



Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. juni 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

11. juli. 2018 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 01. Januar 2020

INDEKSERING

Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCC,
Lungekræft, Visitation, Diagnostik, Stadie,
Operabilitet.

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	3
1. Anbefalinger	4
2. Introduktion	9
3. Grundlag	10
Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis	10
Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft	14
Konventionelt røntgen af thorax	16
CT-skanning af thorax og øvre abdomen	16
MR-skanning	16
Positron-Emissions Tomografi (PET) og PET/CT	16
Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft	18
Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater	21
Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser	25
Screening for lungekræft	26
Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer	26
Pato-anatomiske prøver – for diagnose, staging og markørundersøgelse	28
Transtorakal nåleaspirationsbioptering (TTNAB)	30
Konventionel Bronkoskopi	30
Konventionel Bronkoskopi + radial EBUS	31
Elektromagnetisk Navigations Bronkoskopi (ENB)	31
Hvornår invasiv mediastinal udredning?	31
Endoskopisk ultralydvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA/EUS-B-FNA/EBUS-TBNA)	32
Mediastinoskopi	34
Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi"	35
Video-assisteret thoracoskopi (VATS)	35
Metastatisk sygdom	35
Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie	36
Småcellet lungecancer	36
Stadieinddeling af lungekræft	37
Tumorklassifikation - TNM	37

Planlægning af forløbet af TNM-klassifikation	44
Perioperativ vurdering.....	47
Præoperativ undersøgelse af lungefunktion	47
Præoperativ undersøgelse af hjertefunktionen	50
Performance Status – Vurdering og Betydning	51
Hvad betyder rygning for prognosen?.....	52
Betydning af alkohol for peri- og postoperative komplikationer og overlevelse	53
Betydning af socioøkonomisk status for overlevelse hos patienter med lungecancer	53
Multidisciplinær Team (MDT) Konference.....	53
4. Referencer	55
5. Metode	70
6. Monitoreringsplan.....	72
7. Bilag	74

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 sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. anbefalinger

Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis

1. **Ved nedenstående symptomer kan der være mistanke om lungekræft og lægen bør overveje at henvise til CT-skanning med kontrast af thorax og øvre abdomen (C):**
 - Hoste af mere end 4-6 ugers varighed hos en tidligere lungerask person eller ændringer i hostemønstret hos person med kronisk bronchitis
 - Nytilkommet åndenød med abnorm spirometri
 - Hæmoptyse
 - Stridor af ukendt årsag bør føre til CT af thorax og øvre abdomen, spirometri og laryngo-bronkoskopi
 - Almensymptomer i form af træthed, manglende appetit, vægttab, trombocytose
 - Andre symptomer på lungekræft kan være opspyt, bryst smerter, pneumoni, pleuraeffusion, Stokes krave, neuropati, knoglesmerter og trommestikfingre, skuldersmerter
 - Hæshed af mere end 3-4 ugers varighed uden andre ledsagesymptomer kan være symptom på lungekræft, men bør dog primært undersøges af otolog på mistanke om larynxcancer.
2. **Der skal henvises til udredning for lungekræft i pakkeforløb, hvis et eller flere af nedenstående kriterier er opfyldt (C):**
 - Når der ved en billeddiagnostisk undersøgelse ses malignitetssuspekt lungeinfiltrat eller tumor i mediastinum
 - Når biopsi fra metastase tyder på primært udgangspunkt i lungen
 - Når patienten frembyder ovennævnte symptomer på mulig lungekræft
 - Når en patient har klare sygdomsrelaterede symptomer på mulig lungekræft, såsom hæmoptyse eller åndenød af mere end 1 uges varighed uden oplagt anden forklaring herpå – uanset om der måtte foreligge et nyligt røntgen af thorax, som er beskrevet som normalt.

Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft

3. **Muligheden af et falsk negativt thoraxrøntgen skal altid overvejes ved symptomer og klinisk mistanke om luncancer (A)**
4. **Hvis en klinisk mistanke om luncancer skal bestyrkes eller afkræftes, anbefales kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen som den primære undersøgelse (B)(ACCP 1B)**

5. PET/CT er værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne, og som ikke er let tilgængelige for biopsitagning (B)
6. Kombineret PET- og CT-skanning er førstevalg ved TNM-staging (A)(ACCP 1B)
7. Invasiv diagnostisk udredning af mediastinum kan eventuelt undlades ved perifer stadie I NSCLC, hvis såvel CT som PET er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, og primærtumor ikke har lav FDG-optagelse (B)(ACCP 2B)
8. PET/CT kan ikke anbefales til rutinekontrol efter behandling (C)(ACCP 2C)
9. Ved små leverlæsioner kan det CT og PET-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralydskontrast eller finnålsbiopsi, anbefales (B)(ACCP 1C)
10. En kontrastforstærket-CT-skanning kan ikke skelne mellem benign og malign genese til binyreforstørrelse, såfremt den kun er foretaget i portalfase. (B)(ACCP 1C)
11. En normal CT-skanning udelukker ikke knoglemetastaser (C)(ACCP 1C)
12. FDG-PET/CT ikke velegnet til undersøgelse for eventuelle asymptomatiske hjernemetastaser. Symptombgivende hjernemetastaser kan ofte diagnosticeres ved CT cerebrum, men for små asymptomatiske cerebrale metastaser har MR cerebrum højere sensitivitet (B)(ACCP 2C)
13. Ved fund af et infiltrat i en anden lungelap end den, hvori primær tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares (B)(ACCP 1C)
14. Infiltrater, der er så små, at de ikke er egnede til konventionel diagnostik, kan evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT. Beslutningen om frekvens og interval mellem follow-up afhænger af kliniske risikofaktorer, nodulus størrelse, forskellige væksthastigheder og usikkerhed ved måling af diameter og volumen (B)(ACCP 2C)
15. For endelig stadieinddeling af en typisk eller atypisk karcinoidtumor bør der udføres SSA-PET/CT, f.eks. DOTATOC-PET/CT, med kontrastforstærket CT af thorax og abdomen, inden en evt. operation (D)
16. Patienter kan aldrig henvises til kemo- eller radioterapi alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet. Undtaget er patienter med medullær kompression og særdeles svær radiologisk mistanke om malign lidelse. Den histopatologiske diagnose skal dog også her senere bekræftes ved biopsi (ACCP 1C)

Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer

17. **Materiale til cytologisk og/eller histologisk undersøgelse kan opnås ved: Ekspektoratundersøgelse, pleuracentese, bronkoskopi, transtorakal nåleaspiration, mediastinoskopi, bronkoskopisk transbronchial EBUS-vejledt nålebiopsi (EBUS-TBNA), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA), diagnostisk torakoskopi samt videoassisteret torakoskopi (ACCP 1B)**
18. **Invasiv mediastinal undersøgelse er obligatorisk i alle tilfælde, hvor PET/CT eller CT har vist (A)(ACCP 1C):**
 - Tegn på eller mistanke om metastaser i hilus eller mediastinum (sv.t. N1, N2, N3)
 - Tegn på central tumor med eller uden mistanke om mediastinal tumorinvasion.
19. **Ved den præoperative mediastinale undersøgelse skal der som minimum være repræsentative prøver (= indeholde lymfocytter) fra de centrale lymfeknudestationer 4L, 4R og 7. Eventuelle patologiske hilære lymfeknuder (station 10 og 11) skal så vidt muligt også undersøges med EBUS-TBNA præoperativt, så kirurg, operationsteknik og patient kan matches bedst muligt ved operationsplanlægningen (B)**
20. **Ved infiltrater svarende til stadium I NSCLC beliggende i den yderste 1/3 af lungefeltet, og en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, kan invasiv undersøgelse af mediastinum udelades med mindre primærtumor har lav FDG-optagelse (B)(ACCP 2B)**
21. **Hvis man ved endoskopisk mediastinal undersøgelse hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke finder maligne celler, eller der ikke opnås repræsentative fund, bør patienten gentaget EUS/EBUS eller have foretaget supplerende mediastinoskopi mhp. at udelukke N2-sygdom (A)**
22. **Ved perifert infiltrat uden EBUS/EUS-verificeret mistanke om lymfeknudemetastaser til mediastinum indgår transtorakal nåleaspirationsbiopsi (TTNAB) i den primære diagnostik (B)(ACCP 1B)**
23. **Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der som en af de indledende undersøgelser af patienten foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleuracentesis (B)(ACCP 1C)**
24. **Medicinsk thoracoskopi er en diagnostisk undersøgelsesmetodik, den er særligt egnet til diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner (B)(ACCP 1C)**

25. Video-assisteret thorakoskopi VATS udføres, hvor mindre invasive undersøgelsesmetoder har svigtet (B)(ACCP 1C)

Metastatisk sygdom

26. Potentielle fjernmetastaser fundet ved billeddiagnostisk, og som ikke kan sikkert diagnostisk afklares ved billeddiagnostik - herunder med FDG-PET/CT-skanning og evt. supplerende CT- eller MR-skanning af knogler, binyrer og hjerne, må afklares ved invasive procedurer - først og fremmest ved billedvejledt finnålsaspirationsbiopsi til cytologisk undersøgelse eller ved histologisk nålebiopsi (B)(ACCP 1B)
27. Patienter, som findes potentielt kurable ved kombineret kemo-stråle-terapi, men har N2-sygdom, har så høj forekomst af recidiv ved cerebrale metastaser, at man, før de påbegynder den intensive behandling, bør få foretaget en MR-skanning af cerebrum for med sufficient sensitivitet at udelukke cerebrale metastaser (B)(ACCP 2C)
28. Patienter, som fra starten af udredningen er vurderet inkurabel, skal have foretaget en rutinemæssig, men ikke hastende, undersøgelse for knoglemetastaser – bedst med FDG-PET/CT (A)(ACCP 1A)

Småcellet lungecancer

29. Ved fund af småcellet carcinom henvises til onkologisk behandling med mindre der på den primære CT-skanning er indtryk af, at der er tale om et solitært infiltrat. I så tilfælde foretages fuld TNM-udredning (D)(ACCP 1B)

Stadieinddeling af lungekræft

30. En nøje beskrivelse af tumors udbredelse er nødvendig for at afgøre kurabilitet og herunder operabiliteten. Stadiet inddeling anvendes også ved bedømmelsen af prognosen, og er aldeles afgørende i forbindelse med sammenligning af behandlingsresultater (A)(ACCP 1B)

Præoperativ vurdering

31. Patienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II undersøges med henblik på pulmonal fysiologisk operabilitet med måling af FEV1 og DLco – og ved behov suppleret med en regional lungeperfusionsscintigrafi for beregning af forventet postoperativ lungefunktion (B)(ACCP 1B)
32. Ved en beregnet forventet postoperativ lungefunktion på under 40% bør man stærkt overveje alternativ behandlingsmuligheder fremfor kirurgi (B)(ACCP 1C)

33. Præoperativ kardiell status bør vurderes for at afdække kontraindikationer for kirurgisk behandling og identificere risikopatienter med behov for kardiell intervention eller optimering forud for operation. (B)(ACCP 1C)
34. Man bør ihærdigt motivere rygestop hos nydiagnostiserede lungekræftpatienter (B)(ACCP 1C)
35. Patienter med et dagligt alkoholforbrug over Sundhedsstyrelsens anbefalede grænser bør ihærdigt motiveres og hjælpes til alkoholabstinens (C)
36. Den endelig stadievurdering og beslutning om behandlingsmuligheder skal ske ved en MDT konference (D)(ACCP 1C).

2. Introduktion

Aktuelt diagnosticeres i Danmark ca. 4.700 patienter årligt med lungekræft med en omtrentlig ligelig fordeling mellem mænd og kvinder. Men populationen, som skal udredes på mistanke om lungekræft, er reelt 5-10 gange større. Gennemsnitsalderen ved diagnose er 69 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede tillige med rygerelaterede komorbiditeter. Dette kan både vanskeliggøre udredningen og være begrænsende for behandlingsmulighederne.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Lungekræft er en ofte hastigt fremadskridende kræftsygdom, hvorfor det er særdeles vigtigt at diagnosticere sygdommen så tidligt som muligt. Lungekræft er samtidig den kræftsygdom, som oftest præsenterer sig med uspecifikke symptomer, hvorfor den kan være vanskelig at erkende i almen praksis.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter mistænkt for lungekræft, som skal udredes for afklaring af, om de har lungekræft, og hvis det findes at være tilfældet, da afdækning af hvilket sygdomsstadie, de er i, og hvilke behandlingsmuligheder, der er for den pågældende patient.

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 i såvel primær- som sekundærsektoren.

3. Grundlag

Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis

1. Ved nedenstående symptomer kan der være mistanke om lungekræft og lægen bør overveje at henvise til CT-skanning med kontrast af thorax og øvre abdomen (C):

- Hoste af mere end 4-6 ugers varighed hos en tidligere lungerask person eller ændringer i hostemønstret hos person med kronisk bronchitis
- Nytilkommet åndenød med abnorm spirometri
- Hæmoptyse
- Stridor af ukendt årsag bør føre til CT af thorax og øvre abdomen, spirometri og laryngo-bronkoskopi
- Almensymptomer i form af træthed, manglende appetit, vægttab, trombocytose
- Andre symptomer på lungekræft kan være opspyt, bryst smerter, pneumoni, pleuraeffusion, Stokes krave, neuropati, knoglesmerter og trommestikfingre, skuldersmerter
- Hæshed af mere end 3-4 ugers varighed uden andre ledsagesymptomer kan være symptom på lungekræft, men bør dog primært undersøges af otolog på mistanke om larynxcancer.

2. Der skal henvises til udredning for lungekræft i pakkeforløb, hvis et eller flere af nedenstående kriterier er opfyldt (C):

- Når der ved en billeddiagnostisk undersøgelse ses malignitetssuspekt lungeinfiltrat eller tumor i mediastinum
- Når biopsi fra metastase tyder på primært udgangspunkt i lungen
- Når patienten frembyder ovennævnte symptomer på mulig lungekræft
- Når en patient har klare sygdomsrelaterede symptomer på mulig lungekræft, såsom hæmoptyse eller åndenød af mere end 1 uges varighed uden oplagt anden forklaring herpå – uanset om der måtte foreligge et nyligt røntgen af thorax, som er beskrevet som normalt.

Litteratur

I relation til symptomatologi og caseopsporing foreligger der generelt ikke randomiserede undersøgelser. Der er for langt det meste litteratur tale om deskriptive opgørelser og case-kontrol studier, svarende til evidens grad III i henhold til Oxford evidensgradueringsskala, og ekspertvurderinger, svarende til evidens grad IV. Herved bliver styrken af de følgende anbefalinger vedrørende caseopsporing samlet af styrke C.

Evidensgennemgang

Nytilkomne luftvejssymptomer eller en ændring af kroniske luftvejs-symptomer af over 4 ugers varighed bør hos midaldrende personer og specielt hos rygere give mistanke om lungekræft. Det er dog ofte mere det totale symptombillede, der er afgørende for sandsynligheden for bagvedliggende luncancer(1). Det er således vist, at alment praktiserende læger kun for ca. 1/3 af de patienter, som siden viste sig at have lungekræft, kan anføre, at patienten ved initiale præsentation i almen praksis havde udvist et "alarmsymptom" indikativt for lungekræft(2). En anden 1/3 havde symptomer, der gav mistanke om uspecifik alvorlig sygdom, mens den sidste 1/3 havde helt uspecifikke symptomer. Dette betyder også at lungekræft er en af de hyppigste cancers fundet i Kræftpakke for alvorlige, uspecifikke symptomer(3,4).

Endvidere har et dansk studie vist, at i den primære udredning for lungekræft, er det kun 25% af patienterne fra almen praksis, som primært kan henvises via lungekræftpakke, da de initialt præsenterer sig med andre symptomer og tegn(5). En række tilfælde af lungekræft bliver således diagnosticeret via andre ruter (sygehus, ambulatorier mv.), og det er derfor vigtigt at være yderligere opmærksom på at udrede for lungekræft i almen praksis.

Skal det lykkes at diagnosticere lungekræft i tidligere stadier med bedre prognose bør det tilsigtes at opnå tidligere diagnostik og ikke blot hurtigere diagnostik ved mistanke.

I den forbindelse skal det pointeres, at hvis den primære kliniske mistanke er luncancer, kan konventionalt rtg thorax ikke anses for at være en relevant billeddiagnostisk undersøgelse, da den diagnostiske sensitivitet for påvisning af cancer kun er 70-80 %. Konventionel røntgenundersøgelse af thorax kan oftest visualisere større lungetumorer. Men ved mindre og centrale tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt(6). Muligheden af et falsk negativt røntgen thorax skal derfor altid overvejes ved fortsatte eller uforklarede symptomer, da flere undersøgelser har dokumenteret at op til 23% af patienter, som siden fik diagnosticeret luncancer, initialt havde et "normalt" røntgen thorax(7,8). Et "negativt" rtg thorax kan således ikke bruges til at udelukke luncancer. Samme gælder for (ultra)lav-dosis CT thorax, som flere hospitaler tilbyder i dag erstatning for det konventionelle rtg thorax ved patienter uden begrundet mistanke om luncancer, men hvor den praktiserende læge ønsker at marginalisere risikoen for at overse en luncancer. Så hvis en klinisk mistanke om luncancer skal bestyrkes eller afkræftes, er kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen den primære undersøgelse.

Hvilke symptomer bør give mistanke om lungekræft?

Patienternes kontakt til almen praksis er vigtig for sundhedsvæsenets mulighed for at agere relevant på symptomatisk præsentation af lungekræft. Derfor er det vigtigt, at befolkningen er opmærksom på egne og andres symptomer på lungesygdom og især lungekræft. I den forbindelse spiller læger en rolle i at sikre, at patienter med allerede kendt lungesygdom, og især KOL, er informeret om at kontakte egen læge, hvis der sker ændringer i tilstanden. Det er især blodigt opspyt, øget hoste, øget dyspnø og dårligere almen tilstand.

Når patienterne er i et forløb, skal egen læge sikre såkaldt "safety-netting". Enhver forværring eller symptom bør følges med relevant sikring af, at tilstanden er normaliseret eller fører til udredning. I den daglige praksis er typisk svært at vide, hvornår en evt. KOL bliver til symptomer på lungekræft. Det kan også gælde andre

kronisk sygdomme. Det er her vigtigt, at lægen er opmærksom på, at den kontinuitet, som er fornuftig i behandlingen af den kroniske sygdom, kan gøre lægen "blind" for opstart af udredning for lungekræft. Typiske symptomer ved lungekræft er hoste, opspyt, hæmoptyse, dyspnoe, brystmerter, hæshed og almensymptomer i form af træthed, manglende appetit og vægttab(1). Som komplikation til lungekræft ses også pneumoni, pleuraeffusion, Stokes krave, neuropati, knoglesmerter og trombestikfingre, og disse symptomer bør ligesom et suspekt infiltrat på røntgen af thorax føre til nærmere udredning, herunder CT. Nedenfor kommenteres nogle af symptomerne. Symptomerne skal dog ses i forhold til, hvor ofte disse symptomer i øvrigt ses i almen praksis, hvilket påvirker den positive prædiktive værdi (PPV) af disse symptomer. Især skal det ses i relation til, at risikoen for lungekræft er øget hos rygere/tidligere rygere, der også kan have yderligere symptomer på lungesygdom, som f.eks. ved KOL. Ny dansk forskning har vist at især eksisterende KOL symptomer kan maskere symptomer på lungekræft(9).

Vores viden om symptomer på kræft baserer sig ofte på, hvilke symptomer kræftpatienter har, når de diagnosticeres på sygehuset. Denne viden er dog ikke særlig anvendelig i almen praksis, hvor symptomer kan have en anden karakter og kan optræde i en helt anden sammenhæng og prævalens. Sandsynligheden for at symptomerne rent faktisk er udtryk for kræft er langt lavere end på en specialafdeling. Derfor har nyere engelsk forskning sat fokus på hvordan symptomer på kræft ser ud i almen praksis og har i et case-control studie udregnet positive prædiktive værdier (PPV) for kræftsymptomer(10). Disse PPV-skemaer omhandler sandsynligheden for, at patienten har sygdommen, når patienten præsenterer symptomet i almen praksis. For eksempel er sandsynligheden for, at en person (ryger) over 40 år, der præsenterer sig i almen praksis med hoste, har lungekræft, kun 0,86% (dvs. hos mindre end én pr 100 patienter). Dette skyldes, at hoste er et overordentlig hyppigt symptom i almen praksis.

Lungerelaterede symptomer

Hoste (PPV hos rygere: 0,86%, hos ikke-rygere: 0,40%, men optræder hos ca. 65% af patienter diagnosticeret med lungekræft(1))

Hoste af mere end 4 ugers varighed hos en tidligere lungerask person eller ændringer i hostemønstret af tilsvarende varighed hos en person med kronisk bronchitis skal føre til, at der som minimum foretages røntgen af thorax. Et normalt rtg thorax udelukker dog ikke lungekræft!

Åndenød (PPV hos rygere: 1,2%, hos ikke-rygere: 0,66%. optræder hos ca. 50% af patienter med diagnosen) **og abnorm spirometri** (PPV rygere: 4,0%, ikke-rygere: 1,6%).

Åndenød kan være et symptom hos patienter med lungekræft af flere grunde. Atelektase medfører ofte åndenød, ligesom pleuraeffusion, som kan ses ved spredning til pleura. Sjældnere lammes nervus phrenicus ved tumorindvækst med diafragmaparese til følge. De beskrevne årsager til åndenød giver principielt en restriktiv funktionsnedsættelse, men billedet er ofte broget, fordi der hyppigt er en forudbestående obstruktion (tobaksinduceret).

Ved nyopstået åndenød uden oplagt årsag skal tages røntgen af thorax.

CT af thorax og øvre abdomen bør altid foretages hos patienter over 40 år med uforklaret unormal spirometri.

Stridor af ukendt årsag bør ligeledes føre til CT af thorax og øvre abdomen, spirometri og laryngo-bronkoskopi.

Thoraxmerter (PPV rygere: 1,3%, ikke-rygere: 0,82%, ses hos ca. 40% af patienterne)

En lungetumor kan ved indvækst i brystvæggen give smerter. Smerter i øvre del af thorax med udstråling til skulder og arm ses således ved apikal lungetumor med indvækst i ribben og plexus brachialis (sulcus superior tumor, Pancoast tumor). Vedholdende nyopståede smerter hos rygere over 40 år uden oplagt etiologi og specielt hvis ledsaget af almensymptomer bør foranledige CT af thorax og øvre abdomen.

Hæmoptyse (PPV rygere: 4,5%, ikke-rygere: 2,4%, ca. 20% af lungecancerpatienterne)

Hæmoptyse er hyppig hos patienter med kronisk bronchitis, men også hos patienter med lungekræft. Kraftig hæmoptyse eller gentagne mindre hæmoptyser i over en uge hos risikopatienter, dvs. rygere over 40 år, bør føre til henvisning til lungemedicinsk afdeling mhp. CT og bronkoskopi, også selvom røntgen af thorax er normalt(11,12).

Almensymptomer

Hvis der ikke er organrelaterede symptomer, men mere generelle symptomer, som giver anledning til mistanke om malign lidelse, bør lungekræft stå højt på listen af mulige diagnoser hos rygere. Patienter, som efterfølgende blev diagnosticeret med lungekræft, angav hos den praktiserende læge almensymptomer som:

Træthed (PPV rygere: 0,77%, ikke-rygere: 0,43%, men ses hos 35% af lungekræftpatienter).

Vægttab (PPV rygere: 2,1%, ikke-rygere: 1,1%, ses hos 25% af patienterne).

Nedsat appetit (PPV rygere: 1,8%, ikke-rygere: 0,87%, ses hos 20% af patienterne).

Trombocytose (PPV rygere: 4,2%, ikke-rygere: 1,6%).

Paraneoplastiske symptomer

Der kan i forbindelse med lungekræft optræde en række fænomener, som ikke umiddelbart synes cancerrelaterede, men som alligevel via ikke altid klarlagte mekanismer skyldes en bagvedliggende cancersygdom. Listen af mulige symptomer er lang, men blandt de hyppigste og vigtigste, som bør lede tanken hen på mulig lungekræft, er:

Urglasnegle (Set hos 4,5% af cases og Odds Ratio for lungecancer = 18)(1)

Hypercalcæmi

Symptomer på udbredt sygdom

Knoglesmerter

Da lungekræft ofte metastaserer til skelettet, skal der ved knoglesmerter af uklar genese hos en ryger også overvejes muligheden af lungekræft.

Hæshed

Hæshed af mere end 3-4 ugers varighed uden andre ledsagesymptomer bør undersøges af øre-næse-halslæge. Venstresidig stemmebåndsparese kan opstå ved tumorindvækst i nervus recurrens, og bør undersøges med laryngo-bronkoskopi, MR af hals og CT af thorax og øvre abdomen.

Stokes krave

Halsvenestase med ødem af hals og hoved er oftest forårsaget af en lungetumor med indvækst i vena cava superior. Patienten bør henvises akut til undersøgelse på lungemedicinsk afdeling.

Henvisning til Lungekræftpakke

Patienter, som frembyder flere af ovennævnte symptomer, bør henvises til udredning for lungekræft. Et normalt rtg thorax udelukker ikke en eventuelt bagvedliggende lungekræft.

Udredning med CT af thorax & øvre abdomen kan ske i lungekræftpakkeforløb på lokal lungemedicinsk afdeling, eller, hvor der foreligger lokal aftale herom, ved at egen læge selv henviser til CT af thorax & øvre abdomen og så reagerer relevant på undersøgelsesresultatet.

CT af thorax med kontrast har en sensitivitet tæt på 100% for påvisning af lungetumorer.

Det tilfældigt fundne suspekte infiltrat

Hvis dette er nyttilkommet (indenfor 2 år) skal det udredes i henhold til referenceprogrammets retningslinier i regi af lokal lungemedicinsk afdeling – se senere i teksten.

Henvisning til udredning for lungecancer

Ved påvist suspekt infiltrat eller ved uforklarede thoraxsymptomer som ovenfor beskrevet henvises patienten straks til Lungekræftpakke til udredning for mistænkt lungecancer. Visitationsvejene i de enkelte regioner skal være klart udmeldte til de praktiserende læger (jf. Sundhedsstyrelsens publikation om pakkeforløb for lungekræft).

Ved nogle hospitaler er valgt en visitationsprocedure efter hvilken, den beskrivende radiolog ved fund af et malignitetssuspekt infiltrat på rtg thorax straks informerer patienten og booker tid for afklarende CT af thorax og øvre abdomen (typisk samme eller næste hverdag) og henviser til den stedlige lungemedicinske afdeling.

Ved andre hospitaler vil en henvisning fra praktiserende læge om rtg thorax på indikationen "C. pulm. obs pro" blive videresendt til effektuerende på den lungemedicinske afdeling ligesom bestilling af CT på mistanke om lungecancer pga. positivt fund på rtg thorax eller pga. klinisk mistanke også sker via den lungemedicinske afdeling.

Afhængigt af lokale procedureaftaler kan egen læge eventuelt også henvise direkte til CT-skanning på baggrund af en bestyrket mistanke om lungecancer. Dette er for nyligt vist at kunne foregå uden at øge antallet af scanninger, men med en tidsmæssig gevinst for den modtagende afdeling og dermed for patienten(13).

Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft

3. **Muligheden af et falsk negativt thoraxrøntgen skal altid overvejes ved symptomer og klinisk mistanke om lungecancer (A)**
4. **Hvis en klinisk mistanke om lungecancer skal bestyrkes eller afkræftes, anbefales kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen som den primære undersøgelse. (B)(ACCP 1B)**
5. **PET/CT er værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne, og som ikke er let tilgængelige for biopsitagning (B)**

6. **Kombineret PET- og CT-skanning er førstevalg ved TNM-staging (A)(ACCP 1B)**
7. **Invasiv diagnostisk udredning af mediastinum kan eventuelt undlades ved perifer stadie I NSCLC, hvis såvel CT som PET er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, og primærtumor ikke har lav FDG-optagelse (B)(ACCP 2B)**
8. **PET/CT kan ikke anbefales til rutinekontrol efter behandling (C)(ACCP 2C)**
9. **Ved små leverlæsioner kan det CT og PET-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralydskontrast eller finnålsbiopsi, anbefales (B)(ACCP 1C)**
10. **En kontrastforstærket-CT-skanning kan ikke skelne mellem benign og malign genese til binyreforstørrelse, såfremt den kun er foretaget i portalfase. (B)(ACCP 1C)**
11. **En normal CT-skanning udelukker ikke knoglemetastaser (C)(ACCP 1C?)**
12. **FDG-PET/CT ikke velegnet til undersøgelse for eventuelle asymptomatiske hjernemetastaser. Symptombgivende hjernemetastaser kan ofte diagnosticeres ved CT cerebrum, men for små asymptomatiske cerebrale metastaser har MR cerebrum højere sensitivitet. (B)(ACCP 2C)**
13. **Ved fund af et infiltrat i en anden lungelap end den, hvori primær tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares (B)(ACCP 1C)**
14. **Infiltrater, der er så små, at de ikke er egnede til konventionel diagnostik, kan evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT. Beslutningen om frekvens og interval mellem follow-up afhænger af kliniske risikofaktorer, nodulus størrelse, forskellige væksthastigheder og usikkerhed ved måling af diameter og volumen (B)(ACCP 2C)**
15. **For endelig stadieinddeling af en typisk eller atypisk karcinoidtumor bør der udføres SSA-PET/CT, f.eks. DOTATOC-PET/CT, med kontrastforstærket CT af thorax og abdomen, inden en evt. operation (D)**
16. **Patienter kan aldrig henvises til kemo- eller radioterapi alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet. Undtaget er patienter med medullær kompression og særdeles svær radiologisk mistanke om malign lidelse. Den histopatologiske diagnose skal dog også her senere bekræftes ved biopsi (ACCP 1C).**

Litteratur og Evidensgennemgang

For de billeddiagnostiske udredningsmetoder foreligger der generelt studier af højere evidensgrad end for caseopsporingen i almen praksis, idet der er tale om kohorteundersøgelser og randomiserede studier –

specielt vedrørende de nyere undersøgelsesmodaliteter. De randomiserede studier som anbefalingerne bygger på svarer, på Oxford 2009 modellen, til niveau 1 og niveau 2 studier.

Konventionelt røntgen af thorax

Konventionel røntgenundersøgelse af thorax (KRT) kan oftest visualisere større lungetumorer, men ved mindre tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt(6) ligesom centrale tumorer og tumorer beliggende i mediastinum samt basalt bag hjerteskyggen også meget let kan overses på KRT – jf. at 23% af patienter, som senere fik diagnosticeret lungecancer, initielt havde et "normalt" rtg thorax(7,8,14,15).

Muligheden af et falsk negativt thoraxrøntgen skal derfor altid overvejes ved fortsatte symptomer og klinisk mistanke om lungecancer.

CT-skanning af thorax og øvre abdomen

Ved mistanke om lungecancer udføres kontrastforstærket CT-skanning af thorax og øvre abdomen - dels for diagnose og dels for stadievurdering (staging) gennem beskrivelse af den lokale udstrækning af sygdommen - såsom indvækst i thoraxvæg, og vurdering af lymfeknudestatus i mediastinum og hili og eventuelle andre lungeinfiltrater. Øvre halvdel af abdomen skal medinddrages i skanningen for i særdeleshed at vurdere binyrer og lever for mulige metastaser. For den endelige stadieinddeling af lungekræft anbefales dog PET/CT som første valg til (se nedenfor).

Ved positivt CT fund kan HR-CT-morfologi yderligere hjælpe i karakterisering, da visse morfologiske typer med over 90% sandsynlighed er maligne(16-18).

MR-skanning

MR-skanning anvendes aktuelt ikke rutinemæssigt ved udredning af lungecancer, da den diagnostiske sikkerhed ved mindre tumorer i lungeparenkymet ikke er på niveau med CT(19). Men ved detaljeret diagnostik af indvækst i plexus brachialis kan MR være indiceret(20).

Positron-Emissions Tomografi (PET) og PET/CT

Hovedformålet med ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET er at identificere maligne tumorer på baggrund af den regionale glukosemetabolisme. Et "patologisk" svar med et fokus med øget FDG optagelse tyder på malignitet, men er ikke specifikt, hvorfor et positivt PET-fund altid skal følges op med invasiv diagnostik eller anden billediagnostik(21). PET-skannere bygges i dag i kombination med CT. Begge undersøgelsesmodaliteter kan udføres samtidig i diagnostisk kvalitet, men da man oftest allerede har en diagnostisk CT-skanning udføres PET/CT ofte med lavdosis-CT. PET/CT-skannerens opløsningsevne er ca. 5 mm, men i klinisk praksis er detektionsgrænsen for lungecancer ca. 10 mm(22,23).

PET/CT som primær undersøgelse til diagnostik af lungecancer

Der er ikke evidens for at anbefale PET/CT som første undersøgelse til alle, der henvises på *mistanke* om lungecancer. Hvis PET rutinemæssigt anvendes tidligt i forløbet til alle patienter under *mistanke* for lungecancer er værdien beskeden, da typisk kun 15-20% af de henviste patienter har lungecancer, mens resten har godartet lungesygdom, og FDG-PET kan ikke sikkert skelne mellem cancer og f.eks. en godartet betændelsesreaktion. PET/CT er derimod værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne, og som ikke er let tilgængelige for biopsitagning. Aktuelt anbefales FDG-PET/CT ved infiltrater med en diameter på 8-30 mm, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne (prætest

sandsynlighed 5-65%)(24,25). Er disse negative på PET kan de følges med CT efter gældende retningslinjer. Ved rene matglas-forandringer er brugen af FDG-PET mere usikker, mens PET også anbefales til delvis solide tumorer større end 15 mm eller hvis den solide komponent er større end 8 mm. Disse anbefalinger er fornylig bekræftet i et større italiensk studie, hvor man bl.a fandt at den negative prædiktive værdi af PET/CT steg fra ca 45% ved små sub-solide infiltrater til 90-95% ved solide infiltrater (større end hhv. 10 og 15 mm)(22). Ved et "negativt" svar på PET (lavt eller moderat optagelse af FDG) foreslås evt. CT opfølgning - da FDG-PET kan være falsk negativt ved langsomt prolifererende tumorer og specielle typer såsom højt differentierede adenocarcinomer og neuroendocrine tumorer (med lavt Ki-67 index), såsom typiske/atypiske carcinoid tumorer. For sidstnævnte tumortype er PET/CT-skanning med en somatostatin receptor analog (f.eks. ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT) oftest positiv og derfor værdifuld(26). Omvendt er et infiltrat med høj FDG-optagelse ikke nødvendigvis malignt, men kan f.eks. repræsentere benign inflammation.

PET/CT som sekundær undersøgelse til stadiевurdering

Hvad angår vurdering af selve lungetumorens udbredning (**T-klassifikation**) giver PET/CT og diagnostisk CT omtrent ligeværdige informationer om T-stadiet. (27-29), hvilket er bekræftet i et dansk studie(29-31).

Hvad angår vurdering af spredning til de regionale lymfeknuder i mediastinum (**N-klassifikation**), foreligger der evidens for at PET/CT er mere nøjagtig end diagnostisk CT alene, og PET/CT indgår som en del af de seneste europæiske guidelines for stadiеinddeling af lungecancer(32-34). Dog tyder nyere studier på, herunder et dansk arbejde, at de to modaliteter formentlig er mere ligeværdige end man tidligere har antaget(35) og i klinisk praksis komplimenterer de to undersøgelsesmodaliteter hinanden(36).

Omvendt er den negative prædiktive værdi af PET-CT for spredning til mediastinum ved perifer lungetumor 94% for tumor < 3 cm og 89 % for tumor > 3 cm(37). Risikoen for spredning til mediastinum er dog øget ved adenocarcinom og høj FDG optagelse i tumor. Hvis der ved PET/CT er mistanke om N1-sygdom er der op til 30% risiko for N2/N3-sygdom(38).

Invasiv diagnostisk udredning af mediastinum kan derfor eventuelt undlades ved perifer stadie I NSCLC, hvis *såvel CT som PET* er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder(32). Men det skal bemærkes, at også i denne situation kan der være falsk negative resultater, fx ved primær adenocarcinom og ved lav FDG-optagelse i primær tumor, hvor der bør suppleres med invasive procedurer(21,39).

Mediastinale foci med øget FDG-optagelse og/eller patologisk forstørrede/kontrastopladende lymfeknuder bør cytohistologisk konfirmeres og ikke tages til indtægt for mediastinal spredning alene baseret på billeddiagnostikken(32-34).

Hvad angår vurdering af fjernmetastaser (**M-klassifikation**) kan PET afsløre spredning til andre organer både i og udenfor brystkassen (hhv. **M1a**- og **M1b**-sygdom). Dog har PET på grund af den høje cerebrale optagelse af FDG kun begrænset anvendelse til at udelukke cerebral metastasering(40), men ved mistanke om cerebrale metastaser på PET/CT er den positive prædiktive værdi høj(41). Det skal bemærkes, at cerebrum oftest ikke medscannes, da PET/CT til stadiеinddeling udføres fra basis cranii til midtfemoralt. Det er anslået, at man ved at inkludere hele cerebrum formentlig kan finde cerebrale metastaser hos 2-7%(41,42). Ved specifik mistanke om cerebral metastasering eller ønske om at udelukke sådant bør der henvises til MR.

I udredning og stadieinddeling foreslås PET/CT reserveret til patienter som potentielt kan modtage kurativt intenderet behandling (ved operation, stereotaktisk stråleterapi, kombineret kemo-radio-terapi eller radio- og mikrobølge ablation).

FDG-PET/CT er dog også aktuell for patienter med ikke-småcellet lungecancer, hvor metastatisk sygdom eller inkurabilitet af anden årsag er dokumenteret på anden vis, såsom f.eks. ved CT eller MR af cerebrum med klare tegn på metastaser, med henblik på påvisning af eventuelle knoglemetastaser, da påvisning af sådanne i den situation giver indikation for supplerende palliativ behandling med zoledronsyre(43).

Overordnet set vil inklusion af PET/CT i udredningen sikre den bedste primære stadieinddeling, så patienten kan få den mest korrekte behandling, uanset om den bliver kurativ eller ikke. Således er det for potentielt operable patienter med non-småcellet lungecancer fundet, at PET/CT give anledning til at ændre udredningsplanen hos godt 1/3 og kan hos 1 af 5 forhindre operation af patienter, som pga. stadie reelt ikke er operable(21,44).

PET/CT ved mistanke om recidiv og behandlingskontrol

PET/CT anvendes i stigende grad til evaluering under og efter behandling med kemo- og/eller strålebehandling. Dette forudsætter at der foreligger en PET/CT udført før behandlingen. Evidensen for behandlingsevaluering med PET er lovende men sparsom, og egentlige anbefalinger foreligger endnu ikke(45). Ønsker man at foretage evaluering med PET/CT efter behandling anbefales aktuelt mindst 10-12 dages behandlingspause efter kemoterapi(46-48). Retningslinjer for nyere, mere targeteret behandling foreligger ikke. Efter stråleterapi anbefales mindst 6-12 ugers behandlingspause før evaluering med PET, men evidensen er sparsom og øget metabolisk aktivitet efter strålebehandling ses op til 12 måneder efter afsluttet behandling.

PET/CT kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales til rutine kontrol efter behandling. Enkelte studier peger på at PET kan opspore recidiv efter kurativ intenderet behandling hurtigere end CT, men der er generelt tale om små og meget heterogene studier(49-52). Meget tyder dog på at PET er brugbar hvis CT er vanskelig at tolke, fx efter strålebehandling eller hvor man gerne vil undgå biopsi(53).

Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft

TNM-staging

Den optimale billeddiagnostiske undersøgelse for stadieinddeling af lungekræft er PET/CT. Talrige studier tyder på, at FDG-PET/CT, som er en helkropsscanning, finder flere fjernmetastaser end andre billed-diagnostiske metoder ved lungekræft(44,54) – undtagen ved hjernemetastaser, hvor CT og især MR, er bedre(40). Imidlertid findes der også et antal falsk positive fund ved PET, og indtil videre skal et PET-positivt fund cytologisk eller histologisk verificeres.

Kombineret PET-og CT skanning er således aktuelt første valg ved TNM-staging. Beskrivelsen af skanningen skal have en sådan karakter, at det PET/CT-mæssige T-, N- og M-stadie let kan bestemmes.

Rutinemæssigt skannes ved PET/CT fra basis cranii til midtfemoralt. Der anvendes altid i.v. kontrast, optimalt i forbindelse med PET/CT alternativ i forbindelse med diagnostisk CT foretaget ved initiale udredning. I.v. kontrast sikrer dels optimal vurdering af mediastinum, dels mhp. metastasedetektering i leveren. Langt hovedparten af levermetastaser fra lungekræft er hypovaskulære og visualiseres bedst i portalfasen. Som rutine er

en enkelt portalfase-skanning af leveren tilstrækkelig. Det skal dog anføres at arteriel fase er nødvendig for diagnosticering af metastaser fra hypervaskulære tumores, som f.eks. neuroendokrine tumorer (NET).

T-stadie: Stadierne T1 og T2 volder oftest ingen problemer. Både CT- og MR-mæssigt kan det derimod være vanskeligt at skelne mellem T2 og T3 samt mellem T3 og T4 tumorer defineret ved grad af indvækst i underliggende struktur. Multislice CT og MR er formentlig ligeværdige mht. at skelne mellem T3 og T4, men sammenlignende studier er ikke udført.

Med FDG-PET/CT-skanning opnås formentlig den mest korrekte T stadieinddeling, selvom forskellen mellem diagnostisk CT og FDG-PET ikke er stor(30,44). Tumors FDG-metabolisme er endvidere en selvstændig prognostisk faktor uafhængig af TNM stadium(55).

N-stadie: På en CT-skanning kan ikke blot mediastinale lymfeknuder, men også supraklavikulære og skalener-lymfeknuder samt retrokrurale og retroperitoneale lymfeknuder visualiseres. Ved CT-skanning kan man ikke skelne reaktivt forstørrede lymfeknuder fra metastatiske lymfeknuder(56,57), og sensitivitet og specificitet for identifikation af metastatiske lymfeknuder afhænger af valgt størrelsesgrænse. MR-skanning kan heller ikke skelne mellem reaktivt forstørrede lymfeknuder og metastatiske lymfeknuder. I daglig praksis registreres lymfeknuder over 10 mm i korteste diameter som forstørrede, men et mere differentieret syn burde anlægges, da grænsen for, hvornår en lymfeknude er forstørret, er afhængig af lymfeknudestation og varierer fra 3-12 mm(58,59).

FDG-PET/CT har en meget høj sensitivitet for påvisning af patologiske lymfeknuder, men kan, hvis ikke der anvendes PET/CT med CT i diagnostisk kvalitet med i.v. kontrast, være upræcis mht. angivelse af lokalisation(34,36). Vurdering af lymfeknuder med en kombination af PET og diagnostisk CT er særdeles sensitiv og med en høj negativ prædiktiv værdi. De seneste europæiske guidelines åbner således op for at man kan undlade invasiv mediastinal diagnostik ved små perifere lungetumorer, hvor både PET og CT er N0(32).

Da forstørrede lymfeknuder i mediastinum påvist ved CT og MR eller hypermetaboliske lymfeknuder påvist ved FDG-PET ikke er specifikke for metastasering, bør undersøgelserne suppleres med invasiv diagnostik (se senere).

M-stadie: Der skelnes mellem intrathoracale metastaser (M1a-sygdom) i pleura eller i kontralateral lunge og så fjernmetastaser (M1b-sygdom), hvor M1b-sygdom har lidt dårligere prognose end M1a-sygdom.

Infiltrat i anden lungelap: Ved fund af et infiltrat i en anden lungelap end den, hvori primær tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares. Er der tale om en ipsilateral lungelap kan der blive tale om T4-sygdom. Er der tale om en kontralateral lungelap kan der blive tale om M1a-sygdom. Endvidere opererer man i denne sammenhæng med begrebet synkrone lungetumorer kontra metastase, som har ganske forskellige prognostiske og behandlingsmæssige implikationer. To primære lungetumorer forekommer dog formentlig hos mindre end 1% ved primær lungekræft(60).

I øvre abdomen metastaserer lungekræft hyppigst til lever og binyrer.

Små leverlæsioner: Benigne levercyster er meget hyppigt forekommende. På CT kan man detektere oplagte cyster i leveren, hvis de er store nok. Sådanne kræver ikke videre udredning. Ved små leverlæsioner (under 1 cm) kan det CT- og PET-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralydskontrast eller finnålsbiopsi, anbefales.

Binyreforstørrelse: Ved CT-skanning af abdomen påvises hos op til fem procent af normalbefolkningen en forstørret binyre(61). Denne andel må forventes højere hos en population, der inkluderer lungekræftpatienter, grundet metastaser til binyrerne. En kontrastforstærket CT-skanning kan ikke skelne mellem benign og malign genese til binyreforstørrelse, såfremt den kun er foretaget i portalfase. Dette problem kan ofte løses med måling af attenuationsværdier for den forstørrede binyre på en ikke-kontrastforstærket CT skanning, hvorved det i langt de fleste tilfælde kan afgøres, om det drejer sig om et binyreadenom. Ellers suppleres undersøgelsen med måling af attenuationsværdier for den forstørrede binyre på bestemte tidpunkter i relation til kontrastindgiften(61-63) ("triple-CT"), med PET/CT(39) eller med MR-skanning(64,65), hvorved det med stor nøjagtighed kan afgøres om forstørrelsen skyldes et adenom. Såfremt CT-, MR- eller PET-undersøgelsen(66) ikke kan verificere, at det drejer sig om et adenom, skal processen biopteres(67). Optimal biopsi verifikation fås oftest ved transkutan UL-vejledt biopsi af højresidige og EUS guided biopsi af venstresidige binyre-processer.

Knoglemetastaser: Ved gennemgang af en CT-skanning på relevant vindue kan selv mindre knoglemetastaser være synlige. Imidlertid udelukker en normal CT-skanning ikke knoglemetastaser, og CT visualiserer også kun dårligt knoglemarven. Ved tvivlsspørgsmål kan knogleskintigrafi/fluid-PET, FDG-PET/CT eller MR - med stigende specificitet i anførte rækkefølge - hjælpe til at identificere mulige knoglemetastaser - eventuelt suppleret med efterfølgende billedvejledt biopsi. Blandt patienter udredt med FDG-PET/CT er der ikke indikation for knogleskintigrafi, men MR kan være indiceret ved tvivlstilfælde eller mistanke om epidural indvækst.

Hjernemetastaser: Som anført er FDG-PET/CT ikke velegnet til undersøgelse for eventuelle asymptomatiske hjernemetastaser pga. at det generelt høje FDG-optag i hjernen. Patienter med symptomer på hjernemetastaser kan ofte diagnosticeres ved CT cerebrum, men for små asymptomatiske cerebrale metastaser har MR cerebrum højere sensitivitet(68-70). Det vurderes dog i en canadisk opgørelse ikke omkostningseffektivt at foretage rutinemæssig MR af cerebrum i udredningen af potentielt operable lungecancerpatienter, da der kun blev påvist hjernemetastaser hos omkring 1,3% af patienterne(71). I en japansk opgørelse fandt man også totalt for en gruppe af potentielt operable patienter kun hjernemetastaser hos 2,1% og drog den samme konklusion som i det canadiske studie. Men blandt de patienter, som fandtes N1- og N2-syge var prævalensen dog 4,2%(72). Man finder en særdeles høj incidens af cerebrale metastaser blandt Stadie IIIA patienter, som har gennemgået kurativt intenderet behandling med kirurgi i kombination med kemo- og strålebehandling, hvor ikke mindre end 34% havde en cerebral metastase som første tegn på recidiv(73). Blandt danske patienter findes i det fynske follow up studie også en klart stigende incidens af recidiv med hjernemetastase med stigende stadie(74). Således var risikoen for recidiv ved cerebral metastase indenfor det første år efter den primære behandling under 2% per personår for Stadie I patienter, men risikoen var omkring 10% per personår for Stadie III patienter. Hvis man antager, at de patienter, som får cerebralt recidiv indenfor det første år, kunne have fået påvist den cerebrale metastasering på diagnosetidspunktet, hvis de havde fået foretaget en MR cerebrum, estimeres der i det fynske studie, at man for Stadie III patienter kun behøvede at undersøge 12 patienter for at finde én med cerebral metastase. For Stadie II patienter bliver "number needed to scan" 20, mens det for Stadie IB bliver 72 og igen endnu højere for Stadie IA(74). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rekommanderer da også MR cerebrum for patienter i Stadie II, III og IV(75).

PET/CT ved Neuroendokrin tumor (NET)

Tit er rutinemæssig FDG PET/CT udført før en biopsiverificeret neuroendokrin tumor (NET) er diagnosticeret. FDG optagelsen ved NET er variabel. Den er hyppigt negativ/let øget ved typisk karcinoid (TC), oftest positiv ved atypisk karcinoid (AC) og storcellet neuroendokrin karcinom (LCNEC). Disse bronchopulmonale NET overudtrykker somatostatin receptorer, hvilket kan detekteres med PET isotop-mærkede somatostatin analoger (SSA), som f.eks. ^{68}Ga -DOTATOC. En sådan SSA-PET/CT scanning er ret specifik for NET og særlig pga den høje sensitivitet (>90%) har PET scanningen erstattet octreotidsskintigrafi ved udredning, stadietinddeling og opfølgning af NET(76).

For endelig stadietinddeling af en typisk eller atypisk karcinoidtumor bør der udføres SSA-PET/CT, f.eks. DOTATOC-PET/CT, inden en evt. operation. *CT-delen udføres som kontrastforstærket CT af thorax og abdomen, både i arteriel og portal-venøs fase, da NET overvejende er hypervaskulær og særligt visualiseres i arteriefasen.* En del TC og de fleste AC er som anført også FDG PET positive, men sensitiviteten er lavere end for SSA PET. Det er omvendt ved LCNEC, hvor FDG PET/CT oftest er positiv, mens sensitiviteten er lavere af SSA PET/CT(76,77). Som hovedregel er SAA PET/CT således hyppigere positiv ved højt differentieret tumor med lavt ki-67 index (TC <5%, AC 5-20%), mens FDG PET/CT hyppigere er positiv ved lavt differentierede tumorer med høj ki-67 index (LCNEC har typisk 40-80%). Optimal stadietinddeling opnås med en kombination af FDG PET/CT og SSA PET/CT ved AC og ved LCNEC (nok især hvis Ki-67 er i den lave ende).

Foruden at give værdifuld information om udbredelsen af NET kan SSA PET/CT, hvis den påviser metastatisk NET sygdom, også benyttes til vurdering af om radionuklid SAA terapi (^{177}Lu -DOTATATE behandling) er relevant.

Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater

Antallet af små noduli til videre udredning eller follow-up er helt afhængig af den valgte udredningsstrategi samt tilgang til f.eks CT-skanning. Adgangen til CT-skanninger er øget igennem de senere år, bl.a. pga. pakkeforløb. Dette medfører at antallet af lungeinfiltrater, som kræver udredning eller opfølgning, er i hastig stigning. Dette resulterer i, at den kliniske og radiologiske risikovurdering vil være bestemmende for det videre forløb. Såfremt vi i Danmark havde et screeningsprogram ville patienten blive set igen. Det er derfor vigtigt at vores udrednings- og follow-up algoritme er robust, således malignitet ikke overses.

Lungeinfiltrater større end 3 cm er oftest maligne, hvis ikke de repræsenterer oplagt benign genese som f.eks. infektion eller atelektase. Man bør dog altid overveje om forandringerne er sekundære til en lille cancer.

Udredningsmæssigt volder lungeinfiltrater over 3 cm sjældent problemer.

Lungeinfiltrater ≤ 3 cm betegnes oftest som en lungenodulus. Disse klassificeres som **solide eller sub-solide**, som igen kan inddeles i **matglasfortætninger** (*groundglass nodules*) eller **semisolide** fortætninger (*part-solid nodules*)(78).

Noduli over 8 mm volder sjældent udredningsmæssige problemer. Men i bestræbelserne på at forbedre overlevelsen for lungekræftpatienter ønsker man at påvise lungekræft i så tidligt stadium som muligt, hvilket medfører, at et øget antal patienter får foretaget CT-skanning. Blandt disse patienter vil nogle forventeligt have en eller flere ganske små noduli, hvoraf flertallet er benigne. I gennemførte CT-screeningsundersøgelser for lungekræft har man hos asymptomatiske personer fra risikogruppen således fundet ganske små ikke-forkalkede og dermed altså potentielt maligne lungenoduli hos 20-60% af de screenede personer - men kun 1-3% er maligne(14,15,79-82).

Men de ganske små infiltrater er dels vanskeligt tilgængelige for invasiv diagnostik, og dels kan invasive undersøgelser ikke forsvares hos alle disse patienter grundet den lave sandsynlighed for, at der er tale om cancer. Sådanne små infiltrater kan så evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT, da maligne tumorer generelt har en kortere tumorfordoblingstid end benigne processer.

Rekommendationerne for udredning og opfølgning er primært baseret på 3rd edition guidelines fra ACCP, *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* fra maj 2013(83) suppleret med *BTS guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules* fra 2015 (84-87).

Beslutningen om frekvens og interval mellem follow-up afhænger af kliniske risikofaktorer, nodulus størrelse, overflade karakteristik, lokalisation i lungen, forskellige væksthastigheder og usikkerhed ved måling af diameter og volumen, specielt noduli mindre end 5 mm (84-87). For at gøre denne evaluering så præcis som mulig og minimere risikoen for partial volume effekt anbefales det, at der anvendes en snittykkelse, som er så lille som mulig (max 1,5 mm) og at skanningen arkiveres med denne snittykkelse. Dette sammen med rekonstruktioner i sagittal- og coronalt plan gør det også muligt nærmere at vurdere morfologien på givne noduli. Tykke rekonstruktioner, f.eks 5 mm snit er ikke anbefalelsesværdige. Er tidligere skanning udført med tykke snit anbefales, at den nye CT-skanning med tynde snit benyttes som base-line skanning. Ved udmåling af Houndfields Units i en ROI skal det understreges at dette ikke må udføres på CT-scanninger, hvor der er benyttet kantforstærkning. Man skal tilstræbe en stråledosis med en CTDI-vol på max 3 mGY. En række dosisreducerende teknikker er tilgængelige inklusiv dosis modulation og iterativ rekonstruktion. Det skal understreges, at samme skanteknik skal benyttes ved evt. follow-up. Mål skal afsættes og gemmes elektronisk, alternativt som volumen, som er et mere præcist mål. Ved follow-up af volumenmålinger, skal samme type og version af software anvendes. Den aktuelle undersøgelse skal sammenlignes med såvel den sidste som tidligere scanninger.

Et antal noduli har dog radiologiske karakteristika, som udsiger, at de er benigne og ikke kræver opfølgning eller udredning. Det drejer sig bl.a. om visse karakteristiske forkalkninger eller hvis makroskopisk tydeligt indhold af fedt(88). Det samme gælder for perifissurale og juxta-pleurale noduli på mindre end 10 mm med flad aflang (linseformet) eller trekantet morfologi og som ligger tæt på (< 1 cm) en interlobær fissur eller pleural overflade(88).

En lang række noduli opdages som tilfældige bifund ved anden skanning, f.eks hjerte-CT eller urografi. Håndteringen af disse noduli er hos patienter uden aktuel eller tidligere malign lidelse som følger:

Noduli under 6 mm	→	ingen follow-up,
Noduli mellem 6 og 8 mm	→	kontrol med CT af hele thorax - jvnf skema
Noduli over 8 mm	→	indlede med supplerende CT af hele thorax.

Måleusikkerheden ved små noduli er høj. En tumorvolumenfordobling vil i en sferisk nodulus kun resultere i en 26% forøgelse af diameter, dvs. at en nodulus på 5 mm i diameter kun øges til 6,3 mm ved en tumorvolumenfordobling. NELSON studiet rekommanderer volumenbestemmelser i stedet for diameter. Ved volumenbestemmelser defineres en grænse på + 25% for sikker vækst(88). Det skal dog anføres, at radiologen skal sikre, at det kun er selve nodulus som volumenbestemmes. Volumenbestemmelse kan variere ved brug af forskellig software, hvilket betyder, at bestemmelserne skal foregå ved brug af samme software type og version. Tumorvolumenfordoblingstiden bør kun anføres, når der er anvendt volumenbestemmelser

fremfor diameter. Den rekommanderede cut-off værdi for skelnen mellem benign og malign læsion er oftest en tumorvolumenfordoblingstid på 400 dage (89,90).

Man skal fortsat være opmærksom på, at der er betydelig variabilitet i væksthastigheden, og nogle studier har fundet, at ikke mindre end 27% af de påviste lungecancere havde en volumenfordoblingstid på mere end 400 dage(91,92), og ved højt differentierede lungecancere kan man i enkelte tilfælde, specielt ved sub-solide forandringer, se tumorvolumenfordoblingstider på over 1500 dage. Derfor ses follow-up tider på op til 5 år.(93). Det må også bemærkes, at PET kan også være falsk positiv, har detektionsproblemer for læsioner under 1 cm i diameter, og kan være falsk negativ for mindre, langsomtvoksende lungetumorer – såsom højt differentieret adenocarcinom, carcinoider og NET-tumorer.

Solide noduli inddeles i 3 størrelsesgrupper:

- 1) < 6 mm (<100 mm³)
- 2) 6-8 mm (100 - 250 mm³) og
- 3) 8 mm (>250 mm³).

Ved noduli ≤ 1 cm er størrelsen bestemt som gennemsnittet af længste og korteste akse. Ved beskrivelsen af noduli angives størrelse af såvel korteste som længste diameter, således at målingen direkte kan anvendes i TNM-klassifikationen. Ved multiple mindre noduli skal opfølgning og interval følge den største.

Ved størrelsestilvækst skal forløbet revurderes. Der kan således være tale om yderligere billeddiagnostiske undersøgelser, biopsi eller kirurgisk intervention.

Nedennævnte algoritmer er angivet i skemaform, men enhver opfølgning eller håndtering er individuel baseret på patientens alder, tumor lokalisation i specielt overlap, overfladekarakteristik, solid komponent i relation til en cystisk forandring, rygeanamnese, emfysem, fibrose, performance og comorbiditeter. Det forudsættes, at patienten ikke har kendt malign lidelse, eller er under mistanke for sådant.

Sub-solide pulmonale noduli verificeret ved CT

Sub-solide noduli kan inddeles i **matglasfortætninger** (groundglass nodules, GGO) eller **semisolide fortætninger** (part-solid nodules)(94).

Håndteringen af disse adskiller sig fra solide nodule. Begge typer kan repræsentere såvel maligne som en lang række præmaligne eller benigne tilstande. En række benigne sub-solide forandringer vil med eller uden behandling hurtigt regrediere, hvorfor en afventende politik i første omgang kan være hensigtsmæssig, dvs med kontrol CT efter 3-12 måneder(94). Man bør dog i den forbindelse være opmærksom på, at en temporær størrelsesregression kan ses i forbindelse med fibrose og atelektaseudvikling i relation til tumor(95).

Håndteringen af sub-solide pulmonale noduli bør følge Fleischner Society's rekommandationer fra 2013(94), som er integreret i ACCP guidelines fra 2013(83).

Risikoen for malignitet af matglasfortætninger over 10 mm i diameter er 10 – 50% (96,97).

Adenocarcinom in situ og invasiv adenocarcinom er ofte tilstede i semisolide noduli med en solid komponent på over 50%, og udvikling af eller progression i en solid komponent i en matglasfortætning er svært malignitetssuspekt (98,99).

Tabel 1a: Algoritme for kontrol af solide pulmonale noduli

Nodulus størrelse	Lav risiko	Høj risiko
	Patient yngre end 35 år, minimal rygeanamnese, lille nodulus, nodulus med glat overflade og lokalisation andensteds end i overlap m.m.)	F.eks. ældre patient, overbevisende rygeanamnese (> 15 pakkeår), større nodulus, irregulær eller spikulerende overflade og lokaliseret i overlapper m.m. §
< 6 mm (< 100 mm ³)	Kontrol ikke indiceret	CT-kontrol ved 12 mdr. og hvis uændret da afsluttes. Dog individuel follow-up ved noduli med suspekt overfladekarakteristik eller lokalisation i overlap.
6-8 mm (100 - 250 mm ³)	CT-kontrol ved 6-12 mdr., og overvej kontrol ved 18-24 mdr.	CT-kontrol ved 6-12 mdr., og hvis uændret da igen ved 18-24 mdr.
> 8 mm (> 250 mm ³)	CT-kontrol efter 3 mdr., overvej PET-CT og biopsi. Evt. videre follow-up afhængig af udfald af disse undersøgelser.	CT-kontrol efter 3 mdr., overvej PET-CT og biopsi. Evt. videre follow-up afhængig af udfald af disse undersøgelser. Såfremt der vælges en fortsat afventende strategi anbefales CT kontrol efter yderligere 3 mdr, sv.t. 6 mdr fra udgangsskanningen, samt efter 1 og 2 år fra udgangspunktet.
§ Andre risikoindikatorer kan bl.a. være tidligere malign sygdom og miljøekspositioner (som f.eks. asbest).		

Tabel 1b: Kontrol af solitære sub-solide noduli

Type	Håndtering	Kommentarer
Matglas -fortætning < 6 mm	Ingen rutine follow-up	1 mm rekonstruktioner.
Matglas -fortætning ≥ 6mm	Kontrol 6 – 12 mdr, herefter CT hvert andet år indtil 5 år	Hvis der udvikles en solid komponent skal resektion overvejes. PET rekommanderes ikke .
Semi-solid < 6 mm	Ingen rutine follow-up	Solide komponenter i læsioner under 6 mm kan være yderst vanskelige at detektere.
Semi-solid ≥ 6 mm	Kontrol 3 – 6 mdr, hvis uændret og solid komponent forbliver under 6 mm, da årlig CT i 5 år	En solid komponent ≥ 6 mm gør processen særdeles malignitetssuspekt

Tabel 1c: Kontrol af multiple sub-solide noduli

Type	Håndtering	Kommentarer
Sub-solide fortætninger < 6 mm	CT-follow-up 3–6 mdr, og ved stabile forhold igen efter 2 og 4 år	Overvej alternativ årsag til multiple små matglasfortætninger
Sub-solide fortætninger ≥ 6 mm	Kontrol efter 3 mdr, herefter follow-up i henhold til den mest suspekte læsion.	PET rekommanderes ikke

Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser

T- og N-status

Ved **perifert infiltrat** uden EBUS / EUS-verificeret mistanke om lymfeknudemetastaser til mediastinum indgår transtorakal finnålsaspirationsbiopsi (TTNAB) i den primære diagnostik.

Hvis der foreligger **central tumor** eller tegn til mediastinal spredning (T3-4 eller N2-3), bør der altid foretages bronkoskopi og/eller EUS-FNA eller EBUS-TBNA eller eventuelt mediastinoskopi mhp. diagnostisk og stadie-mæssig afklaring. Det sidste specielt hvis man gør sig differentialdiagnostiske overvejelser i retning af lymfom.

Der kan ved EBUS og EUS være problemer med biopsitagning fra mediastinelle lymfeknuderstationer 3a, 5 og 6. For station 6 og 3a kan man overveje CT-vejledt bioptering som alternativ til kirurgisk bioptering.

Et nyligt dansk studie har vist, at hverken CT eller PET har en optimal accuracy, hvilket betyder, at EBUS og EUS som hovedregel altid bør udføres før kurativt intenderet behandling, også selvom lymfeknuderne ikke er patologisk forstørrede eller ikke er metabolisk aktive(35).

Dog kan man, hvis der er tale om perifert beliggende (yderste 1/3 af lungefeltet) T1 NSCLC tumor, og en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, altså svarende til cStadie IA, kan man i henhold til den fælles europæiske guideline for udredning af lungecancer at undlade invasiv undersøgelse af mediastinum (jf. ovenstående afsnit om FDG-PET/CT). Men invasive procedurer bør dog også i denne situation fortsat foretages i tilfælde af lav FDG optagelse i primær tumor(32).

M-status

Potentielle fjernmetastaser fundet ved billeddiagnostisk, og som ikke kan sikkert diagnostisk afklares ved billeddiagnostik - herunder med FDG-PET/CT-skanning og evt. supplerende CT- eller MR-skanning af binyrer og hjerne, må afklares ved invasive procedurer - først og fremmest ved billedvejledt finnålsaspirationsbiopsi (FNA) til cytologisk undersøgelse eller ved histologisk nålebiopsi.

Ved fund af et infiltrat i anden lungelap end den, hvori den primære tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares, f.eks. ved TTNAB. Ved et uspecifikt og sandsynligt ikke-malignt fund foretages bedst histologisk nålebiopsi mhp. specifik benign diagnose, eller der foretages resektion af infiltratet torakoskopisk eller ved minitorakotomi, og udrednings-programmet af den primære tumor fortsættes. Hvis den fjernede tumor er benign fortsætter udredningsprogrammet mhp. operation for den primære tumor. Såfremt det pågældende infiltrat er for lille eller lokaliseret utilgængelig for TTNAB, og kirurgen ikke mener, at det med sikkerhed kan lokaliseres palpatorisk peroperativt, kan man vælge at foretage resektion af primærtumor og herefter følge op

på bi-infiltratet, som befinder sig i anden lap eller kontralaterale lunge, i henhold til retningslinierne for CT-kontrol af pulmonale noduli.

Hvis diagnosen af 2 synkrone primære lungecancere kan bekræftes, klassificeres og behandles begge primærtumorer hver for sig efter de vedtagne retningslinier.

Screening for lungekræft

Tidligere undersøgelser af værdien af screening med røntgen af thorax har været skuffende, og der er derfor igennem de sidste 10-15 år gennemført en del ikke-randomiserede forsøg med screening med CT scanning(95,100,101). I screeningsstudierne har det været muligt at påvise et relativt stort antal lungecancere i stadium I med en forventet god overlevelse(100), men der har manglet bevis for at dette også reducerer dødeligheden af sygdommen(95,102,103).

Der er derfor gennemført randomiserede undersøgelser i USA (104) og Europa, heriblandt Danmark(105), med henblik på at afklare, om screening med CT scanning af rygere og tidligere rygere kan anbefales indført.

Det store amerikanske NLST studie har efter 6 års opfølgning vist en relativ lungecancer mortalitetsreduktion på 20% og 7% reduktion i overall mortalitet efter 3 årlige screeningsrunder i lavdosis CT gruppen i forhold til KRT gruppen (106). På baggrund af disse resultater har man i USA anbefalet screening for lungecancer ved årlig lavdosis CT for selekterede populationer med høj risiko for lungecancer (107). European Society of Radiology og European Respiratory Society anbefaler ligeledes i deres fælles "white paper on lung cancer screening" screening for lungecancer under nøje specificerede betingelser (108).

Resultaterne fra flere europæiske studier forventes poollet (EUCT trial) om nogle år, når 170.000 person-år er akkumuleret. Derpå forventes europæiske data på om niveauet for mortalitetsreduktion sammenlignet med ingen screening, de uønskede negative effekter, screeningsintervallet, overdiagnostik og økonomi, som alle bør kendes for en samlet vurdering af om lungecancer screening bør indføres i Danmark (92).

Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer

17. **Materiale til cytologisk og/eller histologisk undersøgelse kan opnås ved: Ekspektoratundersøgelse, pleuracentese, bronkoskopi, transtorakal nåleaspiration, mediastinoskopi, bronkoskopisk transbronchial EBUS-vejledt nålebiopsi (EBUS-TBNA), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA), diagnostisk torakoskopi samt videoassisteret torakoskopi (ACCP 1B)**
18. **Invasiv mediastinal undersøgelse er obligatorisk i alle tilfælde, hvor PET/CT eller CT har vist (A)(ACCP 1C):**
 - Tegn på eller mistanke om metastaser i hilus eller mediastinum (sv.t. N1, N2, N3)
 - Tegn på central tumor med eller uden mistanke om mediastinal tumorinvasion.
19. **Ved den præoperative mediastinale undersøgelse skal der som minimum være repræsentative prøver (= indeholde lymfocytter) fra de centrale lymfeknudestationer 4L, 4R og 7. Eventuelle patologiske hilære lymfeknuder (station 10 og 11)**

skal så vidt muligt også undersøges med EBUS-TBNA præoperativt, så kirurg, operationsteknik og patient kan matches bedst muligt ved operationsplanlægningen (B)

20. Ved infiltrater svarende til stadium I NSCLC beliggende i den yderste 1/3 af lungefeltet, og en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, kan invasiv undersøgelse af mediastinum udelades med mindre primærtumor har lav FDG-optagelse (B)(ACCP 2B)
21. Hvis man ved endoskopisk mediastinal undersøgelse hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke finder maligne celler, eller der ikke opnås repræsentative fund, bør patienten gentaget EUS/EBUS eller have foretaget supplerende mediastinoskopi mhp. at udelukke N2-sygdom (A)
22. Ved perifert infiltrat uden EBUS/EUS-verificeret mistanke om lymfeknudemetastaser til mediastinum indgår transtorakal nåleaspirationsbiopsi (TTNAB) i den primære diagnostik (B)(ACCP 1B)
23. Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der som en af de indledende undersøgelser af patienten foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleuracentesis (B)(ACCP 1C)
24. Medicinsk thorakoskopi er en diagnostisk undersøgelsesmetodik, den er særligt egnet til diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner (B)(ACCP 1C)
25. Video-assisteret thorakoskopi VATS udføres, hvor mindre invasive undersøgelsesmetoder har svigtet (B)(ACCP 1C)

Litteratur og Evidensgennemgang

De invasive diagnostiske undersøgelsesmetoder er generelt veldokumenterede mht sensitivitet og specificitet gennem randomiserede studier.

De randomiserede studier som anbefalingerne bygger på svarer, på Oxford 2009 modellen, til niveau 1 og niveau 2 studier.

Diagnosen af lungekræft skal verificeres i alle tilfælde, hvor patienten kan tilbydes en kurativ eller palliativ behandling - enten histologisk eller cytologisk. Vurderes patienten at have dissemineret sygdom, skal diagnosen stilles ved anvendelse af den enklest mulige og mest skånsomme diagnostiske teknik. Patienter med uafklaret sygdomsudbredelse skal gennemgå diagnostiske undersøgelser med det formål at verificere diagnosen, foretage stadie-bestemmelse ("staging") og ved nogle diagnoser lave markørundersøgelser for behandling. Risikoen ved indgrebet skal altid overvejes. Ved negativ biopsi skal re-biopsi overvejes, hvis malignitetsmistanken er høj.

Pato-anatomiske prøver – for diagnose, staging og markørundersøgelse*Cytologisk prøvemateriale*

- Ekspektorat – i selekterede tilfælde
- Pleuravæske
- Bronchialt børstemateriale ved konventionel bronkoskopi
- Bronchial skyllevæske eller Bronchoalveolær lavage (BAL)
- Finnålsaspirationsbiopsi (FNAB eller FNA):
 - Transtorakalnåleaspirationsbiopsi (TTNAB)
 - EBUS-vejledt Transbronchialnåleaspirationsbiopsi (EBUS-TBNA)
 - Endoskopisk ultralydsvejledt-NAB (EUS-FNA)

Histologisk prøvemateriale:

- Bronchial mucosabiopsi eller transbronchial parenkymbiopsi
- Mediastinoskopisk biopsi
- Transtorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter ≥ 1 mm)
- EUS eller EBUS med en Quick-Core nål (19 Gauge)
- Thorakoskopisk biopsi

Det diagnostiske materiale anvendes i første hånd til at konstatere forekomsten af malignitet. Derefter skal typen bestemmes, hvilket ofte kræver markørundersøgelse med brug af antistoffer ved immunfarvning. Nogle diagnoser udløser supplerende markørundersøgelse relateret til behandlingsmuligheder, hvilket oftest udføres automatisk efter fast aftale herom.

Et i udgangspunkt cytologisk materiale kan ved initial præparation som et 'koagel' ved tilsætning af plasma efterfølgende behandles som et histologisk præparat og kan immunfarves for relevante tumormarkører. Der er gode markører for småcellet og neuroendokrint carcinom. Ligeledes kan immunfarvning i mange tilfælde afgøre den specifikke tumortype for lavtdifferentieret non-småcellet carcinom. Ved metastaseproblematik kan man ofte præcisere primærtumors lokalisation ved at anvende immunfarvning. Oftest drager man ved anvendelse af et panel af reaktioner nytte af et mønster med en vis sandsynlighed for en specifik diagnose.

De nuværende behandlingsrelaterede markører undersøges med forskellige teknikker:

- EGFR mutation ved PCR undersøgelse.
- EML4-ALK translokation med immunfarvning og evt. supplerende FISH analyse.
- Udtryk af PD-L1 på tumorcellerne undersøges med immunfarvning.

Fremdeles er det vigtigt med så detaljerede kliniske oplysninger som muligt, og ikke mindst angivelse af eventuelle tidligere maligne tumors oprindelse. Herved kan den immunhistokemiske analyse nemlig meget bedre målrettes.

En algoritme for udredningen kan baseres på rygerstatus, hvor storrygere har stor sandsynlighed for udtryk af PD-L1 og minimal sandsynlighed for EGFR- eller ALK mutation. Det omvendte forhold gør sig gældende for ikke-rygere.

Behovet for undersøgelse af type- og behandlingsrelaterede markører stiller høje krav til type og mængde af det diagnostiske materiale og histologisk biopsi kan være påkrævet.

Nedenfor kommenteres følgende procedurer med hvilke man kan skaffe materiale til cyto- eller histologiske undersøgelser: Ekspektoratundersøgelse, pleuracentese, bronkoskopi, transtorakal nåle-aspiration, mediastinoskopi, bronkoskopisk transbronchial EBUS-vejledt nålebiopsi (EBUS-TBNA), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA), diagnostisk torakoskopi samt videoassisteret torakoskopi. For anbefalinger om håndteringen af prøvematerialet efter prøvetagningen henvises i øvrigt til Dansk Patologi Selskabs "Retningslinjer for lungepatologi.", som kan findes på selskabets hjemmeside -

www.dansktopatologi.dk

Ekspektorat-undersøgelse

Traditionel cytologisk ekspektoratundersøgelse kan i selekterede tilfælde - afhængig af den kliniske situation bestemt af patientens almentilstand og tumors størrelse og beliggenhed - bidrage til den diagnostiske udredning (109). Undersøgelsens fordel er at den er non-invasiv, og den kan eventuelt for svage patienter sammen med billeddiagnostik give tilstrækkelig diagnostisk afklaring til at kunne give patienten f.eks. palliativ stråleterapi.

Pleuravæske

Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der som en af de indledende undersøgelser af patienten foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleuracentesis. CT af lungerne kan heller ikke blive fuldt sufficient, hvis lungen er delvist atelektatisk som følge af en pleuraeffusion. Pleuraeffusion hos en patient med lungecancer er ikke nødvendigvis udtryk for spredning af maligne celler til pleurahulen, og betegnes da en paramalign effusion. Patienter med en paramalign pleural effusion har ikke dårligere prognose end tilsvarende patienter uden effusion (110). Men påvises maligne celler i pleuraeffusionen har patienten M1a-sygdom og er inoperabel og gennemgående også inkurabel – med tilsvarende dårlig prognose.

Pleuracentesis kan ved en tilstrækkeligt stor pleuraeffusion foretages vejledt af røntgen af thorax og klinisk undersøgelse (111), og ved større eller mindre ansamlinger ultralydsvejledt. Blandt patienter med lungecancer med malign pleuraeffusion kan diagnosen heraf stilles ved cytologisk analyse af væsken i ca. 60% af tilfældene (112). Finder man ikke maligne celler i den første prøve, bør den diagnostiske pleuracentese gentages, da man finder op mod 30% flere patienter med malign effusion ved gentaget pleuracentese (113). Det udhentede materiale sendes til patologi-afdelingen. Her opkoncentreres væsken oftest, enten ved centrifugering eller ved filterbaserede teknikker. De fleste steder drejer det sig om 10-50 ml væske, som udvælges af bioanalytiker eller udtages efter at væskemængden i sin helhed er godt rystet og blandet. Andre steder, hvor man har større og kraftigere cytocentrifuger, sker opkoncentreringen ud fra måske 1000 ml. Man bør tilstræbe samtidig fremstilling af koagelmateriale mhp. eventuelle senere immunhistokemiske undersøgelser.

Transtorakal nåleaspirationsbioptering (TTNAB)

Ved perifere tumorer bør den initiale invasive undersøgelse være transtorakal finnålsaspiration (FNA) (nålediameter < 1 mm), forudgået af en CT- eller PET/CT-skanning med eksakt bestemmelse af infiltratets lokalisering. Ved maligne tumorer har TTNAB en sensitivitet på 85 - 95% (114). En opgørelse over TTNAB fra 400 forskellige centre viste en over-all sensitivitet ved maligne tumorer på 89%, specificitet på 95%, positiv prediktiv værdi på 99% og negativ prediktiv værdi på 70%(115). Gentagne biopsier øger den diagnostiske sikkerhed(116,117). Cytologisvaret bør kunne foreligge dagen efter undersøgelsen. I forbindelse med FNA kan man ofte have betydelig fordel af, at der reserveres materiale til artificiel trombedannelse (koagel). Denne kan nemlig procederes som histologisk materiale, hvilket forbedrer den immunhistokemiske undersøgelse i sammenligning med det, der kan udføres på cytologisk materiale. Således kan man i en del tilfælde bedre tumorklassificeringen og afgøre, om en tumor har primærsæde i lungen eller er en metastase. Undersøgelse for EGFR-mutationer kan dog udmærket laves på cytologisk materiale (118) – evt. taget fra et udstrykningspræparat.

Transtorakal biopsi udføres enten vejledt af gennemlysning i 2 planer, ultralydsvejledt eller CT-vejledt, afhængig af infiltratets størrelse og beliggenhed. Pleura eller pleuranære infiltrater kan med fordel biopteres ultralydsvejledt. Infiltrater under 10 mm lader sig i praksis vanskeligt bioptere uanset den benyttede modalitet. Ved finnålsaspiration er det oftest vanskeligt at stille en endelig benign diagnose, mens dette oftere er muligt med en histologisk nålebiopsi (nålediameter på 1-1,2 mm). Derfor bør der, såfremt de cytologiske undersøgelser er inkonklusive (atypiske celler/uspecifikt benigt resultat), eller det CT-mæssige billede mest tyder på benignitet, udføres transtorakal histologisk nålebiopsi. Næste trin kan være resektion af den suspekte proces - enten ved video-assisteret thorakoskopisk kirurgi (VATS) eller minithorakotomi.

Ved histologisk nålebiopsi skal den største forsigtighed udvises ved biopsi af mediastinelle og centrale karnære processer. Histologisk nålebiopsi øger risikoen for hæmoptyse(114,119), hvorimod der ikke er forskel i frekvensen af pneumothorax(120). Pneumothorax er rapporteret hos 20% i flere nylige og større serier, med drænage behov i 1.6–17% af tilfældene(114). Hæmoptyse ses efterfølgende hos 5-10%(114,119). For 20.000 patienter er mortaliteten opgjort til 0.05%(121,122).

Konventionel Bronkoskopi

Bronkoskopi er obligatorisk ved centrale tumorer, hvor den diagnostiske sensitivitet er 67-97%(109). Udføres bronkoskopi med transbronchial bioptering, børstebioptering og skylning er den diagnostiske sensitivitet selv ved perifere infiltrater op mod 69%(109). For perifere tumorer (defineret som alt distalt for segment bronchus) på under 2 cm findes en over alle prøvetagningsmodaliteter kumuleret diagnostisk sensitivitet på 33%(109). Bronchialt børstemateriale er et velegnet supplement til tangbiopsi, fordi børsten kan række udover bronkoskopets synsvidde, men **også** ved centrale tumores, fordi de cytologiske prøver i en del tilfælde kan øge den diagnostiske sensitivitet. Det udhentede materiale kan være meget cellerigt og refererer til et veldefineret bronchieafsnit.

Bronchial skyllevæske og bronchoalveolær lavage (BAL) opnås ved at skylle henholdsvis bronchier og alveoler med fysiologisk saltvand og genopsuge væsken, hvorefter den videreprocederes på patologifor afdelingen. Metoden har præference ved perifere tumorer og perifert for bronchiale stenoser.

Der er i de senere år udviklet diagnostiske bronkoskopiske metoder til afsløring af tidlig cancer i bronchieslimhinden, hvor det hvide lys erstattes af laserlys. Reflektionen fra slimhinden kan måles ved hjælp af computerteknik og et fintfølede kamera (autofluorescens bronkoskopi = LIFE bronkoskopi)(123).

På trods af den relativt lave diagnostiske sikkerhed for perifere infiltrater ved konventionel bronkoskopi anbefales det, at alle patienter initialt bronkoskoperes for at udelukke en eventuel anden tumor mere centralt i bronchiesystemet(124). Bronkoskopi bør også altid udføres før operation for at sikre, at tumor er teknisk resektabel og for at planlægge omfanget af indgrebet.

I langt de fleste tilfælde kan bronkoskopi foregå i lokalanæstesi og mild sedering, og patienten kan udskrives efter få timer. Ved bronkoskopi med perifer transbronchial bioptering ses pneumothorax i ca. 6% af tilfældene, og ca. halvdelen af disse kræver drænbehandling(125). Er der gjort transbronchial bioptering skal patienten derfor kontrolleres for eventuel pneumothorax med rtg. af thorax før udskrivelse.

Konventionel Bronkoskopi + radial EBUS

Radial EBUS (EndoBronchial Ultralyd) er en teknik hvor man vejledt af røntgengennemlysning fører et tyndt kateter med en radial ultralydsskanner i spidsen ud til den proces, man ønsker at bioptere mhp diagnose. Når kateteret så bedømt ved gennemlysning og ultralyd er placeret i den pågældende proces fjernes Radial EBUS proben og en børste eller tang kan føres igennem kateteret ud og bioptere processen. Sensitiviteten er i størrelsesorden af 71%(126,127), men kan øges 86,7% hvis bioptringen kombineres med *on-site* cytologisk evaluering(127). Det er dog som med alle procedurer en teknik, som kræver behørig indlæring før det fulde udbytte opnås(128).

Elektromagnetisk Navigations Bronkoskopi (ENB)

Er en konventionel bronkoskopi kombineret med elektromagnetisk navigation og virtuel bronkoskopi.

Teknikken bygger på samme trianguleringsprincip som GPS.

En styrbar elektromagnetisk probe indføres gennem arbejdskanalen på et konventionelt bronkoskop og navigeres videre frem via et virtuelt 3D bronchogram, som er skabt ud fra en CT-skanning. Proben fjernes, når den ligger ved målet, som f.eks. kan være en perifer lungetumor eller en mediastinal lymfeknude, og efterlader en forlænget arbejdskanal. Via den forlængede arbejdskanal kan der derefter fremføres f.eks. biopsitang, finnål, børste etc. mhp. prøvetagning.

Teknikken kan også bruges til blækmarkering af subpleurale noduli mhp. at lette lokaliseringen under en kileresektion og til placering af stents i en tumor mhp. respiratorisk gating under stereotaktisk strålebehandling. Det samlede diagnostiske udbytte og sensitivitet med ENB i forhold til maligne noduli er i en metaanalyse opgjort til hhv. 64,9% 71,1%. Faktorer associeret til et bedre udbytte var tiltagende nodulus størrelse, lokalisering i overlapper og mellemlap, positivt "bronchus sign" på CT og kombination af ENB med radial EBUS(129). I en senere metaanalyse er der fundet et samlet diagnostisk udbytte på 82%(130).

Hvornår invasiv mediastinal udredning?

Den mediastinale udredning baserer sig på billeddiagnostik, endoskopiske teknikker eller kirurgiske teknikker, primært mediastinoskopi. I beskrivelsen af mediastinum anføres eventuelle forstørrede mediastinale lymfeknuder (mål i cm på korteste diameter). I beskrivelsen anvendes Mountain-Dresslers klassifikation fra 1997(131) med senere modifikationer fra 2009(132), hvoraf den vigtigste er, at den mediastinale midtlinie nu på niveau af lymfeknudestationer 2 og 4 ligger *sv.t. tracheas venstre rand*. Nedre grænse for 4R svarer til vena azygos nedre grænse og station 4L slutter ved venstre pulmonalarteries øverste kant.

Invasiv undersøgelse er obligatorisk i alle tilfælde, hvor PET/CT eller CT har vist:

1. Tegn på eller mistanke om metastaser i hilus eller mediastinum (N1, N2, N3)
2. Tegn på central tumor med eller uden mistanke om mediastinal tumorinvasion.

Biopisk udredning af mediastinum er i sidstnævnte situation indiceret *uanset* om CT og PET-CT eventuelt ikke viser tegn på mediastinal spredning(32,133). Risikoen for falsk negativ CT er 20-25% og for falsk negativ PET også ca. 25%(39).

Endoskopisk ultralydsvejledt biopsi via trachea (EBUS-TBNA) og endoskopisk ultralydsvejledt biopsi via esophagus (EUS-FNA) har efterhånden helt erstattet mediastinoskopi i forbindelse med invasiv mediastinal udredning af patienter med lungecancer. En cost-effectiveness analyse modelleret på bl.a. data fra Dansk LungeCancer Register peger på, at kombinationen af CT og PET/CT, efterfulgt af EBUS-TBNA afhængig af mediastinale fund på PET/CT, er den mest omkostningseffektive udredningsstrategi(134).

Før planlagt radikal operation for lungecancer skal der som minimum altid foretages invasiv diagnostik på mediastinale lymfeknuder i højre og venstre nedre paratracheale lymfeknudestationer (4R og 4L) og i den subkarinale lymfeknudestation (station 7). *Herudover* også fra eventuelle patologiske lymfeknuder(133). Dog kan man, hvis der er tale om perifert beliggende (yderste 1/3 af lungefeltet) stadie I NSCLC med øget FDG-optagelse, hvor både CT og FDG-PET/CT er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, *inklusiv hilære N1-lymfeknuder*, i henhold til den europæiske guideline undlade invasiv undersøgelse af mediastinum, da risikoen for mediastinale lymfeknudemetastaser under disse omstændigheder er under 6%(32,133).

Hvis man ved endoskopisk mediastinal undersøgelse hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke finder maligne celler, eller der ikke opnås repræsentative fund, da bør patienten i henhold til den seneste europæiske guideline have foretaget supplerende mediastinoskopi mhp. at udelukke N2-sygdom(133). Denne anbefaling baserer sig på resultaterne i ASTER-studiet, hvor den samlede sensitivitet ved denne strategi blev øget fra 85% til 94%(135). *(Til sammenligning blev der ved 182 lungeoperationer i Århus / Region Midtjylland, hvor denne praksis ikke blev fulgt i 2015, påvist fejlagtigt cN-stadie hos 7,7% af patienterne(136).)*

Endoskopisk ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA/EUS-B-FNA/EBUS-TBNA)

EUS og EBUS(137,138) har vist sig særdeles nyttige til at evaluere N-stadiet i mediastinale og hilære lymfeknudestationer samt diagnosticere centralt lokaliserede lunge tumores. Da man ved EUS og EBUS benytter sig af højfrekvent ultralyd (frekvens 5-10 MHz), er billedopløsningen betydelig bedre end ved CT. Det betyder, at selv lymfeknuder på 3-5 mm kan påvises og i mange tilfælde biopteres(139,140). Generelt kan endoskopisk ultralydundersøgelse foretages i ambulant regi og under lokalbedøvelse og mild sedation. En kombination af EBUS-TBNA og EUS-FNA anbefales, men man kan som alternativ til EUS foretage EUS-B (EBUS-skopet i esophagus) med formentlig nærværdige resultater(141,142). Man må dog bemærke, at EBUS-skopet er betydeligt kortere end EUS-skopet og kan have sværere ved f.eks. at nå frem til venstre binyre. Herudover har EUS-skopet et større ultralydsbillede af bedre kvalitet og har en 'elevator' til supplerende styring af nålen for at nå dybereliggende lymfeknuder. Endeligt er EBUS-skopet også tyndere og mere spidst, hvilket kan give bekymring om større risiko for perforation af esophagus. Sensitiviteten for den kombinerede endoskopi med EBUS-TBNA og EUS-FNA eller EUS-B er opgjort til mellem 85-96%(135,141,143).

EUS (Endoskopisk ultralyd) udføres med et gastroskop med et ultralydshoved for enden, således at det er muligt at foretage finnålsaspirationsbiopsier ultralydsvejledt (EUS-FNA). EUS gør det muligt at visualisere mediastinum posterior og inferior samt retroperitoneum, således at det er muligt at vurdere for direkte indvækst i disse områder. EUS giver mulighed for at bioptere centrale tumores, lymfeknuder sv.t. station 2L, 3P, 4L, 7, 8 og 9 samt ikke mindst også venstre leverlap, venstre binyre og lymfeknuder lige under diafragma(133). Station 5 (i det aoartopulmonale vindue) kan undertiden nås. Det er ikke muligt at nå lymfeknuder foran trachea, men undertiden kan lymfeknuder til højre for trachea i station 4R nås. En meta-analyse fandt en sensitivitet på 83% for alle patienter og på 90% for patienter med CT-mæssige tegn på spredning til mediastinale lymfeknuder(144). Hos lungecancerpatienter med CT-negative mediastinale lymfeknuder fandt samme metaanalyse en sensitivitet på 58% for påvisning af metastatisk sygdom med EUS-FNA.

EBUS (EndoBronchial Ultralyd) foretages med et bronkoskop med et ultralydshoved. Herved er det muligt at visualisere lymfeknuder i mediastinum anterior og posterior og omkring de centrale bronchiegrene, på højre side til niveau omkring intermediær bronchus og på venstre side omkring hovedbronchus og ud til hilus. Det er derfor muligt at bioptere lymfeknuder sv.t. lymfeknudestation 2, 3P, 4L, 4R, 7, 10, 11 og 12(133).

EBUS-TBNA er også velegnet til at undersøge for mistænkt N3 sygdom ved spredning til modsidige hilære lymfeknuder.

Sensitiviteten, specificiteten og accuracy ved EBUS-TBNA, når der skal skelnes mellem benigne og maligne lymfeknuder, er i trænede hænder i størrelsesorden af 92,3%, 100%, og 98.0%, respektivt(145). Publikationer fra andre centre tyder dog på at der formentlig skal påregnes en vis indlærings tid før resultater som de ovenstående nås(146). Denne indlærings kan accelereres og systematiseres ved at indlede oplæringen med simulatoroptræning(147).

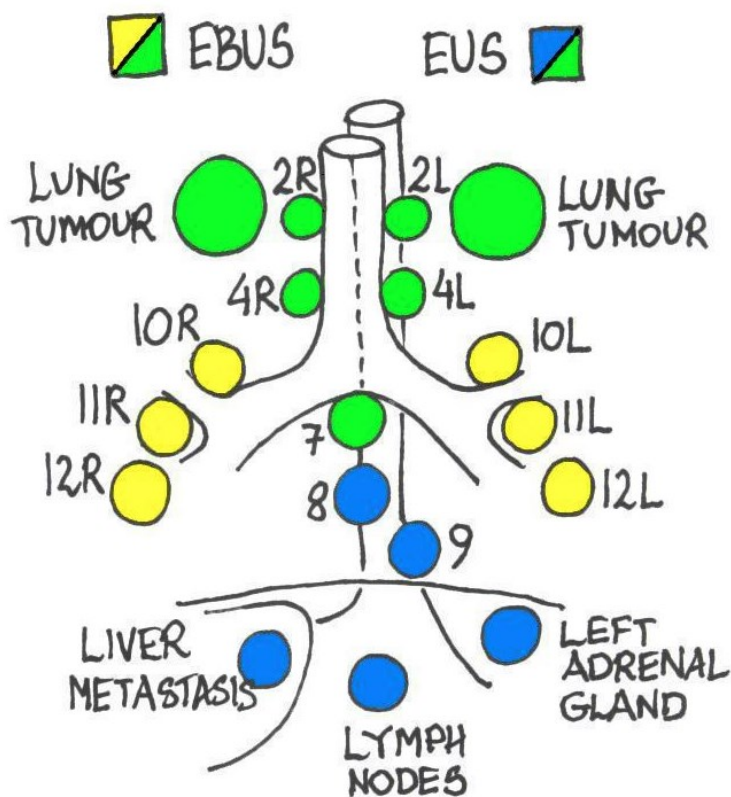
Sensitiviteten ved EBUS-TBNA stiger med antallet af aspirationer fra hver lymfeknudestation indtil 3 aspirationer, som derfor må anbefales som standard(148).

En kombination af EUS-FNA (eller EUS-B-FNA) og EBUS-TBNA kan give bedre resultater end med konventionel mediastinoskopi derved, at en række mediastinale lymfeknudestationer, som ikke er tilgængelige ved mediastinoskopi, kan nås og biopteres ved EUS-FNA eller EBUS-TBNA.

Metoderne giver også mulighed for en skånsom re-staging af cancere efter onkologisk behandling. Det kan dog erfaringsmæssigt være svært at skelne lymfeknuderne i mediastinum efter, at patienten har gennemgået stråleterapi omfattende mediastinum. Opnås der ved endoskopiske nålebioptering ikke repræsentative prøver, da bør der suppleres med mediastinoskopi(133).

Nedenstående figur 1 viser hvilke mediastinale og hilære lymfeknuder, der er velegnede for EBUS-TBNA, EUS-FNA eller for begge metoder.

Figur 1: Mediastinale, hilære og abdominale lymfeknuder og abdominale organers tilgængelighed ved EBUS og EUS.



Figuren er venligst stillet til rådighed af Paul Frost Clementsen

Mediastinoskopi

Mediastinoskopi har mistet betydning for mediastinal udredning ved lungekræft efter udvikling af den minimal-invasive endoskopiske metode med EUS og EBUS. Men mediastinoskopi kan fortsat i særlige tilfælde være relevant i udredningen for lungecancer, specielt hvis man gør sig differentialdiagnostiske overvejelser om muligt lymfom. Herudover anses en supplerende mediastinoskopi som ovenfor anført for påkrævet, hvis der ikke er opnået repræsentative prøver mindst fra de 3 obligatoriske lymfeknudestationer 4L, 7 og 4R, eller hvis der hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke påvises maligne celler ved de endoskopiske nålebiopsier.

Undersøgelsen udføres i generel anæstesi på thoraxkirurgisk eller otologisk afdeling. Risikoen for komplikationer er 0,6-3,7%, mens mortaliteten er 0-0,3%(149). Undersøgelsen kan påvise metastasering i lymfeknudestationer 1, 2, 4 og 7. Sensitiviteten er 80-85%, specificiteten nær 100%(150). Biopterede lymfeknudestationer skal angives efter Mountain-klassifikationen med 2009-modifikationer og skal som minimum omfatte stationerne 4R, 4L og 7.

Anterior mediastinotomi giver adgang til de anteriore mediastinale lymfeknudestationer 3A og kan derfor anvendes, hvis CT-skanning giver mistanke om mediastinal tumorinvasion eller metastaser til mediastinum, som grundet beliggenhed i mediastinum anterior ikke er tilgængelige for bioptering med EBUS eller EUS.

Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi"

Thoracoskopi foretaget i lokalanæstesi refereres ofte til som *medicinsk thoracoskopi*. Der er tale om en diagnostisk undersøgelsesmetodik, som er mindre invasiv og omfattende end Video-Assisteret Torakoskopisk Kirurgi (VATS), og patienterne kan som regel udskrives igen indenfor 24 timer. Der kan anvendes rigdt thoracoskop eller et semirigdt pleuroskop. Sidstnævnte ligner i udformning og funktion et fleksibelt bronkoskop. Biopsierne, der kan tages med det semirigide pleuroskop, er mindre end biopsierne, der kan tages med det rigide thoracoskop. Man kan ved thoracoskopi i sedation og lokalanæstesi i modsætning til VATS alene tage biopsier fra pleura parietale. Undersøgelsens værdi er specielt for diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner - uanset om malign, infektiøs eller af anden årsag. For maligne pleuraeffusioner er den diagnostiske sensitivitet 92-96% uanset etiologien til den maligne effusion(151,152).

Video-assisteret thorakoskopi (VATS)

VATS har i dag nærmest fuldstændigt erstattet den eksplorative thorakotomi og udføres i generel anæstesi ved nedennævnte problemstillinger, hvor mindre invasive undersøgelsesmetoder har svigtet:

- Biopsi af pleura, incl. pleura visérale, ved negativ thorakocentese eller mhp mere komplet histologisk diagnose incl. immunhistokemi. VATS er fundet velegnet til verifikation af mistanke om pleural carcinose, som sjældent afsløres ved CT. Men kun i 50-60% af tilfældene med pleuracarcinose findes tumorceller ved undersøgelse af pleuravæsken, hvorimod thorakoskopien her har en diagnostisk sensitivitet på 90%(153,154)
- PET-CT suspekte lymfeknuder uden for EBUS og mediastinoskopiens rækkevidde. VATS giver adgang til det aorto-pulmonale vindue, mediastinum anterius, ligamentum pulmonale inferior, nedre lungevene, samt glanderne paraøsofagealt og i hilus
- PET-CT påvist invasion af tumor i mediastinum, men negativ endoskopi eller mediastinoskopi
- Vurdering af indvækst i naboorganer eller udbredning til andre lapper hos den respiratoriske marginale patient, som kun tåler begrænset indgreb
- Diagnostisk resektion af solitært perifert infiltrat ipsi- eller kontralateralt.

VATS i generel anæstesi udføres kun på de 4 thoraxkirurgiske afdelinger. For de diagnostiske procedurer er den mediane postoperative indlæggelse 48 timer. Ved VATS diagnostik skal muligheden for straks at konvertere til thorakotomi altid være til stede, idet indgrebet kan vise sig at være uigennemførligt thorakoskopisk eller fulgt af komplikationer, som kræver umiddelbar thorakotomi.

Metastatisk sygdom

26. **Potentielle fjernmetastaser fundet ved billeddiagnostisk, og som ikke kan sikkert diagnostisk afklares ved billeddiagnostik - herunder med FDG-PET/CT-skanning og evt. supplerende CT- eller MR-skanning af knogler, binyrer og hjerne, må afklares ved invasive procedurer - først og fremmest ved billedvejledt finnålsaspirationsbiopsi til cytologisk undersøgelse eller ved histologisk nålebiopsi (B)(ACCP 1B)**

27. **Patienter, som findes potentielt kurable ved kombineret kemo-stråle-terapi, men har N2-sygdom, har så høj forekomst af recidiv ved cerebrale metastaser, at man, før de påbegynder den intensive behandling, bør få foretaget en MR-skanning af cerebrum for med sufficient sensitivitet at udelukke cerebrale metastaser (B)(ACCP 2C)**
28. **Patienter, som fra starten af udredningen er vurderet inkurabel, skal have foretaget en rutinemæssig, men ikke hastende, undersøgelse for knoglemetastaser – bedst med FDG-PET/CT (A)(ACCP 1A).**

Litteratur og Evidensgennemgang

Foreliggende litteratur vedrørende strategier i forhold til metastatisk sygdom omhandler primært mindre kohorte- og case-kontrol-studier.

Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie

Lungekræft metastaserer ofte udenfor thorax (M1b-stadie), og det kan være indiceret at bioptere fra hud, hals-lymfeknuder, lever, binyrer eller knogler. Det er rutine at inkludere øvre abdomen, dvs. lever og binyrer, ved CT-skanningen af thorax ved mistanke om lungecancer. I disse tilfælde er incidensen af okkulte metastaser 1-4 % (155-157). Mistanke om malignitet bør dog altid bekræftes ved finnålsbiopsi med mindre patienten i øvrigt ved andre forhold er vurderet inkurabel. Ved FDG-PET/CT scannes rutinemæssig fra basis cranii til proximale femora.

Ved kliniske symptomer eller billeddiagnostiske fund tydende på fjernmetastaser til leveren, bør dette afklares vha. ultralyd, eventuelt suppleret med ultralydskontrast og eventuel nålebioptering, eller vha. CT eller MR. Mistænkte knoglemetastaser og hjernemetastaser afklares bedst med MR. Billeddiagnostisk identificerede metastasesuspekter processer bør som princip så vidt muligt altid biopsiverificeres.

Patienter, som efter den initiale CT-skanning er vurderet potentielt kurabel, vil derefter, som tidligere anført, få foretaget FDG-PET/CT for afklaring om eventuel metastatisk sygdom.

Patienter, som findes potentielt kurable ved kombineret kemo-stråle-terapi, men har N2-sygdom, har så høj forekomst af recidiv ved cerebrale metastaser, at man, før de påbegynder den intensive behandling, bør få foretaget en MR-skanning af cerebrum for med sufficient sensitivitet at udelukke cerebrale metastaser (73,75,158,159).

Patienter, som fra starten af udredningen er vurderet inkurabel, skal have foretaget en rutinemæssig, men ikke hastende, undersøgelse for knoglemetastaser – bedst med FDG-PET/CT. Dette da det har vist sig, at det for patienter med knoglemetastaser forbedrer livskvaliteten og forlænger levetiden, hvis den palliative behandling inkluderer behandling med bisphosphonat-præparatet zoledronsyre (160).

Småcellet lungecancer

29. **Ved fund af småcellet carcinom henvises til onkologisk behandling med mindre der på den primære CT-skanning er indtryk af, at der er tale om et solitært infiltrat. I så tilfælde foretages fuld TNM-udredning (D)(ACCP 1B).**

Litteratur og Evidensgennemgang

Den foreliggende litteratur vedrørende den generelle udrednings- og behandlingsstrategi for småcellet lungecancer er af ældre dato og i forhold til anbefaling om TNM-udredning, så er det primært baseret på samling af kasuistiske opgørelser, men som på den anden side giver indtryk af en potentielt stor gevinst.

De kasuistikker som anbefalingerne bygger på svarer, på Oxford 2009 modellen, til niveau 4.

Stadieinddeling af lungekræft

- 30. En nøje beskrivelse af tumors udbredelse er nødvendig for at afgøre kurabilitet og herunder operabiliteten. Stadieinddeling anvendes også ved bedømmelsen af prognosen, og er aldeles afgørende i forbindelse med sammenligning af behandlingsresultater (A)(ACCP 1B).**

Litteratur og Evidensgennemgang

Betydningen af stadieinddelingen af lungecancer er i dag baseret på analyser af meget store databaser med information om prognose i forhold til det påviste TNM-stadie, og anbefalingerne i forhold til behandlingsstrategi ved et givet stadie er generelt baseret på adskillige randomiserede, kontrollerede studier.

De database- og randomiserede studier som anbefalingerne bygger på svarer, på Oxford 2009 modellen, til niveau 1 og niveau 2 studier.

En nøje beskrivelse af tumors udbredelse er nødvendig for at afgøre kurabilitet og herunder operabiliteten. Stadieinddeling anvendes også ved bedømmelsen af prognosen, og er aldeles afgørende i forbindelse med sammenligning af behandlingsresultater.

Det forekommer dog ikke sjældent, at patientens almentilstand, påvisning af dissemineret lidelse eller kardio-pulmonale forhold medfører inoperabilitet og gør videre udredning meningsløs.

Tumorklassifikation - TNM

The American Joint Committee (AJC) og the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) har i 1986 defineret det internationalt anvendte TNM-klassifikationssystem(161).

T står for primærtumors størrelse og udstrækning, **N** for regional lymfeknude involvering, og **M** for fravær eller tilstedeværelse af fjernmetastaser. Som ved andre kræftsygdomme sammenfattes TNM-kategorierne i 4 stadier.

Den kliniske stadielnddeling - benævnt **cTNM** - baseres på billeddiagnostiske undersøgelser og invasive diagnostiske undersøgelser. cTNM-stadiet er afgørende for behandlingsstrategien og muligheden for kurabilitet.

Den postkirurgiske/patoanatomiske stadielnddeling - benævnt pTNM - er baseret på analyser af operationspræparatet og er afgørende for prognose og for indikationen for evt. adjuverende onkologisk behandling. Der har i en årrække været arbejdet for at forbedre cTNM / pTNM-overensstemmelsen og overensstemmelsesgraden har været en indikator i det Nationale Indikator Projekt (NIP). I de seneste 5 år (2011 – 2015) har overensstemmelsen i Danmark som helhed været over 90%(136). Tilsvarende den høje overensstemmelse med cTNM og pTNM er fraktionen af eksplorative thoracotomier faldet fra 13,6% i perioden 2000-2004 til nu for 2014 og 2015 at være under 2%(136). Ved genoptagelse af behandling og nyklassifikation benævnes stadiet rTNM. Undertiden er det muligt ved kemo- og/eller strålebehandling at mindske cancerens udbredelse og dermed forbedre stadiet (down-staging), således at patienten kan opereres.

De seneste revisioner af TNM-klassifikationen (7. og 8. udgave), som er implementeret i Danmark fra og med henholdsvis 2009 og 2018, og den associerede stadielgruppering er resultatet af en gennemgang af mere end 100.000 cases fra flere lungecancer databaser fra flere lande i regi af International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (162).

Den reviderede og nugældende TNM-klassifikation (8. udgave, med ikrafttrædelse fra 1/1 2018) er vist i nedenstående oversigt. Stadielgrupperingen er vist i den efterfølgende tabel 2.

T-, N- og M-stadie klassifikation iht 8. udgave (162).

T (Primær-tumor)

- Tx Primær-tumor kan ikke vurderes *eller* tumor påvist ved fund af maligne celler i ekspektorat eller bronchial skyllevæske, men kan ikke visualiseres ved billeddiagnostik eller bronkoskopi. (*Bør så vidt mulig ikke anvendes!**)
- T0 Ingen påviselig primær-tumor.
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor ≤ 3 cm i største diameter, omgivet af lunge eller visceral pleura, uden bronkoskopisk påviselig invasion mere proksimalt end til lobære bronchus (dvs. ikke ind i hovedbronchus).¹
- T1mi Minimalt invasivt adenocarcinom.²
- T1a Tumor ≤ 1 cm i største diameter.¹
- T1b Tumor > 1 cm, men ≤ 2 cm i største diameter.¹
- T1c Tumor > 2 cm, men ≤ 3 cm i største diameter.¹

¹ Superficielt voksende tumor af enhver størrelse med den invasive komponent begrænset til bronchievæggen, og som må nå så langt proximalt som til hovedbronchus, klassificeres også som T1a.

² Solitært adenocarcinom (≤ 3 cm), med et overvejende lepidic mønster og ≤ 5 mm invasion i største dimension noget steds.

- T2 Tumor > 3 cm, men $\leq$ 5 cm, *eller* tumor med ethvert af følgende karakteristika:
- Involverer hovedbronchus uanset afstand til hovedcarina, men uden at involvere carina
 - Invaderer viscerale pleura
 - Associeret med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, som når til hilusregionen og involverer en del af lungen eller hele lungen.
- T2a Tumor > 3 cm, men $\leq$ 4 cm i største diameter.
- T2b Tumor > 4 cm, men $\leq$ 5 cm i største diameter
- T3 Tumor > 5 cm, men $\leq$ 7 cm i største diameter *eller* en tumor som direkte invaderer en af følgende strukturer:
- parietal pleura, thoraxvæggen (inklusiv sulcus superior tumor, nervus phrenicus, parietale pericardium)
 - eller én eller flere separate tumores i samme lungelap.
- T4 Tumor > 7 cm *eller* tumor af enhver størrelse som vokser ind i en af følgende strukturer:
- diafragma, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus recurrens, esophagus, vertebrae, hovedcarina;
 - eller én eller flere separate tumores i en anden ipsilateral lungelap.

N (Regionale Lymfeknuder)

- Nx Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes. (*Bør så vidt mulig ikke anvendes!**)
- N0 Ingen regionale lymfeknude-metastaser.
- N1 Metastase i ipsilaterale peribronchiale og/eller ipsilaterale hilære lymfeknuder og intrapulmonale lymfeknuder, herunder involvering ved direkte udbredelse.
- N2 Metastase i ipsilaterale mediastinale og/eller subkarinale lymfeknuder.
- N3 Metastase i kontralaterale mediastinale, kontralaterale hilære, ipsilaterale eller kontralaterale scalener eller supraklavikulære lymfeknuder.

M (Metastaser)

- Mx Metastaser kan ikke vurderes. (*Bør så vidt mulig ikke anvendes!**)
- M0 Ingen metastaser.
- M1 Metastase(r)
- M1a Én eller flere separate tumores i en kontralateral lungelap;
tumor med pleurale eller perikardielle knuder eller malign pleural eller perikardiel effusion.
- M1b Én enkelt ekstrathoracal metastase – *herunder i fjernereliggende lymfeknuder end N3*
- M1c Flere ekstrathoracale metastaser – *herunder i fjernereliggende lymfeknuder end N3*

**) Tx, Nx og Mx bør så vidt mulig ikke anvendes, da stadielplacering med få undtagelser umuliggøres, hvorved den pågældende patients data ikke kan indgå i overlevelsesanalyser.*

Tabel 2: Stadiegruppering i henhold til 8. TNM-klassifikationsudgave

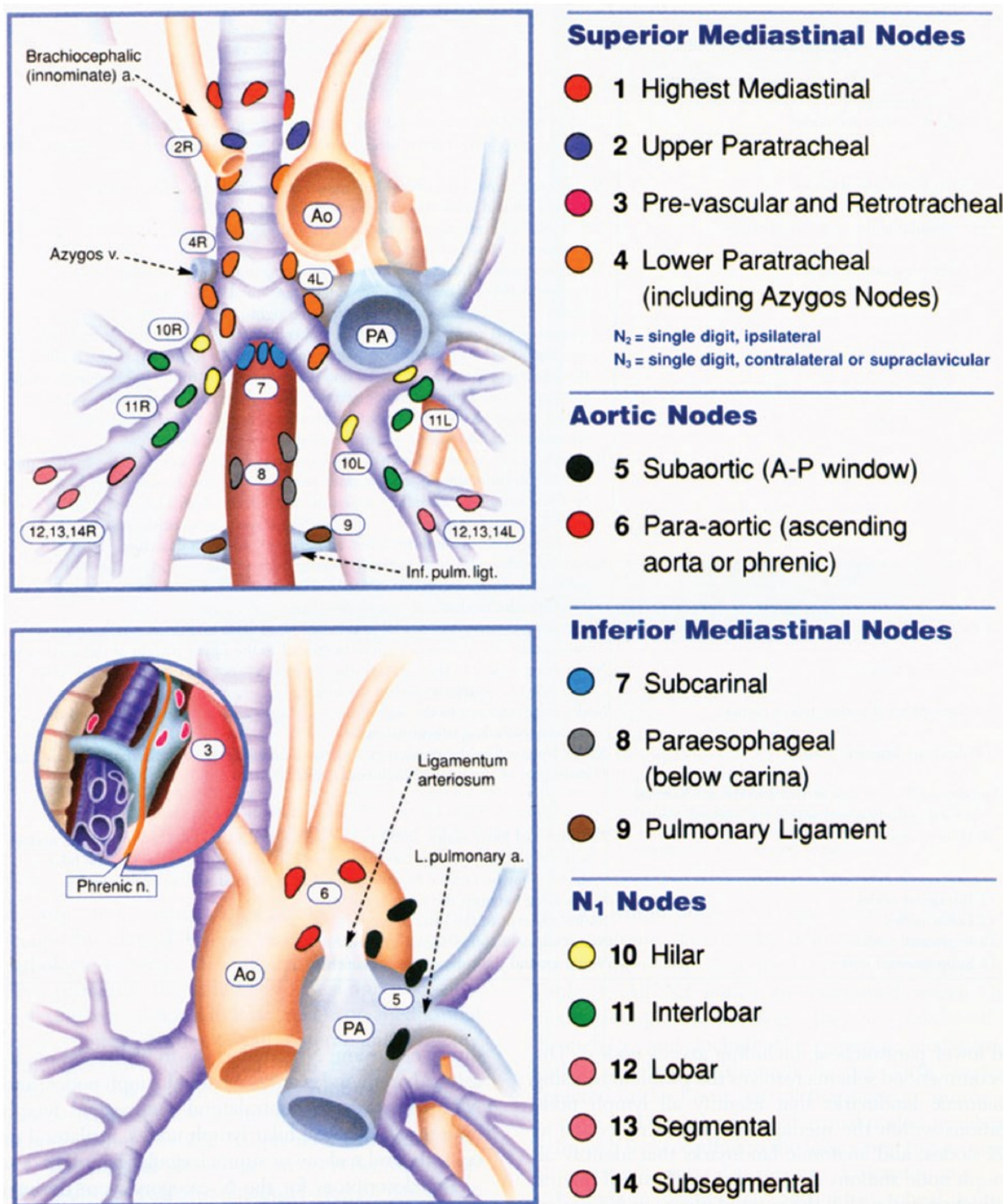
T/M	N0	N1	N2	N3
Tis	0	-	-	-
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Rødt markerer nye T-, M- og Stadiedefinitioner

Stadiegruppering i henhold til 8. TNM-klassifikationsudgave

Occult cancer	TX	N0	M0	
Stage 0		Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0	
	T1a	N0	M0	
Stage IA2	T1b	N0	M0	
Stage IA3	T1c	N0	M0	
Stage IB	T2a	N0	M0	
Stage IIA	T2b	N0	M0	
Stage IIB	T1a-c	N1	M0	
	T2a	N1	M0	
	T2b	N1	M0	
-	T3	N0	M0	
Stage IIIA	T1a-c	N2	M0	
	T2a-b	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T4	N0	M0	
-	T4	N1	M0	
Stage IIIB	T1a-c	N3	M0	
	T2a-b	N3	M0	
	T3	N2	M0	
-	T4	N2	M0	
Stage IIIC	T3	N3	M0	
-	T4	N3	M0	
Stage IVA	Any T	Any N	M1a	
-	Any T	Any N	M1b	
Stage IVB	Any T	Any N	M1c	

Figur 2a: Mediastinale lymfeknudestationer (132)

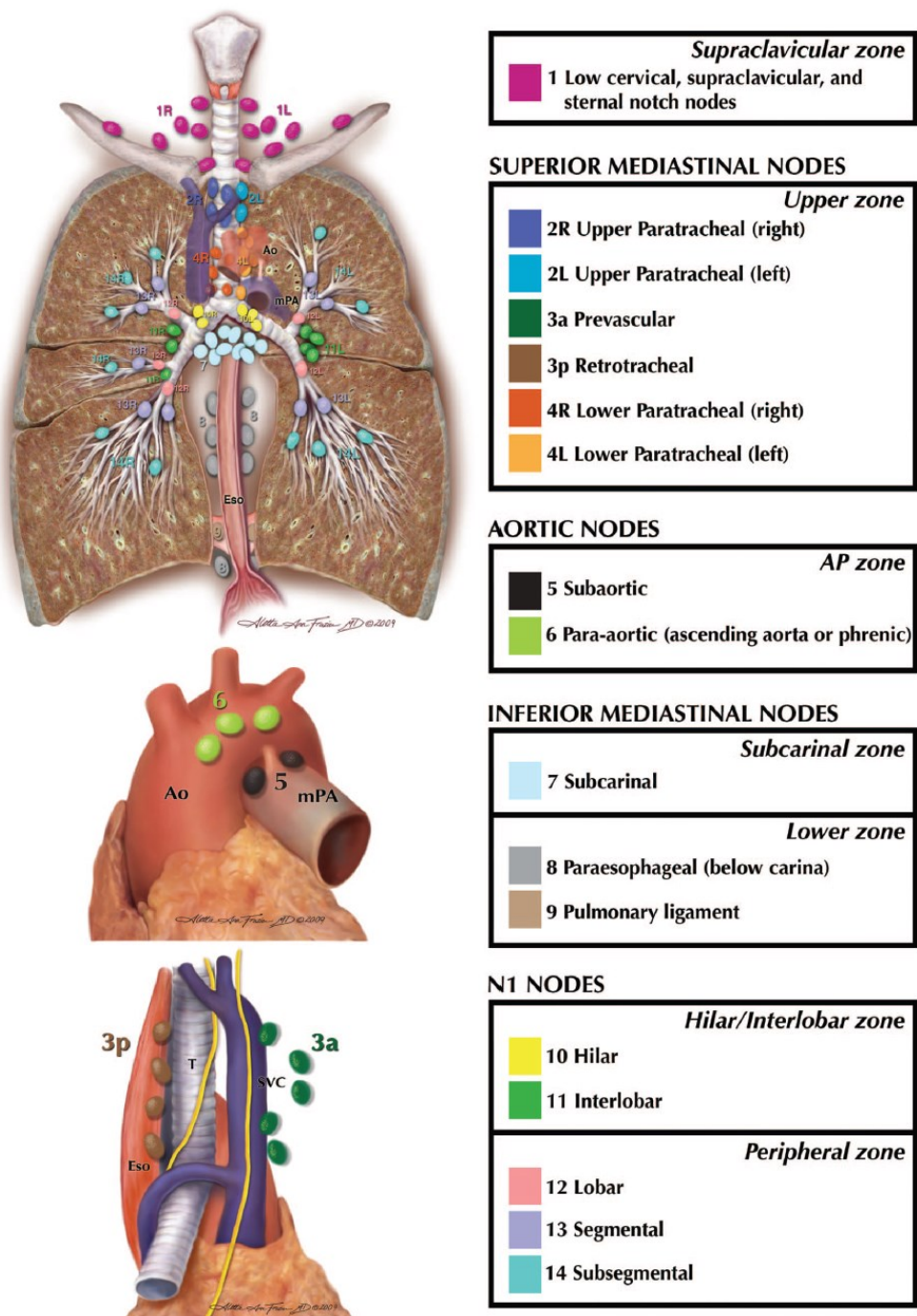


∴ The Mountain-Dresler modification of the lymph node map originally proposed by the American Thoracic Society.

Figur 2b: Mediastinale lymfeknudestationer

Rusch et al.

Journal of Thoracic Oncology • Volume 4, Number 5, May 2009



Figur 2c: Mediastinale lymfeknudestationer

Journal of Thoracic Oncology • Volume 4, Number 5, May 2009

The IASLC Lung Cancer Staging Project

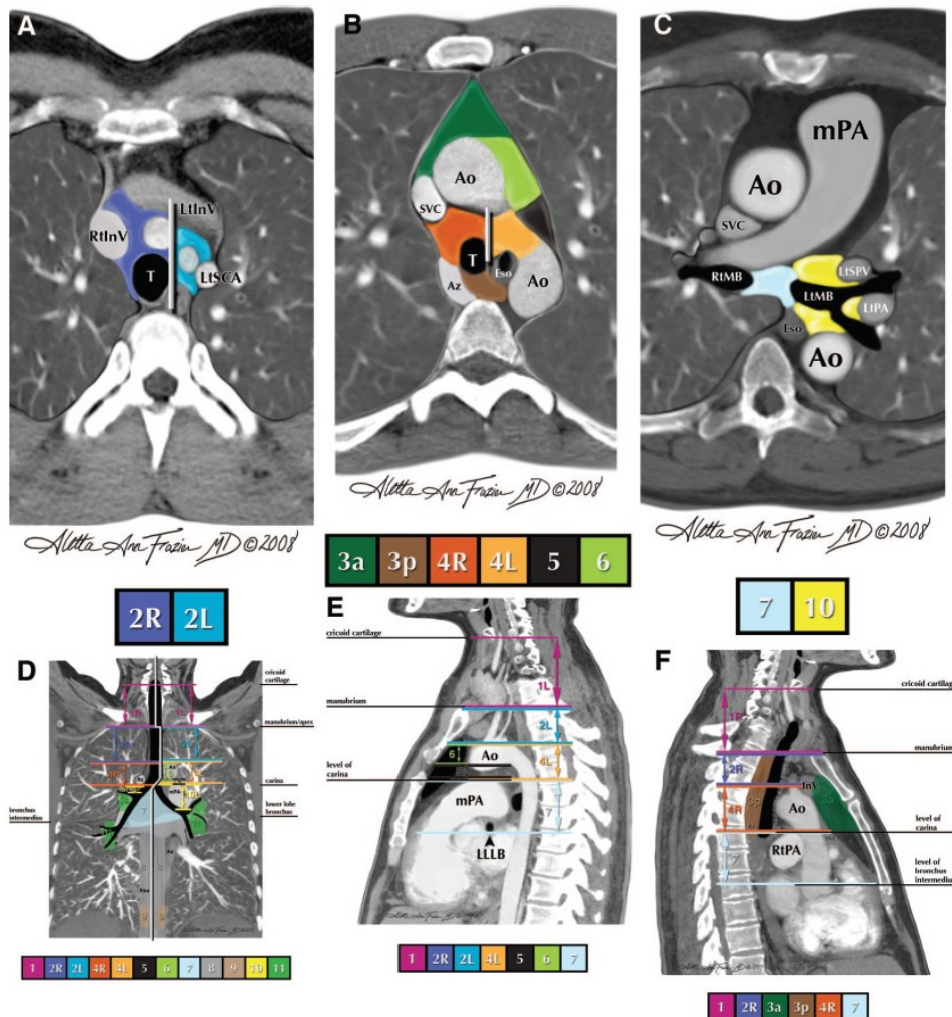


FIGURE 4. A–F: Illustrations of how the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map can be applied to clinical staging by computed tomography scan in axial (A–C), coronal (D), and sagittal (E, F) views. The border between the right and left paratracheal region is shown in A and B. Ao, aorta; AV, azygos vein; Br, bronchus; IA, innominate artery; IV, innominate vein; LA, ligamentum arteriosum; LIV, left innominate vein; LSA, left subclavian artery; PA, pulmonary artery; PV, pulmonary vein; RIV, right innominate vein; SVC, superior vena cava.

Bemærk at på niveau af lymfeknudestationer 2 og 4 er skillelinien mellem højre- og venstresidige lymfeknudestationer ikke er i midtlinien, men er lokaliseret i lige linie frem fra venstre kant af trachea.

Planlægning af forløbet af TNM-klassifikation

Det følgende beskrivelse af et udredningsforløb tager udgangspunkt enten i en patient med et malignitets-suspekt infiltrat på rtg. thorax, fundet tilfældigt eller forudgået af symptomer, eller i en patient hos hvem man, eventuelt trods et normalt rtg. thorax, har klinisk mistanke om bagvedliggende lungecancer. Patienter mistænkt for lungekræft udredes i dag i såkaldte pakkeforløb, hvor flere forskellige radiologiske og invasive undersøgelser bestilles samtidigt. Afhængigt af den videre udredning, kan ordinerede undersøgelser evt. aflyses eller erstattes af andre undersøgelser.

Som første trin mhp. en diagnostisk og stadiemæssig afklaring foretages vanligvis **CT af thorax & øvre abdomen**, men hvis mistanken ud fra konventionel røntgen af thorax er meget høj, kan man i nogle tilfælde gå direkte til en FDG-PET med diagnostisk CT.

Hvis CT understøtter malignitetsmistanke skal diagnose og stadie søges afklaret så minimalt invasivt som muligt – vanligvis startende med afklaring af eventuel metastasesuspicio.

Metastasesuspicio ved billeddiagnostik skal som princip be- eller afkræftes ved supplerende billeddiagnostik eller ved biopsier. Som princip bør alle ptt. søges fuldt afklaret mht. diagnose og stadie, men på den anden side skal en pt. ikke udsættes for invasive undersøgelser, som han / hun ikke kan forventes at få gavn af.

Hvis CT viser lavattenuerende processer i leveren, skal dette afklares for metastasesuspicio ved supplerende ultralydsskanning (UL) af leveren. Effektueringen af den supplerende UL af leveren kan i denne situation med fordel ske straks, mens patienten er på den radiologiske afdeling. UL-undersøgelsen kan med fordel være med UL-kontrast. Hvis der findes en fortsat malignitetssuspekt proces kan denne efterfølgende diagnostisk afklares med UL-vejledt finnålsaspiration (FNA). Findes ved UL blot cyster, hæmangiomer eller normal leverstruktur er metastasesuspicio afkræftet.

Er der foretaget FDG-PET/CT og herpå ikke set fokal hypermetabolisme i leveren, da kan det kun betragtes som metastasesuspicioafkræftende, hvis de suspekter processer set ved CT er > 10 mm.

Viser CT en forstørret binyre kan malignitetsmistanke i første omgang søges afkræftes ved supplerende billed-diagnostik i form af enten triple-CT (se tidligere), MR-scanning eller FDG-PET/CT af den pågældende binyre. Afkræfter supplerende billeddiagnostik ikke malignitetssuspicio må der biopteres.

Hvis fjernmetastase-mistanke er afkræftet kan diagnose og stadie etableres biotisk (cytologisk eller histologisk) fra den primære proces og/eller fra regional lymfeknude.

Men afhængigt af hvor oplagt fjernmetastasemistanken er, kan man parallelt med fortsat udredning for eventuel fjernmetastase også påbegynde udredning af primær-tumor.

For malignitetssuspekter processer beliggende perifert i lungerne kan transthorakale cytologiske eller histologiske biopsier tages gennemlysnings-, CT- eller UL-vejledt - afhængig af processens lokalisation og lokale forhold. Ved uspecifik non-malign cytologi eller histologi bør biopsien gentages - eventuelt som histologisk nålbiopsi, hvis tidligere taget cytologisk prøve, ellers bør der foretages torakotomi eller VATS-resektion. Er der udfra anamnese eller klinik mistanke om metastatisk lungemalignitet, vil det være fordelagtigt at tage histologiske biopsier for optimal histopatologisk differentialdiagnostik.

Hvis FDG-PET/CT ikke viser aktivitet sv.t. en proces > 10 mm, som ellers fremstår suspekt på CT, da kan det ikke betragtes som afkræftelse af malignitetsmistanke, da visse langsomt voksende lungecancer, såsom f.eks. højt differentierede adenocarcinomer eller NET, oftest kun er let eller slet ikke FDG optagende. Er der tale om en mulig metastase, da skal tolkning af graden af FDG-optagelse ses i lyset af optagelsen i primær-tumor. Ligeledes er sensitiviteten af FDG-PET/CT nedsat ved helt små tumorer (mindre end 8-10 mm). Ved

malignitetssuspicio på CT, bør der i disse tilfælde laves opfølgende kontrol CT mhp. evt. vækst – se tidligere(83).

Er CT uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder (lymfeknuder < 10 mm), er det ikke alene tilstrækkeligt til at kvalificere patienten til operation uden bioptisk undersøgelse af centrale mediastinale lymfeglandler. Men haves også FDG-PET/CT-skanning uden tegn på mediastinal involvering, inklusive sv.t. hilære N1 lymfeknuder, da er der konsensus for, at patienten ikke behøver bioptisk undersøgelse af mediastinum før operation for en perifer stadie I NSCLC-tumor - med mindre der er lav FDG optagelse i primær-tumor(32-34).

Centrale processer søges afklaret ved bronchoskopi i lokalanæstesi eller i generel anæstesi.

Ved centralt infiltrat eller forstørrede glandler i mediastinum bør der foretages invasiv mediastinal vurdering med EUS-FNA og EBUS-TBNA - eller alternativt med mediastinoskopi, specielt hvis der er differential-diagnostiske overvejelser i retning af lymfom. Kan spredning til mediastinum ikke påvises, bør patienten torakotomeres.

Findes på FDG-PET/CT-scanning tegn på spredning til mediastinum, skal sådanne fund søges verificeret ved bioptering - ved EBUS-TBNA, EUS-FNA eller evt. mediastinoskopi(21).

Kan malignitet herved ikke bekræftes, bør patienten viderebehandles efter samme retningslinier som en patient hos hvem der på CT ses forstørrede mediastinale lymfeknuder, som ved efterfølgende bioptering ikke kan verificeres maligne.

Patienter kan kun undtagelsesvist henvises til intenderet kurativ kirurgi alene på stærk billeddiagnostik mistanke om malignitet (da det vil kræve peroperativ frysemikroskopi).

Patienter kan aldrig henvises til kemo- eller radioterapi alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet. Dog undtaget patienter med medullær kompression og særdeles svær radiologisk mistanke om malign lidelse. Den histopatologiske diagnose skal dog også her senere bekræftes ved biopsi.

Før intenderet kurativ kirurgi skal patienten have foretaget invasiv mediastinal udredning for at udelukke spredning til de centrale mediastinale lymfeknuder (se dog ovenstående undtagelser). Det vil i dag i Danmark langt overvejende blive gjort som endoskopisk procedure med EBUS og EUS på et af de regionale centre med sufficient ekspertise heri, mhp. sikkerhed for et undersøgelsesresultat med tilstrækkelig høj negativ prediktiv værdi. Der skal som minimum være repræsentative prøver (= indeholde lymfocytter) fra de centrale lymfeknudestationer 4L, 4R og 7. Eventuelle patologiske hilære lymfeknuder (station 10 og 11) skal så vidt muligt også undersøges med EBUS-TBNA præoperativt, så kirurg, operationsteknik og patient i operationsplanlægningen kan matches bedst muligt.

Ved klinisk mistanke om malignitet, og hvis der billeddiagnostisk ved infiltratets morfologi på CT og supplerende HRCT-snit eller ved FDG PET/CT er høj sandsynlighed for malignitet, og der i øvrigt ved fuld udredning inklusiv mediastinoskopi eller EBUS/EUS ikke er påvist malignitet, kan infiltratet evt. fjernes operativt uden forudgående biopsi, men med peroperativ frysemikroskopi og forudgående forberedelse af patienten for fuld radikal operation, såfremt malignitet bekræftes peroperativt.

Ved ***fund af småcellet carcinom*** henvises til onkologisk behandling med mindre der på den primære CT-skanning er indtryk af, at der er tale om et solitært infiltrat. I så fald skal der gøres fuld stadieafklaring med PET/CT m.v., og hvis der herved fortsat ikke er holdepunkter for spredning kan patienten overvejes opereret og efterfølgende behandles med konventionel kemo- og stråleterapi for småcellet lungecancer, da denne strategi synes at give patienten en betydelig overlevelsesevinst (163).

Patienter med N2 lidelse opereres rutinemæssigt ikke i Danmark - men bør behandles med kombineret kemo- og stråleterapi. Men hvis N2 lidelse påvises peroperativt trods relevant præoperativ evaluering („minimal N2 disease“), bør operationen fortsættes og komplet resektion af tumor og de metastasesuspekterede glandler udføres(60,164-169).

Patienter med T3 lidelse kan opereres, hvis ikke indvæksten i omliggende strukturer, såsom f.eks. thoraxvæggen, er for omfattende.

Præoperativt verificeret N3 og T4-lidelse bør ikke opereres. To-års overlevelsen efter kirurgi er højst 3%(60,164-167).

Metastatisk sygdom (M1) har en yderst dårlig prognose, og må bedømmes som uhelbredelig. Enhver billeddiagnostisk eller klinisk mistanke om metastase skal enten søges afkræftet ved supplerende billeddiagnostiske undersøgelser - jf. f.eks. tidligere beskrevet supplerende UL-undersøgelse af lever for cyster kontra metastaser og supplerende billeddiagnostik af forstørrede binyrer - eller verificeres ved bioptering. Kun bioptisk verificerede metastaser kan få terapeutiske konsekvens. Undtagelsen fra denne regel er dog metastaser til knogler, hvis der er klare tegn på dette ved mindst 2 forskellige billeddiagnostiske undersøgelsesmetoder som f.eks. PET og CT eller PET og MR, og for cerebrale metastaser med utvetydig billeddiagnostik ved enten CT eller MR.

Patienter med potentielt kurabel Stadie IIIA har så stor risiko for at have cerebral metastatisk sygdom (se senere), at der, før patienten gennemgår intensiv kemo- og strålebehandling, bør foretages MR af cerebrum for at udelukke cerebrale metastaser på diagnosetidspunktet.

Hvis det viser sig, at ellers potentielt kurabel patient har en **solitær og operabel cerebral metastase**, da der er en vis dokumentation for, at neurokirurgisk resektion kan give patienten en overlevelsesgevinst - også hvis operationen i sidste ende viser sig at have været palliativ(170-174). Cerebral stereotaktisk strålebehandling kan være et alternativ til neurokirurgi.

Har en patient symptomer på cerebral metastasering, er kontrastforstærket MR af cerebrum den mest sensitive undersøgelse for at afklare, om der reelt er tale om en solitær metastase(175). Det bør herefter afklares, om den solitære metastase er operabel eller tilgængelig for stereotaktisk strålebehandling.

Skønnes den cerebrale metastase at være tilgængelig for radikalbehandling, skal det gennem vanlig udredning afklares, om patienten også er operabel for den primære lungecancer. Er det tilfældet, skal den cerebrale metastase først fjernes og derefter opereres patienten for sin primære lungecancer.

Det er uafklaret, om patienterne vil have gavn af postoperativ profylaktisk cerebral bestråling(176).

Patienter med en operabel primær tumor kan muligvis også opnå en overlevelses gevinst ved operativ fjernelse af en solitær binyre metastase(177).

Er patienten ikke operabel for begge svulster skal vedkommende have konventionel palliativ behandling for primær tumor og metastase.

Perioperativ vurdering

31. Patienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II undersøges med henblik på pulmonal fysiologisk operabilitet med måling af FEV₁ og DLco – og ved behov suppleret med en regional lungeperfusionsscintigrafi for beregning af forventet postoperativ lungefunktion (B)(ACCP 1B)
32. Ved en beregnet forventet postoperativ lungefunktion på under 40% bør man stærkt overveje alternativ behandlingsmuligheder fremfor kirurgi (B)(ACCP 1C)
33. Præoperativ kardiell status bør vurderes for at afdække kontraindikationer for kirurgisk behandling og identificere risikopatienter med behov for kardiell intervention eller optimering forud for operation. (B)(ACCP 1C)
34. Man bør ihærdigt motivere rygestop hos nydiagnostiserede lungekræftpatienter (B)(ACCP 1C).
35. Patienter med et dagligt alkoholforbrug over Sundhedsstyrelsens anbefalede grænser bør ihærdigt motiveres og hjælpes til alkoholabstinens (C).
36. Den endelig stadievurdering og beslutning om behandlingsmuligheder skal ske ved en MDT konference (D)(ACCP 1C).

Litteratur og Evidensgennemgang

For den præoperative vurdering foreligger der fyldig dokumentation for betydningen af lungefunktionen og kardiell status i forhold til operativ risiko, dog primært i form af kohorte studier og ikke-randomiserede undersøgelser. Samme gælder for anbefalingerne om rygestop. Dokumentationen for anbefalingerne vedrørende alkohol er baseret på mindre materialer og primært som deskriptive undersøgelser og case-control studier. Anbefalingen om MDT-konference bygger helt overvejende på ekspertvurderinger.

Patienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II skal være undersøgt med henblik på fysiologisk operabilitet.

Der foreligger en lang række undersøgelser af metoder til vurdering af risikoen ved operation for lungecancer. Co-morbiditet, mere end alderen i sig selv, giver øget risiko, og teknisk operable patienter bør ikke udelukkes fra operation alene på basis af alder(178).

Præoperativ undersøgelse af lungefunktion

Den bedst dokumenterede og ældste parameter til bedømmelse af operabilitet i forhold til lungefunktionen er FEV₁. I de ældre undersøgelser anvendes den absolutte værdi(179), mens nyere undersøgelser peger på, at FEV₁ i procent af den forventede værdi, giver en bedre prædiktions af morbiditet og mortalitet(180). Det synes rimeligt, at anvende den postbronchodilatoriske FEV₁.

Der er evidens for at pneumonektomi kan foretages med en postoperativ risiko under 5%, hvis FEV₁ er over 2 liter, og en FEV₁ over 1,5 liter synes at sikre, at der kan foretages en lobektomi(181). Men nyere under-

søgelser har vist, at D_{Lco} er en stærkere prædikator end FEV_1 for peri- og postoperative komplikationer og mortalitet, og allerede ved en $D_{Lco} < 80\%$ forventet stiger incidensen af perioperative pulmonale komplikationer med en faktor 2-3 og mortaliteten ved en $D_{Lco} < 60\%$ (182). Der foreligger nu en række undersøgelser, som dokumenterer en omvendt sammenhæng imellem diffusionskapacitet (182) og arbejdskapacitet (183) på den ene side og forekomst af peri- og postoperative komplikationer og mortalitet på den anden side. Det har også vist sig at der blandt patienter, som henvises til operation for lungecancer, er en dårlig korrelation mellem FEV_1 % forventet og D_{Lco} % forventet (184). Samme undersøgelse fandt, at selv blandt patienter med $FEV_1 > 80\%$ forventet havde ikke mindre end 43% en D_{Lco} , som var $< 80\%$ forventet. Da det i princippet aldrig på forhånd kan udelukkes, at en planlagt lobektomi peroperativt må udvides til en pneumonektomi, bør man, hvis FEV_1 eller D_{Lco} er $< 80\%$ forventet, foretage en vurdering af den regionale fordeling af lungefunktionen (185). Ved at kombinere perfusions- og/eller ventilationsskintigrafi sammen med lungefunktionsundersøgelse (spirometri og diffusion) eller arbejdstest, kan man beregne den forventede postoperative værdi for diverse parametre (predicted postoperative værdi - ppo) (185-187).

De dokumenterede kriterier og aktuelle amerikanske og europæiske guidelines for diverse parametre er søgt samlet i nedenstående algoritme (185-192).

De angivne kriterier i algoritmen skal opfattes som vejledende mhp. en sufficient vurdering af den operative risiko og ikke som absolutte kriterier for operabilitet. Vurderingen af operabiliteten hos en patient med lungecancer - en sygdom, som ubehandlet har 100%'s mortalitet - skal altid foretages som en multidisciplinær afvejning af fordele og risici ved alternative behandlingsstrategier.

Skema 1: Evaluering af lungefunktion for operabilitet.

For alle operationskandidater måles Spirometri og Diffusionskapacitet.

Spirometri og Diffusionskapacitet:

FEV_1 og $D_{Lco} > 80\%$ af forventet	⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi
FEV_1 eller $D_{Lco} < 80\%$ af forventet	⇒ Regional lungefunktionsundersøgelse (FEV_1 og D_{Lco})

Regional lungefunktionsundersøgelse *:

ppo- FEV_1 og ppo- $D_{Lco} > 40\%$ af forventet	⇒ Lille risiko, tåler op til pneumonektomi
ppo- FEV_1 eller ppo- $D_{Lco} < 40\%$ af forventet	⇒ Øget risiko
	⇒ Arbejdstest udføres

Arbejdstest #:

$VO_{2-max} > 20$ ml/kg/min	
eller $> 75\%$ af forventet	⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi
$VO_{2-max} 10-20$ ml/kg/min	
eller $35-75\%$ af forventet	⇒ Intermediær risiko, begrænset indgreb
$VO_{2-max} < 10$ ml/kg/min	
eller $< 35\%$ af forventet	⇒ Høj risiko, operation frarådes

***) Metode for bestemmelse af ppo-lungefunktion:**

For påtænkt **pneumonektomi** er regional lungeperfusionsscintigrafi bedst(193):

ppo-LF = præ-OP LF x perf.-fraktion for rask lunge.

For **lobektomi** anbefales en kombination af regional lungeperfusionsscintigrafi og den *anatomiske metode*(194):

ppo-LF = præ-OP LF x perf.-fraktion for rask lunge

+ præ-OP LF x perf.-fraktion for lunge med tumor x $(1 - a / b)$,

hvor a = antal fungerende lungesegmenter, som vil blive bortopereret,

og b = totalt antal fungerende lungesegmenter i pågældende lunge før OP.

(= 10 for rask højre lunge og 9 for rask venstre lunge (jf. figur 3))

#) Som et **lavteknologisk alternativ til en regelret arbejdstest** haves erfaring for, at patienter, der kan gennemføre trappegang > 12-14 m op eller kan gennemføre 25 shuttles (250 m) i en Shuttle-Walk-test (SWT) uden desaturation, har en VO₂, som netop er tilstrækkelig til at kunne tåle en lobektomi(195,196).

Mere end 40 shuttles (400 m) i SWT synes at være garant for en VO₂-max ≥ 15 ml/kg/min og er en stærk prædikator for overlevelse. Men en SWT ≤ 400 m udelukker dog på den anden side ikke muligheden af en VO₂-max ≥ 15 ml/kg/min(197)!

VO₂-max kan for KOL-patienter estimeres efter regressionsligningen:

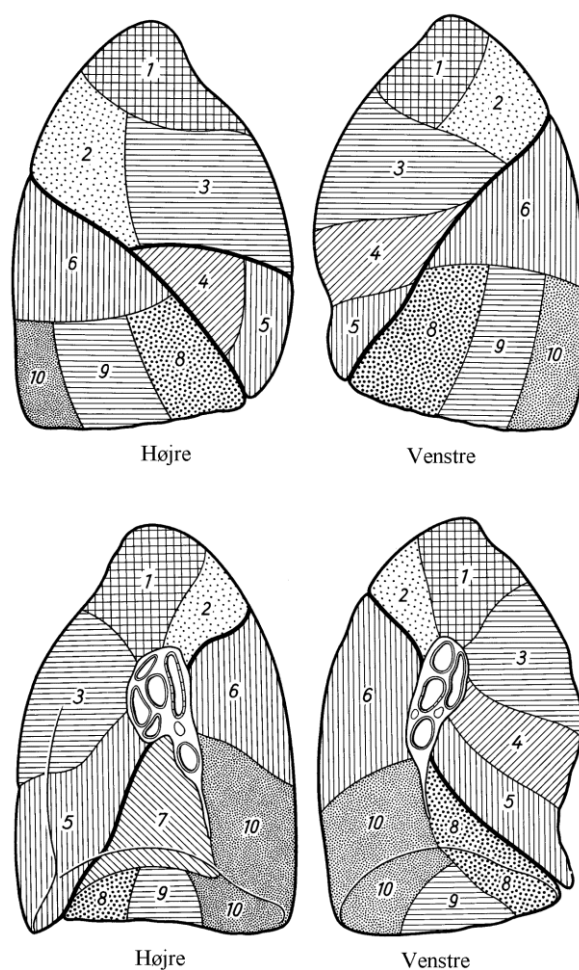
VO₂-max (i ml/kg/min) = 4,19 + 0,025 * tilbagelagt distance (i meter)(198)

(6-minutters gangtest som præoperativ konditionstest er et i forhold til operativ risiko mindre veldokumenteret alternativ til SWT.)

FEV1 – forceret ekspiratorisk volumen i 1 sek. ppo-FEV1 – forventet postoperativ FEV1. VO₂-max – maksimal iltoptagelse. DLco – diffusionskapacitet. ppo-DLco - forventet postoperativ DLco.

Figur 3: Lungesegmenter – øverst laterale sider, nederst mediale sider

Bemærk at for venstre lunge mangler segment 7.



Præoperativ undersøgelse af hjertefunktionen

Patientens kardiale status er yderst vigtig for overlevelsen, idet lungeresektion er forbundet med store **hæmodynamiske** påvirkninger relateret specielt til det lille kredsløb. Patienterne er endvidere ofte ældre og har hyppigt iskæmisk hjertesygdom.

Kardielle kontraindikationer for elektiv operation er:(199)

- Ustabile koronar-syndromer – herunder ustabil/svær angina pectoris og AMI indenfor 1 mdr.
- Dekompenseret hjertesvigt
- Betydende arrytmier – herunder f.eks. Afli med HR > 100 og højere grader af AV-blok.
- Svær hjerteklapsygdom.

Men herudover er en række forhold indikative for en øget risiko for kardielle komplikationer i relation til lungeresektion:(200)

- Anamnese for eller tegn (f.eks. i EKG) på iskæmisk hjertesygdom
- Kompenseret hjerte-insufficiens
- Anamnese for cerebral apoplexi eller TCI
- Insulin-krævende diabetes mellitus (RR = 3,5)
- Nyre-insufficiens (P-creatinin > 180 µmol/L) (RR = 5,2)

Har patienten én af ovenstående risiko-indikatorer stiger risikoen for alvorlige kardielle komplikationer ved lungeresektion fra 0,9 til 6,6%. Har patienten 2 eller flere er risikoen 11%(200).

Men patientens kondition modificerer risiko-indikatorernes betydning og dermed behovet for regelret præoperativ kardiologisk vurdering/optimering. Patientens kondition kan udtrykkes i enheder af METs (Metabolic Equivalent Tasks), hvor én MET svarer til det basale O₂-forbrug for en 40-årig mand på 70 kg = 3,5 ml/kg/minut. I kardiologisk risikovurdering går konditions-skilleværdien ved 4 METs, som i aktivitet ca. svarer til at kunne:(199)

- gå op af bakke uden gener
- gå med > 6 km/t (= > 600 m i 6-MWT)
- løbe en kort distance
- gennemføre moderat cykling eller jogging
- gennemføre 40 shuttles (400 m) i Shuttle-walk-test uden desaturation.

Betydningen af patientens kondition for risiko-indikatorernes "gennemslagskraft" er således at:

- hvis pt. ingen risiko-indikatorer har, da er der lav risiko for peri-operative kardielle komplikationer – også ved dårlig kondition
- hvis patienten har et aktivitets-niveau ≥ 4 METs uden symptomer, da er der lav risiko – også hvis patienten har risiko-indikatorer
- hvis patientens aktivitetsniveau < 4 METs eller ukendt, da bør man ved tilstedeværelse af førnævnte risiko-indikatorer overveje nærmere kardiologisk vurdering/test/optimering(199).

Der kan være indikation for én eller flere af følgende undersøgelser: arbejds-ekg, myokardieskintigrafi / rubidium PET/CT, ekkokardiografi samt hjertekateterisation inkl. coronar angiografi.

Ved indikation for revaskularisering af myokardiet (koronar by-pass eller PTCA) eller korrektion af klaplidelse, bør denne behandling foretages forud for lungeresektionen.

Performance Status – Vurdering og Betydning

Performance status (PS) er en graderingsskala fra 0 (bedst) til 5 (død) for vurdering af en patients almentilstand og fysiske status. Skalaen er oprindeligt udviklet af *The Eastern Cooperative Oncology Group*(201), og betegnes derfor ofte ECOG PS, men i dag også ofte som WHO PS. Vurderingen af PS bruges primært for patienter, der vurderes mhp onkologisk behandling i forhold til, om de forventes at kunne tolerere den påtænkte behandling. For patienter i Stadie IV, hvor stadiegraderingen ikke kan give yderligere information mht prognose, er PS en vigtig uafhængig indikator for prognosen(202,203).

For operable patienter er PS også en markant prognostisk indikator for den tidligere postoperativ mortalitet(204). Således var justeret Odds Ratio (OR) for død indenfor de første 90 dage efter operation 2,40 (95% CI: 1,68 – 3,41) for PS = 2 versus PS = 0 og således af samme størrelsesorden som for FEV₁ i procent forventet < 40% versus > 80%, hvor OR for tidlig postoperativ død 'kun' var 2,07 (1,06 – 4,04).

Tabel 3: Dansk oversættelse af ECOG-WHO PS skalaen.

ECOG-WHO Performance Status	
Score	Beskrivelse
0	Fuldt aktiv, i stand til at udføre alle sædvanlige aktiviteter uden indskrænkninger og uden hjælp af smertestillende midler.
1	Indskrænket i anstrengende aktiviteter, men ambulant og i stand til at udføre let arbejde eller klare stillesiddende arbejde.
2	Ambulant og i stand til at klare alle fornødenheder, men ikke i stand til at arbejde. Er oppe mere end 50 % af normal vågen tilstand.
3	Kun i begrænset omfang i stand til at klare personlige fornødenheder, bundet til seng eller stol mere end 50 % af normal vågen tilstand.
4	Fuldstændig uarbejdsdygtig, ude af stand til at klare nogen personlige fornødenheder og fuldstændig bundet til seng eller stol.
5	Død

Hvad betyder rygning for prognosen?

En meget stor andel af patienter med lungekræft har været aktive rygere lige op til at diagnosen stilles. Et review med metaanalyse fra 2010 omfattende 10 studier med 860 patienter med non-småcellet lungecancer (NSCLC) og 1069 patienter småcellet lungecancer (SCLC), hovedparten i lavt stadie, giver estimater for betydningen af fortsat rygning efter at diagnosen af lungekræft er stillet(205).

Fortsat rygning efter diagnosen gav en betydeligt øget "all cause" mortalitet med en Hazard Ratio (HR) på 2,94 (95% CI: 1,15 – 7,54) og for recidiv på 1,86 (1,01 – 3,41) for patienter med NSCLC i lavt stadie. For patienter med SCLC i begrænset stadie var de tilsvarende værdier for HR hhv. 1,86 (1,33 – 2,59) og 1,26 (1,06 – 1,50), mens HR for udvikling af en sekundær lungecancer var 4,31 (1,09 – 16,98).

Med disse værdier estimeres i artiklen, at for en 65 årig patient med NSCLC i lavt stadie vil den forventede 5-års overlevelse være 33% ved fortsat rygning mod 70% ved rygestop!

For SCLC i begrænset stadie bliver de tilsvarende tal hhv. 29% og 63%.

En del af effekten på totalmortalitet må formodes også at skyldes gavnlig virkning af rygeophør på lunger og kredsløb.

Men uanset den præcise etiologi bag den gavnlige virkning af rygeophør så bør man på baggrund af disse estimater være meget ihærdig for at få patienter med nydiagnostiserede lungekræft i kurabelt stadie til at ophøre varigt med rygning!

Betydning af alkohol for peri- og postoperative komplikationer og overlevelse

Det er i flere danske og udenlandske studier vist, at alkoholmisbrug både øger risikoen for peri- og postoperative komplikationer (206) og reducerer overlevelsen efter operation for lungekræft(207-209).

Det er derfor vigtigt, at denne information noteres og betragtes som en betydende comorbiditet, som dels skal forsøges afhjulpet forud for behandling og dels bør tages i betragtning ved den endelige vurdering af det bedste behandlingstilbud for den enkelte patient.

I praksis vil det være naturligt at lade Sundhedsstyrelsen anbefalede grænse for dagligt alkoholindtag for hhv. mænd og kvinder være tærsklen for intervention, således at hvis man i det primære diagnostiske forløb noterer et dagligt indtag, som overskrider disse grænseværdier, da skal man søge at få gjort patienten alkohol-abstinent mhp. på et eventuelt senere kurativt intenderet kirurgisk indgreb.

Man kan også overveje, om patienten bør være alkoholabstinent i periode på f.eks. 4-6 uger før en påtænkt operation, og om patienten så skal behandles onkologisk i denne venteperiode. Det skal dog samtidig siges, at der næppe foreligger dokumentation for, at en forudgående abstinensperiode på anførte 4-6 uger reelt reducerer den peri- og postoperative komplikationsrate.

Betydning af socioøkonomisk status for overlevelse hos patienter med lungecancer

Socioøkonomisk status er ligeledes i såvel dansk som udenlandske analyser fundet at være en markant prognostisk indikator(210,211), som består også efter statistisk justering for forskelle i stadie, behandling og comorbiditet(212).

De mekanismer, hvorigennem disse effekter opstår, er ikke kendt i detaljer, men det er et klart vigtigt indsatsområde for at forbedre overlevelsen, f.eks. gennem øget støtte til socialt svage patienter.

Multidisciplinær Team (MDT) Konference

MDT konferencen med deltagelse af alle de specialer, der er involveret i udredning og behandling af lungekræft, har mindst siden indførelsen af Kræftpakke for Lungekræft i 2008 været det forum, hvor der for den enkelte patient træffes beslutning om, hvilket sygdomsstadie, patienten har, og hvilken behandling, der er mulighed for at tilbyde patienten. MDT konferencen er indskrevet som et obligatorisk beslutningsforum i alle Kræftpakkerne, men der er først i 2016 i regi af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) blevet formuleret en dansk vejledning for organisering og afholdelse af MDT konferencer(213).

Der skal på MDT konferencen foretages en helhedsbedømmelse af patienten og sygdomsstadiet på baggrund af den udredning, som patienten har gennemgået, og hvori der udover selve karakteriseringen af sygdommen mht. kræfttype og stadie også indgår informationer om patientens alder, almentilstand, co-morbiditet – herunder specielt ledsagende hjerte- og lungelidelser – og lungefunktionsundersøgelser. Herudover ikke mindst også patientens præference, når/hvis der vurderes at være flere behandlingsalternativer.

En given patient med konstateret eller mistænkt lungekræft præsenteres på MDT konferencen med et struktureret oplæg, som ved en systematisk og overskuelig fremstilling præsenterer patienten i en samlet helhed med inddragelse af såvel kræftsygdommen som patienten i øvrigt. Det vil typisk ved den lunge-medicinske læge, som deltager på konferencen, som står for udarbejdelse og præsentation af oplægget, og som efterfølgende skal videreformidle konklusionen fra MDT konferencen til patienten.

Oplægget til MDT konferencen skal som minimum i kortfattet form indeholde oplysninger om patientens tidligere sygdomme, det aktuelle sygdomsforløb, resultater af billeddiagnostik, tobaksanamnese og aktuel rygerstatus, lungefunktion, evt. supplerende kardiell vurdering, WHO-performance status, eventuelt misbrug af alkohol eller andre rusmidler, resultaterne af foretagne invasive diagnostiske undersøgelser og patienten eventuelt udtrykte behandlingspræferencer.

4. Referencer

- (1) Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005 Dec;60(12):1059-65.
- (2) Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Symptom presentation in cancer patients in general practice. *Ugeskr Laeger* 2010;172(41):2827-2831. .
- (3) Bislev L, Bruun B, Gregersen S, Knudsen S. Prevalence of cancer in Danish patients referred to a fast-track diagnostic pathway is substantial. *Dan Med J* 2015;62(9).
- (4) Ingeman ML, Christensen MB, Bro F, Knudsen ST, Vedsted P. The Danish cancer pathway for patients with serious non-specific symptoms and signs of cancer-a cross-sectional study of patient characteristics and cancer probability. *BMC Cancer* 2015;15:421.
- (5) Guldbrandt LM, Fenger-Grøn M, Rasmussen TR, Jensen H, Vedsted P. The role of general practice in routes to diagnosis of lung cancer in Denmark : a population-based study of general practice involvement, diagnostic activity and diagnostic intervals . *BMC Health Serv Res*. 2015 Jan 22; 15:21.
- (6) Quekel LGBA, Kessels AGH, Goei R, van Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; 115:720-24.
- (7) Stapley S, Sharp D, Hamilton W. Negative chest X-rays in primary care patients with lung cancer. *Br J Gen Pract*. 2006 Aug;56(529):570-3.
- (8) Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract* 2006;56(532):863-8.
- (9) Guldbrandt L, Møller H, Jakobsen EaV, P. General practice consultations, diagnostic investigations, and prescriptions in the year preceding af lung cancer diagnosis. *Cancer Medicine*, 2016. Doi:10.1002/cam4.965.
- (10) Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S80-6.
- (11) Jackson CV, Savage PJ, Quinn DL. Role of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a normal chest roentgenogram. *Chest* 1985; 87(2):142-4.
- (12) Poe RH, Israel RH, Marin MG, Ortiz CR, Dale RC, Wahl GW, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a nonlocalizing chest roentgenogram. *Chest* 1988; 93(1):70-5.
- (13) Guldbrandt LM, Fenger-Grøn M, Folkersen BH, Rasmussen TR, Vedsted P. Reduced specialist time with direct computed tomography for suspected lung cancer in primary care. *Dan Med J* 2013 Dec; 60(12):A4738.
- (14) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K et al.. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201(3):798-802.

- (15) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al.. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354, 99-105.
- (16) Furuya K, Murayama S, Soeda H, Murakamia J, Ichinose Y, Yabuuchi H, Katsuda Y et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol* 1999, 40, 496-504.
- (17) Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Honda T, Kadoya M, Sone S. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR* 2003, 180, 817-826.
- (18) Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, Hager H, Rasmussen F. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. *Acta Radiol*. 2011;52(4):401-9.
- (19) Kauczor H, Kreitner K. MRI of the pulmonary parenchyma. *European Radiology* 1999; 9(9):1755-64.
- (20) Landwehr, Schulte, Lackner. MR imaging of the chest: Mediastinum and chest wall. *European Radiology* 1999; 9(9):1737-44.
- (21) Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Hoilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016 Oct;43(11):2084-97.
- (22) Veronesi G, Travaini LL, Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Spaggiari L, et al. Positron emission tomography in the diagnostic work-up of screening-detected lung nodules. *The European respiratory journal*. 2015 Feb;45(2):501-10.
- (23) Divisi D, Di Tommaso S, Di Leonardo G, Brianzoni E, De Vico A, Crisci R. 18-fluorine FDG-PET with CT versus CT alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2010;58(7):422-426.
- (24) Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest*. 2013 Mar;143(3):840-6.
- (25) Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*. 2013 Mar;143(3):825-39.
- (26) Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Khilnani GC, Kumar R. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014 May;41(5):856-64.
- (27) Lardionis D, Weder W, Hany T, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission-tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500-2507.

- (28) Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1017-23.
- (29) Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005; 236:1011-9.
- (30) Harders SW, Madsen HH, Hjorthaug K, et al. Characterization of pulmonary lesions in patients with suspected lung cancer: CT versus [18F] FDG-PET/CT. *Cancer Imaging*. 2012 Oct 16;12:437-46.
- (31) Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005 Sep;236(3):1011-9.
- (32) De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2014 May;45(5):787-98.
- (33) Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 Nov 13(11):CD009519.
- (34) Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Zamora J. FDG-PET/CT imaging for mediastinal staging in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015 Apr 14;313(14):1465-6.
- (35) Harders SW, Madsen HH, Hjorthaug K, et al. Mediastinal staging in Non-Small-Cell Lung Carcinoma: computed tomography versus F-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography. *Cancer imaging*. 2014 Jun 03;14:23.
- (36) Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P, Larsen SS, Loft A, et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. *Thorax*. 2011 Apr;66(4):294-300.
- (37) Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-M. Negative predictive value of positron emission tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81-9.
- (38) Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax* 2008;63:526-31.
- (39) Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May;143(5 Suppl):e211S-50S.
- (40) Kruger S, Mottaghy FM, Buck AK, Maschke S, Kley H, Frechen D, et al. Brain metastasis in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2011;50(3):101-6.

- (41) Hjorthaug K, Hojbjerg JA, Knap MM, Tietze A, Haraldsen A, Zacho HD, et al. Accuracy of 18F-FDG PET-CT in triaging lung cancer patients with suspected brain metastases for MRI. *Nuclear medicine communications*. 2015 Nov;36(11):1084-90.
- (42) Tasdemir B, Dostbil Z, Inal A, Unal K, et al. Evaluation of clinical contributions provided by addition of the brain, calvarium, and scalp to the limited whole body imaging area in FDG-PET/CT tumor imaging. *BioMed research international*. 2014;2014:129683.
- (43) Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.
- (44) Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):32-9.
- (45) Langer NH, Christensen TN, Langer SW, Kjaer A, Fischer BM. PET/CT in therapy evaluation of patients with lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 May;14(5):595-620.
- (46) Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 1999 Dec;35(13):1773-82.
- (47) Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):1059-66.
- (48) Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
- (49) Van Loon J, Grutters J, Wanders R, Boersma L, et al. Follow-up with 18FDG-PET-CT after radical radiotherapy with or without chemotherapy allows the detection of potentially curable progressive disease in NSCLC patients. *Eur J Cancer* 2009 Mar;45(4):588-95.
- (50) Van Loon J, Grutters JP, Wanders R, Boersma L, Dingemans AM, Bootsma G, et al. 18FDG-PET-CT in the follow-up of non-small cell lung cancer patients after radical radiotherapy with or without chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(1):110-19.
- (51) Essler M, Wantke J, Mayer B, Scheidhauer K, et al. Positron-emission tomography CT to identify local recurrence in stage I lung cancer patients 1 year after stereotactic body radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013 Jun;189(6):495-501.
- (52) Takeda A, Kunieda E, Fujii H, Yokosuka N, et al. Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013 Mar;79(3):248-53.
- (53) Jimenez-Bonilla JF, Quirce R, Martinez-Rodriguez I, et al. Diagnosis of recurrence and assessment of post-recurrence survival in patients with extracranial non-small cell lung cancer evaluated by 18F-FDG PET/CT. *Lung Cancer*. 2013 Jul;81(1):71-6.

- (54) Aukema T, Valdes Olmos R, Klomp H, Teertstra H, Belderbos J, Vogel W, et al. Evaluation of (18)F-FDG PET-CT for differentiation of pulmonary pathology in an approach of outpatient fast track assessment. *J of Thoracic Oncology* 2009;4(10):1226-30.
- (55) Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: 2010 May;5(5):612-19.
- (56) Potepan P, Meroni E, Spinelli P, Laffranchi A, Danesini G, Milella M, et al. Non-invasive lymphatic staging of lung neoplasms: Comparative study with computerized tomography and endoscopic ultrasonography. *Radiol-Med. Torino* 1999; 97 (1-2):42-47 .
- (57) Ingram C, Belli A, Lewars M, Reznick R, Husband J. Normal Lymph Node Size in the Mediastinum: Retrospective Study in Two Patient Groups. *Clinical Radiology* 1989; 40:35-9.
- (58) Glazer GM, Gros BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: Number and size according to American Thoracic Society Mapping. *AJR* 1985, 144, 261-5.
- (59) Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, Oguchi M, Kawai T et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: A postmortem study. *AJR* 1988, 150, 771-6.
- (60) Shields T. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. Fourth edition Baltimore: William & Wilkins 1994; 1167.
- (61) Korobkin M, Francis IR, Kloos RT, Dunnick NR. The incidental adrenal mass. *Radiol Clin North Am* 1996, 34, 1037-54.
- (62) Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR* 2000, 175, 1411-5.
- (63) Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002, 222, 629-3.
- (64) Dunnick NR KM. Review: Imaging of adrenal incidentalomas: Current status. *AJR* 2002, 179, 559-68.
- (65) Fujiyoshi F, Nakajo, Fukukura Y, Tsuchimochi S. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging. Comparison of four methods of quantitative evaluation. *AJR* 2003, 180, 1549-57.
- (66) Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG-PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001, 42, 1795-9.
- (67) Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, Gervais DA, Jhaveri K, Varghese J, Mueller PR. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol* 2002, 57, 898-901.
- (68) De Cos Escuín JS, Menna DM, Gonzalez MA, Quirantes JZ, Vicente CD, Calvo MC. [Silent brain metastasis in the initial staging of lung cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(7): 386-91.

- (69) Ozgul MA, Uysal MA, Kadakal F, Altoparlak B, Cinemre H, Yilmaz V. [Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging to diagnose brain metastasis in non-small cell lung cancer] Tuberk Toraks. 2006; 54(3): 229-34.
- (70) Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, Ito G, Shimokata K. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. Lung Cancer. 2004; 46(3): 357-60.
- (71) Vernon J, Andruszkiewicz N, Schneider L et al. Comprehensive Clinical Staging for Resectable Lung Cancer: Clinicopathological Correlations and the Role of Brain MRI. J Thorac Oncol. 2016 Nov;11(11):1970-1975.
- (72) Yohena T, Yoshino I, Kitajima M, Uehara T et al. Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis? Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 10(6): 347-9.
- (73) Mamon HJ, Yeap BY, Janne PA, Reblando J, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. J Clin Oncol. 2005; 23(7): 1530-7.
- (74) Hansen NCG, Laursen CB, Jeppesen SS, Jakobsen E. Early relapse of non-small cell lung cancer (NSCLC) found after CNS-symptoms. Eur Respir J 2016; 48: Suppl. 60, 4854.
- (75) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: www.nccn.org.
- (76) Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, Grønbæk H, Mortensen J, Petersen RH, Federspiel BH, Ladékarl M. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. Acta Oncol. 2015 Jul 30;1-12.
- (77) Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET. J Nucl Med 2010;51(5):704-712.
- (78) Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. Cancer Imaging. 2013;13(3):365-73.
- (79) Sone, S, Li F, Yang ZG et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. Br J Radiol 2000, 73, 137-45.
- (80) Diederich S, Wormans D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heindel W. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 2002, 222, 773-81.
- (81) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Clemens MA. Lung cancer screening with CT: Mayo clinic experience. Radiology 2003, 226, 756-61.

- (82) Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyele P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2 years results. *Lancet* 2003; 362, 593-7.
- (83) Gould MK, Donington J, Lynch WR et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 suppl):e93s-120s.
- (84) Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Fija G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*. 2004;231(2):453-8.
- (85) Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, Fija G. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004;231(2):459-66.
- (86) Jennings SG, Winer-Muram HT, Tarver RD, Farber MO. Lung tumor growth: assessment with CT-comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. *Radiology*. 2004;231(3):866-71.
- (87) Winer-Muram HT, Jennings SG, Meyer CA, Liang Y, Aisen AM, Tarver RD, McGarry RC. Effect of varying CT section width on volumetric measurement of lung tumors and application of compensatory equations. *Radiology*. 2003;229(1):184-94.
- (88) Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, et al. BTS Pulmonary Nodule Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015 Aug;70 Suppl 2:ii1-ii54.
- (89) Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, Weenink C, Lammers JW, Groen H, Oudkerk M, van Klaveren R. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54(2):177-84.
- (90) Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, Pedersen JH, Mortensen J. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66(4):315-319.
- (91) Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, Mandrekar JN. Five-year Lung Cancer Screening Experience: CT Appearance, Growth Rate, Location, and Histologic Features of 61 Lung Cancers. *Radiology* 2007; 242(2):555-562.
- (92) Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, Infante M, Oudkerk M, de Koning HJ. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol*. 2013;108(5):280-6.
- (93) Klaveren RJ van, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
- (94) Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266(1):304-17.

- (95) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-265.
- (96) Nakata M, Sawada S, Saeki H, Takashima S, Mogami H, Teramoto N, Eguchi K. Prospective study of thoroscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2003 May;75(5):1601-5; discussion 1605-6.
- (97) Mun M, Kohno T. Efficacy of thoroscopic resection for multifocal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass opacities of 20 mm or less in diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(4):877-82.
- (98) Ikeda K, Awai K, Mori T, Kawanaka K, Yamashita Y, Nomori H. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest*. 2007;132(3):984-90.
- (99) Kim TJ, Goo JM, Lee KW, Park CM, Lee HJ. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer*. 2009;64(2):171-8.
- (100) Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM et al. The international Early Lung Cancer action program investigators: Survival of patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71.
- (101) Van Klaveren RJ, Habbema JDF, Pedersen JH et al. Lung cancer screening by low-dose spiral computed tomography. *Eur Respir J* 2001; 18; 857-866.
- (102) Bach P, Jett J, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297(9):953-961.
- (103) McMahon PM CD. Editorial: Computed tomography screening for lung cancer. Results of randomized trials are needed before recommending its adoption. *BMJ* 2007; 334;271.
- (104) Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph. *Chest* 2004; 126; 114-121.
- (105) Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67(4):296-301.
- (106) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
- (107) Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose CT scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:33-8.

- (108) Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, et al., European Society of Radiology (ESR), European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):28-39.
- (109) Schreiber G, McCrory D. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer. Summary of Published Evidence. *CHEST* 2003; 123:115S-128S.
- (110) Canto A, Ferrer G, Romagosa V, Moya J, Bernat R. Lung cancer and pleural effusion. Clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985 May; 87(5):649-52.
- (111) Clementsen P. Pleuracentese. *Ugeskrift for Læger* 2001;163:2639-2640.
- (112) Prakash U, Reiman H. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985 Mar; 60(3):158-64.
- (113) Light RW, Eozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:84.
- (114) Klein JS ZM. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:235-66.
- (115) Zarbo R, Fenoglio-Preiser C. Inter-institutional database of performance in lung fine-needle aspiration cytology: A college of American Pathologists Q-probe study of 5264 cases with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:463-70.
- (116) Wescott J. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988;169:593-601.
- (117) Wescott J. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: result in 422 patients. *Radiology* 1980;137:31-5.
- (118) Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol*. 2013;66(2):79-89.
- (119) Shaham D. Semi-invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer. I. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:525-34.
- (120) Richardsson CM, Pointon KS, Manhire AR, Macfarlane JT. Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies. *The British Journal of Radiology* 75 (2003), 731-35.
- (121) Struve-Christensen E. Perkutan transtorakal lungebiopsi. 1976; Copenhagen: FADLs Forlag.
- (122) Francis D. Transtorakal aspirationsbiopsi. 1979; Copenhagen: FADLs Forlag.
- (123) Bolliger C, Mathur P. Interventional Bronchoscopy. *Prog Respir Res*. Basel. Karger, 2000, vol 30, 236-42.
- (124) Swinburn A. Fine percutaneous needle biopsy vs. fiberoptic bronchoscopy as a means of achieving a histological diagnosis in peripheral pulmonary opacity. *Respir Med* 1989; 83:493-95.

- (125) Milman N, Munch EP, Faurschou P, Grode G, Petersen BN, Struve-Christensen E, et al. Fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia. Indications, results and complications in 1.323 examinations. *Acta Endoscopica* 1993; 23:151-162.
- (126) Fuso L, Varone F, Magnini D, Baldi F, Rindi G, Pagliari G, Inchingolo R, Smargiassi A. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*. 2013 Jul; 81(1):60-4.
- (127) Chen CH, Cheng WC, Wu BR, Chen CY et al. Improved diagnostic yield of bronchoscopy in peripheral pulmonary lesions: combination of radial probe endobronchial ultrasound and rapid on-site evaluation. *J Thorac Dis*. 2015 Dec;7(Suppl 4):S418-25.
- (128) Durakovic A, Andersen H, Christiansen A, Hammen I. Retrospective analysis of radial EBUS outcome for the diagnosis of peripheral pulmonary lesion: sensitivity and complications. *Eur Clin Respir J*. 2015 Dec 17; 2:28947.
- (129) Gex G, et. al. Diagnostic Yield and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Lung Nodules: A Systematic Review and Metaanalysis. *Respiration* 2014; 87:165-176.
- (130) Zhang W, Chen S, Dong X, Lei P. Meta-analysis of the diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules. *J Thorac Dis* 2015;7(5):799-809.
- (131) Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-17.
- (132) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J of Thoracic Oncology* 2009;4(5):568-577.
- (133) Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. ESGE Guideline, in cooperation with the ERS and ESTS. *Eur Respir J*. 2015;46(1):40-60.
- (134) Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, Rasmussen TR, Lassen U. The optimality of different strategies for supplemental staging of NSCLC: a health economic decision analysis. *Value in health* 2013;16(1):57-65.
- (135) Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(20):2245-52.
- (136) Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. 2015; Available at: www.lungecancer.dk.
- (137) Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219, 252-7.
- (138) Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, Kase M. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 2002; 121, 1498-1506.

- (139) Pedersen BH, Vilmann P, Folke K et al. Endoscopic Ultrasonography and Real-time Guided Fine-needle Aspiration Biopsy of Solid Lesions of the Mediastinum Suspected of Malignancy. *Chest* 1996; 110:539-44.
- (140) Vilmann P. Endoscopic ultrasonography with curved array transducer in diagnosis of cancer in and adjacent to the upper gastrointestinal tract. Scanning and guided fine needle aspiration biopsy. Copenhagen: Munksgaard, 1998.
- (141) Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010; 138: 790–94.
- (142) Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010; 138: 795–802.
- (143) Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(8):1860-7.
- (144) Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007 Feb;131(2):539-48.
- (145) Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006 Sep;130(3):710-8.
- (146) Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008 Feb 6;299(5):540-6.
- (147) Konge L, Clementsen PF, Ringsted C et al. Simulator training for endobronchial ultrasound: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):1140-9.
- (148) Seok Lee H, Kook Lee G, Lee H, Soo Kim M, Mog Lee J, et al. Real-time EBUS-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of NSCLC: How many aspirations per target lymph node station? *Chest*. 2008 Aug; 134(2):368-374.
- (149) Park BJ, Flores R, Downey R et al. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Sept. 2003; :726-31.
- (150) Detterbeck FC, DeCamp MM, Kolman LJ, Silvestri GA. Invasive Staging. *CHEST* 2003; 123: suppl 167S-175S.
- (151) Loddenkemper R. Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J* 1998;11(1):213-221.
- (152) Canto A, Blasco E, Casillas M, Zarza AG, Padilla J, Pastor J, Tarazona V, Paris F. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. *Thorax* 1977 Oct; 32(5):550-4.

- (153) Hansen M, Faurshou P, Clemmetsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients. A retrospective study. *Respir Med* 1998; 92:228-32.
- (154) Wain J. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:776-8.
- (155) Ramsdell J. Multiorgan scans for staging lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:653.
- (156) Muers M. Preoperative screening for metastases in lung cancer. *Thorax* 1994; 49:1-2.
- (157) Shields T. Presentation, diagnosis, and staging of bronchial carcinoma and of the asymptomatic solitary pulmonary nodule. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. Fourth ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994:1058-66.
- (158) Mamon HJ, Yeap BY, Janne PA, Reblando J, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1530-7.
- (159) NICE. Guideline for The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. 2011; Available at: <http://guidance.nice.org.uk>.
- (160) De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG, Sureda BM, Nackaerts K, Soerensen JB, Syrigos K, Trédaniel J. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thorac Oncol*. 2009 Oct;4(10):1280-8.
- (161) Mountain C. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225-33.
- (162) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux D et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings..... *J Thorac Oncol*. 2007;2: 706–714.
- (163) Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, Jassem J. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(1):183-189.
- (164) Shields T. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. Fourth ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994:1167.
- (165) Shields T. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastases (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:48-53.
- (166) Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:19-28.
- (167) Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:999-1013.
- (168) Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 1990; 6:248-54.

- (169) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:253-61.
- (170) Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1991; 12:293.
- (171) Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119:1469.
- (172) Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711.
- (173) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494.
- (174) Deviri E, Schachner A, Halevy A, et al. Carcinoma of lung with a solitary cerebral metastasis. Surgical management and review of the literature. *Cancer* 1983; 52:1507.
- (175) Sundaresan N, Galicich JH, Beattie EJ Jr. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 1983; 58:666.
- (176) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485.
- (177) Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1; 26(7):1142-47.
- (178) Bolliger C. Evaluation of operability before lung resection. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:321-326.
- (179) Boushy SF, Billig DM, North LB, et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971; 59: 383–391.
- (180) Bolliger C, Perruchoud A. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212.
- (181) British Thoracic Society. BTS Guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108.
- (182) Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 894–900.
- (183) Bolliger C, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* ;151:1472-1480.
- (184) Brunelli A, Al Refai M, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 2006;29:567-570.

- (185) Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
- (186) Koegelenberg CFN, Plekker D, Bolliger CT. Functional evaluation for treatment. *Eur Respir Mon*, 2009, 44, 169–186.
- (187) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic Evaluation of the Patient with Lung Cancer being considered for Resectional Surgery. ACCP Guidelines. *CHEST* 2007; 132: 161S-177S.
- (188) Miegham W, Demedts M. Cardiopulmonary function after lobectomy or pneumonectomy for pulmonary neoplasm. *Respir Med* 1989; 83:199-206.
- (189) Groth S, Oxhøj H, Dahl R. Practical use of lung function tests. Indications and choice of methods. 1990; Copenhagen: FADLs Forlag.
- (190) Smith TH, Kinasevitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of postthoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:730-4.
- (191) Nakagawa K, Nakahara K, Miyoshi S, Kawashima Y. Oxygen transport during incremental exercise load as a predictor of operative risk in lung cancer patients. *Chest* 1992; 101:1369-75.
- (192) Olsson G. Pulmonary physiologic assessment of operative risk. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth edition ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 279.
- (193) Smulders SA, Smeenk WJM, Janssen-Heijnen MLG, et al. Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy. *Chest* 2004; 125:1735–1741.
- (194) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123:105S-114S.
- (195) Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS, et al. Stair climbing as an exercise test to predict postoperative complications of lung resection. *Chest* 1991; 99:587–590.
- (196) Brunelli A, Refai MA, Monteverde M, et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung re-section. *Chest* 2002; 121:1106–1110.
- (197) Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006; 61:57-60.
- (198) Singh SJ, Morgan MDL, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J*. 1994; 7:2016-2020.
- (199) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: *Circulation* 2007; 116: e418-e500.

- (200) Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
- (201) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
- (202) Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1; 19(19):5456-64.
- (203) Simmons CP, Koinis F, Fallon MT et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*. 2015 Jun;88(3):304-9.
- (204) Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Stanley RA, Khakwani A, Hubbard RB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* 2013;68:826-834.
- (205) Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569.
- (206) Paull DE, Updyke GM, Davis CA, Adebajo SA. Complications and long-term survival for alcoholic patients with resectable lung cancer. *Am J Surg*. 2004 Nov;188(5):553-9.
- (207) Paull DE, Updyke GM, Baumann MA, Chin HW, Little AG, Adebajo SA. Alcohol abuse predicts progression of disease and death in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005 Sep;80(3):1033-9.
- (208) Neuenschwander AU, Pedersen JH, Krasnik M, Tønnesen H. Impaired postoperative outcome in chronic alcohol abusers after curative resection for lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002; 22:287–291.
- (209) Green A, Hauge J, Iachina M, Jakobsen E. The mortality after surgery in primary lung cancer: results from the Danish Lung Cancer Registry. *Eur J of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 49:589–594.
- (210) Caposole MZ, Miller K, Kim J-N, Steward NA and Bauer TL. Elimination of Socioeconomic and Racial Disparities Related to Lung Cancer: Closing the Gap at a High Volume Community Cancer Center. *Surg Oncol*. 2014 June ; 23(2): 46–52.
- (211) Tannenbaum SL, KoruSengul T, Zhao W, Miao F, Byrne MM. Survival disparities in non-small cell lung cancer by race, ethnicity, and socioeconomic status. *Cancer J*. 2014 Jul-Aug;20(4):237-45.
- (212) Dalton S, Steding-Jessen M, Jakobsen E, et al. Socioeconomic position and survival after lung cancer: Influence of stage, treatment and comorbidity among Danish patients with lung cancer diagnosed in 2004-2010. *Acta Oncol*. 2015 May;54(5):797-804.
- (213) Lajer H, Hillingsø J, Høyer S, Rasmussen TR et al. The development of a generic guideline for multidisciplinary team conferences in Denmark. *Ugeskr Laeger*. 2016 Sep 26;178(39).

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af DLCCG's kliniske retningslinje for Visitation, Diagnostik og Stadiering af lungekræft anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

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

Metode generelt

Dansk Lunge Cancer Gruppe's retningslinje for *Visitation, Diagnose & Stadieinddeling* har taget udgangspunkt i DLCCG's referenceprogram fra 2001 og er i flere omgange blevet tilpasset efter udviklingen i udredningsstrategi og –teknologi. Revisionerne er hver gang skabt gennem et samarbejde i et forfatterkollegie med specialister fra de i lungecancer udredning og behandling involverede specialer, og hvor undertegnede så har stået for at skrive de enkelte bidrag sammen til en helhed.

Ved de forskellige revisioner gennem tiden har det været varierende hvilke afsnit, som er blevet mest revideret – f.eks. styret af indførelse af nye teknologier og strategier såsom PET/CT og endoskopisk mediastinal udredning.

Ved revisionen i 2010 blev f.eks. afsnittet om præoperativ vurdering ift lungefunktion og kondition kraftigt udbygget og opdateret, mens der ved revisionen 2014 var en markant revision af det indledende afsnit om visitation og af afsnittet om radiologi og herunder strategi for opfølgning af pulmonale noduli.

For opdatering December 2016 var den største revision i afsnittet om brug af PET i udredningen for lungecancer. Men herudover er tilføjet flere nye afsnit med vigtige pointer, og der er desuden tilføjet en sammenfatning af de vigtigste punkter i retningslinjen.

I løbet af 2017 er tilkommet en revision af retningslinjen for håndtering af pulmonale noduli og revision af TNM-klassifikationen til 8. udgave.

Processen i revisionerne har været den, at jeg har forespurgt det tidligere forfatterkollegie, om de fandt behov for revision af det afsnit, som de havde været involveret i. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference.

Efter modtagelse af revisionsforslag blev disse redigeret ind i den bestående tekst af undertegnede og referencelisten opdateret, hvorefter det samlede resultat blev sendt retur til forfatterkollegiet og siden til høring i en bredere kreds af lungecancer udredende lungemedicinere i Danmark. Input fra denne høringsrunde blev herefter indarbejdet i teksten ved undertegnede, hvorefter det samlede dokument var gennem en opsamlingshøringsrunde.

Nedenfor er oplistet forfatterkollegiet bag den aktuelle revisionsversion. Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været meget forskellig mht metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision, som undertegnede så efter bedste evne har indskrevet med efterfølgende accept fra pågældende bidragsyder.

Århus, 2018

Torben Riis Rasmussen

Formand for DLCCG og for Dansk Diagnostisk Lunge Cancer Gruppe

Forfattere

- | | |
|--|---|
| • Finn Rasmussen, overlæge | Radiologisk afd., Aarhus Universitetshospital NBG |
| • Henrik Torp Madsen, overlæge | Radiologisk afd., Aarhus Universitetshospital NBG |
| • Louise Mahncke, udd.-læge | Institut for Almen Medicin, Aarhus Universitet |
| • Peter Vedsted, professor | Institut for Almen Medicin, Aarhus Universitet |
| • Jann Mortensen, overlæge, professor, | Diagnostisk Center, Rigshospitalet |
| • Malene Fischer, overlæge | Diagnostisk Center, Rigshospitalet |
| • Karin Hjorthaug, overlæge | PET-centret, Aarhus Universitetshospital NBG |
| • Valentina Minddal, overlæge | Lungemedicinsk afd., Gentofte Sygehus |
| • Paul Clementsen, overlæge | CAMES, Rigshospitalet & Lungemed. afd., Roskilde Sgh. |
| • Henrik Kirstein Jensen, overlæge | Lungemedicinsk afd., Aalborg Sygehus |
| • Jesper Ravn, overlæge | Thoraxkirurgisk afd., Rigshospitalet |
| • Erik Jakobsen, overlæge | Thoraxkirurgisk afd., Odense Universitetshospital |
| • Karen Ege Olsen, overlæge | Patologisk Institut, Odense Universitetshospital |
| • Niels-Chr. Hansen, speciallæge | Lungemedicinsk afd., Odense Universitetshospital |
| • Niels Lyhne Christensen, udd.-læge | Lungemedicinsk afd., Aarhus Universitetshospital NBG |
| • Torben Riis Rasmussen, overlæge | Lungemedicinsk afd., Aarhus Universitetshospital NBG |

Ingen af forfatterne har interessekonflikter ift denne retningslinje.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

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

Listen over monitorerede indikatorer for kvalitet i udredning og behandling er anført i tabelform på næste side.

Plan for audit og feedback

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

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

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

Oversigt over monitorerede indikatorer vedr. lungekræft, deres standarder og resultater fra de seneste år.

Indikator	Standard		Indikatoropfyldelse											
	Mindst	Komplethed	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005
Indikator Ia: Andel af patienter, som overlever 1 år fra diagnosedato	42 %	100		47,2	46,1	43,6	43,7	41,7	38,7	36,9	36,6	36,4	36,6	36,7
Indikator Ib: Andel af patienter, som overlever 2 år fra diagnosedato	25 %	100			29,8	29	27,2	25,9	23,4	22,2	21,2	21	20,3	20,3
Indikator Ic: Andel af patienter, som overlever 5 år fra diagnosedato	12 %	100						14,5	12,7	11,9	11	11,1	10,1	9,9
Indikator IIa1: Andel af patienter, som overlever 30 dage fra først registrerede operation (resektion)	97 %	100	99	97,9	98,1	98,7	98,6	99	98	97,5	97,7	96,5	96,5	96,9
Indikator IIa2: Andel af patienter, som overlever 90 dage fra først registrerede operation (resektion)	95 %	100	97,8	96,3	96,8	96,7	96,9	96,8	95,1	94,7	94,6	93,8	-	-
Indikator IIb: Andel af patienter, som overlever 1 år fra først registrerede operation (resektion)	85 %	100		88,2	89,7	89,5	88,6	86,3	84,4	82,9	79,3	79,38	78,9	79,5
Indikator IIc: Andel af patienter, som overlever 2 år fra først registrerede operation (resektion)	75 %	100			78,9	81,4	74	74,2	72,5	70,3	63,4	65,3	64,5	63,7
Indikator IId: Andel af patienter, som overlever 5 år fra først registrerede operation (resektion)	40 %	100						56,2	51,9	50,3	42,7	43,3	44,3	43,2
Indikator IIIa: Andel patienter, opereret senest 42 dage efter påbegyndelse af det diagnostiske forløb	85 %	98	52,0	56,5	53,8	60,4	55,6	58,8	55,9	48,9	54	40,9	40,5	39,0
Indikator IIIb: Andel patienter, onkologisk behandling 42 dage efter påbegyndelse af det diagnostiske forløb	85 %	99	77,1	78,7	76,4	75	77,1	75,6	73	69,9	69,5	58,1	47,9	49,6
Indikator IIIc: Andel patienter, kemoterapi senest 42 dage efter påbegyndelse af det diagnostiske forløb	85 %	99	83,3	83,6	82,2	78,8	80,7	78,2	74,2	71,5	72,6	60,5	51,8	51,4
Indikator IIId: Andel patienter, stråleterapi senest 42 dage efter påbegyndelse af det diagnostiske forløb	85 %	100	65,7	68,4	64,4	66,8	69,4	70,5	70,5	66	62,3	52,6	41,6	47,2
Indikator IV: Andel patienter med overensstemmelse mellem cTNM og pTNM	90 %	99	91,7	90,5	92,9	90,8	92,7	91,1	89,1	86,5	83,8	86,6	92,5	97,7
Indikator V: Andel patienter med ikke småcellet lungecancer, hvor der er foretaget resektion	20 %	100	23,2	23,5	23	21,4	22,1	22,0	20,8	20,2	19,5	19,1	19,9	22,1
Indikator VIa: Andel af alle patienter, hvor der er foretaget kurativ behandling	30 %	100	32,7	34,3	34,4	31,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Indikator VIb: Andel af patienter med NSCLC, hvor der er foretaget kurativ intenderet behandling	40 %	100	36,4	38,9	38,2	35,4	-	-	-	-	-	-	-	-

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

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

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

Tabel 1 Sammenhæng mellem publikationstype, evidensniveau og anbefalingens styrke*		
Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt over RCT Randomiseret, kontrolleret studie	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

*Modificeret efter *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations* (se bilag)

Fra: *Litteraturgennemgang og evidensvurdering*, en vejledning fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, som kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer .

Herudover er også brugt det gradueringsystem, som *American College of Chest Physicians* har anvendt i deres *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*, som fremgår af den følgende tabel, som i sin graduering medtager en vurdering af "Benefits vs. Risk and Burdens".

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Fra: Lewis SL, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. *Methodology for Development of Guidelines for Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2013; 143(5)(Suppl):41S–50S