

# VISITATION & DIAGNOSTIK

Visitering & Diagnostik i Primærsektoren.....	1
Hvilke symptomer bør give mistanke om lungekræft?.....	1
Hoste .....	1
Åndenød .....	1
Thoraxsmerter .....	1
Almensymptomer.....	1
Knoglesmerter.....	1
Hæmoptyse .....	1
Hæshed.....	2
Stokes krave .....	2
Henvi sning til røntgenundersøgelse af thorax .....	2
Konventionel røntgenundersøgelse af thorax .....	2
Det tilfældigt fundne suspek te infiltrat .....	2
Henvi sning til udredning for lungecancer.....	2
Diagnostik i Sekundærsektoren .....	3
Billeddiagnostisk undersøgelse for lungekræft.....	3
Konventionelt røntgen af thorax .....	3
CT-skanning af thorax og øvre abdomen.....	3
MR-skanning .....	3
Positron-emmission tomografi (PET) og PET/CT.....	3
Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft .....	5
TNM-staging.....	5
Små lungeinfiltrater.....	6
Screening for lungekræft.....	6
Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser.....	7
T og N status .....	7
M-status.....	7
Biop tiske procedurer .....	8
Pato-anatomiske prøver for diagnose og staging .....	8
Cytologisk undersøgelse af ekspektoratet.....	9
Bronkial skyllevæske .....	9
Bronkialt børstemateriale.....	9
Pleuracentesis.....	9
Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi" .....	9
Bronkoskopi.....	10
Transtorakal nåleaspirationsbiop tering (TTNAB).....	10
Bronkoskopisk transbronkial nåleaspirationsbiopsi (TBNA).....	11
Endoskopisk ultralydvej ledt finnålsbiopsi (EUS-/EBUS-NAB) .....	11
Mediastinoskopi.....	12
Video-assisteret thorakoskopi (VATS).....	12
Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie .....	13
Mediastinale lymfeknudestationer (figur).....	14

## Visitering & Diagnostik i Primærsektoren

Nytilkomne luftvejssymptomer eller en ændring af kroniske luftvejs-symptomer af over 4-6 ugers varighed bør hos midaldrende personer 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 <sup>1</sup>.

### **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 <sup>1</sup>. 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% <sup>1</sup>)

Hoste af mere end 4-6 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 diafragmaparese til følge.

De beskrevne årsager til åndenød giver principielt en restriktiv funktionsnedsættelse, men billedet er ofte broget, fordi der hyppigt er en forudbestående obstruktion (tobaksinduceret).

Ved nyopstået åndenød uden oplagt årsag 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. bronkoskopi, også selvom røntgen af thorax er normalt <sup>2,3</sup>.

## 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 <sup>4</sup>.

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 symptomer, da undersøgelser har dokumenteret at op til 23% af ptt., som siden fik diagnosticeret lungecancer, initielt havde et "normalt" rtg. thorax <sup>5,6</sup>.

Videreudredning, ofte med CT af thorax & øvre abdomen, kan ske via henvisning til lokal lungemedicinsk afdeling.

## **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 skal ske via den lungemedicinske afdeling.

## 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<sup>4</sup>, ligesom centrale tumorer og tumorer beliggende i mediastinum samt basalt bag hjerteskyggen også meget let kan overses på KRT.

Muligheden af et falsk negativt thoraxrøntgen skal, som tidligere anført, altid overvejes ved fortsatte symptomer og klinisk mistanke om lungecancer.

#### **CT-skanning af thorax og øvre abdomen**

Ved malignitetssuspekterede 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 malignitetssuspekterede forandringer på KRT, men fortsat er klinisk mistanke, bør der gøres CT af thorax, da CT er betydelig mere sensitiv end KRT!<sup>7,8</sup>

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<sup>9,10</sup>.

#### **MR-skanning**

MR-skanning anvendes aktuelt ikke rutinemæssigt ved udredning af lungecancer. Men tumorer lokaliseret i apex og i tilslutning til mediastinum kan fremstilles bedre ved MR end ved CT-skanning<sup>11</sup>. Den diagnostiske sikkerhed ved mindre tumorer i lungeparenkymet er dog fortsat ikke på niveau med CT-skanning<sup>12</sup>.

#### **Positron-emission tomografi (PET) og PET/CT**

Hovedformålet med F<sup>18</sup>-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET er at identificere maligne tumorer på baggrund af den regionale glukosemetabolisme. Et "patologisk" svar med et fokus med øget FDG optagelse tyder på malignitet, men er ikke specifikt, hvorfor et positivt PET-fund altid skal følges op med invasiv diagnostik eller anden billeddiagnostik<sup>13</sup>. 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<sup>14</sup>.

#### **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<sup>15</sup>. I et hollandsk randomiseret multicenter studie reduceredes antallet af mediastinoskopier, mens antallet af øvrige ikke-invasive undersøgelser hos patienterne var uændret<sup>16</sup>.

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<sup>17,18,19</sup>.

PET/CT er værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne, og som ikke er let tilgængelige for 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.

### **PET/CT som sekundær undersøgelse til bestemmelse af lungecancerens udbredelse**

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

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<sup>20</sup>.

Den vigtigste konsekvens af PET er, at invasiv diagnostik, f.eks. mediastinoskopi, kan undlades, hvis *såvel CT som PET* er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder<sup>21</sup> - om end der også i denne situation kan være falsk negative resultater<sup>22</sup>.

Invasive procedurer bør dog foretages i tilfælde af lav FDG-PET optagelse i primær tumor<sup>21</sup>.

PET positive mediastinale foci bør cytohistologisk konfirmeres<sup>21</sup>.

Hvad angår vurdering af fjernmetastaser (**M-klassifikationen**) 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<sup>21</sup>.

Generelt vil inklusion af PET/CT i udredningen sikre den bedste primære stadietinddeling, 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<sup>23</sup>.

I udredning og stadietinddeling foreslås PET reserveret til patienter som potentielt kan modtage kurativt behandling (operation og radioterapi). 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 mindst 5-15% forhindre operation hos patienter, som reelt ikke er operable<sup>24</sup>.

### **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<sup>14,25,26</sup>.

PET/CT er især anvendeligt til diagnosticering af recidiv i de tilfælde, hvor der på grund af behandlingen må forventes strukturelle/anatomiske forandringer, der kan være vanskelige at skelne fra aktivt cancervæv, f.eks. efter strålebehandling og kemoterapi<sup>25,26</sup>.

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

### **TNM-staging**

For TNM-staging er CT p.t. standarden, og det CT-mæssige T-, N- og M-stadie bør fremgå af enhver CT-beskrivelse mhp. behov for yderligere diagnostiske tiltag samt senere registrering. 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 stadietildeling<sup>17</sup>. Tumors FDG metabolisme er endvidere en selvstændig prognostisk faktor uafhængig af TNM stadium<sup>25</sup>.

**N-stadie:** På en CT-skanning kan ikke blot mediastinale lymfeknuder, men også supraklavikulære og eventuelle skalener-lymfeknuder samt retrokrurale lymfeknuder visualiseres. Ved CT-skanning kan man ikke skelne reaktivt forstørrede lymfeknuder fra metastatiske lymfeknuder<sup>27,28</sup>, og sensitivitet og specificitet for identifikation af metastatiske lymfeknuder afhænger af valgt threshold. MR-skanning kan heller ikke skelne mellem reaktivt forstørrede lymfeknuder og metastatiske lymfeknuder. I daglig praksis registreres lymfeknuder over 10 mm i korteste diameter som forstørrede, men et mere differentieret syn burde anlægges, da grænsen for, hvornår en lymfeknude er forstørret, er afhængig af lymfeknudestation og varierer fra 3-12 mm<sup>29,30</sup>.

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<sup>31,32,33</sup>, men kan være upræcis mht. angivelse af lokalisation<sup>34</sup>. 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 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<sup>35</sup>. 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 <sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,36,37</sup> eller med MR-skanning<sup>38,39</sup>, hvorved det med stor nøjagtighed kan afgøres om forstørrelsen skyldes et adenom. Såfremt CT-, MR- eller PET-undersøgelsen<sup>40</sup> ikke kan verificere, at det drejer sig om et adenom, skal processen biopertes<sup>41</sup>.

**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 være behjælpelig - 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<sup>42</sup>.

Talrige studier tyder på, at FDG-PET, som er en helkropsscanning, finder flere fjernmetastaser end andre billeddiagnostiske metoder ved lungekræft<sup>43</sup> – undtagen ved hjernemetastaser, hvor CT, og især MR, er bedre<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.</sup>. Yderligere diagnostisk sikkerhed kan opnås ved anvendelse af kombineret PET/CT<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,44</sup>. Imidlertid findes der også et antal falsk positive fund ved PET, og indtil videre skal et PET-positivt fund cytologisk eller histologisk verificeres. Den optimale billeddiagnostiske undersøgelse for staging ved lungekræft er formentlig PET/CT<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.</sup>.

## 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<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.,45,46,47,48</sup>. 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, da maligne tumorer generelt har en kortere tumorfordoblingstid end benigne. Generelt accepterede kontrolintervaller for noduli < 5 mm er 12 og 24 mdr. og for noduli på 5-10 mm er de anbefalede kontrolintervaller 3, 6, 12, 24 mdr.<sup>49</sup>. Ved vækst bør der bioperes eller opnås histologisk diagnose på anden måde. Vækst kan monitoreres mere sensitivt med volumenbestemmelser end ved simpel udmåling af diameter<sup>50,51,52</sup>. Software til lungenodulus-volumenbestemmelse er kommercielt tilgængelig på alle moderne CT-skannere. FDG-PET er en alternativ mulighed for afklaring<sup>53</sup>, og i et nyligt studie<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.</sup> anbefales PET som supplement til lav-dosis CT follow-up i selekterede tilfælde. Men PET kan være falsk positiv, kan have detektionsproblemer for læsioner < 1 cm, og kan være falsk negativ for mindre, langsomtvoksende lungetumorer - såsom bronchioalveolært carcinom.

## Screening for lungekræft

Adskillige ikke-randomiserede screeningsforsøg for lungecancer er udført<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.</sup>, og det har været muligt at påvise et relativt stort antal tumorer i stadium I, som har en god prognose. Imidlertid er det usikkert, om tidlig diagnostik ændrer den generelle overlevelse<sup>54</sup>. Der er flere igangværende randomiserede undersøgelser, heriblandt et dansk, som søger at belyse denne problemstilling yderligere.

## ***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 knudemetastaser 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 en supplerende FDG-PET/CT også er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeglandler kan invasiv undersøgelse af mediastinum undlades (jf. ovenstående afsnit om FDG-PET og PET/CT).

### **M-status**

Potentielle fjerne metastaser, 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 nålbiopsi.

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 nålbiopsi mhp. specifik benign diagnose, eller der foretages resektion af infiltratet torakoskopisk eller ved minitorakotomi, og udredningsprogrammet af den primære tumor fortsættes. Hvis den fjernede tumor er benign fortsætter udredningsprogrammet mhp. operation for den primære tumor. Hvis diagnosen af 2 synkrone primære lungecancere kan bekræftes, klassificeres og behandles begge primærtumorer hver for sig efter de vedtagne retningslinier.



## **Biopriske 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 sygdoms udbredelse skal gennemgå diagnostiske undersøgelser med det formål at verificere diagnosen og foretage stadie-bestemmelse ("staging").

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

#### **Cytologisk prøvemateriale:**

- Ekspektorat
- Bronkial skyllevæske
- Bronkialt børstemateriale.
- Pleuravæske
- Bronkoalveolær lavage (BAL)
- Finnålsaspirationsbiopsi (FNAB eller FNA):
  - Transtorakalnåleaspirationsbiopsi (TTNAB)
  - TransBronkialnåleaspirationsbiopsi (TBNA) (enten som konventionel ('blind') TBNA eller EBUS-vejledt))
  - Endoskopisk ultralydsvejledt-NAB (EUS-NAB)

#### **Histologisk prøvemateriale:**

- Bronko- og mediastinoskopisk biopsi
- Transtorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter  $\geq 1$  mm)
- Thorakoskopisk biopsi

Ved mikroskopisk undersøgelse af tumorceller eller -væv har man i en del tilfælde god nytte af immunhistokemi til typificering af tumor. Der er gode markører for småcellet og neuroendokrint carcinom. Også ved metastaseproblematik kan man undertiden være præcis 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. Kun sjældent er immunhistokemiske reaktioner specifikke. Oftest drager man nytte af et bestemt mønster med en vis sandsynlighed for en specifik diagnose ved anvendelse af et panel af reaktioner.

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." <sup>55</sup> og "Cytologiske undersøgelser." <sup>56</sup>. Anbefalingerne kan findes på selskabets hjemmeside - [www.dspac.org](http://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 biopriseringen og for histologisk biopsimateriale 3 arbejdsdage efter biopriseringen [jf. Sundhedsstyrelsens publikation vedr. pakkeforløb for lungekræft].

## Cytologisk undersøgelse af ekspektoratet

Traditionel cytologisk ekspektoratundersøgelse kan afhængig af den kliniske situation bestemt af patientens almentilstand og tumors størrelse og beliggenhed bidrage væsentligt til den diagnostiske udredning. Undersøgelsens helt klare fordel er, at den er non-invasiv, og kan eventuelt for svage patienter sammen med billeddiagnostik give fuldt sufficient diagnostisk afklaring til at kunne give patienten f.eks. palliativ stråleterapi. Baseret på 16 studier med sammenlagt 28.477 patienter var den vægtede gennemsnitlige sensitivitet 66%<sup>57</sup>.

## Bronkial skyllevæske

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.

## Bronkialt børstemateriale

Velegnet supplement til tangbiopsi, fordi børsten kan række uover 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.

## Pleuracentesis

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<sup>58</sup>. 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<sup>59</sup>, og ellers ultralydsvejledt. Blandt patienter med lungecancer med malign pleuraeffusion kan diagnosen heraf stilles ved cytologisk analyse af væsken i ca. 60% af tilfældene<sup>60</sup>. Finder man ikke maligne celler i den første prøve, bør den diagnostiske pleuracentese gentages, da man finder op mod 30% flere patienter med malign effusion ved gentaget pleuracentese<sup>61</sup>.

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. evt. senere immunhistokemiske undersøgelser.

## Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi"

Thoracoskopi foretaget i lokalanæstesi refereres ofte til som medicinsk thoracoskopi. Der er tale om en diagnostisk undersøgelsesmetodik, som er mindre invasiv og omfattende end Video-Assisteret Torakoskopisk Kirurgi (VATS), og patienterne kan som regel udskrives igen indenfor 24 timer. Man kan ved thoracoskopi i lokalanæstesi i modsætning til VATS alene tage biopsier fra pleura parietale. Undersøgelsens værdi er specielt for diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner - uanset om malign, infektiøs eller af anden årsag. For maligne pleuraeffusioner er den diagnostiske sensitivitet 92-96% uanset etiologien til den maligne effusion<sup>62, 63</sup>. Undersøgelsen har herved også en tilsvarende høj Negativ Prædiktiv Værdi (NPV).

## Bronkoskopi

Bronkoskopi bør altid udføres før operation for at sikre, at tumor er teknisk resektabel og for at planlægge omfanget af indgrebet.

I langt de fleste tilfælde kan bronkoskopi foregå i lokalanæstesi, og patienten kan udskrives efter få timer. Ved bronkoskopi med transbronkial bioptering ses pneumothorax i ca. 6 % af tilfældene, og ca. halvdelen af disse kræver drænbehandling<sup>64</sup>. Er der gjort transbronkial bioptering skal patienten derfor kontrolleres for eventuel pneumothorax med rgt. af thorax før udskrivelse.

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

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<sup>65</sup>.

Ved den primære bronkoskopi bør der gøres TBNA, bedst som ultralydsvejledt (EBUS), hvis billeddiagnostikken giver anledning til malignitetsmistanke sv.t. mediastinum.

## 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%<sup>66</sup>. En opgørelse over TTNAB fra 400 forskellige centre viste en over-all sensitivitet ved maligne tumorer på 89%, specificitet på 95%, positiv prediktiv værdi på 99% og negativ prediktiv værdi på 70%<sup>67</sup>. Gentagne biopsier øger den diagnostiske sikkerhed<sup>68,69</sup>. Cytologisvaret bør foreligge senest dagen efter undersøgelsen. Hvis patologen er til stede ved bioptringen, kan det med det samme konstateres, om prøven er velegnet, og bioptringen kan eventuelt gentages. Herved spares patienten for fornyet fremmøde og udredningstiden mindskes. 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 undertiden med held afgøre, om en tumor har primærsæde i lungen eller er en metastase.

Transtorakal biopsi udføre 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/umuligt 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), bør der udføres enten transtorakal histologisk nålebiopsi (nålediameter ≥ 1 mm) eller resektion, enten ved video-assisteret thorakoskopisk kirurgi (VATS) eller minithorakotomi.

Ved histologisk nålebiopsi skal den største forsigtighed dog udvises ved biopsi af mediastinelle og centrale-kar-nære processer. Histologisk nålebiopsi øger risikoen for hæmoptyse<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,70</sup>, hvorimod der ikke er forskel i frekvensen af pneumothorax<sup>71</sup>. Pneumothorax er rapporteret hos 20% i flere nylige og større serier, med drænage behov i 1.6–17% af tilfældene<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.</sup>. Hæmoptyse ses efterfølgende hos 5-10%<sup>Fejl! Ukendt argument for parameter.,Fejl! Ukendt argument for parameter.</sup>. For 20.000 patienter er mortaliteten opgjort til 0.05%<sup>72,73</sup>.

## Bronkoskopisk transbronkial nåleaspirationsbiopsi (TBNA)

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<sup>74</sup> - primært ved minimalt invasivt at dokumentere N3- eller T4-sygdom. Hos patienter med paratrakeal lymfadenopati påvist ved CT-skanning fandtes tumorceller ved TBNA hos 89.1% af patienterne<sup>75</sup>, men i øvrigt varierer den beregnede sensitivitet mellem undersøgelser på lungecancer-patienter fra 14-100% med en vægtet gennemsnitsværdi på 76%<sup>76</sup>. 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-NAB)

EUS og EBUS<sup>77,78</sup> har vist sig ganske nyttige til at skelne mellem T3 og T4 tumorer samt til at evaluere N-stadiet i mediastinale og hilære lymfeknudestationer. Da man ved EUS og EBUS benytter sig af højfrekvent ultralyd (frekvens 5-10 MHz), er billedopløsningen betydelig bedre end ved CT. Det betyder, at selv lymfeknuder på 3-5 mm kan påvises og i mange tilfælde biopteres<sup>79,80</sup>.

**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<sup>81</sup>. Hos lungecancer patienter med CT-negative mediastinale resultater fandt samme metaanalyse en sensitivitet på 58% for påvisning af metastatisk sygdom med EUS.

En randomiseret undersøgelse har desuden påvist at frekvensen af unødige thoracotomier falder fra 25% til 9% ved anvendelsen af EUS i udredningen<sup>82</sup>.

**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 trænedede hænder i størrelsesorden af 92,3%, 100%, og 98.0%, respektivt<sup>83</sup>. Men publikationer fra andre centre tyder dog på at der formentlig skal påregnes en vis indlæringstid før resultater som de ovenstående nås<sup>84</sup>. Sensitiviteten for EBUS-TBNA stiger også med antallet af aspirationer fra hver lymfeknudestation indtil 3 aspirationer, som derfor må anbefales som standard<sup>85</sup>.

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.

## Mediastinoskopi

Mediastinoskopi er fortsat en væsentlig invasiv procedure i selektionen 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%<sup>86</sup>. Undersøgelsen kan påvise metastasering i de hyppigst forekommende lymfeknudestationer 1, 2, 3A, 4 og 7. Sensitiviteten er 80-85%, specificiteten nær 100%<sup>87</sup>. 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<sup>88,89,90</sup>.

Ingen patient bør bedømmes inoperabel blot på CT-påvist lymfeknudeforstørrelse eller PET-positive lymfeknuder, da en sådanne forandringer ikke altid repræsenterer metastatisk infiltration<sup>91</sup>. 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 lymfeknudemetastasering<sup>Fejll! Ukendt argument for parameter.,92</sup>.

Mediastinoskopi eller ligeværdig invasiv undersøgelse (EBUS) 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).  
De tilgængelige lymfeknudestationer er gengivet i figuren side 14<sup>93</sup>.
2. Tegn på eller mistanke om mediastinal tumorinvasion eller invasion i thoraxvæggen (T3,T4).

Ptt. 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 side 14). *Anterior mediastinotomi* kan derfor anbefales, hvis CT-skanning giver mistanke om mediastinal tumorinvasion eller metastaser til mediastinum, trods negativ mediastinoskopi<sup>94</sup>. Proceduren kan desuden anbefales ved central tumor ledsaget af vena cava superior syndrom.

## 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 visérale, 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%<sup>95,96</sup>.
- 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.

## Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-stadie

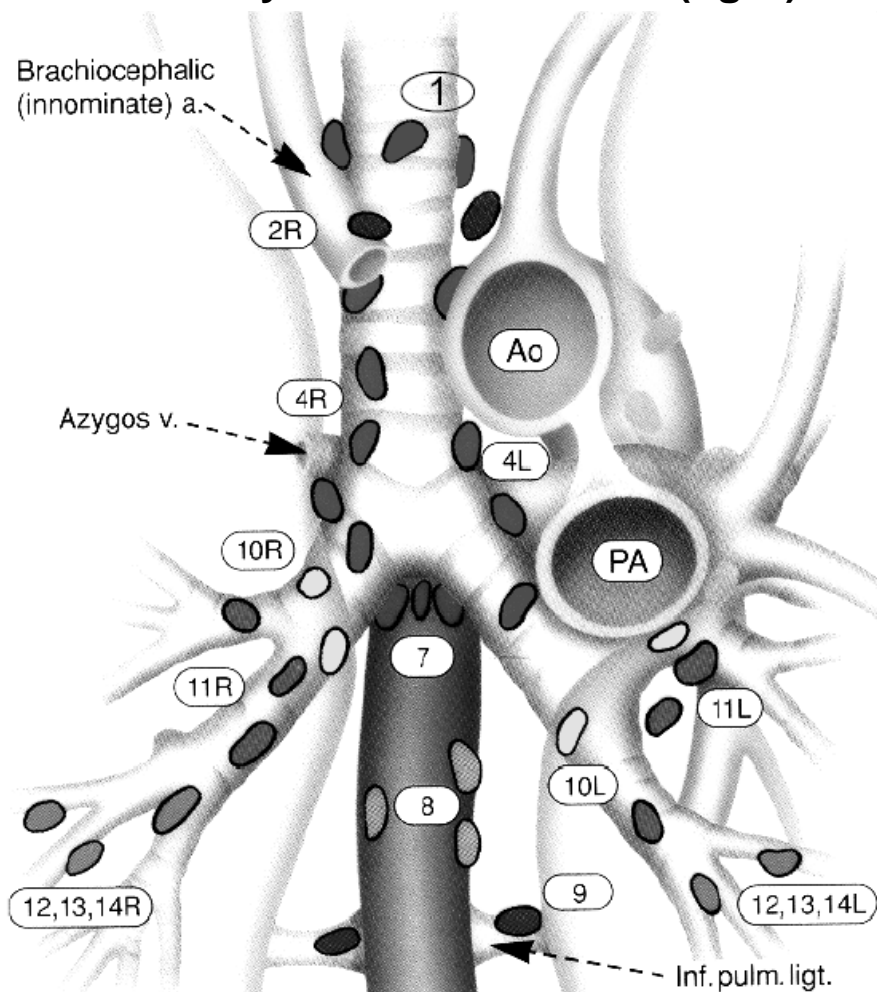
Lungekræft metastaserer ofte udenfor thorax, og det kan være indiceret at bioptere fra hud, halslymfeglandler, lever eller binyrer. Det er rutine at inkludere øvre abdomen, dvs. lever og binyrer, ved CT-skanningen af thorax ved mistanke om lungecancer. I disse tilfælde er incidensen af okkulte metastaser 1-4 %<sup>97,98,99</sup>. Mistanke om malignitet bør dog altid bekræftes ved finnålsbiopsi.

Ved kliniske symptomer på fjernmetastaser til lever, knogle og hjerne bør der foretages ultralydskanning af abdomen, knoglerøntgen, knogleskintigrafi eller CT- eller MR-skanning af cerebrum i afhængighed af symptombilledet.

Rutinemæssig knogleundersøgelse er ikke indiceret<sup>100,101</sup>.

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

## Mediastinale lymfeknudestationer (figur)



### 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):

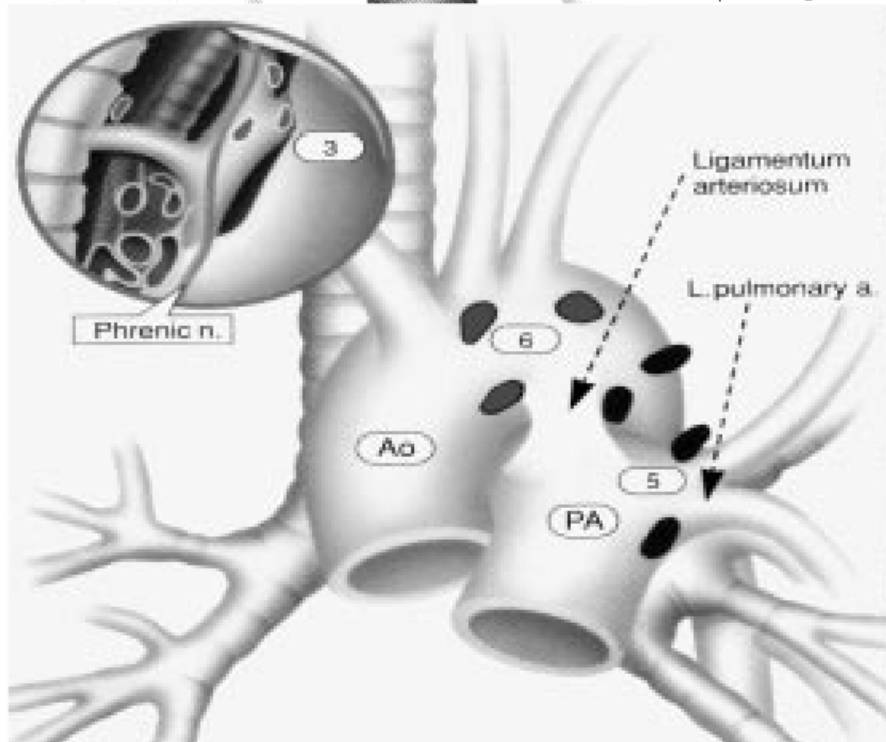
- 5 A-P vindue
- 6 Paraaorta

### 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.

- 
- <sup>1</sup> 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.
  - <sup>2</sup> 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.
  - <sup>3</sup> 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.
  - <sup>4</sup> 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.
  - <sup>5</sup> 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.
  - <sup>6</sup> 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.
  - <sup>7</sup> 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.
  - <sup>8</sup> 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.
  - <sup>9</sup> 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.
  - <sup>10</sup> 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.
  - <sup>11</sup> Landwehr, Schulte and Lackner:  
MR imaging of the chest: Mediastinum and chest wall.  
European Radiology 1999; 9(9):1737-44.
  - <sup>12</sup> Kauczor and Kreitiner.  
MRI of the pulmonary parenchyma.  
European Radiology 1999; 9(9):1755-64.
  - <sup>13</sup> Fischer BM, Mortensen J.  
The future in diagnosis and staging of lung cancer: Positron Emission Tomography.  
Respiration 2006; 73: 267 - 276.
  - <sup>14</sup> 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): 697-702.
  - <sup>15</sup> Oturai PS, Mortensen J, Enevoldsen H, Eigtved A, Backer V, Olesen KP, Nielsen HW, Hansen H et al.



- 
- $\gamma$ -Camera 18F-FDG PET in Diagnosis and Staging of Patients Presenting with Suspected Lung Cancer and Comparison with Dedicated PET.  
J Nucl Med 2004; 45: 1351-7.
- 16 Herder GJM et al:  
Traditional Versus Up-Front [<sup>18</sup>F] 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, Raghuvver 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 BM, Mortensen J.  
The future in diagnosis and staging of lung cancer: Positron Emission Tomography.  
Respiration 2006; 73: 267 - 276.
- 25 Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J.  
Positron emission tomography in the prognostic and therapeutic evaluation of lung cancer: a systematic review.  
Lancet Oncol. 2004; 5(9): 531-40.
- 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.  
Ugskr. 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 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.
- 51 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.
- 52 Yankelewitz DF, Henschke CI.  
Does 2-year stability imply pulmonary nodules are benign?  
AJR 1997, 168, 325-8.
- 53 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.
- 54 Patz EF Jr, Black WC, Goodman PC.  
CT screening for lung cancer: not ready for routine practice.  
Radiology 2001, 221, 587-91; discussion 598-9.
- 55 Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi.  
Retningslinier for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer.  
Histologisk undersøgelse af biopsier. [www.dspac.org](http://www.dspac.org)
- 56 Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi.  
Retningslinier for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer.  
Cytologiske undersøgelser. [www.dspac.org](http://www.dspac.org)
- 57 Schreiber G, McCrory DC.  
Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer.  
Summary of Published Evidence.  
CHEST 2003; 123:115S-128S.
- 58 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.

- 
- 59 Clementsen PS.  
Pleuracentese.  
Ugeskrift for Læger 2001; 163: 2639-40.
- 60 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.
- 61 Light RW, Eozan YS, Ball WC.  
Cells in pleural fluid: Their value in differential diagnosis.  
Arch Intern Med 1973; 132:84.
- 62 Loddenkemper R.  
Thoracoscopy - state of the art.  
Eur Respir J. 1998 Jan; 11(1):213-21.
- 63 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.
- 64 Milman N, Munch EP, Faurschou P, Grode G, Petersen BN, Struve-Christensen E, et al.  
Fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia. Indications, results and complications in 1.323 examinations.  
Acta Endoscopica 1993; 23:151-162.
- 65 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.
- 66 Klein JS, Zarka MA  
Transthoracic needle biopsy.  
Radiol Clin North Am 2000;38:235-66
- 67 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
- 68 Wescott JL.  
Percutaneous transthoracic needle biopsy.  
Radiology 1988;169:593-601
- 69 Wescott JL.  
Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: result in 422 patients.  
Radiology 1980;137:31-5
- 70 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
- 71 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
- 72 Struve-Christensen E.  
Perkutan transtorakal lungebiopsi.

- 
- 1976; Copenhagen: FADLs Forlag (dissertation).
- 73 Francis D.  
Transtorakal aspirationsbiopsi.  
1979; Copenhagen: FADLs Forlag (dissertation).
- 74 Harrow EM, Wang Ko-Pen.  
The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration.  
Chest Surg Clin N Am 1996; 6:223-35.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM.  
Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy.  
Radiology 2001, 219, 252-7.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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).
- 81 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.
- 82 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. 2005 Sep;49(3):377-85.
- 83 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.
- 84 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.
- 85 Seok Lee H, Kook Lee G, Lee HS, Soo Kim M, Mog Lee J, Young Kim H, Nam BH, Ill Zo J, Hwangbo B.  
Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: How many aspirations per target lymph node station?  
Chest. 2008 Feb 8. [Epub ahead of print]

- 
- 86 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.
- 87 Detterbeck FC, DeCamp MM, Kolman LJ, Silvestri GA.  
Invasive Staging.  
CHEST 2003; 123: suppl 167S-175S.
- 88 Ashraf MH, Milsom PL, Walesby RK.  
Selection of medi-asti-noscopy and long term survival in bronchial carcinoma.  
Ann Thorac Surg 1980; 30:208-14.
- 89 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.
- 90 Goldstraw P.  
Mediastinoscopy 1992: Is it still essential?  
Lung Cancer 1992; 8:79-84.
- 91 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.
- 92 Kristensen S, Aaby C, Møller Nielsen S.  
Mediastinal staging of lung cancer. Is mediastinoscopy still essential?  
Dan Med Bull 1995; 42:192-4.
- 93 Moutain CF, Dresler  
Modifications from Naruke/ATS-LCSG Map. 1997 Bristol-Myers Sq-uibb.
- 94 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.
- 95 Hansen M, Faurshou P, Clemmetsen P.  
Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients. A retrospective study.  
Respir Med 1998; 92:228-32.
- 96 Wain JC.  
Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer.  
Ann Thorac Surg 1993; 56:776-8.
- 97 Ramsdell JW.  
Multiorgan scans for staging lung cancer.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73:653
- 98 Muers MF.  
Preoperative screening for metastases in lung cancer.  
Thorax 1994; 49:1-2.
- 99 Shields TW.  
Presentation, diagnosis, and staging of bron-chial carcinoma and of the asymptomatic  
solitary pulmonary nodule. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery.  
Fourth ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994:1058-66.
- 100 Davis SD.  
CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathora-cic malignancy.  
Radiology 1991; 180:1-12.

- 
- <sup>101</sup> Covelli HD, Zaloznick AJ, Shekifka KM.  
Evaluation of bone pain in carcinoma of the lung.  
JAMA 1980; 244:-2625-7.