen med afsæt i Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet.

##### Litteratursøgning

Litteratursøgningen er gennemført i perioden 19. oktober 2017 til 12. november 2017 af reservelæge Mette Nielsen i samarbejde med metodekonsulent Julie Bolvig Hansen.

Der er anvendt tre-trins søgning og adaptation. Der er søgt efter eksisterende guidelines i flg. databaser: GIN, NICE, SIGN, HTA, NGC, SBU, Socialstyrelsen (Sverige), Kunnskapssenteret, Helsedirektoratet (Norge), Helsebiblioteket (Norge), Medline og Embase. Da der kun blev fundet én relevant eksisterende guideline, som ikke dækkede alle anbefalingerne, er der søgt efter systematiske reviews, metaanalyser og sekundærlitteratur i Medline, Embase, Cochrane og Cinahl. Søgeord og kombinationer fremgår af bilag 1, Søgeprotokol.

Der er søgt efter sekundær og primær litteratur i PubMed, Cinahl og CENTRAL, afgrænset på sprog (dansk, engelsk, svensk, tysk, norsk) for at begrænse antallet af hits. Der blev ikke afgrænset i forhold til alder, studiedesign eller andet, for at finde så meget relevant litteratur som muligt. Til litteratursøgningerne blev der opstillet følgende in- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier på baggrund af titel og abstract gennemlæsning.

Inklusionskriterier:

* Kvinder i alle aldre, diagnosticeret brystkræft, i den palliative fase
* Studier, der evaluerede effekten af palliativ sedering på symptomlindring
* Studier, der evaluerede effekten af et sederingspræparat versus et andet præparat ved palliativ sedering
* Studier på dansk, engelsk, norsk eller svensk

Eksklusionskriterier:

* Mænd, diagnosticerede med brystkræft
* Studier, hvor palliativ sedering foregår uden for specialiserede palliative enheder.

Se flow chart (bilag 3)

##### Litteraturgennemgang

De inkluderede studier er vurderet med udgangspunkt i vejledninger fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, herunder ud fra Oxford levels of evidence. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med klinisk og forskningsmæssig kompetence. Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Ved gennemgangen af de tre udvalgte artikler blev der fundet betydelige metodiske svagheder. Herunder særligt risikoen for bias og forskellighed i blandt doser har gjort, at vi har været konservative i formuleringen af anbefalingerne. For én af anbefalingerne fandt vi ingen studier, der kunne danne evidensgrundlag. Derfor er denne anbefaling mundet ud i en 'god praksis' anbefaling baseret på arbejdsgruppens erfaring og konsensus.

Af de data, der blev trukket ud af studierne, er der for emnet gennembrudssmerter direkte adapteret en meta-analyse til at underbygge anbefalingen. Den kritiske gennemgang af studiernes metodiske kvalitet er ligeledes adapteret fra Guidelinen. For anbefalingen om lumpektomi blev resultaterne opsummeret i en prosatekst, med afvejning af studiernes størrelser og metodiske kvalitet. De store, metodisk stærke studier vægter højest.

##### Formulering af anbefalinger

Hele forfattergruppen deltog i formulering af anbefalingerne. Forud herfor var evidensgrundlaget og udkast til anbefalinger rundsendt. Afvejning mellem positive effekter og skadevirkning blev diskuteret i gruppen og sammenholdt med tiltroen til evidensen. Gruppen har lagt stor vægt på studiernes metodiske kvalitet, herunder særligt risikoen for bias.

For adaptationen af guideline til anbefalingen om gennembrudssmerter, valgte vi at lægge os op af den eksisterende anbefaling, da deres population og håndtering af patienterne er meget lig den danske. Det forventes samtidig at patientpræferencerne er ens på tværs af nationaliteter.

##### Interessentinvolvering

Dansk Brystkræft Organisation har været konsulteret ved opstart og afslutning af arbejdet.

##### Høring og godkendelse

Retningslinjen har været i høring i Retningslinjesekretariatets patientpanel samt i Dansk Selskab for Almen Medicin i april 2017. De indkomne kommentarer er efterfølgende diskuteret i forfattergruppen og enkelte justeringer gennemført. Retningslinjen er efterfølgende godkendt af DMCG og Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Behov for yderligere forskning

Det var ikke muligt at finde studier der underbygger anbefalingen om depressions screening. Der er således behov for mere viden om depression blandt mænd med nydiagnosticeret prostatacancer, herunder for fokus på outcomes som livskvalitet og tilfredshed med sexliv.

##### Forfattere

* Anne Bendtsen, professor, overlæge, dr. med, Onkologisk Afdeling, Kræfthospitalet Xkøbing.
Ingen interessekonflikter
* Christian Didriksen, ledende overlæge, ph.d., Cancer Klinikken, Kræfthospitalet Ykøbing.

Ingen interessekonflikter

* Mette Nielsen, reservelæge, ph.d. studerende, Kræftkirurgisk Afdeling, Universitetshospitalet.

Bestyrelsesformand i Novo Nordisk

# 6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Andelen af opererede koloncancerpatienter med anastomoselækage er mindre end 5 %.

Tæller: antal koloncancer patienter med anastomoselækage grad B og C eller patienter hvor graden ikke er kendt.

Nævner: antal opererede koloncancer patienter, som har fået foretaget kolonresektion med anastomose.

Plan for audit og feedback

Årlig national databaseaudit med tilhørende feedback til de opererende afdelinger.

# 7. Bilag

##### Bilag 1 – Søgestrategi

##### Bilag 2 – Evidenstabel, Anbefaling 1

##### Bilag 3 – Evidenstabel, Anbefaling 2

##### Bilag 3 – Flowchart