



Malignt Pleuralt Mesotheliom (MPM)

Epidemiologi, diagnostik, patologi og behandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

26. november 2021 (DLCG)

Administrativ godkendelse

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

REVISION

Planlagt: 1. november 2023

INDEKSERING

DLCG, MPM, malignt pleuralt mesotheliom, epidemiologi, diagnostik, patologi, behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik	2
Symptomer og kliniske fund.....	2
Udredning	2
Patologi	3
Stadieinddeling.....	3
Behandling	3
Prognose	4
Efterkontrol	4
2. Introduktion	6
3. Grundlag	7
Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik	7
Symptomer og kliniske fund.....	11
Udredning	12
Patologi	15
Stadieinddeling.....	18
Behandling	21
Prognose	23
Efterkontrol	24
4. Referencer	26
5. Metode	30
6. Monitorering	31
7. Bilag	31
8. Om denne kliniske retningslinje.....	32

1. Anbefalinger (Quick guide)

Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik

1. **Patienter mistænkt for MPM skal gennemgå en grundig erhvervsanamnese dækkende hele livet og anamnesen skal også dække ikke-erhvervsmæssig eksponering via familiemedlem/ægtefælle (husholdning) og dække mulig miljømæssig eksponering (opvækst/bolig i nærhed af asbestcement produktion) (B).**
2. **Henvisning til arbejds- og miljømedicinsk vurdering bør nøje overvejes (D)**
3. **Erhvervsmæssig asbesteksposition (eller anden relevant erhvervsmæssig karcinogen eksposition) anmeldes til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (AES) (D)**
4. **Ikke erhvervsmæssig asbesteksposition anmeldes til Styrelsen for Patientklager (D)**

Symptomer og kliniske fund

5. **Udeluk ikke diagnosen MPM på symptomer og kliniske fund alene (C).**
6. **Ved mistanke om MPM tages røntgen af thorax (C).**
7. **Ved begrundet mistanke om MPM henvises til pakkeforløb for lungehindekræft (C).**

Udredning

8. **Ved begrundet mistanke om MPM foretages kontrast forstærket CT af thorax og øvre abdomen (B).**
9. **PET-CT anbefales ikke til patienter der tidligere har fået foretaget talkum pleurodese (B), men**
10. **PET-CT anbefales til tilfælde hvor tilstedeværelse af fjernmetastaser vil påvirke valg af behandlings modalitet (B)**
11. **Hvor T-stadiet er afgørende for behandlings modalitet, kan MR skanning overvejes (B).**

12. Nogle patienter med MPM er på udredningstidspunktet så medtagede at de ikke tåler særlige undersøgelser og ej heller behandling udover medicinsk palliation. Ingen invasive undersøgelser kræves for at tilkende erstatning. (D)
13. Anmeldes til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (AES). Billedagnostik og dokumenteret eller sandsynliggjort udsættelse for asbest eller asbestholdige materialer på arbejdet er tilstrækkeligt. Hvis påvirkningen har været massiv, skal der kun have været tale om ugers påvirkning. (D)

Patologi

14. Anvend ikke cytologiske undersøgelser alene til at stille diagnosen MPM, medmindre en histologisk prøve enten ikke er mulig eller ikke er nødvendig for at træffe et behandlingsvalg som følge patientens ønske eller dårlige performance status (PS). (B)
15. Såfremt cytologisk undersøgelse af pleura eksudat er eneste mulighed, skal der fremstilles et koagelpræparat. (C)
16. De tre histologiske undertyper (epitheloid, sarkomatoid og bifasisk) skal beskrives i svaret på biopsierne idet de har prognostisk betydning og at en sarkomatoid komponent på > 50 % i bifasiske MPM er en kontraindikation for operation. (B)
17. Det findes hensigtsmæssigt at nævne også det dominerende vækstmønster i beskrivelsen af biopsierne.
18. Alle initiale mesotheliom-diagnoser skal bekræftes af patologer med ekspertise i den komplekse mesotheliom-diagnostik

Stadieinddeling

19. Stadietinddeling skal foretages efter 8. udgave af IASLC TNM staging proposals for mesothelioma. (C)

Behandling

20. Pallierende kemoterapi med cisplatin + perimetrexed, giver forbedret livskvalitet, samt forlænget overlevelse. (A)

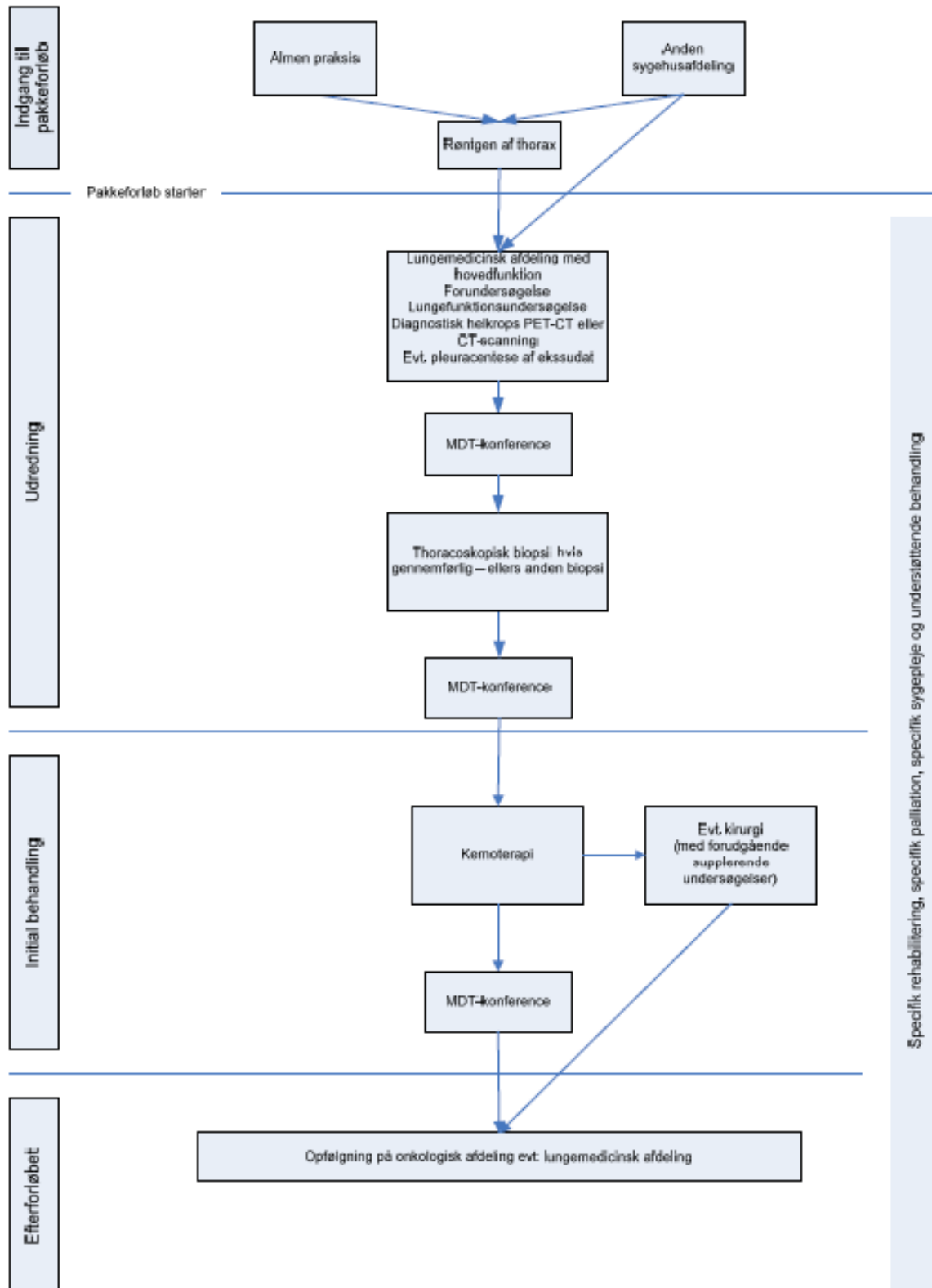
21. Cisplatin kan erstattes med carboplatin til ikke cisplatin egnede patienter. (C)
22. Vinorelbine som 2. linje behandling, giver forlænget progressions fri overlevelse (PFS) men ikke forlænget samlet overlevelse (OS). (A)
23. Immunterapi med nivolumab + ipilimumab giver forlænget PFS og OS sammenlignet med cisplatin/carboplatin + perimetrexed. Er godkendt i USA og EU og er under vurdering i DK. (A)
24. Kirurgisk behandling af MPM kan i selekterede tilfælde sammen med neoadjuverende/adjuverende kombinationskemoterapi være led i en kurativt intenderet behandlingsstrategi forudsat at behandlingen foregår protokolleret og/eller registreres i institutionens database. (D)
25. Kirurgisk behandling med tilhørende perioperativ kemoterapi er i henhold til specialeplanen centraliseret på Rigshospitalet.
26. MPM-patienter med recidiverende symptomgivende pleuraeffusion skal tilbydes enten talkum pleurodese eller IPC alt efter patient præference. (A)

Prognose

27. Der findes en række prognostiske score systemer for MPM. De bør ikke anvendes rutinemæssigt ved behandlingsvalg da de ikke er tilstrækkeligt validerede til det formål. Deres anvendelse bør forbeholdes til brug i klinisk kontrollerede undersøgelser. (D)

Efterkontrol

28. Billedmodalitet til efterkontrol af MPM efter kemoterapi bør være kontrastforstærket CT-thorax og ø. Abdomen med henblik på vurdering med modificerede RESIST kriterier. (C)
29. MPM-patienter tilbydes efterkontrol med kontrast forstærket CT – thorax og ø. abdomen hver 3. – 4. md. i lungemedicinsk eller onkologisk regi i tæt samarbejde med primærsektor og palliativt team. Patienter der har gennemgået multimodalitetsbehandling følges i første omgang på onkologisk klinik RH. (D)



2. Introduktion

I DK registreres der ca. 150 tilfælde med MPM årligt (1). Incidensen er fortsat let stigende formentlig som følge af en lang latenstid i forhold til asbesteksposition og at befolkningen generelt bliver ældre. MPM er en sjælden kræftsygdom med en alvorlig prognose, men med tiltagende viden om sygdommens patogenese over de senere år, er der tilkommet nye behandlingsmodaliteter og strategier.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Trods sjældenheden af sygdommen er det vigtigt at muligheden for MPM indtænkes i de differential diagnostiske overvejelser hos patienter med pleurale abnormiteter og i særdeleshed hos patienter med asbesteksponering af erhvervsmæssig, para-erhvervsmæssig og miljømæssig art. Retningslinjen er en vejledning og anbefalingerne skal altid vejes mod det kliniske skøn når det gælder den enkelte patient.

Patientgruppe

Hovedsageligt mænd der har været erhvervsmæssigt asbesteksponerede 30-50 år forinden – men dog uden at forglemme at også kvinder rammes af MPM, at asbest eksposition kan være para-erhvervsmæssig, at der kan være andre ætiologiske faktorer end asbest og at der er genetiske prædispositioner til sygdommen. Denne retningslinje dækker ikke ekstrapleurale maligne mesotheliomer.

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 i det danske sundhedsvæsen. Det gælder praktiserende læger, sygeplejersker indenfor det onkologiske område samt palliationssygeplejersker, læger i hospitalssektoren mesotheliom f.eks. lungemedicinere, onkologer, thoraxkirurger, radiologer, patologer og nuklearmedicinere som er specielt dedikeret til diagnosticering og behandling af patienter mistænkt for eller med bekræftet malignt pleura mesotheliom.

3. Grundlag

Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik

- 1. Patienter mistænkt for MPM skal gennemgå en grundig erhvervsanamnese dækkende hele livet og anamnesen skal også dække ikke erhvervsmæssig eksponering via familiemedlem/ægtefælle (husholdning) og dække mulig miljømæssig eksponering (opvækst/bolig i nærhed af asbestcement produktion). (B)**
- 2. Henvisning til arbejds- og miljømedicinsk vurdering bør nøje overvejes (D)**
- 3. Erhvervsmæssig asbesteksposition (eller anden relevant erhvervsmæssig karcinogen eksposition) anmeldes til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (AES) (D)**
- 4. Ikke erhvervsmæssig asbesteksposition anmeldes til Styrelsen for Patientklager (D)**

Definition

Mesotheliomer er cancerformer, som opstår fra mesothelderiverede celler i serosa beklædte kaviteter, oftest i pleura hulene (MPM) 90 %. Mesotheliomer forekommer også i peritoneum (MPeM) 10 %, pericardium og tunica vaginalis testis <1 % (2).

Incidens

Incidensen knytter sig tæt til omfanget af import og forbrug af asbest 30-50 år forinden. Da mænd har været langt hyppigere udsat for erhvervsmæssig asbesteksponering er incidensen betydeligt højere hos mænd end kvinder (med M:K ratio på 4:1-5:1 i vestlige lande). Derfor udgør mændene stadigvæk 75% af de patienter som dør af malignt pleuralt mesotheliom (MPM). Dertil er denne kræfttype generelt langt hyppigere i den ældre befolkning (>90% af MPM-tilfælde forekommer hos patienter som er ældre end 55 år med en gennemsnitlig alder ved diagnostidspunkt der er >70 år i de fleste vestlige lande).

Udtræk fra NORDCAN databasen viser en Alders-standardiseret incidensrate (W) i Danmark (2012-16) er 1,7/100.000/år for mænd og 0,4/100.000/år for kvinder. Der er i DK betydelige regionale forskelle og tilsvarende tal for Region Nordjylland er henholdsvis 2,6 og 0,6, hvilket knytter sig til asbestcementfabrikation ("Eternitten") i urbant område og 2 store skibsværfter i regionen. Desuden at al asbest importeret til Danmark blev udskibet i Aalborg hvorved flere andre erhvervsgrupper blev asbest eksponeret.

Det har været forudsagt at incidensen i nogle lande med tidligt forbud mod anvendelsen af asbest ville begynde at falde. Hittidige foreliggende data for incidensen i Danmark indtil 2018 har dog endnu ikke vist faldende tendens, men derimod svag stigning.

I Danmark diagnosticeredes 147 nye tilfælde af MPM i 2018 og 164 i 2019 (1)

De generelle begrænsninger, der stoppede det meste asbestbrug, blev indført i de nordiske lande, først i Sverige i midten af 1970'erne, derefter i Island i 1982 og i Norge i 1983.

I DK blev forbuddet implementeret i flere tempi (3):

- **1972** blev det forbudt at bruge asbest eller asbestholdige materialer til termisk-, støj- og fugtisolerung.
- **1980** blev det helt forbudt at bruge asbest, bortset fra i tagbeklædning, friktionsbelægninger, pakningsmaterialer og materialer til at fore f.eks. kuglelejer med.
- **1986** blev kravet skærpet yderligere. Herefter måtte der kun bruges asbest i eternitbølgepladerne B6 og B9 samt pakningsmaterialer og friktionsbelægninger.
- **1988** stoppede al anvendelse af asbest i tagbeklædninger.

Men eksponering kan fremdeles ske da asbest fortsat findes fuldt lovligt mange steder (gamle tagplader, installationer isoleret med asbest mm).

Ætiologi

I vor tid er asbesteksponering den vigtigste faktor for udvikling af MPM med en latenstid på ca. 40 år fra eksponering til sygdomsforekomst. Asbesteksponeringen kan være sket i forbindelse med diverse erhverv men også være sket miljømæssigt (4, 5).

Andre kendte risikofaktorer er Thorotrast (tidligere anvendt røntgen kontrastmiddel) og thorakal ioniserende strålebehandling, især hos yngre patienter pga. f.eks. malignt lymfom.

Derimod skal det pointeres at tobaksrygning ikke er en risikofaktor for udvikling af MPM

Asbest

Asbestfibre er naturligt forekommende silikatminerale og inddeles i 2 typer

- De smalle, nåleformede typer f.eks. crocidolit (blå asbest) og amosit (brun asbest) og
- De snoede, bøjelige typer f.eks. chrysotil (hvid asbest)

Den nuværende internationale opfattelse er at alle typer asbest skal klassificeres som kræftfremkaldende stoffer i klasse I, og at al asbest udsættelse uanset type er hovedårsagen til MPM, mens associationen mellem MPeM og asbesteksponering angives forskelligt (6, 7).

Der foreligger dog holdepunkter for at risikoen for mesotheliom varierer med fibertype, hvor crocidolit og amosit er mere kræftfremkaldende end chrysotil (6).

Risikoen for MPM er relateret til varighed og intensitet af asbesteksponeringen. Samtidigt skal det understreges at der ikke kan konstateres en nedre grænse for risikofri asbesteksponering ift. MPM.

Genetik

Over 80% af patienter med MPM kan oplyse om asbesteksponering, dog diagnosticeres kun de færreste af asbesteksponerede med MPM (8), hvilket indikerer andre årsager eller kofaktorer i patogenesisen. At der kan foreligge en arvelig øget risiko for at udvikle malignt mesotheliom er velbeskrevet tidligere (9).

I modsætning til andre cancersygdomme er der ikke ved maligne mesotheliomer konstateret aktiverende onkogene driver mutationer, men til gengæld er genetiske forandringer i tumor supressor gener (TSG'er) forbundet med udvikling af mesotheliomer. Inaktiverende forandringer i TSG'er kan være genetiske men også være forårsaget epigenetisk (f.eks. hyper- eller hypomethylering af DNA (10, 11).

Der kendes flere inaktiverende "germline mutationer" i TSG'er og kendt er mutation i BAP1 genet, som medfører en øget risiko for maligne mesotheliomer (og for malignt melanom i hud og øjne, nyrecancer og andre cancerformer) (12). "Germline mutation" i BAP1 genet ses hos 3-7% af patienter med maligne mesotheliomer (13, 14). Flertallet af disse patienter vil have arvet mutationen og kan da også have en familieanamnese med en eller flere af disse sygdomme.

Pga. deres genetiske prædisposition har individer med en "germline" mutation i BAP1 genet en endnu højere risiko for MPM efter asbesteksponering end den generelle befolkning og plejer at udvikle MPM i yngre alder end patienter fra den generelle population med sporadisk MPM. Til gengæld har MPM patienter med germline mutation i BAP1 genet en bedre overlevelse end MPM-patienter uden genetisk prædisposition (11).

Asbest ekspositionstyper

Erhvervsmæssige ekspositioner

Asbest har været anvendt industrielt i flere erhverv (15):

- Asbestcementindustrien
- Bygningshåndværk
- Automekanikere (bremsebelægninger)
- Brandmænd
- Skibsindustrien

Men også erhverv beskæftiget med udskibning og forflytning af asbest så som havnearbejdere, chauffører m.fl.

Eksposition kan også være sket ikke-erhvervsmæssigt (paraeksposition):

- Husholdningsmæssigt – f.eks. vask af arbejdstøj i hjemmet
- Miljømæssigt - naboskab til asbestcement fabrik

Der findes i naturen (men ikke i Danmark) ca. 400 andre, mindre kendte typer af mineralfibre som er blevet associeret med mesotheliom. Blandt disse skal især nævnes erionit som blev anvendt til at bygge huse og bane veje i visse områder heriblandt Tyrkiet og medfører meget høje MPM-rater (12, 13).

Patogenese

Asbestfibrene penetrerer efter inhalation det pulmonale interstitium og når via lymfatisk drænage den viscerale pleura, den pleurale kavitet og derefter den parietale pleura, hvor de kan persistere og inducere kronisk inflammation og neoplasi. Som følge af dette kan udvikling af MPM opstå, især hos individer som kan være genetisk prædisponerede.

Anmeldelser

Erhvervsmæssig eksposition

MPM er anmeldelsespligtigt til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring såfremt sygdommen mistænkes at være erhvervsbetinget. Hasteanmeldelse skal overvejes i tilfælde af fremskreden sygdom med forventet kort restlevetid fordi erstatningen er en men-erstatning.

Patienten skal henvises til arbejdsmedicinsk speciallæge til yderligere klarlægning af erhvervseksposering. Dette sparer tid. Hvis det ikke gøres i sundhedsvæsenet, beder Arbejdsmarkedets Erhvervssikring selv om det.

Anmeldelse foretages på:

https://indberet.virk.dk/myndigheder/stat/AES/Anmeldelse_af_erhvervssygdomme

Ikke erhvervsmæssig asbest eksposition

Det er Styrelsen for Patientklager der modtager, oplyser og afgør sager efter "Lov om godtgørelse til andenhånds eksponerede asbestofre". Ansøgningskema hentes på:

<https://www.retsinformation.dk/pdfPrint.aspx?id=201513>

Litteratur og evidensgennemgang

Studier vedrørende ætiologi og patogenese er "case-control" undersøgelser der viser en klar relation mellem asbesteksposition og MPM og understreger vigtigheden af en grundig erhvervs- og ekspositions anamnese. Ekspositionsanamnesen er vigtig idet den kan støtte mistanken om MPM og er nødvendig for den lovbestemte anmeldelsespligt. Evidens niveau 3b.

Symptomer og kliniske fund

5. Udeluk ikke diagnosen MPM på symptomer og kliniske fund alene. (C)
6. Ved mistanke om MPM tages røntgen af thorax. (C)
7. Ved begrundet mistanke om MPM henvises til pakkeforløb for lungehindekræft. (C)

Hyppigste debutsymptomer og fund ved objektiv undersøgelse hos 92 patienter med MPM i % (16).

• Brystsmerter	69 %	Pleuraeffusion (dæmpning mm.)	79 %
• Dyspnø.	59 %	Nedsat thorakal bevægelighed	15 %
• Feber, kulderystelser og svedtendens	33 %	Palpable lymfeknuder	14 %
• Træthed og almen sygdoms følelse	33 %	Ingen positive fund	10 %
• Hoste	27 %	Trommestiksfinde	6 %
• vægttab	24 %	Kakexsi	2 %
• Madlede	11 %		

I en undersøgelse blandt 363 patienter med MPM var hyppigste symptomer i % (17).

• Dyspnø	82 %
• Brystsmerter	68 %
• Vægttab	59 %

Litteratur og evidensgennemgang

Der er valgt 2 retrospektive undersøgelser hvoraf det fremgår at debutsymptomerne og fund ved objektiv undersøgelse er uspecifikke og derfor ikke alene kan bruges til at udelukke MPM. Hyppigste radiologiske fund er ensidig pleuraeffusion som ligeledes er uspecifik. Evidens niveau 4.

Handlemulighederne ved mistanke og begrundet mistanke om MPM er definerede i Pakkeforløb for Lungehindekræft (18). Evidens niveau 4.

Udredning

8. Ved begrundet mistanke om MPM foretages kontrast forstærket CT af thorax og øvre abdomen. (B)
9. PET-CT anbefales ikke til patienter der tidligere har fået foretaget talkum pleurodese. (B), men
10. PET-CT anbefales til tilfælde hvor tilstedeværelse af fjerne metastaser vil påvirke valg af behandlings modalitet. (B)
11. Hvor T-stadiet er afgørende for behandlings modalitet, kan MR skanning overvejes. (B)
12. Nogle patienter med MPM er på udredningstidspunktet så medtagede at de ikke tåler særlige undersøgelser og ej heller behandling udover medicinsk palliation. Ingen invasive undersøgelser kræves for at tilkende erstatning. (D)
13. Anmeldes til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (AES). Billediagnostik og dokumenteret eller sandsynliggjort udsættelse for asbest eller asbestholdige materialer på arbejdet er tilstrækkeligt. Hvis påvirkningen har været massiv, skal der kun have været tale om ugers påvirkning. (D)

Billeddiagnostiske undersøgelser

Kontrast forstærket CT-scanning

Kontrast forstærket CT-scanning af thorax og øvre abdomen har ved pleuraeffusion en sensitivitet på 68 %, specificitet på 78 %, PPV 80 % og NPV 65 % for malignitet verificeret ved thorakoskopi og er første prioritet ved af billediagnostisk modalitet ved mistanke om malign pleural sygdom og MPM. En NPV på 65 % betyder dog at hver 3. patient med pleuraeffusion og CT uden mistanke om malign sygdom alligevel har sygdommen – hvilket må have in mente når disse tilfælde evalueres (19).

Pleuraeffusion, pleuranodulariteter isolerede eller i sammenhæng med pleurafortykkelse > 1cm, fortykkelse af interlobære septae, involvering af mediastinale pleura eller en udbredt tumor der omslutter hele lungen "lung encasement" er typiske for MPM men ingen af fundene er dog patognomoniske. Tegn på tidligere asbesteksponering (pleurale plaques, interstitiel fibrose/asbestose) taler for MPM fremfor anden malign pleurasygdom (20, 21).

Værdien af kontrastforstærket CT som vejledning for valg af invasiv diagnostisk modalitet er også belyst i forhold til diverse pleura sygdomme (22).

CT alene er ikke tilstrækkelig til stadieinddeling af MPM.

PET-scanning

PET-scanning har en høj sensitivitet og specificitet for MPM og udføres altid hvis operation overvejes til identifikation af ekstrathorakal sygdom (23). Undersøgelsen har en del falsk positive fund ved inflammatoriske tilstande, TB og tidligere talkum pleurodese (24).

MR-scanning

Indiceret i visse tilfælde. MR er CT overlegen til vurdering af indvækst i thoraxvæggen, og til vurdering af forholdene ved apeks (indvækst i plexus) og diaphragma og velegnet til at differentiere mellem T3 og T4 sygdom (25).

ULS-scanning af thorax (TUS)

TUS er ikke førstevalg ved mistanke om MPM, men TUS har en høj sensitivitet for invasion af thoraxvæggen og diafragma og er i den forbindelse CT overlegen. TUS er velegnet til brug ved transthorakale biopsier fra pleura og kan ved thorakoskopi bidrage med vigtig information om hvorvidt underliggende pleura er fikseret eller ej i forhold til det planlagte indførsingssted (26) og ligeledes kan TUS bruges til at confirmere dannelsen af en pneumothorax i forbindelse med proceduren hvor en pleuraeffusion ikke er til stede (27).

Invasive undersøgelser

Histologiske biopsier er standard-proceduren for at udtage materiale til definitiv diagnose af MPM. Følgende modaliteter er de mest anvendte i prioriteret rækkefølge (28).

- 1. Thorakoskopi** (VATS eller LAT = local anaesthetic thoracoscopy) med pleurabiopsi er stadig standard-proceduren for at udtage materiale til definitiv diagnose af MPM. Tilstedeværelsen af en pleuraeffusion eller muligheden for at skabe en pneumothorax er dog en forudsætning. Undersøgelsen har en sensitivitet >90 %, en specificitet på 100 % og risiko for komplikationer er <10 %. Der er ikke konklusive guidelines for hvor mange intrathorakale lokalisationer man bør bioptere og hvor meget væv man bør udtage, hvilket er en relevant overvejelse, idet MPM er heterogent og kan vise varierende histologi i forskellige biopsier.
- 2. Mini-thoracotomi** med kirurgisk biopsi i intercostalrummet kan anvendes ved oblitereret cavum pleurae.
- 3. UL- eller CT-vejledt TTNAB mhp. histologisk biopsi med skærende nål** kan overvejes hvor der ikke er pleuraeffusion, ingen mulighed for at skabe en pneumothorax og hvor tumor er transthorakalt tilgængelig. Tillige kan den være velegnet hos patienter hvor mindre invasive undersøgelser er ønskelige. Diagnose opnås herved hos 60%, øges til 85% ved gentagne biopsier.
- 4. Blinde transtorakale biopsier med Abrams nål kan ikke anbefales!** Sensitiviteten er for lav og komplikationsraten for høj.

Cytologiske undersøgelser

- 1. Pleuracentese.** Vil ofte være første undersøgelse af differentialdiagnostiske årsager, fordi forekomsten af for eks. cytologisk og immunhistokemisk verificerede, fremmede, epiteliale celler i pleuravæsken er diagnostisk for karcinommetastase. Cytologisk undersøgelse af pleuravæsken vil derimod sjældent være diagnostisk for et MPM. Sensitivitet fundet mellem 16% og 73% (29, 30). For det første kan invasion ikke påvises i cytologisk materiale og sensitiviteten er også lav idet de sarkomatoide og bifasiske mesotheliomer med overvægt af den sarkomatoide komponent kun eksfolierer få eller ingen celler. Dertil kan reaktive mesothel celler være svære at skelne fra maligne celler i et epiteloide mesotheliom, idet sidstnævnte oftest udviser beskeden celleatypi ift. andre cancertyper, mens reaktive mesothelceller, på den anden side, kan være ret prolifererende og atypiske.

På den anden side, ved stærk billediagnostisk mistanke om MPM (oplagt PET-positiv pleurafortykkelse, evt. tegn på invasion i thoraxvæggen), kan påvisning af ekspressions tab af BAP1 tumorsuppressor-protein vha. immunhistokemi og/eller homozygot deletion af CDKN2A tumorsuppressor gen vha. FISH på cytologisk materiale være tilstrækkelig til at diagnosticere MPM med dominerende epiteloide histologi fremfor reaktive forandringer, idet BAP1 tab eller CDKN2A deletion ses ikke ved benigne mesothelproliferationer (31, 32).

Fremstilling af et koagel præparat kan forbedre det diagnostiske udbytte.

- 2. Finnålsaspiration** fra et mistænkt mesotheliom er ikke indiceret på grund af lav sensitivitet (<30%).

Biomarkører. I serum, plasma og pleuravæske har de forslåede biomarkører vist en utilfredsstillende sensitivitet og specifitet for MPM eller manglende validering. Isoleret brug af disse anbefales derfor ikke endnu i diagnostikken eller til behandlingsmonitorering (33, 34).

Invasiv mediastinal udredning såfremt operation vurderes og er indiceret som led i en multimodal behandling.

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen for valg af billediagnostiske undersøgelser er overvejende retrospektive undersøgelser og en enkelt prospektiv undersøgelse svarende til evidens niveau 3b.

De bedste invasive diagnostiske invasive metoder i udredning af malign sygdom i pleura er thorakoskopi med pleurabiopsier (VATS eller LAT) og transthorakale pleurabiopsier med skærende nål vejledt af CT eller UL (35) hvilket der er gjort rede for i BTS guidelines fra 2010 (28). Efterfølgende beskrevet i bl.a. (36, 37)(3b,4). Evidens grad 3b og 4.

Patientværdier og – præferencer

Nogle patienter ønsker ikke behandling for et MPM men ønsker at til gengæld at opnå en arbejdsskadeerstatning. Patienterne bør derfor informeres om at invasive undersøgelser ikke er uomgængelige mht. til at opnå arbejdsskadeerstatning for et malignt pleura mesotheliom. En specialisterklæring der anfører at patienten har et malignt pleura mesotheliom og har været erhvervsmæssigt eksponeret for asbest er tilstrækkeligt.

Patologi

- 14. Anvend ikke cytologiske undersøgelser alene til at stille diagnosen MPM, medmindre en histologisk prøve enten ikke er mulig eller ikke er nødvendig for at træffe et behandlingsvalg som følge af patientens ønske eller dårlige performance status (PS). (C)**
- 15. Såfremt cytologisk undersøgelse af pleura eksudat er eneste mulighed, skal der fremstilles et koagelpræparat. (C)**
- 16. De tre histologiske undertyper (epitheloid, sarkomatoid og bifasisk) skal beskrives i svaret på biopsierne idet de har prognostisk betydning og at en sarkomatoid komponent på > 50 % i bifasiske MPM er en kontraindikation for operation. (B)**
- 17. Det findes hensigtsmæssigt at nævne også det dominerende vækstmønster i beskrivelsen af biopsierne. (B)**
- 18. Alle initiale mesotheliom-diagnoser skal bekræftes af patologer med ekspertise i den komplekse mesotheliom-diagnostik. (B)**

Mesotelcellerne stammer fra de mesodermale celler, der beklæder den embryonale celomatisk kavitæt og bevarer deres evne til at differentiere sig i forskellige celletyper. Dermed kan mesotelcellerne danne tumorer med epitellignende (epiteloid), sarkomlignende (sarkomatoid) eller blandet (bifasisk) histologi. Ca. 60 % af MPM er af epitheloid type, 10 % er sarkomatoide, og de resterende er bifasiske (diagnosticeres når hver komponent repræsenterer mindst 10% af tumorvævet). De tre histologiske undertyper korrelerer med følsomheden for kemoterapi, med recidivrate efter kirurgi, og med overlevelsen, hvorfor de skal beskrives i svaret på biopsierne, mhp. at vælge den efterfølgende behandling (38, 39). Evidensniveau 2a.

Der er også blevet beskrevet forskellige vækstmønstre og varianter for hver histologisk undertype af MPM. De har prognostisk betydning (fx, det solide vækstmønster for de epitheloide mesotheliomer og det desmoplastiske vækstmønster for de sarkomatoide er associeret med dårligere prognose), hvorfor der ifølge IMIG ("International Mesothelioma Interest Group") og IASLC ("International Association for the Study of Lung Cancer") findes hensigtsmæssigt at nævne også det dominerende vækstmønster i beskrivelsen af biopsierne (38, 39). Evidensniveau 3a.

Den specielle, kollageniserende variant af sarkomatoidt MPM, kaldt desmoplastisk MPM, er associeret med den værste prognose af alle mesotheliom-undertyperne (har særlig tendens til at inkarcerere lungen og de thorakale strukturer i fibrøst væv) og er særdeles vanskelig at diagnosticere, da den imiterer reaktiv fibrose og

pleurale plaques. Påvisning af tumultarisk celleaflejring, nekroser, ekspansive noduli og/eller forekomst af områder med konventionelt, mere celletæt, sarkomatoidt mesotheliom samt især oplagt invasion i fedtvævet/thoraxvæggen/lungevævet er nødvendig for diagnosticering af denne variant, men dette er ofte meget vanskeligt/umuligt på små biopsier. Derfor plejer diagnosticering af desmoplastisk MPM at kræve us. af mere omfattende pleuralt væv (fra store thorakoskopiske/kirurgiske biopsier eller pleurektomipreparater).

IMIG anbefaler at alle initiale mesotheliom-diagnoser bliver bekræftet af patologer med ekspertise i den komplekse mesotheliom-diagnostik. I en opgørelse fra det franske mesotheliom register PSNM fremgår det at den initiale diagnose i første omgang kun kunne bekræftes i 67 % af tilfældene når patologer med ekspertise i mesotheliom foretog revision af patologien (40). Selv blandt patologer med ekspertise i mesotheliom kan der være betydende interobservatør variation (kappa værdi på 0,45) når det gælder bifasiske mesotheliomer (41). Evidensniveau 2b.

De hyppigste og ofte udfordrende histologiske differentielle diagnoser på biopsier fra patienter klinisk mistænkt for at have MPM er differentiering af epiteloïdt MPM fra en reaktiv mesotelproliferation og sarkomatoidt/desmoplastisk MPM fra pleural fibrose. Udover konstatering af invasiv vækst af de prolifererende celler som essentiel diagnostisk kriterie, kan MPM diagnosen understøttes ved at påvise tab af BAP1 protein ekspression vha. immunhistokemi (som surrogat for mutation af BAP1 tumorsuppressor gen) og/eller homozygot deletion af CDKN2A tumorsuppressor gen vha fluorescens in-situ hybridisering (FISH). Da reaktive pleurale tilstande aldrig viser BAP1-tab eller CDKN2A-deletion, er disse to negative markører 100% specifikke for MPM (38, 39). Evidensniveau 2a. Dog kan de ikke anvendes alene i diagnosen af MPM, idet deres sensitivitet er suboptimal (ca. 70% af epiteloide og <30% af sarkomatoide cases af MPM er BAP1-negative, mens 60-70% af epiteloide og >90% af sarkomatoide cases bærer CDKN2A-deletion). En evt. positivitet for BAP1 eller manglende CDKN2A-deletion i formodede tumorceller udelukker således ikke diagnosen af MPM. Kombinationen af BAP1-immunhistokemi og CDKN2A-FISH kan øge den diagnostiske sensitivitet af disse test. Som surrogat til FISH for CDKN2A-deletion kan immunhistokemisk påvisning af tabt ekspression af MTAP (plejer at være ko-deleteret med CDKN2A) anvendes (38, 39). Evidensniveau 2b.

MPM skal også differentieres fra en lang række af andre tumorer der kan afficere pleura. Hyppigste differentielle diagnoser for epiteloïdt MPM er metastase/spredning fra forskellige karcinomer, især lungeadenokarcinom. Til disse differentielle diagnoser bør man, iht. WHO og IMIGs retningslinjer (39), anvende et panel omfattende de 2-3 mest mesotel-specifikke markører calretinin, WT1 og D2-40/podoplanin samt 2 eller flere specifikke karcinom-markører (eller melanom/sarkom/lymfom-markører) afhængig af histologi, klinisk historie og differentiell diagnose. En bredspektret pan-cytokeratin (pan-CK) er også nyttig (farver stort set 100% mesotheliomer, men også de fleste karcinomer) til bekræftelse af den invasive vækst af MPM. Sarkomatoidt MPM skal skelnes fra sarkomer eller sarkomatoidt karcinom. Da denne type MPM er per definition lavt differentieret, er den ofte negativ for en/alle mesoteliale markører. Derimod er pan-CK positiv i 95 % af tilfælde og er meget behjælpelig i påvisning af invasion af sarkomatoidt/desmoplastisk MPM dybt i pleura/fedtvævet/thoraxvæggen/lungevævet (38, 39, 42). Positivitet for pan-CK ses dog også i pulmonalt sarkomatoidt karcinom. Udover korrelation med kliniske-radiologiske data og evt. immunhistokemi for specifikke karcinom-markører (TTF1, p40), er immunfarvning for GATA3 anbefalet til differentiering af sarkomatoidt og desmoplastisk MPM (oftest GATA3-positive) fra pulmonalt sarkomatoidt karcinom (oftest negativt) (39).

For nyligt har WHO inkluderet en ny diagnostisk kategori, kaldet malignt mesotheliom in situ (MMIS), i den nye klassifikation af thorakale tumorer (42) hvori MMIS bliver defineret som "præinvasiv enkeltlaget proliferation af neoplastiske mesotelceller på den pleurale overflade". MMIS-diagnosen kræver multidisciplinær information og diskussion og WHO begrænser den til kirurgiske præparater og biopsier. Essentielle kriterier for at stille diagnosen er: 1) Vedvarende pleural effusion; 2) Ingen thorakoskopisk eller imaging-mæssigt tegn på tumordannelse; 3) Histologisk påvisning af et enkelt lag af atypiske mesotelceller på den pleurale overflade uden tegn på invasiv vækst; 4) Immunhistokemisk påvist ekspressionstab af BAP1 og/eller MTAP i mesotelcellerne og/eller påvisning af CDKN2A deletion ved FISH, som tegn på at de atypiske mesotelceller er neoplastiske; 4) Multidisciplinær diskussion af diagnosen. Evidensniveau 2a

Genomisk analyse har bekræftet at udviklingen af MMIS er associeret med somatiske BAP1-mutationer/deletioner, hvilket tyder på at inaktivering af BAP1 tumorsuppressor funktion sker ret tidligt i udviklingen af MPM (43). Evidensniveau 3b IMIG har for nylig adresseret flere, stadig uafklarede diagnostiske og kliniske implikationer af MMIS gennem en undersøgelse foretaget på 34 internationale centre for mesotheliom diagnostik og behandling (44, 45). Undersøgelsen har illustreret at konceptet af MMIS: A) Er nu accepteret i hele verden og på nuværende tidspunkt kan appliceres kun som forstadie til mesotheliomer med en epitheloid komponent; B) Medfører en hyppigere end hidtil anvendelse af BAP1 og MTAP immunfarvninger samt FISH for CDKN2A på pleurale biopsier og cytologiske prøver mhp. detektion af eventuelle neoplastiske mesotelceller; C) Mangler stadigvæk konsensus med hensyn til eventuel behandling af denne patologi, idet diagnosen MMIS på de fleste specialiserede centre resulterer kun i patienternes followup, men nogle cases behandlet med kirurgi eller lokal/systemisk kemoterapi, mhp. forebyggelsen af udvikling af invasivt MPM, er blevet rapporteret) (45). Evidensniveau 2a.

Det er ikke muligt på biopsier at skelne mellem ægte MMIS og forkert sampling af MPM i tidlig fase. De fleste data tyder på at progressionen fra MMIS til MPM er års lang og i visse ældre patienter så langsom at MMIS ikke når at udvikle sig til MPM, hvorfor fordelene af evt. MMIS-behandling skal vejes imod behandlings risici, især i denne patientpopulation. På nuværende tidspunkt vides ikke hvordan man kan forudsige hvorvidt og hvornår MMIS progredierer til invasiv sygdom. Konceptet af MMIS har også implikationer for den cytologiske diagnostik af vedvarende pleuræeffusioner. Baseret på ovennævnte multicenter undersøgelse anbefaler nu IMIG at beskrive de cytologiske prøver fra recidiverende pleuræeffusioner, der indeholder atypiske, BAP1-negative/CDKN2A-deleterede mesotelceller, men mangler radiologisk eller thorakoskopisk evidens for tumordannelse, som repræsenterende enten MMIS eller invasivt MPM ("mindst MMIS, men invasivt MPM kan ikke udelukkes"). Differentialdiagnosen mellem de to situationer bør undersøges nærmere med biopsi og klinisk-radiologisk followup. Evidensniveau 2a.

Litteratur og evidensgennemgang

Cytologiske undersøgelser af pleuravæsken har en meget varierende sensitivitet for MPM og afhænger af patologens erfaring. Retrospektive undersøgelser Evidensgrad 4.

Øvrige evidens beskrivelser er indsat direkte i teksten ovenfor.

Stadieinddeling

19. Stadieinddeling skal foretages efter 8. udgave af IASLC TNM staging proposals for mesothelioma. (C)

Site-Specific Explanatory Notes for Pleural Mesothelioma

There have been changes in the classification of malignant pleural mesotheliomas from the 6th edn TNM. These have been based on the analyses of the IASLC malignant pleura mesothelioma database.¹⁻⁴

- 1) The staging system applies only to malignant pleural mesothelioma.
- 2) Regional lymph nodes include: internal mammary, intrathoracic, scalene and supraclavicular.

T1	Tumour limited to the ipsilateral parietal +/- visceral +/- mediastinal +/- diaphragmatic pleura
T2	Tumour involving each of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> • involvement of diaphragmatic muscle • extension of tumour from visceral pleura into the underlying pulmonary parenchyma
T3	Describes locally advanced but potentially resectable tumour Tumour involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> • involvement of the endothoracic fascia • extension into the mediastinal fat • solitary, completely resectable focus of tumour extending into the soft tissues of the chest wall • non-transmural involvement of the pericardium

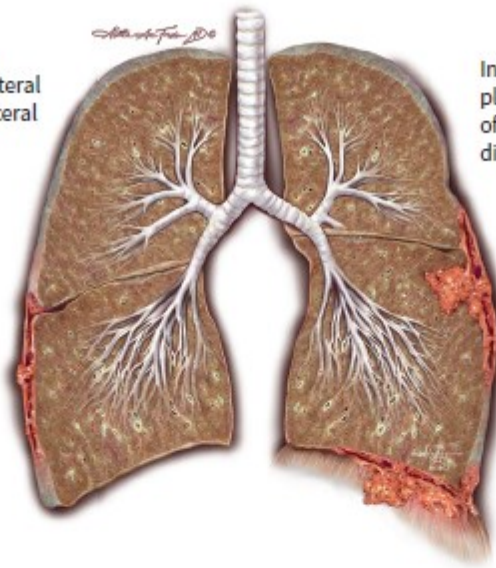
T4	Describes locally advanced technically unresectable tumour Tumour involving all of the ipsilateral pleural surfaces (parietal, mediastinal, diaphragmatic, and visceral pleura) with at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none"> • diffuse extension or multifocal masses of tumour in the chest wall, with or without associated rib destruction • direct transdiaphragmatic extension of tumour to the peritoneum • direct extension of tumour to the contralateral pleura • direct extension of tumour to mediastinal organs • direct extension of tumour into the spine • tumour extending through to the internal surface of the pericardium with or without a pericardial effusion; or tumour involving the myocardium
----	---

Stage - Pleural Mesothelioma

Stage IA	T1	N0	M0	nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, aortopulmonary, paraoesophageal, intercostal and internal mammary nodes)
Stage IB	T2, T3	N0	M0	
Stage II	T1, T2	N1	M0	ph nodes. Metastases to ipsilateral or mph nodes.
Stage IIIA	T3	N1	M0	
Stage IIIB	T1, T2, T3	N2	M0	
	T4	Any N	M0	
Stage IV	Any T	Any N	M1	

T1 T2

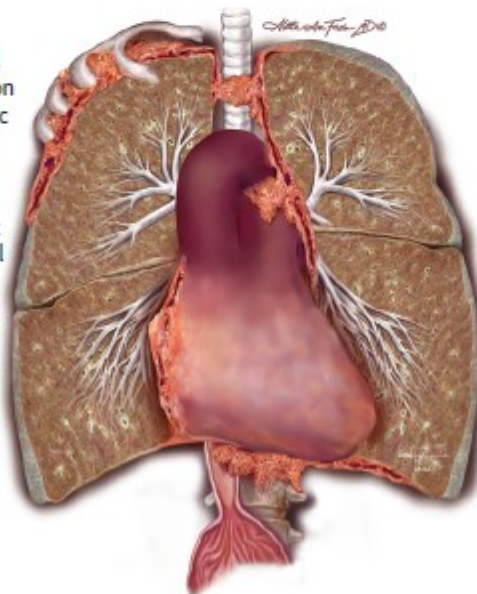
Involves ipsilateral parietal or visceral pleura only



Involves ipsilateral pleura with invasion of lung and/or diaphragmatic muscle

T3 T4

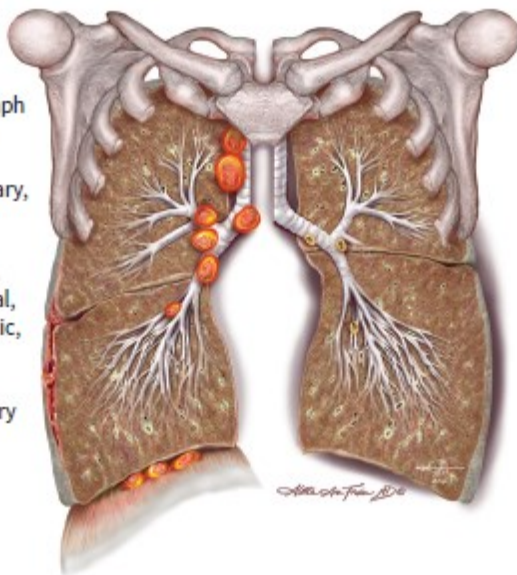
Involves ipsilateral pleura with invasion of the endothoracic fascia, the chest wall (solitary, resectable focus extending into soft tissue), mediastinal fat and/or non-transmural invasion of the pericardium



Involves ipsilateral pleura with diffuse, multifocal invasion of the chest wall, invasion of the contralateral pleura, peritoneum, mediastinal organs, spine, transmural invasion of the pericardium (with or without pericardial effusion) and/or myocardium

N1

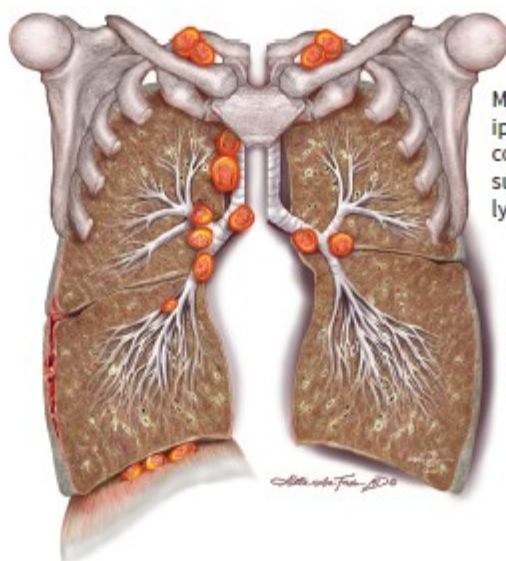
Metastases to ipsilateral intrathoracic lymph nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, para-oesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostal and internal mammary lymph nodes)



N2

Metastases to ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes

Metastases to contralateral intrathoracic lymph nodes



Litteratur og evidensgennemgang

Analysen af en stor international mesotheliom database foretaget af IASLC ifm. med den 8. udgave af UICC/AJCC TNM staging system for maligne tumorer har redefineret stadiet-inddelingen af MPM, der oprindeligt blev forslået af IMIG i 1995. Omend det nye system stadig anvender involvering af overfladerne og lokal invasion til at definere udbredelsen af den primære tumor (T), er lymfeknude-kategorien (N) blevet modificeret således at involvering af hvilken som helst ipsilateral intrathorakal lymfeknude betragtes som N1 sygdom. Desuden inkluderer stadium IV nu kun patienter med ekstrathorakale metastaser (46).

Stadieindeling af MPM i henhold til 8. udgave af IASLC TNM staging proposals forudser overlevelsen af MPM. Evidens niveau 4.

Behandling

20. Pallierende kemoterapi med cisplatin + perimetrexed, giver forbedret livskvalitet, samt forlænget overlevelse. (A)
21. Cisplatin kan erstattes med carboplatin til ikke cisplatin egnede patienter. (C)
22. Vinorelbine som 2. linje behandling, giver forlænget progressions fri overlevelse (PFS) men ikke forlænget samlet overlevelse (OS). (A)
23. Immunterapi med nivolumab + ipilimumab giver forlænget PFS og OS sammenlignet med cisplatin/carboplatin + perimetrexed. Er godkendt i USA og EU og er under vurdering i DK. (A)
24. Kirurgisk behandling af MPM kan i selekterede tilfælde sammen med neoadjuverende/adjuverende kombinationskemoterapi være led i en kurativt intenderet behandlingsstrategi forudsat at behandlingen foregår protokolleret og/eller registreres i institutionens database (Skandinavisk Center for kirurgisk behandling af MPM). Dertil registreres også i DLCC's mesotheliom database. (D)
25. Kirurgisk behandling med tilhørende perioperativ kemoterapi er i henhold til specialeplanen centraliseret på Rigshospitalet.
26. MPM-patienter med recidiverende symptomgivende pleuraeffusion skal tilbydes enten talkum pleurodese eller IPC alt efter patient præference. (A)

Medicinsk behandling af inoperabel MPM

MPM er altovervejende en lokalt udbredt sygdom på diagnosetidspunktet og involverer naboorganer som lunge, øsofagus, hjerte og lever. Overordnet er palliativ kemoterapi og/eller strålebehandling derfor oftest eneste behandlingsmulighed.

Der kan gives kemoterapi som er pallierende, giver forbedret livskvalitet, samt forlænget overlevelse. Det er påvist med regimet cisplatin + pemetrexed (47) og cisplatin + raltitrexed (48). Cisplatin kan erstattes med carboplatin til ikke-cisplatin egnede patienter (49).

Brug af angiogenese hæmmere som Bevacizumab har givet varierende resultater og bruges visse steder i begrænset omfang.

Vinorelbine kan gives som 2. linie behandling, har givet forlænget progressions fri overlevelse (PFS) men ikke forlænget samlet overlevelse (OS) (50).

En nyligt publiceret 1. linie undersøgelse har vist at immunterapi med nivolumab plus ipilimumab giver forlænget PFS og OS sammenlignet med cisplatin/carboplatin plus pemetrexed (51). Immunterapi med nivolumab plus ipilimumab er godkendt som 1. linie behandling af FDA i USA og af EMA i EU, og er under vurdering i Medicinrådet i Danmark.

Targeteret behandling har ikke hidtil været virksomt ved malignt mesotheliom (21).

Palliativ medicinsk kræftbehandling gives i Øst-Danmark på Onkologisk Klinik Rigshospitalet, og i Vest-Danmark på onkologiske afdelinger på henholdsvis OUH, AUH, og AAUH.

Multimodal behandling af MPM

Kirurgisk tilgang til MPM kan i selekterede tilfælde sammen med neoadjuverende/adjuverende kombinationskemoterapi være led i en kurativt intenderet behandlingsstrategi (52).

Det kirurgiske indgreb udføres som lungebevarende pleurektomi/dekortikation (PD) eller udvidet pleurektomi/dekortikation (EPD) med resektion af samsidige perikardie og diafragma om nødvendigt.

Derimod udføres ikke længere EPP (Ekstrapleural Pneumonektomi), som er en kirurgisk fjernelse af hele lungen sammen med viscerele og parietale pleura, pericardium og samsidige diaphragma, da det ikke giver en overlevelsesgevinst sammenlignet med PD/EPD.

Kirurgi som monoterapi hos patienter med sygdom i det laveste stadie kan overvejes som de-bulking procedure hos patienter der ikke tåler kemoterapi, men overlevelses gevinst påregnes ikke.

Kirurgisk kombinationsbehandling for MPM udføres i DK kun på Rigshospitalet. Effekten af multimodal behandling er vurderet i 2 studier af væsentlig betydning (53, 54) og endnu ikke tilstrækkeligt belyst til at kunne give en anbefaling. Såvel BTS og ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines anbefaler dog at egnede patienter tilbydes multimodal behandling såfremt det foregår protokolleret.

Anden Palliativ behandling

Palliativ strålebehandling kan være smertelindrende hos patienter hvor smerteudbredelsen matcher en underliggende sygdomsproces og skal derfor overvejes.

Profylaktisk stråleterapi mod spredning i stikkanaler efter invasive procedurer har i 3 af 4 randomiserede undersøgelser ikke vist signifikant effekt og anbefales derfor ikke.

Patienter med MPM og vena cava superior syndrom responderer dårligt på strålebehandling og kan i udvalgte tilfælde aflastes med anlæggelse af stent i vena cava superior.

Pleurodesebehandling kan forsøges til palliation af åndenød som følge af recidiverende store mængder pleuravæske. Det mest anvendte og mest effektive stof til pleurodese er talkum (instilleret thorakoskopisk eller via dræn). Ved mere udbredt tumordannelse i pleura viscerele med "trapped lung" er chancen for succes med

pleurodese mindre og derfor kan der i stedet overvejes et permanent tunneleret dræn (IPC). Talkum pleurodese via dræn eller via thorakoskopi og IPC-behandling har dog vist sig ligeværdige (55) og ikke ringere end VATS pleurektomi der til gengæld har flere komplikationer (56).

Litteratur og evidensgennemgang

Effekten af kombinationskemoterapi med cisplatin og et antifolatmiddel (permetrexed eller ralitrexed) er fastslået i 2 store randomiserede fase III studier. Evidensgrad 1b.

I en større opgørelse har man sammenlignet effekten af cisplatin + permetrexed og carboplatin + permetrexed og ikke fundet en signifikant forskel mellem de 2 regimer for så vidt 1 års overlevelse og "median time to progression". Evidensgrad 4

Immunterapi med kombination af nivolumab + ipilimumab er fundet favorabel i sammenligning med cisplatin + permetrexed i en RCT. Evidensgrad 1b. Endelig anbefaling af multimodal behandling afventer resultatet af nye klinisk kontrollerede undersøgelser.

Undersøgelser der belyser de forskellige palliationsmuligheder ved symptomatisk pleuraeffusion Evidensgrad 1b.

Prognose

27. Der findes en række prognostiske score systemer for MPM. De bør ikke anvendes rutinemæssigt ved behandlingsvalg de ikke er tilstrækkeligt validerede til det formål. Deres anvendelse bør forbeholdes til brug i klinisk kontrollerede undersøgelser. (D)

Vigtigste positive prognostiske faktorer er

- Stadium I eller II sygdom
- MPM af epitheloid type
 - Epiteloidt MPM har en signifikant bedre overlevelse end bifasiske og sarkomatoide subtyper med median overlevelse hhv. 15, 10 og 4 mdr. ($p < 0,01$) Hos patienter der fik kirurgisk behandling, var tallene hhv. 19, 12 og 4 mdr. og hos patienter hvor kirurgi ikke indgik i behandlingen hhv. 10, 8 og 3 mdr. (23)
- Mesotheliom kirurgi hos patienter med epitheloid subtype (23)
- Performance status
- *BAP1* germline mutation.

I et andet stort materiale er medianoverlevelsen for MPM fundet til 13,1, 8,4 og 4,0 mdr. for hhv. epitheloid, bifasisk og sarkomatoid subtype (x).

Følgende Score systemer er udviklet og fremlægges til orientering (uprioriteret rækkefølge).

- EORTC prognostic score (57).
- CALGB score (58).

- Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) (59).
- LENT score der forudsætter tilstedeværelse af pleuraeffusion (60).
- The decision tree analysis. Brim score (61).

Litteratur og evidensgennemgang

Undersøgelserne er behæftede med selection bias.

Efterkontrol

28. Billedmodalitet til efterkontrol af MPM efter kemoterapi bør være kontrastforstærket CT-thorax og ø. abdomen med henblik på vurdering med modificerede RESIST kriterier. (C)

29. MPM-patienter tilbydes efterkontrol med kontrast forstærket CT – thorax og ø. abdomen hver 3. – 4. md. i lungemedicinsk eller onkologisk regi i tæt samarbejde med primærsektor og palliativt team. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

For så vidt opfølgning af patienter med MPM, så foreligger der ikke aktuelt evidens for med hvilken hyppighed eller varighed efterkontrol skal foretages efter endt behandling. Ej heller foreligger der evidens for varigheden af en kontrol efter endt behandling.

Der evidens for at CT-scanning med anvendelse af modificerede RECIST kriterier giver den bedste evaluering af tumors respons på kemoterapi (62, 63). Level 3.

Det fremgår til gengæld af Sundhedsstyrelsens ” Pakkeforløb og opfølgingsprogrammer - Begreber, forløbstider og monitorering” For fagfolk 2018: ”at ved afslutning af behandling skal der afholdes en afsluttende samtale med patienten, hvor der i fællesskab med patienten foretages en vurdering af patientens behov for opfølgning”.

Det fremgår også af samme publikation at der skal udarbejdes en individuel plan for opfølgning.

Den individuelle plan for opfølgning skal beskrive patientens opfølgingsforløb, herunder behov for indsatser og status på eventuelt igangværende indsatser i form af:

- Håndtering af bivirkninger på behandling
- Fortsat behandling
- Opsporing af recidiv eller progression
- Rehabilitering og palliation
 - F.eks. pleuracentese og regulering af smertebehandling
- Håndtering af senfølger

Patienter med MPM der følges regelmæssigt foregår i lungemedicinsk eller onkologisk regi i tæt samarbejde med primærsektor og palliativt team pga. hyppig forekomst af behov for intervention i form af f.eks. pleuracentese og regulering af smertebehandling

Litteratur og evidensgennemgang

Fremgår af ovenstående.

4. Referencer

1. Cancerregisteret. Lungehindekræft 1978-2018.
2. Mesotheliomregister D. Institut Für Pathologie. Ruhr-Universität, Bochum.
3. AT-vejledningen. 2005 - Opdateret 2019.
4. Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, Terracini B, Magnani C. Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment. *Occup Environ Med.* 2016;73(3):147-53.
5. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax.* 1997;52(6):507-12.
6. Bourdès V, Boffetta, P. & Pisani, P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis *Eur J Epidemiol* 2000.
7. Mensi Cea. Impact of an asbestos cement factory on mesothelioma incidence: Global assessment of occupational, familial and environmental exposure. *Environment International* 2015.
8. Raffn E LE, Juel K, Korsgaard B. Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. . *British Journal of Industrial Medicine* 1989.
9. Roushdy-Hammady I SJ, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001.
10. Musti M, Kettunen E, Dragonieri S, Lindholm P, Cavone D, Serio G, et al. Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;170(1):9-15.
11. Vandenhoeck J, van Meerbeeck JP, Franssen E, Raskin J, Van Camp G, Op de Beek K, et al. DNA Methylation as a Diagnostic Biomarker for Malignant Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2021;16(9):1461-78.
12. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2863-71.
13. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet.* 2011;43(7):668-72.
14. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR, Jr., Baas P, Bardelli F, Bononi A, et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):402-29.
15. Aguilar-Madrid G, Robles-Perez E, Juarez-Perez CA, Alvarado-Cabrero I, Rico-Mendez FG, Javier KG. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med.* 2010;53(3):241-51.
16. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer.* 1986;58(7):1540-51.
17. Tanrikulu AC, Abakay A, Kaplan MA, Kucukoner M, Palanci Y, Evliyaoglu O, et al. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration.* 2010;80(6):480-7.
18. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungehindekræft 2016.

19. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhhan S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015;70(2):192-3.
20. al. OFe. Computed Tomography findings i 66 Patients with Malignant Pleural mesothelioma due to Environmental Exposure to Asbestos. *Clin Imaging* 2006.
21. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol*. 2002;41(1):1-9.
22. Metintas M, Ak G, Metintas S, Yildirim H, Dundar E, Rahman N. Prospective Study of the Utility of Computed Tomography Triage of Pleural Biopsy Strategies in Patients With Pleural Diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2019;26(3):210-8.
23. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, Aughenbaugh GL, Nichols lii FC, Aubry MC, et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(4):244-8.
24. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P, De Wever W, Doms C, Vansteenkiste J, et al. Malignant pleural disease: diagnosis by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2012;263(3):884-92.
25. Stewart D, Waller D, Edwards J, Jeyapalan K, Entwisle J. Is there a role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(6):1019-24.
26. Hersh CP, Feller-Kopman D, Wahidi M, Garland R, Herth F, Ernst A. Ultrasound guidance for medical thoracoscopy: a novel approach. *Respiration*. 2003;70(3):299-301.
27. al. CJe. Ultrasound-guided pneumothorax induction prior to lalac anaesthetic thoracoscopy. *Thorax*. 2005.
28. BTS. Pleural Disease Guideline British Thoracic Society. 2010.
29. Segal A, Sterrett GF, Frost FA, Shilkin KB, Olsen NJ, Musk AW, et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathology*. 2013;45(1):44-8.
30. Walters J, Maskell NA. Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;189:45-55.
31. Abd Own S, Hoijer J, Hillerdahl G, Dobra K, Hjerpe A. Effusion cytology of malignant mesothelioma enables earlier diagnosis and recognizes patients with better prognosis. *Diagn Cytopathol*. 2021;49(5):606-14.
32. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, Boon ME, Creaney J, Davidson B, et al. Guidelines for the Cytopathologic Diagnosis of Epithelioid and Mixed-Type Malignant Mesothelioma: a secondary publication. *Cytopathology*. 2015;26(3):142-56.
33. Cavallari I, Urso L, Sharova E, Pasello G, Ciminale V. Liquid Biopsy in Malignant Pleural Mesothelioma: State of the Art, Pitfalls, and Perspectives. *Front Oncol*. 2019;9:740.
34. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020;55(6).
35. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9366):1326-30.
36. Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, Nagendran M, Rostom H, Hassan N, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest*. 2014;146(4):1001-6.

37. Maturu VN, Dhooria S, Bal A, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Role of medical thoracoscopy and closed-blind pleural biopsy in undiagnosed exudative pleural effusions: a single-center experience of 348 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(2):121-9.
38. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):89-108.
39. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol.* 2020;15(1):29-49.
40. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med.* 2006;63(6):390-5.
41. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, Pissaloux D, Churg A, Klebe S, et al. New Insights on Diagnostic Reproducibility of Biphasic Mesotheliomas: A Multi-Institutional Evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1189-203.
42. Churg A RV, Galateau-Salle F. . WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. 4th ed. . Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), . 2015.
43. Dacic S, Roy S, Lyons MA, von der Thusen JH, Galateau-Salle F, Churg A. Whole exome sequencing reveals BAP1 somatic abnormalities in mesothelioma in situ. *Lung Cancer.* 2020;149:1-4.
44. Churg A, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos R, de Perrot M. Malignant Mesothelioma In Situ: Clinical and Pathologic Implications. *J Thorac Oncol.* 2020;15(6):899-901.
45. Klebe S, Nakatani Y, Dobra K, Butnor KJ, Roden AC, Nicholson AG, et al. The concept of mesothelioma in situ, with consideration of its potential impact on cytology diagnosis. *Pathology.* 2021;53(4):446-53.
46. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2016;11(12):2089-99.
47. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-44.
48. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6881-9.
49. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):756-63.
50. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Hill K, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1530-40.
51. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-86.

52. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Mohamed H, Eltobgy M. Radical multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD012605.
53. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenbein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1651-8.
54. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763-72.
55. Davies N. The effect of body image and mood on smoking cessation in women. *Nurs Stand.* 2012;26(25):35-8.
56. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2018;52(1).
57. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):145-52.
58. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax.* 2000;55(9):731-5.
59. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2012;7(3):587-94.
60. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax.* 2014;69(12):1098-104.
61. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseka D, Segal A, Creaney J, et al. A Novel Clinical Prediction Model for Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma Using Decision Tree Analysis. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4):573-82.
62. Ak G, Metintas M, Metintas S, Yildirim H, Ozkan R, Ozden H. Three-dimensional evaluation of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol.* 2010;74(1):130-5.
63. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004;15(2):257-60.
64. British Thoracic Society MGDG. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2018.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc af forfatterne til de enkelte delafsnit og derfor foreligger der ikke en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der er ud fra retningslinjen om Malignt Pleuralt Mesotheliom (MPM) der blev lagt ud på Dansk Lungemedicinsk Selskabs og DLCC's hjemmeside i 2020 foretaget en graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er herunder anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)). <https://www.cebm.net/2009/06/oxfordcentre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.

Metode generelt

Retningslinjen er en viderebearbejdelse af den retningslinje om Malignt Pleuralt Mesotheliom (MPM) der blev lagt ud på Dansk Lungemedicinsk Selskabs og DLCC's hjemmeside i 2020. Der er suppleret med evidensbaserede anbefalinger og "God praksis" (hvor evidensen ikke er stærk nok til egentlig anbefaling) ud fra de valg som forfattergruppen har prioriteret. Retningslinjen er afstemt med "British Thoracic Society guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma" (2018) (64) og "ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines (34) for the management of malignant pleural mesothelioma men det har ikke været intentionen at udvikle en retningslinje der er lige så ekstensiv og komplet som de nævnte ovenfor. Endvidere er evidens gradueringerne er udført efter Oxford skalaen og ikke efter det engelske Nice system.

Til gengæld indeholder nærværende retningslinje en række afsnit som er specifikke for danske forhold og fundet relevante for danske læger og nyt der er kommet til siden BTS og ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er generelt blevet formuleret af forfatterne til de enkelte delafsnit, med en anbefalingsstyrke baseret på den underliggende evidens. Anbefalingerne er i nogle tilfælde på baggrund af høringsvar efterfølgende blevet modificeret.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patientforeninger eller andre DMCC'er. Patientperspektivet forventes inddraget i høringsfasen, hvor retningslinjen vil blive udsendt til bl.a. DLCC's bestyrelse, hvori sidder repræsentanter for patienterne, som retningslinjen vedrører.

Høring og godkendelse

En særlig tak til Dansk Lungemedicinsk Selskabs Pleuragruppe for input til den indledende og diagnostiske del af referenceprogrammet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der har ikke i forbindelse med aktuelle revision været ændringer i anbefalinger, som vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Forfattere og habilitet

- Henrik Kirstein Jensen, Overlæge, Lungemedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Ingen interessekonflikter
- Eric Santoni-Rugiu, Overlæge, Ph.d., Klinisk Lektor. Patologiafdelingen, Rigshospitalet,
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>
- Jesper Ravn, Ledende overlæge, Afdeling for Hjerte- og Lungekirurgi, Rigshospitalet
Ingen interessekonflikter
- Jens Benn Sørensen, Overlæge, Dr. med. Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Ingen af forfatterne har interessekonflikter ift. Denne retningslinje.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Ingen.

7. Bilag

Ingen.

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/>

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