



# Bronkopulmonale neuroendokrine tumores (BP-NET)

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

03. november 2018 (DMCG)

#### **Administrativ godkendelse**

12. december 2018 (Sekretariatet for  
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 03. november 2019

### **INDEKSERING**

Onkologisk behandling, lungekræft,  
bronkopulmonale, neuroendokrine

# Indholdsfortegnelse

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Om denne kliniske retningslinje..... | 2  |
| 1. anbefalinger (Quick guide).....   | 3  |
| Behandling af BP-NET .....           | 3  |
| 2. Introduktion .....                | 4  |
| 3. Grundlag .....                    | 6  |
| Behandling af BP-NET .....           | 6  |
| 4. Referencer .....                  | 9  |
| 5. Metode .....                      | 10 |
| 6. Monitoreringsplan.....            | 13 |
| 7. Bilag .....                       | 14 |

## Om denne kliniske retningslinje

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

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

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

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

Retningslinjen indeholder, 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](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.

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Behandling af BP-NET

1. **Patienter med lokal eller lokalavanceret BP-NET vurderet uegnet til operation, kan henvises til onkologisk afdeling til vurdering for kurativ (kemo)strålebehandling (A)**
2. **Patienter med dissemineret BP-NET kan henvises til onkologisk afdeling til vurdering for sandostatinanalog, kemoterapi eller everolimus (A)**

## 2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler onkologisk behandling af patienter med bronkopulmonale neuroendokrine tumores (BP-NET). BP-NET udgøres af typiske karcinoider (TC), atypiske karcinoider (AC), storcellet neuroendokrint carcinom (LCNEC) og småcellet neuroendokrint carcinom (SCLC). Udredning og behandling af LCNEC og SCLC følger Dansk Lunge Cancer Gruppe's (DLGG) og Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe's (DOLG) rekommandationer og udøves af lokale multidisciplinære teams. SCLC er omfattet i en separat Klinisk Retningslinje og derfor ikke nærmere omtalt her.

BP-NET (TC, AC, LCNEC) udgør 1–3% af alle lungekræft tilfælde og 20–30% af alle tilfælde af BP-NET inkl. SCLC (1). Under 10 % af BP-NET er fungerende, dvs. frigiver biologisk aktive aminer og peptider (2). De almindeligste karcinoide symptomer er flushing og diare.

Udredninger af TC og AC følger det vanlige udredningsprogram for lungecancer udredning. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadiet" for nærmere udredning og stadietinddeling (3). Behandlingen af karcinoider afviger fra behandling af SCLC og ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), da karcinoider er en selvstændig sygdoms enhed og skal behandles som sådan. Når det erkendes, at den maligne diagnose er TC eller AC udløser det en række diagnostiske undersøgelser, som ikke er en del af den almindelige lungecancerudredning. Undersøgelserne kan bruges som led i stadietinddeling og til brug som led i post-operativ follow-up og behandlingsmonitorering.

Diagnostik af TC, AC og LCNEC følger WHO's klassifikation fra 2015 (2). Internationale anbefalinger lægger op til diagnostik og klassifikation med anvendelse af morfologiske kriterier baseret på mitoser og nekroser (4). Proliferationsindex bedømt ved Ki67-index er ikke et diagnostisk krav, men anbefales undersøgt og anvendes ofte i den kliniske håndtering (4). Vel differentieret og intermedieret differentieret BP-NET udtrykker ofte somatostatinreceptorer (SSTR), som kan detekteres vha. isotopbundne somatostatinanaloger. Formålet med at bestemme graden af SSTR positivitet er, udover at diagnosticere og stadietinddele, at kunne selekttere patienter til behandling rettet mod SSTR.

Klinisk-patologiske kendetegn ved TC, AC og LCNEC kan ses i følgende tabel:

|   | <b>Typisk karcinoid (TC)</b> | <b>Atypisk karcinoid (AC)</b> | <b>Storcellet neuroendokrint karc. (LCNEC)</b> |
|---|------------------------------|-------------------------------|--|
| <b>Alder/kønsdominans</b>                   | 60'erne/kvinder              | 60'erne/kvinder               | 70'erne/mænd                                   |
| <b>Tobaksrelation</b>                       | Nej                          | Variabelt                     | Ja   |
| <b>Mitoser (hotspots)</b>                   | < 2 per 2 mm <sup>2</sup>    | 2-10 per 2 mm <sup>2</sup>    | >10 per 2 mm <sup>2</sup><br>(median 70)       |
| <b>Nekroser</b>                             | Ingen                        | Fokale/punktformede           | Større zoner med nekroser                      |
| <b>Ki-67 index</b>                          | Op til 5%                    | Op til 20%                    | 40-80%   |
| <b>Synaptofysin, CD56 og Chromogranin A</b> | Positiv                      | Positiv                       | Positiv 80-90%                                 |
| <b>TTF-1</b>                                | Oftest negativ               | Oftest negativ                | 50% positiv                                    |
| <b>Lokalisation</b>                         | Oftest centralt              | Oftest perifert               | Både centralt og perifert                      |
| <b>Kombination med NSCLC komponent</b>      | Nej                          | Nej                           | Kan forekomme                                  |

## Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. BP-NET er en ikke så hyppigt forekommende form for lungekræft. Hvis sygdommen diagnosticeres i tidlige stadier kan der tilbydes kurativ behandling. Ved dissemineret sygdom er behandling pallierende.

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

Før kurativt behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at udelukke forekomsten af fjernmetastaser. Der skal ligeledes foreligge en tilstrækkelig udredning af tumor med 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 (3). Se desuden under punktet introduktion.

I praksis vil det sige, at der skal være udført en PET-CT-skanning, DOTA-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. Hvis man kender histologi forud for operation, bør der ligeledes foretages måling af plasma chromogranin A (CgA) (5). CgA måles fastende og bestemmes præ- og postoperativ, og måles regelmæssigt under follow-up forud for patientens fremmøde til klinisk kontrol og anvendes som led i recidivopsporing. Den kirurgiske behandling vil primært tilstræbe radikalitet, sekundært være vævsbesparende i det omfang, man ikke går på kompromis med radikalitet og staging. Kirurgi kan således bestå af wedge-resektion, segment-resektion, lobektomi, pneumonektomi og lokal excision. Alle patienter bliver dog ikke vurderet egnet til operation. Det kan være på baggrund af alder, komorbiditet eller dårlig almentilstand.

## 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-NET.

## 3. Grundlag

### Behandling af BP-NET

- 1. Patienter med lokal eller lokalavanceret BP-NET vurderet uegnet til operation, kan henvises til onkologisk afdeling til vurdering for kurativ (kemo)strålebehandling (A)**
- 2. Patienter med dissemineret BP-NET kan henvises til onkologisk afdeling til vurdering for sandostatinanalog, kemoterapi eller everolimus (A)**

#### Litteratur

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 er førstevalgsbehandling til BP-NET. Medicinsk inoperable kan tilbydes stereotaktisk eller konventionel strålebehandling, omend karcinoiderne er mindre strålefølsomme end de mere højprolifererende BP-NET (SCLC og LCNEC) (5). For stereotaktisk strålebehandlingsteknikker henvises til retningslinjen "Lokal ikke-småcellet lungekræft". Hvis krav for stereotaktisk strålebehandling ikke kan opfyldes, så kan der tilbydes konventionel fraktioneret radioterapi.

Kurativ behandling af LCNEC følger i vid udstrækning behandling ved begrænset sygdom af SCLC. Det er ikke velbegrunderet at give PCI. Ved behandling af LCNEC med lavt Ki-67 index anvendes undertiden principper for kemo- og stråleterapi for NSCLC samt for AC. Se venligst de respektive kliniske retningslinjer.

Behandlingen må ofte individualiseres. Kurativ behandling af patienter med lokalavanceret AC kan der overvejes kombineret kemo-radioterapi, fraktionering og feltudstrækning som ved lokalavanceret NSCLC. Se venligst klinisk retningslinje "Kurativ behandling af ikke-småcellet lungekræft".

Inoperable patienter, der har sufficient optag på SSTR-skanning, kan være kandidater til sandostatinanaloger (octreotidanaloger) eller Peptid Receptor Radionuklid terapi (PRRT) med  $^{177}\text{Lu}$  or  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-peptides. Den tidligere anvendte octreotidskintigrafi ( $^{111}\text{In}$ -octreotide) er nu stort set forladt, idet metoder, som baseres på PET-tracere (f.eks.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptid-PET) er mere følsomme. For patienter med højmaligne uddifferentierede BP-NET (mindre grad af SST receptorer udtrykt) er FDG-PET kombineret med CT, en sensitiv diagnostisk metode, som kan anvendes som led i stadietildeling, recidivopsporing og behandlingsmonitorering.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugate peptiderne ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC og  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE) binder alle SST receptor 2, og udviser udover dette forskellig affinitet for andre SST receptor subtyper.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE har overvejende affinitet for SST receptor 2.

Octreotide LAR har en anti-tumor/anti proliferativ effekt og har vist signifikant længere tid til progression end placebo i PROMID studiet. PROMID studiet var et prospektivt, placebo-kontrolleret, dobbelt blindet studie af octreotide LAR overfor placebo ved metastatiske neuroendokrine gastrointestinale (GI) tumores (6). I studiet fik 42 patienter octreotide LAR og 43 placebo. Tid til progression var 14.3 vs. 6.0 måneder for henholdsvis octreotide gruppen og placebo gruppen med en HR=0.34 (95% CI; 0.20-0.59,  $p<0.001$ ). Octreotide LAR

reducerede risikoen for sygdomsprogression med 66% (HR=0.34). I en opdateret artikel fra 2017 af PROMID studiet var der dog ikke signifikant forskel i langtidsoverlevelse med 84.7 vs. 83.7 måneder for henholdsvis octreotide gruppen og placebo gruppen med en HR=0.83 (95% CI; 0.47-1.46, p=0.51) (7). Patienter med dissemineret GI-NET tilbydes derfor somatostatin-analog behandling uafhængigt af symptomer, og samme strategi anvendes ved BP-NET. Indledningsvis behandles patienten med hurtigtvirkende octreotide 50 mikrogram x 1-2 dagligt cirka i 2 uger med henblik på tolerabilitet, og ved acceptabel toxicitet overgår patienten til octreotide LAR 30 mg hver 4. uge, som er den dosis der er anvendt i PROMID, indtil progression eller uacceptabel toxicitet.

Ved utilstrækkelig effekt/symptomkontrol kan behandlingsintervallet forkortes til 3 uger, og dosis kan øges til octreotide LAR 60 mg. Der er ikke behov for blodprøvekontrol som følge af somatostatin behandlingen. Dosis øgning anvendes sjældent ved lunge carcinoiderne, da patienter ikke har carcinoid syndrom i samme grad som GI-NETS, hvor der kan være svære symptomer. Patienten responsevurderes med <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugate peptides PET/CT hver 3. mdr.

Ifølge internationale guidelines kan der benyttes kemoterapi med streptozocin og 5-FU til patienter med dissemineret TC og AC (8). Streptozocin baseret kemoterapi er associeret med en responsrate hos 20-25% og en median overlevelse på 18-24 måneder (5). AC med højt proliferationsindex bedømt ved KI-67 og/eller aggressivt forløb med svær metastasering tilbydes kemoterapi og behandles som LCNEC og SCLC udvidet sygdom med op til 6 serier pallierende kemoterapi med carboplatin og etoposid (8). Behandlingen gives hver 3. uge med responsevurdering efter 2., 4. og 6. serie (eller som ved lokale retningslinjer) og valg af responsevurderende undersøgelse er individuel men ofte PET/CT eller diagnostisk CT scanning i denne gruppe.

Temozolomide har i en retrospektiv undersøgelse 36 patienter med metastatiske karcinoider, hvoraf 13 med BP-NET, vist effekt med partielt response hos 14% (3 patienter med BP-NET) og stable disease hos 52% af patienterne(9). Median PFS var 7 mdr. En opdateret opgørelse i 2013 af i alt 31 patienter med BP-NET viste en PFS på 5.3 mdr og median overall survival var 23.2 mdr fra start af temozolomide (10).

Everolimus er undersøgt overfor placebo i 2:1 randomiseret dobbeltblindet placebo kontrolleret fase III studie, RADIANT-4, hvor 302 patienter med non-funktionelle eller vel-differentierede GI- eller BP-NETs behandles med everolimus/placebo dagligt (11). I undersøgelsen, hvor det primære endepunkt var PFS, fik 205 everolimus og 97 placebo. Median PFS var 11.0 mdr (95% CI 9.2–13.3) og 3.9 mdr (95% CI 3.6–7.4) i henholdsvis everolimus gruppen og placebo gruppen. Everolimus viste 52% reduktion af den estimerede risiko for PD eller død (HR 0.48). Grade 3 or 4 drug-related adverse events: stomatitis 9% vs 0%, diarre 7% vs 2%, infektion 7% vs 0%, anaemia 4% vs 1%, fatigue 3% vs 1% og hyperglycaemia 3% vs 0% for henholdsvis everolimus og placebo.

I RADIANT-2, der er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III studie, der sammenligner everolimus dagligt overfor placebo hos patienter i behandling med octreotid LAR 30 mg hver 4. uge (12). I undersøgelsen blev patienterne med low- eller intermediate grade ikke-resektabel avanceret NET med progressive disease indenfor 12 mdr inkluderet. Det primære endepunkt var PFS. I alt 429 patienter blev randomiseret og median PFS var 16.4 mdr everolimus plus octreotide LAR gruppen og 11.3 mdr i placebo plus octreotid LAR gruppen (HR 0.77). I en subgruppeanalyse af de bronkopulmonale NETs var den mediane PFS 5.6 mdr sammenholdt med > 11 mdr i den samlede patient gruppe. Den længere mediane PFS i gruppen der



fik kombineret everolimus og sandostatin LAR var uafhængig af tidligere udsættelse for sandostatin behandling.

### 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-NET 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-NET af styrke A.

På baggrund af et randomiseret studie af octreotid til behandling af BP-NET 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-NET vurderes evidensgrundlaget til at være niveau 1B af styrke A.

## 4. Referencer

1. DLGR årsrapport 2016. <http://www.lungecancerdk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720Cpdf>. 2016.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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 10.1097/jto.0000000000000630.
3. Visitation, Diagnostik og Stadiinddeling <http://www.lungecancer.dk/00164/>.
4. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, 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 10.1093/annonc/mdv041.
5. Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, et al. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. *Acta Oncol*. 2016;55(1):3-14 10.3109/0284186x.2015.1067715.
6. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, 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: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63 10.1200/jco.2009.22.8510.
7. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, 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 10.1159/000443612.
8. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii120-3 10.1093/annonc/mds267.
9. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007;13(10):2986-91 10.1158/1078-0432.ccr-06-2053.
10. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):151-5 10.1159/000354760.
11. Yao JC, Fazio N, Singh S, 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 10.1016/s0140-6736(15)00817-x.
12. Anthony LB, Pavel ME, Hainsworth JD, et al. Impact of Previous Somatostatin Analogue Use on the Activity of Everolimus in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: Analysis from the Phase III RADIANT-2 Trial. *Neuroendocrinology*. 2015;102(1-2):18-25 10.1159/000381715.
13. <http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram>. DOLG 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 sparrt 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 første revideret udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG 2017 (13). 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.

## Forfattere

- Stefan Starup Jeppesen, Onkologi, Afdelingslæge Ph.d., 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
- 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
- Marianne Ingerslev Holt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maria Kandi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Hjørdis Hjalting Schmidt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Lise Saksø Mortensen, 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
- 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
- Charlotte Kristiansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital

- Eva Holtved, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lotte Holm Land, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lise Eckhoff, Onkologi, 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
  
- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Lene Adrian, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
  
- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus
  
- Bente Thornfeldt Sørensen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Christa Haugaard Nyhus, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Lisbeth Bertelsen, 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 Anbefalingsstyrkegraderingsskala

(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   |  |
|------------|----------------|--|---|---|---|---|--|
| <b>A</b>   | 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 sensitivitetanalyse 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<br>Klart dårlig eller værre, men dyrere<br>Klart bedre eller værre, men til samme pris   |  |
| <b>B</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 sensitivitetanalyse 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 sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable  |  |
| <b>C</b>   | 4              | Opgørelser, kasuistikker, case-series  | Opgørelser, kasuistikker, case-series   | Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt  | Opgørelser eller afløste referencestandarder  | Analyse uden sensitivitetanalyse  |  |
| <b>D</b>   | 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  |  |
| <b>MS</b>  | -              | 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".