

# LUNGEKANCER

## *VISITATION, DIAGNOSE & STADIEINDDELING*

### Indholdsfortegnelse

<b>Visitering &amp; Diagnostik i Primærsektoren .....</b>	3
<b>Hvilke symptomer bør give mistanke om lungekræft? .....</b>	3
Lungerelaterede symptomer: .....	4
Almensymptomer .....	5
Symptomer på udbredt sygdom: .....	5
<b>Henvisning til Lungekræftpakke .....</b>	6
<b>Det tilfældigt fundne suspekte infiltrat .....</b>	6
<b>Henvisning til udredning for lungecancer .....</b>	6
<b>Diagnostik i Sekundærsektoren .....</b>	7
<b>Billeddiagnostisk undersøgelse for lungekræft .....</b>	7
Konventionelt røntgen af thorax .....	7
CT-skanning af thorax og øvre abdomen.....	7
MR-skanning .....	7
Positron-emmission tomografi (PET) og PET/CT .....	7
<b>Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft .....</b>	10
TNM-staging.....	10
Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater.....	11
<b>Screening for lungekræft .....</b>	14
<b>Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser .....</b>	15
T- og N-status .....	15
M-status .....	15
<b>Bioptiske procedurer – Sensitivitet og specificitet ved diagnostik af lungekræft .....</b>	16
Pato-anatomiske prøver for diagnose og staging .....	16
Transtorakal nåleaspirationsbioptering (TTNAB) .....	17
Konventionel Bronkoskopi .....	17
Elektromagnetisk Navigations Bronkoskopi (ENB) .....	18
Hvornår invasiv mediastinal udredning?.....	18

Endoskopisk ultralydvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA / EBUS-TBNA) .....	19
Figur 1: Mediastinale og hilære lymfeknuders tilgængelighed ved EBUS og EUS.....	20
Mediastinoskopi .....	20
Pleuravæske .....	20
Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi" .....	21
Video-assisteret thorakoskopi (VATS) .....	21
Ekspektorat-undersøgelse .....	22
<b>Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie</b> .....	22
<b>Stadieinddeling af lungekræft</b> .....	23
<b>Tumorklassifikation - TNM</b> .....	23
Tabel 2: T-, N- og M-stadie klassifikation iht 2009-klassifikationen (7. udg.) .....	24
Tabel 3: Stadiegruppering.....	25
Figur 2a: Mediastinale lymfeknudestationer.....	26
Figur 2b: Mediastinale lymfeknudestationer .....	27
Figur 2c: Mediastinale lymfeknudestationer.....	28
<b>Planlægning af forløbet af TNM-klassifikation.</b> .....	29
<b>Hvilke patienter tåler kirurgisk behandling med kurativt sigte?</b> .....	32
Præoperativ undersøgelse af lungefunktion .....	32
Skema 1: Evaluering af lungefunktion for operabilitet.....	33
Figur 3: Lungesegmenter – øverst laterale sider, nederst mediale sider. ....	34
Præoperativ undersøgelse af hjertefunktionen .....	35
<b>Hvad betyder sygdomsstadiet for prognosen?</b> .....	36
Tabel 4: Multinational 5-års overlevelse.....	36
Tabel 5: 5-års overlevelse for danske patienter med lungekræft .....	36
Figur 4a: Overlevelse iht. cTNM-stadier for danske lungecancerpatienter i DLCR .....	37
Figur 4b: Overlevelse iht. pTNM-stadier for danske lungecancerpatienter i DLCR .....	37
<b>Referencer</b> .....	38

## Visitering & Diagnostik i Primæresekturen

Nytilkomne luftvejssymptomer eller en ændring af kroniske luftvejs-symptomer af over 4 ugers varighed bør hos midaldrende personer og lidt yngre kvinder og specielt hos rygere give misstanke om lungekræft. Det er dog ofte mere det totale symptombillede, der er afgørende for sandsynligheden for bagvedliggende lungecancer.<sup>(1)</sup> 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 lungkræft.<sup>(2)</sup> En anden 1/3 havde symptomer, der gav mistanke om uspecifik alvorlig sygdom, mens den sidste 1/3 havde helt uspecifikke symptomer. Endvidere har et dansk studie vist, at i den primære udredning for lungekræft, er det kun 25% af patienterne fra almen praksis, som primært udredes via lungekræftpakke, da de initialt præsenterer sig med andre symptomer og tegn.<sup>(3)</sup> 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. Foreløbige opgørelser over hvilke kræftformer, man finder i kræftpakken for alvorlige uspecifikke symptomer, viser da også, at lungekræft af én af de hyppigste.

Skal det lykkes at diagnosticere lungekræft i tidlige stadier med bedre prognose bør det tilsiges at opnår tidlige diagnostik og ikke blot hurtigere diagnostik ved mistanke.

I den forbindelse skal det pointeres, at hvis den primære kliniske mistanke er lungecancer, 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.<sup>(4)</sup> Muligheden af et falsk negativt thoraxrøntgen skal altid overvejes ved fortsatte eller uforklarede symptomer, da flere undersøgelser har dokumenteret at op til 23% af patienter, som siden fik diagnostiseret lungecancer, initialt havde et "normalt" rtg. thorax.<sup>(5) (6)</sup> Et "negativt" rtg thorax kan således ikke bruges til at udelukke lungecancer. Ved en række andre kliniske indikationer og diagnostiske overvejelser som f.eks mistanke om infektion kan rtg thorax være nyttig.

Hvis lungecancer skal be- eller afkræftes, anbefales kontrast forstærket CT af thorax & øvre abdomen som den primære undersøgelse – eller alternativt lavdosis CT-thorax, som så må følges op af en regelret kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen, hvis der på lavdosis-CT er mistanke om lungecancer.

### **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, brystsmerter, hæshed og almensymptomer i form af træthed, manglende appetit og vægttab<sup>(1)</sup>.

Som komplikation til lungekræft ses også pneumoni, effusion i pleura, Stokes krave, neuro-pathi, knoglesmerter og trommestikfingre, 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 prædictive 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.

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 prædictive værdier (PPV) for kræft-symptomer<sup>(7)</sup>. 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.

Disse PPV skemaer kan i øvrigt ses på:

<http://cap.au.dk/videnudveksling/vaerktoejskassen/ppv-skemaer/>

## Lungerelaterede symptomer:

**Hoste** (PPV hos rygere: 0,86%, hos ikke-rygere: 0,40%, men optræder hos ca. 65% af patienter diagnostiseret med lungekræft<sup>(1)</sup>)

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.

**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.

### **Thoraxsmerter** (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<sup>(8) (9)</sup>.

## **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 diagnostiseret 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%)

## **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.

Udredning med CT af thorax & øvre abdomen kan ske i lungekræftpakkeforløb på lokal lunge-medicinsk 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 har en sensitivitet tæt for 100% for påvisning af lungetumorer.

## ***Det tilfældigt fundne suspekte infiltrat***

Hvis dette er nyttilkommel (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 effektuering 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<sup>(10)</sup>.

# Diagnostik i Sekundærsektoren

## Billeddiagnostisk undersøgelse for lungekræft

### Konventionelt røntgen af thorax

**Konventionel røntgenundersøgelse af thorax** (KRT) kan oftest visualisere større lunge-tumorer, men ved mindre tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt<sup>(4)</sup> 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 diagnostiseret lungecancer, initialet havde et ”normalt” rtg thorax<sup>(5)(6)(11)(12)</sup>

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 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 at vurdere binyrer og lever for mulige metastaser.

Ved positivt CT fund kan HRCT-morfologi yderligere hjælpe i karakterisering, da visse morfologiske typer med over 90% sandsynlighed er maligne<sup>(13)(14)(15)</sup>.

### MR-skanning

MR-skanning anvendes aktuelt ikke rutinemæssigt ved udredning af lungecancer, da den diagnostiske sikkerhed ved mindre tumorer i lungeparenkymet er ikke på niveau med CT<sup>(16)</sup>. Men ved detaljeret diagnostik af indvækst i plexus brachialis kan MR være indiceret<sup>(17)</sup>.

### Positron-emmission tomografi (PET) og PET/CT

Hovedformålet med F<sup>18</sup>-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 billeddiagnostik<sup>(18)</sup>. PET-skannere bygges som kombination af PET- og CT-skannere. 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 opløsningssevne er ca. 5 mm, men i klinisk praksis er detektionsgrænsen for lungecancer ca. 10 mm<sup>(19)(20)</sup>.

### 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 PET kan ikke sikert skelne mellem cancer og f.eks. en godartet betændelsesreaktion. PET fandtes således i denne situation i et dansk studie at have en meget høj sensitivitet, nær 100%, for vurdering af primær tumor; men kun 50% specifikitet<sup>(21)</sup>.

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 biopsitragning. Aktuelt anbefales FDG-PET/CT ved infiltrater med diameter over 8 mm, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne (prætest sandsynlighed 5-65%)<sup>(22)</sup>. Ved 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. Ved et "negativt" svar foreslås evt. CT opfølgning - da PET kan være falsk negativt ved langsomt prolifererende tumorer og specielle typer såsom højt differentierede adenocarcinomer og højt differentierede neuroendocrine tumorer (med lavt Ki-67 index), såsom typiske/atypiske carcinoid tumorer. I sådanne tilfælde er PET/CT-skanning med en somatostatin receptor analog (f.eks. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT) oftest er positiv og derfor værdifuld. Omvendt er et PET-positivt infiltrat ikke nødvendigvis malignt, men kan f.eks. repræsentere benign inflammation.

### **PET/CT som sekundær undersøgelse til stadievurdering**

Hvad angår vurdering af selve lungetumorens udbredning (**T-klassifikation**) giver PET/CT og diagnostisk CT omtrent ligeværdige informationer om T-stadiet.<sup>(23) (24) (25)</sup>, hvilket er bekræftet i et nyligt dansk studie<sup>(26)</sup>.

Hvad angår vurdering af spredning til de regionale lymfeknuder i mediastinum (**N-klassifikation**), foreligger der solid evidens for at PET/CT er mere nøjagtig end diagnostisk CT alene.<sup>(27)</sup> Dog tyder nyere studier på, herunder et nyt dansk arbejde, at de to modaliteter formentlig er mere ligeværdige end man tidligere har antaget.<sup>(28)</sup>

I klinisk praksis komplimenterer de to undersøgelsesmodaliteter hinanden<sup>(29)</sup>.

Invasiv diagnostisk udredning af mediastinum kan eventuelt undlades ved perifer stadiet I NSCLC, hvis *såvel CT som PET* er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder<sup>(30)</sup>. Men det skal bemærkes, at også i denne situation kan der være falsk negative resultater<sup>(31) (27)</sup>. Invasive procedurer bør også i denne situation fortsat foretages i tilfælde af lav FDG optagelse i primær tumor<sup>(30)</sup>.

PET-positive mediastinale foci og/eller patologisk forstørrede/kontrastoplade lymfeknuder bør cytohistologisk konfirmeres og ikke tages til indtægt for mediastinal spredning alene baseret på billeddiagnostikken<sup>(30)</sup>.

Hvad angår vurdering af fjernmetastaser (**M-klassifikation**) kan PET afsløre spredning til andre organer både i og udenfor brystkassen. Dog kan PET ikke anvendes til at udelukke cerebral metastasering og generelt. Så også her er biopsitragning/supplerende billeddiagnostik som hovedregel nødvendig for at sikre mod falsk positive fund<sup>(30)</sup>.

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).

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<sup>(31) (32) (27)</sup>. 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 reelt ikke er operable<sup>(32)</sup>.

**PET/CT ved mistanke om recidiv og behandlingskontrol**

En PET/CT skanning udført før behandling vil også være en god basis for en senere behandlingsevaluering, da PET/CT sandsynligvis er værdifuld, når patienter med lungecancer skal revurderes efter operation eller stråle- og kemoterapi<sup>(19) (33) (34)</sup>.

PET/CT er her især anvendelig til diagnosticering af recidiv i de tilfælde, hvor der på grund af behandlingen må forventes strukturelle/anatomiske forandringer, der kan være vanskelige at skelne fra aktivt cancervæv, f.eks. efter strålebehandling og kemoterapi<sup>(33) (34) (35) (36)</sup>.

## ***Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft***

### **TNM-staging**

For TNM-staging er CT p.t. standarden, og beskrivelsen af CT-skanningen skal have en sådan karakter, at det CT-mæssige T-, N- og M-stadie let kan bestemmes.

Rutinemæssigt skannes thorax og øvre abdomen. Der anvendes altid i.v. kontrast, dels for optimal vurdering af mediastinum, dels mhp. metastasedektering 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.

**T-stadie:** Stadierne T1 og T2 volder oftest ingen problemer. Både CT- og MR-mæssigt kan det derimod være vanskeligt at skelne T2 og T3 samt T3 og T4 tumorer. 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<sup>(23)</sup>. Tumors FDG-metabolisme er endvidere en selvstændig prognostisk faktor uafhængig af TNM stadium<sup>(33) (37)</sup>.

**N-stadie:** På en CT-skanning kan ikke blot mediastinale lymfeknuder, men også supraklavikulære og eventuelle skalener-lymfeknuder samt retrokrurale og retroperitoneale lymfeknuder visualiseres. Ved CT-skanning kan man ikke skelne reaktivt forstørrede lymfeknuder fra metastatiske lymfeknuder<sup>(38) (39)</sup>, og sensitivitet og specifitet 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<sup>(40) (41)</sup>.

FDG-PET/CT har en meget høj sensitivitet for påvisning af patologiske lymfeknuder<sup>(42) (43) (44)</sup>, men kan, hvis ikke der anvendes PET/CT med CT i diagnostisk kvalitet med i.v. kontrast, være upræcis mht. angivelse af lokalisering<sup>(23) (27) (45)</sup>. FDG-PET/CT er for kroppen som helhed væsentligt bedre end CT for lymfeknudevurdering<sup>(31)</sup>.

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:** 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 kan det CT-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralydkontrast eller finnålsbiopsi, anbefales. PET/CT kan heller ikke med sikkerhed aklare eventuel malignitetsmistanke for små (mindre end 1 cm) leverlæsioner.

**Binyreforstørrelse:** Ved skanning af abdomen påvises hos op til fem procent af normalbefolkningen en forstørret binyre<sup>(46)</sup>. Denne andel må forventes højere hos en population, der inkluderer lungekræftpatienter, grundet metastaser til binyrerne. En staging-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-kontrast forstærket 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<sup>(46) (47) (48)</sup> ("triple-CT"), med PET/CT<sup>(27)</sup> eller med MR-skanning<sup>(49) (50)</sup>, hvorved det med stor nøjagtighed kan afgøres om forstørrelsen skyldes et adenom. Såfremt CT-, MR- eller PET-undersøgelsen<sup>(51)</sup> ikke kan verificere, at det drejer sig om et adenom, skal processen biopteres<sup>(52)</sup>. Optimal biopsi verifikation fås oftest ved transkutan UL-vejledt biopsi af højresidige og EUS guided biopsi af venstresidige binyreprocesser.

**Knoglemetastaser:** Ved gennemgang af en CT-skanning på relevant vindue kan selv mindre knoglemetastaser være synlige. Imidlertid udelukker en normal CT-skanning ikke knoglemetastaser. I tvivlsspørgsmål kan knogleskintigrafi/flurid-PET, FDG-PET/CT eller MR - med stigende specifitet 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.

**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. I denne sammenhæng opererer man med begrebet synkrone lungetumorer kontra metastaser, som har ganske forskellige prognostiske og behandlingsmæssige implikationer. To primære lungetumorer forekommer dog formentlig hos mindre end 1% ved primær lungekræft<sup>(53)</sup>.

Talrige studier tyder på, at FDG-PET/CT, som er en helkropsscanning, finder flere fjernmetastaser end andre billeddiagnostiske metoder ved lungekræft<sup>(54) (23) (55)</sup> – undtagen ved hjerne metastaser, hvor CT, og især MR, er bedre<sup>(44) (23) (55)</sup>. Imidlertid findes der også et antal falsk positive fund ved PET, og indtil videre skal et PET-positivt fund cytologisk eller histologisk verificeres. Den optimale billeddiagnostiske undersøgelse for staging ved lungekræft er PET/CT<sup>(23) (55) (27)</sup>

## Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater.

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

Lunge infiltrater ≤ 3 cm betegnes oftest som en lungenodulus. Disse klassificeres som **solide eller sub-solide**, som igen kan inddeltes i matglasfortætninger (*groundglass nodules*) eller semisolide fortætninger (*part-solid nodules*)<sup>(56)</sup>.

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 stadie 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<sup>(11) (12) (57) (58) (59) (60)</sup>.

Men de ganske små infiltrater er dels vanskeligt tilgængelige for invasiv diagnostik, og dels kan invasive undersøgelser ikke forsvarer 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 baseret på 3<sup>rd</sup> edition guidelines fra ACCP, *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* fra maj 2013 (22).

Beslutningen af frekvens og interval mellem follow-up afhænger af kliniske risikofaktorer, nodulus størrelse, forskellige væksthastigheder og usikkerhed ved måling af diameter og volumen, specielt noduli mindre end 5 mm (61) (62) (63) (64).

En tumorvolumenfordobling vil i en spherisk nodulus kun resultere i en 26% forøgelse af diameter. Dette medfører stor usikkerhed ved spørgsmål om vækst af specielt små noduli. Den rekommenderede cut-off værdi for skelnen mellem benign og malign læsion er oftest en tumorvolumenfordoblingstid på 400 dage (65) (66).

Men 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 (67) (68). Det er formentlig nødvendigt med en tidsgrænse for volumenfordoblingstid på 600 dage for at have en passende balance mellem incidensen af falsk negative og falsk positive vurderinger (69). Men PET kan på den anden side 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.

Som det fremgår af nedenstående tabel er det for solide lungenoduli vigtigt at skelne mellem risiko- og ikke-risiko-patienter. Risiko-patienter er bl.a. patienter over 40 år med mere end 20 pakkeår og patienter med anamnese for tidligere cancer.

For såvel risiko- som ikke-risiko-patienter inddeltes **solide noduli** i 3 størrelsесgrupper:

≤ 4 mm, > 4 mm, men ≤ 6mm og > 6 mm, men ≤ 8 mm.

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.

**Tabel 1a: Algoritme for kontrol af solide pulmonale noduli**

Nodulus størrelse	Lav-risiko patient (f.eks. aldrig-ryger)	Risiko patient (f.eks. ryger > 40 år) <sup>§</sup>
≤ 4 mm	Kontrol ikke indiceret	CT-kontrol ved 12 mdr. og hvis uændret da afsluttes
> 4 → 6 mm	CT-kontrol ved 12 mdr., og hvis uændret da afsluttes.	CT-kontrol ved 6-12 mdr., og hvis uændret igen ved 18-24 mdr.
> 6 → < 8 mm	CT-kontrol ved 6-12 mdr., og hvis uændret da igen ved 18-24 mdr.	CT-kontrol ved 3-6 mdr., og hvis uændret da igen ved 9-12 og 24 mdr.
≥ 8 mm	CT-kontrol ved 3, 9 og 24 mdr. (ved uændret størrelse) <b>Eller regelret udredning</b> med kontrastforstærket CT, PET/CT og biopsi.	Kontrol og/eller udredning som for lav-risiko-patient.

<sup>§</sup> Andre risikoindikatorer kan bl.a. være tidligere malign sygdom og miljøekspositioner (som f.eks. asbest).

## **Sub-solide pulmonale noduli verificeret ved CT.**

Sub-solide noduli kan inddeltes i **matglasfortætninger** (groundglass nodules) eller **semisolide fortætninger** (part-solid nodules)<sup>(70)</sup>.

Håndteringen af disse adskiller sig fra solide nodule. Begge typer kan repræsentere såvel maligne som en lang række præmaligne eller benigne tilstænde. En række benigne sub-solide forandringer vil med eller uden behandling hurtigt regrediere, hvorfor en aventurende politik i første omgang kan være hensigtsmæssig, dvs med kontrol CT efter 3 måneder<sup>(70)</sup>.

Man bør i den forbindelse være opmærksom på at en temporær størrelsesregression kan ses i forbindelse med fibrose og atelektaseudvikling i relation til tumor<sup>(71)</sup>.

Håndteringen af sub-solide pulmonale noduli bør følge Fleischner Society's rekommendationer fra 2013<sup>(70)</sup>, som er integreret i ACCP guidelines fra 2013<sup>(22)</sup>.

Risikoen for malignitet af matglasfortætninger over 10 mm i diameter er rapporteret at være mellem 10 og 50%<sup>(72)(73)</sup>.

Adenocarcinoma in situ og invasive adenocarcinom er ofte tilstede i semisolide noduli med en solid komponent på over 50% og udvikling af en solid komponent i en matglasfortætning er svært malignitetssuspekt<sup>(74)(75)</sup>.

**Tabel 1b: Kontrol af solitære sub-solide noduli**

Type	Håndtering	Kommentarer
<b>Matglas</b> fortætning ≤5 mm	Ingen follow-up	1 mm rekonstruktioner
<b>Matglas</b> fortætning >5 mm	Kontrol efter 3 mdr, herefter årlig kontrol i mindst 3 år	PET rekommenderes ikke
<b>Semi-solid</b>	Kontrol efter 3 mdr. Hvis solid komponent < 5 mm, da årlig CT-kontrol i mindst 3 år. Hvis solid komponent ≥ 5 mm biopsi eller kirugi.	PET kan overvejes ved semi-solid noduli > 10 mm.

**Tabel 1c: Kontrol af multiple sub-solide noduli**

Type	Håndtering	Kommentarer
<b>Matglas</b> fortætninger ≤ 5 mm	CT-follow-up efter 2 og 4 år	Overvej alternativ årsag til multiple små matglasfortætninger
<b>Matglas</b> fortætninger > 5 mm	Kontrol efter 3 mdr, herefter årlig kontrol i mindst 3 år	PET rekommenderes ikke
Dominerende nodulus med <b>semi-solid eller solid komponent</b>	Kontrol efter 3 mdr – hvis uændret eller voksende, da biopsi eller kirugi, især hvis solid komponent > 5 mm.	Overvej lungebesparende kirurgi hos patienter med dominant nodulus, der er suspekt for lungecancer.

## ***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<sup>(76) (77) (71)</sup>. I screeningsstudierne har det været muligt at påvise et relativt stort antal lungecancere i stadium I med en forventet god overlevelse<sup>(76)</sup>, men der har manglet bevis for at dette også reducerer dødeligheden af sygdommen<sup>(71) (78) (79)</sup>.

Der er derfor gennemført randomiserede undersøgelser i USA<sup>(80)</sup> og Europa, heriblandt Danmark<sup>(81)</sup>, med henblik på at afklare, om screening med CT scanning af rygere og tidlige 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<sup>(82)</sup>. Resultaterne fra flere europæiske studier forventes polet (EUCT trial) om nogle år, når 170.000 person-år er akkumuleret. Derpå forventes europæiske data på om niveauet for mortalitetssreduktion 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<sup>(68)</sup>.

***Se i øvrigt separat afsnit om Screening for Lungekræft.***

## Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser

### T- og N-status

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 stadiemæssig afklaring. Det sidste specielt hvis man gør sig differentialdiagnostiske overvejelser i retning af lymfom.

Ved **perifert infiltrat** uden EBUS/EUS-verificeret mistanke om lymfeknudemetastaser til mediastinum indgår transtorakal finnålsaspirationsbiopsi (TTNAB) i den primære diagnostik. Der kan ved EBUS og EUS være problemer med biopsitagning fra enkelte mediastinelle lymfeknuder, såsom station 6, hvor man kan overveje billedevejledt biopsitagning eller kirurgi. 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<sup>(28)</sup>.

Dog kan man, hvis der er tale om perifert beliggende (yderste 1/3 af lungefeltet) stadie I NSCLC, og en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, overveje 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<sup>(30)</sup>.

### 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 billedevejledt 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 udrednings-programmet mhp. operation for den primære tumor. Hvis diagnosen af 2 synkrone primære lungecancere kan bekræftes, klassificeres og behandles begge primærtumorer hver for sig efter de vedtagne retningslinier.

## ***Bioptiske procedurer – Sensitivitet og specifitet ved diagnostik af lungekræft***

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 og foretage stadiebestemmelse ("staging").

### **Pato-anatomiske prøver for diagnose og staging**

#### **Cytologisk prøvemateriale:**

Bronkialt børstemateriale ved konventionel bronkoskopi

Bronkial skyllevæske eller Bronkoalveolær lavage (BAL)

Finnålsaspirationsbiopsi (FNAB eller FNA):

- Transtorakalnåleaspirationsbiopsi (TTNAB)

- EBUS-vejledt Transbronkialnåleaspirationsbiopsi (EBUS-TBNA)

- Endoskopisk ultralydsvejledt-NAB (EUS-FNA)

Pleuravæske

Ekspektorat – i selekterede tilfælde

#### **Histologisk prøvemateriale:**

Bronkial mucosabiopsi eller transbronchial parenkymbiopsi

Mediastinoskopisk biopsi

Transtorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter  $\geq 1$  mm)

EUS med en Quick-Core nål (19 Gauge)

Thorakoskopisk biopsi

Ved mikroskopisk undersøgelse af tumorceller eller -væv kan man anvende immunhistokemi til typificering af tumor. Der er gode markører for småcellet og neuroendokrint carcinom.

Ligeledes kan immunhistokemi i mange tilfælde afgøre den specifikke tumortype for lavt-differentierede non-småcellet carcinom. Ved metastaseproblematik kan man ofte præcisere primærtumors lokalisation ved at anvende immunhistokemi. Fremdeles er det vigtigt med så detaljerede kliniske oplysninger som muligt, og ikke mindst angivelse af eventuelle tidlige maligne tumorers oprindelse. Herved kan den immunhistokemiske analyse nemlig meget bedre målrettes. Oftest drager man ved anvendelse af et panel af reaktioner nytte af et mørster med en vis sandsynlighed for en specifik diagnose.

#### ***Se i øvrigt separat og detaljeret afsnit om patologi ved lungecancer.***

Nedenfor kommenteres følgende procedurer med hvilke man kan skaffe materiale til cyto- eller histologiske undersøgelser: Ekspektoratundersøgelse, pleuracentese, bronkoskopi, transtorakal nåle-aspiration, mediastinoskopi, bronkoskopisk transbronkial 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 Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi's "Retningslinjer for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer.", som er opdelt i "Histologisk undersøgelse af biopsier." (83) og "Cytologiske undersøgelser." (84). Anbefalingerne kan findes på selskabets hjemmeside - [www.danskpatologi.dk](http://www.danskpatologi.dk).

### **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%<sup>(85)</sup>. 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%<sup>(86)</sup>. Gentagne biopsier øger den diagnostiske sikkerhed<sup>(87)(88)</sup>. 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 primærstæde i lungen eller er en metastase. Undersøgelse for EGFR-mutationer kan dog udmaerket laves på cytologisk materiale<sup>(89)</sup> – evt. taget fra et udstrygningspræparat.

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. Derfor bør der, såfremt de cytologiske undersøgelser er inkonklusive (atypiske celler/uspecifikt benignt resultat), eller det CT-mæssige billede mest tyder på benignitet, udføres transthorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter ≥ 1 mm). 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 kar-nære processer. Histologisk nålebiopsi øger risikoen for hæmoptyse<sup>(85)(90)</sup>, hvorimod der ikke er forskel i frekvensen af pneumothorax<sup>(91)</sup>. Pneumothorax er rapporteret hos 20% i flere nylige og større serier, med drænage behov i 1.6–17% af tilfældene<sup>(85)</sup>. Hæmoptyse ses efterfølgende hos 5-10%<sup>(85)(90)</sup>. For 20.000 patienter er mortaliteten opgjort til 0.05%<sup>(92)(93)</sup>.

### **Konventionel Bronkoskopi**

Bronkoskopi er obligatorisk ved centrale tumorer, hvor den diagnostiske sensitivitet er 67-97%<sup>(94)</sup>. Udføres bronkoskopi med transbronkial bioptering, børstebioptering og skylning er den diagnostiske sensitivitet selv ved perifere infiltrater op mod 69%<sup>(94)</sup>. For perifere tumorer under 2 cm findes en over alle prøvetagningsmodaliteter kumuleret diagnostisk sensitivitet på 33%<sup>(94)(95)</sup>.

Der er i de senere år udviklet diagnostiske fiberbronkoskopiske metoder til afsløring af tidlig cancer i bronkieslimhinden, hvor det hvide lys erstattes af laserlys. Reflektionen fra slimhinden kan måles ved hjælp af computerteknik og et fintførende kamera (autofluorscens bronkoskopi = LIFE bronkoskopi)<sup>(96)</sup>.

På trods af den relativt lave diagnostiske sikkerhed for perifere infiltrater ved konventionel bronkoskopi anbefales det, at alle patienter initialt bronkoskopieres for at udelukke en eventuel anden tumor mere centralt i bronkiesystemet<sup>(97)</sup>. Bronkoskopi bør også altid udføres før operation for at sikre, at tumor er teknisk resektable og for at planlægge omfanget af indgredet.

I langt de fleste tilfælde kan bronkoskopi foregå i lokalanaestesi, og patienten kan udskrives efter få timer. Ved bronkoskopi med perifer transbronkial bioptering ses pneumothorax i ca. 6% af tilfældene, og ca. halvdelen af disse kræver drænbehandling<sup>(98)</sup>. Er der gjort transbronkial bioptering skal patienten derfor kontrolleres for eventuel pneumothorax med rtg. af thorax før udskrivelse.

### **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 bronkogram, 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.

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.

I et klinisk kontrolleret studie er sensitiviteten overfor maligne læsioner fundet til 55% med ENB, 72% med EBUS (radial probe) og 90% med ENB+EBUS.<sup>(99)(100)</sup> Overfor dette står CT-vejledt TTNA med en sensitivitet på 90%.

### **Bronkialt børstemateriale**

Bronkialt 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 bronkieafsnit.

### **Bronkial skyllevæske og Bronkoalveolær lavage (BAL)**

Opnås ved at skylle bronkiesystemet med fysiologisk saltvand og genopsuge væsken, hvorefter den videre-procederes på patologi-afdelingen.

Metoden har præference ved perifere tumorer og perifert for bronkostenoser.

### **Hvornår invasiv mediastinal udredning?**

Invasiv undersøgelse (EBUS-TBNA og/eller EUS-FNA) er obligatorisk i alle tilfælde, hvor PET/CT- eller CT-skanning har vist:

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

En nylig 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<sup>(101)</sup>.

Før planlagt radikal operation for lungecancer skal der som minimum altid foretages invasiv diagnostik på mediastinale lymfeknuder i højre og venstre nedre paratracheale lymfeknude-

stationer (4R og 4L) og i den subkarinale lymfeknudestation (station 7). Det vil i dag i Danmark hyppigst være ved EUS-FNA og EBUS-TBNA.

Dog kan man, hvis der er tale om perifert beliggende (yderste 1/3 af lungefeltet) stadie I NSCLC, og en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, overveje at undlade invasiv undersøgelse af mediastinum

### **Endoskopisk ultralydvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA / EBUS-TBNA)**

EUS og EBUS<sup>(102)(103)</sup> har vist sig ganske nyttige til at skelne mellem T3 og T4 tumorer samt til at evaluere N-stadiet i mediastinale og hilære lymfeknudestationer. 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<sup>(104)(105)</sup>.

**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 2, 3P, 4L, 7, 8 og 9 samt venstre binyre og lymfeknuder lige under diafragma. Station 5 (i det aoartopulmonale vindue) kan undertiden nås. Det er ikke muligt at nå lymfeknuder foran trachea. I en metaanalyse er der fundet en sensitivitet på 83% for alle patienter og på 90% for patienter med CT-mæssige tegn på spredning til mediastinale lymfeknuder<sup>(106)</sup>. Hos lungecancer patienter med CT-negative mediastinale resultater fandt samme metaanalyse en sensitivitet på 58% for påvisning af metastatisk sygdom med EUS-FNA.

**EBUS** (EndoBronkial Ultralyd) foretages med et bronkoskop med et ultralydshoved. Herved er det muligt at visualisere lymfeknuder i mediastinum anterior og posterior og omkring de centrale bronkiegrene, på højre side til niveau omkring intermediær bronchus og på venstre side omkring hovedbronchus. Det er derfor muligt at bioptere lymfeknuder sv.t. lymfeknudestation 2, 3P, 4L, 4R, 7, 10, 11 og 12. 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<sup>(107)</sup>. Men publikationer fra andre centre tyder dog på at der formentlig skal påregnes en vis indlæringstid før resultater som de ovenstående nås<sup>(108)</sup>. Sensitiviteten for EBUS-TBNA stiger også med antallet af aspirationer fra hver lymfeknudestation indtil 3 aspirationer, som derfor må anbefales som standard<sup>(109)</sup>.

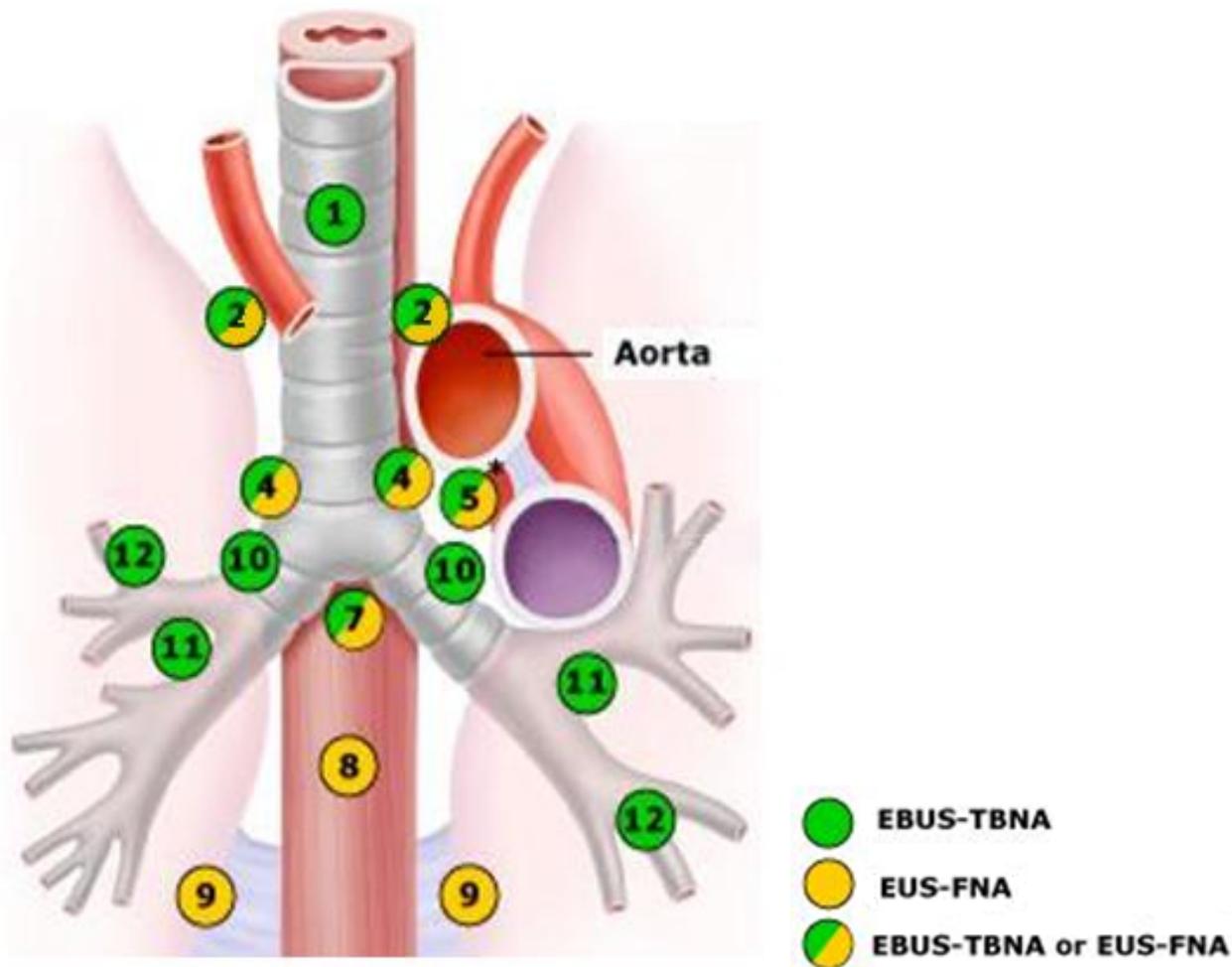
EBUS-TBNA er derfor uddover til diagnostik af patologiske forandringer i mediastinum også vel-eget til at evaluere N3 sygdom ved spredning til modsidige hilære lymfeknuder.

En kombination af EUS-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, hvorved der kan opnås nær 100% sensitivitet.

Metoderne giver også mulighed for en skånsom re-staging af cancere efter onkologisk behandling.

Både EUS-FNA og EBUS-TBNA kan udføres i lokal anæstesi og kan derfor udføres ambulant.

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

**Figur 1: Mediastinale og hilære lymfeknuders tilgængelighed ved EBUS og EUS.**

## Mediastinoskopi

Mediastinoskopi har mistet betydning for mediastinal udredning ved lungekræft efter udvikling af den minimal-invasive endoskopiske metode med EUS og EBUS. Men mediastinoskopien kan fortsat i særlige tilfælde være relevant i udredningen for lungecancer, specielt hvis man gør sig differentialdiagnostiske overvejelser om muligt lymfom.

Undersøgelsen udføres i generel anæstesi på thoraxkirurgisk eller otologisk afdeling. Risikoen for komplikationer er 0,6-3,7%, mens mortaliteten er 0-0,3%<sup>(110)</sup>. Undersøgelsen kan påvise metastasering i lymfeknudestationer 1, 2, 4 og 7. Sensitiviteten er 80-85%, specificiteten nær 100%<sup>(111)</sup>. Biopterede lymfeknudestationer skal angives efter Mountain-klassifikationen 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 synes tilgængelige for biptering med EBUS eller EUS.

## 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 lungeren 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<sup>(95)</sup>. Men påvises maligne celler i pleuraeffusionen er patienten inoperabel og har tilsvarende dårlig prognose.

Pleuracentesis kan ved en tilstrækkeligt stor pleuraeffusion foretages vejledt af røntgen af thorax og klinisk undersøgelse<sup>(112)</sup>, 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<sup>(113)</sup>. 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<sup>(114)</sup>.

Det udhente 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.

### **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. Man kan ved thoracoskopi i 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<sup>(115)</sup> (<sup>116</sup>). Undersøgelsen har herved også en tilsvarende høj Negativ Prædiktiv Værdi (NPV).

### **Video-assisteret thorakoskopi (VATS)**

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

- Biopsi af pleura, incl. pleura viserale, 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. Kun i 50-60% af tilfældene med pleuracarcinose findes tumorceller ved undersøgelse af pleura-væsken, hvorimod thorakoskopien her har en diagnostisk sensitivitet på 90%<sup>(117)</sup> (<sup>118</sup>).
- 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 glandlerne paraøsophagealt og i hilus.
- PET-CT påvist invasion af tumor i mediastinum, men negativ 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 indgrevet kan vise sig at være uigennemførligt thorakoskopisk eller fulgt af komplikationer, som kræver umiddelbar thorakotomi.

### **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<sup>(94)</sup>. 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.

### **Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie**

Lungekræft metastaserer ofte udenfor thorax, og det kan være indiceret at bioptere fra hud, halslymfeknuder, 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 %<sup>(119) (120) (121)</sup>. 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, evt. suppleret med ultralydskontrast, eller vha. CT eller MR. Mistænkte knoglemetastaser og hjerneometastaser afklares bedst med MR. Billeddiagnostisk identificerede metastasesuspekte 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 i en søgen efter 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, kraftigt bør overveje at få foretaget en MR-skanning af cerebrum for med sufficient sensitivitet at udelukke cerebrale metastaser<sup>(122) (123) (124)</sup>.

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<sup>(125)</sup>.

Ved småcellet lungecancer foretages i nogle tilfælde knoglemarvsbiopsi af hensyn til stadieinddelingen.

## Stadieinddeling af lungekræft

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 ofte, 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<sup>(126)</sup>.

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

Den postkirurgiske/patoanatomiske stadieinddeling - 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 overenstommelsesgraden har været en indikator i det Nationale Indikator Projekt (NIP). I de seneste 2 år (2011 og 2012) har oversenstemmelsen i Danmark som helhed været over 90%<sup>(127)</sup>. Tilsvarende den høje overensstemmelse med cTNM og pTNM er fraktionen af eksplorative thoracotomier faldet fra 13,6% i perioden 2000-2004 til nu kun 3%<sup>(127)</sup>. 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.

Den seneste revision af TNM-klassifikationen (7. udgave), som er implementeret fra og med 2009, og den associerede stadiegruppering er resultatet af en i 2007 afsluttet gennemgang af et stort antal cases fra flere lungecancer databaser fra flere lande i regi af International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)<sup>(128)</sup>.

Den reviderede og nugældende TNM-klassifikation er vist i nedenstående tabel 2. Stadiegrupperingen er vist i den efterfølgende tabel 3.

**Tabel 2: T-, N- og M-stadie klassifikation** iht 2009-klassifikationen (7. udgave)<sup>(128)</sup>**T (Primær-tumor)**

- Tx Primær-tumor kan ikke vurderes eller tumor påvist ved fund af maligne celler i ekspektorat eller bronkial skyllevæske, men kan ikke visualiseres ved billeddiagnostik eller bronkoskopi.
- 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 bronkus (dvs. ikke ind i hovedbronkus).
- T1a Tumor ≤ 2 cm i største diameter.
- T1b Tumor > 2 cm, men ≤ 3 cm i største diameter.
- T2 Tumor > 3 cm, men ≤ 7 cm, eller tumor med ethvert af følgende karakteristika (T2-tumor med disse karakteristika klassificeres som T2a hvis ≤ 5 cm)
  - Involverer hovedbronkus > 2 cm distalt for hovedcarina
  - Invaderer viscerale pleura
  - Associeret med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, som når til hilusregionen, men ikke involverer hele lungen.
- T2a Tumor > 3 cm, men ≤ 5 cm i største diameter.
- T2b Tumor > 5 cm, men ≤ 7 cm i største diameter
- T3 Tumor > 7 cm eller en tumor som direkte invaderer en af følgende strukturer:
  - thoraxvæggen (inklusiv sulcus superior tumor), diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, parietale pericardium; eller en tumor i hovedbronkus < 2cm distalt for hovedcarina, men uden involvering af carina;
  - eller associeret atelektase eller obstruktiv pneumonitis af hele lungen;
  - eller én eller flere separate tumores i samme lungelap.
- T4 Tumor af enhver størrelse som vokser ind i en af følgende strukturer:
  - 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.
- N0 Ingen regionale lymfeknude-metastaser.
- N1 Metastase i ipsilaterale peribronkiale 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 supraklaviculære lymfeknuder.

**M (Metastaser)**

Mx Metastaser kan ikke vurderes.

M0 Ingen metastaser.

M1 Metastase(r)

M1a Én eller flere separate tumores i en kontralateral lungelap;  
tumor med pleurale knuder eller malign pleural (eller perikardiel) effusion.

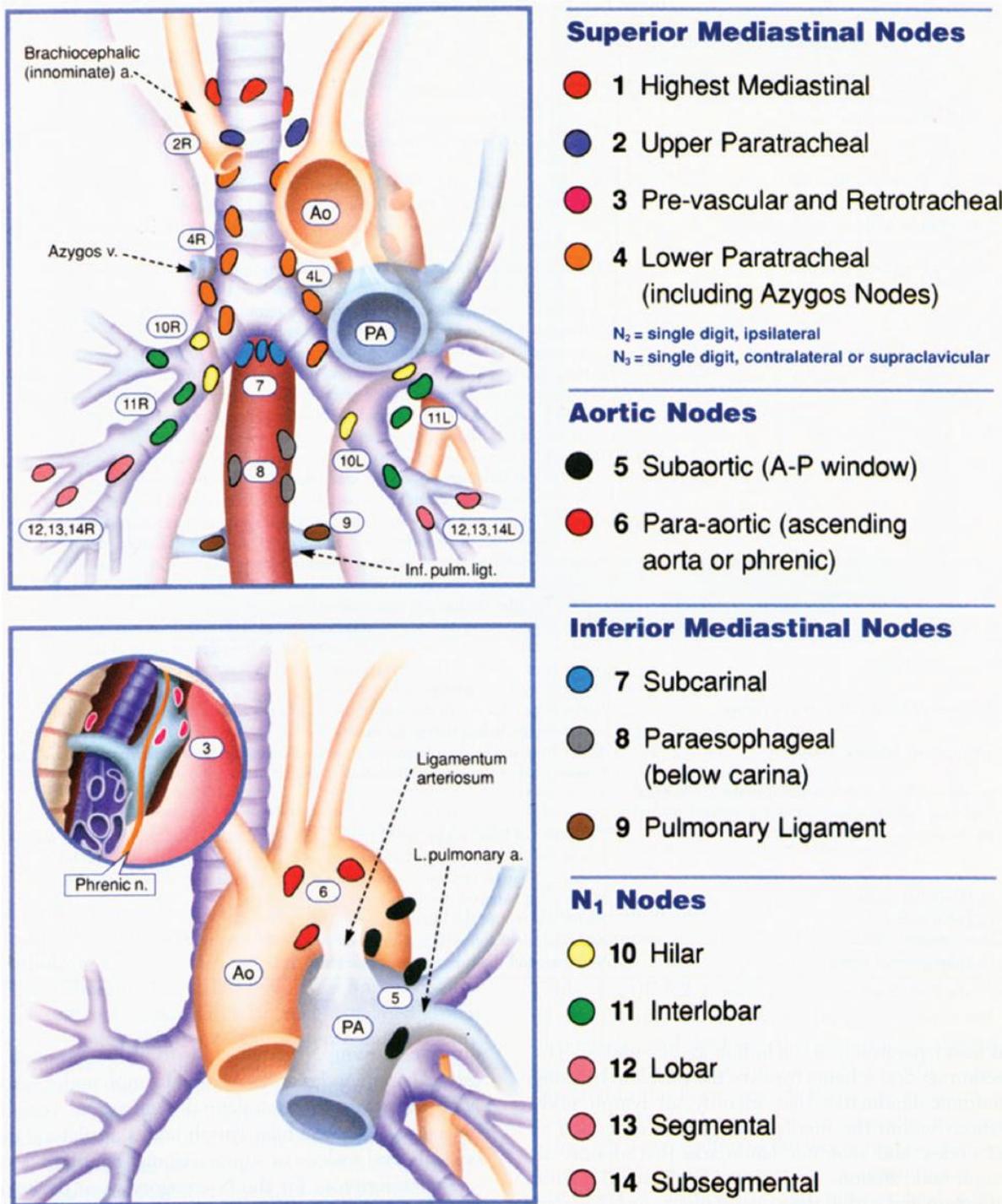
M1b Fjern-metastase(r) – herunder i fjernereliggende lymfeknuder end nævnt under N3

**Tabel 3: Stadiegruppering**

i henhold til 2009-klassifikationen (7. udgave)<sup>(128)</sup>

<b>T/M</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>T1a</b>	IA	IIA	IIIA	IIIB
<b>T1b</b>	IA	IIA	IIIA	IIIB
<b>T2a</b>	IB	IIA	IIIA	IIIB
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
<b>M1a</b>	IV	IV	IV	IV
<b>M1a</b>	IV	IV	IV	IV
<b>M1b</b>	IV	IV	IV	IV

*De med grønt markerede stadier er de operable stadier.*

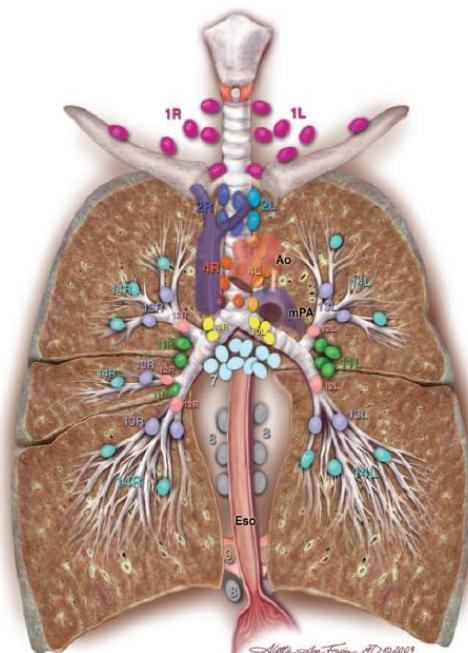
**Figur 2a: Mediastinale lymfeknudestationer** (Illustrationer fra Rusch et al. <sup>(129)</sup>)

- 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



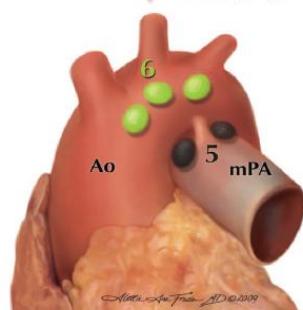
### Supraclavicular zone

- 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

### SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

#### Upper zone

- 2R Upper Paratracheal (right)
- 2L Upper Paratracheal (left)
- 3a Prevascular
- 3p Retrotracheal
- 4R Lower Paratracheal (right)
- 4L Lower Paratracheal (left)



### AORTIC NODES

#### AP zone

- 5 Subaortic
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

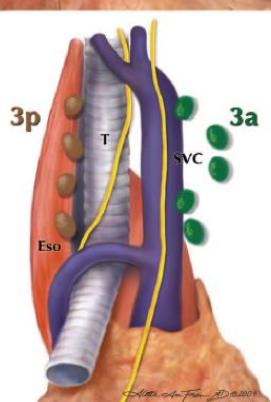
### INFERIOR MEDIASTINAL NODES

#### Subcarinal zone

- 7 Subcarinal

#### Lower zone

- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament



### N1 NODES

#### Hilar/Interlobar zone

- 10 Hilar
- 11 Interlobar

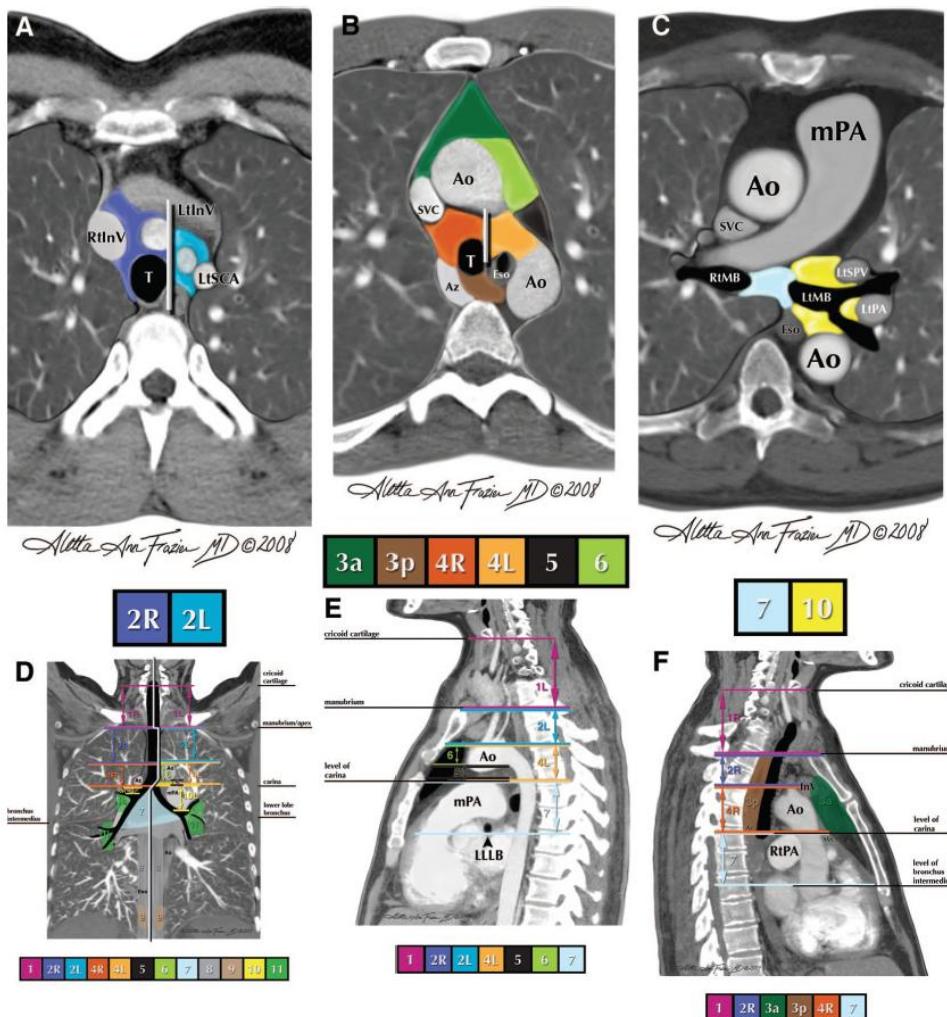
#### Peripheral zone

- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

## 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, azygous 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 malignitetssuspekt 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 pakke-forløb, 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 suspekte processer set ved CT er  $> 10$  mm.

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

Hvis fjernmetastase-mistanke er afkræftet kan diagnose og stadie etableres bioptisk (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 malignitetssuspekte processer beliggende perifert i lungerne kan transthorakale cytologiske eller histologiske biopsier tages gennemlysnings-, CT- eller UL-vejledt - afhængig af processens lokalisering og lokale forhold. Ved uspecifik non-malign cytologi eller histologi bør biopsien gentages - eventuelt som histologisk nålebiopsi, 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. perifer en proces  $> 10$  mm, som ellers fremstår suspekt på CT, da kan det ikke betragtes som endegyldig afkræftelse af malignitetsmistanke, da visse langsomt voksende lungecancere, såsom f.eks. højt differentierede adenocarcinomer eller neuroendokrine tumorer (NET), kan fremstå PET-negative. 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<sup>(22)</sup>.

Er CT uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder (lymfeknuder < 10 mm), er det ikke alene tilstrækkeligt til at kvalificere patienten til OP uden bioptisk undersøgelse af centrale mediastinale lymfeglandler. Men haves også FDG-PET/CT-skanning uden tegn på mediastinal involvering, inklusiv 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<sup>(30) (31) (27)</sup>.

Centrale processer søges afklaret ved bronchoskopi i lokalanaestesi 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 differentialdiagnostiske 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 biptering - ved EBUS-TBNA, EUS-FNA eller evt. mediastinoskopi.

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 biptering 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 frysemikroskopি).

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. 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.

Hvis klinikken giver mistanke om malignitet, og infiltratets morfologi på CT og supplerende HRCT-snitt gennem infiltratet eller FDG PET/CT udsiger, at der billeddiagnostisk bedømt er høj sandsynlighed for malignitet, og der i øvrigt ved fuld udredning inklusiv mediastinoskopi eller EBUS/EUS ikke er påvist malignitet, da kan infiltratet evt. fjernes uden forudgående bioptisk verifikation af malignitet med peroperativ frysemikroskopি og forudgående forberedelse af patienten for fuld radikal operation, hvis 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, 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 overlevelsesgevinst<sup>(130)</sup>.

**Patienter med N2 lidelse** opereres rutinemæssigt ikke i Danmark - men bør behandles med kombineret kemo- og stråleterapi. Men hvis N2 lidelse påvises peroperativt ved torakotomi trods relevant præoperativ evaluering („minimal N2 disease“), bør operationen fortsættes og

komplet resektion af tumor og de metastasesuspekte glandler tilstræbes<sup>(131) (132) (133) (134) (135)</sup>  
<sup>(136)</sup>.

**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 højest 3%<sup>(131) (132) (133) (134)</sup>.

**Metastatisk sygdom (M1)** har en yderst dårlig prognose, og må bedømmes som uhelbredeelig. Enhver billeddiagnostisk eller klinisk mistanke om metastase skal enten søges afkraeftet ved supplerende billeddiagnostiske undersøgelser - jf. f.eks. tidligere beskrevet supplerende UL-undersøgelse af lever for cyste kontra metastaser og supplerende billeddiagnostik af forstørrede binyrer - eller verificeres ved bioptering. Kun bioptisk verificerede metastaser kan få terapeutiske konsekvens.

En **solistær og neurokirurgisk operabel cerebral metastase** udgør dog en undtagelse, da der er en vis dokumentation for, at neurokirurgisk resektion kan give patienten en overlevelsgevinst - også hvis operationen i sidste ende viser sig at have været palliativ<sup>(137) (138)</sup>  
<sup>(139) (140) (141)</sup>. 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<sup>(142)</sup>. Det bør herefter afklares, om den solitære metastase er neurokirurgisk 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<sup>(143)</sup>.

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

## **Hvilke patienter tåler kirurgisk behandling med kurativt sigte?**

Patienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II undersøges med henblik på fysioligisk operabilitet. Der skal foretages en helhedsbedømmelse på baggrund af almentilstand, alder, co-morbiditet – herunder specielt ledsagende hjerte- og lungelidelser – og lungefunktionsundersøgelser. De patienter, som skønnes operable, henvises til thoraxkirurgisk afdeling.

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<sup>(144)</sup>.

### **Præoperativ undersøgelse af lungefunktion**

Den bedst dokumenterede og ældste parameter til bedømmelse af operabilitet i forhold til lungefunktionen er FEV<sub>1</sub>. I de ældre undersøgelser anvendes den absolute værdi<sup>(145)</sup>, mens nyere undersøgelser peger på, at FEV<sub>1</sub> i procent af den forventede værdi, giver en bedre prædiktion af morbiditet og mortalitet<sup>(146)</sup>. Det synes rimeligt, at anvende den post-bronkodilatatoriske FEV<sub>1</sub>.

Der er evidens for at pneumonektomi kan foretages med en postoperativ risiko under 5%, hvis FEV<sub>1</sub> er over 2 liter, og en FEV<sub>1</sub> over 1,5 liter synes at sikre, at der kan foretages en lobektomi<sup>(147)</sup>. Men nyere undersøgelser har vist, at D<sub>L</sub>co er en stærkere prædiktor end FEV<sub>1</sub> for peri- og postoperative komplikationer og mortalitet, og allerede ved en D<sub>L</sub>co < 80% forventet stiger incidensen af perioperative pulmonale komplikationer med en faktor 2-3 og mortaliteten ved en D<sub>L</sub>co < 60%<sup>(148)</sup>. Der foreligger nu en række undersøgelser, som dokumenterer en omvendt sammenhæng imellem diffusionskapacitet<sup>(148)</sup> og arbejdskapacitet<sup>(149)</sup> 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<sub>1</sub> % forventet og D<sub>L</sub>co % forventet<sup>(150)</sup>. Samme undersøgelse fandt, at selv blandt patienter med FEV<sub>1</sub> > 80% forventet havde ikke mindre end 43% en D<sub>L</sub>co, som var < 80% forventet.

Da det aldrig på forhånd kan udelukkes, at en planlagt lobektomi peroperativt må udvides til en pneumonektomi, bør man, hvis FEV<sub>1</sub> eller D<sub>L</sub>co er < 80% forventet, foretage en vurdering af den regionale fordeling af lungefunktionen<sup>(151)</sup>. 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)<sup>(151) (152) (153)</sup>.

De dokumenterede kriterier og aktuelle amerikanske og europæiske guidelines for diverse parametre er søgt samlet i nedenstående algoritme<sup>(151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158)</sup>.

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 <sub>1</sub> <b>og</b> D <sub>L</sub> co > 80% af forventet    | ⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi  |
| FEV <sub>1</sub> <b>eller</b> D <sub>L</sub> co < 80% af forventet | ⇒ Regional lungefunktionsundersøgelse (FEV <sub>1</sub> <b>og</b> D <sub>L</sub> co) |

**Regional lungefunktionsundersøgelse \*:**

- |  |  |
|--|--|
| ppo-FEV <sub>1</sub> <b>og</b> ppo-D <sub>L</sub> co > 40% af forventet    | ⇒ Lille risiko, tåler op til pneumonektomi |
| ppo-FEV <sub>1</sub> <b>eller</b> ppo-D <sub>L</sub> co < 40% af forventet | ⇒ Øget risiko<br>⇒ Arbejdstest udføres     |

**Arbejdstest #:**

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| VO <sub>2</sub> -max > 20 ml/kg/min  |   |
| eller > 75% af forventet             | ⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi     |
| VO <sub>2</sub> -max 10-20 ml/kg/min |   |
| eller 35-75% af forventet            | ⇒ Intermediær risiko, begrænset indgreb |
| VO <sub>2</sub> -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<sup>(159)</sup>:

$$\text{ppo-LF} = \text{præ-OP LF} \times \text{perf.-fraktion for rask lunge.}$$

For lobektomi anbefales en kombination af regional lungeperfusionsscintigrafi og den *anatomiske metode*<sup>(160)</sup>:

$$\begin{aligned} \text{ppo-LF} = & \text{præ-OP LF} \times \text{perf.-fraktion for rask lunge} \\ & + \text{præ-OP LF} \times \text{perf.-fraktion for lunge med tumor} \times (1 - a / b), \end{aligned}$$

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 VO<sub>2</sub>, som netop er tilstrækkelig til at kunne tåle en lobektomi<sup>(161)</sup> (162).

Mere end 40 shuttles (400 m) i SWT synes at være garant for en  $\text{VO}_2\text{-max} \geq 15 \text{ ml/kg/min}$  og er en stærk prædiktor for overlevelse<sup>(163)</sup>. Men en SWT  $\leq 400 \text{ m}$  udelukker dog på den anden side ikke muligheden af en  $\text{VO}_2\text{-max} \geq 15 \text{ ml/kg/min}$ <sup>(163)</sup>!

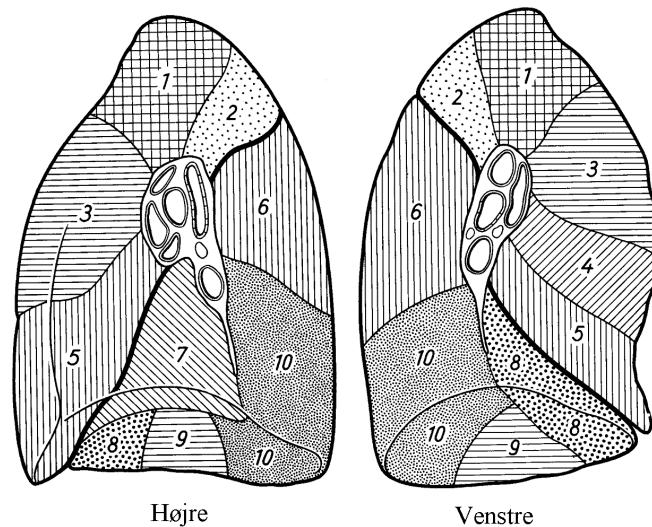
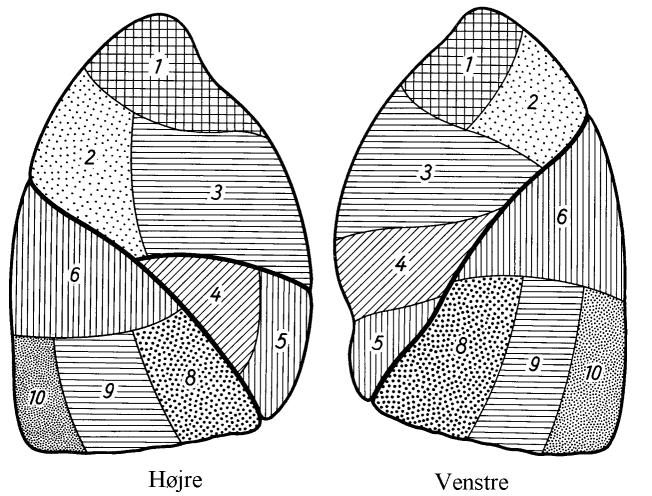
$\text{VO}_2\text{-max}$  kan for KOL-patienter *estimeres* efter regressionsligningen:

$$\text{VO}_2\text{-max (i ml/kg/min)} = 4,19 + 0,025 * \text{tilbagelagt distance (i meter)}^{(164)}$$

$\text{FEV}_1$  – forceret ekspiratorisk volumen i 1 sek. ppo- $\text{FEV}_1$  – forventet postoperativ  $\text{FEV}_1$ .  $\text{VO}_2\text{-max}$  – maksimal iltoptagelse.  $D_{\text{Lco}}$  – diffusionskapacitet. ppo- $D_{\text{Lco}}$  - forventet postoperativ  $D_{\text{Lco}}$ .

**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 hjertelidelse.

### Kardielle kontraindikationer for elektiv operation er: <sup>(165)</sup>

- 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 lunge-resektion: <sup>(166)</sup>

- 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% <sup>(166)</sup>.

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 O<sub>2</sub>-forbrug for en 40-årig mand på 70 kg = 3,5 ml/kg/minut. I kardiologisk risikovurdering går konditions-skillelinien ved 4 METs, som i aktivitet ca. svarer til at kunne: <sup>(165)</sup>

- 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 føranførte risiko-indikatorer overvej nærmere kardiologisk vurdering/test/optimering <sup>(165)</sup>.

Der kan være indikation for én eller flere af følgende undersøgelser: arbejds-ekg, myokardieskintografi/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. I de senere år er der beskrevet gode resultater efter kombineret by-pass operation og lungeresektion<sup>(167) (168) (169)</sup>.

### **Hvad betyder sygdomsstadiet for prognosen?**

Sygdomsstadiet er afgørende for prognosen. Nedenstående tabel 4, baseret på patient-databasen i IASLC's Lung Cancer Staging Project 2007<sup>(128)</sup>, viser således 5-års overlevelsen for patienter med NSCLC i afhængighed af stadievurdering efter klinisk stadie (cTNM) eller patologisk stadie (pTNM). Til sammenligning ses i tabel 5 og i figur 4 derunder overlevelsen for danske lungecancer-patienter registreret i Dansk LungeCancer Register<sup>(170)</sup>.

### **Tabel 4: Multinational 5-års overlevelse**

for patienter med NSCLC efter cTNM og pTNM iht IASLC 2007

Stadie (7. udg.)	N	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
cTNM	11.536	50%	43%	36%	25%	19%	7%	2%
pTNM	15.952	73%	58%	46%	36%	24%	9%	13%

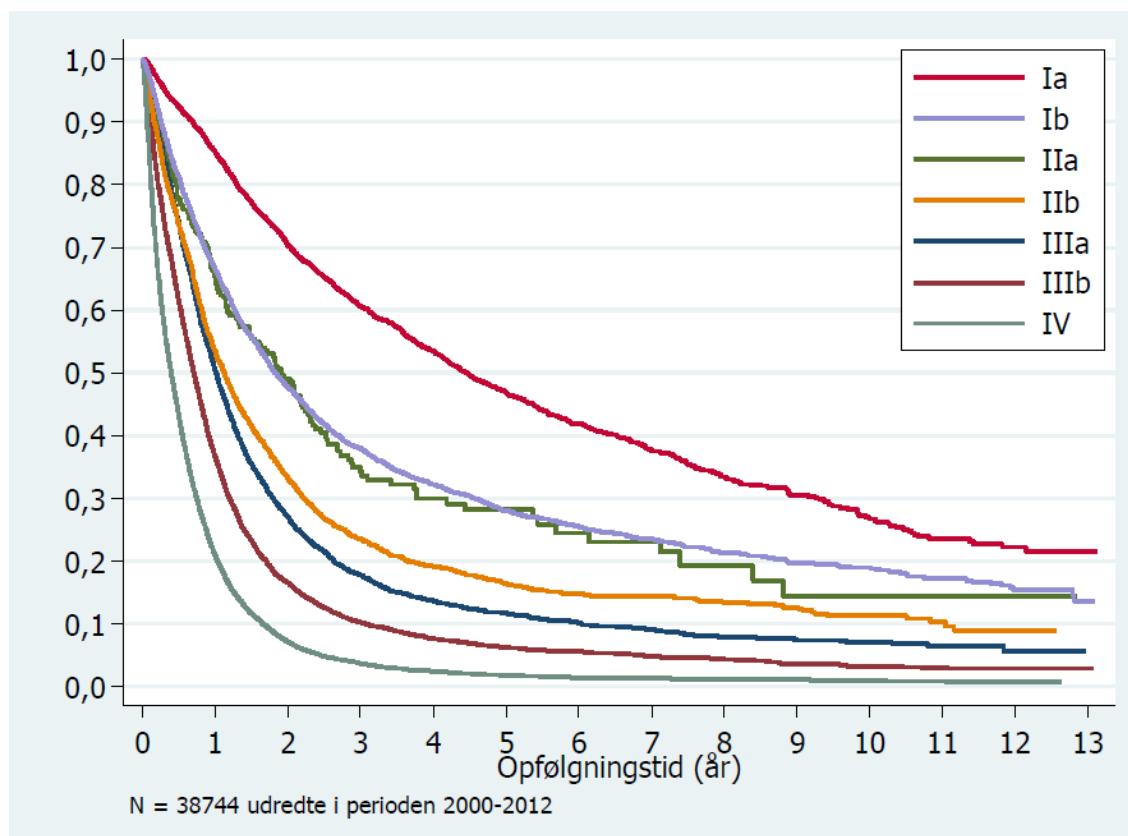
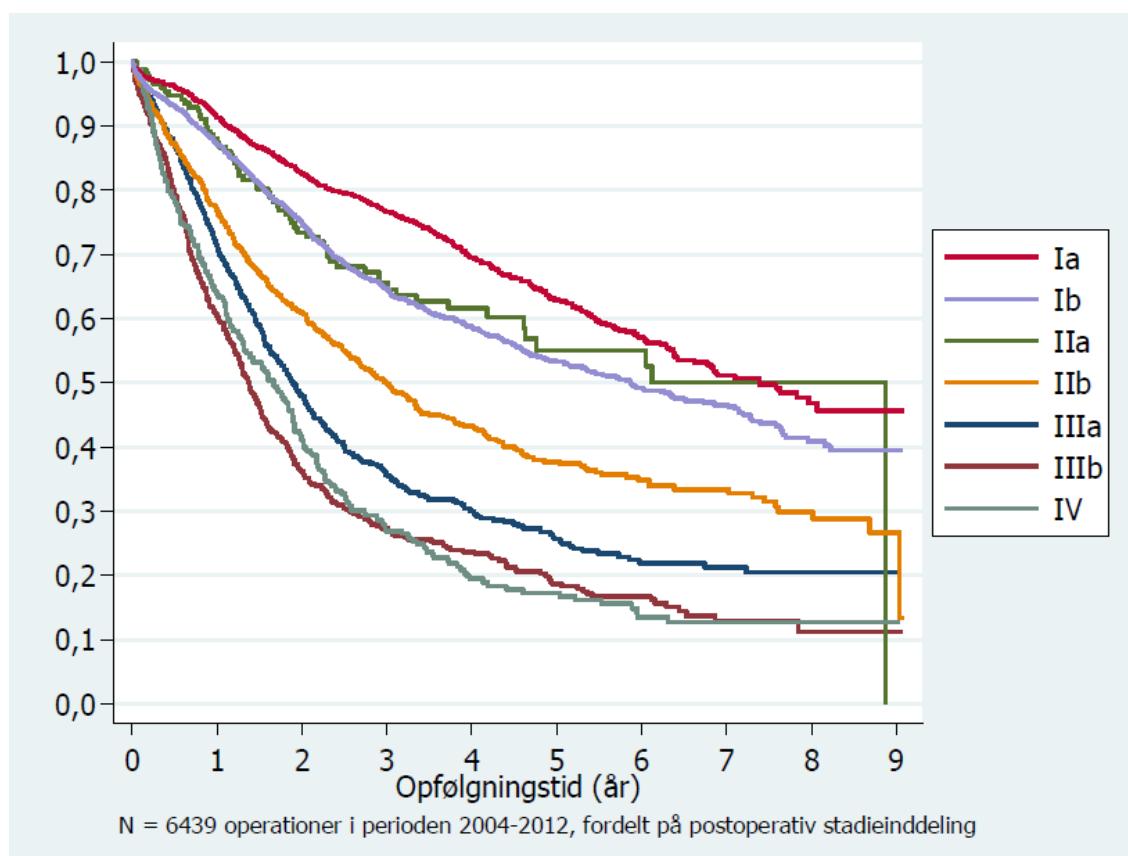
### **Tabel 5: 5-års overlevelse for danske patienter med lungekræft**

(incl. SCLC) efter cTNM og pTNM iht DLCR 2012<sup>(127)</sup>, dvs. patienter med diagnose i 2007.

Bemærk opsplitning af IIB, IIIA og IIIB

Stadie	N	IA	IB	IIA	IIB1 (T2)	IIB2 (T3)	IIIA1 (N2)	IIIA2 (T3)	IIIB1 (N3)	IIIB2 (T4)	IV
cTNM	3.878	51%	35%	25%	33%	15%	11%	29%	5%	6%	2%
pTNM	723	60%	50%	38%	46%	34%	25%	33%	0%	14%	19%

Det skal dog bemærkes, at erfaringerne fra lungevolumenreducerende kirurgi (LVRS) i nogen grad har kompliceret problemstillingen, idet man ved undersøgelse af det resecerede væv overraskende har påvist forekomst af lungecancer i 5-10% af tilfældene<sup>(171) (172)</sup>.

**Figur 4a: Overlevelse iht. cTNM-stadier** for danske lungecancerpatienter i DLCR<sup>(127)</sup>**Figur 4b: Overlevelse iht. pTNM-stadier** for danske lungecancerpatienter i DLCR<sup>(127)</sup>

## 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. Guldbrandt LM, Fenger-Grøn M, Rasmussen TR, Jensen H, Vedsted P. The role of general practice in routes to diagnosis of lungcancer in Denmark. 2013. Submitted BMC Health Service.
4. 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.
5. 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.
6. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract*. 2006 Nov;56(532):863-8.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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. 2013. Accepted DMJ.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Kauczor and Kreitner. MRI of the pulmonary parenchyma. *European Radiology* 1999; 9(9):1755-64.
17. Landwehr, Schulte and Lackner: MR imaging of the chest: Mediastinum and chest wall. *European Radiology* 1999; 9(9):1737-44.
18. Fischer BM, Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: Positron Emission Tomography. *Respiration* 2006; 73: 267 - 276.
19. Fischer BM, Olsen MWB, Ley CD, Klausen TL, Mortensen J, Højgaard L, Kristjansen PEG. How few cancer cells can be detected by positron emission tomography? A frequent question addressed by an in vitro study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(6): 697-7.
20. 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.
21. Oturai PS, Mortensen J, Enevoldsen H, Eigstved A, Backer V, Olesen KP, Nielsen HW, Hansen H et al.  $\gamma$ -Camera 18F-FDG PET in Diagnosis and Staging of Patients Presenting with Suspected Lung Cancer and Comparison with Dedicated PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 13.
22. 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.
23. 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.
24. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghubeer 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.
25. 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.
26. Harders SW, Madsen HH, Hjorthaug K, Arveschoug AK et al. Characterization of pulmonary lesions in patients with suspected lung cancer: CT versus [<sup>18</sup>F] FDG-PET/CT. *Cancer Imaging* 2012;12:437-46.
27. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA 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;143(5 Suppl):e211s-250s.

28. Harders SW, Madsen HH, Hjorthaug K, Arveschoug AK, Rasmussen TR, Meldgaard P, Andersen JB, Pilegaard HK, Hager H, Rehling M, Rasmussen F. Mediastinal staging in non-small-cell lung carcinoma. CT versus F-18-FDG PET-CT (Cancer Imaging, in press).
29. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003; 139:879-92.
30. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 1-8.
31. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. Thorax. 2011; 66:294-300.
32. Fischer B, Lassen U, Mortensen J et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med. 2009;361(1):32-9.
33. Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J. Positron emission tomography in the prognostic and therapeutic evaluation of lung cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2004; 5(9): 531-40.
34. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al. PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. J Nucl Med 2004; 45:1640-6.
35. Ebright MI, Russo GA, Gupta A et al. PET combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage NSCLC. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145(3):709-15.
36. Hicks RJ. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. J Nucl Med 2009;50 (Suppl 1):31S-42S.
37. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M et al. Primary tumor SUV measured on FDG-PET is of prognostic value for survival in NSCLC: update of a systematic review and meta-analysis by the ELCWP for the IASLC Staging Project. J Thoracic Oncology 2010;5(5):612-19.
38. Potepan 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.
39. Ingram et al. Normal Lymph Node Size in the Mediastinum: Retrospective Study in Two Patient Groups. Clinical Radiology 1989; 40:35-9.
40. 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.
41. 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.
42. Fisher BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. Lancet Oncol 2001, 2, 659-66.
43. Boiselle PM, Patz EF Jr, Vining DJ, Weissleder R, Shepard JA, McLoud TC. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR and FDG PET. Radiographics 1998, 18, 1061-9.
44. Fischer BMB & Mortensen J. Lungcancer - skal man bruge positronemissionstomografi. Ugskr. Læger 2004; 166: 2537-41.
45. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 2003;44(8):1200-1209.
46. Korobkin M, Francis IR, Kloos RT, Dunnick NR. The incidental adrenal mass. Radiol Clin North Am 1996, 34, 1037-54.
47. 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.
48. 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.
49. Dunnick NR, Korobkin M. Review. Imaging of adrenal incidentalomas: Current status. AJR 2002, 179, 559-68.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth edition Baltimore: William & Wilkins 1994; 1167.
54. Shon IH, O'Doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. Semin Nucl Med 2002, 32, 240-71.
55. Antoch G, Stataus J, Nemat A, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Non-small cell lung cancer: Dual-modality PET/CT in preoperative staging. Radiology 2003, 229, 526-33.
56. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. Cancer Imaging. 2013;13(3):365-73.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, Frija G. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004;231(2):459-66.
62. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*. 2004;231(2):453-8.
63. 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.
64. 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.
65. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vervent 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.
66. 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):315-9.
67. 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.
68. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, Infante M, Oudkerk M, de Koning HJ; European Randomized Screening Trial Group. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol*. 2013;108(5):280-6.
69. Klaveren RJ van, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vervent R et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
70. 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.
71. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-265.
72. Nakata M, Sawada S, Saeki H, Takashima S, Mogami H, Teramoto N, Eguchi K. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2003 May;75(5):1601-5; discussion 1605-6.
73. Mun M, Kohno T. Efficacy of thoracoscopic 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Bach PB, Jett JR, Pastorino U et al . Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297(9), 953-961.
79. McMahon PM, Christiani DC. Editorial: Computed tomography screening for lung cancer. Results of randomized trials are needed before recommending its adoption. *BMJ* 2007; 334;271.
80. 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 og NLST website: < <http://www.cancer.gov/nlst> >.
81. Saghizadeh 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.
82. 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. *New Engl J Medicine* 2011;365(5):395-409.
83. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. Retningslinjer for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer. Histologisk undersøgelse af biopsier. [www.danskpatologi.dk](http://www.danskpatologi.dk).

84. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. Retningslinier for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer. Cytologiske undersøgelser. [www.danskpatologi.dk](http://www.danskpatologi.dk).
85. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:235-66.
86. Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. 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.
87. Wescott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988;169:593-601.
88. Wescott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: result in 422 patients. *Radiology* 1980;137:31-5.
89. 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.
90. 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.
91. Richardson 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.
92. Struve-Christensen E. Perkutan transtorakal lungebiopsi. 1976; Copenhagen: FADLs Forlag (dissertation).
93. Francis D. Transtorakal aspirationsbiopsi. 1979; Copenhagen: FADLs Forlag (dissertation).
94. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer. Summary of Published Evidence. *CHEST* 2003; 123:115S-128S.
95. 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.
96. Bolliger CT, Mathur PN (eds): *Interventional Bronchoscopy*. Prog Respir Res. Basel. Karger, 2000, vol 30, 236-42.
97. 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.
98. 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 Endoscopia* 1993; 23:151-162.
99. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, and Herth F. Multimodality Bronchoscopic Diagnosis of Peripheral Lung Lesions. A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176: 36-41.
100. Leong S, Ju H, Marshall H, Bowman R, Yang I, Ree A-M, Saxon C, Fong KM. Electromagnetic navigation bronchoscopy: A descriptive analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2012;4(2):173-185.
101. 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.
102. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001, 219, 252-7.
103. 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.
104. 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.
105. 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 (dissertation).
106. Micames CG, McCrory DC, Pavely 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.
107. 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.
108. 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.
109. Seok Lee H, Kook Lee G, Lee HS, 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 Feb 8. [Epub ahead of print].
110. 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.
111. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kolman LJ, Silvestri GA. Invasive Staging. *CHEST* 2003; 123: suppl 167S-175S.
112. Clementsen PS. Pleuracentese. *Ugeskrift for Læger* 2001; 163: 2639-40.
113. Prakash UB, Reiman HM. 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.
114. Light RW, Eozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:84.
115. Loddenkemper R. Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J*. 1998 Jan; 11(1):213-21.

116. 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.
117. Hansen M, Faurshou P, Clemmensen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients. A retrospective study. *Respir Med* 1998; 92:228-32.
118. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:776-8.
119. Ramsdell JW. Multiorgan scans for staging lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:653.
120. Muers MF. Preoperative screening for metastases in lung cancer. *Thorax* 1994; 49:1-2.
121. Shields TW. 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.
122. Mamon HJ, Yeap BY, Jäenne 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.
123. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer 2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
124. NICE Guideline for The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer 2011 at: <http://guidance.nice.org.uk>.
125. 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.
126. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225-33.
127. Dansk LungeCancer Register Årsrapport 2012 - [www.lungecancer.dk](http://www.lungecancer.dk).
128. 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.
129. 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.
130. 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 Jul; 26(1):183-8.
131. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994:1167.
132. Shields TW. 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.
133. 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.
134. Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:999-1013.
135. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 1990; 6:248-54.
136. 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.
137. 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.
138. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119:1469.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Sundaresan N, Galicich JH, Beattie EJ Jr. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 1983; 58:666.
143. 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.
144. Bolliger CT. Evaluation of operability before lung resection. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 321-326.
145. 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.
146. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198-212.
147. British Thoracic Society; BTS Guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89-108.
148. 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.

149. Bolliger CT, Jordan P, Sole `r M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472–1480.
150. 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* 29 (2006) 567-570.
151. 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.
152. Koegelenberg CFN, Plekker D, Bolliger CT. Functional evaluation for treatment. *Eur Respir Mon*, 2009, 44, 169–186.
153. 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.
154. Miegham Wv, Demedts M. Cardiopulmonary function after lobectomy or pneumonectomy for pulmonary neoplasm. *Respir Med* 1989; 83:199-206.
155. Groth S, Oxhøj H, Dahl R. Practical use of lung function tests. Indications and choice of methods. 1990; Copenhagen: FADLs Forlag.
156. Smith TH, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of postthoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:730-4.
157. 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.
158. Olsson GN. Pulmonary physiologic assessment of operative risk. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth edition ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 279.
159. Smulders SA, Smeenk WJM, Janssen-Heijnen MLG, et al. Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy. *Chest* 2004; 125:1735-1741.
160. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123(suppl):105S-114S.
161. 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.
162. Brunelli A, Refai MA, Monteverde M, et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung re-section. *Chest* 2002; 121:1106-1110.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Miller DL, Orszulak TA, Pairolero PC. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:989-94.
168. Anderson RW, Alexander JC. Preoperative cardiac evaluation of the thoracic surgical patient and management of perioperative cardiac events. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth edition ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 288.
169. Canver CC. Pulmonary resection combined with cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:796.
170. DLCR Årsrapport 2008, s. 68. [www.lungecancer.dk](http://www.lungecancer.dk).
171. Hazelrigg SR, Boley TM, Weber D, Magee MJ, Naunheim KS. Incidence of lung nodules found in patients undergoing lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997 Aug; 64(2):303-6.
172. Rozenshtain A, White CS, Austin JH, Romney BM, Protopapas Z, Krasna MJ. Incidental lung carcinoma detected at CT in patients selected for lung volume reduction surgery to treat severe pulmonary emphysema. *Radiology* 1998 May; 207(2):487-90.