



Bronkopulmonale neuroendokrine neoplasmer (BP-NEN)

Version 2.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

3. december 2021 (DLGG)

Administrativ godkendelse

7. december 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2022

INDEKSERING

Onkologisk behandling, lungekræft, bronkopulmonale, neuroendokrine

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Behandling af BP-NEN.....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	5
Behandling af BP-NEN.....	5
4. Referencer	8
5. Metode.....	10
6. Monitoreringsplan.....	13
7. Bilag	14
8. Om denne kliniske retningslinje.....	15

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Forfatterlisten er opdateret og der er foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Titelændring: Fra Bronkopulmonale neuroendokrine tumores (BP-NET) til Bronkopulmonale neuroendokrine neoplasmer (BP-NEN).

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling af BP-NEN

1. **Patienter med lokal eller lokalavanceret BP-NEN vurderet uegnet til operation på multidisciplinær lungekonference, kan henvises til neuroendokrint center på RH, AUH eller OUH til vurdering med henblik på kurativ (kemo)strålebehandling (A)**
2. **Patienter med dissemineret typisk eller atypisk lungecarcinoid henvises til multidisciplinær neuroendokrinologisk konference til fortsat udredning og vurdering mhp palliativ behandling (A)**
3. **Patienter med dissemineret LCNEC henvises til onkologisk afdeling til vurdering mhp palliativ behandling (A)**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler onkologisk behandling af patienter med bronkopulmonale neuroendokrine neoplasmer (BP-NEN). BP-NEN udgøres af neuroendokrine tumorer, lungekarcinoider, dvs typisk karcinoid (TC) og atypisk karcinoid (AC), samt af højgradstumorernes, neuroendokrine karcinomer, dvs storcellet neuroendokrint karcinom (LCNEC) og småcellet neuroendokrint karcinom (SCLC). Udredning og behandling af LCNEC og SCLC følger Dansk Lunge Cancer Gruppe's (DLGG) og Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe's (DOLGs) rekommandationer og udøves af lokale multidisciplinære teams. SCLC er omfattet i en separat Klinisk Retningslinje og derfor ikke nærmere omtalt her. LCNEC udredes og behandles overvejende som SCLC, dog med elementer fra behandlingsalgoritmen ved ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).

Lungekarcinoider (TC og AC) udgør 1–3% af alle lungekræfttilfælde og 20–30% af alle tilfælde af BP-NEN (1). Under 10% af BP-NEN er fungerende, dvs. frigiver biologisk aktive aminer og peptider som ved f.eks. karcinoidt syndrom eller Mb Cushing (2, 3).

Udredning af TC og AC følger initialt det vanlige udredningsprogram for udredning af lungekræft. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadiet" for nærmere udredning og stadietinddeling (4). Behandlingen af karcinoider afviger fra behandling af SCLC, LCNEC og NSCLC. Lungekarcinoider er således en selvstændig sygdoms enhed og behandles som sådan via de multidisciplinære neuroendokrine centre. Der kan være en glidende overgang mellem AC med højt proliferationsindex og LCNEC med lavt proliferationsindex, hvilket kan have betydning for håndteringen af begge disse sygdoms enheder.

Når det erkendes, at den maligne diagnose er lungekarcinoid, udløser det en række diagnostiske undersøgelser, som ikke er en del af den almindelige lungecancerudredning. Undersøgelserne anvendes som led i stadietinddeling, behandlingsvalg, monitorering og follow-up.

Diagnostik af TC og AC følger WHO's klassifikation fra 2021 (3). Internationale anbefalinger lægger op til diagnostik og klassifikation med anvendelse af morfologiske kriterier baseret på mitoser og nekroser (5). Proliferationsindex bedømt ved Ki67-index er ikke et diagnostisk krav, men anbefales undersøgt og anvendes ofte i den kliniske håndtering (5). Ki-67 har vist sig at være en uafhængig prognostisk faktor i univariat, men ikke i multivariat analyse, og man har ikke et pålideligt cutt-off til at skelne mellem TC og AC (2, 6).

TC og AC udtrykker ofte somatostatinreceptorer (SSTR), som kan detekteres vha. isotopbundne somatostatinanaloger. Formålet med at bestemme grad, udbredelse og homogenitet af SSTR positiviteten er, udover at diagnosticere og stadietinddele, at kunne selekttere patienter til behandling rettet mod SSTR.

⁶⁸Ga-DOTA*-PET/CT (hvor * kan være TOC, NOC eller TATE) er en sensitiv somatostatinreceptorskanning, der anvendes til stadietinddeling, behandlingsmonitorering og opfølgning af TC og AC. FDG-PET/CT anvendes som primære nuklearmedicinske skanningsmodalitet ved LCNEC, men har også vist sig sensitiv ved TC og AC (2). Konventionel CT-skanning af leveren ved lungekarcinoider bør omfatte arteriel og venøs fase. Plasma-kromogranin A (CgA) har været anvendt rutinemæssigt i klinisk praksis til håndtering af karcinoider. Hvis man kender histologi forud for operation, kan der foretages måling af CgA (7). CgA bestemmes,

regelmæssigt i behandlingsforløbet som led i monitorering. Imidlertid er det anført at baseline og rutinemæssig måling af CgA er af begrænset klinisk værdi(6, 8).

Det primære behandlingsvalg ved BP-NEN er operation. Den kirurgiske behandling vil primært tilstræbe radikalitet, men ved TC og AC kan debulking/palliativ kirurgi undertiden være indiceret. Det foretrukne kirurgiske indgreb er lobektomi eller kileresektion, jvf europæiske guidelines (6). Der er ikke indikation for adjuverende systemisk behandling eller strålebehandling efter radikal operation af AC og TC. Efter operation for LCNEC følges retningslinjer for SCLC og dermed kan adjuverende kemoterapi komme på tale efter individuel vurdering.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. BP-NEN er ikke hyppigt forekommende former for lungekræft. Hvis sygdommen diagnosticeres i tidligt stadie, kan der tilbydes intenderet kurativ behandling. Ved dissemineret sygdom er behandling pallierende.

Det konkrete formål er at sikre, at patienter, der vurderes medicinsk/fysiologisk inoperable får et optimalt kurativ behandlingstilbud og sikre patienter med dissemineret sygdom et optimalt palliativt behandlingstilbud.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, der er vurderet medicinsk inoperable for en lokal eller lokalavanceret BP-NET, hvor strålebehandling kan komme på tale eller patienter, hvor der er dissemineret sygdom på diagnostetidspunktet.

Før kurativ behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at udelukke forekomsten af fjernmetastaser. Der skal ligeledes foreligge en tilstrækkelig udredning af primærtumors udbredelse og vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadieinddeling (4). Se desuden under punktet introduktion. I praksis vil det sige, at der skal være udført en FDG-PET/CT-skanning og mediastinal udredning (fx EBUS). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri. Det er hensigtsmæssigt, at der også foreligger diffusionsmåling forud for operation. Ved mistanke om karcinoidt syndrom måles 24 timers urin 5-hydroxyindoleacetat (5-HIAA) eller plasma 5-HIAA, og operation vil foretages under octreotid-dække.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle med behandling af BP-NEN.

3. Grundlag

Behandling af BP-NEN

1. **Patienter med lokal eller lokalavanceret BP-NEN vurderet uegnet til operation på multidisciplinær lungekonference, kan henvises til neuroendokrint center på RH, AUH eller OUH til vurdering med henblik på kurativ (kemo)strålebehandling (A)**
2. **Patienter med dissemineret typisk eller atypisk lungecarcinoid henvises til multidisciplinær neuroendokrinologisk konference til fortsat udredning og vurdering mhp palliativ behandling (A)**
3. **Patienter med dissemineret LCNEC henvises til onkologisk afdeling til vurdering mhp palliativ behandling (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af de respektive randomiserede undersøgelser og systematisk review/metaanalyse i "Lokal ikke-småcellet lungekræft", "Kurativ behandling af ikke-småcellet lungekræft" og "Kurativ behandling af ikke-småcellet lungekræft" omhandlende kurativ behandling af BP-NEN vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009 evidensgraderingsskala. Samlet bliver styrken af de følgende anbefalinger vedrørende kurativ behandling af patienter med BP-NEN af styrke A.

På baggrund af et randomiseret studie af octreotid til behandling af BP-NEN vurderes evidensgrundlaget til at være niveau 1B af styrke A. Behandling med kemoterapi er baseret på prospektive kohortestudier og således med styrke B. På baggrund af randomiseret studie af everolimus til behandling af BP-NEN vurderes evidensgrundlaget til at være niveau 1B af styrke A.

Kurativ onkologisk behandling af lokal eller lokalavanceret BP-NEN (fraset SCLC)

Der skal foreligge en stadietildeling på multidisciplinær team konference og en beslutning om behandling forud for henvisning til onkologisk behandling. Det skal være besluttet, at patient med lokal eller lokalavanceret sygdom ikke er kandidat til operation, hvilket ellers er førstevalgsbehandling til TC og AC.

Medicinsk inoperable patienter kan evt tilbydes stereotaktisk eller konventionel strålebehandling, omend lungecarcinoiderne er mindre strålefølsomme end højgradskarcinomerne, SCLC og LCNEC (7). For stereotaktisk strålebehandlingsteknik henvises til retningslinjen "Lokal ikke-småcellet lungekræft". Hvis krav for stereotaktisk strålebehandling ikke kan opfyldes, kan der tilbydes konventionelt fraktioneret radioterapi.

Kurativ behandling af LCNEC følger i vid udstrækning behandling ved begrænset sygdom af SCLC med cisplatin og etoposid iv, men strålebehandlingen planlægges oftest med dosis og fraktionering som for NSCLC. Se venligst de respektive kliniske retningslinjer. Det er ikke velbegrunderet at give profylaktisk helhjernebestråling. Behandlingen må ofte individualiseres. For kurativ behandling af selekterede patienter med lokalavanceret AC med et højt proliferationsindex kan der overvejes strålebehandling med fraktionering og feltudstrækning som ved lokalavanceret NSCLC, evt. som kombineret kemo-radioterapi med platin og

etoposid som beskrevet for LCNEC, Se venligst klinisk retningslinje "Kurativ behandling af ikke-småcellet lungekræft".

Pallierende behandling af inoperable BP-NET

Behandling af inoperable patienter med TC og AC følger i nogen udstrækning behandlingsprincipperne for veldifferentierede og intermedært differentierede, lavgrads (grad 1 og 2) gastroenteropankreatiske neuroendokrine neoplasmer. Dette beror dels på klinisk-patologiske fællestræk, dels på empiri men også på relativ mangel på data fra randomiserede kontrollerede terapiforsøg. Kirurgiske og interventionsradiologiske tiltag såsom kirurgisk metastasektomi, radiofrekvensablation, leveremobilisering, endobronkial behandling m.fl. finder udbredt anvendelse ved lungekarcinoider og indikationen herfor stilles på multidisciplinær neuroendokrin konference.

Inoperable patienter, der har sufficient optag på somatostatinreceptorskanning, kan være kandidater til behandling med somatostatinanaloger (SSA) eller radionuklidbehandling (*peptid receptor radionuclide therapy*, PRRT) med ¹⁷⁷Lu or ⁹⁰Y-DOTA-peptider.

SSA er førstelinjebehandling til patienter med avanceret ikke-resektabel BP-NEN med god prognose, især TC og AC med lavt proliferationsindex og langsom progression (6).

Octreotid LAR (*long-acting release*) og lanreotide anvendes i klinisk praktisk ved dissimineret TC og AC. Det er primært baseret på demonstration af antiproliferativ og symptomlindrende effekt samt forlængelse af PFS i placebokontrollerede kliniske studier ved gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Men positiv behandlingseffekt er også påvist i retrospektive kohorteanalyser (8)(9-11).

Indledningsvis behandles patienten med hurtigtvirkende octreotid med henblik på tolerabilitet, og ved acceptabel toksicitet overgår patienten til octreotid LAR eller lanreotid indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Kemoterapi ved dissemineret BP-NEN

Kemoterapi ved LCNEC følger principperne for behandling af SCLC og i nogen grad NSCLC der henvises til referenceprogram for dette. Cytotoksisk kemoterapi anbefales ikke anvendt ved veldifferentierede lungekarcinoider med lavt proliferationsindex og relativt indolent klinisk forløb. Flere kemoterapiregimer har været afprøvet ved progredierende, metastatisk lungekarcinoid. Resultaterne af retrospektive opgørelser og subgruppeanalyser fra prospektive studier af har vist responsrate/PFS ved platin-etoposid kombinationen på 8-23%/7-8 mdr, ved oxaliplatin-gemcitabin eller oxaliplatin-capecitabin op til 20%/8-15 mdr og ved streptocotocin-5-FU 16-22%/5-7mdr. Temozolomid-baseret kemoterapi er aktivt med RR på 10%-30 og median PFS på 5-13 mdr. Der er således ikke noget entydigt valg af behandlingsregime ved lungekarcinoider. Baseret på tolerance og patientvenlighed anbefales temozolomid +/- capecitabin og capecitabin +/- oxaliplatin frem for mere toksiske regimer. Beslutning om behandling bør tages på multidisciplinær neuroendokrin konference (12)(13-19).

Everolimus kan overvejes til rutinebrug ved progredierende ikke-fungerende karcinoider og kan evt overvejes til fungerende BP-NEN (6). Everolimus er undersøgt overfor placebo i et randomiseret dobbeltblindet placebo kontrolleret fase III studie, RADIANT-4, hvor 302 patienter med ikke-fungerende, vel-differentierede GI- eller BP-NEN blev behandlet 2:1 med everolimus vs placebo (20). Subgruppeanalysen af de 90 patienter med

lungekarcinoider viste PFS på 9.2 mdr i everolimusgruppen vs 3.6 mdr i placeboarmen, og der var større grad af tumorreduktion i everolimusarmen. I et andet studie, RADIANT-2, påvistes ligeledes øget PFS ved kombinationen af everolimus og octreotid LAR overfor octreotid LAR alene i subgruppeanalysen af patienter med lungekarcinoid.

Radionuklidbehandling kan være et behandlingsvalg ved somatostatinreceptor-positive tumorer på samme indikation som ved gastroenterpankreatiske neuroendokrine neoplasmer (6). Denne anbefaling til trods for at der mangler data fra randomiserede undersøgelser til at underbygge anbefalingen. I et fase 2 studie (21) med behandling med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lu-PRRT). For patienter med TC opnåede 47% SD og median PFS 20.1 mdr og tilsvarende opnåede 47% SD og en median PFS på 15.7 mdr for AC.

4. Referencer

1. DLCC årsrapport 2016. <http://www.lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>. 2016.
2. Grondahl V, Binderup T, Langer SW, Petersen RH, Nielsen K, Kjaer A, et al. Characteristics of 252 patients with bronchopulmonary neuroendocrine tumours treated at the Copenhagen NET Centre of Excellence. *Lung Cancer*. 2019;132:141-9.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
4. Markauskas A, Mogensen O, dePont Christensen R, Jensen PT. Primary surgery or interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer: does it matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(8):1420-8.
5. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604-20.
6. Singh S, Bergsland EK, Card CM, Hope TA, Kunz PL, Laidley DT, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10):1577-98.
7. Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, Gronbaek H, Mortensen J, Petersen RH, et al. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. *Acta Oncol*. 2016;55(1):3-14.
8. al Me. The failure of circulating chromogranin A as a biomarker of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasia: a metaanalysis. Paper presented at: NANETS 2017 Symposium October 19–21, Philadelphia, PA. 2017.
9. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):26-32.
10. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J, Caramella C, Berdelou A, Leboulleux S, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer*. 2017;75:259-67.
11. Bongiovanni A, Recine F, Riva N, Foca F, Liverani C, Mercatali L, et al. Outcome Analysis of First-line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Prognostic Significance of (18)FDG-PET/CT. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(4):415-20.
12. guideline E. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *sAnnals of Oncology*.
13. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. *The oncologist*. 2020;25(1):e48-e52.
14. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials*. 1979;2(4):327-34.

15. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Oberg K, Eriksson B, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):151-5.
16. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, Radice D, Antonuzzo A, Ricci S, et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):806-14.
17. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, Eastern Cooperative Oncology G. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4897-904.
18. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO, Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol*. 1984;2(11):1255-9.
19. Saranga-Perry V, Morse B, Centeno B, Kvols L, Strosberg J. Treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the thymus with capecitabine and temozolomide: a case series. *Neuroendocrinology*. 2013;97(4):318-21.
20. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77.
21. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1040-6.
22. <http://dolgg.dk/index.php?side=referenceprogram>. DOLGG referenceprogram. 2018.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG), i samarbejde med Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG), kliniske retningslinje for "Neo-adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)" anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Et medlem under DOLG har tilpasset retningslinjen med afsæt i en allerede eksisterende retningslinje i DOLG regi. Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparrat med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet. DOLG blev etableret af repræsentanter fra de onkologiske afdelinger i 1997. Medlemmer af DOLG er læger, der arbejder med onkologisk behandling af lungecancer. Der er løbende foretaget opdatering af referenceprogrammet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DOLG.

Interessentinvolvering

Der er i denne anden revideret udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG 2017 (22). Medlemmer er udelukkende læger, men der er tæt samarbejde med DOLG's radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

Høring og godkendelse

Processen i revisionerne har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer. Herefter er den sendt til høring i DOLG. Her blev vurderet behov for revision af de respektive afsnit, som de havde været involveret i. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference.

Efter modtagelse af revisionsforslag blev disse redigeret ind i den bestående tekst. Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været meget forskellig mht. metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen betydelige merudgifter forbundet med anbefalingerne.

Forfattere

- Karin Holmskov Hansen, Onkologi, læge Odense Universitetshospital
Førsteforfatter til denne retningslinje har ingen interessekonflikter
- Tine Mcculloch, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Svetlana Kunwald, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Rasmus Kjeldsen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Anja Pagh, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Mette Thune Mourutzen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Weronika Maria Szeiniuk, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Peter Meldgaard, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Knap, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Azza Khalil, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Elizaveta Mitkina Tabaksblat, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maria Kandi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Hjørdis Hjalting Schmidt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Lise Saksø Mortensen, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Louise Mahncke Guldbrandt, , Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maiken Parm Ulhøi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Rasmus Blechingberg Friis, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital Trine Heide Øllegaard. Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Jon Lykkegaard Andersen, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Gitte Persson, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Svetlana Borissova, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Lotte Engell-Nørregård, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Cecilia Bech Horsted, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Halla Skuladottir, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Carsten Rytter, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Hanne Linnet, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Line Brøndum, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Anne Fia Grann Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Lars Bo Drivsholm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Stine Wahlstrøm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kristine Chemnitz, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kenneth F. Hofland, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Miroslaw Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Kell Erik Østerlind, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Malene Støchkel Frank, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Subashini Thisabuban, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus

- Tanja Cruusberg Weble, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Karin Holmskov, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Olfred Hansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Tine Schytte, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Eva Holtved, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lotte Holm Land, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lise Eckhoff, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Mia Jelin, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Maria Thorsen, Læge, Odense Universitetshospital
- Jens Benn Sørensen, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Seppo Langer, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Mette Pøhl, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Edyta Maria Urbanska, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Morten Hiul Suppli, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Steen Riisgaard de Blanck, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Daniela Zitnjak, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Liv Ebbeskov Lauritsen, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Vladimira Horvat, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus
- Christa Haugaard Nyhus, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Lisbeth Bertelsen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Charlotte Kristiansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af lungekræft i Danmark har gennem de seneste 15 år været tæt monitoreret gennem resultater samlet i Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) med indrapportering til hospitalsledelsessystemet, online feedback til involverede afdelinger og årlige offentlige rapporter. Lungekræft var således en af de første kræftformer, som blev monitoreret i det Nationale Indikator Projekt (NIP). Denne monitorering er fortsat over i Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Listen over monitorerede indikatorer for kvalitet i udredning og behandling er anført i tabelform på næste side.

Plan for audit og feedback

Kvalitetsindikatorerne har gennem de seneste 15 år årligt været gennem en audit-proces, hvor de opgjorte resultater er blevet kritisk gennemgået mhp. kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår af de årlige årsrapporter.

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk og ensartet. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende standarder.

Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nyttilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringskala

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

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



Evidensniveauer og styrkegradninger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedøkonomiske- og beslutningsanalyser	
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene prospektive kohortestudier	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier	
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up	Uafhængig blindet sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Prospektivt kohortestudie med solid follow-up	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patogonomiske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, men billigere Klart dårlig eller værre, men dyrere Klart bedre eller værre, men til samme pris	
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier	
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller afløste referencestandarder	Analyse uden sensitivitetsanalyse	
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori	
MS	-	Motherhood statement; en anbefaling hvor der ikke ligger - og aldrig vil komme til at ligge - evidens. Til eksempel: "Det anbefales, at man ikke springer ud af et fly uden en faldskærm".					

Version 2018. Retningslinjekomitéens oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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.