Pleuralt Mesotheliom (PM)

Epidemiologi, diagnostik, patologi og behandling

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
18. december 2023 (DLCG)
Administrativ godkendelse
20. december 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2024

INDEKSERING
DLCG, PM, pleuralt mesotheliom, epidemiologi, diagnostik, patologi, behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik 3
Symptomer og kliniske fund 3
Udredning 3
Patologi 4
Stadieinddeling 5
Behandling 5
Prognose 6
Efterkontrol 6
2. Introduktion 8
3. Grundlag 9
Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik 9
Symptomer og kliniske fund 12
Udredning 13
Patologi 16
Stadieinddeling 19
Behandling 22
Prognose 24
Efterkontrol 25
4. Referencer 27
5. Metode 32
6. Monitorering 34
7. Bilag 35
8. Om denne kliniske retningslinje 36

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Malignt Pleural Mesotheliom ændret til Pleural Mesotheliom
Anbefalinger	Ad Patologi: Der anbefales at gradere de epithelioide PM, tilføjet. Ad Behandling: Indikationen for immunterapi er tydeliggjort. Desuden er immunterapi nu godkendt som 1. linje behandling til ikke-epithelioid PM, tilføjet. Ad Efterkontrol: Der anbefales efterkontrol med kontrast forstærket CT – thorax og øvre abdomen hver 3. – 6. måned (versus hver 3.-4. måned i version 1.0). Det øvrige indhold er uændret.
Litteratur- og evidensgennemgang	Retningslinjen er afstemt med ” British Thoracic Society Guideline for pleural disease” og WHO og IMIG guidelines og rekommandationer for histo-/cytopatologisk diagnostik af PM og MIS, tilføjet. Det øvrige indhold er uændret.
Referencer	Litteratur og evidensgennemgang er opdateret.
Behov for yderligere forskning	Områder, hvor der mangler forskning er identificeret.
Forfattere	Forfattergruppen for denne revision er opdateret.
Monitorering	Kvalitetsindikatorer til opfølgning og monitorering af den kliniske kvalitet for PM populationen er specificeret.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik

1. **Patienter mistænkt for PM 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 AES (D)**

4. **Ikke erhvervsmæssig asbesteksposition anmeldes til Styrelsen for Patientklager (D)**

Symptomer og kliniske fund

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

Udredning

8. **Ved begrundet mistanke om PM 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)**

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 PM 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)**

Patologi

14. **Anvend ikke cytologiske undersøgelser alene til at stille diagnosen PM, 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 for at teste malignitets biomarkører som tab af BAP1 og/eller MTAP ekspression ved hjælp af immunfarvninger (B) og korrelation med billediagnostik er essentiel (B)**
16. **De tre histologiske undertyper (epitheloid, sarkomatoid og bifasisk) skal beskrives i svaret på biopsierne med angivelse af procentuel fordeling idet de har prognostisk betydning, prædiktiv betydning for immunterapi og betydning for evt. operabilitet (en sarkomatoid komponent på > 50 % i bifasiske PM er en kontraindikation for operation). (B) Iagttager man både epitheloide og sarkomatoide komponenter i en biopsi, betragter man PM som bifasisk, uanset deres procentuelle fordeling. På et operationspræparat**

(pleurektomi) diagnosticeres bifasisk PM, når hver komponent repræsenterer mindst 10% af tumorvævet (B)

17. **Det findes hensigtsmæssigt at nævne også det dominerende vækstmønster og at gradere de epitheloide PM i beskrivelsen af biopsierne (B)**
18. **Alle initiale mesotheliom-diagnoser skal bekræftes af patologer med ekspertise i den komplekse mesotheliom-diagnostik (B)**

Stadieinddeling

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

Behandling

20. **Pallierende kemoterapi med cisplatin + permetrexed, 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 + permetrexed. Er godkendt i USA, EU, og er i Danmark godkendt som 1. linie behandling ved ikke-epitheloid subtype (A)**

24. **Kirurgisk behandling af PM 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 PM). Dertil registreres også i DLCR's mesotheliom database (D)**

25. **Kirurgisk behandling med tilhørende perioperativ kemoterapi er i henhold til specialeplanen centraliseret på Rigshospitalet.**

26. **PM-patienter med recidiverende symptomgivende pleuraeffusion skal tilbydes enten talkum pleurodese via IPC, pleuradræn eller thorakoskopisk eller IPC alene alt efter patient præference (A)**

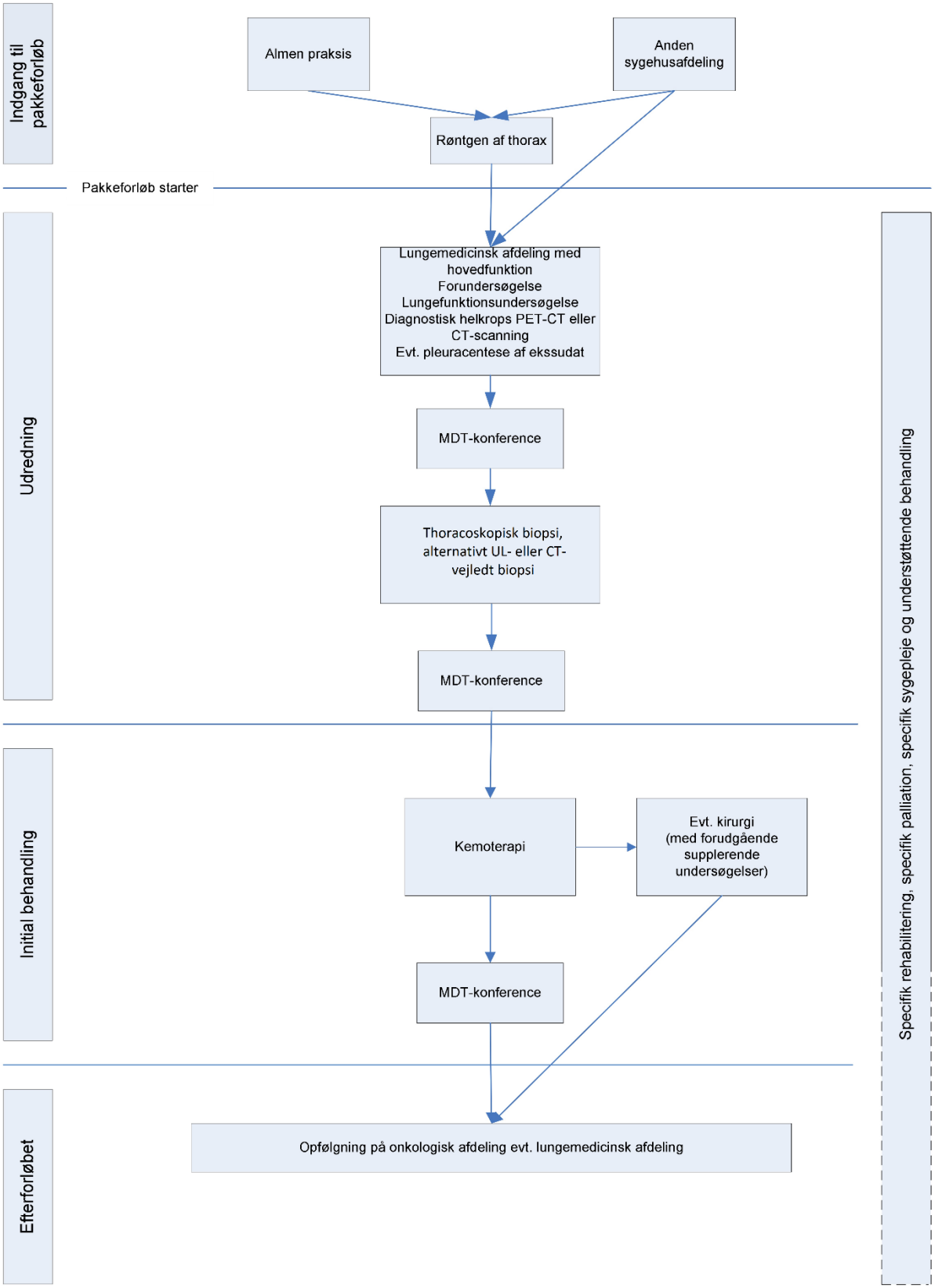
Prognose

27. **Der findes en række prognostiske score systemer for PM. 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)**

Efterkontrol

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

29. **PM-patienter tilbydes efterkontrol med kontrast forstærket CT – thorax og øvre abdomen hver 3. – 6. md. i lungemedicinsk eller onkologisk regi i tæt samarbejde med primærsektor og palliativt team (D)**


Indgang til pakkeforløb
Almen praksis
Anden sygehusafdeling
Røntgen af thorax
Pakkeforløb starter
Udredning
Lungemedicinsk afdeling med hovedfunktion
Forundersøgelse
Lungefunktionsundersøgelse
Diagnostisk helkrops PET-CT eller CT-scanning
Evt. pleuracentese af ekssudat
MDT-konference
Thoracoskopisk biopsi, alternativt UL- eller CT-vejledt biopsi
MDT-konference
Initial behandling
Kemoterapi
Evt. kirurgi (med forudgående supplerende undersøgelser)
MDT-konference
Efterforløbet
Opfølgning på onkologisk afdeling evt. lungemedicinsk afdeling
Specifik rehabilitering, specifik palliation, specifik sygepleje og understøttende behandling

2. Introduktion

I DK registreres der ca. 150 tilfælde med PM årligt (1). Incidensen er fortsat let stigende formentlig som følge af en lang latenstid i forhold til asbestekseposition og at befolkningen generelt bliver ældre. PM 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 PM 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 PM, at asbest eksposition kan være para-erhvervsmæssig, at der kan være andre ætiologiske faktorer end asbest og at der er genetiske prædispositioner til sygdommen.

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 PM.

3. Grundlag

Epidemiologi, ætiologi, patogenese og genetik

1. **Patienter mistænkt for PM 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 AES (D)**

4. **Ikke erhvervsmæssig asbesteksposition anmeldes til Styrelsen for Patientklager (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

Definition

Mesotheliomer er cancerformer, som opstår fra mesothelderiverede celler i serosa beklædte kaviteter, oftest i pleura hulen (PM) 90 %. Mesotheliomer forekommer også i peritoneum (PeM) 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 pleuralt mesotheliom (PM). Dertil er denne kræfttype generelt langt hyppigere i den ældre befolkning (>90% af PM-tilfælde forekommer hos patienter som er ældre end 55 år med en gennemsnitlig alder ved diagnosetidspunkt der er >70 år i de fleste vestlige lande).

Udtræk fra NORDCAN databasen viser en crude incidensrate (W) i Danmark (2016-2021) er 4,2 for mænd og 0,76 for kvinder. Der er i DK betydelige regionale forskelle og tilsvarende tal for Region Nordjylland er henholdsvis 8,4 og 1,4, 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. Hidtidige foreliggende data for incidensen i Danmark indtil 2021 viser en let faldende tendens siden 2019. I Danmark diagnosticeredes 139 nye tilfælde af PM i 2020 og 129 i 2021 (1).

De generelle begrænsninger, der stoppede det meste asbestbrug, blev gradvist 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 fugtisolering.
- **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 (såsom i gamle tagplader, installationer isoleret med asbest mm).

Ætiologi

I vor tid er asbesteksponering den vigtigste faktor for udvikling af PM 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.
Der findes også ”germline” mutationer, der kan prædisponere for PM (6, 7, 8).
Derimod skal det pointeres, at tobaksrygning ikke er en risikofaktor for udvikling af PM

Asbest

Asbestfibre er naturligt forekommende silikatmineraler 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 PM, mens associationen mellem PeM og asbesteksponering angives forskelligt (9, 10).
Der foreligger dog holdepunkter for at risikoen for mesotheliom varierer med fibertype, hvor crocidolit og amosit er mere kræftfremkaldende end chrysotil (9).

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

Genetik
Over 80% af patienter med PM kan oplyse om asbesteksponering, dog diagnosticeres kun de færreste af asbesteksponerede med PM (11), hvilket indikerer andre årsager eller kofaktorer i patogenesen. At der kan foreligge en arvelig øget risiko for at udvikle mesotheliom er velbeskrevet tidligere (12).

I modsætning til andre cancersygdomme er der kun i meget få studier konstateret aktiverende onkogene driver mutationer i PM, men til gengæld er genetiske forandringer i tumor supressor gener (TSG'er) meget ofte 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 (13, 14, 15, 16, 17, 18).

Der kendes flere inaktiverende "germline mutationer" i TSG'er og den mest velbeskrevet er mutation i *BAP1* genet, som medfører en øget risiko for mesotheliomer (og for malignt melanom i hud og øjne, nyrecancer og andre cancerformer) (7). "Germline mutation" i *BAP1* genet ses hos 3-7% af patienter med mesotheliomer (19, 20). 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 PM efter asbesteksponering end den generelle befolkning og plejer at udvikle PM i yngre alder end patienter fra den generelle population med sporadisk PM. Til gengæld har PM patienter med germline mutation i *BAP1* genet en bedre overlevelse end PM-patienter uden genetisk prædisposition (11). De sidste år er der beskrevet flere "germline" mutationer, der prædisponerer for PM og er forbundet med bedre overlevelse (7, 21).

Asbest ekspositionstyper
Erhvervsmæssige ekspositioner
Asbest har været anvendt industrielt i flere erhverv:

- 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 North Dakota, medførerende meget høje PM-rater (22).

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 PM opstå, især hos individer som kan være genetisk prædisponerede.

Anmeldelser
Erhvervsmæssig eksposition

PM 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 erhvervseksponering. 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". Ansøgningsskema hentes på:

https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2018/552

Symptomer og kliniske fund

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

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 PM. Hyppigste radiologiske fund er ensidig pleuraeffusion, som ligeledes er uspecifik [4].
Handlemulighederne ved mistanke og begrundet mistanke om PM er definerede i Pakkeforløb for Lungehindekræft (23) [4].
Hyppigste debutsymptomer og fund ved objektiv undersøgelse hos 92 patienter med PM i % (24).

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

I en undersøgelse blandt 363 patienter med MPM var hyppigste symptomer i % (25).

- Dyspnø 82 %
- Brystsmerter 68 %
- Vægttab 59 %

Udredning

8. **Ved begrundet mistanke om PM foretages kontrast-forstærket CT af thorax og øvre abdome (B)**

9. **PET-CT anbefales ikke til patienter der tidligere har fået foretaget talkum pleurodese (B)**

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 PM 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)

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen for valg af billeddiagnostiske 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 (26), hvilket der er gjort rede for i BTS guidelines fra 2023 (27) [3b, 4].

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 billeddiagnostisk modalitet ved mistanke om malign pleural sygdom og PM. En NPV på 65 % betyder dog, at hver 3. patient med pleuraeffusion og CT uden mistanke om malign sygdom alligevel har sygdommen – hvilket må haves in mente, når disse tilfælde evalueres (28).

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 PM, men ingen af fundene er dog patognomoniske. Tegn på tidligere asbest-eksponering (pleurale plaques, interstitiel fibrose/asbestose) taler for PM fremfor anden malign pleurasygdom (29, 30). Værdien af kontrast-forstærket CT som vejledning for valg af invasiv diagnostisk modalitet er også belyst i forhold til diverse pleura sygdomme (31).

CT alene er ikke tilstrækkelig til stadieindeling af PM.

PET-scanning
PET-scanning har en høj sensitivitet og specificitet for PM og udføres altid hvis operation overvejes til identifikation af ekstrathorakal sygdom (32). Undersøgelsen har en del falsk positive fund ved inflammatoriske tilstande, TB og tidligere talkum pleurodese (33).

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 (34).

UL-scanning af thorax (TUS)
TUS er ikke førstevalg ved mistanke om PM, 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 indføringssted (35). Ligeledes kan TUS bruges til at konfirmere dannelsen af pneumothorax i forbindelse med proceduren, hvor en pleuraeffusion ikke er til stede (36).

Invasive undersøgelser

Histologiske biopsier er standard-proceduren for at udtage materiale til definitiv diagnose af PM. Følgende modaliteter er de mest anvendte.

1. **Thorakoskopi** (VATS=video-assisted thoracoscopic surgery eller LAT = local anaesthetic thoracoscopy) med pleurabiopsi er standard-proceduren for at udtage materiale til definitiv diagnose af PM. 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 PM 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 transthorakal pleurabiopsi mhp. histologisk biopsi med skærende nål** er velegnet hos patienter, hvor mindre invasive undersøgelser er ønskelige. Den diagnostiske nøjagtighed for UL- og CT-vejledt biopsi er rapporteret hhv. 85,6% og 93% (37, 38).

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 f.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 PM. Sensitivitet fundet mellem 16% og 73% (39). 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 epiteloidt mesotheliom, idet sidstnævnte oftest udviser beskeden celleatypi ift. andre cancertyper, mens reaktive mesotelceller, på den anden side, kan være ret prolifererende og atypiske.

   På den anden side, ved stærk billediagnostisk mistanke om PM (oplagt PET-positiv pleurafortykkelse, evt. tegn på invasion i thoraxvæggen), bør man anvende et kunstigt fremstillet koagelpræparat af pleuravæske (”celleblok”) til påvisning af ekspressions tab af BAP1 tumorsuppressor-protein vha. immunhistokemi (IHC) og/eller homozygot deletion af *CDKN2A* tumorsuppressor gen vha. fluorescens in-situ hybridisering (FISH) (og/eller IHC-påvist tab af MTAP ekspression, der er surrogat for *CDKN2A* gendeletion). Dette kan være tilstrækkeligt til at diagnosticere PM med dominerende epitheloid

histologi fremfor reaktive forandringer, idet BAP1 ekspressions tab eller *CDKN2A* deletion ses ikke ved benigne mesotelproliferationer (40, 41).

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 sensitivtet og specifitet for PM eller manglende validering. Isoleret brug af disse anbefales derfor ikke endnu i diagnostikken eller til behandlingsmonitorering (42, 43).

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

Patientværdier og – præferencer

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

Patologi

14. **Anvend ikke cytologiske undersøgelser alene til at stille diagnosen PM, 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 for at teste malignitets biomarkører som tab af BAP1 og/eller MTAP ekspression ved hjælp af immunfarvninger (B) og korrelation med billediagnostik er essentiel (B)**
16. **De tre histologiske undertyper (epitheloid, sarkomatoid og bifasisk) skal beskrives i svaret på biopsierne med angivelse af procentuel fordeling idet de har prognostisk betydning, prædiktiv betydning for immunterapi og betydning for evt. operabilitet (en sarkomatoid komponent på > 50 % i bifasiske PM er en kontraindikation for operation). (B) Iagttager man både epitheloide og sarkomatoide komponenter i en biopsi, betragter man PM som bifasisk, uanset deres procentuelle fordeling. På et operationspræparat (pleurektomi)**

diagnosticeres bifasisk PM, når hver komponent repræsenterer mindst 10% af tumorvævet (B)

17. **Det findes hensigtsmæssigt at nævne også det dominerende vækstmønster og at gradere de epitheloide PM i beskrivelsen af biopsierne (B)**
18. **Alle initiale mesotheliom-diagnoser skal bekræftes af patologer med ekspertise i den komplekse mesotheliom-diagnostik (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Cytologiske undersøgelser af pleuravæsken har en meget varierende sensitivitet for PM og afhænger af patologens erfaring. Retrospektive undersøgelser [4].
Øvrige evidens beskrivelser er indsat direkte i teksten nedenfor.
Ca. 60 % af PM er af epitheloid type, 10 % er sarkomatoide, og de resterende er bifasiske. 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 (44, 45, 46) [2a].

Da hver histologisk undertype af PM kan udvise forskellige vækstmønstre og morfologiske varianter, som har prognostisk betydning (fx, det solide vækstmønster for de epitheloide mesotheliomer og det desmoplastiske vækstmønster for de sarkomatoide er associeret med dårligere prognose), findes hensigtsmæssigt også at nævne det dominerende vækstmønster i beskrivelsen af biopsierne (44, 45, 46) [3a]. Der anbefales i.ø. af WHO (og kræves nu af "College of American Pathologists" i USA) at gradere cytomorfologisk alle cases med epitheloidt PM, både i biopsier og operationspræparater, idet dette er stærkt korreleret med prognosen (i samme grad som de histologiske undertyper, hvorfor gradering forventes at have også betydning for behandlingen) (46, 47, 48). Ifølge de publicerede rekommandationer, skelnes mellem "low-grade" og "high-grade" epitheloidt PM baseret på en kombination af kernegrad (fra grad 1 til 3, sidstnævnte sv.t. det såkaldte "pleomorfe" epiteloide PM, der har prognosen sammenlignelig med den af sarkomatoidt PM) og evt. forekomst af tumornekrose (46, 47, 48). Der er ikke stærk evidens endnu for gradering af non-epitheloidt PM, dog er Ki-67 proliferationsindeks blevet forslået som parameter med betydning til prognose og respons på kemoterapi i alle undertyper af PM (49).

Den specielle, kollageniserende variant af sarkomatoidt PM, kaldt desmoplastisk PM, er associeret med den værste prognose af alle mesotheliom-undertyperne og er særdeles vanskelig at diagnosticere (oftest umulig på nålebiopsier), da den imiterer reaktiv fibrose og pleurale plaques. Derfor kræver diagnosticering af desmo-plastisk PM undersøgelse af omfattende pleuralt væv fra store thorakoskopiske/kirurgiske biopsier eller pleurektomipræparater.

Der anbefales, at alle initiale mesotheliom-diagnoser bliver bekræftet af patologer med ekspertise i den komplekse mesotheliom-diagnostik, idet der kan være betydende interobservatør variation også blandt eksperter (især med bifasisk PM, hvor kappa værdi er 0,45) (46, 50) [2b].
Udover konstatering af invasiv vækst af mesotelderiverede celler som essentiel diagnostisk kriterie, kan PM diagnosen understøttes ved at påvise tab af BAP1 protein ekspression vha. IHC (som surrogat for mutation af *BAP1* TSG) og/eller homozygot deletion af *CDKN2A* TSG vha. FISH, da disse "negative" biomarkører ses

aldrig i reaktive pleurale tilstande og dermed er 100% specifikke for PM (44, 45) [2a]. Dog er deres sensitivitet suboptimal (ca. 70% af epiteloide og <30% af sarkomatoide cases af PM 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 PM. Som surrogat til FISH for *CDKN2A*-deletion kan immunhistokemisk påvisning af tabt ekspression af MTAP (plejer at være ko-deleteret med *CDKN2A*) anvendes (44, 45) [2b].

Hyppigste differentialdiagnoser for PM er metastase/spredning fra andre cancere, især lungeadenokarcinom. Til dette formål bør man 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 differentiel diagnose (45, 46). 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 PM. Sarkomatoidt PM skal skelnes fra sarkomer eller sarkomatoidt karcinom. Da denne type PM per definition er lavt differentieret, er den ofte negativ for en/alle mesotheliale markører, men positiv for pan-CK i 95 % af tilfælde. (44, 45, 46). Positivitet for pan-CK ses også i pulmonalt sarkomatoidt karcinom, hvorfor korrelation med kliniske-radiologiske data, evt. IHC for specifikke karcinom-markører (TTF1, p40), og immunfarvning for GATA3 bliver anvendt for denne differentielle diagnostik (45).

Den nyeste WHO klassifikation af pleurale neoplasier inkluderer en ny diagnostisk kategori, kaldet mesotheliom in situ (MIS) (46), defineret som ”præinvasiv enkeltlaget proliferation af neoplastiske mesotel-celler på den pleurale overflade”. MIS-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 billeddiagnostisk 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 og/eller påvisning af *CDKN2A* deletion ved FISH i de atypiske mesotelceller, som tegn på at sidstnævnte er neoplastiske;
5) Multidisciplinær diskussion af diagnosen [2a].

Udviklingen af MIS er associeret med somatiske *BAP1*-mutationer/deletioner, da inaktivering af BAP1 tumorsuppressor funktion sker ret tidligt i udviklingen af PM (51) [3b].
Multicenterundersøgelser (inkl. en dansk PM center) indenfor den Internationale Mesotheliom Interesse Gruppe (IMIG) har valideret konceptet af MIS, som på nuværende tidspunkt kan kun appliceres som forstadie til mesotheliomer med en epitheloid komponent (52). Der mangler stadigvæk konsensus om eventuel behandling af MIS. På de fleste specialiserede centre foretages kun follow-up af patienterne, dog er enkelte cases behandlet med kirurgi eller lokal/systemisk kemoterapi, mhp. forebyggelsen af udvikling af invasivt PM, blevet rapporteret i USA (52) [2a].

Det er ikke muligt på biopsier at skelne mellem ægte MIS og forkert sampling af PM i tidlig fase. De fleste data tyder på at progressionen fra MIS til PM er års lang og i visse ældre patienter så langsom, at MIS ikke når at udvikle sig til PM, hvorfor fordelene af evt. MIS-behandling skal vejes imod behandlings risici, især i denne patientpopulation. På nuværende tidspunkt vides ikke, hvordan man kan forudsige hvorvidt og hvornår MIS progredierer til invasiv sygdom. IMIG anbefaler at beskrive de cytologiske prøver fra recidiverende pleura-effusioner, der indeholder atypiske, BAP1-negative/*CDKN2A*-deleterede mesotelceller, men mangler

radiologisk eller thorakoskopisk evidens for tumordannelse, som repræsenterende enten MIS eller invasivt PM ("mindst MIS, men invasivt PM kan ikke udelukkes"). Differentialdiagnosen mellem de to situationer bør undersøges nærmere med biopsi og klinisk-radiologisk followup (52) [2a].

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: • 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: • 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: • 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
N1	Ipsilateral intrathoracic lymph nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, paraoesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostal and internal mammary nodes)

Stage – Pleural Mesothelioma

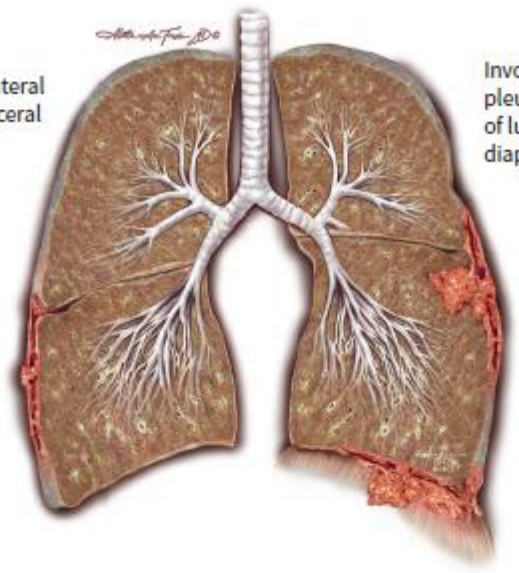
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2, T3	N0	M0
Stage II	T1, T2	N1	M0
Stage IIIA	T3	N1	M0
Stage IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

T1

Involves ipsilateral parietal or visceral pleura only

T2

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

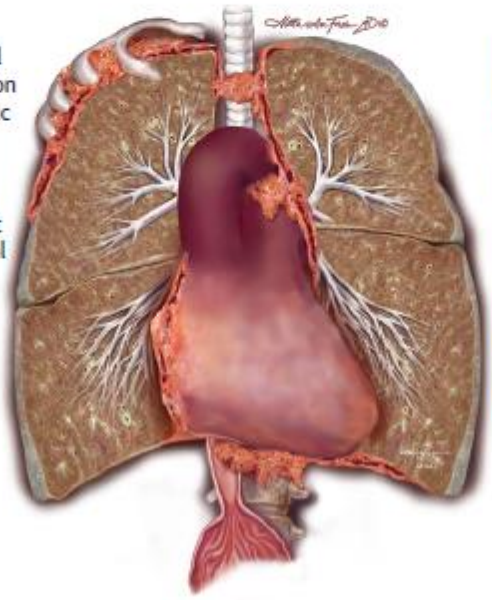


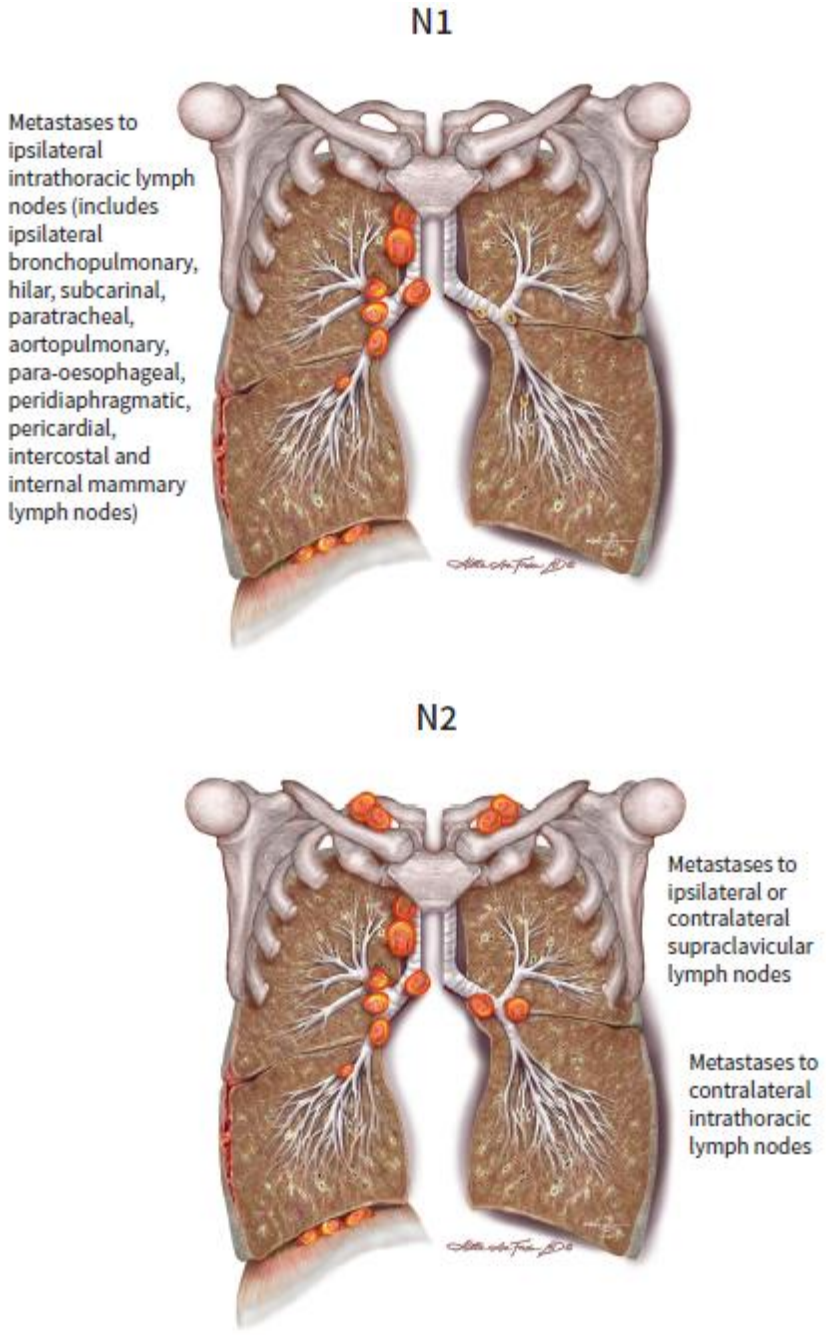
T3

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

T4

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





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 stadie-inddelingen af PM, 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 (53).

Stadieindeling af PM i henhold til 8. udgave af IASLC TNM staging proposals forudser overlevelsen af PM [4].

Behandling

20. **Pallierende kemoterapi med cisplatin + permetrexed, 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 + permetrexed. Er godkendt i USA, EU, og er i Danmark godkendt som 1. linie behandling ved ikke-epitheloid subtype (A)**

24. **Kirurgisk behandling af PM 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 PM). Dertil registreres også i DLCR's mesotheliom database (D)**

25. **Kirurgisk behandling med tilhørende perioperativ kemoterapi er i henhold til specialeplanen centraliseret på Rigshospitalet.**

26. **PM-patienter med recidiverende symptomgivende pleuraeffusion skal tilbydes enten talkum pleurodese via IPC, pleuradræn eller thorakoskopisk eller IPC alene alt efter patient præference (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Effekten af kombinationskemoterapi med cisplatin og et antifolatmiddel (permetrexed eller ralitrexed) er fastslået i 2 store randomiserede fase III studier [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" [4]

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

RCT'er og retrospektive undersøgelser belyser de forskellige palliationsmuligheder ved symptomatisk pleuraeffusion [1b].

Medicinsk behandling af inoperabel PM

PM 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 (54) og cisplatin + ralitrexed (55). Cisplatin kan erstattes med carboplatin til ikke-cisplatin egnede patienter (56).

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) (57).

Immunterapi med nivolumab plus ipilimumab giver forlænget PFS og OS sammenlignet med cisplatin/ carboplatin plus pemetrexed (58). Immunterapi med nivolumab plus ipilimumab er godkendt som 1. linie behandling af FDA i USA, af EMA i EU, og af Medicinrådet i Danmark for ikke-epithelioid PM.

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 PM

Kirurgisk tilgang til PM kan i selekterede tilfælde sammen med neoadjuverende/adjuverende kombinations-kemoterapi være led i en kurativt intenderet behandlingsstrategi (59).

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 viscerale 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 overlevelsesgevinst påregnes ikke.

Kirurgisk kombinationsbehandling for PM udføres i DK kun på Rigshospitalet. Effekten af multimodal behandling er vurderet i 2 studier af væsentlig betydning (60, 61) 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 PM og vena cava superior syndrom responderer dårligt på strålebehandling og kan i udvalgte tilfælde aflastes med anlæggelse af stent i vena cava superior.

Pleurodesebehandling og/eller IPC 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 viscerale med "trapped lung" er chancen for succes med pleurodese mindre og derfor bør der i stedet overvejes IPC. Talkum pleurodese via dræn eller via thorakoskopi og IPC-behandling har vist sig ligeværdige (62) og ikke ringere end VATS pleurektomi, der til gengæld har flere komplikationer (63).

Prognose

27. Der findes en række prognostiske score systemer for PM. 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)

Litteratur og evidensgennemgang

Undersøgelserne er behæftede med selection bias.

Vigtigste positive prognostiske faktorer er

- Stadium I eller II sygdom
- PM af epitheloid type
  - Epiteloidt PM 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 PM fundet til 13,1, 8,4 og 4,0 mdr. for hhv. epitheloid, bifasisk og sarkomatoid subtype.

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

- EORTC prognostic score (64).
- CALGB score (65).
- Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) (66).
- LENT score der forudsætter tilstedeværelse af pleuraeffusion (67).
- The decision tree analysis. Brim score (68).

Efterkontrol

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

29. PM-patienter tilbydes efterkontrol med kontrast forstærket CT – thorax og øvre abdomen hver 3. – 6. 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 PM, 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 er evidens for at CT-scanning med anvendelse af modificerede RECIST kriterier giver den bedste evaluering af tumors respons på kemoterapi (69, 70). Level 3.

Det fremgår til gengæld af Sundhedsstyrelsens ” Pakkeforløb og opfølgningsprogrammer - 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 opfølgningsforløb, 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

For patienter med PM, der følges regelmæssigt, foregår dette 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

4. Referencer

1. Cancerregisteret. Lungehindekræft 1978-2018.
2. Hassan R, Alexander R. Nonpleural mesotheliomas: mesothelioma of the peritoneum, tunica vaginalis, and pericardium. Hematol Oncol Clin North Am. 2005;19(6):1067-87, vi.
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. Panou V, Roe OD. Inherited Genetic Mutations and Polymorphisms in Malignant Mesothelioma: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2020;21(12).
7. 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.
8. Belcaid L, Bertelsen B, Wadt K, Tuxen I, Spanggaard I, Hojgaard M, et al. New pathogenic germline variants identified in mesothelioma. Lung Cancer. 2023;179:107172.
9. Bourdès V, Boffetta, P. & Pisani, P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis Eur J Epidemiol 2000.
10. Mensi Cea. Impact of an asbestos cement factory on mesothelioma incidence: Global assessment of occupational, familial and environmental exposure. Environment International Environment International 2015.
11. 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.
12. Roushdy-Hammady I SJ, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. Lancet 2001.
13. 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.
14. Vandenhoeck J, van Meerbeeck JP, Fransen E, Raskin J, Van Camp G, Op de Beeck 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.
15. Velcheti V, Kasai Y, Viswanathan AK, Ritter J, Govindan R. Absence of mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase domain in patients with mesothelioma. J Thorac Oncol. 2009;4(4):559.
16. Enomoto Y, Kasai T, Takeda M, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in malignant pleural and peritoneal mesothelioma. J Clin Pathol. 2012;65(6):522-7.
17. Leal JL, Peters G, Szaumkessel M, Leong T, Asadi K, Rivalland G, et al. NTRK and ALK rearrangements in malignant pleural mesothelioma, pulmonary neuroendocrine tumours and non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2020;146:154-9.
18. Marazioti A, Krontira AC, Behrend SJ, Giotopoulou GA, Ntaliarda G, Blanquart C, et al. KRAS signaling in malignant pleural mesothelioma. EMBO Mol Med. 2022;14(2):e13631.

19. 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.
20. 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.
21. Hassan R, Morrow B, Thomas A, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited predisposition to malignant mesothelioma and overall survival following platinum chemotherapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(18):9008-13.
22. Carbone M, Baris YI, Bertino P, Brass B, Comertpay S, Dogan AU, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(33):13618-23.
23. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungehindekræft 2016.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. Thorax. 2023;78(11):1143-56.
28. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhan S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. Thorax. 2015;70(2):192-3.
29. Okten F, Koksal D, Onal M, Ozcan A, Simsek C, Erturk H. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. Clin Imaging. 2006;30(3):177-80.
30. 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.
31. Metintas M, Ak G, Metintas S, Yildirim H, Dündar 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.
32. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, Aughenbaugh GL, Nichols Iii 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.
33. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P, De Wever W, Dooms 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.
34. 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.

35. 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.
36. Corcoran JP, Psallidas I, Hallifax RJ, Talwar A, Sykes A, Rahman NM. Ultrasound-guided pneumothorax induction prior to local anaesthetic thoracoscopy. Thorax. 2015;70(9):906-8.
37. Mei F, Bonifazi M, Rota M, Cirilli L, Grilli M, Duranti C, et al. Diagnostic Yield and Safety of Image-Guided Pleural Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Respiration. 2021;100(1):77-87.
38. Zhang Q, Deng MM, Li XL, Lu Y, Hou G. Thoracic ultrasound-guided real-time pleural biopsy in the diagnosis of pleural diseases: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Respir Med. 2023;17(9):805-13.
39. 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.
40. Monaco SE, Brcic L, Dacic S. State-of-the-art cytology of pleural fluid, focusing on the diagnosis of mesothelioma. Cytopathology. 2022;33(1):57-64.
41. Shaker N, Wu D, Abid AM. Cytology of malignant pleural mesothelioma: Diagnostic criteria, WHO classification updates, and immunohistochemical staining markers diagnostic value. Diagn Cytopathol. 2022;50(11):532-7.
42. 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.
43. 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).
44. 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.
45. 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.
46. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. J Thorac Oncol. 2022;17(5):608-22.
47. Schulte JJ, Chapel DB, Attanoos R, Brcic L, Burn J, Butnor KJ, et al. Comparison of Nuclear Grade, Necrosis, and Histologic Subtype Between Biopsy and Resection in Pleural Malignant Mesothelioma: An International Multi-Institutional Analysis. Am J Clin Pathol. 2021;156(6):989-99.
48. Schulte JJ, Husain AN. Updates on grading mesothelioma. Histopathology. 2024;84(1):153-62.
49. Pelosi G, Papotti M, Righi L, Rossi G, Ferrero S, Bosari S, et al. Pathologic Grading of Malignant Pleural Mesothelioma: An Evidence-Based Proposal. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1750-61.
50. 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.
51. 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.

52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008;3(7):756-63.
57. 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.
58. 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.
59. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Mohamed H, Eltobgy M. Radical multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1:CD012605.
60. 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.
61. 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.
62. Davies N. The effect of body image and mood on smoking cessation in women. Nurs Stand. 2012;26(25):35-8.
63. 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).
64. 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.
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol. 2004;15(2):257-60.
71. British Thoracic Society MGDG. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018.
72. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. Thorax. 2023.

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 Lunge-medicinsk Selskabs og DLCG'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 Pleuralt Mesotheliom (PM), der blev lagt ud på Dansk Lungemedicinsk Selskabs og DLCG'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) (71), ''British Thoracic Society Guideline for pleural disease'' (72) og "ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines (43) for the management of malignant pleural mesothelioma" samt WHO og IMIG guidelines og rekommandationer for histo-/cyto-patologisk diagnostik af PM og MIS (41, 44, 46, 52), 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 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 høringssvar efterfølgende blevet modificeret.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patientforeninger eller andre DMCG'er. Patientperspektivet forventes inddraget i en senere supplerende ikke-faglig høringsfase, hvor retningslinjen vil blive udsendt til bl.a. DLCG's bestyrelse, hvori sidder repræsentanter for patienterne, som retningslinjen vedrører.

Høring

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

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Godkendt af forfattergruppen 18. december 2023.

Administrativ godkendelse:
20. december 2023.

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
- Vasiliki Panou, Afdelingslæge, Ph.d., Klinisk Lektor, Lungemedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Eric Santoni-Rugiu, Overlæge, Ph.d., Klinisk Lektor. Patologiafdelingen, Rigshospitalet,
- Jesper Ravn, Ledende overlæge, Afdeling for Hjerte- og Lungekirurgi, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Jens Benn Sørensen, Overlæge, Dr. med. Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet

Ingen af forfatterne har interessekonflikter ift. denne retningslinje.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen

Ingen monitorering.

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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.