

Version 2.0

**GODKENDT**

**Faglig godkendelse**

12. oktober 2020 (Dalupa)

**Administrativ godkendelse**

9. november 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

**REVISION**

Planlagt:31. januar 2022

**INDEKSERING**

Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCG,

DMCG, Dalupa, lungecancer, lungekræft, patologi, prædiktive markører.

KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT

Lungecancer – Patologi

Indholdsfortegnelse

[1. Anbefalinger (Quick guide) 2](#_Toc55821078)

[Materiale til udredning af lungecancer 2](#_Toc55821079)

[Cytologisk materiale til udredning af lungecancer 2](#_Toc55821080)

[Histologisk materiale til udredning af lungecancer 3](#_Toc55821081)

[Materiale ved operativ behandling af lungecancer 3](#_Toc55821082)

[Makroskopi 4](#_Toc55821083)

[Mikroskopi 4](#_Toc55821084)

[Immunfarvninger 5](#_Toc55821085)

[Kodning 5](#_Toc55821086)

[Prædiktive markører 6](#_Toc55821087)

[Biomarkør PD-L1 6](#_Toc55821088)

[Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol 7](#_Toc55821089)

[2. Introduktion 8](#_Toc55821090)

[3. Grundlag 9](#_Toc55821091)

[Materiale til udredning af lungecancer 9](#_Toc55821092)

[Cytologisk materiale til udredning af lungecancer 10](#_Toc55821093)

[Histologisk materiale til udredning af lungecancer 13](#_Toc55821094)

[Materiale ved operativ behandling af lungecancer 14](#_Toc55821095)

[Makroskopi 15](#_Toc55821096)

[Mikroskopi 17](#_Toc55821097)

[Immunfarvninger 19](#_Toc55821098)

[Kodning 20](#_Toc55821099)

[Prædiktive markører 22](#_Toc55821100)

[Biomarkør PD-L1 24](#_Toc55821101)

[Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol 28](#_Toc55821102)

[4. Referencer 30](#_Toc55821103)

[5. Metode 33](#_Toc55821104)

[6. Monitoreringsplan 34](#_Toc55821105)

[7. Bilag 35](#_Toc55821106)

[8. Om denne kliniske retningslinje 40](#_Toc55821107)

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Materiale til udredning af lungecancer

#### Det ofte begrænsede materiale bør prioriteres for at:

#### fastslå malignitet

#### karakterisere tumortypen

#### undersøge for prædiktive markører. (A)

#### Cytologiske og histologiske materialer er ligeværdige alternativer. (A)

#### Det anbefales at sammenholde eventuelle samtidige og tidligere cytologiske og histologiske materialer mhp. kongruens i svarafgivelsen. (D)

#### Det anbefales at være tilbageholdende med kategorisk diagnose ved suboptimalt materiale. (D)

### Cytologisk materiale til udredning af lungecancer

#### Forskellige cytologiske materialer og præparationsmetoder kan anvendes hver for sig eller i kombination afhængig af lokale erfaringer og ekspertise. (C)

#### Det anbefales at præparere på en sådan måde, at der er mulighed for immunfarvninger. (A)

#### Ekspektorat bør kun anvendes i meget begrænset omfang. (C)

#### Exfoliativ cytologi fra bronkieslimhinden kan ikke sikkert skelne mellem in situ og invasivt planocellulært karcinom, og fund af maligne celler heri bør sammenholdes med radiologi og evt. bronkoskopifund. (C)

#### Den hurtige farvemetode af udstrygninger (Quick-Diff) bør alene anvendes ved akut diagnostik, da morfologien er dårligere end i rutinefarvede udstrygninger. (C)

#### Quick-Diff farvede udstrygninger kan omfarves med konventionel MGG. (D)

#### Der kan foretages akut diagnostik med haste- eller fremskyndet svar baseret på Quick-Diff eller rutinefarvede udstrygninger. Metoden er behæftet med differentialdiagnostiske vanskeligheder. (C)

#### Rapid On Site Evaluation (ROSE) med Quick-Diff farvning kan anvendes til akut diagnostik og/eller vurdering af repræsentativitet for at undgå gentagne undersøgelser. (C)

#### Cytologiske materialer kan præscreenes af cytobioanalytikere, og der kan laves aftale om besvarelse af normale og uegnede prøver. Endvidere kan der laves aftale om, at cytobioanalytikere bestiller immunfarvninger. (D)

#### Der skal foretages vurdering af repræsentativitet ved undersøgelse af torakale lymfestationer. (C)

### Histologisk materiale til udredning af lungecancer

#### Biopsimaterialet er ofte sparsomt, og skæring af snit inkl. tilskæring skal derfor gøres forsigtigt med mindst muligt spild. Man kan vælge at skære ufarvede snit i et antal, som forventes at være tilstrækkeligt til supplerende undersøgelser i de fleste tilfælde. (C)

#### Ved mediastinoskopisk biopsi af mediastinale lymfeknuder bør alt væv indstøbes, og der bør laves trinsnit. (D)

#### Excisionsbiopsi bør modtages frisk og perfusionsfikseres til udskæring følgende hverdag. Makro- og mikroskopi inkl. evt. frysemikroskopi udføres som for de operative præparater (se under ”Materiale ved operativ behandling af lungecancer”). (D)

#### Frysemikroskopi bør ikke udføres på små biopsier. (D)

### Materiale ved operativ behandling af lungecancer

#### Vævet bør modtages frisk med mindst mulige transporttid (optimalt < 15 min). (D)

#### Der bør udtages væv til Biobank, såfremt det er muligt. (D)

#### Præparatet bør perfusionsfikseres. Diffusionsfiksering kan ikke anbefales. (C)

#### Udtagning af materiale til biobank og perfusionsfiksering kan foretages af bioanalytikere. (D)

#### Akut diagnostik er mulig med frysemikroskopi og kan bruges i udvalgte tilfælde. De diagnostiske muligheder er begrænsede ved denne suboptimale metode og kan være behæftet med forbehold. Diagnosen bør konfirmeres efter paraffinindstøbning. (C)

### Makroskopi

#### Den makroskopiske vurdering/udskæring skal (sammen med mikroskopien) danne grundlag for vurdering af TNM og radikalitet samt tumordiagnostik. (A)

#### Udskæringsmetode kan vælges efter tumors lokalisation og relationer, samt den udskærende patologs præferencer. (C)

#### Tumor(er) beskrives. Små tumorer indstøbes totalt, og fra større tumorer udtages repræsentative snit. (C)

#### Tumors relation til pleura viscerale beskrives, og dokumenteres af repræsentative snit ved nær relation. (C)

#### Afstande til bronkie- og parenkymale resektionsrande angives hvis relevant. (D)

#### Relation til evt. extrapulmonale strukturer angives, og der udtages snit til verificering ved mistanke om invasion deri, samt til illustration af resektionsrandene, som med fordel kan tuschmarkeres forud herfor. (C)

#### Alle lymfeknuder deles i 2-3 mm tykke skiver, alt medtages og der skæres trinsnit. (D)

#### Fokale/diffuse forandringer i øvrige lungevæv/pleura beskrives, og der udtages snit derfra. Min. 1 snit af lungevæv uden tumor. (D)

### Mikroskopi

#### Mikroskopien skal (sammen med makroskopien) danne grundlag for klassifikation af tumor, samt vurdering af TNM og radikalitet. (A)

#### Gældende WHO-klassifikation skal anvendes som standard for klassifikation af tumorer (aktuelt 4. udgave, 2015). (A)

#### Ved flere separate tumorer bør disse sammenlignes og diskuteres i forhold til multifokalitet af samme tumor vs. flere synkrone primære tumorer. Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig trods omfattende histologisk vurdering, og multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må ofte indgå i beslutningen. (C)

#### Bedømmelse af stadium skal udføres i henhold til gældende TNM-klassifikation (aktuelt 8. udgave, 2017). (A)

#### Mikroskopien skal verificere eller korrigerer den makroskopiske vurdering ift. fx tumorstørrelse, indvækst i andre strukturer, metastatisk sygdom, resektionsrandsforhold mm. (A)

### Immunfarvninger

#### Ved oplagt morfologi, og ingen mistanke om, at det kunne dreje sig om metastase, er immunundersøgelser ikke nødvendige. (C)

#### Der kan ikke anbefales et fast immunpanel, og et panel må sammensættes på baggrund af de differentialdiagnostiske overvejelser og den aktuelle problemstilling, herunder mængden af materiale, og så vidt muligt under hensyntagen til mulighed for undersøgelser for prædiktive markører. (C)

### Kodning

#### Ved SNOMED-kodning skal anbefalingerne i dokumentet ”Kodning af lungecancer” anvendes. (D)

#### Der skal kodes så ensartet og specifikt som muligt, for at data indberettet til Patobanken og dermed bl.a. DLCR bliver så korrekte som muligt. (D)

#### ”ÆF4100 udgangspunkt i lunge” skal anvendes ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier. (D)

#### Der skal anvendes én af de obligatoriske M-koder (se ”Kodning af lungecancer”). (D)

#### Visse subtypediagnoser kan ikke stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren. (A)

#### Ved mistanke om malignitet skal anvendes M-kode med ”X” som sidste ciffer i den tilsvarende maligne diagnosekode, fx ”M8140X adenokarcinom OBS PRO” (og ikke den separate kode ”ÆFYYY00 obs. pro”). (D)

#### Kodning af operationspræparater bør følge skabelonen nedenfor. Der kodes de elementer, der indgår i de(t) aktuelle præparat(er). (D)

### Prædiktive markører

#### Reflextest af de obligatoriske markører bør foretages ved den primære diagnostik af nedenstående grupper. (A)

* + **EGFR, ALK, ROS1: adenokarcinomer + ikke-småcellede karcinomer, hvor typen ikke sikkert kan afgøres**

#### PD-L1: alle ikke-småcellede karcinomer

#### Gentagelse af en/flere analyser kan også komme på tale ifm. fx progression/ recidiv/metastaser og ved mistanke om resistensudvikling. (A)

#### Kliniske faktorer som fx rygestatus er ikke bestemmende for, om en/flere analyser kan undlades (hvis der i øvrigt er tilstrækkeligt materiale). Kan dog bruges til at guide prioritering af analyserne, hvis der ikke er tilstrækkeligt materiale til alle. (C)

#### Markørerne kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale. Såvel cytologiske som histologiske materialer kan anvendes. (A)

#### I flere analysepaneler indgår tillige andre markører, som det ikke er obligatorisk at teste for. Lokalt kan det aftales, at forandringer i en/flere af disse rapporteres, såfremt de findes. (C)

#### De fundne analyseresultater skal rapporteres med korrekt nomenklatur og så præcis SNOMED-kodning som muligt. (D)

### Biomarkør PD-L1

#### Ny-diagnosticerede patienter med NCSLC bør vurderes med PD-L1 analyse på materiale fra NSCLC ved primære histologiske eller cytologiske diagnostik (B).

#### Det anbefales at anvende platformen OMNIS, som enten pharmDX kit eller som LDT til påvisning af PD-L1 i NSCLC (B).

#### Materiale til PD-L1 analyse kan være både cytologisk og histologisk: 1) Anvendte materiale bør indeholde > 100 maligne tumorceller for at være egnet til vurdering2) Hvis materialet har < 100 maligne tumorceller, og PD-L1 er negativ bør det anføres som ikke egnet til vurdering af PD-L1 status.3) Hvis materialet har < 100 maligne tumorceller, og alle er PD-L1-positive, kan det anføres i besvarelsen med en bemærkning om, at antallet af maligne tumorceller til vurdering er beskedent.

#### PD-L1 analysen skal vurderes af rutineret lungepatolog. I tvivlstilfælde bør PD-L1 analysen diskuteres med kollegaer (D).

#### Ensartet og systematisk kodning med Snomed-koder skal udføres og registreres i Patologisystemet. Følgende koder anvendes til evaluering af PD-L1 testen (D):ÆKPA00: PD-L1 positiv i < 1% af de maligne tumorcellerÆKPA12: PD-L1 positiv i > 1% og < 25% af de maligne tumorcellerÆKPA25: PD-L1 positiv i > 25% og < 50% af de maligne tumorcellerÆKPA50: PD-L1 positiv i > 50% af de maligne tumorcellerÆKPXXX: Intet materiale til PD-L1 test

#### Fornyet PD-L1 bør overvejes, hvis den oprindelige PD-L1 analyse var negativ eller TPS var ganske lav hos patienter med recidiv af NSCLC, som har behov for immun terapi behandling, og som ikke har skiftet stadium. (B).

#### Kvalitetskontrol af PD-L1 testen bør foregå regelmæssigt ved: 1) at alle danske patologiafdelinger og laboratorier, som foretager immunhistokemiske PD-L1-analyser, deltager i ekstern kvalitetssikring (NordiQC).

#### 2) at alle laboratorier, som led i intern kvalitetskontrol, minimerer tekniske svigt på de diagnostiske materialer og dokumenterer resultaterne. (D)

### Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol

#### De af Dansk Patologiselskab udmeldte svartider for prøver i Pakkeforløb bør følges. Der kan dog laves lokale aftaler med længere svartid på nogle prøver. (D)

#### Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er MDT-konference af alle cancerdiagnoser til beslutning om behandling obligatorisk. Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling kan dog henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen. (D)

#### Der bør deltages regelmæssigt i kvalitetsprogrammer indenfor molekylære analyser, FISH og immunhistokemi ift. prædiktive markører (samt generelle moduler for immunhistokemi). (D)

# 2. Introduktion

Aktuelt diagnosticeres i Danmark ca. 4.700 patienter årligt med lungekræft med en omtrentlig ligelig fordeling mellem mænd og kvinder. Men populationen, som skal udredes på mistanke om lungekræft, er reelt 5-10 gange større. Gennemsnitsalderen ved diagnose er 69 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller

tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede samt rygerelaterede

komorbiditeter. Dette kan både vanskeliggøre udredningen og være begrænsende for behandlingsmulighederne.

##### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Herunder sikre god patoanatomisk diagnostik af lungekræft inkl. prædiktive- og biomarkører mhp. behandlingsvalg, samt ensartet registrering af patologidata mhp. opfølgning og forskning indenfor området.

##### Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter mistænkt for lungekræft, som skal udredes for afklaring af, om

de har lungekræft, og hvis det findes at være tilfældet, da afdækning af hvilket sygdomsstadie, de er i, og

hvilke behandlingsmuligheder, der er for den pågældende patient.

##### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Overvejende i sekundærsektoren.

# 3. Grundlag

### Materiale til udredning af lungecancer

#### Det ofte begrænsede materiale bør prioriteres for at:

#### fastslå malignitet

#### karakterisere tumortypen

#### undersøge for prædiktive markører. (A)

#### Cytologiske og histologiske materialer er ligeværdige alternativer. (A)

#### Det anbefales at sammenholde eventuelle samtidige og tidligere cytologiske og histologiske materialer mhp. kongruens i svarafgivelsen. (D)

#### Det anbefales at være tilbageholdende med kategorisk diagnose ved suboptimalt materiale. (D)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1: The Royal College of Pathologists Dataset for lung cancer histopathology reports (1) understreger vigtigheden af at prioritere det sparsomme diagnostiske materiale. Som det fremgår af de onkologiske og kirurgiske retningslinjer (2, 3), er korrekt patoanatomisk diagnostik afgørende for, at patienten kan modtage den korrekte behandling, idet de anbefalede behandlinger er forskellige for forskellige tumortyper, udbredning (metastasering) og status ift. prædiktive markører. Disse anbefalinger er for en stor dels vedkommende baseret på randomiserede undersøgelser og betragtes således som evidensniveau A (modificeret Oxford).

Anbefaling 2: Jf. såvel WHO-klassifikationen (4) som The Royal College of Pathologists Dataset (1) kan såvel histologiske som cytologiske materialer sikkert anvendes til diagnostik og behandlingsbeslutning ved lungecancer, og på denne begrund vurderes evidensniveauet at være A.

Anbefaling 3-4: Der foreligger ikke egentlige studier, der belyser disse udsagn, hvorfor evidensniveauet må betegnes D.

***Prioritering af materialet***

Det er ofte en stor udfordring at få materiale til diagnostik, og det tilvejebragte materiale er begrænset og skal udnyttes maksimalt. Det er derfor nødvendigt at prioritere materialet for at kunne udføre immunfarvninger mhp. diagnose OG have materiale til det stigende antal prædiktive markører, som har direkte behandlingskonsekvens for størstedelen af patienterne.

***Prøvetagning, præparering og farvning***

Metoderne varierer mellem de forskellige afdelinger, og den optimale håndtering aftales med de udredende kliniske afdelinger. Det cytologiske materiale kan præpareres på mange måder, og der er en glidende overgang mellem cytologiske og histologiske teknikker. På cytologiske materialer kan fremstilles koagel (se under ”Cytologisk materiale” nedenfor), som herefter kan procederes som histologisk materiale inkl. mulighed for immunhistokemiske farvninger (herunder nogle prædiktive markører). På ufarvede lufttørrede udstrygninger kan der udføres immuncytokemiske farvninger.

***Kongruens mellem materialer***

Inden svarafgivelse anbefales det at sammenholde evt. samtidige og tidligere foreliggende materialer for at undgå uoverensstemmelse i rapporteringen af tumorklassifikationen. Derved forebygges misforståelser hos klinikerne og fejl i indrapporteringen til DLCR. Hvis der er uoverensstemmelser mellem de forskellige materialer, skal det adresseres i teksten.

***Kvaliteten af materialerne***

Kvaliteten af de cytologiske udstrygninger påvirkes af autolyse, kvæstning, indtørring, koagulering og udsættelse for formalindampe. De histologiske materialer kan være fragmenterede, klemte, termisk skadede (af el-koagulation) og dårligt fikserede, hvilket ændrer morfologien og gør vurdering af materialet usikker. Meget sparsomt materiale vanskeliggør ligeledes vurderingen og sikker diagnostik.

### Cytologisk materiale til udredning af lungecancer

#### Forskellige cytologiske materialer og præparationsmetoder kan anvendes hver for sig eller i kombination afhængig af lokale erfaringer og ekspertise. (C)

#### Det anbefales at præparere på en sådan måde, at der er mulighed for immunfarvninger. (A)

#### Ekspektorat bør kun anvendes i meget begrænset omfang. (C)

#### Exfoliativ cytologi fra bronkieslimhinden kan ikke sikkert skelne mellem in situ og invasivt planocellulært karcinom, og fund af maligne celler heri bør sammenholdes med radiologi og evt. bronkoskopifund. (C)

#### Den hurtige farvemetode af udstrygninger (Quick-Diff) bør alene anvendes ved akut diagnostik, da morfologien er dårligere end i rutinefarvede udstrygninger. (C)

#### Quick-Diff farvede udstrygninger kan omfarves med konventionel MGG. (D)

#### Der kan foretages akut diagnostik med haste- eller fremskyndet svar baseret på Quick-Diff eller rutinefarvede udstrygninger. Metoden er behæftet med differentialdiagnostiske vanskeligheder. (C)

#### Rapid On Site Evaluation (ROSE) med Quick-Diff farvning kan anvendes til akut diagnostik og/eller vurdering af repræsentativitet for at undgå gentagne undersøgelser. (C)

#### Cytologiske materialer kan præscreenes af cytobioanalytikere, og der kan laves aftale om besvarelse af normale og uegnede prøver. Endvidere kan der laves aftale om, at cytobioanalytikere bestiller immunfarvninger. (D)

#### Der skal foretages vurdering af repræsentativitet ved undersøgelse af torakale lymfestationer. (C)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne 5, 7-9, 11-12 og 14 bygger på artikler, som overordnet er baseret på opgørelser og case-serier sv.t. niveau C, omend to artikler (5, 6) er guidelines/reviews af retrospektive studier, men også prospektive eksperimentelle case-serie/kohorte studier (helt overvejende non-randomiserede), som kan kategoriseres som niveau B. Samlet vurderes der dog at være tale om niveau C.

Anbefaling 6: Vurderes bedst kategoriseret som niveau A, jf. litteratur og evidensgennemgang for anbefaling 1.

Anbefaling 10 og 13: Kategoriseres som niveau D, da anbefalingerne bygger på praktiske erfaringer fra forskellige danske patologiafdelinger.

***Cytologi generelt***

I udredningen af lungecancer anvendes adskillige forskellige cytologiske materialer i forskellig kombination, og de præpareres og farves på forskellig vis afhængig den lokale erfaring og ekspertise (5-8).

Differentialdiagnostik mellem primær lungecancer og metastase fra anden lokalisation, samt mellem forskellige typer lungekarcinomer, kan ikke altid afgøres på morfologien alene, og immunhistokemiske/-cytokemiske undersøgelser er derfor ofte nødvendige for at kunne klassificere tumor. På denne baggrund anbefales at vælge præparationsmetoder, der muliggør disse undersøgelser (2-4). Endvidere skal nævnes, at den prædiktive markør PD-L1 (indtil videre) kun kan foretages ved immun*histo*kemisk undersøgelse.

###### *Materialetyper*

* Exfoliativ cytologi
	+ Ekspektorat, bronkiebørstemateriale, bronkieskyllevæske, pleuravæske
* Finnålsaspiration (FNA)
	+ Transbronkial (TBNA), transtorakal (TTNA), andre organer
	+ Vha. EBUS, EUS, UL, CT, røntgen
* Dup/imprint

**Exfoliativ cytologi** fra bronkieslimhinden kan ikke sikkert skelne mellem in situ eller invasivt planocellulært karcinom (4).

**Ekspektorat** bør kun anvendes i begrænset omfang i selekterede tilfælde, da det er en insensitiv undersøgelse, og materialet ofte er af dårlig kvalitet (5). Undersøgelsens fordel er, at den er non-invasiv, og kan evt. for svage patienter sammen med billeddiagnostik give tilstrækkelig diagnostisk afklaring til, at patienten kan få fx palliativ stråle- eller kemoterapi. Udstryges på 1-2 objektglas eller præpareres med væskebaseret teknik.

**Dup/imprint** fremstilles ved, at vævsstykket duppes/rulles mod et/flere objektglas.

**Børste-, skyllemateriale, pleuravæske og FNA** kan procederes ved

1) Konventionel teknik ved udstrygning på passende antal objektglas og restmateriale i rør til fremstilling af koagel. Pleuravæske er forinden opkoncentreret ved centrifugering.

2) Væskebaseret teknik, hvor hele materialet kommes i beholder med fiksativ/transportmedium (børste skylles i væsken i røret).

***Præparering og farvning***

**Udstrygninger** (smear) **+ dup/imprint**: Kan lufttørres og farves med May-Grünwald-Giemsa (MGG), eller alkoholfikseres og farves med Papanicolaou (PAP). Der kan evt. laves rutinefarvning af 1-2 glas, og ved påvisning af malignitet i dette/disse kan der foretages immuncytokemiske undersøgelser direkte på de resterende ufarvede lufttørrede udstrygninger.

**Koagel** (bundfald): Spontant dannet koagel eller induceret ved tilsætning af plasma + trombin. Koaglet formalinfikseres og paraffinindstøbes, og kan herefter behandles som histologisk materiale inkl. immunhistokemiske undersøgelser (IHC).

**Skrabekoagel**:Efter fjernelse af dækglasset på et/flere udstrygningsglas skrabes cellerne af og kommes i en kassette med millipore-papir (7). Evt. kan tilsættes plasma + trombin. Herefter som koagel ovenfor.

**Væskebaseret teknik**: En del af suspensionen udtages til automatisk procedering, hvor cellerne deponeres i cirkulært/ovalt område på objektglas. PAP-farves automatisk af maskinen eller på vanlige farvemaskine (afhængig af producent). Der kan fremstilles koagelmateriale ved at resten af suspensionen centrifugeres og pellet’en overføres til kassette, eller ved at der tilsættes plasma + trombin. Herefter som koagel ovenfor.

**Quick-Diff**: Akut diagnostik er mulig med en hurtig farvningsmetode (Quick-Diff) (5, 6) og umiddelbar mikroskopi, men morfologien herved er dårligere end ved konventionel MGG-farvning. Diagnosen stillet herpå må således betragtes som foreløbig og ændringer kan forekomme på basis af efterfølgende MGG-farvning af yderligere udstrygninger og/eller immunundersøgelser.

**Omfarvning**: Quick-Diff udstrygninger kan efter fjernelse dækglas omfarves med konventionel MGG-farvning med godt morfologisk resultat. Det er ikke nødvendigt at affarve Quick-Diff’en først. Dette kan bruges, hvis morfologien på Quick-Diff er usikker, og det er den/de eneste udstrygning(er), der er til rådighed.

**Differentialdiagnostik**: Ved akut diagnostik med haste- eller fremskyndet svar baseret på Quick-Diff eller rutinefarvet udstrygning ved mistanke om småcellet karcinom er det velkendt, at differentialdiagnostikken overfor malignt lymfom og basaloidt planocellulært karcinom kan være vanskelig på morfologisk basis alene (uanset om Quick-Diff eller rutinefarvning) (5, 6). Diagnosen må ofte verificeres (eller evt. ændres) på basis af immunfarvninger.

**ROSE**: Quick-Diff farvning og umiddelbar mikroskopi ved tilstedeværelse (ofte af cytobioanalytiker) ved prøvetagningen (Rapid On Site Evaluation, ROSE) (5, 6) anvendes til vurdering af repræsentativitet og derved undgå gentagne undersøgelser. Metoden er ressourcekrævende.

**Præscreening**

Cytologisk materiale kan præscreenes af cytobioanalytikere, som markerer og kommenterer relevante områder. Der kan laves aftale om besvarelse af normale og uegnede prøver. Endvidere kan der laves aftale om, at cytobioanalytikere bestiller relevante immunfarvninger ud fra den fundne morfologi, hvorved patologen ikke skal vente på disse undersøgelser før besvarelse af prøven.

***Repræsentativitet***

Vurdering af repræsentativitet er afgørende ved undersøgelse af stationslymfeknuderne (1). Da disse lymfeknuder ofte er dominerede af histiocytose, fibrose og antrakose kan det være vanskeligt at få lymfocytter i større mængder. Et mindre antal lymfocytter, evt. sammen med fragmenter af fibrotisk væv med antrakose, kan i nogle tilfælde være tilstrækkeligt til at være repræsentativt, hvis der er tale om små lymfeknuder.

### Histologisk materiale til udredning af lungecancer

#### Biopsimaterialet er ofte sparsomt, og skæring af snit inkl. tilskæring skal derfor gøres forsigtigt med mindst muligt spild. Man kan vælge at skære ufarvede snit i et antal, som forventes at være tilstrækkeligt til supplerende undersøgelser i de fleste tilfælde. (C)

#### Ved mediastinoskopisk biopsi af mediastinale lymfeknuder bør alt væv indstøbes, og der bør laves trinsnit. (D)

#### Excisionsbiopsi bør modtages frisk og perfusionsfikseres til udskæring følgende hverdag. Makro- og mikroskopi inkl. evt. frysemikroskopi udføres som for de operative præparater (se under ”Materiale ved operativ behandling af lungecancer”). (D)

#### Frysemikroskopi bør ikke udføres på små biopsier. (D)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 15: Evidensniveau C (B-C), som beskrevet under Litteratur og evidensgennemgang for Cytologisk materiale til udredning af lungecancer.

Anbefaling 16-18: Baseret på tidligere udgaver af retningslinjer samt praktisk erfaring, således niveau D.

*Materialetyper*

* Bronkiebiopsi (mucosabiopsi)
* Transbronkial biopsi (TBB)
* Grovnålsbiopsi (GNB, tru-cut)
	+ Transtorakal
	+ Andre organer
	+ Vha. EBUS, EUS, UL, CT, røntgen
* Mediastinoskopisk biopsi
* Excisionsbiopsi (kirurgisk biopsi)

**Bronkie-, transbronkiale og grovnålsbiopsier** indeholder ikke sjældent sparsomt materiale, hvorfor der skal være mindst muligt spild ved skæringen af snit, herunder forsigtig tilskæring hver gang blokken håndteres. Man kan vælge at skære et antal ufarvede snit, som forventes at være tilstrækkeligt til evt. immunfarvning (inkl. prædiktive markører) i de fleste tilfælde (1, 5). Frysemikroskopi bør ikke udføres på små biopsier, da der går meget væv til spilde ved tilskæringen, og morfologien er dårligere end ved paraffinindstøbt materiale.

**Mediastinoskopisk biopsi** af de mediastinale lymfeknuder foretages i begrænset omfang i lungecancerudredningen. Alt vævet indstøbes, og det anbefales at lave trinsnit. Metoden anvendes overvejende ved uegnede/ikke repræsentative EBUS/EUS-vejledte FNA fra lymfeknudestationer, som er fundet suspekte ved radiologi (forstørrede og/eller PET-positive). Endvidere ved mistanke om malignt lymfom, hvor vævet ideelt modtages friskt mhp. mulighed for flowcytometri.

**Excisionsbiopsi** modtages ideelt frisk og perfusionsfikseres til udskæring følgende hverdag. Makro- og mikroskopi som for operative præparater beskrevet nedenfor.

### Materiale ved operativ behandling af lungecancer

#### Vævet bør modtages frisk med mindst mulige transporttid (optimalt < 15 min). (D)

#### Der bør udtages væv til Biobank, såfremt det er muligt. (D)

#### Præparatet bør perfusionsfikseres. Diffusionsfiksering kan ikke anbefales. (C)

#### Udtagning af materiale til biobank og perfusionsfiksering kan foretages af bioanalytikere. (D)

#### Akut diagnostik er mulig med frysemikroskopi og kan bruges i udvalgte tilfælde. De diagnostiske muligheder er begrænsede ved denne suboptimale metode og kan være behæftet med forbehold. Diagnosen bør konfirmeres efter paraffinindstøbning. (C)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Evidensniveau C-D, da anbefalingerne er baserede på The Royal College of Pathologists Dataset (1), tidligere danske retningslinjer og praktiske erfaringer.

*Materialetyper*

* Resektat
	+ Kileresektat
	+ Segmentektomi
* Lobektomi
* Pneumektomi

***Modtagelse (inkl. akut diagnostik)***

Vævet modtages friskt (1) med **mindst mulige transporttid**, optimalt <15 min.

Akut diagnostik i form af **fryseundersøgelse** på resektionsrande eller fokale forandringer kan bruges i udvalgte tilfælde og udføres på anmodning af operatør. De diagnostiske muligheder er begrænsede ved denne suboptimale metode og kan være behæftet med forbehold. Metoden kan bruges mhp. definitiv kirurgi ved problemstillingerne malign vs. ikke-malign forandring, når det ikke har været muligt at opnå en diagnose ved ovenfor beskrevne cytologiske/histologiske metoder, og radiologien er suspekt for malignitet. I mange tilfælde lader problemstillingen primær vs. metastatisk tumor sig ikke afgøre på frysesnit, men i udvalgte tilfælde kan metoden bruges dertil. Kan endvidere bruges mhp. radikalitet af bronchus, parankymale eller andre resektionsrande. Diagnosen bør konfirmeres efter paraffinindstøbning (1).

Hvis der udtages væv til **Biobank** gøres dette umiddelbart efter modtagelse af præparatet (dog efter udtagning af evt. frysesnit) med snit af normalt væv og tumorvæv i nævnte rækkefølge. Afstand mellem de to udtagningssteder og tidspunkt herfor noteres. Der udtages ikke væv til Biobank, hvis tumoren er lille (<2 cm), eller hvis proceduren kan kompromittere den efterfølgende patoanatomiske diagnostik, herunder fx vurderingen af resektionsrande eller pleurarelation. Udtagning kan foretages af bioanalytikere efter oplæring i proceduren.

Præparatet **perfusionsfikseres** ved indsprøjtning af formalin med sprøjte og/eller kanyle. Fremsendelse af præparatet i formalin (diffusionsfiksering) kan ikke anbefales (1). Ved sent operationstidspunkt (udenfor Patologiafd. åbningstid) kan præparatet dog fremsendes i formalin (næste dag), og der kan så indsprøjtes formalin som beskrevet ovenfor, med udskæring næstkommende hverdag. Ekspansionen af vævet ved denne forsinkede perfusionsfiksering hæmmes dog af den diffusionsfikserede perifere ”skal”, Hvis der er tale om et lille præparat, som (næsten) er gennemfikseret ved diffusionen, kan dette udskæres og herefter om nødvendigt efterfiksere i kapslerne.

### Makroskopi

#### Den makroskopiske vurdering/udskæring skal (sammen med mikroskopien) danne grundlag for vurdering af TNM og radikalitet samt tumordiagnostik. (A)

#### Udskæringsmetode kan vælges efter tumors lokalisation og relationer, samt den udskærende patologs præferencer. (C)

#### Tumor(er) beskrives. Små tumorer indstøbes totalt, og fra større tumorer udtages repræsentative snit. (C)

#### Tumors relation til pleura viscerale beskrives, og dokumenteres af repræsentative snit ved nær relation. (C)

#### Afstande til bronkie- og parenkymale resektionsrande angives hvis relevant. (D)

#### Relation til evt. extrapulmonale strukturer angives, og der udtages snit til verificering ved mistanke om invasion deri, samt til illustration af resektionsrandene, som med fordel kan tuschmarkeres forud herfor. (C)

#### Alle lymfeknuder deles i 2-3 mm tykke skiver, alt medtages og der skæres trinsnit. (D)

#### Fokale/diffuse forandringer i øvrige lungevæv/pleura beskrives, og der udtages snit derfra. Min. 1 snit af lungevæv uden tumor. (D)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på The Royal College of Pathologists Dataset (1) og College of American Pathologists (CAP) Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung (9). Disse praktisk anlagte guidelines er rettet mod diagnosticering efter WHO´s klassifikation af lungetumorer (4) og stadieinddeling efter Union for International Cancer Control (UICC) TNM staging manual (10) .

Det anføres, at TNM-stadierne er afgrænset af variationer i overall survival i nær 80.000 cases. TNM-stadieinddelingen kan med rimelighed betragtes som en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation, og således evidensniveau A. Det samme må siges om betydningen af radikalitet i forhold til prognosen.

De mange praktiske detaljer i håndteringen af vævet er vanskelige at indplacere i et evidensniveau. Det må nok erkendes, at fx antallet af snit udtaget fra tumor, opklipning ef bronkietræet eller ej, antal snit fra øvrige lungevæv etc. gennemgående er evidensniveau C og D (eller til dels MS). Det synes hensigtsmæssigt at følge The Royal College/CAPs guidelines (1, 9) mhp. ensrettet stadieinddeling i harmoni med kliniske RCT-studier.

***Beskrivelse og udtagning af snit til mikroskopi***

**Initialt**

* Modtaget frisk/fikseret. Materialetype. Størrelse (i 3 dimensioner). +/- staplede bronkier/kar (eller evt. blot afvigelse fra normalen, hvis stort set altid staplede). Evt. udtaget væv til Biobank
* Præparatet opskæres i ca. 1 cm tykke skiver enten vinkelret på eller parallelt med hilus, afhængig af den udskærende patologs præferencer (1).

**Tumor**

* Lokalisation. Udseende. Nøjagtig størrelse i mm. Ved heterogenitet, fx kavitet eller formodning om komponent af in situ adenokarcinom, anføres mål for dette udover det samlede mål. Evt. involvering af hovedbronchus angives (snit herfra hvis i tvivl).
* Ved flere tumorer beskrives de enkeltvist, samt med angivelse af deres indbyrdes afstand.
* Hele tumor indstøbes, hvis den er ≤ 2 cm, eller hvis ≤ 3 cm ved mistanke om in situ adenokarcinom (AIS) eller minimalt invasivt adenokarcinom (MIA).
* For større tumorers vedkommende udtages min. 4 snit, fra ikke-nekrotiske områder, gerne med overgang til normalt væv. Evt. flere snit, hvis tumor er vanskelig at afgrænse/størrelsen vanskelig at vurdere.

**Pleura viscerale**

* Der udtages mindst et snit til belysning af tumors relation til pleura, hvis afstanden er <0,5 cm.
* Ved kontakt med pleura suppleres med elastinfarvning til vurdering af indvækst i pleuras elastiske membraner.

**Bronkie- og parenkymale resektionsrande**

* Afstand til resektionsrandene angives (i mm hvis <1 cm, ved længere afstand i ½ cm).
* Der udtages snit af bronkieresektionsrand uanset afstand til tumor. Bronkieresektionsrand med tilgrænsende bløddelsvæv afskæres tangentielt efter afklipning af evt. staplerrække så tæt på staplerne som muligt.
* Snit fra parenkymale resektionsrand ved afstand <1 cm (dog evt. ved længere afstand, hvis tumor er vanskelig at afgrænse). Parenkymale resektionsrande kan med fordel tuschmarkeres (hvis tæt på tumor) efter afklipning af staplerrække. Som udgangspunkt tages snit vinkelret på resektionsranden, men tangentielle snit er en mulighed ved stor flade (hovedsageligt i frysesituation, hvor det tidsmæssigt ikke er muligt at udtage talrige vinkelrette snit).
* Ved undersøgelse af ”resektionsrande” indenfor staplerrækker skal det således erindres, at der ikke er tale om de reelle resektionsrande.
* Jvf. de kirurgiske retningslinjer anbefales ved sublobær resektion min. 2 cm resektionsafstand ved tumorer over 2 cm, og minimum sv.t. tumors diameter ved tumorer under 2 cm.

**Extrapulmonale strukturer**

* Der udtages snit til verificering ved mistanke om invasion i (eller nær relation til) medtaget væv fra extrapulmonale strukturer, samt til illustration af resektionsrandene heraf, som med fordel kan tuschmarkeres forud herfor.

**Lymfeknuder**

* Det tilstræbes, at der samlet er udtaget lymfeknuder fra tre N1-lokalisationer og tre N2-lokalisationer.
* Alle lymfeknuder (pulmonale, hilære og separat fremsendte lymfeknuder) deles i 2-3 mm tykke skiver (undtagen fragmenter, som er under ca. 4 mm i tykkelse). Alt medtages, inkl. evt. vedhængende bløddelsvæv.
* Det anbefales, at der skæres to trinsnit på hver blok. Dog kan der nøjes med en blok og et snit, hvis der er oplagt metastase i en lymfeknude.

**Øvrige lungevæv/pleura**

* Øvrige forandringer beskrives. Vigtigst er obstruktiv pneumoni og atelektase, hvis det når hilusregionen (uanset om involverer hele eller kun dele af lungen), da det ændrer T-kategorien ved små tumorer. Herudover fx fibrose, inflammation, absces, nekrose, infarkt, andre fokale forandringer, emfysem.
* Der udtages snit af de eventuelle øvrige forandringer i lunge/pleura.
* Mindst 1 snit af lungevæv uden tumor.

### Mikroskopi

#### Mikroskopien skal (sammen med makroskopien) danne grundlag for klassifikation af tumor, samt vurdering af TNM og radikalitet. (A)

#### Gældende WHO-klassifikation skal anvendes som standard for klassifikation af tumorer (aktuelt 4. udgave, 2015). (A)

#### Ved flere separate tumorer bør disse sammenlignes og diskuteres i forhold til multifokalitet af samme tumor vs. flere synkrone primære tumorer. Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig trods omfattende histologisk vurdering, og multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må ofte indgå i beslutningen. (C)

#### Bedømmelse af stadium skal udføres i henhold til gældende TNM-klassifikation (aktuelt 8. udgave, 2017). (A)

#### Mikroskopien skal verificere eller korrigerer den makroskopiske vurdering ift. fx tumorstørrelse, indvækst i andre strukturer, metastatisk sygdom, resektionsrandsforhold mm. (A)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Ang. tumorklassifikation: Baseret på WHO-bogen (4), som må betragtes som evidensniveau A.

Ang. TNM og radikalitet: som beskrevet under Makroskopi, vurderes således at være evidensniveau A.

Ang. separate tumornoduli: Vigtigheden af at skelne synkrone primærtumorer fra intrapulmonale metastaser er jf. betydningen for T- og M-kategorien evidensniveau A, men metoderne hertil er ikke fastlagte, men baseret på opgørelser/case-serier/kohortestudier, og må således betegnes som niveau C.

***Tumorklassifikation***

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4) anvendes som standard for klassifikation. Der henvises til definitioner og anbefalinger i denne, samt i Royal College of Pathologists/Caps guidelines (1, 9). Nedenfor findes nogle highlights og supplerende kommentarer. Der henvises også til afsnittet om Immunfarvninger nedenfor.

Celle- og kernemorfologi, mitoser\* og tumorstroma kan beskrives, men indgår ikke i malignitetsgradering/som prognostisk faktor/stadieinddeling (\*undtaget NE-tumorer, se nedenfor).

**Adenokarcinom**: Det dominerende vækstmønster anføres og eventuelle andre vækstmønstre anføres.

**Planocellulært karcinom**: Anføres som keratiniserende, ikke-keratiniserende eller basaloidt i teksten.

**Neuroendokrine tumorer**: Antal mitoser pr. 2 mm2 og nekrose er afgørende for differentiering mellem typisk og atypisk karcinoid. Antal mitoser er også med til at differentiere atypisk karcinoid tumor og storcellet neuroendokrint karcinom (LCNEC). NB: synsfeltets areal varierer mellem mikroskoper og skal beregnes nøjagtigt.

***Separate tumornoduli***

Ved flere tumorer skal disse sammenlignes og diskuteres i forhold til multifokalitet af samme tumor vs. flere synkrone primære tumorer (1, 9-14). Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig, hvilket især gælder ved flere pulmonale adenokarcinomer. Sondringen afhænger sædvanligvis af patologens vurdering efter grundig undersøgelse af begge/alle læsioner, såvel som multidisciplinær gennemgang, herunder billeddiagnostik.

***pTNM***

Bedømmelse af stadium (staging) udføres på baggrund af TNM-kategorier i henhold til gældende TNM Classification of Malignant Tumours (10-12) . TNM angives *ikke* ved neoadjuvant behandlede tumorer (besluttet i DLCR).

**T-kategori**

* Størrelsen skal i nogle tilfælde korrigeres på basis af mikroskopien
* Gennemvækst af pleura viscerales lamina elastica
* Involvering af hovedbronchus
* Indvækst i extrapulmonale strukturer
* Separat tumornodulus i samme lap eller anden ipsilateral lap
* Obstruktiv pneumoni eller atelektase, som når hilusregionen
* Lokalisation, invasion i blod-/lymfekar, perineural spredning og STAS (”spread through airway spaces”) kan beskrives, men indgår ikke i stadieinddeling

**N-kategori**

* Lymfeknuder i lungen, hilus, samt andre stationslymfeknuder
* Direkte indvækst i lymfeknude klassificeres som lymfeknudemetastase
* Vær opmærksom på, hvis der præoperativt er fundet N1-metastase, at denne indgår i operationspræparatet
* N-kategori opsummeres med hensyn til eventuelle lymfeknuder, som er undersøgt på anden rekvisition

**M-kategori**

* M-kategori er ofte ikke aktuelt i den operative situation
* Separat tumor i pleura er nogle gange aktuelt, oftest i frysesnitssituation.
* Herudover kan der være tale om malign pleura-/perikardieeffusion, separat tumor i perikardium, tumor i kontralaterale lunge eller fjernmetastaser (enkelt eller flere).

***Resektionsrande***

* Bronchus, lungeparenkym, øvrige medtagne væv/strukturer
* Pleura viscerale er pr. definition ikke en resektionsrand

### Immunfarvninger

#### Ved oplagt morfologi, og ingen mistanke om, at det kunne dreje sig om metastase, er immunundersøgelser ikke nødvendige. (C)

#### Der kan ikke anbefales et fast immunpanel, og et panel må sammensættes på baggrund af de differentialdiagnostiske overvejelser og den aktuelle problemstilling, herunder mængden af materiale, og så vidt muligt under hensyntagen til mulighed for undersøgelser for prædiktive markører. (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Mange studier har vist, at forskellige immunfarvninger og paneler af immunfarvninger er mere eller mindre sensitive og specifikke ift. at skelne mellem forskellige tumorer. Evidensen for værdien af brug af immunfarvninger til tumordiagnostik er således god, og vurderes sv.t. niveau B-C.

***Immunfarvninger***

Afsnittet gælder for såvel materialer til udredning som behandling af lungecancer.

Der kan ikke anbefales et fast panel af immunfarvninger, og nedennævnte er forslag, som kan sammensættes ud fra de differentialdiagnostiske overvejelser og den aktuelle problemstilling, herunder mængden af materiale, tumors morfologi, klinisk/radiologisk mistanke om at der kunne foreligge metastase og evt. tidligere malignitet (1, 4, 5). Det skal i denne forbindelse så vidt muligt sikres, at der er tilstrækkeligt materiale til undersøgelse for prædiktive markører, hvis der skulle foreligge primært pulmonalt ikke-småcellet karcinom.

**Småcellet karcinom/storcellet neuroendokrint karcinom**: Synaptofysin, TTF1. Evt. CD56, p40, CD45, pan-CK, Ki67/MIB1.

**Karcinoidtumor**: Som ovenfor. Evt. somatostatinreceptor 2 (SSTR2) til brug ved opfølgning.

**Planocellulært karcinom**: p40, evt. CK5. Immunfarvning er ikke nødvendig ved oplagt morfologi (1, 4, 5).

**Adenokarcinom**: TTF1. Evt. specialfarvning for mucin. Evt. CK7. Der gøres opmærksom på at 15-20% af primære pulmonale adenokarcinomer er TTF1 negative. Endvidere kan - især mucinøse - pulmonale adenokarcinomer være positive for gastrointestinale markører (CK20/CDX2/cadherin17. Immunfarvning er ikke nødvendig ved oplagt morfologi (og ingen mistanke om metastase) (1, 4, 5).

### Kodning

#### Ved SNOMED-kodning skal anbefalingerne i dokumentet ”Kodning af lungecancer” anvendes. (D)

#### Der skal kodes så ensartet og specifikt som muligt, for at data indberettet til Patobanken og dermed bl.a. DLCR bliver så korrekte som muligt. (D)

#### ”ÆF4100 udgangspunkt i lunge” skal anvendes ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier. (D)

#### Der skal anvendes én af de obligatoriske M-koder (se ”Kodning af lungecancer”). (D)

#### Visse subtypediagnoser kan ikke stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren. (A)

#### Ved mistanke om malignitet skal anvendes M-kode med ”X” som sidste ciffer i den tilsvarende maligne diagnosekode, fx ”M8140X adenokarcinom OBS PRO” (og ikke den separate kode ”ÆFYYY00 obs. pro”). (D)

#### Kodning af operationspræparater bør følge skabelonen nedenfor. Der kodes de elementer, der indgår i de(t) aktuelle præparat(er). (D)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Mht. selve TNM og radikalitet gælder det samme som beskrevet under Makroskopi, samt for korrekt tumordiagnostik som beskrevet under Mikroskopi.

Selve vejledningen i hvordan kodningen foretages er baseret på hvilke oplysninger, der er behov for i registreringen under DLCR, og således ikke som sådan bygget på studier, hvorfor evidensniveuaet må betegnes som niveau D.

Anbefaling 43: Definitorisk i følge WHO-klassifikationen (4), og må således betegnes niveau A.

***SNOMED-kodning***

Alle patoanatomiske undersøgelser indberettes til Patobanken, hvorfra bl.a. Dansk Lungecancer Register (DLCR) indhenter oplysninger. Retningslinjer for SNOMED-kodningen findes i **dokumentet ”Kodning af lungecance**r**”** (15)(Bilag 2). Det skal tilstræbes, at der kodes så ensartet og så specifikt som muligt mht. til topografi, morfologi mm. Endvidere kan SNOMED-koder ses på Patobankens hjemmeside (16), hvor nye godkendte koder også annonceres 2-4 gange om året.

Da mange lungecancere **diagnosticeres på metastaser, er det afgørende for datafangsten at anvende SNOMED-koden ”ÆF4100 udgangspunkt i lunge”** ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier. Desuden skal M-kodens sidste ciffer være 6.

For både cytologiske og histologiske præparater gælder anvendelsen af én af de **obligatoriske M-koder**. Ved solidt voksende karcinomer uden tegn på adenomatøs eller planocellulær uddifferentiering, hvor diagnosen stilles på den immunhistokemiske profil bruges koderne ”M804F3 adenokarcinom, på basis af immunprofil” og ”M807F3 planocellulært karcinom, på basis af immunprofil”. Ved kodning af primære adenokarcinomer på operationspræparater sættes endnu en M-kode på for det dominerende vækstmønster (15).

***Diagnosticering af visse subtyper ikke mulig på biopsi***

Vær opmærksom på, at visse subtypediagnoser ikke kan stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren (4). Det drejer sig om **storcellet karcinom, adenoskvamøst karcinom, sarkomatoidt karcinom, typisk og atypisk karcinoid**. De tre første kodes ”Ikke-småcellet karcinom”, gerne med beskrivelse af mistænkte subtype i teksten. Karcinoidtumor kodes ”karcinoidtumor, uvist om typisk eller atypisk”. Recidiv af disse typer kan dog diagnosticeres på biopsi og kodes med ”eksakt” diagnose på bioptisk/cytologisk materiale.

Diagnoserne **adenokarcinom in situ (AIS)** og **minimalt invasivt adenokarcinom (MIA)** kan heller ikke stilles på biopsi, men kodes som adenokarcinom.

***Malignitetsmistanke***

I tilfælde af malignitetsmistanke uden kategorisk malignitetsdiagnose skal bruges **M-kode med ”X” som sidste ciffer** i SNOMEDs maligne diagnosekoder (15), fx suspekt for adenokarcinom: ”M8140X adenokarcinom OBS PRO”. Anvendelse af den separate kode ”ÆYYY00 obs. pro” i forbindelse med cancer frarådes, da en forudgående cancerkode fejlagtigt vil blive fanget i databasesøgningerne.

***Skabelon for kodning af operationspræparater***

T-kode Lungetopografi

M-kode Tumor. Der skal anvendes én af de obligatoriske koder, som herefter evt. yderligere kan specificeres, herunder M-kode for dominerende vækstmønster ved primært adenokarcinom. Se dokumentet ”Kodning af lungecancer” på DPAS’ hjemmeside.

T-kode Lymfeknuder. Der er specifikke koder for alle torakale lymfeknuder, og de skal anvendes så specifik som mulig.

M-kode Metastase. Husk ”6” som sidste ciffer ved metastaser.

T29000 Pleura (eller T29030 Pleuras viscerale blad). Kun ved indvækst.

M-kode Tumor, direkte spredning (eller metastase, hvis det er tilfældet)

Æ-kode pT

Æ-kode pN

T26000 Bronchus

M-kode +/- frie resektionsrande

P-kode Resektat/ektomipræparat

Der kan selvfølgelig kun kodes de elementer, der er tilstede i præparatet, dvs. fx kileresektater kodes oftest blot med T- og M-kode, kode for resektionsranden, samt P-kode.

### Prædiktive markører

#### Reflextest af de obligatoriske markører bør foretages ved den primære diagnostik af nedenstående grupper. (A)

* + **EGFR, ALK, ROS1: adenokarcinomer + ikke-småcellede karcinomer, hvor typen ikke sikkert kan afgøres**

#### PD-L1: alle ikke-småcellede karcinomer

#### Gentagelse af en/flere analyser kan også komme på tale ifm. fx progression/ recidiv/metastaser og ved mistanke om resistensudvikling. (A)

#### Kliniske faktorer som fx rygestatus er ikke bestemmende for, om en/flere analyser kan undlades (hvis der i øvrigt er tilstrækkeligt materiale). Kan dog bruges til at guide prioritering af analyserne, hvis der ikke er tilstrækkeligt materiale til alle. (C)

#### Markørerne kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale. Såvel cytologiske som histologiske materialer kan anvendes. (A)

#### I flere analysepaneler indgår tillige andre markører, som det ikke er obligatorisk at teste for. Lokalt kan det aftales, at forandringer i en/flere af disse rapporteres, såfremt de findes. (C)

#### De fundne analyseresultater skal rapporteres med korrekt nomenklatur og så præcis SNOMED-kodning som muligt. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

IASLC/CAP/AMP Updated Molecular Testing Guideline (17) samt Molecular Pathology (molecularpathologyuk.net) (18) anbefaler test (såvel histologisk som cytologisk materiale kan anvendes) for EGFR, ALK og ROS1 hos lungecancer-patienter i avanceret stadium med adenokarcinom-komponent (herunder også ved mistanke om resistensudvikling), og det fremgår af den onkologiske DMCG-vejledning (2) , at disse oplysninger er nødvendige for den kliniske beslutning om hvilken onkologisk palliativ behandling, patienten kan tilbydes. Evidensniveauet herfor vurderes således til A. Det fremgår dog ikke, at analyserne skal laves som reflextest/up front ved den primære diagnostik, men dette er generelt mere logistisk praktisk end at vente på forespørgsel for onkologisk afd. og anbefales for at spare tid.

Mht. PD-L1 foreligger der ikke internationale guidelines fra IASLC/CAP/AMP, men Molecular Pathology (molecularpathologyuk.net) (18) anbefaler test heraf på alle NSCLC, og PD-L1 status er jf. den onkologiske DMCG-vejledning (2) ligeledes nødvendig for den kliniske beslutning, og anbefaling om test heraf er således evidensniveau A.

IASLC/CAP/AMP Updated Molecular Testing Guideline (17) fraråder, at kliniske faktorer er bestemmende for, hvilke patienter der testes, hvilket vurderes som evidensniveau A. Flere studier har dog vist en vis sammenhæng mellem fx rygeanamnese/alder ift. EGFR/ALK/ROS1-forandringer og PD-L1 ekspression, men denne sammenhæng er på ingen måde absolut, og anbefalingen om at disse faktorer kan guide valg af analyser ved for lidt materiale til alle analyser, må således betegnes som niveau C.

Studier/case rapports har vist, at patienter med andre molekylære forandringer end de obligatoriske kan have gavn af tyrosinkinasehæmmere, og lokalaftaler om rapportering af disse må betegnes som niveau C.

Mht. kodning af analyseresultaterne vurderes at gælde det samme som for den øvrige SNOMED-kodning (se evt. under afsnittet Kodning ovenfor).

***Obligatoriske prædiktive markører***

Ved diagnostik af lungecancer bør testes:

* **EGFR, ALK, ROS1** (17, 18)ved adenokarcinomer + ikke-småcellede karcinomer, hvor typen ikke kan afgøres
* **PD-L1** (2, 18)ved alle ikke-småcellede lungekarcinomer (dvs. inkl. planocellulære karcinomer)

Analyserne af de obligatoriske prædiktive markører foretages ved den primære diagnostik, dvs. som **reflextest up front** (såfremt der er tilstrækkeligt materiale til analyserne), for at være tilgængelige ved beslutning om behandlingstilbud. Gentagelse af en eller flere analyser kan også komme på tale fx ifm. diagnostik af progression/recidiv/metastaser og/eller ved mistanke om resistensudvikling overfor targeteret behandling. På forespørgsel kan der udføres fx EGFR-analyse på planocellulært karcinom eller markøranalyser på ældre materiale. Ifm. sidstnævnte gøres opmærksom på, at reaktion i immunfarvninger og FISH kan forringes på ufarvede snit opbevaret ved stuetemperatur i længere tid (>1-6 måneder).

***Vejledninger***

Vejledninger for EGFR og ALK foreligger i separate dokumenter i regi af DMPG (Dansk molekylærpatologi gruppe) / UMP (Udvalg for molekylær patologi under Dansk Patologiselskab) (19, 20).Disse er af ældre dato og kan forventes opdateret i det kommende år. Der foreligger ikke en dansk vejledning for ROS1-analyse.

Markørerne undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale. Såvel cytologiske som histologiske materialer kan anvendes (17). Helt overordnet gælder:

**EGFR**: Molekylærbiologisk mutationsundersøgelse med PCR eller NGS.

**ALK**: Immunhistokemisk undersøgelse, FISH-analyse eller molekylærbiologisk påvisning af translokation. Påvisning af specifikke resistensmutationer kræver molekylærbiologisk undersøgelse.

**ROS1**: Immunhistokemisk undersøgelse, som evt. kan suppleres med FISH-analyse. Alternativt molekylærbiologisk påvisning af translokation.

**PD-L1**: Se næste afsnit

***Andre markører***

Udover de nævnte obligatoriske markører indgår ofte andre markører i forskellige analysepaneler, fx BRAF, ERBB2 (HER2), KRAS, RET, MET m.fl., hvoraf mutationer/alterationer i nogle giver indikation for targeteret behandling også ved lungecancer (fx BRAF V600E-mutation). For nuværende er der dog ikke krav om analyse af disse (17, 18), men det kan aftales med den lokale onkologiske afdeling, at det rapporteres, hvis en eller flere specifikke mutationer/alterationer findes. Det skal også nævnes, at det er muligt at finde data frem for de andre markører i panelet, hvis en ny targeteret behandling skulle blive godkendt på et senere tidspunkt.

***Afkalkning***

Væv fra knoglemetastaser, der har krævet afkalkning, er ikke anvendeligt til molekylærbiologiske undersøgelser, og immunhistokemiske resultater skal tolkes med forsigtighed.

***Kliniske faktorer***

Kliniske faktorer som rygestatus, alder, køn o.lign. giver ikke grund til at undlade at udføre en eller flere af analyserne (17), hvis der i øvrigt er tilstrækkeligt materiale. Hvis der imidlertid ikke er nok materiale, kan faktorerne bruges til at guide prioritering af analyserne, idet der er en vis sammenhæng mellem højt tobaksforbrug og høj PD-L1-ekspression, og omvendt er frekvensen af EGFR-mutationer og ALK/ROS1-alterationer højere hos yngre med intet/sparsomt tobaksforbrug.

***Kodning***

De fundne analyseresultater skal rapporteres med korrekt nomenklatur og så præcis SNOMED-kodning som muligt (16, 19, 20).

### Biomarkør PD-L1

#### Ny-diagnosticerede patienter med NCSLC bør vurderes med PD-L1 analyse på materiale fra NSCLC ved primære histologiske eller cytologiske diagnostik (B).

#### Det anbefales at anvende platformen OMNIS, som enten pharmDX kit eller som LDT til påvisning af PD-L1 i NSCLC (B).

#### Materiale til PD-L1 analyse kan være både cytologisk og histologisk: 1) Anvendte materiale bør indeholde > 100 maligne tumorceller for at være egnet til vurdering2) Hvis materialet har < 100 maligne tumorceller, og PD-L1 er negativ bør det anføres som ikke egnet til vurdering af PD-L1 status.3) Hvis materialet har < 100 maligne tumorceller, og alle er PD-L1 positive, kan det anføres i besvarelsen med en bemærkning om, at antallet af maligne tumorceller til vurdering er beskedent.

#### PD-L1 analysen skal vurderes af rutineret lungepatolog. I tvivlstilfælde bør PD-L1 analysen diskuteres med kollegaer (D).

#### Ensartet og systematisk kodning med Snomed-koder skal udføres og registreres i Patologisystemet. Følgende koder anvendes til PD-L1 testen (D):ÆKPA00: PD-L1 positiv i < 1% af de maligne tumorcellerÆKPA12: PD-L1 positiv i > 1% og < 25% af de maligne tumorcellerÆKPA25: PD-L1 positiv i > 25% og < 50% af de maligne tumorcellerÆKPA50: PD-L1 positiv i > 50% af de maligne tumorcellerÆKPXXX: Intet materiale til PD-L1 test

#### Fornyet PD-L1 bør overvejes, hvis den oprindelige PD-L1 analyse var negativ eller TPS var ganske lav hos patienter med recidiv af NSCLC, som har behov for immun terapi behandling og som ikke har skiftet stadium. (B).

####  Kvalitetskontrol af PD-L1 testen bør foregå regelmæssigt ved:1) at alle danske patologiafdelinger og laboratorier, som foretager immunhistokemiske PD-L1-analyser, deltager i ekstern kvalitetssikring (NordiQC).

#### 2) at alle laboratorier, som led i intern kvalitetskontrol, minimerer tekniske svigt på de diagnostiske materialer og dokumenterer resultaterne. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne 52 og 54-55 bygger på studier som overvejende er baseret på guidelines/reviews, kohortestudier og case-kontrol undersøgelser, hvorfor der samlet vurderes evidens på B niveau.

Anbefalingerne 53 og 56-58 kategoriseres som niveau D, da anbefalingerne bygger på praksis erfaringer fra danske patologiafdelinger.

Alle patienter med ny-diagnosticeres med NSCLC bør som udgangspunkt få foretaget en PD-L1 analyse på tilgængeligt materiale fra NSCLC ved den primære vævs- eller cellediagnostik (21) [3b] . Dette er standard på alle danske patologiafdelinger. Analysen udføres umiddelbart i forlængelse af diagnostikken af NSCLC, ofte på et tidspunkt hvor EGFR, ALK (og evt. ROS1) status endnu ikke er kendt. Sygdomsstadium (TNM), performance status (PS), og andre relevante kliniske parametre for evt. behandling med immunterapi er ligeledes ofte ikke umiddelbart tilgængelige for patologen på dette tidspunkt. ”Up-front” analysen af PD-L1 er vedtaget for ikke at forsinke diagnostikken.

Undersøgelse af PD-L1-ekspressionen foretages ved immunhistokemisk undersøgelse, og kræver histologisk materiale eller koagel fra cytologisk materiale. Analysen kan endnu ikke foretages ved immuncytokemisk undersøgelse på udstrygninger.

I de nuværende gældende retningslinjer fremgår, at de af FDA og EMA godkendte immunhistokemiske assays til påvisning af PD-L1 i NSCLC, baseret på antistofferne 22C3 (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), 28-8 (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx) og SP263 (Ventana PD-L1 (SP263), samt ækvivalente, validerede LDT analyser, i princippet er fuldt sammenlignelige (22) [4]. Dokumentation for disse og andre assays og platforme foregår fortsat (23-26) . Analyserne er overvejende af høj kvalitet, men Arbejdsgruppen fandt i 2018 at der er en række fordele ved, at alle laboratorier i Danmark baserer analysen på antistoffet 22C3. I en nylig undersøgelse blandt danske patologiafdelinger (august 2020) der diagnosticerer NSCLC, fremgår det, at de alle anvender platformen OMNIS med anvendelse af clonen 22C3, enten som pharmDX kit eller som LDT. Resultaterne af et konsensusstudium mellem pharmDx 22C3 til Autostainer 48 og til OMNIS har vist næsten 100% konkordans mellem disse 2 platforme (23) [2b].

Alle kommercielt tilgængelige PD-L1 assays er udelukkende validerede på histologisk materiale, og derfor udelukkende godkendt til anvendelse på sådant materiale. Imidlertid har flere end 30% af danske patienter udelukkende cytologisk materiale tilgængeligt for diagnostik, herunder diagnostik af PD-L1 analyse (27) [2b]. I litteraturen findes god/ overbevisende evidens for at cytologisk materiale er egnet til PD-L1 analyse (28-39).

I et systematisk review fra 2020 (40) [1a] omfattende flere end 700 prøver vedr. PD-L1 testning på cytologisk materiale kunne man således konkludere at andelen af cytologiprøver, der kunne vurderes til PD-L1-test var 92%, et tal der er helt i overensstemmelse med det tilsvarende tal for histologiske prøver. Blandt 9 under­søgelser, der var berettigede til konkordans analyse mellem cytologisk og histologi prøver med PD-L1 TPS ≥ 50%, var den samlede OPA (overall percentage agreement) 89,7% (n = 428), 72% PPA (positive percentage agreement) (n = 218), og 95% for NPA (negative percentage agreement) (n = 258). Resultater ved anvendelse af PD-L1 TPS ≥ 1% var på samme niveau. Forfatternes konklusioner fra studiet var således at det er muligt at anvende cytologiprøver til vurdering af PD-L1-ekspression med god konkordans mellem cytologi- og histologiprøver ved anvendelse TPS > 1% og TPS > 50%. De konkluderede desuden at der ikke er noget overbevisende bevis for, at cytologiprøver er utilstrækkelige eller dårligere end histologiprøver til vurdering af PD-L1-ekspression hos patienter med NSCLC. Celleblokke vurderes på nuværende tidspunkt at være det bedste cytologiske materiale til PD-L1 analyse. Evt. alkohol fiksering synes ikke at påvirke PD-L1 expressionen (29, 39) [3b, 2b].

Principielt skal det anvendte materiale indeholde > 100 maligne tumorceller for at være egnet til vurdering. Er der < 100 maligne celler, og alle er negative, bør det anføres i besvarelsen, at materialet ikke er egnet til vurdering af PD-L1 status. Er der < 100 maligne celler og de alle er positive kan dette anføres i besvarelsen, med en bemærkning om, at antallet af maligne celler til vurdering er beskedent.

Aflæsningen af PD-L1 kan i nogle situationer være vanskelig, og dette gælder PD-L1 test udført på såvel cytologisk som histologisk materiale. Som minimum bør et HE farvet snit være tilgængeligt for identifikation af de maligne tumorceller, og i mange situationer vil enkelte immunhistokemiske farvninger (herunder TTF1 ved adenokarcinom og P40 ved planocellulært karcinom) være til yderligere hjælp med henblik på sikker identifikation af de maligne tumorceller.

En høj grad af konsensus er påkrævet, fordi PD-L1-analyserne stiller store krav til laboratorieteknik såvel som til erfaring i aflæsning af resultater. Det anbefales at aflæsningen foretages af rutineret (lunge) patolog. I tvivlstilfælde bør PD-L1 test diskuteres med kollegaer.

Resultatet opgøres som Tumor Proportion Score (TPS), som er procent positive vitale tumorceller ud af det totale antal tumorceller. Komplet eller inkomplet membranreaktion af enhver intensitet tæller som positiv reaktion. Aflæsning kan være vanskelig, idet nekrose/avitale celler, makrofager og lymfocytter også ofte har positiv reaktion, og der kan være meget heterogen fordeling og intensitet i tumor. TPS-resultatet for PD-L1 angives i intervaller.

* Det anbefales at sikre en ensartet og systematisk kodning med obligatoriske Snomed-koder til at understøtte standardiseret, optimal registrering i Patologisystemet med henblik på kvalitetskontrol:
* ÆPKA00: PD-L1 positiv i < 1% af de maligne tumorceller
* ÆKPA12: PD-L1 positiv i > 1% og < 25% af de maligne tumorceller
* ÆKPA25: PD-L1 positiv i > 25% og < 50% af de maligne tumorceller
* ÆKPA50: PD-L1 positiv i > 50% af de maligne tumorceller
* ÆKPXXX: Intet materiale til PD-L1 test

Man kan angive en mere præcis TPS i teksten.

SNOMED-koderne ”PD-L1 positiv”, ”PD-L1 negativ”, andre intervaller end de ovenfor angivne eller de helt præcise for hver procenttal anbefales ikke.

Vurdering af PD-L1 expressionen på immunceller er en udfordring, og dette gælder såvel på cytologisk som histologisk materiale, ikke mindst på materiale fra lymfeknuder, idet man i sådant materiale ikke kan afklares om evt. positive immunceller er en integreret del af tumor eller blot normalt tilstedeværende immunceller. Reproducerbarheden af PD-L1 expressionen på immunceller har desuden i flere studier vist sig at være ganske dårlig (38) [2b]. På nuværende tidspunkt indgår PD-L1 expressionen i immunceller, således ikke i den samlede PD-L1 evaluering.

I et nyere dansk, konsekutivt studium inkluderende mere end 800 patienter med NSCLC (27) [2b] kunne man påvise at lavere stadier var associeret med lavere prævalens af PD-L1 positivitet med cut point TPS > 50%. Hvis en patient med recidiv af NSCLC har behov for immun terapi behandling og har skiftet stadium, bør fornyet PD-L1 test overvejes hvis den oprindelige PD-L1 analyse var negativ eller TPS var ganske lav. Dette synes at være standard nu i Danmark.

Som anbefalet af arbejdsgruppen i 2018 er der fortsat behov for kontinuert at sikre, at analysekvaliteten for PD-L1 på alle patologiafdelinger forbliver optimal, og at aflæsningerne er harmoniserede. Dette kan gøres ved:

1) at alle laboratorier, der foretager immunhistokemiske PD-L1-analyser, kontinuert deltager i ekstern kvalitetssikring i kvalitetsorganisation for immunhistokemiske analyser, Nordic Immunohistochemical Quality Control (NordiQC), Aalborg Universitetshospital. Alle danske patologi afdelinger deltager i denne kvalitets sikring af PD-L1 analysen.

2) at alle laboratorier som led i intern kvalitetskontrol minimerer tekniske svigt på de diagnostiske materialer og dokumenterer resultaterne.

Det anbefales fortsat, at ansvaret for ajourføringen af PD-L1 som biomarkør forankres i Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG), idet et af hovedformålene med DLCG er at sikre ensartet kvalitet i diagnostik og behandling af lungecancer i Danmark samt at sikre, at den er af international standard, og desuden at udarbejde nationale retningslinjer for diagnostik og opfølgning af lungecancer, jfr. vedtægterne for DLCG § 1, stk. 1-2.

### Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol

#### De af Dansk Patologiselskab udmeldte svartider for prøver i Pakkeforløb bør følges. Der kan dog laves lokale aftaler med længere svartid på nogle prøver. (D)

#### Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er MDT-konference af alle cancerdiagnoser til beslutning om behandling obligatorisk. Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling kan dog henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen. (D)

#### Der bør deltages regelmæssigt i kvalitetsprogrammer indenfor molekylære analyser, FISH og immunhistokemi ift. prædiktive markører (samt generelle moduler for immunhistokemi). (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger om svartider, MDT-konference og deltagelse i kvalitetsprogrammer bygger helt overvejende på ekspertvurderinger, således niveau D.

***Svartider***

Svartiden for cytologiske materialer og små histologiske biopsier (simpel histologi) er 3 dage.

Svartiden for excisionsbiopsier, resektater og ektomier (kompleks histologi) er 6 dage.

Det skal tilstræbes, at min. 90 % af prøverne svares ud indenfor de angivne tidsfrister.

Svartiderne er de generelle svartider udmeldt af Dansk Patologiselskab for prøver i Kræftpakkeforløb (41).

Der kan laves lokale aftaler med lidt længere svartider på nogle prøver som følge af fx modtagelse af materialer på forskellige dage men med samlet svarafgivelse, MDT-konferencernes placering i løbet af ugen, eller ikke behov for så hurtigt svar.

Svartiderne refererer til selve den patoanatomiske diagnostik af materialet. Svar på eventuelle prædiktive markører suppleres hurtigst muligt herefter.

***MDT-konference***

Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er det obligatorisk, at alle cancerdiagnoser skal på MDT-konference til beslutning om behandling (42, 43). På konferencerne sammenholdes patologifund og radiologi, og der diskuteres også fx udredningsproblemer herunder valg af prøvetagningsmetode. I mange tilfælde kan patologen bidrage væsentligt i diskussion om uklarheder, tvivlsspørgsmål og krav til materiale.

Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling af anden grund (fx ved vena cava superior syndrom) kan henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen.

MDT-konferencer er tidskrævende og stiller krav om effektiv gennemførelse. DMCG har lavet retningslinjer til optimering af MDT-konferencerne (43).

***Kvalitetskontrol***

Det anbefales at deltage regelmæssigt i kvalitetsprogrammer.

NordiQC anbefales til kvalitetskontrol af immunhistokemiske undersøgelser (herunder ALK og PD-L1, men også generelle moduler).

Der findes flere kvalitetsorganisationer, som har programmer, der inkluderer forskellige kombinationer af molekylære analyser, FISH og immunhistokemi, fx:

EQA, European Society of Pathology <http://lung.eqascheme.org/>

GenQA, UK NEQAS <https://www.genqa.org/eqa>

# 4. Referencer

1. Nicholson A. G. KK, Gosney J Dataset for histopathological reporting of lung cancer. The Royal College of Pathologists. 2018.

2. referenceprogram OD-rD. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. 2018.

3. Dansk Lunge Cancer Gruppe D. Lungecancer – Kirurgisk behandling. Kirurgiske DMCG-retninglinje. 2018.

4. Travis WD BE, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th edition ed: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015.

5. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. Lung Cancer. 2012;76(1):1-18.

6. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, Steinfort DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration. 2014;88(6):500-17.

7. Skov BG, Kiss K, Ramsted J, Linnemann D. A technique to improve diagnostic information from fine-needle aspirations: immunohistochemistry on cytoscrape. Cancer. 2009;117(2):120-7.

8. Omland SH, Henrik H, Olsen EK, Birthe T, Guldhammer SB. Subtyping of nonsmall cell lung cancer on cytology specimens: reproducibility of cytopathologic diagnoses on sparse material. Diagn Cytopathol. 2014;42(2):105-10.

9. Butnor KJ BM, Dacic S, Berman M, Flieder D, Jones K, Okby NT, Roggli VL, Suster S, Tazelaar HD, Travis WD. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung. College of American Pathologists (CAP); 2017.

10. Gospodarowicz M K BJD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition ed. Union for International Cancer Control (UICC): Wiley-Blackwell; 2017.

11. Wittekind C CCC, Brierley J D, Sobin L H. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use 4th edition ed: Wiley-Blackwell; 2012.

12. P I. Introduktion til 8. udgave af UICC’s TNM klassifikation: Den Nationale Danske TNM Komite under DMCG.dk; 2017.

13. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, Marom EM, Travis WD, Girard N, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. J Thorac Oncol. 2016;11(5):639-50.

14. Girard N, Deshpande C, Lau C, Finley D, Rusch V, Pao W, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. Am J Surg Pathol. 2009;33(12):1752-64.

15. Olsen K E SK. Kodning af lungecancer. 2019.

16. Patobank. [Available from: <http://www.patobank.dk/index.php?ID=1&lang=da>.

17. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 2018;20(2):129-59.

18. M E. Molecular Pathology: Part 2, Non-small cell lung cancer (NSCLC). 2019.

19. Stricker K HH, Høgdall E,Grubach L, Ørnskov D. Anbefalinger for molekylærbiologisk analyse for EGFR mutationer i lunge karcinomer. 2016.

20. Skov B G VM, Hager H. Test af EML4-ALK fusion i lungeadenokarcinom. 2013.

21. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2020;15(4):499-519.

22. Vyberg M. Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 - Ikkesmåcellet lungecancer (NSCLC). 2018. Contract No.: Report.

23. Skov BG. Comparison of PD-L1 Expression Using 2 Validated PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Methods in Non-Small Cell Lung Cancer in a Routine Hospital Setting. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2019.

24. Bubendorf L, Conde E, Cappuzzo F, Langfort R, Schildhaus HU, Votruba J, et al. A noninterventional, multinational study to assess PD-L1 expression in cytological and histological lung cancer specimens. Cancer Cytopathol. 2020.

25. Torlakovic E, Lim HJ, Adam J, Barnes P, Bigras G, Chan AWH, et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Mod Pathol. 2020;33(1):4-17.

26. Uruga H, Mino-Kenudson M. Is the Programmed Death-Ligand 1 73-10 Immunohistochemistry Assay Compatible With the 22C3 Assay? J Thorac Oncol. 2020;15(8):1265-7.

27. Skov BG, Rorvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. Mod Pathol. 2020;33(1):109-17.

28. Skov BG, Skov T. Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2017;25(7):453-9.

29. Gosney JR, Haragan A, Chadwick C, Giles TE, Grundy S, Tippett V, et al. Programmed death ligand 1 expression in EBUS aspirates of non-small cell lung cancer: Is interpretation affected by type of fixation? Cancer Cytopathol. 2020;128(2):100-6.

30. Dong Z, Liu Y, Jiang T, Hou L, Wu F, Gao G, et al. Cell Block as a Surrogate for Programmed Death-Ligand 1 Staining Testing in Patients of Non-Small Cell Lung Cancer. J Cancer. 2020;11(3):551-8.

31. Wang G, Ionescu DN, Lee CH, Hiruki T, Myers R, Shaipanich T, et al. PD-L1 testing on the EBUS-FNA cytology specimens of non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2019;136:1-5.

32. Lozano MD, Abengozar-Muela M, Echeveste JI, Subtil JC, Berto J, Gurpide A, et al. Programmed death-ligand 1 expression on direct Pap-stained cytology smears from non-small cell lung cancer: Comparison with cell blocks and surgical resection specimens. Cancer Cytopathol. 2019;127(7):470-80.

33. Hernandez A, Brandler TC, Zhou F, Moreira AL, Schatz-Siemers N, Simsir A. Assessment of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Immunohistochemical Expression on Cytology Specimens in Non-Small Cell Lung Carcinoma. Am J Clin Pathol. 2019;151(4):403-15.

34. Torous VF, Rangachari D, Gallant BP, Shea M, Costa DB, VanderLaan PA. PD-L1 testing using the clone 22C3 pharmDx kit for selection of patients with non-small cell lung cancer to receive immune checkpoint inhibitor therapy: are cytology cell blocks a viable option? J Am Soc Cytopathol. 2018;7(3):133-41.

35. Noll B, Wang WL, Gong Y, Zhao J, Kalhor N, Prieto V, et al. Programmed death ligand 1 testing in non-small cell lung carcinoma cytology cell block and aspirate smear preparations. Cancer Cytopathol. 2018;126(5):342-52.

36. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlel L, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. Ann Oncol. 2016;27(1):147-53.

37. Arriola AGP, Bashover E, Joseph C, Staerkel G, Wang WL, Roy-Chowdhuri S. The usefulness of various cytologic specimen preparations for PD-L1 immunostaining in non-small cell lung carcinoma. J Am Soc Cytopathol. 2018;7(6):324-32.

38. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. J Thorac Oncol. 2018;13(9):1302-11.

39. Wang H, Agulnik J, Kasymjanova G, Wang A, Jimenez P, Cohen V, et al. Cytology cell blocks are suitable for immunohistochemical testing for PD-L1 in lung cancer. Ann Oncol. 2018;29(6):1417-22.

40. Gosney JR, Boothman AM, Ratcliffe M, Kerr KM. Cytology for PD-L1 testing: A systematic review. Lung Cancer. 2020;141:101-6.

41. (DPAS) DP. Fælles svartider. 2016.

42. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft – for fagfolk. 2018.

43. Grupper M-uDMC. Multidisciplinær kræftbehandling – en vejledning til MDT-konferencen. 2016.

# 5. Metode

##### Litteratursøgning

Der foreligger ikke en samlet søgestrategi, da litteraturen er fremsøgt ad hoc (kun dansk og engelsk litteratur er anvendt).

##### Litteraturgennemgang

Oxford levels of evidence <http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf>, som anbefalet fra DMCG, er anvendt til styrkegradering af anbefalingerne (Bilag 1).

##### Interessentinvolvering

Dalupa er patologigruppen under Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Medlemmerne af Dalupa er alle speciallæger i patologisk anatomi og cytologi, som arbejder med lungepatologi i Danmark.

Der har ikke været patienter eller andre ikke-DMCG’ere involveret.

##### Formulering af anbefalinger, høring og godkendelse

Nærværende retningslinje er en videreudvikling de tidligere retningslinjer på området: ”Retningslinjer for god standard af pato-anatomiske undersøgelser for lungecancer – cytologiske undersøgelser/histologiske undersøgelser af biopsier/resektater” (seneste revision januar 2011), samt den hidtil nyeste udgave ”Lungepatologi” fra oktober 2015.

Som de tidligere retningslinjer er nærværende lavet i regi af Dalupa. Kathina Sørensen har skrevet et 1. udkast indeholdende afsnit 2-3, der blev rundsendt pr. mail til Dalupa-medlemmerne, som har haft mulighed for at kommentere/diskutere teksten pr. mail og/eller på Dalupas årsmøde i januar 2019. Teksten i afsnit 2-3 er herefter rettet/ændret iht. konsensus opnået på årsmødet, og afsnit 4-7 er skrevet til. Det 2. udkast af retningslinjen er primo april 2019 rundsendt til Dalupa-medlemmerne mhp. kommentarer. Der er foretaget rettelser/ændringer iht. kommenteringen. Det 3. udkast er herefter rundsendt til Dalupa-medlemmerne primo oktober 2019. Ingen kommentarer/rettelser dertil, og den endelige udgave med afsnit 1 (Quick guide) er udfærdiget.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Forfattere

* Kathina Sørensen, overlæge, Aalborg UH
* Karen Ege Olsen, overlæge, Odense UH
* Birgit Guldhammer Skov, specialkonsulent i patologi
* Høringsgruppe: Dalupa

Forfatterne har ingen interessekonflikter ift. denne retningslinje.

# 6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer, samt plan for audit og feedback

Udredning og behandling af lungekræft i Danmark monitoreres gennem resultater indrapporteret til Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) herunder med årlige offentlige rapporter. Inden offentliggørelsen kan rapporten kommenteres af de enkelte afdelinger/hospitaler. De monitorerede indikatorer for kvalitet i udredning og behandling gennemgås mhp. kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår også af de årlige årsrapporter.

Hidtil har opdatering af de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe ikke været systematisk eller ensartet, men er sket når de enkelte arbejdsgrupper fandt behov for opdatering. Fremover vil opdateringsprocessen blive systematisk ved en årlig audit af retningslinjen ift. om der er tilkommet ny klinisk evidens.

# 7. Bilag

##### Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

Se <http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk-v.1.1.pdf>



Bilag 2 – Kodning af lungecancer

**Kodning af lungecancer** Okt. 2019/KEO/KS/Dalupa

**Denne kodevejledning indeholder udvalgte koder til anvendelse ved lungecancer. Den indeholder de mest anvendte koder, de fleste M-koder svarende til WHO. Ved behov for yderligere koder henvises til Patobank.**

**Hovedformålet er ensartet kodning til datafangst til DLCR.**

**Kodedisciplin er især nødvendig ved**

* **T-kodning: så specifik som mulig**
* **M-kodning: anvend altid én af de obligatoriske M-koder**
* **Metastase: anvend altid ÆF4100 når det er påkrævet**
* **Andre organer: anvend altid korrekt 5. ciffer i M-koder**

|  |
| --- |
| Obligatoriske M-koder til cytologi og histologiM-koderne i de grå felter kan kun anvendes på resektater, da det begrænsede materiale i biopsier ikke tillader diagnostik af disse subtyper. |
| **Obligatorisk kode: anvend altid én af følgende koder.** Flere koder til subtypning tilføjes ved behov |
| M80413 | Småcellet karcinom (SCLC) |
| M80133 | Storcellet neuroendokrint karcinom (LCNEC) |
| M80193 | Ikke-småcellet karcinom\* |
| M80703 | Planocellulært karcinom |
| M807F3 | Planocellulært karcinom på basis af immunprofil |
| M81403 | Adenokarcinom |
| M804F3 | Adenokarcinom på basis af immunprofil |
| M80123 | Storcellet karcinom |
| M85603 | Adenoskvamøst karcinom |
| M824a3 | Typisk karcinoid |
| M824b3 | Karcinoid tumor, uvist om typisk eller atypisk |
| M82493 | Atypisk karcinoid  |
| M898a3 | Spytkirtellignende tumor (+ ÆF4100) |

\*Anvendes også som første kode ved de mere sjældne karcinomtyper: pleomorft karcinom, spindle cell karcinom, giant cell karcinom, m.fl.

|  |  |
| --- | --- |
| M8…4 | … karcinom, direkte indvækst |
| M8…6 | … karcinom, metastase |
| Ved suspekt malignitet (medtages **ikke** i DLCR): |
| M8…X | … karcinom OBS PRO |

|  |
| --- |
| Når typebestemmelse ikke er mulig i biopsimateriale |
| M80013 | Maligne tumorceller |
| M80003 | Malign tumor |

|  |  |
| --- | --- |
| **ÆF4100** | **Udgangspunkt i lunge**Til alle cancerdiagnoser **i andre organer end lunge og bronkier**, hvor det er overvejende sandsynligt, at der foreligger spredning fra primær lungecancer.Den skal bruges ved diagnostik af metastase af lungecancer i alle andre organer, inkl. mediastinale lymfeknuder og pleura, da det kan være den eneste registrering af den aktuelle lungecancer. Koden kan undlades ved samlet diagnostik af flere prøver, som inkluderer bronkie eller lunge. |

M-koder for diagnoser i WHO

|  |  |
| --- | --- |
|  | M-koder |
| **Adenokarcinom** | 81403 |
|  Lepidic | 82503 |
|  Acinær (mangler specifik) | 81403 |
|  Papillær | 82603 |
|  Mikropapillær | 82653 |
|  Solid | 82303 |
|  Invasivt mucinøst | 82533 |
|  Blandet invasivt mucinøst og  ikkemucinøst | 82543 |
|  Kolloidt | 84813 |
|  Føtal | 83333 |
|  Enterisk (intestinalcelle) | 81443 |
| Minimalt invasivt |  |
|  ikkemucinøs type | 82563 |
|  mucinøs type | 82573 |
| Præinvasiv |  |
|  Atypisk adenomatøs hyperplasi  (lunge) | 82500 |
|  Adenokarcinom in situ | 81402 |
|  |  |
|  |  |
| **Planocellulært karcinom** | 80703 |
|  Keratiniserende | 80713 |
|  Ikkekeratinisrende | 80723 |
|  Basaloidt | 81233 |
| Præinvasiv |  |
|  Planocellulært karcinom in situ | 80702 |
|  |  |
| SCLC | 80413 |
| LCNEC | 80133 |
|  |  |
| Karcinoid, uvist om typisk eller atypisk | 824b3 |
|  Typisk karcinoid | 824a3 |
|  Atypisk karcinoid | 82493 |
| Andre neuroendokrine |  |
|  DIPNECH | 80400 |
|  Tumorlet | 80401 |
|  |  |
|   |  |
|  | M-koder |
|  |  |
| Storcellet karcinom | 80123 |
| Sarkomatoidt karcinom |  |
|  Pleomorft karcinom | 80223 |
|  Spindle cell karcinom | 80323 |
|  Giant cell karcinom | 80313 |
|  Karcinosarkom | 89803 |
|  Pulmonalt blastom | 89723 |
|  |  |
| Andre |  |
| Lymfoepiteliom-lignende karcinom (EBV pos) | 80823 |
| NUT karcinom | 80233 |
|  |  |
| Spykirtellignende karcinom | 898a3 |
|  Mucoepidermoidt | 84303 |
|  Adenoidcystisk | 82003 |
|  Epitelialt-myoepitelialt | 85623 |
|  Pleomorft adenom | 89400 |
| Myoepiteliom | 89820 |
| Myoepitelialt karcinom | 89823 |
|  |  |
| Andre udvalgte |  |
| Skleroserende pneumocytom | 825A1 |
| Alveolært adenom | 82510 |
| Mucinøs kirtel adenom | 84800 |
| Pulmonalt hamartom | 89920 |
|  |  |
| PEComatøse |  |
|  Lymfangioleiomyomatose | 91741 |
|  PECom benign | 880C0 |
|  PECom malign | 880C3 |
| Sarkom |  |
|  Pulmonal arterie intima sarkom | 91373 |
|  Pulmonalt myxoidt sarkom | 884B3 |

T-koder

Histologi og cytologi



|  |
| --- |
| Særlige T-koder til cytologi |
| T2Y030 | Cytologi, ekspektorat |
| T2Y410 | Cytologi, bronchus |
| T2Y412 | Cytologi, bronkialt børstemateriale |
| T2Y414 | Cytologi, bronkialt skyllemateriale |
| T2Y415 | Cytologi, bronkoalveolær lavage |
| T2Y420 | Cytologi, bronkie højre |
| T2Y460 | Cytologi, bronkie venstre |
| T2Y610 | Cytologi, pleura |
| T2Y611 | Cytologi, pleura højre |
| T2Y620 | Cytologi, pleura venstre |

|  |
| --- |
| P-koder cytologi |
| P31060 | Finnålsaspirat |
| P31062 | Finnålsaspirat, ultralydsvejledt |
| P31064 | Finnålsaspirat, billeddiagnostisk vejledt |
| P31065 | Finnålsaspirat, endoskopisk |
| P31066 | Finnålsaspirat, EUS |
| P31067 | Finnålsaspirat, EBUS |
| P31071 | Cytologi fra nålebiopsi |
| P31240 | Koagel på cytologisk materiale |
| PYY302 | Koagel på finnålsaspirat |

|  |
| --- |
| P-koder histologi |
| P30610 | Biopsi |
| P30611 | Ekscisionsbiopsi |
| P30615 | Endoskopisk biopsi |
| P30620 | Resektat |
| P306X0 | Ektomipræparat |
| P30992 | Grovnålsbiopsi |

|  |
| --- |
| Prædiktive markører ved immunhistokemisk undersøgelse |
| F29211 | ALK positiv |
| F29215 | ALK negativ |
| FE13S1 | ROS1 positiv |
| FE13S0 | ROS1 negativ |
| ÆKPA00 | PD-L1 positivitet < 1 % |
| ÆKPA15 | PD-L1 positivitet ≥ 1 % og < 50 % |
| ÆKPA50 | PD-L1 positivitet ≥ 50 % |
| ÆKPXXX | PD-L1 intet materiale til test |
| F2931A | PD-L1 ikke udført/mislykket  |
|  |  |
| M09002 | For lidt materiale til molekylærdiagnostisk undersøgelse (fri tekst: type som ikke kan laves) |

# 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations”, findes her: <http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf>

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

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

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

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