



Kurativ behandling af småcellet lungekræft

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

18. december 2020 (DMCG)

Administrativ godkendelse

21. december 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2021

INDEKSERING

DOLG, DLCCG, Kurativ behandling, lungekræft, småcellet, begrænset sygdom.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Kurativ onkologisk behandling af småcellet lungekræft	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	5
Kurativ onkologisk behandling af småcellet lungekræft	5
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitoreringsplan.....	12
7. Bilag	13
8. Om denne kliniske retningslinje.....	14

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kurativ onkologisk behandling af småcellet lungekræft

1. **Patienter med meget begrænset udbredning ("very limited disease") kan vurderes med henblik på operation og 4 serier adjuverende platinholdig kemoterapi (C).**
2. **Patienter med begrænset stadie ("limited disease") kan henvises til vurdering med henblik på kurativt intenderet behandling med 4 serier cisplatin og etoposid konkomitant med thorakal stråleterapi (A).**
3. **Patienter i god almentilstand kan tilbydes konkomitant, hyperfraktioneret accelereret thorakal strålebehandling med 45 Gy/30 F (2 x dagligt) subsidiært thorakal bestråling med 60 Gy/30 F (1 x dagligt) (A).**
4. **Profylaktisk helhjernebestråling (PCI) med 25 Gy/10 F kan tilbydes egnede patienter med henblik på at nedsætte risikoen for hjernemetastaser (A).**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler kurativ behandling af patienter med begrænset sygdom af småcellet lungekræft (SCLC). Næsten 15% af alle nydiagnosticerede patienter med lungekræft har SCLC, hvoraf under 1/3 har begrænset sygdom på diagnosetidspunktet [1].

SCLC stadieinddeles på baggrund af TNM klassifikationen [2]. Af behandlingsmæssige årsager anvendes desuden en mere enkel inddeling i 2 stadier, begrænset (limited disease, LD) og udvidet sygdom (extended disease, ED). Der er tale om begrænset sygdom, når der ikke er sygdomsmanifestation uden for samsidige thoraxhalvdel, mediastinum og evt. samsidige supraklavikulære lymfeknuder. Patienter med pleuraeksudat regnes almindeligvis for at have udvidet sygdom. I det tilfælde, hvor der er et minimalt eksudat og hvor det er sandsynligt, at eksudatet ikke er forårsaget af cancerudsæd til pleura, kan stadiet regnes for begrænset. Ideelt set kræves der da, at pleuravæsken er uden tumorceller. Uden klinisk overbevisende forklaring på et pleuraeksudat vil en negativ cytologi ikke kvalificere en patient til at have begrænset sygdom, selv om der ikke findes metastaser uden for thorax. Hæmorrhagisk eksudat anses for at være malignt.

I praksis har patienter med sygdomsudbredning, der kan indeholdes i et kurativt strålevolumen, begrænset sygdomsstadie.

Kirurgi har som udgangspunkt kun plads i behandlingen af SCLC, i de sjældne tilfælde, hvor der er tale om yderst begrænset sygdomsudbredning (very limited disease, VLD).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. SCLC er en hastigt fremadskridende sygdom og adskiller sig bl.a. fra ikke-småcellet lungekræft ved at være mere aggressiv med hurtig fordoblingstid.

Det konkrete formål er at sikre, at patienter, der bliver diagnosticeret med SCLC i begrænset sygdomsstadie får en optimal behandling og at patienter med udvidet sygdomsstadie ikke gennemgår unødigt behandling.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med SCLC i begrænset sygdomsstadie, hvor kurativt intenderet kemoradioterapi kan komme på tale.

Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at klarlægge endelig stadieinddeling. Dette indebærer tilstrækkelig udredning af tumor med vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder samt vurdering for fjerne metastaser. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lunsecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadieinddeling [3]. I praksis vil det sige, at der skal være udført en PET-CT-skanning, mediastinal udredning (f.eks. EBUS) og screening for hjernemetastaser (f.eks. MR-skanning af cerebrum eller CT-skanning med kontrast). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri og en DLCO (diffusionskapacitet for CO).

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 lungekræft.

3. Grundlag

Kurativ onkologisk behandling af småcellet lungekræft

1. **Patienter med meget begrænset udbredning ("very limited disease") kan vurderes med henblik på operation og 4 serier adjuverende platinholdig kemoterapi (C).**
2. **Patienter med begrænset stadie ("limited disease") kan henvises til vurdering med henblik på kurativt intenderet behandling med 4 serier cisplatin og etoposid konkomitant med thorakal stråleterapi (A).**
3. **Patienter i god almentilstand kan tilbydes konkomitant, hyperfraktioneret accelereret thorakal strålebehandling med 45 Gy/30 F (2 x dagligt) subsidiært thorakal bestråling med 60 Gy/30 F (1 x dagligt) (A).**
4. **Profylaktisk helhjernebestråling (PCI) med 25 Gy/10 F kan tilbydes egnede patienter med henblik på at nedsætte risikoen for hjernemetastaser (A).**

Litteratur

Selv om sygdommen stadiemæssigt betegnes som SCLC, begrænset sygdom er den ofte dissemineret på diagnosetidspunktet. SCLC er kendetegnet ved hastig progression samt ofte stor sygdomsbyrde og morbiditet, men også høj grad af følsomhed for behandling med kemoterapi og radioterapi. Behandlingen iværksættes derfor hurtigt, og individuel modifikation er ofte nødvendig.

For patienter med begrænset sygdom er medianoverlevelsen 15-30 måneder [4, 5]. En lille andel af patienter med begrænset sygdom vil have "very limited disease" på diagnosetidspunktet. Her kan det være muligt at foretage operation, da denne gruppe af patienter har en 5 års overlevelse på omkring 50% [6]. Dette estimat bygger dog på studier, hvor kirurgi har været foretaget som led i diagnostisk udredning, hvor man derved har fået stillet diagnosen. Der er ikke foretaget randomiserede studier, men det giver god mening at give adjuverende behandling med 4 serier platinbaseret kemoterapi.

I lighed med patienter med SCLC i udvidet sygdomsstadie er kombinationsbehandling med platin førstevalg. I 2012 blev der foretaget et systematisk review for at belyse effekten af cisplatinbaseret kemoterapi sammenlignet med carboplatinbaseret kemoterapi til behandling af SCLC [7]. Fire studier blev identificeret med i alt 663 patienter. Der blev ikke fundet forskel i overlevelsen, idet den mediane overlevelse var 9.6 måneder vs. 9.4 måneder for henholdsvis cisplatin og carboplatin med HR=1.10 (95% CI; 0.94-1.29, p=0.25). Der blev hyppigere konstateret hæmatologisk toxicitet ved behandling med carboplatin, mens der var hyppigere non-hæmatologisk toxicitet (heriblandt nyretoxicitet og neurotoxicitet) ved behandling med cisplatin. Som følge af få patienter i det systematiske review var der ikke muligt at konkludere ud fra subgruppeanalyser,

at cisplatin kunne erstattes af carboplatin. Derfor anbefales det fortsat at behandle patienter med begrænset sygdom af SCLC med cisplatin og etoposid.

I et randomiseret studie med 417 patienter blev der foretaget randomisering mellem normofraktioneret strålebehandling med 1 fraktion dagligt (1.8 Gy, 25 F) og hyperfraktioneret strålebehandling med 2 fraktioner dagligt (1.5 Gy 2 x dagligt, 30 F) [8]. Alle patienter modtog 4 serier cisplatin og etoposid. Strålebehandling blev givet i forbindelse med første serie cisplatin og etoposid. 5-års overlevelsen var 26% i gruppen af patienter med 2 fraktioner dagligt sammenlignet med 16% i gruppen af patienter med 1 fraktion dagligt ($p=0.04$). Der blev dog observeret mere toxicitet i gruppen af patienter med 2 fraktioner daglig. Såfremt der ved behandlingstidspunktet vurderes, at patienten er i god performance status, bør der tilbydes hyperfraktioneret strålebehandling med cisplatin og etoposid, såfremt patienten vil acceptere risiko for reversibel toxicitet under strålebehandlingen. Der blev ligeledes fundet overlevelsesgevinst ved hyperfraktioneret behandling i CONVERT studier, der er et randomiseret studie mellem hyperfraktioneret vs. konventionel fraktioneret strålebehandling [5].

I et randomiseret studie fra 2007 blev det undersøgt om profylaktisk helhjernebestråling (PCI – prophylactic cranial irradiation) kunne mindske risikoen for udvikling af hjernemetastaser til patienter med udvidet sygdom af SCLC [9]. I alt blev 286 randomiseret til forskellige dosering af PCI eller ingen behandling. Et års risikoen for at udvikle hjernemetastaser var henholdsvis 14.6% vs. 40.4%, +/- PCI behandling. Der blev ikke fundet signifikant forskel i overlevelsen mellem de to grupper. Selv om PCI medførte få bivirkninger var det ikke med indflydelse på livskvaliteten. På baggrund af dette kan yngre patienter i god almen tilstand og uden kognitive problemer tilbydes PCI med 25 Gy/10 F. PCI bestilles umiddelbart til gennemførelse efter kemoterapi og senest 6 uger efter kemoterapi. I en metaanalyse fra 1999 for patienter med komplet respons, hvor der enten var givet PCI eller ingen PCI blev der fundet en overlevelsesgevinst for PCI gruppen med en HR=0.84 (95% CI; 0.73-0.97, $p=0.01$) og mindskede risikoen for udvikling af hjernemetastaser [10]. Der undersøges aktuelt effekten af hippocampusbesparende PCI for at nedsætte risikoen for kognitive bivirkninger til strålebehandlingen.

Evidensgennemgang

Da der foreligger opgørelse af kirurgisk behandlede patienter uden kontrolgruppe vurderes evidensgrundlaget til at være niveau IV i henhold til Oxford 2009 af styrke C. Da der foreligger flere randomiserede undersøgelser og yderligere systematisk metaanalyse vurderes evidensgrundlaget mhp. kurativt intenderet kemoradioterapi til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009 evidensgraduering af styrke A. I forhold til dosering og fraktionering af strålebehandling foreligger der et randomiseret studie, hvorfor evidensgrundlaget vurderes til at være niveau Ib i henhold til Oxford 2009 med evidensgraduering af styrke A. Desuden foreligger en metaanalyse omkring PCI sv.t. evidens grundlag Ia styrke A. Samlet bliver styrken af de foreliggende anbefalinger vedrørende kurativ kemoradioterapi til patienter med begrænset sygdom af SCLC af styrke A.

4. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Register - National Årsrapport 2017. <http://www.lunsecancerdk/documents/A794CA8C-9F19-4CAE-BAF7-359F63C107DFpdf> 2017.
2. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley, 2017.
3. Visitation, Diagnostik og Stadietinddeling <http://www.lunsecancer.dk/00164/>.
4. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378(9804): 1741-1755.
5. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, Bezjak A, Cardenal F, Fournel P, Harden S, Le Pechoux C, McMenemin R, Mohammed N, O'Brien M, Pantarotto J, Surmont V, Van Meerbeeck JP, Woll PJ, Lorigan P, Blackhall F. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): 1116-1125.
6. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2): 215-219.
7. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Fruh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30(14): 1692-1698.
8. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 265-271.
9. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 664-672.
10. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476-484.

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 "Kurativ behandling af småcellet lungekræft" anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenkede 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's radioterapiudvalg (Stefan Starup Jeppesen, læge) har tilpasset retningslinjen med afsæt i en allerede eksisterende retningslinje i DOLG regi. Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparet med kvalitetskonsulent i Retningslinjeseekretariatet. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe nedsatte i 2003 et radioterapiudvalg med deltagelse af de 6 onkologiske centre i Danmark. Formålet var at optimere den kurativt anlagte strålebehandling af lungekræft i Danmark i 2003. Kommissoriet for udvalget var at udarbejde nationale retningslinjer for kurativ intenderet strålebehandling af lungekræft (SCLC og NSCLC) samt at vurdere forskellige behandlingsteknikker med det formål at sikre ensartet behandling for patienter med lungekræft her i landet. Første udgave udkom 2004. Anden opdaterede udgave blev udarbejdet 2007-8 og var udvidet med rekommandationer for palliativ strålebehandling af thorakale tumorer. Tredje udgave udkom 2009 og var opdateret på flere områder mht. target afgrænsning og fraktionering. Den fjerde version er udarbejdet i 2012-2014 med deltagelse af repræsentanter fra de onkologiske centre i Aalborg, Aarhus, Vejle, Odense, Herlev og Rigshospitalet. Fjerde version af rekommandationerne har gennemgået en fornyelse. Der har specielt været fokus på marginer, billedvejledning, definition af target og definition af normalvæv etc. For at sikre ensartethed omkring target og normalvævs definition, samt udarbejdelse af stråleplaner har der været afholdt flere workshops blandt læger og fysikere. Den femte version er udarbejdet i 2016. Retningslinjerne er gennemgået og revideret.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af Radioterapiudvalget.

Interessentinvolvering

Der er i denne første revideret udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG. Medlemmerne i DOLG er udelukkende læger, men denne retningslinje er udarbejdet i samarbejde med DOLG's radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

Høring og godkendelse

Processen i revisionen har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer og efter DMCG's retningslinjeskabelon- og metode. Herefter er den sendt til høring i Radioterapiudvalget. 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. Herefter blev retningslinjen sendt til medlemmer af DOLG til information.

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.

Forfattere

Medlemmer af Radioterapiudvalget og DOLG

- Svetlana Kunwald, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Hella Sand, Onkologi, Fysiker, Aalborg Universitetshospital
- Tine Mcculloch, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Rasmus Kjeldsen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital

- Marianne Knap, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Azza Khalil, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Ditte Sloth Møller, Onkologi, Fysiker, Aarhus Universitetshospital
- Lone Hoffmann, Onkologi, Fysiker, Aarhus Universitetshospital
- Peter Meldgaard, 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
- Marianne Ingerslev Holt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital

- Gitte Persson, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Svetlana Borissova, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Jon Lykkegaard Andersen, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Patrik Sibolt, Onkologi, Fysiker, Herlev Hospital
- Wiviann Ottosson, Onkologi, Fysiker, Herlev Hospital
- Lotte Engell-Nørregård, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Cecilia Bech Horsted, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Kristin Skougaard, Onkologi, Læge, Herlev Hospital

- Halla Skuladottir, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Carsten Rytter, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Hanne Linnet, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Rasmus Blechingberg Friis, 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
- Mirosław Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus

- Karin Holmskov, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Olfred Hansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Tine Schytte, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Carsten Brink, Onkologi, Fysiker, Odense Universitetshospital
- Morten Nielsen, Onkologi, Fysiker, 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
-
- Mette Pøhl, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Mirjana Josipovic, Onkologi, Fysiker, Rigshospitalet
- Jakob Borup Thomsen, Onkologi, Fysiker, Rigshospitalet
- Jens Benn Sørensen, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Seppo Langer, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Edyta Maria Urbanska, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Lene Adrian, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus
- Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Mikkel Lund, Onkologi, Fysiker, Vejle Sygehus
- Rune S. Thing, Onkologi, Fysiker, Vejle Sygehus
- Christa Haugaard Nyhus, 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).

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 nytilkommet 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 styrkegraderinger 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")	"Patognomoniske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, men billigere Klart dårlig eller værre, men dyrere Klart bedre eller værre, men til samme pris	
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier	
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
C	4	Opgørelser, kasuistikker, 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 sidehenvielse 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.