

VISITATION, DIAGNOSTIK & STADIEINDELING

Indholdsfortegnelse

Visitering & Diagnostik i Primærsektoren	3
Hvilke symptomer bør give mistanke om lungekræft?	3
Hoste	3
Åndenød	3
Thoraxsmerter	3
Almensymptomer	3
Knoglesmerter	3
Hæmoptyse	3
Hæshed	4
Stokes krave	4
Henvi sning til røntgenundersøgelse af thorax	4
Konventionel røntgenundersøgelse af thorax	4
Det tilfældigt fundne suspek te infiltrat	4
Henvi sning til udredning for lungecancer	4
Diagnostik i Sekundærsektoren	5
Billeddiagnostisk undersøgelse for lungekræft	5
Konventionelt røntgen af thorax	5
CT-skanning af thorax og øvre abdomen	5
MR-skanning	5
Positron-emmission tomografi (PET) og PET/CT	5
Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft	7
TNM-staging	7
Små lungeinfiltrater	8
Tabel 1: Algoritme for kontrol af pulmonale noduli	8
Screening for lungekræft	9
Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser	9
T- og N-status	9
M-status	9
Biopiske procedurer – Sensitivitet og specificitet ved diagnostik af lungekræft	10
Pato-anatomiske prøver for diagnose og staging	10
Transtorakal nåleaspirationsbioptering (TTNAB)	11
Bronkoskopi	11
Bronkialt børstemateriale	12
Bronkial skyllevæske og Bronkoalveolær lavage (BAL)	12
Bronkoskopisk transbronkial nåleaspirationsbiopsi (TBNA)	12
Endoskopisk ultralydvejledt finnålsbiopsi (EUS-/EBUS-TBNA)	12
Figur 1: Mediastinale lymfeknuder s egnethed for EBUS-TBNA og/eller EUS-FNA	13
Mediastinoskopi	13
Pleuravæske	14
Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi"	14
Video-assisteret thoracoskopi (VATS)	15
Ekspektorat-undersøgelse	15
Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie	15

Stadieinddeling af lungekræft	16
Tabel 2: 1997 og 2009-klassifikationens stadiegruppering ⁽¹¹⁴⁾	16
Tabel 3: T-, N- og M-stadie klassifikation ⁽¹¹⁴⁾	17
Figur 2: Mediastinale lymfeknudestationer	18
Planlægning af forløbet af TNM-klassifikation.	19
Hvilke patienter tåler kirurgisk behandling med kurativt sigte?.....	21
Præoperativ undersøgelse af lungefunktion.....	21
Skema 1: Evaluering af lungefunktion for operabilitet.	22
Figur 3: Lungesegmenter – højre lunge øverst, venstre lunge nederst.....	23
Præoperativ undersøgelse af hjertefunktionen.....	23
Hvad betyder sygdomsstadiet for prognosen?	25
Tabel 4: 5-års overlevelse for patienter med NSCLC efter cTNM og pTNM.....	25
Figur 4: Overlevelse iht. cTNM-stadier (6. udg.) for lungecancerpatienter i DLCC ⁽¹⁵⁴⁾	25
Referencer	26

Visitering & Diagnostik i Primærsektoren

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 mistanke om lungekræft og føre til røntgen af thorax. Det er dog ofte mere det totale symptombillede, der er afgørende for sandsynligheden for bagvedliggende lungecancer⁽¹⁾.

Hvilke symptomer bør give mistanke om lungekræft?

Typiske symptomer ved lungekræft er hoste, opspyt, hæmoptyse, dyspnoe, bryst smerter, hæshed og almensymptomer i form af træthed, manglende appetit og væggtab⁽¹⁾. Som komplikation til lungekræft ses pneumoni, effusion i pleura, Stokes krave, neuropathi, knoglesmerter og trommestikfingre, og disse symptomer bør ligesom et suspekt infiltrat på røntgen af thorax føre til nærmere udredning. Nedenfor kommenteres nogle af symptomerne.

Hoste (optræder hos ca. 65%⁽¹⁾)

Hoste af mere end 4 ugers varighed hos en tidligere lungerask person eller ændringer i hostemønstret af tilsvarende varighed hos en person med kronisk bronchitis skal føre til, at der foretages røntgen af thorax.

Åndenød (ca. 50%) **og abnorm spirometri** (10%)

Åndenød kan være et symptom hos patienter med lungekræft af flere grunde. Atelektase medfører ofte åndenød, ligesom pleuraekssudat som ses ved spredning til pleura. Sjældnere lammes nervus phrenicus ved tumorindvækst med diafragma parese 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 tages røntgen af thorax.

Thoraxrøntgen bør også altid foretages hos patienter over 40 år med uforklaret unormal spirometri. Stridor af ukendt årsag bør føre til røntgen af thorax, spirometri og laryngo-bronkoskopi.

Thoraxsmerter (ca. 40%)

En lungetumor kan ved indvækst i brystvæggen give smerter, og vedholdende nyopståede smerter hos rygere over 40 år bør foranledige røntgen af thorax. Smerter i øvre del af thorax med udstråling til skulder og arm ses ved apikal lungetumor med indvækst i ribben og plexus brachialis (sulcus superior tumor, Pancoast tumor).

Almensymptomer (20-35%)

Hvis der ikke er organrelaterede symptomer, men mere generelle symptomer, som giver anledning til mistanke om malign lidelse, er røntgen af thorax en undersøgelse, som bør stå højt på listen hos rygere. Patienter, som efterfølgende blev diagnosticeret med lungekræft, angav hos den praktiserende læge almensymptomer som træthed (35%), væggtab (25%) og nedsat appetit (20%).

Knoglesmerter

Da lungekræft ofte metastaserer til skelettet, skal der ved knoglesmerter af uklar genese også overvejes røntgen af thorax.

Hæmoptyse (ca. 20%)

Første gang der observeres hæmoptyse, bør der foretages røntgen af thorax. Hæmoptyse er hyppig hos patienter med kronisk bronchitis, men også hos patienter med lungekræft. Hæmoptyse af mere end en uges varighed hos risikopatienter, dvs. rygere over 40 år, bør henvises til lunge-medicinsk afdeling mhp. bl.a. CT og bronkoskopi, også selvom røntgen af thorax er normalt^{(2) (3)}.

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 og MR af hals og CT af thorax.

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 røntgenundersøgelse af thorax

Patienter med et eller flere af ovennævnte symptomer skal henvises til røntgenundersøgelse af thorax. Af hensyn til undersøgelsens prioritering bør henvisnings-diagnosen være cancer pulmonis obs. pro. Denne undersøgelse skal gennemføres snarest muligt og indenfor højst 2 hverdage [jf. Pakkeforløb for Lungekræft, Sundhedsstyrelsen, 2007].

Konventionel røntgenundersøgelse af thorax (KRT) er en hurtig og let tilgængelig undersøgelse, som fortsat bør være første valg ved mistanke om lungecancer. KRT har en rimelig diagnostisk sikkerhed, når det gælder tumorer over to cm i diameter beliggende i lungeparenkymet. Ved mindre tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt ⁽⁴⁾.

Påvises infiltrat ved røntgenundersøgelse af thorax, bør radiologen i røntgenbeskrivelsen tilføje relevante diagnostiske overvejelser og evt. henvisningsmæssige konsekvenser.

Muligheden af et falsk negativt thoraxrøntgen skal altid overvejes ved fortsatte eller uforklarede symptomer, da undersøgelser har dokumenteret at op til 23% af ptt., som siden fik diagnostiseret lungecancer, initielt havde et "normalt" rtg. thorax ^{(5) (6)}.

Videreudredning, ofte med CT af thorax & øvre abdomen, kan ske via henvisning til lokal lungemedicinsk afdeling, eller (hvor der foreligger lokal aftale herom) ved at egen læge henviser til CT af thorax & øvre abdomen og reagerer relevant på undersøgelsesresultatet.

Det tilfældigt fundne suspekke infiltrat

Hvis dette er nyttilkommet (indenfor 2 år) skal det udredes i henhold til referenceprogrammets retningslinier.

Henvisning til udredning for lungecancer

Ved påvist suspekt infiltrat eller ved uforklarede thoraxsymptomer som ovenfor beskrevet henvises patienten straks 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, i henhold til 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 effektivering på den lungemedicinske afdeling ligesom bestilling af CT på mistanke om lungecancer pga. positivt fund på rtg thorax eller pga. klinisk mistanke så 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.

Diagnostik i Sekundærsektoren

Billeddiagnostisk undersøgelse for lungekræft

Konventionelt røntgen af thorax

Ved mistanke om lungecancer er den primære billeddiagnostiske undersøgelse konventionel røntgen af thorax (KRT). Det er en hurtig og let tilgængelig undersøgelse, som fortsat bør være første valg ved mistanke om lungecancer.

KRT har en rimelig diagnostisk sikkerhed, når det gælder tumorer over 2 cm i diameter, som er beliggende i lungeparenkymet. Ved mindre tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt⁽⁴⁾, ligesom centrale tumorer og tumorer beliggende i mediastinum samt basalt bag hjerteskyggen også meget let kan overses på KRT – jf. at 23% af patienter, som senere fik diagnosticeret lungecancer, initielt havde et "normalt" rgt thorax^{(5) (6)}.

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 malignitetssuspekter fund på KRT 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.

Såfremt der ikke er malignitetssuspekter forandringer på KRT, men fortsat er klinisk mistanke, bør der gøres CT af thorax, da CT er betydelig mere sensitiv end KRT!^{(7) (8)}.

Ved positivt CT fund kan der suppleres med HRCT-snit gennem tumor mhp. nærmere morfologisk karakterisering, da visse morfologiske typer med over 90% sandsynlighed er maligne^{(9) (10)}.

MR-skanning

MR-skanning anvendes aktuelt ikke rutinemæssigt ved udredning af lungecancer. Men tumorer lokaliseret i apex kan fremstilles bedre ved MR end ved CT-skanning⁽¹¹⁾. Den diagnostiske sikkerhed ved mindre tumorer i lungeparenkymet er ikke på niveau med CT-skanning⁽¹²⁾.

Positron-emmission tomografi (PET) og PET/CT

Hovedformålet med F¹⁸-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⁽¹³⁾. De nyeste 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 opløsningsevne er ca. 5 mm, men i klinisk praksis er detektionsgrænsen for lungecancer ca. 10 mm⁽¹⁴⁾.

PET/CT som primær undersøgelse til diagnostik af lungecancer.

Der er aktuelt 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 halvdelen af de henviste patienter har lungecancer, mens resten har godartet sygdom, f.eks. lungebetændelse, og PET kan ikke sikkert skelne mellem cancer og 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% specificitet⁽¹⁵⁾. I et hollandsk randomiseret multicenter studie reduceredes antallet af mediastinoskopier, mens antallet af øvrige ikke-invasive undersøgelser hos patienterne var uændret⁽¹⁶⁾.

Der foreligger endnu ingen undersøgelser af PET/CT som første undersøgelse, men foretages en kombineret PET/CT skanning med diagnostisk kvalitet er kombinationsskanningen formodentligt bedre end diagnostisk CT alene^{(17) (18) (19)}.

PET/CT er værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne, og som ikke er let tilgængelige for biopsitagning. Ved et "negativt" svar foreslås evt. CT opfølgning - da PET kan være falsk negativt ved langsomt prolifererende tumorer og specielle typer som bronkoalveolære tumorer og neuroendocrine tumorer. Omvendt er et PET-positivt infiltrat ikke nødvendigvis malignt, men kan f.eks. repræsentere benign inflammation.

PET/CT som sekundær undersøgelse til bestemmelse af lungecancerens udbredelse

Hvad angår vurdering af selve lungetumorens udbredning (**T-klassifikation**) giver PET alene sjældent brugbare oplysninger sammenlignet med CT, men kombineret PET/CT giver den bedste information om T-stadiet, især vedrørende eventuel indvækst^{(17) (18) (19)}.

Hvad angår vurdering af spredning til de regionale lymfeknuder i mediastinum (**N-klassifikation**), er PET mere præcis end CT alene, og de to teknikker komplementerer hinanden⁽²⁰⁾.

Den vigtigste konsekvens af PET er, at invasiv diagnostik, f.eks. mediastinoskopi, kan undlades ved perifer stadie I NSCLC, hvis *såvel CT som PET* er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder⁽²¹⁾ - om end der også i denne situation kan være falsk negative resultater⁽²²⁾. Invasive procedurer bør fortsat foretages i tilfælde af lav FDG optagelse i primær tumor⁽²¹⁾.

PET-positive mediastinale foci bør cytohistologisk konfirmeres⁽²¹⁾.

Hvad angår vurdering af fjernmetastaser (**M-klassifikation**) kan PET afsløre spredning til andre organer både i og udenfor brystkassen. Men også her er biopsitagning/supplerende billed-diagnostik som hovedregel nødvendig for at sikre mod falsk positive fund⁽²¹⁾.

Generelt 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. Sundhedsstyrelsen anbefaler mhp. evaluering, at PET/CT bør foregå i protokolleret eller kontrolleret regi på tværs af centrene⁽²³⁾.

I udredning og stadieinddeling foreslås PET/CT reserveret til patienter som potentielt kan modtage kurativt intenderet behandling (operation og kemo-radio-terapi). Til potentielt operable patienter med non-småcellet carcinom er PET/CT fundet at give anledning til at ændre planen hos godt 1/3 og kan hos ca. 20% forhindre operation hos patienter, som reelt ikke er operable⁽²⁴⁾.

PET/CT ved mistanke om recidiv og behandlingskontrol

En PET/CT skanning udført før behandling vil være en god basis for en behandlingsevaluering, da PET/CT sandsynligvis er værdifuld, når patienter med lungecancer skal revurderes efter operation eller stråle- og kemoterapi^{(14) (25) (26)}.

PET/CT er 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^{(25) (26)}.

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. metastasedetektering i leveren. Langt hovedparten af levermetastaser fra lungekræft er hypovaskulære og visualiseres bedst i portalfasen. Som rutine er en enkelt portalfase-skanning af leveren tilstrækkelig.

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.

Kombineres FDG-PET og CT i en PET/CT skanner opnås formentlig den mest korrekte T stadienddeling⁽¹⁷⁾. Tumors FDG metabolisme er endvidere en selvstændig prognostisk faktor uafhængig af TNM stadium⁽²⁵⁾.

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^{(27) (28)}, og sensitivitet og specificitet for identifikation af metastatiske lymfeknuder afhænger af valgt størrelsesgrænse. MR-skanning kan heller ikke skelne mellem reaktivt forstørrede lymfeknuder og metastatiske lymfeknuder. I daglig praksis registreres lymfeknuder over 10 mm i korteste diameter som forstørrede, men et mere differentieret syn burde anlægges, da grænsen for, hvornår en lymfeknude er forstørret, er afhængig af lymfeknudestation og varierer fra 3-12 mm^{(29) (30)}.

Der er god dokumentation for at FDG-PET og i særdeleshed PET/CT er væsentligt bedre end CT for lymfeknudevurdering. FDG-PET har en meget høj sensitivitet for påvisning af patologiske lymfeknuder^{(31) (32) (33)}, men kan være upræcis mht. angivelse af lokalisation⁽³⁴⁾. PET/CT er aktuelt den mest optimale billeddiagnostiske metode for vurdering af N-stadiet.

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, dvs. mediastinoskopi eller TBNA (konventionel eller EUS- eller EBUS-vejledt) (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 med eventuel ultralydskontrast eller finnålsbiopsi anbefales. PET/CT kan heller ikke med sikkerhed afklare eventuel malignitetsmistanke for små (< 1 cm) leverlæsioner.

Binyreforstørrelse: Ved skanning af abdomen påvises hos op til fem procent af normalbefolkningen en forstørret binyre⁽³⁵⁾. Denne procent 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 løses med supplerende CT-skanning med måling af attenuationsværdier for den forstørrede binyre på bestemte tidpunkter i relation til kontrastindgiften^{(35) (36) (37)} eller med MR-skanning^{(38) (39)}, hvorved det med stor nøjagtighed kan afgøres om forstørrelsen skyldes et adenom. Såfremt CT-, MR- eller PET-undersøgelsen⁽⁴⁰⁾ ikke kan verificere, at det drejer sig om et adenom, skal processen biopteres⁽⁴¹⁾.

Knoglemetastaser: Ved gennemgang af en CT-skanning på relevant vindue er selv mindre knoglemetastaser synlige. Imidlertid udelukker en normal CT-skanning ikke knoglemetastaser. I tvivls-

spørgsmål kan knogleskintigrafi, PET eller MR - med stigende specificitet i anførte rækkefølge - hjælpe til at identificere mulige knoglemetastaser - eventuelt suppleret med efterfølgende billedvejledt biopsi.

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 synkronne lungetumorer eller metastaser, som har ganske forskellige behandlingsmæssige implikationer. To primære lungetumorer forekommer hos mindre end 1% ved primær lungekræft⁽⁴²⁾.

Talrige studier tyder på, at FDG-PET, som er en helkropsscanning, finder flere fjernmetastaser end andre billeddiagnostiske metoder ved lungekræft⁽⁴³⁾ – undtagen ved hjernemetastaser, hvor CT, og især MR, er bedre⁽³³⁾. Yderligere diagnostisk sikkerhed kan opnås ved anvendelse af kombineret PET/CT^{(17) (44)}. 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^{(17) (44)}.

Små lungeinfiltrater

Processer i lungeparenkymet over 1 cm 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. I gennemførte CT-screeningsundersøgelser for lungekræft har man hos asymptomatiske personer fra risikogruppen fundet sådanne små ikke-forkalkede og dermed potentielt maligne lungenoduli hos 20-60% af de screenede personer - men kun 1-3% er maligne^{(7) (8) (45) (46) (47) (48)}. Små infiltrater er dels vanskeligt tilgængelige for invasiv diagnostik, og dels kan invasive undersøgelser ikke forsvares hos alle disse patienter. Sådanne små infiltrater kan evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT, da maligne tumorer generelt har en kortere tumorfordoblings-tid end benigne. Generelt accepterede kontrolintervaller har for noduli < 5 mm været 12 og 24 mdr. og for noduli på 5-10 mm 3, 6, 12, 24 mdr.⁽⁴⁹⁾. Men med steds mere højopløslige CT-scannere har man som bifund til CT-scanninger fundet steds flere ganske små noduli fra et bredere patient-klientel end de patienter, der traditionelt har indgået i lungecancer-CT-screeningsundersøgelser. Med det derved opbyggede større erfaringsgrundlag er der kommet forslag til reviderede, mere differentierede kontrol-algoritmer, hvori patienterne deles i risiko- og lav-risiko-patienter og de påviste noduli i flere størrelseskategorier^{(50) (51)} – jf. nedenstående tabel baseret på anbefalingerne fra *The Fleischner Society*⁽⁵⁰⁾, som også er gengivet i ERS's 2009 up-date vedrørende lungecancer⁽⁵²⁾. De seneste amerikanske anbefalinger fra ACCP fra 2007 følger samme algoritme⁽⁵¹⁾.

Tabel 1: Algoritme for kontrol af pulmonale noduli.

Nodulus størrelse	Lav-risiko patient (f.eks. aldrig-ryger)	Risiko patient (f.eks. ryger > 40 år) [§]
≤ 4 mm	Ingen kontrol.	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) Eller regelret udredning med kontrastforstærket CT, PET/CT og biopsi.	Kontrol og/eller udredning som for lav-risiko-patient.

[§] Andre risikoindikatorer kan bl.a. være tidligere malign sygdom og miljøekspositioner (som f.eks. asbest).

Ved vækst bør der bioteres eller opnås histologisk diagnose på anden måde. Vækst kan monitoreres mere sensitivt med volumenbestemmelser end ved simpel udmåling af diameter⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾. Således vil en fordobling af volumen for en sfærisk proces kun svare til en 26% større diameter, som f.eks. fra 4 til 5 mm.. Software til lungenodus-volumenbestemmelse er kommercielt tilgængelig på alle moderne CT-skannere. 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⁽⁵⁶⁾, og det er formentlig nødvendigt med grænseværdi for volumenfordoblingstid på 600 dage for at have en passende balance mellem incidensen af falsk negative og falsk positive vurderinger⁽⁵⁷⁾. FDG-PET kan være en alternativ mulighed for afklaring⁽⁵⁸⁾, hvis processen er stor nok, og i et nyligt studie⁽⁴⁸⁾ anbefales PET som supplement til lav-dosis CT follow-up i selekterede tilfælde. Men PET kan være falsk positiv, har detektionsproblemer for læsioner < 1 cm, og kan være falsk negativ for mindre, langsomtvoksende lungetumorer - såsom bronchioalveolært carcinom.

Screening for lungekræft.

Tidligere undersøgelser af værdien af screening med KRT har været skuffende, og der er derfor igennem de sidste 10 år gennemført en del ikke-randomiserede forsøg med screening med CT scanning⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾ ⁽⁶¹⁾. Det har været muligt at påvise et relativt stort antal lungecancere i stadium I med en forventet god overlevelse⁽⁵⁹⁾, men der mangler bevis for at dette reducerer dødeligheden af sygdommen⁽⁶¹⁾ ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾. Der er derfor igangsat randomiserede undersøgelser i USA⁽⁶⁴⁾ og Europa heriblandt Danmark⁽⁶⁵⁾, som skal afklare om screening med CT scanning, af rygere og tidligere rygere kan anbefales indført.

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 TBNA (konventionel eller EUS-/EBUS-vejledt) eller mediastinoskopi mhp. diagnostisk og stadiemæssig afklaring.

Ved **perifert infiltrat** uden CT-mæssig mistanke om lymfeknudemetastaser til mediastinum, dvs. ingen glandler større end 1 cm, indgår transtorakal finnålsaspirationsbiopsi (TTNAB) i den primære diagnostik. Hvis der herved påvises lungekræft, og der overvejes operativ behandling, indgår bronkoskopi og mediastinoskopi eller TBNA/EUS/EBUS som nødvendige forundersøgelser før kirurgi p.g.a. en for lav sensitivitet ved alene CT-baseret evaluering for involvering af mediastinale lymfeglandler. Men hvis der er tale om stadie I NSCLC og en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeglandler, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, kan invasiv undersøgelse af mediastinum undlades (jf. ovenstående afsnit om FDG-PET og PET/CT). Invasive procedurer bør fortsat foretages i tilfælde af lav FDG optagelse i primær tumor⁽²¹⁾

M-status

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

Ved fund af et infiltrat i anden lungelap end den, hvori den primære tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares, f.eks. ved TTNAB. Ved et uspecifikt og sandsynligt ikke-malignt fund foretages histologisk nålebiopsi mhp. specifik benign diagnose, eller der foretages resektion af infiltratet torakoskopisk eller ved minitorakotomi, og udrednings-programmet af den primære tumor fortsættes. Hvis den fjernede tumor er benign fortsætter udredningsprogrammet mhp. operation for den primære tumor. Hvis diagnosen af 2 synkron primære lungecancere kan bekræftes, klassificeres og behandles begge primærtumorer hver for sig efter de vedtagne retningslinier.

Bioptiske procedurer – Sensitivitet og specificitet 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 stadie-bestemmelse ("staging").

Pato-anatomiske prøver for diagnose og staging

Cytologisk prøvemateriale:

Bronkialt børstemateriale.

Bronkial skyllevæske eller Bronkoalveolær lavage (BAL)

Finnålsaspirationsbiopsi (FNAB eller FNA):

- Transtorakalnåleaspirationsbiopsi (TTNAB)

- Transbronkialnåleaspirationsbiopsi (TBNA)

(enten som konventionel ('blind') TBNA eller EBUS-vejledt)

- Endoskopisk ultralydsvejledt-NAB (EUS-NAB)

Pleuravæske

Ekspektorat – i selekterede tilfælde

Histologisk prøvemateriale:

Bronko- og mediastinoskopisk biopsi

Transtorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter ≥ 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. 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 tidligere maligne tumors oprindelse. Herved kan den immunhistokemiske analyse nemlig meget bedre målrettes. Oftest drager man ved anvendelse af et panel af reaktioner nytte af et mønster med en vis sandsynlighed for en specifik diagnose.

Nedenfor kommenteres følgende procedurer med hvilke man kan skaffe materiale til cyto- eller histologiske undersøgelser: Ekspektoratundersøgelse, pleuracentese, bronkoskopi, transtorakal nåle-aspiration, mediastinoskopi, bronkoskopisk transbronkial nålebiopsi (konventionel ('blind') eller EBUS-vejledt), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi, 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." ⁽⁶⁶⁾ og "Cytologiske undersøgelser." ⁽⁶⁷⁾. Anbefalingerne kan findes på selskabets hjemmeside - www.dspac.org.

Med hensyn til anbefalede svartider for cytologisk og histologisk prøvemateriale for patienter som gennemgår et planlagt diagnostisk udredningsforløb foreslåes fra DSPAC, at der for 85-90% af patienterne foreligger svaret på cytologiske prøver dagen efter biopteringen og for histologisk biopsimateriale 3 arbejdsdage efter biopteringen [jf. Sundhedsstyrelsens publikation vedr. pakkeforløb for lungekræft].

Transtorakal nåleaspirationsbioptering (TTNAB)

Ved perifere tumorer bør den initiale invasive undersøgelse være transtorakal finnålsaspiration (nålediameter < 1 mm), forudgået af en CT-skanning med eksakt bestemmelse af infiltratets lokalisering. Ved maligne tumorer har TTNAB en sensitivitet på 85-95%⁽⁶⁸⁾. 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%⁽⁶⁹⁾. Gentagne biopsier øger den diagnostiske sikkerhed^{(70) (71)}. Cytologisvaret bør foreligge senest dagen efter undersøgelsen. I forbindelse med finnålsaspiration kan man ofte have betydelig fordel af, at der reserveres materiale til artificiel trombedannelse (koagel). Denne kan nemlig procederes som histologisk materiale, hvilket forbedrer den immunhistokemiske undersøgelse i sammenligning med det, der kan udføres på cytologisk materiale. Således kan man i en del tilfælde bedre tumorklassificeringen og afgøre, om en tumor har primærsæde i lungen eller er en metastase.

Transtorakal biopsi udføres enten vejledt af gennemlysning i 2 planer eller af ultralyd i lunge-medicinsk eller radiologisk regi, eller vejledt af CT på radiologisk afdeling. Pleura eller pleuranære infiltrater kan med fordel biopteres ultralydsvejledt. Infiltrater under 10 mm lader sig vanskeligt biopsere 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, såfremt de cytologiske undersøgelser er inkonklusive (atypiske celler/uspecifikt benignt resultat), eller det CT-mæssige billede mest tyder på benignitet, bør der udføres transtorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter ≥ 1 mm). Næste trin kan være resektion af den suspekterede 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^{(68) (72)}, hvorimod der ikke er forskel i frekvensen af pneumothorax⁽⁷³⁾. Pneumothorax er rapporteret hos 20% i flere nylige og større serier, med drænage behov i 1.6-17% af tilfældene⁽⁶⁸⁾. Hæmoptyse ses efterfølgende hos 5-10%^{(68) (72)}. For 20.000 patienter er mortaliteten opgjort til 0.05%^{(74) (75)}.

Bronkoskopi

Bronkoskopi er obligatorisk ved centrale tumorer, hvor den diagnostiske sensitivitet er 67-97%⁽⁷⁶⁾. Udføres bronkoskopi med transbronkial bioptering, børstebioptering og skylning er den diagnostiske sensitivitet selv ved perifere infiltrater op mod 69%⁽⁷⁶⁾. For perifere tumorer under 2 cm findes en over alle prøvetagningsmodaliteter kumuleret diagnostisk sensitivitet på 33%^{(76) (77)}.

Der er i de senere år udviklet diagnostiske fiberbronkroskopiske 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 fintfølede kamera (autofluorescens bronkoskopi = LIFE bronkoskopi)⁽⁷⁸⁾.

På trods af den relativt lave diagnostiske sikkerhed ved perifere infiltrater anbefales det, at alle patienter initialt bronkoskoperes for at udelukke en eventuel anden tumor mere centralt i bronkieslimhinden⁽⁷⁹⁾. Bronkoskopi bør også altid udføres før operation for at sikre, at tumor er teknisk resektabel og for at planlægge omfanget af indgrebet.

Ved den primære bronkoskopi bør der foretages nåleaspiration fra lymfeknuder, der forinden ved billeddiagnostik er fundet malignitetssuspekterede. Det kan gøres alene vejledt ud fra billeddiagnostik (konventionel TBNA) eller ved samtidig bronkoskopisk endobronkial ultralydsundersøgelse (EBUS), hvis billeddiagnostikken har givet anledning til malignitetsmistanke sv.t. mediastinum.

I langt de fleste tilfælde kan bronkoskopi foregå i lokalanæstesi, og patienten kan udskrives efter få timer. Ved bronkoskopi med transbronkial bioptering ses pneumothorax i ca. 6 % af tilfældene, og ca. halvdelen af disse kræver dræning⁽⁸⁰⁾. Er der gjort transbronkial bioptering skal patienten derfor kontrolleres for eventuel pneumothorax med røntgen af thorax før udskrivelse.

Bronkialt børstemateriale

Velegnet supplement til tangbiopsi, fordi børsten kan række udover bronkoskopets synsvidde. Det udhentede materiale er af og til meget cellerigt og refererer til et veldefineret bronkieafsnit. Ved siden af udstrygninger bør man tilstræbe at fremstille koagelmateriale mhp. eventuelle senere immunhistokemiske undersøgelser.

Bronkial skyllevæske og Bronkoalveolær lavage (BAL)

Opnås ved at skylle bronkiesystemet med fysiologisk saltvand og genopsuge væsken. Væsken videre-procederes på patologi-afdelingen. Metoden har præference ved perifere tumorer og perifert for bronkostenoser.

Bronkoskopisk transbronkial nåleaspirationsbiopsi (TBNA)

Konventionel TBNA kan udføres samtidig med bronkoskopi og bl.a. være led i en N-stadie inddeling. Metoden kan i en del tilfælde være et alternativ til mediastinoskopi⁽⁸¹⁾ - primært ved minimalt invasivt at dokumentere N2/N3- eller T4-sygdom. Hos patienter med paratrakeal lymfadenopati påvist ved CT-skanning fandtes tumorceller ved TBNA hos 89.1% af patienterne⁽⁸²⁾, men i øvrigt varierer den beregnede sensitivitet mellem undersøgelser på lungecancer-patienter fra 14-100% med en vægtet gennemsnitsværdi på 76%⁽⁸³⁾. NPV for TBNA kunne på samme serie af undersøgelser beregnes til mellem 36-100% med et vægtet gennemsnit på 71%, hvorved det i praksis kun bliver positive fund, som kan tillægges afgørende betydning.

Endoskopisk ultralydvejledt finnålsbiopsi (EUS-/EBUS-TBNA)

EUS og EBUS⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁵⁾ 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⁽⁸⁶⁾ ⁽⁸⁷⁾.

EUS (Endoskopisk ultralyd) udføres med et gastroskop med et ultralydshoved for enden, således at det er muligt at foretage finnålsaspirationsbiopsier ultralydsvejledt. EUS gør det muligt at visualisere mediastinum posterior og inferior samt retroperitoneum, således at det er muligt at vurdere direkte indvækst i disse områder. EUS giver mulighed for at bioptere centrale tumores, lymfeknuder sv.t. station 1, 2, 4L, 4R, 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⁽⁸⁸⁾. Hos lungecancer patienter med CT-negative mediastinale resultater fandt samme metaanalyse en sensitivitet på 58% for påvisning af metastatisk sygdom med EUS.

Der mangler dog endnu gode randomiserede studier vedr. værdien af EUS.

EBUS-TBNA (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 intermedier bronchus og på venstre side omkring hovedbronchus. Det er derfor muligt at bioptere lymfeknuder sv.t. lymfeknudestation 1, 2, 3, 4L, 4R, 7, 10 og 11. 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%, respektive⁽⁸⁹⁾. Men publikationer fra andre centre tyder dog på at der formentlig skal påregnes en vis indlæringsperiode før resultater som de ovenstående nås⁽⁹⁰⁾. Sensitiviteten for EBUS-TBNA stiger også med antallet af aspirationer fra hver lymfeknudestation indtil 3 aspirationer, som derfor må anbefales som standard⁽⁹¹⁾.

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

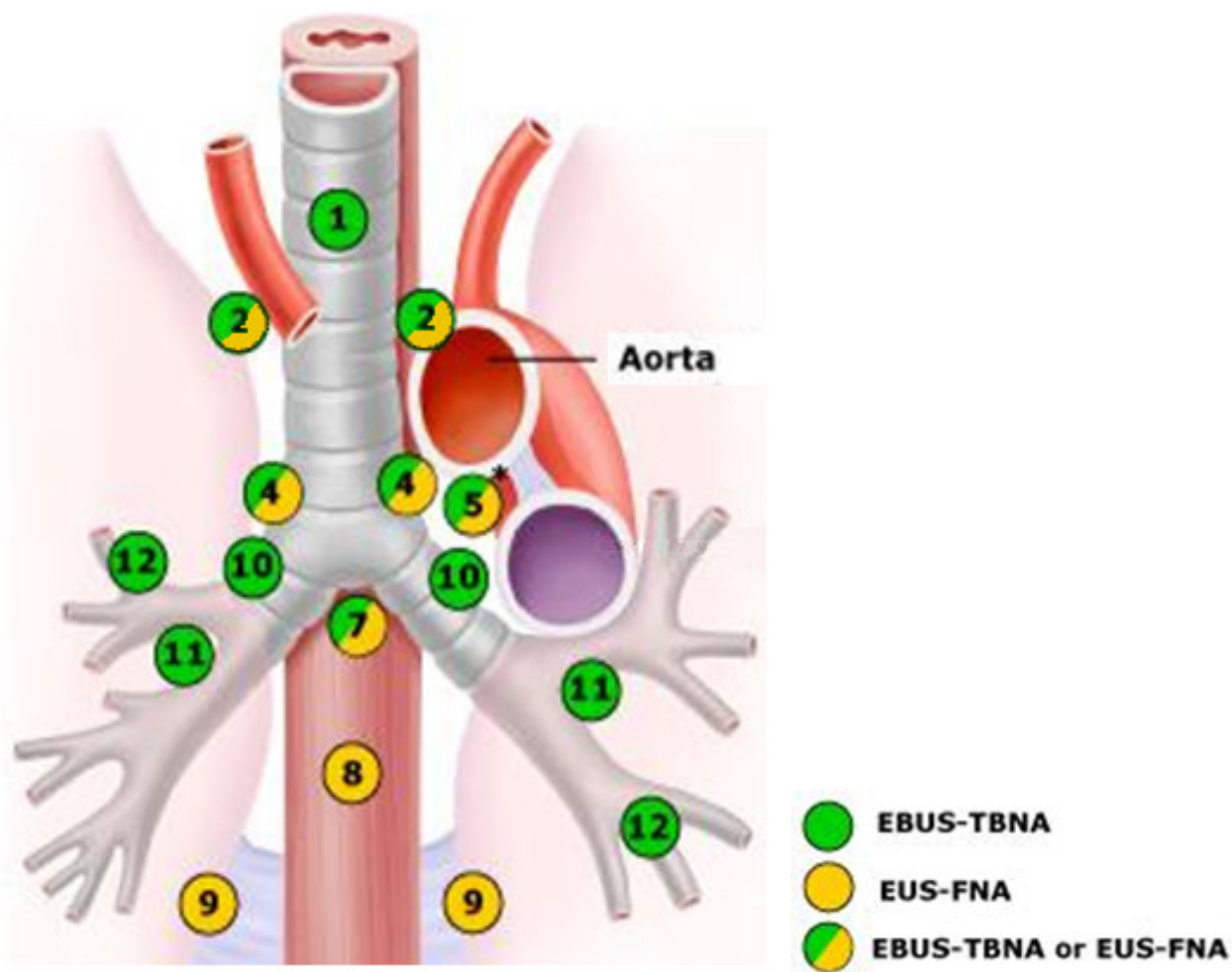
En kombination af EUS- og EBUS-TBNA kan give bedre resultater end den konventionelle mediastinoskopi derved, at en række mediastinale lymfeknudestationer, som ikke er tilgængelige

ved mediastinoskopi, kan nås og biopteres ved EUS-/EBUS-TBNA, hvorved der kan opnås nær 100% sensitivitet.

Metoderne giver også mulighed for en skånsom restaging af cancere efter onkologisk behandling. Både EUS- og EBUS-TBNA kan udføres i lokal anæstesi og kan derfor udføres ambulant.

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

Figur 1: Mediastinale og hilære lymfeknunders egnethed for EBUS-TBNA og/eller EUS-FNA.



Mediastinoskopi

Mediastinoskopi er fortsat en væsentlig invasiv procedure i selectionen af patienter til kirurgisk behandling. Undersøgelsen udføres i generel anæstesi på thoraxkirurgisk eller otologisk afdeling. Risikoen for komplikationer er 0,6-3,7%, mortaliteten er 0-0,3%⁽⁹²⁾. Undersøgelsen kan påvise metastasering i de hyppigst forekommende lymfeknudestationer 1, 2, 3A, 4 og 7. Sensitiviteten er 80-85%, specificiteten nær 100%⁽⁹³⁾. Biopterede lymfeknudestationer skal angives efter Mountain-klassifikationen og skal som minimum omfatte stationerne 4R, 4L og 7.

Det er vist, at ca. 20% af patienter med perifere tumorer og med CT-mæssigt normale forhold i mediastinum får påvist tumorspredning til mediastinum ved supplerende mediastinoskopi^{(94) (95) (96)}.

Ingen patient bør bedømmes inoperabel blot på CT-påvist lymfeknudeforstørrelse eller PET-positive lymfeknuder, da en sådanne forandringer ikke altid repræsenterer metastatisk infiltration

⁽⁹⁷⁾. Hvis CT af thorax afslører lymfeknuder i mediastinum større end 1 cm, bør der altid udføres invasiv undersøgelse (vha. TBNA/EBUS, EUS eller mediastinoskopi) og formodning om N2- eller N3-lidelse skal verificeres histopatologisk.

Med CT-mæssigt normale forhold i mediastinum vil der være ca. 70% sandsynlighed for, at der ikke foreligger spredning til mediastinum. Hvis der ikke udførtes mediastinoskopi ville således 30% af de opererede patienter have mediastinal lymfeknudemetastaser ^{(96) (98)}.

Mediastinoskopi eller ligeværdig invasiv undersøgelse (EBUS/EUS) 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.

Patienter, der har fået foretaget EBUS eller EUS uden maligne fund under ovennævnte forudsætninger, skal som udgangspunkt have foretaget supplerende mediastinoskopi før evt. indstilling til operation.

Hvis thoracoskopisk lobektomi foretages på den lokale thorax-kirurgiske afdeling, så skal der i forberedelse hertil ved mediastinoskopi gøres rømning af station 4 og 7.

Mediastinoskopi er derimod ikke indiceret ved fjernmetastaser, herunder pleuracarcinose.

Konventionel mediastinoskopi giver ikke adgang til de anteriore mediastinale lymfeknudestationer eller til det aorto-pulmonale vindue (se figur 2). *Anterior mediastinotomi* kan derfor anbefales, hvis CT-skanning giver mistanke om mediastinal tumorinvasion eller metastaser til mediastinum, trods negativ mediastinoskopi ⁽⁹⁹⁾. Proceduren kan desuden anbefales ved central tumor ledsaget af vena cava superior syndrom.

Pleuravæske

Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der som en af de indledende undersøgelser af patienten foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleuracentesis. CT af lungerne kan heller ikke blive fuldt sufficient, hvis lungen er delvist atelektatisk som følge af en pleuraeffusion. Pleuraeffusion hos en patient med lungecancer er ikke nødvendigvis udtryk for spredning af maligne celler til pleurahulen, og betegnes da en paramalign effusion. Patienter med en paramalign pleural effusion har ikke dårligere prognose end tilsvarende patienter uden effusion ⁽⁷⁷⁾. Men påvises maligne celler i pleuraeffusionen er patienten inoperabel og har en tilsvarende dårlig prognose.

Pleuracentesis kan ved en tilstrækkeligt stor pleuraeffusion foretages vejledt af røntgen af thorax og klinisk undersøgelse ⁽¹⁰⁰⁾, 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 ⁽¹⁰¹⁾. 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 ⁽¹⁰²⁾.

Det udhentede materiale sendes til patologi-afdelingen. Her opkoncentreres væsken oftest, enten ved centrifugering eller ved filterbaserede teknikker. De fleste steder drejer det sig om 10-50 ml væske, som udvælges af bioanalytiker eller udtages efter at væskemængden i sin helhed er godt rystet og blandet. Andre steder, hvor man har større og kraftigere cytocentrifuger, sker opkoncentreringen ud fra måske 1000 ml.

Man bør tilstræbe samtidig fremstilling af koagelmateriale mhp. eventuelle senere immunhistokemiske undersøgelser.

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⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾. Undersøgelsen har herved også en tilsvarende høj Negativ Prædiktiv Værdi (NPV).

Video-assisteret thorakoskopi (VATS)

VATS vil i mange tilfælde være et oplagt alternativ til eksplorativ thorakotomi, og er værdifuld procedure til følgende:

- Biopsi af pleura, incl. pleura viseralis, ved negativ thorakocentese. 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 pleuravæsken, hvorimod thorakoskopien her har en diagnostisk sensitivitet på 90%⁽¹⁰⁵⁾ ⁽¹⁰⁶⁾.
- Mistanke om metastaser i kontralaterale lunge trods negativ finnålspunktur.
- CT-påviste forstørrede lymfeknuder i mediastinum uden for mediastinoskopiens rækkevidde. VATS giver adgang til det aorto-pulmonale vindue, mediastinum anterius, ligamentum pulmonale inferior, nedre lungevene, samt glanderne paraøsofagealt.
- CT-påvist invasion af tumor i mediastinum, men negativ mediastinoskopi.
- Diagnostisk resektion af solitært perifert infiltrat.
- Terapeutisk subsegmentær resektion af solitært perifert infiltrat hos patienter med en lungefunktion, som ikke tillader lobektomi.

Ved VATS diagnostik skal muligheden for straks at konvertere til thorakotomi altid være til stede, idet indgrebet kan vise sig at være uigennemførligt thorakoskopisk, eller fulgt af komplikationer, som kræver umiddelbar thorakotomi.

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⁽⁷⁶⁾. 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, halslymfeglandler, lever eller binyrer. 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 %⁽¹⁰⁷⁾ ⁽¹⁰⁸⁾ ⁽¹⁰⁹⁾. Mistanke om malignitet bør dog altid bekræftes ved finnålsbiopsi.

Ved kliniske symptomer på fjernmetastaser til leveren, bør dette afklares vha. ultralyd, evt. med UL-kontrast, eller vha. CT eller MR. Mistænkte knoglemetastaser og hjernemetastaser afklares bedst med MR. Billeddiagnostisk identificerede metastasesuspekterede processer bør som princip biopsiverificeres.

Rutinemæssig knogleundersøgelse er ikke indiceret i udredningen af lungecancer⁽¹¹⁰⁾ ⁽¹¹¹⁾.

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

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⁽¹¹²⁾.

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 evt. adjuverende onkologisk behandling. I mindre end halvdelen af tilfældene er der overensstemmelse mellem cTNM og pTNM, idet pTNM i reglen er højere end cTNM⁽¹¹³⁾. Dette medfører bl.a. at ca. 10% af torakotomierne ender som eksplorative indgreb. 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 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⁽¹¹⁴⁾. Den reviderede TNM-klassifikation er vist i nedenstående tabel. Stadiegrupperingen i henhold til revisionen er vist i den efterfølgende tabel med ændringer i forhold til 1997-klassifikationen markeret med fede typer. Den reviderede klassifikation er implementeret fra og med 2009.

Tabel 2: 1997 og 2009-klassifikationens stadiegruppering⁽¹¹⁴⁾

6. udg. T/M	7. udg.	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤ 5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 5–7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (tumores i samme lap)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (indvækst)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lunge)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (kontralateral lunge)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (fjern-metastase)	M1b	IV	IV	IV	IV

Fed & kursiv angiver ændringer i stadie ift. tidligere (1997) TNM-klassifikation.

Tabel 3: T-, N- og M-stadie klassifikation ⁽¹¹⁴⁾**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 \leq 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 \leq 2 cm i største diameter.
- T1b Tumor $>$ 2 cm, men \leq 3 cm i største diameter.
- T2 Tumor $>$ 3 cm, men \leq 7 cm, eller tumor med ethvert af følgende karakteristika (T2-tumor med disse karakteristika klassificeres som T2a hvis \leq 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 \leq 5 cm i største diameter.
- T2b Tumor $>$ 5 cm, men \leq 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.

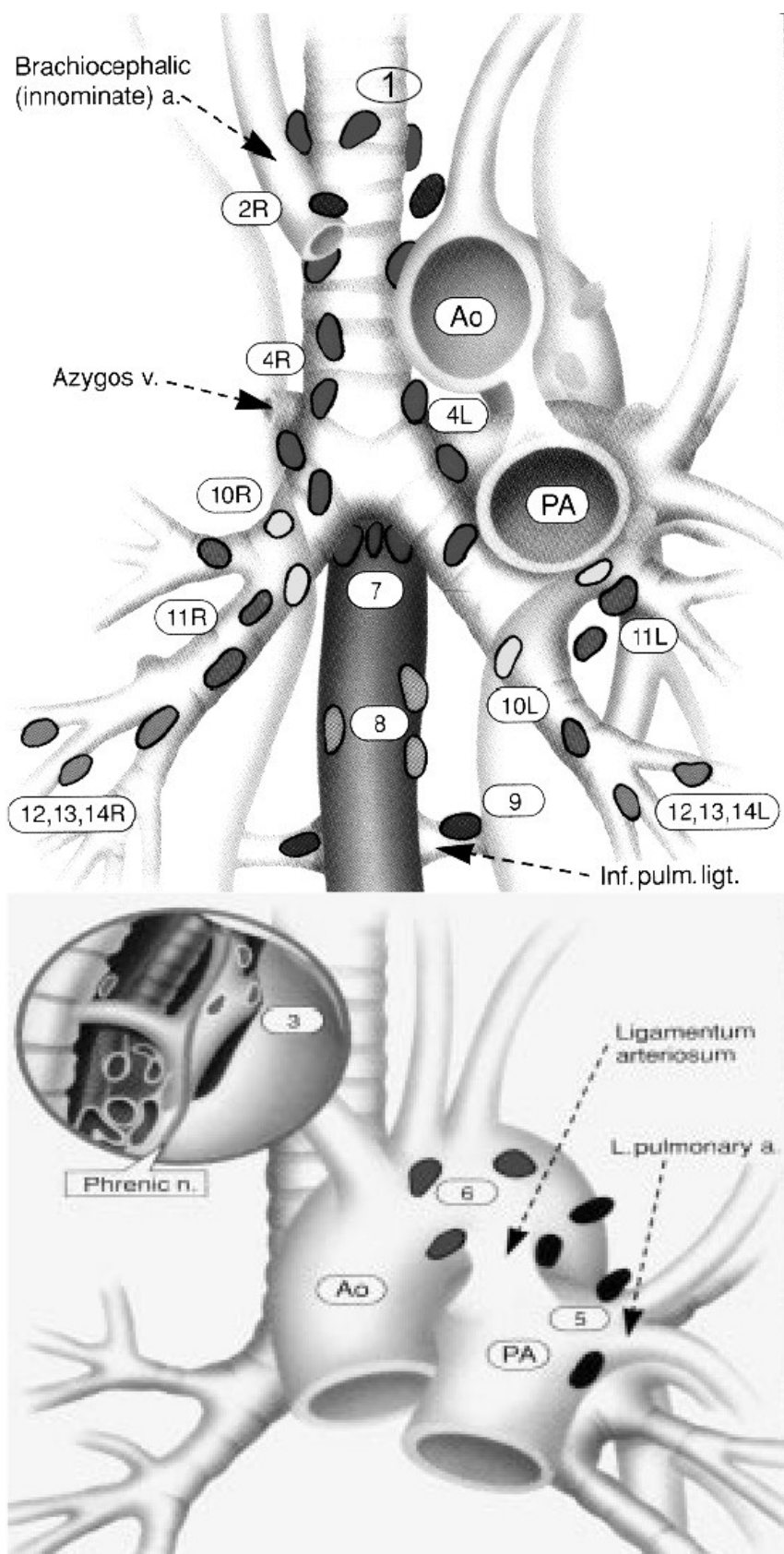
N (Regionale Lymfeknuder)

- 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 supraklavikulære 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)

Figur 2: Mediastinale lymfeknudestationer



**Øvre mediastinale
glandler:**

- 1 Høje mediastinale
- 2 Øvre paratrakeale
- 3 Retrotrakeale
- 4 Nedre paratrakeale (incl. azygos)

**N2: ipsilaterale
N3: kontralaterale
samt supraclavikulære**

**Aortarelaterede
glandler (N2):**

- 5 A-P vindue
- 6 Paraaorta

**Nedre mediastinale
glandler (N2):**

- 7 Subcarinale
- 8 Paraoesophageale
- 9 Lig. pulmonale

N1 glandler:

- 10 Hilære
- 11 Interlobære
- 12 Lobære
- 13 Segmentale
- 14 Subsegmentale

Reproduceret efter tilladelse fra Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA.

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.

Som første trin mhp. en diagnostisk og stadiemæssig afklaring foretages **CT af thorax & øvre abdomen**. Hvis CT understøtter malignitetsmistanke skal **diagnose og stadie søges afklaret så minimalt invasivt som muligt** - 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, som det hyppigt er tilfældet, viser lavattenuerende processer i leveren, skal dette i første omgang afklares ved supplerende ultralydsskanning (UL) af leveren. Effektueringen af den supplerende UL af leveren bør i denne situation ske straks ved den radiologiske afdeling. UL-undersøgelsen kan med fordel være med UL-kontrast eller med UL-vejledt finnålsaspiration (FNA), hvis der findes en fortsat malignitetssuspekt proces. Findes ved UL cyster, hæmangiomer eller normal leverstruktur er metastasesuspicio afkræftet.

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

Viser CT en forstørret binyre bør malignitetsmistanke i første omgang søges afkræftes ved supplerende billeddiagnostik i form af enten triple-CT, MR-scanning eller PET/CT af den pågældende binyre. Afkræfter supplerende billeddiagnostik ikke malignitetssuspicio må der biopteres.

Når fjernmetastase-mistanke er afkræftet skal diagnose og stadie etableres bioptisk (cytologisk eller histologisk) fra den primære proces og/eller fra regional lymfeknude.

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

For malignitetssuspekterede 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 nålbiopsi hvis tidligere cytologisk prøve, ellers bør der foretages torakotomi eller VATS-resektion. Er der ud fra anamnese eller klinik mistanke om metastatisk lungemalignitet, vil det være fordelagtigt at tage histologiske biopsier for optimal histopatologisk differentialdiagnostik.

Hvis 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 lungecancerer, såsom f.eks. bronchioloalveolært carcinom, kan fremstå PET-negative.

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 PET- eller 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 indstilling til operation for en perifer stadie I NSCLC-tumor - med mindre der er lav FDG optagelse i primær-tumor⁽²¹⁾.

Centrale processer søges afklaret ved bronchoskopi i lokalanæstesi eller i generel anæstesi. Ved centralt infiltrat eller forstørrede glandler i mediastinum bør der foretages mediastinoskopi - eller alternativt en mere omfattende mediastinal vurdering med EUS og EBUS. Kan spredning til mediastinum ikke påvises, bør patienten torakotomeres.

Angives ved en PET-scanning tegn på spredning til mediastinum, skal sådanne fund søges verificeret ved bioptering - ved konventionel TBNA, EBUS-TBNA, EUS-FNA eller mediastinoskopi. Kan malignitet herved ikke bekræftes, bør patienten viderebehandles efter samme retningslinier

som en patient hos hvem der på CT ses forstørrede mediastinale glandler, som ved efterfølgende bioptering ikke kan verificeres maligne.

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

Ptt. kan aldrig henvises til kemo- eller radioterapi alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet.

Før intenderet kurativ kirurgi skal patienten have foretaget mediastinoskopi med mindre der er foretaget EBUS (og evt. også EUS) på et center 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-snit gennem infiltratet eller 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 under samtidig forberedelse af patienten for fuld radikal operation.

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 stadiet afklaring, 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⁽¹¹⁵⁾.

Patienter med N2 lidelse opereres rutinemæssigt ikke - men bør behandles med kombineret kemo- og stråleterapi. Hvis N2 lidelse påvises ved torakotomi trods relevant præoperativ evaluering („minimal N2 disease“), bør komplet resektion af tumor og de metastasesuspekterede glandler tilstræbes^{(116) (117) (118) (119) (120) (121)}.

Patienter med T3 lidelse bør indgå i protokolleret behandling.

Præoperativt verificeret N3 og T4-lidelse bør ikke opereres. To-års overlevelsen efter kirurgi er højst 3%^{(116) (117) (118) (119)}.

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

En **solitær og neurokirurgisk operabel cerebral metastase** udgør dog en undtagelse, da der er en vis dokumentation for, at neurokirurgisk resektion kan give patienten en overlevelsesgevinst - også hvis operationen i sidste ende viser sig at have været palliativ^{(122) (123) (124) (125) (126)}.

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⁽¹²⁷⁾.

Det bør herefter neurokirurgisk afklares, om den solitære metastase er operabel.

Skønnes den cerebrale metastase operabel, 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⁽¹²⁸⁾.

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 fysiologisk 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⁽¹²⁹⁾.

Præoperativ undersøgelse af lungefunktion

Den bedst dokumenterede parameter til bedømmelse af operabilitet i forhold til lungefunktionen er FEV₁. I de ældre undersøgelser anvendes den absolutte værdi⁽¹³⁰⁾, mens nyere undersøgelser peger på, at FEV₁ i procent af den forventede værdi, giver en bedre prædiction af morbiditet og mortalitet⁽¹³¹⁾. Det synes rimeligt, at anvende den postbronkodilatatoriske FEV₁.

Der er evidens for at pneumonektomi kan foretages med en postoperativ risiko under 5%, hvis FEV₁ er over 2 liter, og en FEV₁ over 1,5 liter synes at sikre, at der kan foretages en lobektomi⁽¹³²⁾. Men nyere undersøgelser har vist, at D_Lco er en stærkere prædikator end FEV₁ for peri- og postoperative komplikationer og mortalitet, og allerede ved en D_Lco < 80% forventet stiger incidensen af perioperative pulmonale komplikationer med en faktor 2-3 og mortaliteten ved en D_Lco < 60%⁽¹³³⁾. Der foreligger nu en række undersøgelser, som dokumenterer en omvendt sammenhæng imellem diffusionskapacitet⁽¹³³⁾ og arbejdskapacitet⁽¹³⁴⁾ 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 FEV₁ % forventet og D_Lco % forventet⁽¹³⁵⁾. Samme undersøgelse fandt, at selv blandt patienter med FEV₁ > 80% forventet havde 43% en D_Lco, som var < 80% forventet.

Da det aldrig på forhånd kan udelukkes, at en planlagt lobektomi peroperativt må udvides til en pneumonektomi, bør man, hvis FEV₁ eller D_Lco er < 80% forventet, foretage en vurdering af den regionale fordeling af lungefunktionen⁽¹³⁶⁾. Ved at kombinere perfusions- og/eller ventilations-skintigrafi sammen med lungefunktionsundersøgelse eller arbejdstest, kan man beregne den forventede postoperative værdi for diverse parametre (predicted postoperative værdi - ppo)^{(136) (137) (138)}.

De dokumenterede kriterier og aktuelle amerikanske og europæiske guidelines for diverse parametre er søgt samlet i nedenstående algoritme^{(136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143)}.

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:**

FEV₁ **og** D_Lco > 80% af forventet ⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi
 FEV₁ **eller** D_Lco < 80% af forventet ⇒ Regional lungefunktionsundersøgelse (FEV₁ **og** D_Lco)

Regional lungefunktionsundersøgelse *:

ppo-FEV₁ **og** ppo-D_Lco > 40% af forventet ⇒ Lille risiko, tåler op til pneumonektomi
 ppo-FEV₁ **eller** ppo-D_Lco < 40% af forventet ⇒ Øget risiko
 ⇒ Arbejdstest udføres

Arbejdstest #:

VO₂-max > 20 ml/kg/min
 eller > 75% af forventet ⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi
 VO₂-max 10-20 ml/kg/min
 eller 35-75% af forventet ⇒ Intermediær risiko, begrænset indgreb
 VO₂-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 ⁽¹⁴⁴⁾:
 ppo-LF = præ-OP LF x perf.-fraktion for rask lunge.

For lobektomi anbefales en kombination af regional lungeperfusionsscintigrafi og den anatomiske metode ⁽¹⁴⁵⁾:

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

hvor a = antal fungerende lungesegmenter, som vil blive bortopereret,
 og b = totalt antal fungerende lungesegmenter i pågældende lunge før OP.

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

#) Som et **lavteknologisk alternativ til en regelret arbejdstest** haves erfaring for, at patienter, der kan gennemføre trappegang > 12-14 m op eller kan gennemføre 25 shuttles (250 m) i en Shuttle-Walk-test (SWT) uden desaturation, har en VO₂, som netop er tilstrækkelig til at kunne tåle en lobektomi ⁽¹⁴⁶⁾ ⁽¹⁴⁷⁾.

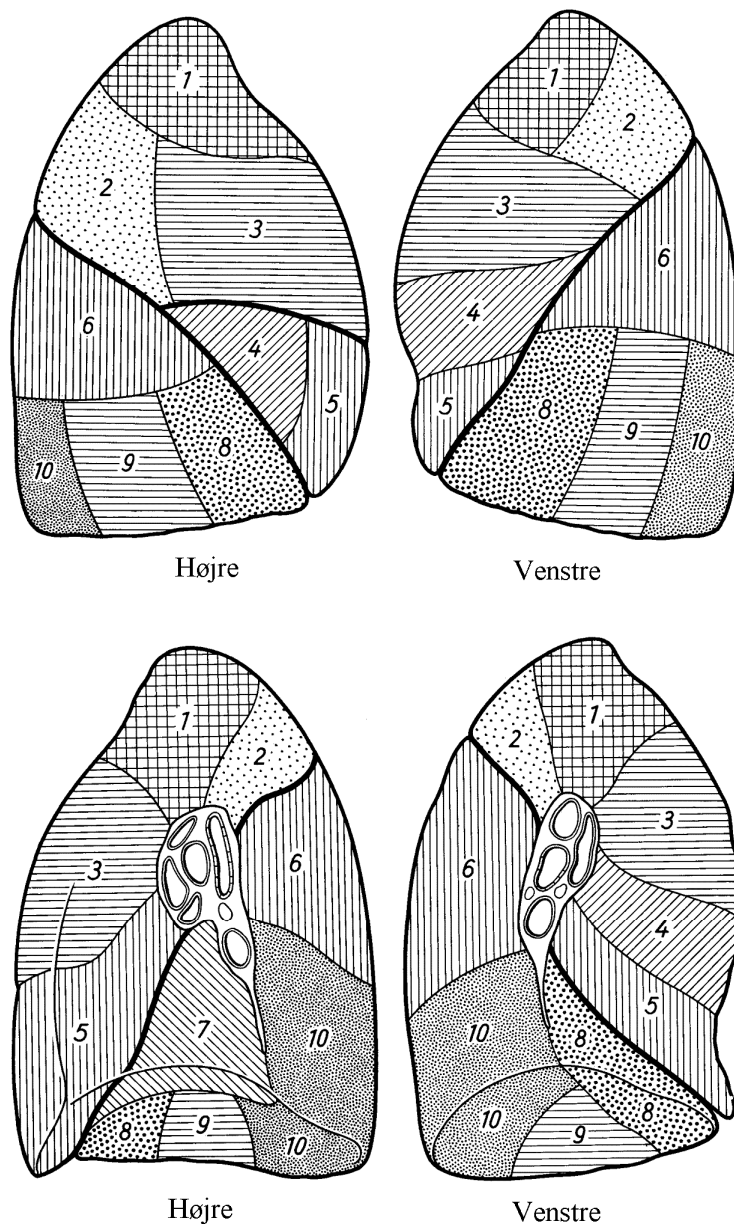
Mere end 40 shuttles (400 m) i SWT synes at være garant for en VO₂-max ≥ 15 ml/kg/min og er en stærk prædikator for overlevelse ⁽¹⁴⁸⁾. Men en SWT ≤ 400 m udelukker dog på den anden side ikke muligheden af en VO₂-max ≥ 15 ml/kg/min ⁽¹⁴⁸⁾!

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

$$\text{VO}_2\text{-max (i ml/kg/min)} = 4,19 + 0,025 * \text{tilbagelagt distance (i meter)}^{(149)}$$

FEV₁ – forceret ekspiratorisk volumen i 1 sek. ppo-FEV₁ – forventet postoperativ FEV₁. VO₂-max – maksimal iltoptagelse. D_Lco – diffusionskapacitet. ppo-D_Lco - forventet postoperativ D_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: ⁽¹⁵⁰⁾

- 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: ⁽¹⁵¹⁾

- 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 blot én af ovenstående risiko-indikatorer stiger risikoen for alvorlige kardielle komplikationer ved lungeresektion fra 0,9 til 6,6%, og har patienten 2 eller flere er risikoen 11%. ⁽¹⁵¹⁾

Men patientens kondition modificerer risiko-indikatorernes betydning og dermed behovet for regelret præ-operativ kardiologisk vurdering/optimering. Patientens kondition kan udtrykkes i enheder af METs (Metabolic Equivalent Tasks), hvor én MET svarer til det basale O₂-forbrug for en 40-årig mand på 70 kg = 3,5 ml/kg/minut. I kardiologisk risikovurdering går konditions-skille-linien ved 4 METs, som i aktivitet ca. svarer til at kunne: ⁽¹⁵⁰⁾

- 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 shuffles (400 m) i Shuttle-walk-test uden desaturation

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

- Hvis pt. ingen risiko-indikatorer har, da er der lav risiko for peri-operative kardielle komplikationer – også ved dårlig kondition.
- Hvis patienten har et aktivitets-niveau ≥ 4 METs uden symptomer, da er der lav risiko – også hvis patienten har risiko-indikatorer.
- Hvis patientens aktivitetsniveau < 4 METs eller ukendt, da bør man ved tilstedeværelse af førnævnte risiko-indikatorer overveje nærmere kardiologisk vurdering/test/optimering. ⁽¹⁵⁰⁾

Der kan være indikation for én eller flere af følgende undersøgelser: arbejds-ekg, myokardie-skintigrafi, 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 ^{(152) (153) (154)}.

Hvad betyder sygdomsstadiet for prognosen?

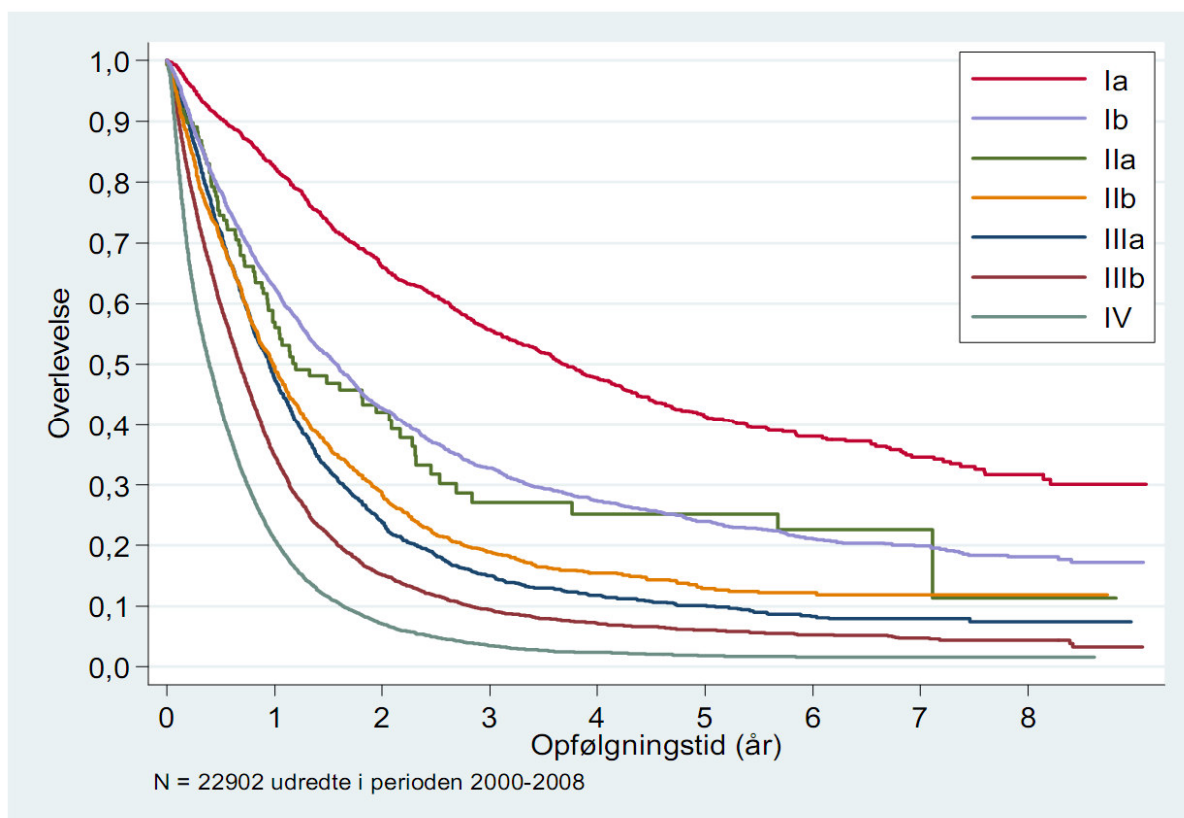
Sygdomsstadiet er afgørende for prognosen. Nedenstående tabel 4, baseret på patient-databasen i IASLC's Lung Cancer Staging Project 2007⁽¹¹⁴⁾, viser således 5-års overlevelsen for patienter med NSCLC i afhængighed af stadievurdering efter klinisk stadie (cTNM) eller patologisk stadie (pTNM). Til sammenligning ses i figur 3 derunder overlevelsen for danske lungecancer-patienter registreret i Dansk LungeCancer Register.⁽¹⁵⁵⁾ Stadiefordelingen heri iht. 6./1997 TNM-kriterier.

Tabel 4: 5-års overlevelse for patienter med NSCLC efter cTNM og pTNM

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%

Erfaringerne fra lungevolumenreducerende kirurgi (LVRS) har dog i nogen grad kompliceret problemstillingen, idet man ved undersøgelse af det resecerede væv overraskende har påvist forekomst af lungecancer i 5-10% af tilfældene.^{(156) (157)}

Figur 4: Overlevelse iht. cTNM-stadier (6. udg.) for danske lungecancerpatienter i DLGR⁽¹⁵⁵⁾



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. 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.
3. 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.
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. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Landwehr, Schulte and Lackner: MR imaging of the chest: Mediastinum and chest wall. *European Radiology* 1999; 9(9):1737-44.
12. Kauczor and Kreitiner. MRI of the pulmonary parenchyma. *European Radiology* 1999; 9(9):1755-64.
13. Fischer BM, Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: Positron Emission Tomography. *Respiration* 2006; 73: 267 - 276.
14. 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.
15. Oturai PS, Mortensen J, Enevoldsen H, Eigtved A, Backer V, Olesen KP, Nielsen HW, Hansen H et al. γ -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.
16. Herder GJM et al: Traditional Versus Up-Front [18F] Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer: A Dutch Cooperative Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 12 (April 20), 2006: pp. 1800-1806.
17. 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.
18. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvveer 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial Ultrasound With Transbronchial Needle Aspiration for Restaging the Mediastinum in Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 2.
23. PET (POSITRON EMISSIONSTOMOGRafi) Anbefalinger for udbygning af PET og FDG produktion. <http://www.sst.dk> Versionsdato: 1. juni 2006. Elektronisk ISBN: 87-7676-306-4.
24. 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.

25. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doms 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.
26. 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.
27. 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.
28. Ingram et al. Normal Lymph Node Size in the Mediastinum: Retrospective Study in Two Patient Groups. *Clinical Radiology* 1989; 40:35-9.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Boisselle 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.
33. Fischer BMB & Mortensen J. Lungecancer - skal man bruge positronemissionstomografi. *Ugeskr. Læger* 2004; 166: 2537-41.
34. Boisselle, Patz-EF Jr., Vining, Weissleder, Shepard, McLoud. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR and FDG-PET. *Radiographics* 1998; 18(5):1061-9.
35. Korobkin M, Francis IR, Kloos RT, Dunnick NR. The incidental adrenal mass. *Radiol Clin North Am* 1996, 34, 1037-54.
36. 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.
37. 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.
38. Dunnick NR, Korobkin M. Review. Imaging of adrenal incidentalomas: Current status. *AJR* 2002, 179, 559-68.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. Fourth edition Baltimore: William & Wilkins 1994; 1167.
43. Shon IH, O'Doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med* 2002, 32, 240-71.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Ellis SM, Husband JE, Armstrong P, Hansell DM. Computed tomography screening for lung cancer: Back to basics. *Clin Radiol* 2001, 56, 691-9.
50. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
51. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR et al. Evaluation of Patients with Pulmonary Nodules: When is it Lung Cancer? ACCP Guidelines. *CHEST* 2007; 132: 108S-130S.

52. Spiro SG, Huber RM, Janes SM (Ed.). Thoracic Malignancies. *Eur Respir Mon*; 2009; 44: 1–437.
53. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Yang Z-G, Maruyama Y, Watanabe T. Growth of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73, 1252-9.
54. Winer-Muram HT, Jennings SG, Tarver RD, Aisen AM, Tann M, Conces DJ, Meyer CA. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology* 2002; 223, 798-805.
55. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply pulmonary nodules are benign? *AJR* 1997; 168, 325-8.
56. 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.
57. Klaveren RJ van, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
58. Fischer BM, Mortensen J, Dirksen A, Eigtved A, Højgaard L. Positron Emission Tomography of incidentally detected small pulmonary nodules. *Nucl Med Comm* 2004; 25: 3-9.
59. 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.
60. 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.
61. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235; 259-265.
62. Bach PB, Jett JR, Pastorino U et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297(9), 953-961.
63. 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.
64. 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> >.
65. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A et al. The Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial – Overall Design and Results of the Prevalence Round. In print *JTO* 2009.
66. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. Retningslinier for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer. Histologisk undersøgelse af biopsier. www.dspac.org.
67. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi. Retningslinier for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer. Cytologiske undersøgelser. www.dspac.org.
68. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:235-66.
69. 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.
70. Wescott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988;169:593-601.
71. Wescott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: result in 422 patients. *Radiology* 1980;137:31-5.
72. 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.
73. Richardsson CM, Pointon KS, Manhire AR, Macfarlane JT. Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies. *The British Journal of Radiology* 75 (2003), 731-35.
74. Struve-Christensen E. Perkutan transtorakal lungebiopsi. 1976; Copenhagen: FADLs Forlag (dissertation).
75. Francis D. Transtorakal aspirationsbiopsi. 1979; Copenhagen: FADLs Forlag (dissertation).
76. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer. Summary of Published Evidence. *CHEST* 2003; 123:115S-128S.
77. 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.
78. Bolliger CT, Mathur PN (eds): *Interventional Bronchoscopy*. Prog Respir Res. Basel. Karger, 2000, vol 30, 236-42.
79. 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.

80. Milman N, Munch EP, Faurshou 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.
81. Harrow EM, Wang Ko-Pen. The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration. *Chest Surg Clin N Am* 1996; 6:223-35.
82. Schenk DA. Comparison of the Wang 19-gauge and 22-gauge needles in the mediastinal staging of the lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1251-8.
83. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *CHEST* 2003 Jan; 123(1 Suppl):157S-166S.
84. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001, 219, 252-7.
85. 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.
86. 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.
87. 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).
88. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007 Feb;131(2):539-48.
89. 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.
90. 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.
91. 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].
92. 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.
93. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kolman LJ, Silvestri GA. Invasive Staging. *CHEST* 2003; 123: suppl 167S-175S.
94. Ashraf MH, Milsom PL, Walesby RK. Selection of mediastinoscopy and long term survival in bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:208-14.
95. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:53-6.
96. Goldstraw P. Mediastinoscopy 1992: Is it still essential? *Lung Cancer* 1992; 8:79-84.
97. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M et al.. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg*. 1991; 51:253-61.
98. Kristensen S, Aaby C, Møller Nielsen S. Mediastinal staging of lung cancer. Is mediastinoscopy still essential? *Dan Med Bull* 1995; 42:192-4.
99. Best L, Munichor M, Ben-Shankar M, Lemer J, Lichtig C, Peleg H. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:78-81.
100. Clementsen PS. Pleuracentese. *Ugeskrift for Læger* 2001; 163: 2639-40.
101. 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.
102. Light RW, Eozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:84.
103. Loddenkemper R. Thoracoscopy - state of the art. *Eur Respir J*. 1998 Jan; 11(1):213-21.
104. 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.
105. Hansen M, Faurshou P, Clemmetsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients. A retrospective study. *Respir Med* 1998; 92:228-32.
106. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:776-8.
107. Ramsdell JW. Multiorgan scans for staging lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:653.

108. Muers MF. Preoperative screening for metastases in lung cancer. *Thorax* 1994; 49:1-2.
109. 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.
110. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology* 1991; 180:1-12.
111. Covelli HD, Zaloznick AJ, Shekifka KM. Evaluation of bone pain in carcinoma of the lung. *JAMA* 1980; 244:2625-7.
112. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225-33.
113. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathology staging. *Cancer* 1990; 65:2506-9.
114. 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.
115. 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.
116. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. Fourth ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994:1167.
117. 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.
118. 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.
119. Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:999-1013.
120. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 1990; 6:248-54.
121. 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.
122. 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.
123. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119:1469.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Sundaresan N, Galicich JH, Beattie EJ Jr. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 1983; 58:666.
128. 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.
129. Bolliger CT. Evaluation of operability before lung resection. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 321–326.
130. 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.
131. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198–212.
132. British Thoracic Society; BTS Guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89–108.
133. 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.
134. Bolliger CT, Jordan P, Sole 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.
135. 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.

136. 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.
137. Koegelenberg CFN, Plekker D, Bolliger CT. Functional evaluation for treatment. *Eur Respir Mon*, 2009, 44, 169–186.
138. 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.
139. Miegheam Wv, Demedts M. Cardiopulmonary function after lobectomy or pneumonectomy for pulmonary neoplasm. *Respir Med* 1989; 83:199-206.
140. Groth S, Oxhøj H, Dahl R. Practical use of lung function tests. Indications and choice of methods. 1990; Copenhagen: FADLs Forlag.
141. 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.
142. 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.
143. Olsson GN. Pulmonary physiologic assessment of operative risk. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. Fourth edition ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 279.
144. Smulders SA, Smeenk WJM, Janssen-Heijnen MLG, et al. Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy. *Chest* 2004; 125:1735–1741.
145. 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.
146. 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.
147. Brunelli A, Refai MA, Monteverde M, et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002; 121:1106–1110.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Miller DL, Orszulak TA, Pairolero PC. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:989-94.
153. 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.
154. Canver CC. Pulmonary resection combined with cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:796.
155. DLCR Årsrapport 2008, s. 68. www.lungecancer.dk.
156. 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.
157. Rozenshtein 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.
158. Mountain CF, Libshitz HI, Hermes KE. Lungcancer. A handbook for Staging, Imaging and Lymph Node Classification. Charles P. Young Company. USA, 1999.
159. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-17.
160. Mountain CF, Dresler. Modifications from Naruke/ATS-LCSG Map. 1997 Bristol-Myers Squibb.
161. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Maltbaek N, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomised clinical trial. *Lung Cancer*.
162. Fischer BM, Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: Positron Emission Tomography. *Respiration* 2006; 73: 267 - 276.

163. Rens MTM van, Rivière AB de la, Elbers HRJ, Bosch JMM van den. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117:374-9.
164. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:275-83.
165. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardio-pulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 240–247.