DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Lungecancer

– Visitation, diagnose, stadie

Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 4.0

Fagligt godkendt
31.07.2026 (Dansk Lunge Cancer Gruppe - DLCG)

Administrativt godkendt
08.09.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.12.2028

Indeksering
Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCG, Lungekræft, Visitation, Diagnostik, Stadie, Operabilitet.

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 5

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 6

Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis 6
Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft 6
Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer 7
Metastatisk sygdom 8
Småcellet lungecancer 9
Multifokal lungecancer 9
Stadieinddeling af lungekræft 9
Præoperativ vurdering 10

3. Introduktion 11

Formål 11
Patientgruppe 11
Målgruppe for brug af retningslinjen 11

4. Evidensgrundlag 12

Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis 12
Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft 16
Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer 26
Metastatisk sygdom 36
Småcellet lungecancer 38
Multifokal lungecancer 38
Stadieinddeling af lungekræft 44
Præoperativ vurdering 57

5. Referencer 66

6. Metode 80

Litteratursøgning 80
Litteraturgennemgang 80
Metode generelt 80
Formulering af anbefalinger 81
Interessentinvolvering 81
Høring 81
Godkendelse 81
Behov for yderligere forskning 81
Forfattere og habilitet 81
Plan for opdatering 82
Version af retningslinjeskabelon 83

7. Monitorering 84

Standarder og indikatorer 84
Plan for audit og feedback 84

8. Bilag 85

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner 85
Bilag 2 – evidens og Anbefalingsstyrkegradueringsskala 87

9. Om denne kliniske retningslinje.....88

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer. Alle ændringer anføres kort i tabellen nedenfor.

Tabel 1 - Nyt siden version 3.2

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger		Anbefalingerne 34-39 er nye
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Nyt afsnit med tilhørende anbefalinger er tilføjet. Afsnittets titel er Multifokal lungecancer Afsnittet konventionel bronkoskopi er opdateret
5. Referencer		
		Referencer til afsnittene Multifokal lungecancer og Konventionel bronkoskopi er tilføjet.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis

1. Ved ét eller flere af nedenstående symptomer hos person over 40 år med relevant tobaksanamnese kan der være mistanke om lungekræft og lægen bør overveje at henvise til CT-skanning med kontrast af thorax og øvre abdomen (C):

    - Uforklaret hoste af mere end 4 ugers varighed hos en tidligere lungerask person
    - Uforklaret ændring i hostemønstret hos person med kronisk bronchitis
    - Nytilkommet uforklaret åndenød
    - Hæmoptyse (uanset alder og tobaksanamnese)
    - Uforklaret stridor (bør føre til CT tillige med spirometri og laryngo-bronkoskopi)
    - Uforklarede almensymptomer i form af træthed, manglende appetit, vægttab (> 5% af udgangsvægt) og/eller trombocytose (> 4 uger)
    - Uforklaret opspyt, brystsmerter, længerevarende eller recidiverende pneumoni, pleuraeffusion, Stokes krave, neuropati, knoglesmerter og trommestikfingre, skuldersmerter

    Hæshed af mere end 3-4 ugers varighed uden andre ledsagesymptomer kan være symptom på lungekræft, men bør dog primært undersøges af otolog på mistanke om larynxcancer.

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

    - Når der ved en billeddiagnostisk undersøgelse ses malignitetssuspekt lungeinfiltrat eller tumor i mediastinum
    - Når biopsi fra metastase tyder på primært udgangspunkt i lungen
    - Når en patient har klare sygdomsrelaterede symptomer på mulig lungekræft, såsom hæmoptyse eller uforklaret åndenød af mere end 1 uges varighed

    Et nyligt røntgen af thorax, som er beskrevet som normalt, er IKKE tilstrækkelig udredning ved mistanke om lungekræft.

Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft

3. Røntgen af thorax kan ikke anvendes ved mistanke om lungekræft på grund af en for høj risiko for et falsk negativt resultat (A)

4. Anvendelsen af lavdosis-CT af thorax ved mistanke om lungekræft på baggrund af symptomer kan ikke anbefales (D)

5. Hvis en klinisk mistanke om lungecancer skal bestyrkes eller afkræftes, anbefales kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen som den primære undersøgelse (B)

6. FDG-PET/CT er værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne (B)

7. FDG-PET/CT-skanning er førstevalg ved TNM-klassifikation (A)

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

9. I opfølgning efter behandling kan FDG-PET/CT være nyttig som supplerende undersøgelse, hvis CT-skanning er vanskelig at tolke, fx efter strålebehandling eller kirurgi (B)

10. Ved små leverlæsioner kan det CT og PET-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralyds-kontrast eller finnålsbiopsi, anbefales (B)

11. En kontrastforstærket-CT-skanning kan ikke skelne mellem benign og malign genese til binyreforstørrelse, såfremt den kun er foretaget i portalfase (B)

12. En normal CT-skanning udelukker ikke knoglemetastaser (C)

13. FDG-PET/CT er ikke velegnet til undersøgelse for eventuelle asymptomatiske hjerne-metastaser (B)

14. Symptomgivende hjernemetastaser kan ofte diagnostiseres ved CT cerebrum (B)

15. For detektion af små asymptomatiske cerebrale metastaser har MR cerebrum højere sensitivitet end CT (B)

16. Ved fund af et infiltrat i en anden lungelap end den, hvori primær tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares (B)

17. Infiltrater, der ikke er egnede til konventionel diagnostik, f.eks. pga. at de er mindre end 8 mm, kan evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT (B)

18. For endelig stadieinddeling af en typisk eller atypisk karcinoidtumor bør der udføres SSA-PET/CT, f.eks. DOTATOC-PET/CT, med kontrastforstærket CT af thorax og abdomen (D)

19. Patienter kan normalt ikke henvises til systemisk behandling eller radioterapi for lungekræft alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet. Undtaget er patienter med medullær kompression og særdeles svær radiologisk mistanke om malign lidelse. Den histopatologiske diagnose bør dog så vidt muligt også her senere bekræftes ved biopsi og altid ved planlagt systemisk behandling (C)

20. Patienter med stadium III-IV, der ønskes behandlet med kurativt sigte, bør som en del af udredningen få foretaget MR af cerebrum med kontrast (C)

Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer

21. Materiale til cytologisk eller histologisk undersøgelse kan opnås ved: Biopsi fra fjernmetastase i f.eks. leveren, pleuracentese, bronkoskopi, transthorakal nålebiopsi, bronkoskopisk transbronchial EBUS-vejledt nålebiopsi (EBUS-TBNA), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA eller EUS-B-FNA), mediastinoskopi, diagnostisk thorakoskopi i lokalbedøvelse og sedation samt videoassisteret thorakoskopi i generael anæstesi (B)

22. Invasiv mediastinal undersøgelse er obligatorisk i alle tilfælde, hvor PET/CT eller CT har vist (A):

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

23. Ved den præoperative mediastinale undersøgelse bør der som minimum være repræsentative prøver (= indeholde lymfocytter) fra de centrale lymfeknudestationer 4L, 4R og 7. Eventuelle patologiske hilære lymfeknuder (station 10 og 11) skal så vidt muligt også undersøges med EBUS-TBNA præoperativt, så kirurg, operationsteknik og patient kan matches bedst muligt ved operationsplanlægningen (B)

24. Ved infiltrater svarende til stadium IA NSCLC beliggende i den yderste 1/3 af lungefeltet, og såvel CT som FDG-PET/CT er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, kan invasiv undersøgelse af mediastinum udelades med mindre primærtumor har lav FDG-optagelse (B)

25. Hvis man ved endoskopisk mediastinal undersøgelse hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke finder maligne celler, eller der ikke opnås repræsentative fund, bør patienten have gentaget EUS/EUS B/EBUS eller have foretaget supplerende mediastinoskopi mhp. at udelukke N2-sygdom (A)

26. Ved perifert infiltrat uden EBUS/EUS-verificeret mistanke om lymfeknude-metastaser til mediastinum indgår transthorakal nåleaspirationsbiopsi (TTNAB) eller histologisk grovnålsbiopsi i den primære diagnostik (B)

27. Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleura-centese (B)

28. Medicinsk thoracoskopi er en diagnostisk undersøgelsesmetodik, den er særligt egnet til diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner (B)

29. Video-assisteret thorakoskopi VATS udføres, hvor mindre invasive undersøgelses-metoder har svigtet (B)

Metastatisk sygdom

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

31. Patienter, som findes potentielt kurable ved kombineret kemo-stråle-terapi, men har N2-sygdom, har så høj forekomst af recidiv ved cerebrale metastaser, at man, før de påbegynder den intensive behandling, bør få foretaget en MR-skanning af cerebrum (B)

32. Patienter, som fra starten af udredningen er vurderet inkurabel, men hvor den primære billeddiagnostik ikke har påvist sikre knoglemetastaser, skal have foretaget supplerende undersøgelse for knoglemetastaser – bedst med FDG-PET/CT (A)

Småcellet lungecancer

33. Ved fund af småcellet lungekarcinom henvises til onkologisk behandling medmindre den primære CT-skanning angiver, at der er tale om begrænset sygdom. I så tilfælde foretages fuld TNM-udredning (D)

Multifokal lungecancer

34. Anbefalet udredning for afklaring om sekundær primær lungecancer eller metastase:

    - Samlet vurdering af såvel billeddiagnostik, histologien fra suspekte læsioner samt NGS mutations- og fusionsanalyse ved tvivl om relation mellem læsioner (D)

35. Multifokal Groundglass læsioner / Lepidisk adenokarcinom:

    - Har nedsat tilbøjelighed til nodal eller systemisk spredning og en øget tilbøjelighed til udvikling af yderligere subsolide cancere, men udviser ofte et indolent forløb. Man bør derfor være tilbageholdende med aggressiv behandlingstilgang (D)

36. Rene Groundglass læsioner:

    - Bør generelt blot observeres og ikke reseceres (D)
    - Ved radiologisk progression til Lung-RADS 4A/4B (dvs. 30 mm eller større og voksende ***eller*** med ny solid komponent) anbefales kontrol efter 3 måneder eller at indlede diagnostisk udredning (D)
    - Intervention bør ligeledes overvejes ved vækst på mere end 1,5 mm/år, tilkomst af ny solid komponent eller læsioner, der bliver delvist solide med en solid komponent på over 5 mm (D)

37. Pneumonisk udseende lungeadenokarcinom:

    - Fremstår som en regional konsolidering/groundglass uden bronkial obstruktion begrænset til et bestemt område (segment eller lap) eller diffust i lungeparenkymet.
    - Næsten alle separate pulmonale invasive mucinøse adenokarcinomer repræsenterer intrapulmonale metastaser fra en enkelt tumor, hvorfor patienterne må vurderes og behandles i henhold hertil (D)

38. Anbefalet strategi ved oligo-progression / oligo-recidiv:

    - Lokal ablativ terapi (SBRT, kirurgi, RFA/MWA) til progredierende foci anbefales af ESMO og NCCN som mulighed for at forlænge effekten af igangværende systemisk behandling (D)

39. MDT-beslutning er afgørende for ensartet håndtering, hvorfor patienter med et billede af multifokal lungecancer uden undtagelse skal diskuteres på MDT for detaljeret histologisk gennemgang og vurdering af biopsisvar (D)

Stadieinddeling af lungekræft

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

41. En beskrivelse af CT og/eller PET skanningen skal indeholde en præcis angivelse af tumors størrelse og lokalisation (hvilken lungelap) og en præcis beskrivelse af, hvilke lymfeknudestationer (fx 4R, 7, 8, 4L etc), der billedmæssigt er patologiske (D)

Præoperativ vurdering

42. Patienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II undersøges med henblik på pulmonal fysiologisk operabilitet med måling af FEV1 og DLco – og ved behov suppleret med en regional lungeperfusionsscintigrafi for beregning af forventet postoperativ lungefunktion (B)

43. Ved en beregnet forventet postoperativ lungefunktion på under 40% bør man stærkt overveje alternative behandlingsmuligheder fremfor kirurgi (B)

44. Præoperativ kardiel status bør vurderes for at afdække kontraindikationer for kirurgisk behandling og identificere risikopatienter med behov for kardiel intervention eller optimering forud for operation (B)

45. Man bør ihærdigt motivere rygestop hos nydiagnostiserede lungekræftpatienter (B)

46. Patienter med et dagligt alkoholforbrug over Sundhedsstyrelsens anbefalede grænser bør ihærdigt motiveres og hjælpes til alkoholabstinens (C)

47. Den endelig stadievurdering og beslutning om behandlingsmuligheder skal ske ved en MDT konference (D)

48. Struktureret inddragelse af patientens perspektiv i MDT beslutningen bør være et fast og integreret element i MDT beslutningsgrundlaget (A)

3. Introduktion

Aktuelt (2024) diagnosticeres i Danmark ca. 5.100 patienter årligt med lungekræft med en lille overvægt af kvinder. Men populationen, som primærudredes med CT på mistanke om lungekræft, er reelt 10-20 gange større. Gennemsnitsalderen ved diagnose er nu 73 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede tillige med rygerelaterede komorbiditeter. Dette kan både vanskeliggøre udredningen og være begrænsende for behandlingsmulighederne.

Formål

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

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

4. Evidensgrundlag

Henvisning til diagnostik fra Almen Praksis

1. Ved ét eller flere af nedenstående symptomer hos person over 40 år med relevant tobaksanamnese kan der være mistanke om lungekræft og lægen bør overveje at henvise til CT-skanning med kontrast af thorax og øvre abdomen (C):

    - Uforklaret hoste af mere end 4 ugers varighed hos en tidligere lungerask person
    - Uforklaret ændring i hostemønstret hos person med kronisk bronchitis
    - Nytilkommet uforklaret åndenød
    - Hæmoptyse (uanset alder og tobaksanamnese)
    - Uforklaret stridor (bør føre til CT tillige med spirometri og laryngo-bronkoskopi)
    - Uforklarede almensymptomer i form af træthed, manglende appetit, vægttab (> 5% af udgangsvægt) og/eller trombocytose (> 4 uger)
    - Uforklaret opspyt, brystsmerter, længerevarende eller recidiverende pneumoni, pleuraeffusion, Stokes krave, neuropati, knoglesmerter og trommestikfingre, skuldersmerter

    Hæshed af mere end 3-4 ugers varighed uden andre ledsagesymptomer kan være symptom på lungekræft, men bør dog primært undersøges af otolog på mistanke om larynxcancer.

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

    - Når der ved en billeddiagnostisk undersøgelse ses malignitetssuspekt lungeinfiltrat eller tumor i mediastinum
    - Når biopsi fra metastase tyder på primært udgangspunkt i lungen
    - Når en patient har klare sygdomsrelaterede symptomer på mulig lungekræft, såsom hæmoptyse eller uforklaret åndenød af mere end 1 uges varighed

    Et nyligt røntgen af thorax, som er beskrevet som normalt, er IKKE tilstrækkelig udredning ved mistanke om lungekræft.

Ad anbefaling 1-2

Litteratur og evidensgennemgang

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

Nytilkomne luftvejssymptomer eller en ændring af kroniske luftvejs-symptomer af over 4 ugers varighed bør hos midaldrende personer og specielt hos rygere og tidligere give mistanke om lungekræft. Det er dog ofte mere det totale symptombillede, der er afgørende for sandsynligheden for bagvedliggende lungecancer (1) [3b]. Det er således vist, at alment praktiserende læger kun for ca.

1/3 af de patienter, som siden viste sig at have lungekræft, kan anføre, at patienten ved initiale præsentation i almen praksis havde udvist et ”alarmsymptom” indikativt for lungekræft (2) [4].
En anden 1/3 havde symptomer, der gav mistanke om uspecifik alvorlig sygdom, mens den sidste 1/3 havde helt uspecifikke symptomer. Dette betyder også, at lungekræft er en af de hyppigste cancere fundet i Kræftpakke for alvorlige, uspecifikke symptomer (3, 4) [4].

Endvidere har et dansk studie vist, at i den primære udredning for lungekræft, er det kun 25% af patienterne fra almen praksis, som primært kan henvises via lungekræftpakke, da de initialt præsenterer sig med andre symptomer og tegn (5) [2c]. En række tilfælde af lungekræft bliver således diagnosticeret via andre ruter (sygehus, ambulatorier mv.), og det er derfor vigtigt at være yderligere opmærksom på at udrede for lungekræft i almen praksis.

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

I den forbindelse skal det pointeres, at hvis den primære kliniske mistanke er lungecancer, kan konventionalt rtg thorax ikke anses for at være en relevant billeddiagnostisk undersøgelse, da den diagnostiske sensitivitet for påvisning af cancer kun er 70-80 %. Konventionel røntgenundersøgelse af thorax kan oftest visualisere større lungetumorer. Men ved mindre og centrale tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt (6) [2c]. Muligheden af et falsk negativt røntgen thorax skal derfor altid overvejes ved fortsatte eller uforklarede symptomer, da flere undersøgelser har dokumenteret at op til 23% af patienter, som siden fik diagnosticeret lungecancer, initialt havde et ”normalt” røntgen thorax (7, 8) [2c]. Et ”negativt” rtg thorax kan således ikke bruges til at udelukke lungecancer. Rollen af lavdosis CT og ultralavdosis CT i primær lungecancer udredning hos patienter med symptomer kendes ikke. Der foreligger ikke direkte komparative studier. NELSON studiet har vist at ved disse typer undersøgelser overses typisk centrale tumorer, tumorer ved karkrydsninger og endobronkiale tumorer (9) [2c].

Så hvis en klinisk mistanke om lungecancer skal bestyrkes eller afkræftes, er kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen den primære undersøgelse.

Hvilke symptomer bør give mistanke om lungekræft?

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

Når patienterne er i et forløb, skal egen læge sikre såkaldt ”safety-netting”. Enhver forværring eller symptom bør følges med relevant sikring af, at tilstanden er normaliseret eller fører til udredning. I den daglige praksis er typisk svært at vide, hvornår en evt. KOL bliver til symptomer på lungekræft. Det kan også gælde andre kronisk sygdomme. Det er her vigtigt, at lægen er opmærksom på, at den kontinuitet, som er fornuftig i behandlingen af den kroniske sygdom, kan gøre lægen ”blind” for opstart af udredning for lungekræft.

Typiske symptomer ved lungekræft er hoste, opspyt, hæmoptyse, dyspnoe, brystsmerter, hæshed og almensymptomer i form af træthed, manglende appetit og vægttab (1) [3b].

Som komplikation til lungekræft ses også pneumoni, pleuraeffusion, Stokes krave, neuropati, knoglesmerter og trommestikfingre, og disse symptomer bør ligesom et suspekt infiltrat på røntgen af thorax føre til nærmere udredning, herunder CT. Nedenfor kommenteres nogle af symptomerne.
Symptomerne skal dog ses i forhold til, hvor ofte disse symptomer i øvrigt ses i almen praksis, hvilket

påvirker den positive præditive værdi (PPV) af disse symptomer. Især skal det ses i relation til, at risikoen for lungekræft er øget hos rygere/tidligere rygere, der også kan have yderligere symptomer på lungesygdom, som f.eks. ved KOL. Ny dansk forskning har vist at især eksisterende KOL symptomer kan maskere symptomer på lungekræft (10) [3b].

Vores viden om symptomer på kræft baserer sig ofte på, hvilke symptomer kræftpatienter har, når de diagnosticeres på sygehuset. Denne viden er dog ikke særlig anvendelig i almen praksis, hvor symptomer kan have en anden karakter og kan optræde i en helt anden sammenhæng og prævalens. Sandsynligheden for at symptomerne rent faktisk er udtryk for kræft er langt lavere end på en specialafdeling. Derfor har nyere engelsk forskning sat fokus på hvordan symptomer på kræft ser ud i almen praksis og har i et case-control studie udregnet positive prædiktive værdier (PPV) for kræft-symptomer (11) [3b]. Disse PPV-skemaer omhandler sandsynligheden for, at patienten har syg-dommen, når patienten præsenterer symptomet i almen praksis. For eksempel er sandsynligheden for, at en person (ryger) over 40 år, der præsenterer sig i almen praksis med hoste, har lungekræft, kun 0,86% (dvs. hos mindre end én pr 100 patienter). Dette skyldes, at hoste er et overordentlig hyppigt symptom i almen praksis.

Lungerelaterede symptomer

Hoste (PPV hos rygere: 0,86%, hos ikke-rygere: 0,40%, men optræder hos ca. 65% af patienter diagnosticeret med lungekræft (1) [3b])

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hæmoptyse er hyppig hos patienter med kronisk bronchitis, men også hos patienter med lungekræft. Kraftig hæmoptyse eller gentagne mindre hæmoptyser i over en uge hos risikopatienter, dvs. rygere

over 40 år, bør føre til henvisning til lungemedicinsk afdeling mhp. CT og bronkoskopi, også selvom røntgen af thorax er normalt (12, 13) [4].

Almensymptomer

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

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

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

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

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

Paraneoplastiske symptomer

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

Urglasnegle (Set hos 4,5% af cases og Odds Ratio for lungecancer = 18) (1)[3b].

Hypercalcæmi

Symptomer på udbredt sygdom

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

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

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

Henvisning til Lungekræftpakke

Patienter, som frembyder flere af ovennævnte symptomer, bør henvises til udredning for lungekræft.

Et eventuelt foreliggende normalt rtg thorax udelukker ikke en eventuelt bagvedliggende lungekræft. Udredning med CT af thorax & øvre abdomen kan ske i lungekræftpakkeforløb på lokal lunge-medicinsk afdeling, eller, hvor der foreligger lokal aftale herom, ved at egen læge selv henviser til CT af thorax & øvre abdomen og så reagerer relevant på undersøgelsesresultatet.

CT af thorax med kontrast har en høj sensitivitet på formentlig tæt på 100% for påvisning af lunge-tumorer.

Det tilfældigt fundne suspekte infiltrat

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

Henvisning til udredning for lungecancer

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

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

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

Afhængigt af lokale procedureaftaler kan egen læge eventuelt også henvise direkte til CT-skanning på baggrund af en bestyrket mistanke om lungecancer. Dette er for nyligt vist at kunne foregå uden at øge antallet af scanninger, men med en tidsmæssig gevinst for den modtagende afdeling og dermed for patienten(14).

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-2 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Billeddiagnostik undersøgelse for lungekræft

3. Røntgen af thorax kan ikke anvendes ved mistanke om lungekræft på grund af en for høj risiko for et falsk negativt resultat (A)

4. Anvendelsen af lavdosis-CT af thorax ved mistanke om lungekræft på baggrund af symptomer kan ikke anbefales (D)

5. Hvis en klinisk mistanke om lungecancer skal bestyrkes eller afkræftes, anbefales kontrastforstærket CT af thorax & øvre abdomen som den primære undersøgelse (B)

6. FDG-PET/CT er værdifuld ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er sikkert maligne eller benigne (B)

7. FDG-PET/CT-skanning er førstevalg ved TNM-klassifikation (A)

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

9. I opfølgning efter behandling kan FDG-PET/CT være nyttig som supplerende undersøgelse, hvis CT-skanning er vanskelig at tolke, fx efter strålebehandling eller kirurgi (B)

10. Ved små leverlæsioner kan det CT og PET-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralyds-kontrast eller finnålsbiopsi, anbefales (B)

11. En kontrastforstærket-CT-skanning kan ikke skelne mellem benign og malign genese til binyreforstørrelse, såfremt den kun er foretaget i portalfase (B)

12. En normal CT-skanning udelukker ikke knoglemetastaser (C)

13. FDG-PET/CT er ikke velegnet til undersøgelse for eventuelle asymptomatiske hjerne-metastaser (B)

14. Symptomgivende hjernemetastaser kan ofte diagnostiseres ved CT cerebrum (B)

15. For detektion af små asymptomatiske cerebrale metastaser har MR cerebrum højere sensitivitet end CT (B)

16. Ved fund af et infiltrat i en anden lungelap end den, hvori primær tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares (B)

17. Infiltrater, der ikke er egnede til konventionel diagnostik, f.eks. pga. at de er mindre end 8 mm, kan evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT (B)

18. For endelig stadieinddeling af en typisk eller atypisk karcinoidtumor bør der udføres SSA-PET/CT, f.eks. DOTATOC-PET/CT, med kontrastforstærket CT af thorax og abdomen (D)

19. Patienter kan normalt ikke henvises til systemisk behandling eller radioterapi for lungekræft alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet. Undtaget er patienter med medullær kompression og særdeles svær radiologisk mistanke om malign lidelse. Den histopatologiske diagnose bør dog så vidt muligt også her senere bekræftes ved biopsi og altid ved planlagt systemisk behandling (C)

20. Patienter med stadium III-IV, der ønskes behandlet med kurativt sigte, bør som en del af udredningen få foretaget MR af cerebrum med kontrast (C)

Ad anbefaling 3-20

Litteratur og evidensgennemgang

For de billeddiagnostiske udredningsmetoder foreligger der generelt studier af højere evidensgrad end for caseopsporingen i almen praksis, idet der er tale om kohorteundersøgelser og randomiserede studier – specielt vedrørende de nyere undersøgelsesmodaliteter. De randomiserede studier som anbefalingerne bygger på svarer, på Oxford 2009 modellen, til niveau 1 og niveau 2 studier. Dog foreligger der ingen dedikerede studier, der gennemgår sensitivitet og specificitet for kontrastforstærket CT kontra lavdosis CT på en population mistænkt for lungekræft.

Konventionelt røntgen af thorax

Konventionel røntgenundersøgelse af thorax (KRT) kan oftest visualisere større lungetumorer, men ved mindre tumorer falder den diagnostiske sikkerhed kraftigt (6) [2c] ligesom centrale tumorer og tumorer beliggende i mediastinum, apikalt samt basalt bag hjerteskyggen også meget let kan overses

på KRT – jf. at 23% af patienter, som senere fik diagnosticeret lungecancer, initielt havde et ”normalt” rtg thorax (7, 8, 15, 16) [2c, 2b].

Røntgen af thorax kan derfor ikke anvendes ved mistanke om lungekræft på grund af høj risiko for et falsk negativt resultat.

Lavdosis CT-skanning af thorax

Lavdosis CT-skannings rolle for diagnostisk afklaring hos patienter med symptomer på mulig lungekræft eller anden kræftsygdom anses på nuværende tidspunkt at være utilstrækkeligt dokumenteret – jf. Sundhedsstyrelsens "Vejledning vedr. henvisning og visitation til billeddiagnostisk udredning af symptomer fra lunger med særlig fokus ved mistanke om lungekræft" fra 20. november 2020. Brug af lavdosis-CT af thorax for denne problemstilling kan derfor ikke anbefales(17).

CT-skanning af thorax og øvre abdomen

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

Ved positivt CT fund kan HR-CT-morfologi yderligere hjælpe i karakterisering, da visse morfologiske typer med over 90% sandsynlighed er maligne (17-19) [2c].

MR-skanning

MR-skanning anvendes aktuelt ikke rutinemæssigt ved udredning af lungecancer, da den diagnostiske sikkerhed ved mindre tumorer i lungeparenkymet ikke er på niveau med CT (20) [1a].
Men ved detaljeret diagnostik af indvækst i plexus brachialis kan MR være indiceret (21) [4].

Positron-Emissions Tomografi (PET) og PET/CT

Hovedformålet med ^{18}F-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 (22) [1a]. PET-skannere bygges i dag i kombination med CT. Begge undersøgelsesmodaliteter kan udføres samtidig i diagnostisk kvalitet, men da man oftest allerede har en diagnostisk CT-skanning udføres PET/CT ofte med lavdosis-CT. PET/CT-skannerens opløsningsevne er ca. 5 mm, men i klinisk praksis er detektionsgrænsen for lungecancer ca. 8-10 mm (23, 24) [3b, 2b].

PET/CT som primær undersøgelse til diagnostik af lungecancer

Der er ikke evidens for at anbefale FDG-PET/CT som første undersøgelse til alle, der henvises på mistanke om lungecancer. Hvis FDG-PET rutinemæssigt anvendes tidligt i forløbet til alle patienter under mistanke for lungecancer er værdien beskeden, da typisk kun 15-20% af de henviste patienter har lungecancer, mens resten har godartet lungesygdom, og FDG-PET kan ikke sikkert skelne mellem cancer og f.eks. en godartet betændelsesreaktion. FDG-PET/CT er derimod værdifuld til supplerende malignitetsvurdering ved infiltrater på 1 cm eller større, som på CT ikke er vurderet sikkert maligne eller benigne (25) [2c]. Aktuelt anbefales FDG-PET/CT ved infiltrater med en diameter på 8-30 mm, som på CT ikke med høj sandsynlighed er vurderet maligne eller benigne (prætest sandsynlighed 5-65%) (26, 27) [3a]. Er disse negative på FDG-PET kan de følges med CT efter gældende retnings-

linjer. Ved rene matglas-forandringer er brugen af FDG-PET usikker og er næppe af værdi ved rene matglasforandringer mindre end 30 mm. Men FDG-PET anbefales til udredning af delvis solide tumorer større end 15 mm eller hvis den solide komponent er større end 8 mm. Disse anbefalinger er bekræftet i et større italiensk studie, hvor man bl.a fandt at den negative prædiktive værdi af FDG-PET/CT steg fra ca 45% ved små sub-solide infiltrater til 90-95% ved solide infiltrater (større end hhv. 10 og 15 mm) (23)[3b]. Ved et "negativt" svar på FDG-PET (lavt eller moderat optagelse af FDG) foreslås evt. CT opfølgning - da FDG-PET kan være falsk negativt ved langsomt prolifererende tumorer og specielle typer såsom højt differentierede adenocarcinomer og neuroendocrine tumorer (med lavt Ki-67 index), såsom typiske/atypiske carcinoid tumorer. For sidstnævnte tumortype er PET/CT-skanning med en somatostatin receptor analog (f.eks. ^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT oftest positiv, specielt hvis Ki-67 index < 20%, og derfor værdifuld (28) [1b]. Omvendt er et infiltrat med høj FDG-optagelse ikke nødvendigvis malignt, men kan f.eks. repræsentere benign inflammation.

PET/CT som sekundær undersøgelse til stadievurdering

Hvad angår vurdering af selve lungetumorens udbredning **(T-kategori)** giver PET/CT og diagnostisk CT omtrent ligeværdige informationer om T-klassifikationen. (29-31)[1b], hvilket også er bekræftet i et dansk studie (32) [1b].

Hvad angår vurdering af spredning til de regionale lymfeknuder i mediastinum (**N-kategori**), foreligger der evidens for at FDG-PET/CT er mere nøjagtig end såvel FDG-PET alene (30) [1b] som diagnostisk CT alene (31) [1b], og FDG-PET/CT indgår som en del af de seneste europæiske guidelines for stadieinddeling af lungecancer (31, 33-36) [1b, 1a]. Dog tyder nyere studier på, herunder et dansk arbejde, at de to modaliteter formentlig er mere ligeværdige end man tidligere har antaget (37) [1b] og i klinisk praksis komplimenterer de to undersøgelsesmodaliteter hinanden (38) [1b].

Omvendt er den negative prædiktive værdi af FDG-PET-CT for spredning til mediastinum ved perifer lungetumor 94% for tumor < 3 cm og 89 % for tumor > 3 cm (39) [1a]. Risikoen for spredning til mediastinum er dog øget ved adenocarcinom og høj FDG optagelse i tumor. Hvis der ved FDG-PET/CT er mistanke om N1-sygdom er der op til 30% risiko for N2/N3-sygdom (40) [1b]. Ved FDG-PET/CT uden mistanke om spredning til mediastinum er risikoen for N2 sygdom op til 12% ved T2-tumor og 18% ved central tumor (41) [1b]. Invasiv diagnostisk udredning af mediastinum kan derfor eventuelt undlades ved perifer stadie I NSCLC, hvis **såvel CT som PET** er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder (33, 34) [1a]. Men det skal bemærkes, at også i denne situation kan der være falsk negative resultater, fx ved primær adenocarcinom og ved lav FDG-optagelse i primær tumor, hvor der bør suppleres med invasive procedurer (22, 42) [1a]. Mediastinale foci med øget FDG-optagelse og/eller patologisk forstørrede eller kontrastopladende lymfeknuder kan på den anden side ikke alene baseret på billeddiagnostikken tages til indtægt for mediastinal spredning og bør cytohistologisk konfirmeres (33, 35, 36) [1a, 1b].

Hvad angår vurdering af fjernmetastaser (**M-kategori**) kan FDG-PET afsløre spredning til andre organer både i og udenfor brystkassen (hhv. **M1a**- og **M1b/M1c**-sygdom). Dog har FDG-PET på grund af den høje cerebrale optagelse af FDG kun begrænset anvendelse til at udelukke cerebral metastasering(43) [1b], men ved mistanke om cerebrale metastaser på FDG-PET/CT er den positive prædiktive værdi høj(44) [1b]. Det skal bemærkes, at cerebrum oftest ikke medscannes, da FDG-PET/CT til stadieinddeling udføres fra basis cranii til midtfemoralt. Det er anslået, at man ved at inkludere hele cerebrum formentlig kan finde cerebrale metastaser hos 2-7% (44, 45) [1b, 2c]. Ved specifik mistanke om cerebral metastasering eller ønske om at udelukke sådant bør der henvises til MR.

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

patienter med ikke-småcellet lungecancer, hvor metastatisk sygdom eller inkurabilitet af anden årsag er dokumenteret på anden vis, såsom f.eks. ved CT eller MR af cerebrum med klare tegn på metastaser, med henblik på påvisning af eventuelle knoglemetastaser, da påvisning af sådanne i den situation giver indikation for supplerende palliativ behandling med zoledronsyre (46) [1a].

Overordnet set vil inklusion af FDG-PET/CT i udredningen sikre den bedste primære stadieinddeling, så patienten kan få den mest korrekte behandling, uanset om den bliver kurativ eller ikke. Således er det for potentielt operable patienter med non-små cellet lungecancer fundet, at FDG-PET/CT give anledning til at ændre udredningsplanen hos godt 1/3 og kan hos 1 af 5 forhindre operation af patienter, som pga. stadie reelt ikke er operable (22, 47) [1a, 1b].

PET/CT ved mistanke om recidiv og behandlingskontrol

FDG-PET/CT anvendes i stigende grad til evaluering under og efter behandling med kemo- og/eller stråle-behandling. Dette forudsætter at der foreligger en FDG-PET/CT udført før behandlingen. Evidensen for behandlingsevaluering med FDG-PET er lovende men sparsom (48) [1a], og rutinemæssig kontrol af behandlingseffekt med FDG-PET/CT anbefales ikke i de nuværende europæiske retningslinjer (49) [1a]. Ønsker man at foretage evaluering med FDG-PET/CT efter behandling anbefales aktuelt mindst 10-12 dages behandlingspause efter kemoterapi (50-52) [1a]. Retningslinjer for nyere, mere targeteret behandling foreligger ikke. Efter stråleterapi anbefales mindst 6-12 ugers behandlingspause før evaluering med FDG-PET, men evidensen er sparsom og øget metabolisk aktivitet efter strålebehandling ses op til 12 måneder efter afsluttet behandling.

FDG-PET/CT kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales til rutine kontrol efter behandling (53) [1a]. Enkelte studier peger på at FDG-PET kan opspore recidiv efter kurativ intenderet behandling hurtigere end CT, men der er generelt tale om små og meget heterogene studier (54-57) [1b, 2b]. Et prospektivt studie med 96 patienter, hvor man sammenlignede FDG-PET/CT med diagnostisk CT hver 6. måned i to år efter resektion af NSCLC, fandt ingen forskel i evnen til at detektere recidiver mellem de to modaliteter(58) [1a]. Meget tyder dog på at FDG-PET er brugbar, hvis CT er vanskelig at tolke, fx efter strålebehandling, eller hvor man gerne vil undgå biopsi (58-60) [1a, 1b].

Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft

TNM-klassifikation

Den optimale billeddiagnostiske undersøgelse for stadieinddeling af lungekræft er FDG-PET/CT. Talrige studier tyder på, at FDG-PET/CT, som er en helkropsscanning, finder flere fjernmetastaser end andre billeddiagnostiske metoder ved lungekræft (47, 61) [1b] – undtagen ved hjernemetastaser, hvor CT og især MR, er bedre(43) [1b]. Imidlertid findes der også et antal falsk positive fund ved FDG-PET, og indtil videre skal et PET-positivt fund cytologisk eller histologisk verificeres.

Kombineret FDG-PET-og CT skanning er således aktuelt første valg ved TNM-klassifikation. Beskrivelsen af skanningen skal have en sådan karakter, at den FDG-PET/CT-mæssige T-, N- og M-klassifikationen let kan bestemmes. Tumors størrelse og placering skal angives og lymfeknuders lokalisation efter Mountain-Dressler samt størrelse og metabolisk aktivitet fremgå præcist.

Rutinemæssigt skannes ved PET/CT fra basis cranii til midtfemoralt. Der anvendes altid i.v. kontrast, optimalt i forbindelse med PET/CT alternativ i forbindelse med diagnostisk CT foretaget ved initiale udredning.

I.v. kontrast sikrer dels optimal vurdering af mediastinum, dels mhp. metastasedetektering i leveren. Langt hovedparten af levermetastaser fra lungekræft er hypovaskulære og visualiseres bedst i portalfasen.

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

T-kategori: Kategorierne T1 og T2 volder oftest ingen problemer. Både CT- og MR-mæssigt kan det derimod være vanskeligt at skelne mellem T2 og T3 samt mellem T3 og T4 tumorer defineret ved grad af indvækst i underliggende struktur. Multislice CT og MR er formentlig ligeværdige mht. at skelne mellem T3 og T4, men sammenlignende studier er ikke udført. I TNM9 betyder størrelsen af tumoren tiltagende meget for T-kategorien. Ved mistanke om to eller flere simultane lungecancere, beskrives og klassificeres for hver læsion, baseret på en kombination af klinik, radiologi og patologi, dog kun i tilfælde hvor kurativ behandling kan tilbydes, da man i tilfælde af multiple matglas/ground glass/delvist solide læsioner i stedet tager udgangspunkt i den største læsion og efterfølgende angiver af antallet af øvrige tumorer i parentes. Disse betragtes som værende separate primærtumorer. Det er i den forbindelse vigtigt at nævne, at udmålingen af delvist solide læsioner foretages i forbindelse med T-kategorien udelukkende på den solide komponent. Ved adeno-carcinoma in situ (≤30 mm ren matglas/ground glass nodulus) eller minimalt invasivt adenocarcinom (≤5 mm solid komponent i delvist solid nodulus/tumor på ≤30 mm) er T-kategorien hhv. Tis eller T1a(mi). I tilfælde af multiple matglas/ground glass/semisolide læsioner benyttes den største læsion og efterfølgende angivelse af antallet af øvrige tumorer i parentes. Disse betragtes som værende separate primærtumorer(62) [1a]. Ved større rene matglas/ground glass infiltrater på >30 mm kategoriseres de som T1a.

Med FDG-PET/CT-skanning opnås formentlig den mest korrekte bestemmelse af T-kategori, selvom forskellen mellem diagnostisk CT og FDG-PET ikke er stor (32, 47) [1b]. Tumors FDG-metabolisme er endvidere en selvstændig prognostisk faktor uafhængig af TNM klassifikationen(63) [1a].

N-kategori: På en CT-skanning kan ikke blot mediastinale lymfeknuder, men også supraklavikulære og skalener-lymfeknuder samt retrokrurale og retroperitoneale lymfeknuder visualiseres. Ved CT-skanning kan man ikke skelne reaktivt forstørrede lymfeknuder fra metastatiske lymfeknuder(64, 65) [1b], og sensitivitet og specificitet for identifikation af metastatiske lymfeknuder afhænger af valgt størrelsesgrænse. MR-skanning kan heller ikke skelne mellem reaktivt forstørrede lymfeknuder og metastatiske lymfeknuder. I daglig praksis registreres lymfeknuder over 10 mm i korteste diameter som forstørrede, men et mere differentieret syn burde anlægges, da grænsen for, hvornår en lymfeknude er forstørret, er afhængig af lymfeknudestation og varierer fra 3-12 mm (66, 67) [2c]. Der findes enkelte studier, der med radiomics/tekstur analyse har vist en fornuftig diagnostisk kvalitet. Desværre er disse retrospektive og alle med ganske små patientpopulationer, og det kan derfor ikke på nuværende tidspunkt anbefales til klinisk brug (68) [2c].

FDG-PET/CT har en meget høj sensitivitet for påvisning af patologiske lymfeknuder, men kan, hvis ikke der anvendes PET/CT med CT i diagnostisk kvalitet med i.v. kontrast, være upræcis mht. angivelse af lokalisation (36, 38) [1b]. Vurdering af lymfeknuder med en kombination af PET og diagnostisk CT er særdeles sensitiv og med en høj negativ prædiktiv værdi. De seneste europæiske guidelines anbefaler at undlade invasiv mediastinal diagnostik ved T1 lungetumorer med øget FDG-optagelse beliggende i ydre 1/3 af lungefeltet, hvor både PET og CT angiver N0 (34, 69) [1a].

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

M-kategori: Der skelnes mellem intrathorakale metastaser (M1a-sygdom) i pleura eller i kontralateral lunge og fjernmetastaser (M1b-sygdom ved solitær fjernmetastase og M1c ved flere fjernmetastaser), hvor M1c-sygdom har den dårligste prognose og M1b-sygdom kun har lidt dårligere prognose end M1a-sygdom.

Infiltrat i anden lungelap: Ved fund af et infiltrat i en anden lungelap end den, hvori primær tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares. Er der tale om en ipsilateral lungelap kan der blive tale om T4-sygdom. Er der tale om en kontralateral lungelap kan der blive tale om M1a-sygdom. Endvidere opererer man i denne sammenhæng med begrebet synkrone lungetumorer kontra metastase, som har ganske forskellige prognostiske og behandlingsmæssige implikationer. To primære lungetumorer forekommer dog formentlig hos mindre end 1% ved primær lungekræft (70) [5]. I tilfælde af lymfeknuder langs aa. Mammaria internae betragtes disse som M1b sygdom og ikke som en del af N-stadiet. M1b sygdom defineres som solitær metastase til et ekstrathorakalt organ, f.eks. hjerne, binyre eller lever. M1c sygdom benyttes ved to eller flere metastaser enten i samme ekstrathorakale organ eller metastastisk involvering af flere organer (71) [1a].

I øvre abdomen metastaserer lungekræft hyppigst til lever og binyrer.

Lymfeknuder beliggende udenfor N klassifikationen i 9th TNM staging: Dette drejer sig f.eks. om lymfeknuder grupperet i aksiller, subpektoralt, langs a. mammaria interna, diafragmatisk og abdominalt. De betragtes som M1 metastaser, med intratorakale som M1a og ekstratorakale som enten M1b eller M1c afhængig af antal(72).

Små leverlæsioner: Benigne levercyster er meget hyppigt forekommende. På CT kan man detektere oplagte cyster i leveren, hvis de er store nok. Sådanne kræver ikke videre udredning.

Ved små leverlæsioner (under 1 cm) kan det CT- og PET-mæssigt være vanskeligt at skelne mellem cyster og metastaser, hvorfor supplerende ultralydsundersøgelse, eventuelt med ultralydskontrast eller finnålsbiopsi, anbefales. Dog kan problemstillingen ofte afklares såfremt den initielle CT skanning er foretaget med dual energy/spectral CT, der er i flere studier vist, at cyster adskiller sig markant fra metastaser f.eks. ved at plotte HU værdier ved 140 kilo electron volt (keV) overfor 70 keV, hvor forskellen imellem de to for cyster vil være tæt ved 0, hvorimod det i tilfælde af metastaser vil have en markant højere værdi ved 70 keV. Alternativt kan benyttes iod densitet eller effektivt atomnummer, hvor cyster ligger på hhv. ca. 0-0.5 mg/ml iod og 7,4-7,6 i effektivt atomnummer. Ved små cyster er forskellen imellem HU værdierne formentlig mere robust(73) [2b].

Binyreforstørrelse: Ved CT-skanning af abdomen påvises hos op til fem procent af normal-befolkningen og tiltagende med alderen en forstørret binyre(74) [2c]. Denne andel må forventes højere hos en population, der inkluderer lungekræftpatienter, grundet metastaser til binyrerne. En kontrast-forstærket CT-skanning kan ikke skelne mellem benign og malign genese til binyreforstørrelse, såfremt den kun er foretaget i portalfase. Dette problem kan ofte løses med måling af attenuations-værdier for den forstørrede binyre på en ikke-kontrastforstærket CT skanning, hvorved det i langt de fleste tilfælde kan afgøres, om det drejer sig om et binyreadenom. Ellers suppleres undersøgelsen med måling af attenuationsværdier for den forstørrede binyre på bestemte tidspunkter i relation til kontrastindgiften(74-76) [2c, 1b] (”triple-CT”), med FDG-PET/CT (42) eller med MR-skanning (77, 78) [5, 1b], hvorved det med stor nøjagtighed kan afgøres om forstørrelsen skyldes et adenom. Såfremt CT-, MR- eller PET-undersøgelsen (79) [2b] ikke kan verificere, at det drejer sig om et adenom, skal processen biopteres(80) [2b]. Optimal biopsi verifikation fås oftest ved transkutan UL-vejledt biopsi af højresidige og EUS guided biopsi af venstresidige binyreprocesser.

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

Hjernemetastaser: Som anført er FDG-PET/CT ikke velegnet til undersøgelse for eventuelle asymptomatiske hjernemetastaser pga. at det generelt høje FDG-optag i hjernen. Patienter med symptomer på hjernemetastaser kan ofte diagnostiseres ved CT cerebrum, men for små asymptomatiske cerebrale metastaser har MR cerebrum højere sensitivitet (49, 81-83) [1a, 2b]. Det vurderes dog i en canadisk opgørelse ikke omkostningseffektivt at foretage rutinemæssig MR af cerebrum i udredningen af potentielt operable lungecancerpatienter, da der kun blev påvist hjernemetastaser hos omkring 1,3% af patienterne(84) [2b]. En japansk opgørelse fandt også totalt for en gruppe af potentielt operable patienter kun hjernemetastaser hos 2,1% og drog den samme konklusion som i det canadiske studie. Men blandt de patienter, som fandtes N1- og N2-syge var prævalensen dog 4,2% (85) [2b]. Blandt Stadie IIIA patienter, som har gennemgået kurativt intenderet behandling med kirurgi i kombination med kemo- og strålebehandling, finder man en særdeles høj incidens af cerebrale metastaser, hvor ikke mindre end 34% havde en cerebral metastase som første tegn på recidiv (86) [2c]. ESMO-guideline fra 2017 (34) [1a] sætter spørgsmålstegn ved, om det er omkostningseffektivt rutinemæssigt at skanne med MR for asymptomatiske hjernemetastaser for patienter, der er vurderet i stadie I-II, mens det anbefales for patienter i Stadie III ved vurdering for kurativt intenderet terapi.

Blandt danske patienter findes i det fynske follow up studie også en klart stigende incidens af recidiv med hjernemetastase med stigende stadie (87) [2b]. Således var risikoen for recidiv ved cerebral metastase indenfor det første år efter den primære behandling under 2% per personår for Stadie I patienter, men risikoen var omkring 10% per personår for Stadie III patienter. Hvis man antager, at de patienter, som får cerebralt recidiv indenfor det første år, kunne have fået påvist den cerebrale metastasering på diagnosetidspunktet, hvis de havde fået foretaget en MR cerebrum, estimeres der i det fynske studie, at man for Stadie III patienter kun behøvede at undersøge 12 patienter for at finde én med cerebral metastase. For Stadie II patienter bliver ”number needed to scan” 20, mens det for Stadie IB bliver 72 og igen endnu højere for Stadie IA (87) [2b]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rekommanderer MR cerebrum for patienter i Stadie II, III og IV (88) [1a]. På baggrund af dette såvel som resultaterne fra det fynske studie er det DLCG’s anbefaling, at patienter med stadium III-IV, der ønskes behandlet med kurativt sigte, som en del af udredningen får foretaget MR af cerebrum med kontrast. Det kan ligeledes overvejes for patienter med IIB sygdom, der ønskes behandlet med kurativt sigte. Hensigten er dels at undgå, at patienter forgæves påbegynder et intensivt kurativt intenderet behandlingsforløb, hvis de allerede har dissemineret sygdom, men også fordi der kan være et fortsat kurativt potentiale, hvis en solitær hjernemetastase erkendes tidligt i forløbet.

PET/CT ved Neuroendokrin tumor (NET)

Tit er rutinemæssig FDG-PET/CT udført før en biopsiverificeret neuroendokrin tumor (NET) er diagnosticeret. FDG-optagelsen ved NET er variabel. Den er hyppigt negativ/let øget ved typisk karcinoid (TC), oftest positiv ved atypisk karcinoid (AC) og storcellet neuroendokrin karcinom (LCNEC). Disse bronchopulmonale NET overudtrykker somatostatin receptorer, hvilket kan detekteres med PET isotop-mærkede somatostatin analoger (SSA), som f.eks. ^{68}Ga-DOTATOC eller ^{64}Cu-DOTATATE (89) [1b]. En sådan SSA-PET/CT scanning er ret specifik for NET og særlig pga den høje sensitivitet (>90%) har PET scanningen erstattet octreotid-skintigrafi ved udredning, stadieinddeling og opfølgning af NET(90).

For endelig stadieinddeling af en typisk eller atypisk karcinoidtumor bør der udføres SSA-PET/CT, f.eks. DOTATOC-PET/CT, inden en evt. operation. CT-delen udføres som kontrastforstærket CT af thorax og hele abdomen, både i arteriel og portal-venøs fase, da NET overvejende er hypervaskulær og særligt visualiseres i arteriefasen. En del TC og de fleste AC er som anført også FDG-PET positive, men sensitiviteten er lavere end for SSA PET. Det er omvendt ved LCNEC, hvor FDG-PET/CT oftest er positiv, mens sensitiviteten er lavere for SSA PET/CT (90, 91) [5, 1b]. Som hovedregel er SAA PET/CT således hyppigere positiv ved højt differentieret tumor med lavt ki-67

index (TC <5%, AC 5-20%), mens FDG-PET/CT hyppigere er positiv ved lavt differentierede tumorer med højt ki-67 index (LCNEC har typisk 40-80%). Optimal stadieinddeling opnås med en kombination af FDG-PET/CT og SSA PET/CT ved AC og ved LCNEC (nok især hvis Ki-67 er i den lave ende (< 20%)). Foruden at give værdifuld information om udbredelsen af NET kan SSA PET/CT, hvis den påviser metastatisk NET sygdom, også benyttes til vurdering af, om radionuklid SAA terapi (^{177}Lu-DOTATATE behandling) er relevant. For fuld vurdering af behandlingsmuligheder bør patienter med påvist NET altid supplerende vurderes ved NET-MDT udover ved konventionel lungecancer MDT konference.

Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater

I bestræbelserne på at forbedre overlevelsen for lungekræftpatienter ønsker man at påvise lungekræft i så tidligt stadie som muligt, hvilket er en hovedårsag til, at et øget antal patienter får foretaget CT-skanning. Den nye lungekræftpakke fra 2018 fra Sundhedsstyrelsen har således medført, at adgangen til CT-skanninger er øget ganske markant i de seneste år, ikke mindst fordi egen læge nu også direkte kan henvise hertil. Blandt disse patienter vil nogle forventeligt have en eller flere ganske små noduli, hvoraf flertallet heldigvis vil være benigne. Det har medført, at antallet af små lungeinfiltrater, som kræver udredning eller opfølgning, er i hastig stigning. I gennemførte CT-screeningsundersøgelser for lungekræft har man hos asymptomatiske personer fra risikogruppen således fundet ganske små ikke-forkalkede og dermed altså potentielt maligne lungenoduli hos 20-60% af de screenede personer - men kun 1-3% er maligne (15, 16, 92-95) [2b, 2c, 3b, 1b]. Men de ganske små infiltrater er dels vanskeligt tilgængelige for invasiv diagnostik, og dels kan invasive undersøgelser ikke forsvares hos alle disse patienter grundet den lave sandsynlighed for, at der er tale om cancer. Både den radiologiske og kliniske risikovurdering vil være bestemmende for det videre forløb, hvorfor det er vigtigt, at lungemedicineren foretager en samlet vurdering i en klinisk kontekst, således at en præcis risikostratificering kan danne grundlag for videre beslutningstagen. Hensigten er, at udrednings- og follow-up algoritmerne for små noduli bliver så robust, at malignitet ikke overse, mens algoritmerne omvendt også skal sikre, at patienter ikke unødvendigt overdiagnosticeres og påføres unødvendige invasive undersøgelser. Algoritmerne bør samtidig tage udgangspunkt i foreliggende international evidens.

Den fulde vejledning for praktisk håndtering af små lungeinfiltrater er nu samlet i en ny DMCG/DLCG retningslinje: Praktisk håndtering af pulmonale noduli .

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

Konsekvens af billeddiagnostiske undersøgelser

T- og N-klassifikation

Ved **perifert infiltrat** (dvs beliggende i yderste 1/3 af lungefeltet) uden EBUS / EUS-verificeret mistanke om lymfeknudemetastaser til mediastinum indgår transthorakal finnålsaspirationsbiopsi (TTNAB) ofte i den primære diagnostik.

Hvis der foreligger **central tumor** (dvs i inderste 2/3 af lungefeltet), eller der er tegn til mediastinal spredning (T3-4 eller N2-3), bør der altid foretages bronkoskopi og/eller EUS-FNA eller EBUS-TBNA eller eventuelt mediastinoskopi mhp. diagnostisk og stadiemæssig afklaring. Det sidste specielt hvis der er differential-diagnostiske overvejelser i retning af lymfom.

Der kan ved EBUS og EUS / EUS-B være problemer med biopsitagning fra mediastinelle lymfe-knuderstationer 3a, 5 og 6. Således kan 3a ikke biopteres endoskopisk, hvorimod 3p i mange tilfælde

kan nås fra esophagus. Station 6 kan ikke nås endoskopisk. For station 6 og 3a kan man overveje CT-vejledt bioptering som alternativ til kirurgisk bioptering.

Et dansk studie har vist, at hverken CT eller PET har en optimal accuracy, hvilket betyder, at EBUS og EUS / EUS-B som hovedregel altid bør udføres før kurativt intenderet behandling, også selvom lymfeknuderne ikke er patologisk forstørrede eller ikke er metabolisk aktive(35). Kombinationen af de to undersøgelser giver større sensitivitet end undersøgelserne hver for sig.

Et retrospektivt studie på 284 patienter med stadie T1-2N0 sygdom på FDG-PET/CT inden behandling, hvor 12% af patienterne med T2-sygdom og 18% af patienterne med central placering af tumor viste sig efterfølgende at have N2 sygdom (41) [1b].

Dog kan man, hvis der er tale om perifert beliggende (yderste 1/3 af lungefeltet) T1 (dvs ≤ 3 cm) NSCLC tumor, og FDG-PET/CT tillige med CT er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, altså svarende til cStadie IA, i henhold til den fælles europæiske ESMO guideline for udredning af lungecancer at undlade invasiv undersøgelse af mediastinum (jf. ovenstående afsnit om FDG-PET/CT). Invasive procedurer bør dog i denne situation fortsat foretages i tilfælde af lav FDG optagelse i primær tumor (33, 34) [1a].

M-klassifikation

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

Ved fund af et infiltrat i anden lungelap end den, hvori den primære tumor sidder, bør naturen af dette infiltrat afklares, f.eks. ved TTNAB. Ved et uspecifikt og sandsynligt ikke-malignt fund foretages bedst histologisk nålebiopsi mhp. specifik benign diagnose, eller der foretages resektion af infiltratet thorakoskopisk eller ved minithorakotomi, og udrednings-programmet af den primære tumor fortsættes. Hvis den fjernede tumor er benign fortsætter udredningsprogrammet mhp. operation for den primære tumor. Såfremt det pågældende infiltrat er for lille eller lokaliseret utilgængelig for TTNAB, og kirurgen ikke mener, at det med sikkerhed kan lokaliseres palpatorisk peroperativt, kan man vælge at foretage resektion af primærtumor og herefter følge op på bi-infiltratet, som befinder sig i anden lap eller kontralaterale lunge, i henhold til retningslinierne for CT-kontrol af pulmonale noduli.

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

Screening for lungekræft

Tidligere undersøgelser af værdien af screening med røntgen af thorax har været skuffende, og der er derfor igennem de sidste 10-15 år gennemført en del ikke-randomiserede forsøg med screening med lavdosis CT scanning (96-98) [1a, 1b]. I screeningsstudierne har det været muligt at påvise et relativt stort antal lungecancere i stadium I med en forventet god overlevelse(97), men der har manglet bevis for at dette også reducerer dødeligheden af sygdommen (96, 99, 100) [1a, 1b].

Der er derfor gennemført randomiserede undersøgelser i USA (101) [1b] og Europa, heriblandt Danmark (102) [1b], med henblik på at afklare, om screening med CT scanning af rygere og tidligere rygere kan anbefales indført.

Det store amerikanske NLST studie (103) [1b] har efter 6 års opfølgning vist en relativ lungecancer mortalitets-reduktion på 20% og 7% reduktion i total mortalitet efter 3 årlige screeningsrunder i lavdosis CT gruppen i forhold til KRT gruppen (104) [1b].

I Europa har der sideløbende været flere RCT'er (105) [1b], det største studie, NELSON, i Holland og Belgien (106) [1b], og mindre forsøg i Danmark (102, 107) [1b] ,Tyskland (108) [1b], Storbritannien (109) [1b], og Italien (110-112) [1b].

I de fleste europæiske lande har man afventet resultaterne fra de europæiske studier, før man ville tage en beslutning om anbefaling af implementering af lungekræftscreening. Resultaterne fra NELSON-studiet er nu publiceret og viser, at man kan nedbringe lungekræftdødeligheden signifikant med 24% hos mænd og 33% hos kvinder (113) [1b]. Resultater fra både Italien og Tyskland bekræfter ligeledes effekten af lungekræft-screening. Siden er der tillige publiceret flere metaanalyser, som bekræfter evidensen for signifikant reduktion af lungekræftdødelighed og en mindre ikke-signifikant effekt på den totale dødelighed (114, 115) [1a.]

På nuværende tidspunkt har alle internationale faglige selskaber, som arbejder med udredning og behandling af lungekræftpatienter, anbefalet at påbegynde arbejdet med implementering af lungekræftscreening, som passer til de enkelte landes demografi, geografi og økonomi. I USA (116, 117) [1a] og nogle asiatiske lande (118) [1a] er screening for lungekræft allerede implementeret. European Society of Radiology og European Respiratory Society anbefaler ligeledes i deres fælles "white paper on lung cancer screening" screening for lungecancer under nøje specificerede betingelser (20) [1a].

I Danmark har der i regi af Dansk Lunge Cancer Gruppe været nedsat en screeningsarbejdsgruppe med det formål at undersøge, hvordan et effektivt screeningsprogram kunne designes med fokus på blandt andet rekruttering og kapacitet og ressourcer samt minimering af uønskede negative effekter som falsk-positive resultater, psykosociale konsekvenser, overdiagnostik og omkostningseffektivitet. Arbejdsgruppen har været i dialog med Sundhedsstyrelsen med henblik på iværksættelse af en medicinsk teknologi vurdering (MTV) og pilotstudie, som kan ligge til grund for overvejelser om national implementering. Det kan her bl.a. nævnes, at der vil være betydelige ressourceudfordringer ved et screeningsprogram, da det vil kræve et sted mellem 40 og 80 dedikerede thoraxradiologer med certificering i lungecancer screening og en udvidelse af CT kapaciteten med mellem 87.500 og 125.000 CT skanninger på årsbasis. I efteråret 2023 blev der på anbefaling fra Sundhedsstyrelsen fra Sundhedsministeriet afsat en pulje på 30 mill. kr til et pilotstudie omfattende mindst 1.000 personer. Individuelle danske regioner fik mulighed for at tilbyde at huse og varetage pilotstudiet. Resultatet heraf blev, at Region Syddanmark skulle stå for pilotstudiet, som herefter startede fra 1. september 2024.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 3-20 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Invasive undersøgelser i udredning for lungecancer

21. Materiale til cytologisk eller histologisk undersøgelse kan opnås ved: Biopsi fra fjernmetastase i f.eks. leveren, pleuracentese, bronkoskopi, transthorakal nålebiopsi, bronkoskopisk transbronchial EBUS-vejledt nålebiopsi (EBUS-TBNA), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA eller EUS-B-FNA), mediastinoskopi, diagnostisk thorakoskopi i lokalbedøvelse og sedation samt videoassisteret thorakoskopi i generael anæstesi (B)

22. Invasiv mediastinal undersøgelse er obligatorisk i alle tilfælde, hvor PET/CT eller CT har vist (A):

    - Tegn på eller mistanke om metastaser i hilus eller mediastinum (sv.t. N1, N2, N3)

- Tegn på central tumor med eller uden mistanke om mediastinal tumorinvasion

23. Ved den præoperative mediastinale undersøgelse bør der som minimum være repræsentative prøver (= indeholde lymfocytter) fra de centrale lymfeknudestationer 4L, 4R og 7. Eventuelle patologiske hilære lymfeknuder (station 10 og 11) skal så vidt muligt også undersøges med EBUS-TBNA præoperativt, så kirurg, operationsteknik og patient kan matches bedst muligt ved operationsplanlægningen (B)

24. Ved infiltrater svarende til stadium IA NSCLC beliggende i den yderste 1/3 af lungefeltet, og såvel CT som FDG-PET/CT er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, kan invasiv undersøgelse af mediastinum udelades med mindre primærtumor har lav FDG-optagelse (B)

25. Hvis man ved endoskopisk mediastinal undersøgelse hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke finder maligne celler, eller der ikke opnås repræsentative fund, bør patienten have gentaget EUS/EUS B/EBUS eller have foretaget supplerende mediastinoskopi mhp. at udelukke N2-sygdom (A)

26. Ved perifert infiltrat uden EBUS/EUS-verificeret mistanke om lymfeknude-metastaser til mediastinum indgår transthorakal nåleaspirationsbiopsi (TTNAB) eller histologisk grovnålsbiopsi i den primære diagnostik (B)

27. Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleura-centese (B)

28. Medicinsk thoracoskopi er en diagnostisk undersøgelsesmetodik, den er særligt egnet til diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner (B)

29. Video-assisteret thorakoskopi VATS udføres, hvor mindre invasive undersøgelses-metoder har svigtet (B)

Ad anbefaling 21-29

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

Pato-anatomiske prøver – for diagnose, stadieinddeling og markørundersøgelse

- Cytologisk prøvemateriale
- Ekspektorat – i meget selekterede tilfælde
- Pleuravæske

- Bronchialt børstemateriale ved konventionel bronkoskopi
- Bronchial skyllevæske eller bronchoalveolær lavage (BAL)
- Finnålsaspirationsbiopsi (FNAB eller FNA):
    - Transthorakalnåleaspirationsbiopsi (TTNAB)
    - EBUS-vejledt Transbronchialnåleaspirationsbiopsi (EBUS-TBNA)
    - Endoskopisk ultralydsvejledt-NAB via esophagus (EUS-FNA eller EUS-B-FNA)

Histologisk prøvemateriale:

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

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

Et i udgangspunkt cytologisk materiale kan ved initial præparation som et plasmatrombin koagel efterfølgende behandles som et histologisk præparat og kan immunfarves for relevante tumormarkører.

Der er gode markører for småcellet og neuroendokrint carcinom. Ligeledes kan immunfarvning i mange tilfælde afgøre den specifikke tumortype for lavtdifferentieret non-småcellet carcinom. Ved metastaseproblematik kan man ofte præcisere primærtumors lokalisation ved at anvende immunfarvning. Oftest drager man ved anvendelse af et panel af reaktioner nytte af et mønster med en vis sandsynlighed for en specifik diagnose.

De nuværende behandlingsrelaterede markører kan undersøges med forskellige teknikker:

- Molekylærbiologiske markører, såsom EGFR mutation, EML4-ALK og ROS1 translokation, med NGS (Next Generation Sequencing).
- EML4-ALK og ROS1 translokation med immunfarvning og evt. supplerende FISH analyse.
- Udtryk af PD-L1 på tumorcellerne undersøges med immunfarvning.

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

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

Nedenfor kommenteres følgende procedurer med hvilke man kan skaffe materiale til cyto- eller histologiske undersøgelser: Ekspektoratundersøgelse, pleuracentese, bronkoskopi, transthorakale nålebiopsier, mediastino-skopi, bronkoskopisk transbronchial EBUS-vejledt nålebiopsi (EBUS-TBNA), endoskopisk trans-øsofageal ultralydsvejledt finnålsbiopsi (EUS-FNA), diagnostisk thorakoskopi samt videoassisteret thorakoskopi.

For anbefalinger om håndteringen af prøvematerialet efter prøvetagningen henvises i øvrigt til retningslinjen "Lungecancer – Patologi", der kan findes på Dansk Lunge Cancer Gruppes hjemmeside, Danske Lunge Cancer Gruppe - Dansk Lunge Cancer Gruppe.

Ekspektorat-undersøgelse

Traditionel cytologisk ekspektoratundersøgelse kan i meget selekterede tilfælde - afhængig af den kliniske situation bestemt af patientens almentilstand og tumors størrelse og beliggenhed - bidrage til den diagnostiske udredning (119) [1a]. Undersøgelsens fordel er at den er non-invasiv, og den kan eventuelt for svage patienter sammen med billeddiagnostik give tilstrækkelig diagnostisk afklaring til at kunne give patienten f.eks. palliativ stråleterapi.

Pleuravæske

Præsenterer en patient, der er mistænkt for at have lungecancer, sig med en pleural effusion, skal der som en af de indledende undersøgelser af patienten foretages diagnostisk, og eventuelt samtidig terapeutisk, pleuracentese. 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 (120) [2c]. Men påvises maligne celler i pleuraeffusionen har patienten M1a-sygdom og er inoperabel og gennemgående også inkurabel – med tilsvarende dårlig prognose.

Pleuracentese kan ved en tilstrækkeligt stor pleuraeffusion foretages vejledt af røntgen af thorax og klinisk undersøgelse (121) [5], men bør foretages ultralydsvejledt. Blandt patienter med lungecancer med malign pleuraeffusion kan diagnosen stilles ved cytologisk analyse af væsken i ca. 60% af tilfældene (122) [2b]. Finder man ikke maligne celler i den første prøve, bør den diagnostiske pleura-centese gentages, da man finder op mod 30% flere patienter med malign effusion ved gentaget pleuracentese(123) [4].

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

Billedvejledt transthorakal lungebiopsi (BTLB)

For maligne tumorer har BTLB en sensitivitet på 85 - 95% (124) [2c]. En opgørelse over BTLB 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% (125) [1a]. Gentagne biopsier øger den diagnostiske sikkerhed (126, 127) [2c].

Bioptering af lungetumorer > 3cm giver sjældent diagnostiske problemer. Ved BTLB af lungenoduli, og specielt ved noduli ≤ 2 cm, er der et fordelagtigt diagnostiske udbytte af billedvejledt transthorakal biopsi i forhold til bioptering vejledt af endobronkoskopisk r-EBUS og virtuel bronkoskopisk navigation,

for noduli ≤ 3 cm således 93% vs 75% og for noduli ≤ 2 cm 92% vs 66% med høj heterogenicitet i de undersøgte grupper(128). En nylig publiceret meta-analyse har understøttet denne forskel efter biopsi af noduli på 1-2 cm med 83% efter CT-vejledt transthorakal bioptering og 50% efter r-EBUS-vejledt transbronkial bioptering(129). Denne forskel skal dog nøje afvejes mod den betydelige lavere komplikationsrate efter transbronkial adgang.

Transthorakale biopsier udføres enten ultralyds- eller CT-vejledt, afhængig af nodulus/infiltrat størrelse og beliggenhed. Pleura eller pleuranære infiltrater kan med fordel biopteres ultralydsvejledt. Noduli under 7-8 mm lader sig i praksis vanskeligt bioptere uanset den benyttede modalitet.

Billedvejledt transthorakal lungebiopsi anbefales udført som grovnålsbiopsi (nålediameter på 1-1,2 mm) for at sikre sufficient materiale til diagnose, immunhistokemiske undersøgelser samt mutationsanalyser.

Hvor tumorlokalisation er forbundet med en uacceptabel høj risiko for komplikationer kan finnålsaspirations-biopsi (FNA) udføres. I forbindelse med FNA kan man ofte have betydelig fordel af, at der reserveres materiale til artificiel trombedannelse (koagel). Denne kan 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 tumor-klassificeringen og afgøre, om en tumor har udgangspunkt i lungen eller er en metastase. Undersøgelse for EGFR-mutationer kan dog udmærket laves på cytologisk materiale (130) [1a] – evt. taget fra et udstrygningspræparat. Ved histologisk nålebiopsi (nålediameter på 1-1,2 mm) skal der udvises den største forsigtighed ved biopsi af mediastinelle og centrale kar-nære processer. Mens det ved FNA oftest er vanskeligt at stille en endelig benign diagnose, mens dette oftere er muligt med en histologisk nålebiopsi. Derfor bør der, såfremt de cytologiske undersøgelser er inkonklusive (atypiske celler/uspecifikt benignt resultat), eller det CT-mæssige billede mest tyder på benignitet, udføres transthorakal histologisk nålebiopsi. Næste trin kan være resektion af den suspekte proces - enten ved video-assisteret thorakoskopisk kirurgi (VATS) eller minithorakotomi. Histologisk nålebiopsi øger risikoen for hæmoptyse (124, 131) [2c, 1a], hvorimod der ikke er forskel i frekvensen af pneumothorax (132) [2c]. Pneumothorax er rapporteret hos 20% i flere nylige og større serier, med drænage behov i 1,6–17% af tilfældene (124) [2c]. Hæmoptyse ses hos 5-10% (124, 131) [2c, 1a].

For 20.000 patienter er mortaliteten opgjort til 0.05% (133, 134) [5].

Den læge, der udfører BTLB, bør være i stand til at behandle eventuelle komplikationer, herunder pneumo-thorax eller trykpneumothorax, der kan være akut livstruende.

Konventionel Bronkoskopi

Bronkoskopi er obligatorisk ved centrale tumorer, hvor den diagnostiske sensitivitet er 67-97% (119) [1a].

(135) [5].Bronkoskopi er desuden et brugbart redskab til at opnå vævsprøver fra læsioner i lungeparenkymet. Udredning med bronkoskopi har generelt få komplikationer og er en skånsom metode ved patienter med skrøbelighed eller dårlig lungefunktion(136) [1a].

Derfor er der siden 2000 udviklet adskillige teknikker for navigation ud til en læsion, bekræfte placering af tumor samt bedre biopsitagning(137) [4]. Dette har gjort det muligt at tilbyde flere patienter udredning med bronkoskopi fremfor transtorakal nåle biopsi eller kirurgisk fjernelse af læsioner.

Tynde bronkoskoper

Med et standard bronkoskop er navigation til en læsion ofte begrænset til den centrale eller intermediære 1/3 af lungeparenkymet, da der distalt herfra ikke længere er visuelt udsyn i luftvejene. I

de senere år er tyndere bronkoskoper blevet tiltagende populære da de tillader visuelt overblik mere distalt end standard bronkoskopet (138) [1b]. Der bruges her mindre arbejdskathetre og mindre biopsitænger. Børneskopet er desuden lettere at manøvrere længere distalt (139) [1b]. Nogle navigations- og biopsiteknikker kan dog ikke benyttes med tynde bronkoskoper, da arbejdskanalen er for lille.

r-EBUS

Radial EBUS (EndoBronchial Ultralyd) er en teknik, hvor man fører et tyndt katheter med en ultralydsskanner ud i den bronkiegren, hvor man mener tumor er beliggende(140). Når ultralydsproben befinder sig ved tumoren, vil slagskyggen på ultralydsbilledet indikere et vævstæt område, som adskiller sig fra billedet ved luftfyldt lungevæv. Når slagskygge er opnået, fjernes ultralydsproben, og der tages vævsprøver gennem samme katheter(138) [1b]. Radial EBUS kan kombineres med alle andre bronkoskopiske teknikker.

Gennemlysningsvejledt Bronkoskopi

Solide læsioner over 15-20 mm vil typisk kunne ses på gennemlysning med fluoroskopi. Røntgenstrålegangen er i anterior-posterior retningen, hvilket genererer et 2-dimensionelt billede. Fluoroskopi armen kan dog roteres så flere vinkler belyses. Den fluoroskopiske modalitet vil derfor ofte være kombineret med andre navigationsmetoder og/eller radial EBUS(138) [1b].

Forstærket gennemlysning (augmented fluoroskopi)

Augmented fluoroskopi er en teknisk real-time modalitet, som kan kobles til et konventionelt fluoroskop. Der benyttes forudgående CT-skanningsbilleder til at danne et 3D-map med navigationsvej, som kan overlejres det fluoroskopiske image (augmented reality). Dette danner grundlag for at bronkoskopøren i real-time navigerer ud til den perifere læsion med bekræftet korrekt placering af biopsiredskab forud for prøvetagning(141, 142) [1b, 1b] .

Cone beam CT (CBCT) vejledt bronkoskopi

Sammenlignet med konventionel fluoroskopi kan CBCT i forbindelse med en bronkoskopi give real-time 3D CT-billeder. Dette kan bruges til at visualisere vejen ud til læsionen samt til at bekræfte korrekt beliggenhed af biopsiredskab forud for at vævsprøven tages(143) [4].

Elektromagnetisk Navigations Bronkoskopi (ENB)

ENB er en navigations teknik, som bygger på samme trianguleringsprincip som GPS(144) [4].

En styrbar elektromagnetisk probe indføres gennem arbejdskanalen på et konventionelt bronkoskop og navigeres videre frem til den suspekte læsion via et virtuelt 3D bronchogram, som er skabt ud fra en CT-skanning. Proben fjernes, når den ligger ved målet, og efterlader en forlænget arbejdskanal. Via den forlængede arbejdskanal kan der derefter fremføres et biopsiredskab.

Robotassisterede bronkoskopisystemer (RAB)

Robotassisterede bronkoskopisystemer består af et kontrolpanel og ultratynde skoper koblet på en robot arm. Dette faciliterer en mere præcis manøvrering af bronkoskopet i periferien af lungerne under direkte visualisering(145) [4].

Biopsiredskaber

Flere forskellige redskaber kan benyttes til at udtage biopsier. Tang bruges ofte i klinikken, da der her opnås histologisk materiale. Transbronchial nåle aspiration (TBNA) udtager cytologisk materiel, men

kan penetrere bronkievæggen og udhente materiale fra tumor, som ikke har gennemvækst i bronkievejen, eller fra lymfeknuder(146) [1b]. TBNA kombineres næsten altid med EBUS (eller r-EBUS).

Kryobioptering blev udviklet til at udtage store biopsier, hvor vævets struktur er bevaret. De har dog de senere år fået en større plads i kræftdiagnostikken, som et alternativ til tang(147, 148) [5, 1b].

Tidligere blev børstebiopsier og bronkial skyl også benyttet, men det diagnostiske udbytte er lavt, hvorfor TBNA, tang og kryobioptering nu bruges i højere grad(149, 150) [1b, 1b].

Man kan kombinere flere redskaber i en undersøgelse. Flere studier har vist, at kombination af flere forskellige redskaber øger det diagnostiske udbytte, hvor blandt andet r-EBUS kan kombineres med både RAB, CBCT, augmented fluoroskopi og kryobioptering, men der forligger kun få RCT studier(146, 151, 152) [1b, 1b, ?] .

Praktisk brug af bronkoskopi i klinikken.

Bronkoskopi kan udføres i general anæstesi (GA) og i moderat sedation. Det er langt overvejende en ambulant procedure, hvor patienten hjemsendes efter få timer. CBCT og RAB kræver GA, mens de resterende teknikker kan udføres både under moderat sedation og i GA. Bronkoskopi under sedation kan være udfordrede grundet uro og hoste hos patienten, dog kan der oftest nås at foretage undersøgelse af flere patienterpå sammen dag, og proceduren kan udføres hos patienter som ikke tåler GA.

Hvordan de enkelte centrer udfører bronkoskopisk udredning afhænger som oftest af hvilket udstyr, der er tilgængeligt, og om der er adgang til anæstesi (153) [2b].

Evidens indenfor bronkoskopi.

Generelt findes få randomiserede studier indenfor bronkoskopi som sammenligner de forskellige teknikker. Det diagnostiske udbytte rapporteres oftest som ”diagnostic yield (DY)”. Rapporteret DY for de enkelte teknikker varierer meget, hvor der for r-EBUS og ENB ses yield fra under 50% til op mod 90%(148, 154-158) [1b, 1a, 1b, 1b, 1b, 1b] . Definitionen og udregningen af diagnostic yield varierer blandt studier, og man ser derfor ofte diagnostic yield over 80% i studier uden de nyeste teknikker så som RAB og CBCT(148, 156, 159, 160) [1b, 1b, 5 . Nyere stud, 2b]ier inden for RAB og CBCT rapporterer generelt DY mellem 70-85%, hvorfor man ikke kan lave en direkte sammenligning af resultater(136, 145, 161-168) [1a, 4, 4, ?, 2b, 2b, 2b, 1a, 1a]

Hvornår invasiv mediastinal udredning?

Den mediastinale udredning baserer sig på billeddiagnostik, endoskopiske teknikker eller kirurgiske teknikker, primært mediastinoskopi. I beskrivelsen af mediastinum anføres eventuelle forstørrede mediastinale lymfeknuder (mål i cm på korteste diameter). I beskrivelsen anvendes Mountain-Dresslers klassifikation fra 1997 (169) [1b] med senere modifikationer fra 2009(170) [1b]. Det er her vigtigt at notere sig, at den mediastinale ”midtlinie” på niveau af lymfeknudestationer 2 og 4 ligger sv.t. tracheas venstre rand.

Invasiv undersøgelse foretages generelt i alle tilfælde, hvor PET/CT eller CT har vist:

1. Tegn på eller mistanke om metastaser i hilus eller mediastinum (N1, N2, N3)
2. Tegn på central tumor (= centrale 2/3 af lungefeltet) med eller uden mistanke om mediastinal tumorinvasion.

Bioptisk udredning af mediastinum er i sidstnævnte situation indiceret uanset om CT og FDG-PET/CT eventuelt ikke viser tegn på mediastinal spredning (34, 41, 69) [1a, 1b]. Risikoen for falsk negativ CT er 20-25% og for falsk negativ FDG-PET også ca. 25% (42) [1a].

Endoskopisk ultralydsvejledt biopsi via trachea (EBUS-TBNA) og endoskopisk ultralydsvejledt biopsi via esophagus (EUS-FNA) har efterhånden helt erstattet mediastinoskopi i forbindelse med invasiv mediastinal udredning af patienter med lungecancer. En cost-effectiveness analyse modelleret på bl.a. data fra Dansk LungeCancer Register peger på, at kombinationen af CT og FDG-PET/CT, efterfulgt af EBUS-TBNA afhængig af mediastinale fund på FDG-PET/CT, er den mest omkostningseffektive udredningsstrategi (171) [2b].

Før planlagt radikal operation for lungecancer skal der som minimum altid foretages invasiv diagnostik på mediastinale lymfeknuder i højre og venstre nedre paratracheale lymfeknudestationer (4R og 4L) og i den subkarinale lymfeknudestation (station 7) (170)[1b]. Herudover også fra eventuelle patologiske lymfeknuder.

Dog kan man, som tidligere anført, hvis der er tale om perifert beliggende (yderste 1/3 af lungefeltet) stadie IA NSCLC med øget FDG-optagelse, hvor både CT og FDG-PET/CT er uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder, inklusiv hilære N1-lymfeknuder, i henhold til den europæiske guideline undlade invasiv undersøgelse af mediastinum, da risikoen for mediastinale lymfe-knudemetastaser under disse omstændigheder er under 6% (33, 34, 170) [1a].

Hvis man ved endoskopisk mediastinal undersøgelse hos en patient med patologiske mediastinale lymfe-knuder på CT eller PET/CT ikke finder maligne celler, eller der ikke opnås repræsentative fund, da bør patienten i henhold til den seneste europæiske guideline have foretaget supplerende mediastinoskopi mhp. at udelukke N2-sygdom(170) [1a]. Denne anbefaling baserer sig på resultaterne i ASTER-studiet, hvor den samlede sensitivitet ved denne strategi blev øget fra 85% til 94% (172) [1b]. (Til sammenligning blev der ved 182 lungeoperationer i Århus / Region Midtjylland, hvor denne praksis ikke blev fulgt i 2015, dog blot påvist fejlagtigt cN-stadie hos 7,7% af patienterne(173) [2c].

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

Ultralyd undersøgelse med biopsi via trachea og bronkier (EBUS-TBNA) giver mulighed for at visualisere og bioptere lungetumorer tæt på de store luftveje samt lymfeknuder i mediastinum og begge hilusregioner.

EBUS (EndoBronchial Ultralyd) foretages med et bronkoskop med et ultralydshoved. Herved er det muligt at visualisere lymfeknuder i mediastinum anterior og posterior og omkring de centrale bronchiegrene, på højre side til niveau omkring intermediær bronchus og på venstre side omkring hovedbronchus og ud til hilus. Det er derfor muligt at bioptere lymfeknuder sv.t. lymfeknudestation 2, 3P, 4L, 4R, 7, 10, 11 og 12 (170) [1b].

EBUS-TBNA er også velegnet til at undersøge for mistænkt N3 sygdom ved spredning til modsidige hilære lymfeknuder. Med det relativt store endoskop konstrueret til brug i esophagus (EUS-FNA), kan man få adgang til andre dele af mediastinum, end man kan nå med EBUS, samt lungetumorer tæt på esophagus og strukturer under diafragma tæt på mavesækken. EUS og EBUS har vist sig særdeles nyttige til at evaluere N-kategorien i mediastinale og hilære lymfeknudestationer samt diagnosticere centralt lokaliserede lunge tumores (174, 175) [1b]. Da man ved EUS / EUS-B 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 (176, 177) [1b]. Generelt kan endoskopisk ultralydundersøgelse foretages i ambulant regi og under lokalbedøvelse og mild sedation.

En kombination af EBUS-TBNA og EUS-FNA anbefales, men på trods af fordelene ved EUS skopet, er lungemedicinere både i Danmark og andre steder i verden begyndt at anvende det mindre og tyndere EBUS endoskop i esophagus, såkaldt EUS-B-FNA. Dette indebærer indlysende praktiske og logistiske fordele, blandt andet fordi EUS-B kan udføres i samme seance som bronkoskopi og EBUS. Med EUS-FNA og EUS-B-FNA kan man ud over at bioptere lymfeknuder i mediastinum nå venstre binyre (178) [1a], metastaser i venstre leverlap (179, 180) [4, 2b] retroperitoneale lymfeknuder (180) [2b], lungetumorer (181) [4], pleurale tumorer (182) [4], og det er muligt at aspirere ascites (183) [4] og pericardievæske (184) [4]. Station 5 (i det aortapulmonale vindue) kan undertiden også nås. I en randomiseret undersøgelse fandt man samme træfsikkerhed, når venstre binyre blev biopteret med enten det tynde EBUS endoskop eller det store gastroenterologiske EUS endoskop (185) [1b]. Sensitiviteten for den kombinerede endoskopi med EBUS-TBNA og EUS-FNA eller EUS-B er opgjort til mellem 85-96% (172, 186, 187) [1b, 1a].

En metaanalyse fandt en sensitivitet på 83% for alle patienter og på 90% for patienter med CT-mæssige tegn på spredning til mediastinale lymfeknuder (188) [1a].

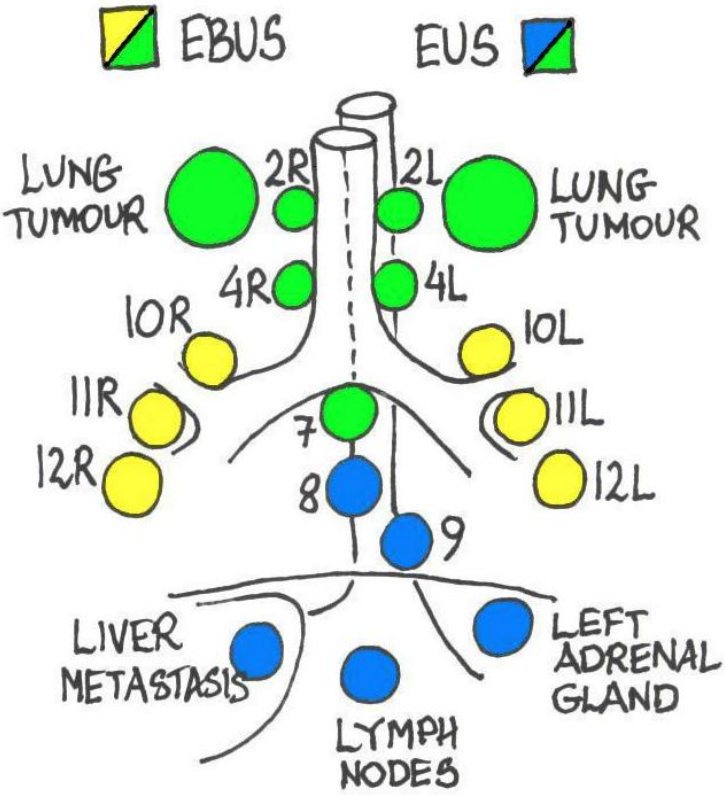
Sensitiviteten, specificiteten og accuracy ved EBUS-TBNA, når der skal skelnes mellem benigne og maligne lymfeknuder, er i trænede hænder i størrelsesorden af 92,3%, 100%, og 98.0%, respektivt (189) [2b]. Publikationer fra andre centre tyder dog på at der formentlig skal påregnes en vis indlæringstid før resultater som de ovenstående nås(190) [2b]. Denne indlæring kan accelereres og systematiseres ved at indlede oplæringen med simulatoroptræning (191) [1b]. Det Europæiske Lungeselskab (European Respiratory Society, ERS) har etableret et struktureret evidensbaseret program for oplæring i EBUS baseret på træning i simulatorer, som i et randomiseret studie har vist sig at være den traditionelle mesterlære overlegent. Når man har bestået både en valideret teoretisk og praktisk test, fortsætter man oplæringen i klinikken ved at udføre superviserede procedurer. Desværre eksisterer der kun en EBUS- og ingen EUS-B-simulator, så oplæring i EUS-B, kan desværre stadig kun ske ved, at man øver sig på patienterne.

Sensitiviteten ved EBUS-TBNA stiger med antallet af aspirationer fra hver lymfeknudestation indtil 3 aspirationer, som derfor må anbefales som minimum (192) [1b].

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

Metoderne giver også mulighed for en skånsom re-staging af cancere efter onkologisk behandling. Det kan dog erfaringsmæssigt være svært at skelne lymfeknuderne i mediastinum efter, at patienten har gennemgået stråleterapi omfattende mediastinum. Opnås der ved endoskopiske nålebioptering ikke repræsentative prøver, da bør der suppleres med mediastinoskopi (170) [1a].

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



Figur 1 - Mediastinale, hilære og abdominale lymfeknuder og abdominale organers tilgængelighed ved EBUS og EU's.
Figuren er venligst stillet til rådighed af Paul Frost Clementsen

Mediastinoskopi

Mediastinoskopi har mistet betydning for mediastinal udredning ved lungekræft efter udvikling af den minimal-invasive endoskopiske metode med EUS og EBUS. Men mediastinoskopien kan fortsat i særlige tilfælde være relevant i udredningen for lungecancer, specielt hvis man gør sig differentialdiagnostiske overvejelser om malignt lymfom. Herudover anses en supplerende mediastinoskopi som ovenfor anført for påkrævet, hvis der ikke er opnået repræsentative prøver mindst fra de 3 obligatoriske lymfeknudestationer 4L, 7 og 4R, eller hvis der hos en patient med patologiske mediastinale lymfeknuder på CT eller PET/CT ikke påvises maligne celler ved de endoskopiske nålebiopsier (170) [1a].

Undersøgelsen udføres i generel anæstesi på thoraxkirurgisk eller otologisk afdeling. Risikoen for komplikationer er 0,6-3,7%, mens mortaliteten er 0-0,3% (193) [5]. Undersøgelsen kan påvise metastasering i lymfeknudestationer 1, 2, 4 og 7. Sensitiviteten er 80-85%, specificiteten nær 100% (194) [5]. Biopterede lymfeknudestationer skal angives efter Mountain-klassifikationen med 2009-modifikationer og skal som minimum omfatte stationerne 4R, 4L og 7.

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

Thoracoskopi i lokalanæstesi = "Medicinsk thoracoskopi"

Thoracoskopi foretaget i lokalanæstesi refereres ofte til som medicinsk thoracoskopi. Der er tale om en diagnostisk undersøgelsesmetodik, som er mindre invasiv og omfattende end Video-Assisteret Thorako-skopisk Kirurgi (VATS), og patienterne kan som regel udskrives igen indenfor 24 timer. Der kan anvendes rigidt thoracoskop eller et semirigidt pleuroskop. Sidstnævnte ligner i udformning og funktion et fleksibelt bronkoskop. Biopsierne, der kan tages med det semirigide pleuroskop, er mindre end biopsierne, der kan tages med det rigide thoracoskop. Man kan ved thoracoskopi i sedation og lokalanæstesi i modsætning til VATS alene tage biopsier fra pleura parietale. Undersøgelsens værdi er specielt for diagnostisk afklaring af pleuraeffusioner - uanset om malign, infektiøs eller af anden årsag. For maligne pleuraeffusioner er den diagnostiske sensitivitet 92-96% uanset etiologien til den maligne effusion (195, 196) [5].

Video-assisteret thorakoskopi (VATS)

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

Biopsi af pleura, incl. pleura viserale, ved negativ thorakocentese eller mhp mere komplet histologisk diagnose incl. immunhistokemi. VATS er fundet velegnet til verifikation af mistanke om pleural carcinose, som sjældent afsløres ved CT. Men kun i 50-60% af tilfældene med pleuracarcinose findes tumorceller ved undersøgelse af pleuravæsken, hvorimod thorakoskopien her har en diagnostisk sensitivitet på 90% (197, 198) [2b, 2c].

PET-CT suspekte lymfeknuder uden for EBUS og mediastinoskopiens rækkevidde. VATS giver adgang til det aorto-pulmonale vindue, mediastinum anterius, ligamentum pulmonale inferior, nedre lungevene, samt glandlerne paraøsofagealt og i hilus

PET-CT påvist invasion af tumor i mediastinum, men negativ endoskopi eller mediastinoskopi

Vurdering af indvækst i naboorganer eller udbredning til andre lapper hos den respiratoriske marginale patient, som kun tåler begrænset indgreb

Diagnostisk resektion af solitært perifert infiltrat ipsi- eller kontralateralt.

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

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 21-29 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Metastatisk sygdom

30. Potentielle fjernmetastaser fundet ved billeddiagnostisk, og som ikke kan sikkert diagnostisk afklares ved billeddiagnostik - herunder med FDG-PET/CT-skanning og evt. supplerende CT- eller MR-skanning af knogler, binyrer og hjerne, må afklares ved invasive procedurer - først og

fremmest ved billedvejledt finnåls-aspirationsbiopsi eller histologisk nålebiopsi til cytologisk/histologisk og immunhistokemisk undersøgelse (B)

31. Patienter, som findes potentielt kurable ved kombineret kemo-stråle-terapi, men har N2-sygdom, har så høj forekomst af recidiv ved cerebrale metastaser, at man, før de påbegynder den intensive behandling, bør få foretaget en MR-skanning af cerebrum (B)

32. Patienter, som fra starten af udredningen er vurderet inkurabel, men hvor den primære billeddiagnostik ikke har påvist sikre knoglemetastaser, skal have foretaget supplerende undersøgelse for knoglemetastaser – bedst med FDG-PET/CT (A)

Ad anbefaling 30-32

Litteratur og evidensgennemgang

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

Undersøgelse for metastaserende lidelse – M-klassifikation

Lungekræft metastaserer ofte udenfor thorax (M1b/-c), og det kan være indiceret at bioptere fra hud, halslymfeknuder, lever, binyrer eller knogler. Det er rutine at inkludere øvre abdomen, dvs. lever og binyrer, ved CT-skanningen af thorax ved mistanke om lungecancer. I disse tilfælde er incidensen af okkulte metastaser 1-4% (199-201) [1b, 5]. Mistanke om malignitet bør dog altid bekræftes ved grov- eller finnålsbiopsi, medmindre patienten i øvrigt ved andre forhold er vurderet inkurabel. Ved FDG-PET/CT scannes rutinemæssig fra basis cranii til proximale femora.

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

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

Patienter, som findes potentielt kurable ved kombineret kemo-stråle-terapi, men har N2-sygdom, har så høj forekomst af recidiv ved cerebrale metastaser, at man, før de påbegynder den intensive behandling, bør få foretaget en MR-skanning af cerebrum for med sufficient sensitivitet at udelukke cerebrale metastaser (34, 49, 86, 88, 202) [1a, 2c].

Patienter, som fra starten af udredningen er vurderet inkurabel, men hvor den primære billeddiagnostik ikke har påvist sikre knoglemetastaser, skal have foretaget supplerende undersøgelse for knoglemetastaser – bedst med FDG-PET/CT, da det har vist sig, at det for patienter med knoglemetastaser forbedrer livskvaliteten og forlænger levetiden, hvis den palliative behandling inkluderer behandling med bisphosphonat-præparatet zoledronsyre (203) [1a].

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 30-32 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Småcellet lungecancer

33. Ved fund af småcellet lungekarcinom henvises til onkologisk behandling medmindre den primære CT-skanning angiver, at der er tale om begrænset sygdom. I så tilfælde foretages fuld TNM-udredning (D)

Ad anbefaling 33

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 33 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Multifokal lungecancer

34. Anbefalet udredning for afklaring om sekundær primær lungecancer eller metastase:

    - Samlet vurdering af såvel billeddiagnostik, histologien fra suspekte læsioner samt NGS mutations- og fusionsanalyse ved tvivl om relation mellem læsioner. (D)

35. Multifokal Groundglass læsioner / Lepidisk adenokarcinom:

    - Har nedsat tilbøjelighed til nodal eller systemisk spredning og en øget tilbøjelighed til udvikling af yderligere subsolide cancere, men udviser ofte et indolent forløb. Man bør derfor være tilbageholdende med aggressiv behandlingstilgang. (D)

36. Rene Groundglass læsioner:

    - Bør generelt blot observeres og ikke reseceres. (D)
    - Ved radiologisk progression til Lung-RADS 4A/4B (dvs. 30 mm eller større og voksende ***eller*** med ny solid komponent) anbefales kontrol efter 3 måneder eller at indlede diagnostisk udredning. (D)
    - Intervention bør ligeledes overvejes ved vækst på mere end 1,5 mm/år, tilkomst af ny solid komponent eller læsioner, der bliver delvist solide med en solid komponent på over 5 mm. (D)

37. Pneumonisk udseende lungeadenokarcinom:

    - Fremstår som en regional konsolidering/groundglass uden bronkial obstruktion begrænset til et bestemt område (segment eller lap) eller diffust i lungeparenkymet.

- Næsten alle separate pulmonale invasive mucinøse adenokarcinomer repræsenterer intrapulmonale metastaser fra en enkelt tumor, hvorfor patienterne må vurderes og behandles i henhold hertil. (D)

38. Anbefalet strategi ved oligo-progression / oligo-recidiv:

    - Lokal ablativ terapi (SBRT, kirurgi, RFA/MWA) til progredierende foci anbefales af ESMO og NCCN som mulighed for at forlænge effekten af igangværende systemisk behandling. (D)

39. MDT-beslutning er afgørende for ensartet håndtering, hvorfor patienter med et billede af multifokal lungecancer uden undtagelse skal diskuteres på MDT for detaljeret histologisk gennemgang og vurdering af biopsisvar. (D)

Ad anbefaling 34-39

Litteratur og evidensgennemgang

Multifokal lungecancer indebærer at der er flere separate maligne læsioner i samme eller begge lunger, hvilket gør diagnosen kompleks. De maligne læsioner kan variere i størrelse, stadie og histologisk type, hvilket påvirker behandlings-mulighederne. Det er afgørende at skelne separate primære cancere fra intrapulmonal metastasering, da prognose og behandlingsstrategi adskiller sig markant. Denne vejledning har til formål at sikre korrekt klassifikation, stadieinddeling og behandlingsvalg.

Tabel 2 - Klassifikation – fire kliniske mønstre (efter IASLC 2016) (204)[5].

Mønster	Karakteristika (radiologi / patologi)	TNM-klassifikation
A. Separat tumornodulus (intrapulmonal metastase)	Klassisk solid/spikuleret cancer + solid nodulus med samme histologi.	T3 (samme lap), T4 (samme lunge, anden lap), M1a (kontralateral); samlet N og M.
B. Anden primær lungecancer (SPLC)	2 eller flere distinkte tumorer; forskellig histologisk type eller forskellig morfologi ved histologisk vurdering.	Separat T, N og M for hver tumor. Hvis kun indberetning af én, da tumor med det højeste TNM stadie (bliver prognose-definerende)
C. Multifokale GG/L-noduli	Multiple subsolide noduli (ren groundglass eller delvist solide) med fremtrædende histologisk lepidisk komponent (AIS, MIA, LPA).	T efter højeste T-læsion med (#/m) for multiplicitet; samlet N og M.
D. Pneumonisk udseende adenokarcinom	Konsoliderende/infiltrativt mønster, oftest invasivt mucinøst og/eller kolloidt adenokarcinom; ikke afgrænsede noduli.	T3 (én lap), T4 (samme side, flere lapper), M1a (bilateralt); samlet N og M.

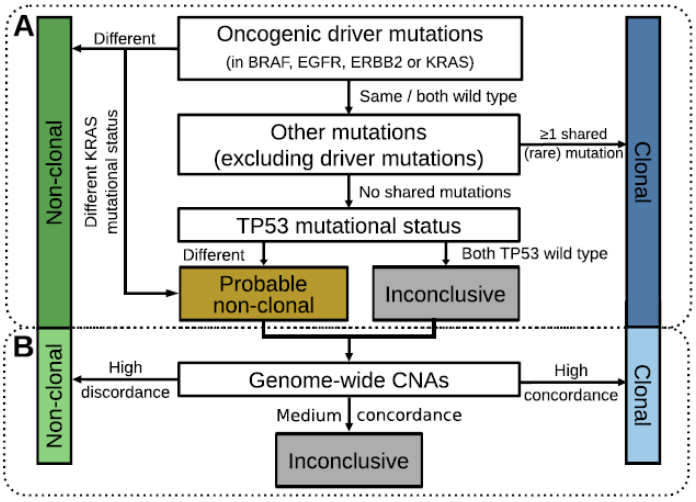
AIS = adenocarcinoma in situ; MIA = minimally invasive adenocarcinoma; LPA = lepidic-predominant adenocarcinoma; GG/L = ground glass/lepidic; SPLC = second primary lung cancer.

Diagnostiske kriterier og udredning

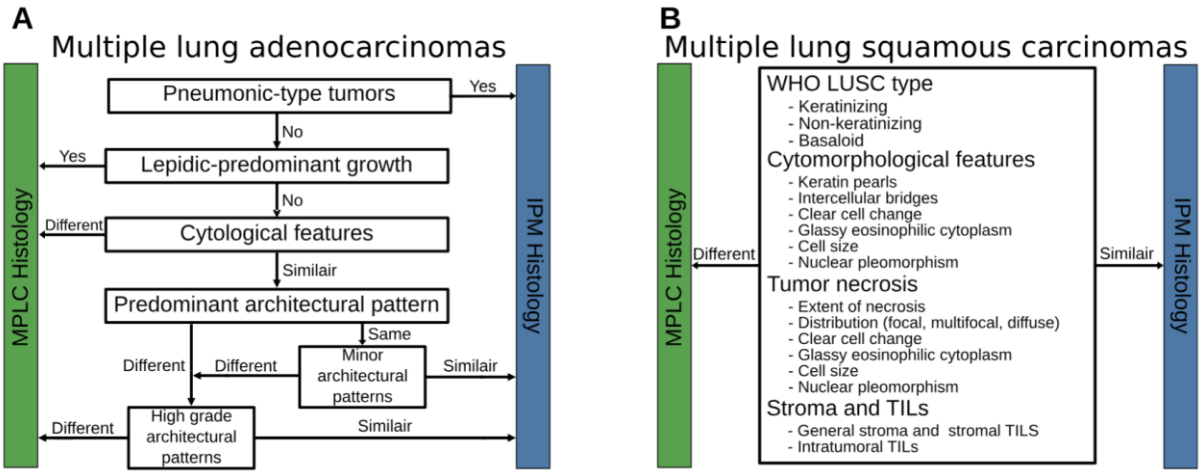
SPLC vs. metastase – definitive kriterier: Forskellig histologisk type (fx adeno- vs. planocellulært), forskellig morfologi ved histologisk vurdering, eller omvendt samme histologiske type og præcist matchende mutationer ved NGS-analyse (205-208) [5, 4, 2a, 4].

- **SPLC vs. metastase – relative argumenter:** Forskellig radiologi eller metabolisk FDG-optag ved PET/CT, forskellige drivermutationer ved NGS-analyse, forskellige vækshastigheder, fravær af nodale eller systemiske metastaser taler for SPLC. Omvendt taler lignende radiologi eller samme metaboliske FDG-optag ved PET/CT, samme drivermutationer ved NGS-analyse, samme vækstmønster og nodale eller systemiske metastaser for én og samme oprindelse (205-208) [5, 4, 4, 4]. Sammenligning af vækstmønstret gælder dog reelt mest operationspræparater, på diagnostiske biopsier kan det ikke anvendes som en ”robust” parameter for at skelne mellem SPLC og IPM. Diskrepansen eller konkordansen af vækstmønstrene mellem biopsierne fra to tumorer kan skyldes tumor heterogenitet og sampling. Desuden har nye undersøgelser vist minimal genetisk divergens mellem forskellige vækstmønstre i samme tumor, da disse i højere grad afhænger af transkriptionelle og epigenetiske forskelle end af genomiske forskelle (209, 210) [2b, 2a]. Det skal samtidig også bemærkes, at mutationsprofilering alene ikke er definitiv – diskrepans i drivermutationer mellem multiple primær lungecancer (MPLC)-læsioner er rapporteret at forekomme hos 80–92% (211) [4], og der er fundet diskrepans imellem den histologiske vurdering og efterfølgende NGS analyse i omkring 22% af tilfældene for adenokarcinomer og op til 40% for planocellulære karcinomer (206, 212, 213) [4, 2b, 2b].
- **Anbefalet udredning for afklaring** om SPLC eller metastase: Vurdering af billeddiagnostik, histologien fra suspekte læsioner samt NGS mutations- og fusionsanalyse ved tvivl om relation mellem læsioner (207, 208) [4, 4] – se figur 2 og 3. NGS-analysen bør dog fortolkes med en vis forsigtighed i differentialdiagnosen mellem MPLCs og IPMs. For mens forskellige almindelige drivermutationer tæller mere for MPLCs, tæller den samme mutation i et almindeligt driver-gen (fx EGFR ex19del i en ikke-ryger eller KRAS p.G12C i en ryger) ikke nødvendigvis for IPM, da to forskellige tumorer kan have den samme almindelige mutation. Ligeledes kan selv almindelige drivermutationer i den primære tumor pga. tumor heterogenitet og klonalitet være tabt i metastasen og dermed mistolkes som en situation med MPLCs frem for IPMs (206-208) [4, 4, 4].

(De NGS-paneler, der i dag anvendes i rutinediagnostikken (50–100 gener), er primært designet til at identificere genetiske forandringer af betydning for behandling – ikke til vurdering af klonalitet mhp. at skelne mellem MPLCs og IPMs. For at opnå en nær 100 % sikkerhed i differentialdiagnosen bør man i så fald anvende bredere NGS paneler, der inkluderer både genmutationer og kopiantalvariationer (DNA-NGS) samt fusioner (RNA-NGS), hvilket dog er forbundet med højere omkostninger og længere svartider sammenlignet med pakkeforløb.)



Figur 2 - Molekylær klassifikations algoritme for vurdering af klonaliteten af multiple NSCLCs (208) [4].



Figur 3 - Histomorfologisk klassifikations algoritme til vurdering af klonaliteten af multiple NSCLCs (208) [4]. (A) Histomorfologisk vurdering af multiple lungeadenokarcinomer som anbefalet af IASLC(207) [4]. (Figuren er modificeret fra Yang et al. (213)[2b]) (B) Histomorfologisk vurdering af multiple lunge planocellulære karcinomer som foreslået af Dacic et al. (206)[4] TILs; tumor-infiltrerende lymfocytter. MPLC; Multiple primære lungecancer. IPM; Intrapulmonale metastase. [se bort fra stavefejl i figuren: Similair = Similar]

- **Multifokal GG/L:** Defineret ved multiple subsolide noduli, hvoraf mindst én er mistænkt eller bekræftet malign, og hvis der er udført biopsi, da uanset om de viser sig at være LPA, MIA eller AIS. Gælder også når en nodulus er blevet mere end 50% solid, forudsat det vurderes opstået fra en GGN, og andre subsolide noduli er til stede.

  Patienter med multifokal lungeadenokarcinom har hyppigt 3-10 noduli. Rene GGN under 5 mm samt formodet Atypisk Adenomatøs Hyperplasi tælles dog ikke med (214) [5]. Patienter med lungeadenokarcinomer, der præsenterer sig som multiple noduli med groundglass karakteristika, har en nedsat tilbøjelighed til nodal eller systemisk spredning og en øget tilbøjelighed til udvikling af yderligere subsolide cancere. Desuden udviser de ofte en mere indolent adfærd. Der er ofte talrige yderligere GG/L foci, og patienterne er ofte kvinder og ikke-rygere. Et studie med målrettet sekventering af multiple synkrone multifokale

adenokarcinomer med GG/L træk viste, at mens mange mutationsprofiler af forskellige læsioner hos samme patient var forskellige, havde 68,7% af alle patienter læsioner, der bar mutationer i de samme gener (215) [4]. Det tyder på, at selvom der er tale om forskellige tumorer, kan en fælles molekylær abnormitet danne grundlag for tumorgenese hos disse patienter.

Rene groundglass læsioner bør generelt blot observeres og ikke reseceres. IASLC-komitéen fandt en gennemsnitlig 5-års overlevelse på 85% og 91% pN0 ved multifokale GG/L tumorer (som overvejende var delvist solide) (214)[5].

- **Pneumonisk udseende:** Regional konsolidering/groundglass uden bronkial obstruktion, enten begrænset til et bestemt område (segment eller lap) eller diffust i lungeparenkymet. De parenkymale grænser af tumoren er infiltrative og typisk ikke veldefinerede. Tumoren kan være begrænset til ét område (f.eks. segment, lap), kan involvere flere områder (enten konfluerende eller adskilte) eller diffust involvere begge lunger. De involverede områder er typisk en blanding af groundglass og tæt konsolidering med hyppige luftbronkogrammer radiologisk og mikroskopisk med lepidisk vækstmønster med invasive foci. Histopatologisk er der typisk tale om invasivt mucinøst og/eller kolloidt adenokarcinom. Der kan også ses en blanding af acinært, papillært og mikropapillært vækstmønster, men det er sædvanligvis overvejende lepidisk(214) [5]. Betegnelsen anvendes ikke om diskrete noduli (214) [5]. Nyere molekylære studier har vist, at næsten alle separate pulmonale invasive mucinøse adenokarcinomer repræsenterer intrapulmonale metastaser fra en enkelt tumor (216) [5].
- **Alle patienter skal drøftes ved MDT-konference før behandlingsbeslutning.**

Handlingsanbefalinger

A. Separat tumornodulus vurderet at være intrapulmonal metastase: Behandling efter samlet TNM-stadie. Kurativt intenderet behandling strategi med f.eks. kirurgi kombineret med SBRT kan overvejes ved oligometastatisk præsentation efter MDT-vurdering; ellers systemisk behandling efter retningslinje for avanceret NSCLC.

B. Anden primær cancer (SPLC): Hver tumor stadieinddeles og behandles separat efter gældende NSCLC-retningslinje. Kirurgisk resektion er førstevalg ved kurativ intention; SBRT ved inoperabilitet.

C. Multifokale GG/L-noduli:

- Rene groundglass læsioner: Aktiv overvågning. Lung-RADS 2 læsioner (under 30 mm) følges hver 12. til 24. måned, Lung-RADS 3 læsioner (30 mm eller større) hver 6. måned med lavdosis-CT (217) [5]. Ved radiologisk progression til Lung-RADS 4A/4B (dvs. 30 mm eller større og voksende eller med ny solid komponent) anbefales kontrol efter 3 måneder eller at indlede diagnostisk udredning.
- Intervention overvejes ligeledes ved vækst på mere end 1,5 mm/år, ny solid komponent eller læsioner, der bliver delvist solide med en solid komponent på over 5 mm.
- Førstevalg bør være sublobær resektion (kile- eller segmentresektion) af dominante/ progredierende læsion/læsioner(218). Resterende forandringer observeres, med fornyet intervention ved progression af en anden forandring ("whack-a-mole"-strategi) (219)[5]. Studier viser progression hos ca. 33% og nye GGO hos ca. 23%, uden at det entydigt påvirker postoperativ overlevelse (220, 221) [2b, 2b].
- Alternativer ved kontraindikation til kirurgi: SBRT eller mikrobølgeablation. 5-års overlevelse ved multifokal GG/L er ca. 85 % (214) [5].

D. Pneumonisk udseende adenokarcinom: Behandling efter TNM-stadie. Bilateral involvering (M1a) håndteres som avanceret sygdom; bemærk at separate pulmonale invasive mucinøse adenokarcinomer molekylært oftest repræsenterer intrapulmonal spredning fra én tumor (216) [5].

Anbefalet strategi ved oligo-progression / oligo-recidiv: Lokal ablativ terapi (SBRT, kirurgi, RFA/MWA) til progredierende foci anbefales af ESMO og NCCN som mulighed for at forlænge effekten af igangværende systemisk behandling – jf. DLCG retningslinje: *Oligometastatisk ikke-små-cellet lungekræft*.

Oligo-recidiv defineres ved sygdomsfrit interval på mindst 6 måneder med kontrolleret primær læsion og er forbundet med bedre prognose end synkron oligometastatisk sygdom (222, 223) [2b, 2b].

Målrettet terapi og immunterapi: Bør anvendes med forsigtighed ved multifokal sygdom på grund af hyppigt forekommende udtalt molekylær heterogenitet mellem læsioner (211) [4] og lav PD-L1-positivitet (ca. 13 %) (224) [4]. Driverstatus i én læsion er ikke nødvendigvis repræsentativ for de øvrige.

MDT-beslutning er afgørende for ensartet håndtering: Specialistperspektivet (kirurgisk vs. onkologisk) påvirker behandlingsanbefalinger betydeligt (225) [5].

Prognose

- Overlevelsesopgørelser efter kirurgi for patienter med MPLC har vist ny GGO-udvikling hos 23% af patienterne. Dog påvirker hverken væksten af resterende GGO'er eller udviklingen af nye GGO'er den postoperative overlevelse(220) [2b]. Samme forskningsgruppe sammenlignede derefter 190 patienter med multifokale GGO'er med patienter med solitært lungeadenokarcinom og viste, at den recidivfrie overlevelse var ens i de to grupper. I et andet studie fandt de, at blandt 116 patienter med restlæsioner udviste 38 patienter (33%) progredierende læsioner i opfølgningsperioden (220, 221) [2b].

Opfølgning

- Efter resektion ved multifokal GG/L: Lavdosis-CT hver 6. måned i de første 2 år og derefter årligt i efterfølgende 3 år til samlet mindst 5 år. Herefter individualiseret vurdering ift. videre kontrol grundet tendens til ny GGO-udvikling.
- Nye GG/L-tumorer opstået efter resektion klassificeres som ny primær cancer, hvis der ikke tidligere har været en læsion på lokalisationen. Stadie tilskrives ud fra nodulus med højest T klassifikation på det givne tidspunkt samt øvrige karakteristika på diagnosetidspunktet.

Forkortelser

ACR	– American College of Radiology
AIS	– Adenocarcinoma In Situ
CT	– Computed Tomography
ESMO	– European Society for Medical Oncology
FDG	– Fluorodeoxyglucose (radioaktiv glukoseanalog brugt ved PET)
GG/L	– Ground Glass / Lepidic (groundglass-/lepidisk mønster)
GGO	– Ground Glass Opacity (groundglass fortætning)
GGN	– Ground Glass Nodule (groundglass nodulus)
IASLC	– International Association for the Study of Lung Cancer

LPA – Lepidic-Predominant Adenocarcinoma (lepidisk domineret adenokarcinom)

Lung-RADS – Lung Imaging Reporting and Data System

MDT – Multidisciplinary Team (multidisciplinær konference)

MIA – Minimally Invasive Adenocarcinoma

MPLC – Multiple Primary Lung Cancers (multiple primære lungecancere)

MWA – Microwave Ablation (mikrobølgeablation)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer (ikke-småcellet lungecancer)

PD-L1 – Programmed Death Ligand 1

PET/CT – Positron Emission Tomography / Computed Tomography

RFA – Radiofrequency Ablation (radiofrekvensablation)

SBRT – Stereotactic Body Radiotherapy (stereotaktisk strålebehandling)

SPLC – Second Primary Lung Cancer (anden primær lungecancer)

TNM – Tumor, Node, Metastasis (stadieinddeling)

Skønnes implementeringen af anbefaling 34-39 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Stadieinddeling af lungekræft

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

41. En beskrivelse af CT og/eller PET skanningen skal indeholde en præcis angivelse af tumors størrelse og lokalisation (hvilken lungelap) og en præcis beskrivelse af, hvilke lymfeknudestationer (fx 4R, 7, 8, 4L etc), der billedmæssigt er patologiske (D)

Ad anbefaling 40-41

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

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

Tumorklassifikation - TNM

The American Joint Committee (AJC) og the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) har i 1986 defineret det internationalt anvendte TNM-klassifikationssystem (226) [1a].

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

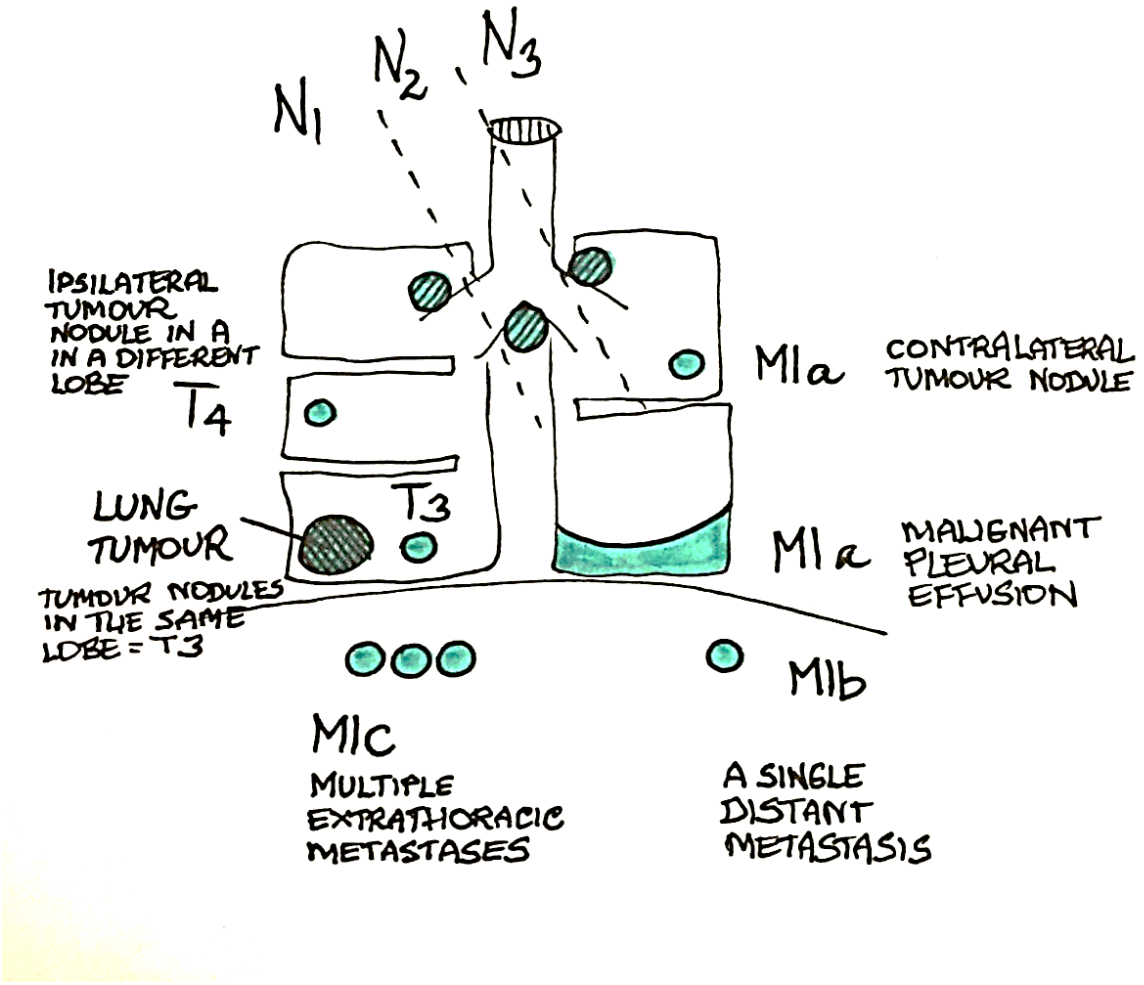
Den kliniske stadieinddeling - benævnt **cTNM** - baseres på billeddiagnostiske undersøgelser og invasive diagnostiske undersøgelser. cTNM-stadiet er afgørende for behandlingsstrategien og muligheden for kurabilitet.

Den postkirurgiske/patoanatomiske stadieinddeling - benævnt pTNM - er baseret på analyser af operationspræparatet og er afgørende for prognose og for indikationen for evt. adjuverende onkologisk behandling. Der har i en årrække været arbejdet for at forbedre cTNM / pTNM-overensstemmelsen og overenstemmelsesgraden har været en indikator i det Nationale Indikator Projekt (NIP). Siden 2011 har oversenstemmelsen i Danmark som helhed været over 90% (173) [2c] - jf. tabel i slutning af retningslinjen. Tilsvarende den høje overensstemmelse med cTNM og pTNM er fraktionen af eksplorative thoracotomier faldet fra 13,6% i perioden 2000-2004 til nu kun 1% (173) [2c]. Ved genoptagelse af behandling og nyklassifikation benævnes stadiet rTNM. Undertiden er det muligt ved kemo- og/eller strålebehandling at mindske cancerens udbredelse og dermed forbedre stadiet (down-staging), således at patienten kan opereres.

Revisionerne af TNM-klassifikationen (7., 8. og nu 9. udgave), er implementeret i Danmark fra og med henholdsvis 2009, 2018 og 2025, og den associerede stadiegruppering er resultatet af en gennemgang af mere end 100.000 cases fra flere lungecancer databaser fra flere lande i regi af International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (227-231)[1a].

Den senest reviderede TNM-klassifikation (9. udgave, med ikrafttrædelse i Danmark fra 1/1 2025) er vist i nedenstående oversigt. Ved denne 9. revision er T-klassifikationen uændret fra version 8, mens N-klassifikationen er udvidet med en **opdeling af N2-kategorien efter om der er tale om N2-involvering i kun én station (N2a) eller i flere stationer (N2b)**. For M-Kategorien er M1c (flere ekstrathorakale metastaser) blevet **opdelt i M1c1 (flere fjernmetastaser i ét organ) og M1c2 (flere fjernmetastaser i flere organer)**.

Associeret med disse ændringer er stadiegrupperingen også blevet ændret. Stadiegrupperingen iht TNM version 9 fremgår af tabel 2.



Figur 4 - Skematisk og forenklet tegning, der i ét enkelt billede illustrerer T-, N- og M-klassifikation af en lungetumor i højre lunges underlap. ***Figuren er venligst stillet til rådighed af Paul Frost Clementsen***

M1c er i TNM-9 opdelt i:

- M1c1 for multiple ekstrathoracale metastaser i ét organ.
- M1c2 for multiple ekstrathoracale metastaser i flere organer

T-, N- og M-stadie klassifikation iht 9. udgave (179, 181-183)

Tx	Primær-tumor kan ikke vurderes eller tumor påvist ved fund af maligne celler i ekspektorat eller bronchial skyllevæske, men kan ikke visualiseres ved billeddiagnostik eller bronkoskopi. (Bør så vidt mulig ikke anvendes!*)
T0	Ingen påviselig primær-tumor.
Tis	Carcinoma in situ

T1 Tumor ≤ 3 cm i største diameter, omgivet af lunge eller visceral pleura, uden bronkoskopisk påviselig invasion mere proksimalt end til lobære bronchus (dvs. ikke ind i hovedbronchus).[1]

T1mi Minimalt invasivt adenocarcinom.[2]

T1a Tumor ≤ 1 cm i største diameter.[1]

T1b Tumor > 1 cm, men ≤ 2 cm i største diameter.[1]

T1c Tumor > 2 cm, men ≤ 3 cm i største diameter.[1]

T2 Tumor > 3 cm, men ≤ 5 cm, eller tumor med ethvert af følgende karakteristika:

- Involverer hovedbronchus uanset afstand til hovedcarina, men uden at involvere carina
- Invaderer viscerale pleura
- Associeret med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, som når til hilusregionen og involverer en del af lungen eller hele lungen.

T2a Tumor > 3 cm, men ≤ 4 cm i største diameter.

T2b Tumor > 4 cm, men ≤ 5 cm i største diameter

T3 Tumor > 5 cm, men ≤ 7 cm i største diameter eller en tumor som direkte invaderer en af følgende strukturer:

- parietal pleura, thoraxvæggen (inklusiv sulcus superior tumor, nervus phrenicus, parietale pericardium)
- eller én eller flere separate tumores i samme lungelap.

T4 Tumor > 7 cm eller tumor af enhver størrelse som vokser ind i en af følgende strukturer:

- diafragma, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus recurrens, esophagus, vertebrae, hovedcarina;
- eller én eller flere separate tumores i en anden ipsilateral lungelap.

T-klassifikation af lepidic adenocarcinom (204, 232)

Ved solitær sygdom:

- Ren matglasnodulus ≤ 5 mm klassificeres som atypisk adenomatøs hyperplasi (AAH) (benign)
- Ren matglasnodulus på **6-30 mm** klassificeres som **Tis**, og **hvis > 30** mm som **T1a**.
- Delvist solidt infiltrat (= matglasnodulus med en solid komponent) **≤ 30 mm** med en solid komponent på **≤ 5 mm** klassificeres som **cTmi** (se også forrige side).
- Delvist solide infiltrater med en solid komponent **> 5 mm** klassificeres efter størrelsen af den solide komponent, som vurderes at være den invasive komponent.

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

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

Ved multifokal sygdom:

- **Matglasforandringen med den største solide komponent** (= delvist solidt infiltrat) betegnes som primærtumor (T), alternativt den største matglasforandring, såfremt alle forandringerne er uden solid komponent. T-kategorien for primærtumor følger herefter ovenstående T-klassifikation.
- T-kategorien ændrer sig ikke, uanset om der er en eller flere forandringer i samme lungelap eller anden lungelap på samme side.
- De øvrige forandringers antal angives i parentes efter T - enten et eksakt tal eller **m** for multiple forandringer **≥ 6 mm**.
- M = 0 uanset om der er forandringer i modsidige lunge.

Eksempel på stadiering af multifokalt lepidic adenocarcinom:

Delvist solidt infiltrat på 25 mm med en solid komponent på 16 mm i venstre overlap. Endvidere 2 matglasnoduli på mellem 10-20 mm i samme lap og flere matglasnoduli på 10-20 mm i venstre underlap. Tillige flere subsolide noduli (både matglasnoduli på 10-20 mm og delvist solide noduli på 10-20 mm med solide komponenter under 10 mm) i højre lunge. Ingen lymfeknudemetastaser i mediastinum.

TNM-stadiet for multifokal lepidic adenocarcinom bliver derfor: cT1b (m) N0 M0.

N (Regionale Lymfeknuder)

Nx	Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes. (Bør så vidt mulig ikke anvendes!*)
N0	Ingen regionale lymfeknude-metastaser.
N1	Metastase i ipsilaterale peribronchiale og/eller ipsilaterale hilære lymfeknuder og intrapulmonale lymfeknuder, herunder involvering ved direkte udbredelse.
N2	Metastase i ipsilaterale mediastinale og/eller subkarinale lymfeknuder.
N2a	En enkelt N2 station involveret.
N2b	Flere N2 stationer involveret.
N3	Metastase i kontralaterale mediastinale, kontralaterale hilære, ipsilaterale eller kontralaterale scalener eller supraklaviculære lymfeknuder.

M (Metastaser)

M0	Ingen metastaser.
M1	Metastase(r)
	M1a Én eller flere separate tumores i en kontralateral lungelap; tumor med pleurale eller perikardielle knuder eller malign pleural eller perikardiel effusion.
	M1b Én enkelt ekstrathoracal metastase – herunder i fjernereliggende lymfeknuder end N3
	M1c Flere ekstrathoracale metastaser – herunder i fjernereliggende lymfeknuder end svarende til N3

M1c1 Flere ekstrathoracale metastaser i et enkelt organ

M1c2 Flere ekstrathoracale metastaser i flere organer

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

Tabel 3 - Stadiegruppering i henhold til 9. TNM-klassifikationsudgave (198)

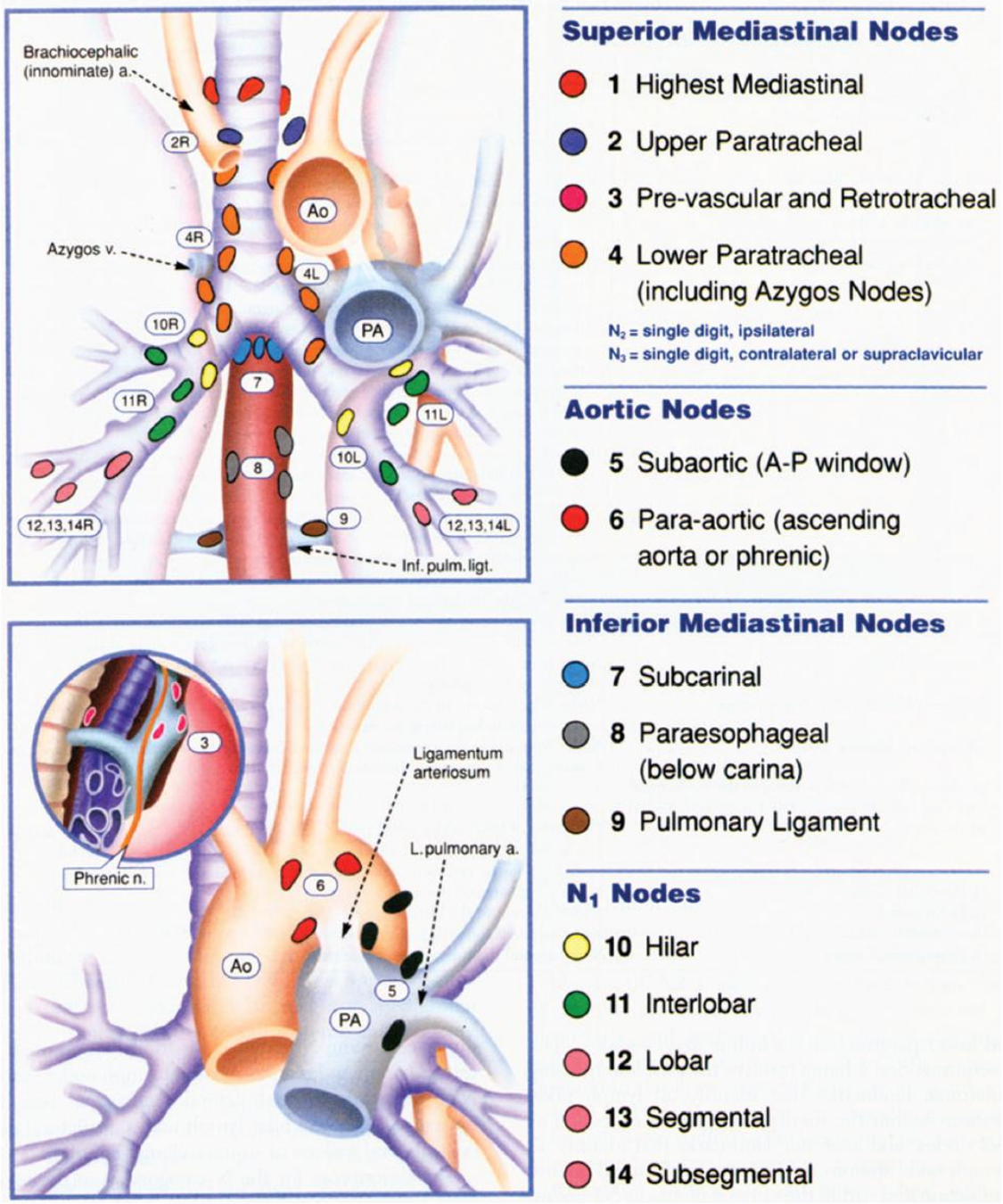
T/M	Kategorier og definitioner	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
Tis		0	-	-	-	-
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 → ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 → ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Viseral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 → ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 → ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 → ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Separate tumores i samme lap	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateralt separat tumor i anden lap	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Kontralaterale tumores	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / perikardiel effusion, noduli	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b En enkelt ekstrathorakal metastase	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Flere fjernmetastaser i ét organ	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Fjernmetastaser i flere organer	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Stadiegruppering i henhold til 9. TNM-klassifikationsudgave

Okkult cancer	Tx	N0	M0
Stadie 0	Tis	N0	M0
Stadie IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadie IA2	T1b	N0	M0
Stadie IA3	T1c	N0	M0
Stadie IB	T2a	N0	M0
Stadie IIA	T1a-c	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadie IIB	T1a–c	N2a	M0
	T2a-b	N1.	M0
	T3	N0	M0
Stadie IIIA	T1a–c	N2b	M0
	T2a–b	N2a	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2a	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadie IIIB	T1a–c	N3	M0
	T2a–b	N2b	M0
	T2a–b	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a-b	M0
Stadie IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadie IVA	Alle T	Alle N	M1a
	Alle T	Alle N	M1b
Stadie IVB	Alle T	Alle N	M1c

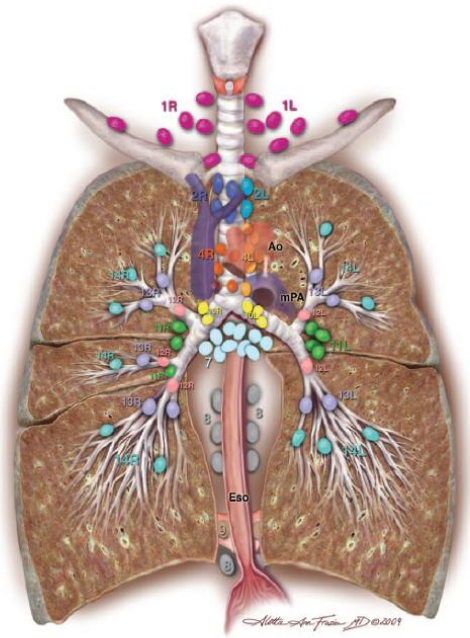
Tabel 4 - SKS-koder for hver kategori i TNM-9 for registrering i LPR.

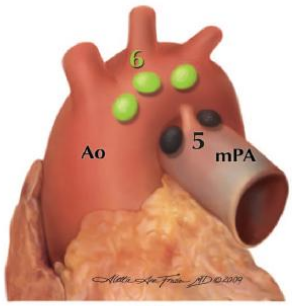
Kategori	SKS_kode		Kategori	SKS_kode		Kategori	SKS_kode
cT0	AZCD10		cN0	AZCD30		cM0	AZCD40
cTis	AZCD12		cN1	AZCD31		cM1a	AZCD41A
cT1mi	AZCD131		cN2	AZCD32		cM1b	AZCD41B
cT1a	AZCD13A		cN2a	AZCD32A		cM1c	AZCD41C
cT1b	AZCD13B		cN2b	AZCD32B		cM1c1	AZCD41C2
cT1c	AZCD13C		cN3	AZCD33		cM1c2	AZCD41C3
cT2a	AZCD14A		cNx	AZCD39			
cT2b	AZCD14B						
cT3	AZCD15						
cT4	AZCD16						
cTx	AZCD19						

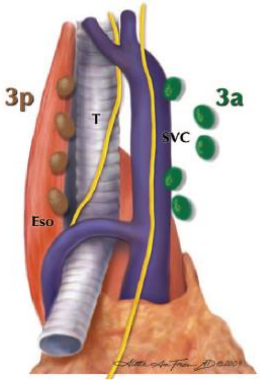


The Mountain-Dresler modification of the lymph node map originally proposed by the American Thoracic Society.

Figur 5 - **Mediastinale lymfeknudestationer (132)**







Supraclavicular zone
- 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

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

AORTIC NODES

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

INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone
- 7 Subcarinal

Lower zone
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament

N1 NODES

Hilar/Interlobar zone
- 10 Hilar
- 11 Interlobar

Peripheral zone
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Figur 6 - Mediastinale lymfeknudestationer

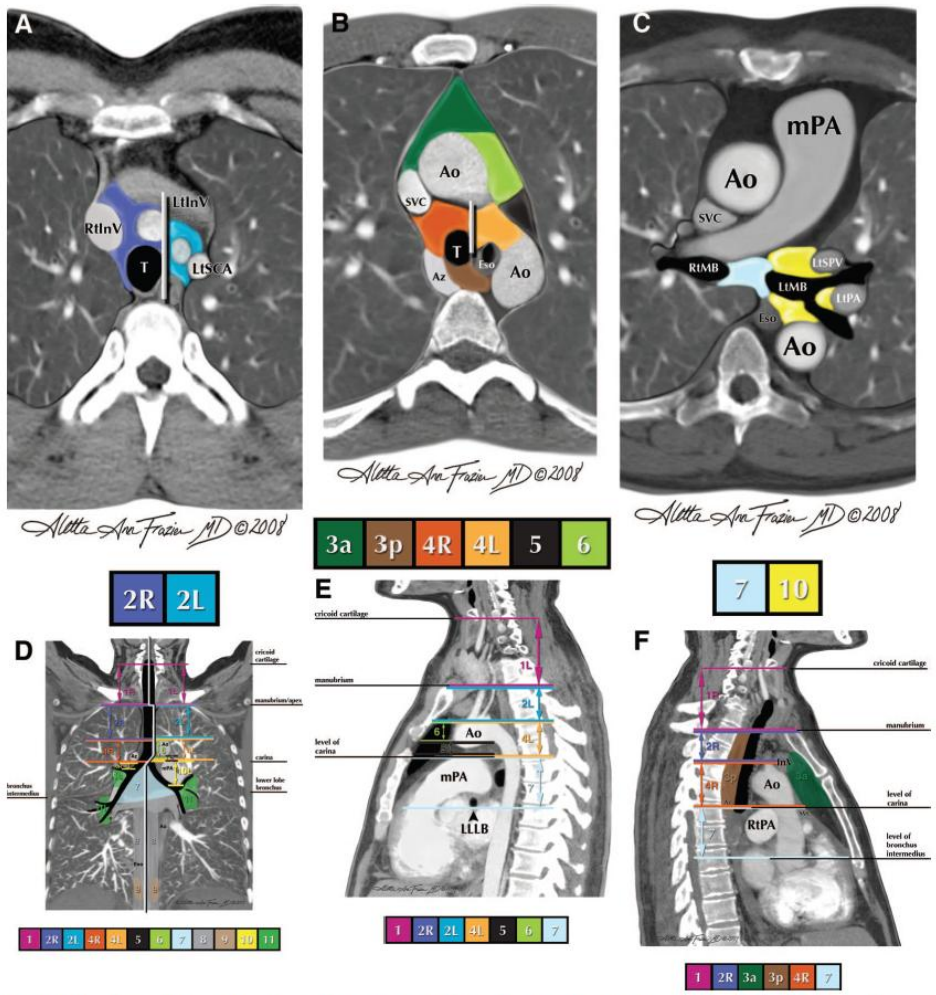


FIGURE 4. *A–F*: Illustrations of how the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map can be applied to clinical staging by computed tomography scan in axial (*A–C*), coronal (*D*), and sagittal (*E*, *F*) views. The border between the right and left paratracheal region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

Figur 7 - Mediastinale lymfeknudestationer

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

Planlægning af forløbet af TNM-klassifikation

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

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

Hvis CT understøtter malignitetsmistanke skal diagnose og stadie søges afklaret hurtigst muligt i et pakke-forløb og gerne så minimalt invasivt som muligt – vanligvis startende rækken af forudbestilte undersøgelser med undersøgelser som tidligt i rækkefølgen kan give afklaring af eventuel metastase-suspicio.

Metastasesuspicio ved billeddiagnostik skal som princip be- eller afkræftes ved supplerende billed-diagnostik eller ved biopsier. Som princip bør alle patienter søges fuldt afklaret mht. diagnose og stadie, men på den anden side skal en patient ikke udsættes for invasive undersøgelser, som han/hun ikke kan forventes at få gavn af. Enhver indikation for en invasiv undersøgelse skal afvejes nøje mod kontraindikationen, som f.eks. risikoen for alvorlige komplikationer eller manglende udsigt til terapeutisk konsekvens.

Hvis CT viser lavattenuerende processer i leveren, skal dette afklares for metastasesuspicio ved supplerende ultralydsskanning (UL) af leveren. Effektueringen af den supplerende UL af leveren kan i denne situation med fordel ske straks, mens patienten alligevel er på den radiologiske afdeling til CT skanning. UL-undersøgelsen kan med fordel være med UL-kontrast. Hvis der findes en fortsat malignitetssuspekt proces kan denne afklares med UL-vejledt finnålsaspiration (FNA). Findes ved UL blot cyster, hæmangiomer eller normal leverstruktur er metastasesuspicio afkræftet. Er der foretaget FDG-PET/CT og her ikke set fokal hypermetabolisme i leveren, da kan det kun betragtes som metastasesuspicioafkræftende, hvis de suspekte processer set ved CT er mere end 10 mm.

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

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

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

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

Hvis FDG-PET/CT ikke viser aktivitet svarende til en proces > 10 mm, som ellers fremstår suspekt på CT, da kan det ikke betragtes som afkræftelse af malignitetsmistanke, da visse langsomt voksende lungecancere, såsom f.eks. højt differentierede adenocarcinomer eller NET, oftest kun er let eller slet ikke FDG optagende. Er der tale om en mulig metastase, da skal tolkning af graden af FDG-optagelse ses i lyset af optagelsen i primærtumor. Ligeledes er sensitiviteten af FDG-PET/CT nedsat ved helt små tumorer (mindre end 8-10 mm). Ved malignitetssuspicio på CT, bør der i disse tilfælde laves opfølgende kontrol CT mhp. evt. vækst – se tidligere (233) [1a].

Er CT uden tegn på involvering af mediastinale lymfeknuder (lymfeknuder < 10 mm), er det ikke alene tilstrækkeligt til at kvalificere patienten til operation uden bioptisk undersøgelse af centrale mediastinale lymfeglandler. Men haves også FDG-PET/CT-skanning uden tegn på mediastinal involvering, inklusiv sv.t. hilære N1 lymfeknuder, da er der konsensus for, at patienten ikke behøver bioptisk undersøgelse af mediastinum før operation for en perifer, dvs. i ydre 1/3 af lungefeltet, stadie IA NSCLC-tumor - med mindre der er lav FDG optagelse i primær-tumor (33, 35, 36) [1a].

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

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

Findes på FDG-PET/CT-scanning tegn på spredning til mediastinum, skal sådanne fund søges verificeret ved bioptering - ved EBUS-TBNA, EUS-FNA eller evt. mediastinoskopi (22) [1a].

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

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

Patienter kan normalt ikke henvises til systemisk behandling eller radioterapi for lungekræft alene på baggrund af billeddiagnostik mistanke om malignitet. Dog undtaget herfra patienter med medullær kompression og særdeles svær radiologisk mistanke om malign lidelse. Den histopatologiske diagnose bør dog så vidt muligt også her senere bekræftes ved biopsi og altid ved planlagt systemisk behandling.

Før intenderet kurativ kirurgi, uanset om direkte eller efter neo-adjuverende onkologisk behandling, skal patienten have foretaget invasiv mediastinal udredning for at udelukke spredning til de mediastinale og hilære lymfeknuder (se dog ovenstående undtagelser). Det vil i dag i Danmark langt overvejende blive gjort som endoskopisk procedure med EBUS og EUS eller EUS-B. Der skal som minimum være repræsentative prøver (= indeholde lymfocytter) fra de centrale lymfeknudestationer 4L, 4R og 7. De ipsilaterale hilære lymfeknuder (station 10, 11 og eventuelt 12) skal så vidt muligt også undersøges med EBUS-TBNA præoperativt, primært for afklaring af om der er indikation for neo-adjuverende onkologisk behandling, men også så kirurg, operationsteknik og patient i operationsplanlægningen kan matches bedst muligt. De ipsilaterale hilære lymfeknuder bør ligeledes, så vidt det overhovedet er muligt, biopteres ved endoskopi i forberedelse til kurativt intenderet stereotaktisk stråleterapi.

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

Ved **fund af småcellet carcinom** henvises til onkologisk behandling med mindre der den primære CT-skanning angiver, at der er tale om begrænset sygdom. I så fald skal der gøres fuld stadieafklaring med PET/CT m.v., og hvis der herved fortsat ikke er holdepunkter for spredning, kan patienten overvejes opereret og efterfølgende behandles med konventionel kemo- og stråleterapi for småcellet lungecancer, da denne strategi synes at give patienten en betydelig overlevelsesgevinst (234) [2b].

Patienter med N2 lidelse opereres på nuværende tidspunkt ikke rutinemæssigt i Danmark - men bør behandles med kombineret kemo- og stråleterapi efterfulgt af ét års immunterapi for patienter med PD-L1 >25%. Der pågår aktuelt i Danmark en revision ift bedste strategi for patienter med N2 sygdom, hvor der fremtidigt for en nærmere afgrænset patientpopulation kan blive tale om neoadjuverende og adjuverende systemisk antineoplastisk behandling i kombination med kirurgi.

Hvis N2 lidelse påvises peroperativt trods relevant præoperativ evaluering („minimal N2 disease"), bør operationen fortsættes og komplet resektion af tumor og de metastasesuspekte glandler udføres (70, 235-240) [5, 2b, 1b, 2c]. Postoperativt tilbydes patienterne med peroperativt konstateret pN2-sygdom adjuverende kemoterapi og for de med PD-L1 >50% yderligere ét års immunterapi.

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

Præoperativt verificeret N3 og T4-lidelse bør ikke opereres. To-års overlevelsen efter kirurgi er højst 3%(70, 235-238) [5, 2b, 1b].

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

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

Hvis det viser sig, at ellers en potentielt kurabel patient har en **solitær og operabel cerebral metastase**, da der er en vis dokumentation for, at neurokirurgisk resektion kan give patienten en overlevelsesgevinst - også hvis operationen i sidste ende viser sig at have været palliativ (241-245) [2b, 1b, 1a]. Cerebral stereotaktisk strålebehandling kan være et alternativ til neurokirurgi.

Har en patient symptomer på cerebral metastasering, er kontrastforstærket MR af cerebrum den mest sensitive undersøgelse for at afklare, om der reelt er tale om en solitær metastase (246) [3c]. Det bør herefter afklares, om den solitære metastase er operabel eller tilgængelig for stereotaktisk strålebehandling.

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

Det er uafklaret, om patienterne vil have gavn af postoperativ profylaktisk cerebral bestråling (247) [1b].

Patienter med en operabel primær tumor kan muligvis også opnå en overlevelses gevinst ved operativ fjernelse af en solitær binyre metastase (248) [1a].

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

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 40-41 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Præoperativ vurdering

42. Patienter med ikke-småcellet lungecancer i stadium I og II undersøges med henblik på pulmonal fysiologisk operabilitet med måling af FEV1 og DLco – og ved behov suppleret med en regional lungeperfusionsscintigrafi for beregning af forventet postoperativ lungefunktion (B)

43. Ved en beregnet forventet postoperativ lungefunktion på under 40% bør man stærkt overveje alternativ behandlingsmuligheder fremfor kirurgi (B)

44. Præoperativ kardiel status bør vurderes for at afdække kontraindikationer for kirurgisk behandling og identificere risikopatienter med behov for kardiel intervention eller optimering forud for operation (B)

45. Man bør ihærdigt motivere rygestop hos nydiagnostiserede lungekræftpatienter (B)

46. Patienter med et dagligt alkoholforbrug over Sundhedsstyrelsens anbefalede grænser bør ihærdigt motiveres og hjælpes til alkoholabstinens (C)

47. Den endelig stadievurdering og beslutning om behandlingsmuligheder skal ske ved en MDT konference (D)

48. Struktureret inddragelse af patientens perspektiv i MDT beslutningen bør være et fast og integreret element i MDT beslutningsgrundlaget (A)

Ad anbefaling 42-47

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

Der foreligger en lang række undersøgelser af metoder til vurdering af risikoen ved operation for lungecancer. Co-morbiditet, mere end alderen i sig selv, giver øget risiko, og teknisk operable patienter bør ikke udelukkes fra operation alene på basis af alder (249) [5].

Præoperativ undersøgelse af lungefunktion

Den bedst dokumenterede og ældste parameter til bedømmelse af operabilitet i forhold til lungefunktionen er FEV_1. I de ældre undersøgelser anvendes den absolutte værdi (250) [4], mens nyere undersøgelser peger på, at FEV_1 i procent af den forventede værdi, giver en bedre prædiktion af morbiditet og mortalitet (251) [5]. Det synes rimeligt at anvende den postbronchodilatatoriske FEV_1.

Der er evidens for at pneumonektomi kan foretages med en postoperativ risiko under 5%, hvis FEV_1 er over 2 liter, og en FEV_1 over 1,5 liter synes at sikre, at der kan foretages en lobektomi (252) [1a]. Men nyere undersøgelser har vist, at D_{LCO} er en stærkere prædiktor end FEV_1 for peri- og postoperative komplikationer og mortalitet, og allerede ved en $D_L$co < 80% forventet stiger incidensen af perioperative pulmonale komplikationer med en faktor 2-3 og mortaliteten ved en D_{LCO} < 60% (253) [2c]. Der foreligger nu en række undersøgelser, som dokumenterer en omvendt sammenhæng imellem diffusionskapacitet (253) [2c] og arbejdskapacitet (254) [2b] på den ene side og forekomst af peri- og postoperative komplikationer og mortalitet på den anden side. Det har også vist sig at der blandt patienter, som henvises til operation for lungecancer, er en dårlig korrelation mellem FEV_1 % forventet og D_{LCO} % forventet (255) [1b]. Samme undersøgelse fandt, at selv blandt patienter med FEV_1 > 80% forventet havde ikke mindre end 43% en D_{LCO}, som var < 80% forventet.

Da det i princippet aldrig på forhånd kan udelukkes, at en planlagt lobektomi peroperativt må udvides til en pneumonektomi, bør man, hvis FEV_1 eller D_{LCO} er < 80% forventet, foretage en vurdering af den regionale fordeling af lungefunktionen (256) [1a]. Ved at kombinere perfusions- og/eller ventilationsskintigrafi sammen med lungefunktionsundersøgelse (spirometri og diffusion) eller arbejdstest, kan man beregne den forventede postoperative (predicted postoperative - ppo) værdi for diverse parametre (256-258) [1a, 2b].

De dokumenterede kriterier og aktuelle amerikanske og europæiske guidelines for diverse parametre er søgt samlet i nedenstående algoritme [256-263] [1a, 2b, 3b, 5, 1b].

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

Skema 1: Evaluering af lungefunktionen for operabilitet.

For alle operationskandidater måles Spirometri og Diffusionskapacitet.

Spirometri og Diffusionskapacitet:

FEV_1 **og** $D_L$co > 80% af forventet ⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi

FEV_1 **eller** $D_L$co < 80% af forventet ⇒ Regional lungefunktionsundersøgelse (FEV_1 **og** $D_L$co)

Regional lungefunktionsundersøgelse *:

ppo-FEV_1 **og** ppo-$D_L$co > 40% af forventet ⇒ Lille risiko, tåler op til pneumonektomi

ppo-FEV_1 **eller** ppo-$D_L$co < 40% af forventet ⇒ Øget risiko

⇒ Arbejdstest udføres

Arbejdstest #:

VO_2-max > 20 ml/kg/min

eller > 75% af forventet	⇒ Lille risiko, tåler pneumonektomi
VO_2-max 10-20 ml/kg/min	
eller 35-75% af forventet	⇒ Intermediær risiko, begrænset indgreb
VO_2-max < 10 ml/kg/min	
eller < 35% af forventet	⇒ Høj risiko, operation frarådes

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

For påtænkt **pneumonektomi** er regional lungeperfusionsscintigrafi bedst (264) [1b]:

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

For **lobektomi** anbefales en kombination af regional lungeperfusionsscintigrafi og den anatomiske metode (265) [1a]:

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

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

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

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

(= 10 for rask højre lunge og 9 for rask venstre lunge)

Som alternativ metode ved påtænkt lobektomi kan foretages en regional lungeperfusionsscintigrafi udført som SPECT/CT, dvs. 3 dimensionel analyse af lappernes indviduelle funktion:

ppo-LF = præ-OP LF x perf.-fraktion for de raske lapper.

#) Som et **lavteknologisk alternativ til en regelret arbejdstest** haves erfaring for, at patienter, der kan gennemføre trappegang > 12-14 m op eller kan gennemføre 25 shuttles (250 m) i en Shuttle-Walk-test (SWT) uden desaturation, har en VO_2, som netop er tilstrækkelig til at kunne tåle en lobektomi (266, 267) [2b, 1b]

Mere end 40 shuttles (400 m) i SWT synes at være garant for en VO2-max ≥ 15 ml/kg/min og er en stærk prædiktor for overlevelse. Men en SWT ≤ 400 m udelukker dog på den anden side ikke muligheden af en VO2-max ≥ 15 ml/kg/min (268) [1b]!

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

VO2-max (i ml/kg/min) = 4,19 + 0,025 * tilbagelagt distance (i meter) (269)[1b]

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

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

Præoperativ undersøgelse af hjertefunktionen

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

Kardielle kontraindikationer for elektiv operation er:(270) [1a]

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

Men herudover er en række forhold indikative for en øget risiko for kardielle komplikationer i relation til lungeresektion: (271)[2b]

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

Har patienten én af ovenstående risiko-indikatorer stiger risikoen for alvorlige kardielle komplikationer ved lungeresektion fra 0,9 til 6,6%. Har patienten 2 eller flere er risikoen 11% (271) [2b].

Men patientens kondition modificerer risiko-indikatorernes betydning og dermed behovet for regelret præoperativ kardiologisk vurdering/optimering. Patientens kondition kan udtrykkes i enheder af METs (Metabolic Equivalent Tasks), hvor én MET svarer til det basale O_2-forbrug for en 40-årig mand på 70 kg = 3,5 ml/kg/minut. I kardiologisk risikovurdering går konditions-skillelinien ved 4 METs, som i aktivitet ca. svarer til at kunne: (270)[1a]

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

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

- hvis pt. ingen risiko-indikatorer har, da er der lav risiko for peri-operative kardielle komplikationer – også ved dårlig kondition
- hvis patienten har et aktivitets-niveau ≥ 4 METs uden symptomer, da er der lav risiko – også hvis patienten har risiko-indikatorer
- hvis patientens aktivitetsniveau < 4 METs eller ukendt, da bør man ved tilstedeværelse af føranførte risiko-indikatorer overvej nærmere kardiologisk vurdering/test/optimering (270) [1a].

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

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

Performance Status – Vurdering og Betydning

Performance status (PS) er en gradueringsskala fra 0 (bedst) til 5 (død) for vurdering af en patients almentilstand og fysiske status. Skalaen er oprindeligt udviklet af The Eastern Cooperative Oncology Group (272) [5], og betegnes derfor ofte ECOG PS, men i dag også ofte som WHO PS. Vurderingen af PS bruges primært for patienter, der vurderes mhp onkologisk behandling i forhold til, om de forventes at kunne tolerere den påtænkte behandling. For patienter i Stadie IV, hvor stadiegradueringen ikke kan give yderligere information mht prognose, er PS en vigtig uafhængig indikator for prognosen (273, 274) [1b].

For operable patienter er PS også en markant prognostisk indikator for den tidligere postoperativ mortalitet (275) [2c]. Således var justeret Odds Ratio (OR) for død indenfor de første 90 dage efter operation 2,40 (95% CI: 1,68 – 3,41) for PS = 2 versus PS = 0 og således af samme størrelsesorden som for FEV_1 i procent forventet < 40% versus > 80%, hvor OR for tidlig postoperativ død 'kun' var 2,07 (1,06 – 4,04).

Tabel 5 - Dansk oversættelse af ECOG-WHO PS skalaen.

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

Hvad betyder rygning for prognosen?

En meget stor andel af patienter med lungekræft har været aktive rygere lige op til at diagnosen stilles. Et review med metaanalyse fra 2010 omfattende 10 studier med 860 patienter med non-småcellet lungecancer (NSCLC) og 1069 patienter småcellet lungecancer (SCLC), hovedparten i lavt stadie, giver estimater for betydningen af fortsat rygning efter at diagnosen af lungekræft er stillet (276) [1a].

Fortsat rygning efter diagnosen gav en betydeligt øget totalmortalitet med en Hazard Ratio (HR) på 2,94 (95% CI: 1,15 – 7,54) og for recidiv på 1,86 (1,01 – 3,41) for patienter med NSCLC i lavt stadie.

For patienter med SCLC i begrænset stadie var de tilsvarende værdier for HR hhv. 1,86 (1,33 – 2,59) og 1,26 (1,06 – 1,50), mens HR for udvikling af en sekundær lungecancer var 4,31 (1,09 – 16,98).

Med disse værdier estimeres i artiklen, at for en 65 årig patient med NSCLC i lavt stadie vil den forventede 5-års overlevelse være 33% ved fortsat rygning mod 70% ved rygestop! For SCLC i begrænset stadie bliver de tilsvarende tal hhv. 29% og 63%. En del af effekten på totalmortalitet må formodes også at skyldes gavnlig virkning af rygeophør på lunger og kredsløb.

Et nylig publiceret review fandt at rygning også var associeret til ugunstige endemål i forbindelse med systemisk kræftbehandling (både kemoterapi og targeteret behandling) hos patienter med såvel NSCLC som SCLC (277-279) [2b, 2c, 1b].

Vi har i forbindelse med udfærdigelsen af nærværende retningslinje ikke identificeret noget studie, der taler for at aktiv rygning efter diagnosen har nogen gunstig effekt på prognosen ved lunge cancer. Således er det en klar anbefaling, at der skal gøres en ihærdig indsats til at få aktive rygere til at opnå et vedvarende rygestop. Dette ved såvel motiverende og farmakologiske tiltag. Et nyligt Cochrane review vurderede effekten af interventioner i mod rygende lunge kræftpatienter og fandt, at der ikke var tilstrækkelig litteratur/randomiserede studier til at angive den mest effektive intervention (280) [1a].

Betydning af alkohol for peri- og postoperative komplikationer og overlevelse

Det er i flere danske og udenlandske studier vist, at alkoholmisbrug og tilstedeværelsen af alkoholrelateret komorbiditet både øger risikoen for peri- og postoperative komplikationer (281, 282) og reducerer overlevelsen efter operation for lungekræft (283-285) [1b, 3b, 2b, 2c].

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

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

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

Betydning af socioøkonomisk status for overlevelse hos patienter med lungecancer

Socioøkonomisk status er ligeledes i såvel dansk som udenlandske analyser fundet at være en markant prognostisk indikator (285-287) [2c] som består også efter statistisk justering for forskelle i stadie, behandling og comorbiditet (288) [2c]. Mekanismerne bag denne effekt er ikke kendt i detaljer, og evidensen på området stammer hovedsageligt fra register-, retrospektive kohorte- og case-kontrol studier, men det er klart et vigtigt indsatsområde for at forbedre overlevelsen. En systematisk gennemgang og metaanalyse fra 2013 viste, at lungekræftpatienter med lav socioøkonomisk status var mindre tilbøjelige til at modtage kirurgisk og onkologisk behandling sammenlignet med patienter med høj socioøkonomisk status uanset stadium, histologi eller sundhedssystem (289) [1a]. Derudover fandt et dansk landsdækkende kohortestudie fra 2013, at NSCLC stadie I-IIIa patienter med kort uddannelse, lav indkomst og boende alene var mindre tilbøjelige til at modtage kirurgisk behandling (290) [2c]. I 2015 rapporterede en landsdækkende kohorteundersøgelse af danske lungekræftpatienter i alle stadier diagnosticeret i perioden 2004-2010, at 46% af patienterne ikke modtager den anbefalede førstelinjebehandling for det specifikke stadium af sygdom, og at patienter

med højt stadium af lungekræft, der boede alene, var 17% mindre tilbøjelige til at modtage standardbehandling (288) [2c]. Disse fund blev også understøttet af befolknings-baserede undersøgelser fra Sverige og Norge, der generelt rapporterer, at patienter med kort uddannelse havde større risiko for ikke at modtage førstelinjebehandling (kurativt eller palliativ) uafhængigt af øvrige karakteristika, hvilket resulterede i lavere overlevelsesrate blandt disse patienter sammenlignet med patienter med videregående uddannelse (291-293) [2c]. Forskelle i modtaget behandling, stadie og komorbiditet kan forklare en stor del af den sociale ulighed i lungekræft-prognose både blandt patienter i tidligt stadium og i avanceret stadium (288) [2c].

Multidisciplinær Team (MDT) Konference

MDT konferencen med deltagelse af alle de specialer, der er involveret i udredning og behandling af lunge-kræft, har mindst siden indførelsen af Kræftpakke for Lungekræft i 2008 været det forum, hvor der for den enkelte patient træffes beslutning om, hvilket sygdomsstadie patienten har, og hvilken behandling, der er mulighed for at tilbyde patienten.

Herudover skal MDT konferencen også:

- Sikre overholdelse af nationale og lokale kliniske guidelines
- Sikre overgange mellem specialer og afdelinger samt mellem sygehuse og regioner
- Medvirke til overholdelse af kræftpakkeforløb og garantier
- Sikre ensartethed i udredning, diagnostik, behandling og opfølgning
- Alle patienter får mulighed for at deltage i relevante kliniske forsøg
- Opnå større patientsikkerhed
- Målrettet dataindsamling til gavn for det enkelte individ og for kvalitetssikring og forskning
- Styrke samarbejde mellem de involverede speciallæger og deraf øget arbejdstilfredshed
- Sikre faglig og professionel udvikling af MDT-deltagere og observatører, herunder læger i uddannelse.

Siden MDT konferencens introduktion har der været flere forsøg på at dokumentere dens formodede positive betydning i forhold til korrekt stadiering af den enkelte patient, behandlingstilbud, overlevelse og livskvalitet. Men efter at MDT allerede var blevet defineret som et integreret og vigtigt element i en fagligt korrekt udredning og behandling af cancerpatienter, har det været etisk umuligt at foretage randomiserede studier med forløb med +/- MDT konference (294) [1a]. Derved er der blevet tale om retrospektive studier, hvor man har forsøgt at korrigere for diverse selektionsbias, som kan have bestemt, om en given patient blev præsenteret på en MDT konference eller ej. Men med disse begrænsninger i forhold til muligheder for dokumentation af effekt af MDT peger flere opgørelser på, at præsentation på en MDT konference er associeret med flere forhold, som betragtes som positive for patientens videre forløb (295-298) [1b].

MDT konferencen er i dag indskrevet som et obligatorisk beslutningsforum i alle Kræftpakkerne, men der er først i 2016 i regi af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) blevet formuleret en dansk vejledning for organisering og afholdelse af MDT konferencer (299) [1a], hvorfra ovenstående liste over formål med MDT konferencen udover fastlæggelse af sygdomsstadie og behandlingstilbud stammer. I henhold til Sundhedsstyrelsens Pakkeforløb for Lungekræft skal alle patienter med lungekræft fremlægges på MDT konference. Det kan dog undlades for patienter, som er uafvendeligt døende, og patienter, som frabedes sig behandling. Det kan for nogle få patienter være afgørende at indlede akut behandling uden forudgående fremlæggelse på MDT konference, f.eks. patienter med udbredt og udtalt symptomgivende småcellet lunge-cancer, symptomgivende cerebral metastase eller

Vena Cava Syndrom. De skal dog fortsat efterfølgende, når fuldt udredt, fremlægges på MDT konference.

Der skal på MDT konferencen foretages en helhedsbedømmelse af patienten og sygdomsstadiet.

Mhp denne helhedsvurdering skal repræsentanter fra alle for den enkelte patients situation relevante specialer deltage i MDT. For lungecancer drejer det sig om radiolog, nuklearmediciner, patolog, udredende lungemediciner, onkolog og thoraxkirurg.

I England har man siden 2019 i regi af National Health Service (NHS) indført mulighed for en ”streamlining” af MDT konferencerne for derigennem at få bedre tid ved MDT til at diskutere de mere komplekse patienter. Det indførte princip består i, at patienter, for hvem der ved fuld udredning påvises sygdom, for hvilken der er lokal eller national konsensus om behandling, ikke behøver at blive forelagt og diskuteret på en MDT med deltagelse af samtlige førnævnte specialer. Man har så for de udvalgte cases defineret en ”Standard of Care” (SoC), hvori også indgår en klar beskrivelse af hvilke betingelser, der skal være opfyldt for, at den pågældende patient falder ind under den definerede SoC (300-302) . Sundhedsstyrelsen er åben for lignende strategi i Danmark.

På baggrund af den udredning, som patienten har gennemgået, og hvori der udover selve karakteriseringen af sygdommen mht. histopatologisk kræfttype og stadie også indgår informationer om patientens alder, almentilstand, co-morbiditet – herunder specielt ledsagende hjerte- og lungelidelser – og lungefunktionsundersøgelser træffes beslutning om sygdomsstadie i henhold til TNM og behandlingsmuligheder. I forhold til det sidste inddrages ikke mindst også patientens præference, når/hvis der vurderes at være flere behandlings-alternativer. En given patient med konstateret eller mistænkt lungekræft præsenteres på MDT konferencen med et struktureret oplæg, som ved en systematisk og overskuelig fremstilling præsenterer patienten i en samlet helhed med inddragelse af såvel kræftsygdommen som patienten i øvrigt. Det vil typisk være den udredende lungemedicinske læge, som deltager på konferencen, som står for udarbejdelse og præsentation af oplægget, og som efterfølgende skal videreformidle konklusionen fra MDT konferencen til patienten. Oplægget til MDT konferencen skal som minimum i kortfattet form indeholde oplysninger om patientens komorbiditet, det aktuelle sygdomsforløb, resultater af billeddiagnostik, tobaksanamnese og aktuel rygerstatus, lungefunktion, evt. supplerende kardiel vurdering, WHO-performance status, eventuelt misbrug af alkohol eller andre rusmidler, resultaterne af foretagne invasive diagnostiske undersøgelser og patienten eventuelt udtrykte behandlingspræferencer. Struktureret inddragelse af patientens perspektiv i MDT beslutningen – gennem fælles beslutningstagning (Shared Decision Making) og anvendelse af beslutningsstøtteværktøjer (Patient Decision Aids) – har en veldokumenteret og målbar effekt på behandlingsforløbet, og bør derfor være et fast og integreret element i MDT beslutningsgrundlaget (303, 304).

Beslutningsnotatet fra MDT konferencen skal angive den histopatologiske cancertype, inklusiv molekylærbiologi, TNM-stadiet og behandlingsmuligheder. Hvis der vurderes at være flere behandlingsalternativer, som f.eks. ved mulighed for såvel resektion som stereotaktisk stråleterapi, da skal det anføres med en samtidig angivelse af fordele og ulemper for de alternative behandlingsalternative ift. prognose og bivirkningsprofil. Det skal ligeledes klart angives, hvis der er behandlingsbegrænsninger, som f.eks. at resektion ikke er muligt pga tumor udbredelse eller beliggenhed eller pga utilstrækkelig lungefunktion.

Kvalitetsudvikling af MDT konferencen

I DMCG’s vejledning for MDT konferencer (299) [1a] anbefales bl.a. følgende tiltag mhp kvalitetssikring og videreudvikling af den enkelte MDT konference:

- At der etableres et system for intern og ekstern audit.
- At der overvejes at oprette nationale MDT konferencer mhp second opinion.
- At det overvejes hvordan web-baseret undervisning kan etableres og understøtte MDT-arbejdet
- Udvikles et idékatalog, hvor man kan dele velfungerende lokale praktikker i forbindelse med de diverse karakteristika for den effektive MDT konferencer.

En konkretisering ift intern audit mhp læring vil være, at man for patienter, som efter gennemgået behandling med kurativt sigte indenfor 6 mdr herefter pány diagnostiseres med lungecancer, tages op på MDT konference med fornyet gennemgang af billeddiagnostik m.v. fra den oprindelige udredning og MDT konference.

En anden konkretisering ift intern audit kan være at foretage en stikprøve af et antal af det seneste års patienter diskuteret på MDT konference og gennemgå dem pány blindet for den oprindelige vurdering af stadie og behandlingstilbud.

En konkretisering ift ekstern audit kan være at få en anden MDT konference til at medvirke i en gennemgang af et antal patienter udtrukket som tilfældig stikprøve fra det seneste års patienter. Det kunne f.eks. ske på samme IT-platform som anvendes for en national MDT konference.

Patientværdier og –præferencer

Patientværdier og –præferencer vurderes ikke at have væsentlig betydning for anbefalingerne i denne retningslinje, da retningslinjen primært omhandler visitation, diagnostik og stadieinddeling. Anbefalingerne vedrører således overvejende diagnostiske undersøgelser, vurdering af operabilitet og tilrettelæggelse af det videre patientforløb og indebærer ikke i sig selv valg mellem forskellige behandlingsmuligheder.

Patientens værdier og præferencer dog helt essentielle i den efterfølgende beslutning om behandling, særligt når der skal træffes valg mellem forskellige behandlingsmuligheder, hvilket er fremhævet i denne seneste revision af MDT anbefalingerne.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 42-48 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Hamilton W PTJRASD. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. Thorax. 2005 Dec;60(12):1059-65.
2. Nielsen Tn HRPVP. Symptom presentation in cancer patients in general practice. Ugeskr Laeger 2010;172(41):2827-2831.
3. Bislev LS, Bruun BJ, Gregersen S, Knudsen ST. Prevalence of cancer in Danish patients referred to a fast-track diagnostic pathway is substantial. Dan Med J. 2015;62(9).
4. Ingeman Ml CMBBFKSTVP. The Danish cancer pathway for patients with serious non-specific symptoms and signs of cancer-a cross-sectional study of patient characteristics and cancer probability. BMC Cancer 2015;15:421.
5. Guldbrandt Lm F-GMRTRJHVP. The role of general practice in routes to diagnosis of lung cancer in Denmark : a population-based study of general practice involvement, diagnostic activity and diagnostic intervals . BMC Health Serv Res. 2015 Jan 22; 15:21.
6. Quekel Lgba KAGHGRvEJMA. Miss rate of lung cancer on chest radiograph in clinical practice. Chest 1999; 115:720-24.
7. Stapley S SDHW. Negative chest X-rays in primary care patients with lung cancer. Br J Gen Pract. 2006 Aug;56(529):570-3.
8. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. Br J Gen Pract. 2006;56(532):863–8.
9. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. Lancet Oncol. 2014;15(12):1342–50.
10. Guldbrandt LM, Møller H, Jakobsen E, Vedsted P. General practice consultations, diagnostic investigations, and prescriptions in the year preceding af lung cancer diagnosis. Cancer Medicine, 2016. Doi:10.1002/cam4.965.
11. Hamilton WH. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. Br J Cancer 2009;101(suppl 2):S80-6.
12. Jackson Cv SPJQDL. Role of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a normal chest roentgenogram. Chest 1985; 87(2):142-4.
13. Poe Rh IRHMMGOCRDRCWGW, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a nonlocalizing chest roentgenogram. Chest 1988; 93(1):70-5.
14. Guldbrandt Lm F-GMFBHRTRVP. Reduced specialist time with direct computed tomography for suspected lung cancer in primary care. Dan Med J 2013 Dec; 60(12):A4738.
15. Kaneko M EKOHKRNTSK, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996; 201(3):798-802.
16. Henschke Ci MDIYDFNDPMGMOS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999, 354, 99-105.
17. Harders Sw MHHRTRHHRF. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. Acta Radiol. 2011;52(4):401-9.
18. Furuya K MSSHMJIYYHKY, et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. Acta Radiol 1999, 40, 496-504.
19. Takashima S MYHMYTHTKMSS. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. AJR 2003, 180, 817-826.
20. Kauczor Hu BLGMNKESoRERS, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. Eur Respir J. 2015 Jul;46(1):28-39.
21. Landwehr, Schulte, Lackner. MR imaging of the chest: Mediastinum and chest wall. European Radiology 1999; 9(9):1737-44.
22. Madsen Ph HPCCJBH-CPF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016 Oct;43(11):2084-97.
23. Veronesi G TLLMPRCBRSL, et al. Positron emission tomography in the diagnostic work-up of screening-detected lung nodules. The European respiratory journal. 2015 Feb;45(2):501-10.

24. Divisi D DTSDLGBEDVACR. 18-fluorine FDG-PET with CT versus CT alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2010;58(7):422-426.
25. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. 2005;128(4):2490–6.
26. Patel Vk NSKNDPTWDWJALR, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. Chest. 2013 Mar;143(3):840-6.
27. Patel Vk NSKNDPTWD, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. Chest. 2013 Mar;143(3):825-39.
28. Venkitaraman B KSKAKGCKR. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2014 May;41(5):856-64.
29. Lardionis D WWHTKEMKSSB, 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.
30. Cerfolio Rj OBBASRVMJMBAA. 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.
31. Shim Ss LKSKBT, 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.
32. Harders Sw MHHHK, et al. Characterization of pulmonary lesions in patients with suspected lung cancer: CT versus [18F] FDG-PET/CT. Cancer Imaging. 2012 Oct 16;12:437-46.
33. De Leyn P DCKJLD, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery. 2014 May;45(5):787-98.
34. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv1–iv21.
35. Schmidt-Hansen M BDRHEZJ, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2014 Nov 13(11):CD009519.
36. Schmidt-Hansen M BDRZJ. FDG-PET/CT imaging for mediastinal staging in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2015 Apr 14;313(14):1465-6.
37. Harders Sw MHHHK, et al. Mediastinal staging in Non-Small-Cell Lung Carcinoma: computed tomography versus F-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography. Cancer imaging. 2014 Jun 03;14:23.
38. Fischer Bm MJHHVPLSSLA, et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. Thorax. 2011 Apr;66(4):294-300.
39. Wang J WKWLKFM. Negative predictive value of positron emission tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Lung Cancer 2012;13:81–9.
40. Hishida T YJNMNYNK. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. Thorax 2008;63:526–31.
41. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, et al. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. Lung Cancer. 2017;109:36–41.
42. Silvestri Ga GAVJMAMML, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 May;143(5 Suppl):e211S-50S.
43. Kruger S MFMBAKMSKHFD, et al. Brain metastasis in lung cancer. Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. Nuklearmedizin Nuclear medicine. 2011;50(3):101-6.

44. Hjorthaug K HJAKMMTAHAZHD, et al. Accuracy of 18F-FDG PET-CT in triaging lung cancer patients with suspected brain metastases for MRI. Nuclear medicine communications. 2015 Nov;36(11):1084-90.
45. Tasdemir B DZIAUK, et al. Evaluation of clinical contributions provided by addition of the brain, calvarium, and scalp to the limited whole body imaging area in FDG-PET/CT tumor imaging. BioMed research international. 2014;2014:129683.
46. Reck M PSRNDRDKKMPSEGWG. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.
47. Fischer B LUMJLSLABA, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med. 2009 Jul 2;361(1):32-9.
48. Langer Nh CTNLSWKAFBM. PET/CT in therapy evaluation of patients with lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2014 May;14(5):595-620.
49. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192–iv237.
50. Young H BRCUHK, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. Eur J Cancer 1999 Dec;35(13):1773-82.
51. Shankar Lk HJMBSGMMKJLAA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. J Nucl Med. 2006 Jun;47(6):1059-66.
52. Wahl Rl JHKYLMA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
53. Schneider BJ, Ismaila N, Altorki N. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline Summary. JCO Oncol Pract. 2020;16(2):83–6.
54. Van Loon J GJWRBL, et al. Follow-up with 18FDG-PET-CT after radical radiotherapy with or without chemotherapy allows the detection of potentially curable progressive disease in NSCLC patients. Eur J Cancer 2009 Mar;45(4):588-95.
55. Van Loon J GJPWRBLDAMBG, et al. 18FDG-PET-CT in the follow-up of non-small cell lung cancer patients after radical radiotherapy with or without chemotherapy. Eur J Cancer. 2010 Jan;46(1):110-19.
56. Essler M WJMBSK, et al. Positron-emission tomography CT to identify local recurrence in stage I lung cancer patients 1 year after stereotactic body radiation therapy. Strahlentherapie und Onkologie. 2013 Jun;189(6):495-501.
57. Takeda A KEFHYN, et al. Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2013 Mar;79(3):248-53.
58. NCCN. NSCLC guidelines 2020 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
59. Jimenez-Bonilla JF, Quirce R, Martinez-Rodriguez I, Banzo I, Rubio-Vassallo AS, Del Castillo-Matos R, et al. Diagnosis of recurrence and assessment of post-recurrence survival in patients with extracranial non-small cell lung cancer evaluated by 18F-FDG PET/CT. Lung Cancer. 2013;81(1):71–6.
60. You JJ, Cline KJ, Gu CS, Pritchard KI, Dayes IS, Gulenchyn KY, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography-computed tomography to diagnose recurrent cancer. Br J Cancer. 2015;112(11):1737–43.
61. Aukema TS, Valdes Olmos RA, Klomp HM, Teertstra HJ, Belderbos JS, Vogel WV, et al. Evaluation of (18)F-FDG PET-CT for differentiation of pulmonary pathology in an approach of outpatient fast track assessment. J of Thoracic Oncology. 2009;4(10):1226–30.
62. Carter BW, Lichtenberger JP, 3rd, Benveniste MK, de Groot PM, Wu CC, Erasmus JJ, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. Radiographics. 2018;38(2):374–91.
63. Paesmans M BTDMGC, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: 2010 May;5(5):612-19.

64. Potepan P, Meroni E, Spinelli P, Laffranchi A, Danesini GM, Milella M, et al. Non-invasive lymphatic staging of lung neoplasms: Comparative stydy with computerized tomography and endoscopic ultrasonography. Radiol-Med. Torino 1999; 97 (1-2):42-47
65. Ingram CE, Belli AM, Lewars MD, Reznek RH, Husband JE. Normal Lymph Node Size in the Mediastinum: Retrospective Study in Two Patient Groups. Clinical Radiology 1989; 40:35-9.
66. Glazer Gm GBHQLEFIRBFLOMB. Normal mediastinal lymph nodes: Number and size according to American Thoracic Society Mapping. AJR 1985, 144, 261-5.
67. Kiyono K SSSFIYWTIIOMKT, et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: A postmortem study. AJR 1988, 150, 771-6.
68. Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, Thygesen J, Torp Madsen HH, Rasmussen F. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. Acta Radiol. 2016;57(6):669–76.
69. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Endoscopy. 2015;47(6):c1.
70. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth edition Baltimore: William & Wilkins 1994; 1167.
71. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. Radiographics. 2014;34(6):1680–91.
72. SH F, S Y. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. Diagn Interv Radiol. 2019;25(4):270–9.
73. Wang Q, Shi G, Qi X, Fan X, Wang L. Quantitative analysis of the dual-energy CT virtual spectral curve for focal liver lesions characterization. Eur J Radiol. 2014;83(10):1759–64.
74. Korobkin M FIRKRTDNR. The incidental adrenal mass. Radiol Clin North Am 1996, 34, 1037-54.
75. Caoili Em KMFIRCRHDNR. Delayed enhanced CT of enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. AJR 2000, 175, 1411-5.
76. Caoili Em KMFIRCRHPJFDNRRKI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002, 222, 629-3.
77. Dunnick Nr KM. Review: Imaging of adrenal incidentalomas: Current status. AJR 2002, 179, 559-68.
78. Fujiyoshi F NFYTS. 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.
79. Yun M KWANLLJSAA. 18F-FDG-PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. J Nucl Med 2001, 42, 1795-9.
80. Harisinghani Mg MMMHPFGDAJKVJMPR. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. Clin Radiol 2002, 57, 898-901.
81. De Cos Escuin Js MDMGMAQJZVCDCMC. [Silent brain metastasis in the initial staging of lung cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging]. Arch Bronconeumol. 2007; 43(7): 386-91.
82. Ozgul Ma UMAKFABCHYV. [Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging to diagnose brain metastasis in non-small cell lung cancer] Tuberk Toraks. 2006; 54(3): 229-34.
83. Suzuki K YMHYAMSKSCIGSK. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. Lung Cancer. 2004; 46(3): 357-60.
84. Vernon J ANSL, et al. Comprehensive Clinical Staging for Resectable Lung Cancer: Clinicopathological Correlations and the Role of Brain MRI. J Thorac Oncol. 2016 Nov;11(11):1970-1975.
85. Yohena T YIKMUT, et al. Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis? Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 10(6): 347-9.

86. Mamon HJ, Yeap BY, Janne PA, Reblando J, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. J Clin Oncol. 2005;23(7):1530-7.
87. Hansen Ncg LCBJSSJE. Early relapse of non-small cell lung cancer (NSCLC) found after CNS-symptoms. Eur Respir J 2016; 48: Suppl. 60, 4854.
88. National Comprehensive Cancer N. Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer.
89. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, et al. Head-to-Head Comparison of (64)Cu-DOTATATE and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2017;58(3):451–7.
90. Gitte D, Henning GH, Sundlöv Anna, Johan B, Anders S, Petersen Rene Horsleben. Nordic 2023 guidelines for the diagnosis and treatment of lung neuroendocrine neoplasms. Acta Oncologica. 2023;62(5):431–7.
91. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigrafphy, 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET. J Nucl Med. 2010;51(5):704–12.
92. Sone SLFYZG, 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.
93. Diederich S WDSMTMLHRNHW. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 2002, 222, 773-81.
94. Swensen Sj JJRHTEMDESJASAMAGLCMA. Lung cancer screening with CT: Mayo clinic experience. Radiology 2003, 226, 756-61.
95. Pastorino U BMLCDFEAPPMPGBPFF. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2 years results. Lancet 2003, 362, 593-7.
96. Swensen Sj JJRHTE, et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. Radiology 2005;235:259-265.
97. Henschke Ci YDFLDM, et al. The international Early Lung Cancer action program investigators: Survival of patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT screening. N Engl J Med 2006:355:1763-71.
98. Van Klaveren Rj HJDFPJH, et al. Lung cancer screening by low-dose spiral computed tomography. Eur Respir J 2001; 18; 857-866.
99. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA. 2007;297(9):953–61.
100. McMahon Pm CDC. Editorial: Computed tomography screening for lung cancer. Results of randomized trials are needed before recommending its adoption. BMJ 2007; 334;271.
101. Gohagan J MPFR, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lungcancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph. Chest 2004; 126; 114-121.
102. Saghir Z DAAHBKS, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. Thorax 2012;67(4):296-301.
103. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. Radiology. 2011.
104. National Lung Screening Trial Research Team ADRAAMBCDBWCCJDFRM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
105. Field Jk vKRPJHPUPEBNIMOMdKHJ. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. J Surg Oncol. 2013;108(5):280-6.
106. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med. 2009.
107. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. Am J Respir Crit Care Med. 2016.
108. Becker N, Motsch E, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany : study design and results of the first screening round. 2012.

109. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK lung cancer screening trial: A pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. Health Technol Assess (Rockv). 2016.
110. Pegna AL, Picozzi G, Falaschi F, L. C. Four-Year Results of Low-Dose CT Screening and Nodule Management in the ITALUNG Trial. 2013.
111. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009.
112. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ. 2012.
113. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med [Internet]. 2020.
114. Ebell MH, Bentivegna M, C. H. Cancer-Specific Mortality, All-Cause Mortality, and Overdiagnosis in Lung Cancer Screening Trials: A Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2020.
115. Sadate A, Occean B V., Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. Eur J Cancer. 2020.
116. Jaklitsch Mt JFLAJHM, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose CT scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:33-8.
117. Mulshine JL, TA. DA. Issues with implementing a high-quality lung cancer screening program. CA Cancer J Clin. 2014.
118. Zhou QH, Fan YG, Bu H, Wang Y, Wu N, Huang YC, et al. China national lung cancer screening guideline with low-dose computed tomography (2015 version). Thorac Cancer. 2015.
119. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristiscs of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer. Summary of Published Evidence. CHEST 2003; 123:115S-128S.
120. Canto A FGRVMJBR. Lung cancer and pleural effusion. Clinical significance and study of pleural metastatic locations. Chest 1985 May; 87(5):649-52.
121. Clementsen PS. Pleuracentese. Ugeskrift for Læger. 2001;163:2639–40.
122. 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.
123. Light Rw EYSBWC. Cells in pleural fluid: Their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973; 132:84.
124. Klein Js ZMA. Transthoracic needle biopsy. Radiol Clin North Am 2000;38:235-66.
125. 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 histiologic correlation. Arch Pathol Lab Med 1992;116:463-70.
126. Wescott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. Radiology 1988;169:593-601.
127. Wescott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: result in 422 patients. Radiology 1980;137:31-5.
128. Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(1):e0191590.
129. Ho ATN, Gorthi R, Lee R, Chawla M, Patolia S. Solitary Lung Nodule: CT-Guided Transthoracic Biopsy vs Transbronchial Biopsy With Endobronchial Ultrasound and Flexible Bronchoscope, a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Lung. 2023;201(1):85–93.
130. Ellison G ZGMADSSGMR. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. J Clin Pathol. 2013;66(2):79-89.
131. 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.
132. Richardsson Cm PKSMARMJT. Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies. The British Journal of Radiology 75 (2003), 731-35.

133. Struve-Christensen E. Perkutan transtorakal lungebiopsi. 1976; Copenhagen: FADLs Forlag.
134. Francis D. Transtorakal aspirationsbiopsi. 1979; Copenhagen: FADLs Forlag.
135. Bolliger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy. Prog Respir Res. Basel. Karger, 2000, vol 30, 236-42.
136. Balasubramanian P, Abia-Trujillo D, Barrios-Ruiz A, Garza-Salas A, Koratala A, Chandra NC, et al. Diagnostic yield and safety of diagnostic techniques for pulmonary lesions: systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Eur Respir Rev. 2024;33(173).
137. Katsis JM, Rickman OB, Maldonado F, Lentz RJ. Bronchoscopic biopsy of peripheral pulmonary lesions in 2020: A review of existing technologies. Journal of Thoracic Disease. 2020;12(6):3253–62.
138. Tanner NT, Yarmus L, Chen A, Wang Memoli J, Mehta HJ, Pastis NJ, et al. Standard Bronchoscopy With Fluoroscopy vs Thin Bronchoscopy and Radial Endobronchial Ultrasound for Biopsy of Pulmonary Lesions: A Multicenter, Prospective, Randomized Trial. Chest. 2018;154(5):1035–43.
139. Oki M, Saka H, Himeji D, Imabayashi T, Nishii Y, Ando M. Value of adding ultrathin bronchoscopy to thin bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: A multicentre prospective study. Respirology. 2023;28(2):152–8.
140. Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. Thorax. 1992;47(7):565–7.
141. Cicenia J, Bhadra K, Sethi S, Nader DA, Whitten P, Hogarth DK. Augmented Fluoroscopy: A New and Novel Navigation Platform for Peripheral Bronchoscopy. J Bronchology Interv Pulmonol. 2021;28(2):116–23.
142. Pertzov B, Gershman E, Izhakian S, Heching M, Amor SM, Rosengarten D, et al. The LungVision navigational platform for peripheral lung nodule biopsy and the added value of cryobiopsy. Thorac Cancer. 2021;12(13):2007–12.
143. Beyaz F, Verhoeven RLJ, Hoogerwerf N, Mourisse JMJ, van der Heijden E. Cone Beam Computed Tomography-Guided Navigation Bronchoscopy with Augmented Fluoroscopy for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Nodules: A Step-by-Step Guide. Respiration. 2025;104(3):216–28.
144. Juul AD, Pulga A, Arshad A. Radial Endobronchial Ultrasound and Electromagnetic Navigation Bronchoscopy with Fluoroscopy for the Diagnosis of Peripheral Lung Lesions. JoVE. 2023(200):e65623.
145. Lu M, Nath S, Semaan RW. A Review of Robotic-Assisted Bronchoscopy Platforms in the Sampling of Peripheral Pulmonary Lesions. J Clin Med. 2021;10(23).
146. Kim YW, Kim HJ, Kwon BS, Lee YJ, Song MJ, Yoon SH, et al. Diagnostic Yield and Synergistic Impact of Needle Aspiration and Forceps Biopsy With Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: A Randomized Controlled Trial. Chest. 2025;168(1):236–47.
147. Davidsen JR, Laursen CB, Skaarup SH, Kronborg-White SB, Juul AD. Transbronchial Lung Cryobiopsy for Diagnosing Interstitial Lung Diseases and Peripheral Pulmonary Lesions - A Stepwise Approach. J Vis Exp. 2023(197).
148. Ankudavicius V, Miliauskas S, Poskiene L, Vajauskas D, Zemaitis M. Diagnostic Yield of Transbronchial Cryobiopsy Guided by Radial Endobronchial Ultrasound and Fluoroscopy in the Radiologically Suspected Lung Cancer: A Single Institution Prospective Study. Cancers (Basel). 2022;14(6).
149. Bhadra K, Setser RM, Condra W, Bader BA, David S. A Cone Beam CT Bronchoscopy Study of the Ultrathin Cryoprobe for Biopsy of Peripheral Lung Lesions. J Bronchology Interv Pulmonol. 2024;31(2):117–25.
150. Emre J. Diagnostic Yield of Bronchoscopy with C-Arm Scopy in Cases without Endobronchial Lesion. Journal of Clinical and Analytical Medicine. 2016;7.
151. Verhoeven RLJ, Fütterer JJ, Hoefsloot W, van der Heijden E. Cone-Beam CT Image Guidance With and Without Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Peripheral Pulmonary Lesions. J Bronchology Interv Pulmonol. 2021;28(1):60–9.
152. Seong H, Kim SH, Mok J, Kim MH, Lee MK, Kim K, et al. Cryobiopsy-Based Tri-Modality Sampling Using an Ultrathin Bronchoscope for the Diagnosis of Peripheral Lung Lesions: A Prospective Observational Study. Respiration. 2025;104(10):708–19.

153. 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.
154. Ost DE, Ernst A, Lei X, Kovitz KL, Benzaquen S, Diaz-Mendoza J, et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQuIRE Registry. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193(1):68–77.
155. Juul AD, Falster C, Rasmussen TR, Hilberg O, Jacobsen N, Arshad A, et al. Does the addition of radial endobronchial ultrasound improve the diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy? A systematic review. Zenodo [PREPRINT version 10]. feb, 2022.
156. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(1):36–41.
157. Thiboutot J, Pastis NJ, Akulian J, Silvestri GA, Chen A, Wahidi MM, et al. A Multicenter, Single-arm, Prospective Trial Assessing the Diagnostic Yield of Electromagnetic Bronchoscopic and Transthoracic Navigation for Peripheral Pulmonary Nodules. Am J Respir Crit Care Med. 2023.
158. Dandanell Juul A, Arshad A, Christophersen AV, Kristiansen P, Pulga A, Bibi R, et al. The addition of radial endobronchial ultrasound to electromagnetic navigation bronchoscopy: the NEBULA study—a randomized controlled trial. ERJ Open Research. 2026:01494–2025.
159. Vachani A, Maldonado F, Laxmanan B, Kalsekar I, Murgu S. The Impact of Alternative Approaches to Diagnostic Yield Calculation in Studies of Bronchoscopy. Chest. 2022;161(5):1426–8.
160. Gonzalez AV, Silvestri GA, Korevaar DA, Gesthalter YB, Almeida ND, Chen A, et al. Assessment of Advanced Diagnostic Bronchoscopy Outcomes for Peripheral Lung Lesions: A Delphi Consensus Definition of Diagnostic Yield and Recommendations for Patient-centered Study Designs. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Research Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(6):634–46.
161. DiBardino DM, Kim RY, Cao Y, Andronov M, Lanfranco AR, Haas AR, et al. Diagnostic Yield of Cone-beam-Derived Augmented Fluoroscopy and Ultrathin Bronchoscopy Versus Conventional Navigational Bronchoscopy Techniques. J Bronchology Interv Pulmonol. 2022.
162. Agrawal A, Hogarth DK, Murgu S. Robotic bronchoscopy for pulmonary lesions: A review of existing technologies and clinical data. Journal of Thoracic Disease. 2020;12(6):3279–86.
163. Milman N MEPFPGGPBNS-CE, et al. Fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia. Indications, results and complications in 1.323 examinations. Acta Endoscopia 1993; 23:151-162.
164. Fuso L VFMDBFRGPGIRSA. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. Lung Cancer. 2013 Jul; 81(1):60-4.
165. Chen Ch CWCWBRCCY, et al. Improved diagnostic yield of bronchoscopy in peripheral pulmonary lesions: combination of radial probe endobronchial ultrasound and rapid on-site evaluation. J Thorac Dis. 2015 Dec;7(Suppl 4):S418-25.
166. Durakovic A AHCAHI. Retrospective analysis of radial EBUS outcome for the diagnosis of peripheral pulmonary lesion: sensitivity and complications. Eur Clin Respir J. 2015 Dec 17; 2:28947.
167. Gex G, et a. Diagnostic Yield and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Lung Nodules: A Systematic Review and Metaanalysis. Respiration 2014; 87:165-176.
168. Zhang W, Chen S, Dong X, Lei P. Meta-analysis of the diagnoctic yield and safety og electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules. J Thorac Dis. 2015;7(5):799–809.
169. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111:1710-17.
170. Rusch Vw AHWH, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J of Thoracic Oncology 2009;4(5):568-577.
171. Sogaard R FBMMJRTRLU. The optimality of different strategies for supplemental staging of NSCLC: a health economic decision analysis. Value in health 2013;16(1):57-65.
172. Annema Jt vMJPRRCDCDEDOM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2010;304(20):2245–52.
173. Dansk Lunge Cancer R. Årsrapport. 2015.

174. Wiersema Mj V-SEWLM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. Radiology 2001, 219, 252-7.
175. Okamoto H WKNAKHAHYTKM. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. Chest 2002, 121,1498-1506.
176. Pedersen Bh VPFK, 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.
177. 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.
178. Christiansen IS, Ahmad K, Bodtger U, al. e. EUS-B for suspected left adrenal metastases in lung cancer. Journal of Thoracic Diseases. 2020.
179. Fally M, Nessar R, Behrendt N, al. e. Endoscopic ultrasound guided liver biopsy in the hands of a Chest Physician. Respiration. 2016.
180. Christiansen I, Boedtger U, Naur T, al. e. EUS-B-FNA for diagnosing liver and celiac metastases in lung cancer patients. Respiration. 2019.
181. Christiansen I, Kuijvenhoven J, Boedtger U, al. e. Endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine needle aspiration for the diagnosis of paraesophageal located lung lesions. 2019.
182. Bibi R, Bodtger U, Nessar R, al. e. Endoscopic ultrasound-guided pleural biopsy in the hands of the pulmonologist. Respirol Case Rep. 2020.
183. Nessar R, Toennesen L, Bodtger U, al. e. Endoscopic ultrasound-guided ascites aspiration in the hands of the chest physician using the EBUS endoscope in the oesophagus. Respir Med Case Rep. 2020.
184. Christiansen I, Clementsen P, Petersen J, al. e. Aspiration of pericardial effusion performed with EUS-B-FNA in suspected lung cancer. Respiration,.
185. Crombag L, Szlubowski A, Stigt J, al. e. EUS-B-FNA vs conventional EUS-FNA for left adrenal gland analysis in lung cancer patients. Lung cancer. 2017.
186. Herth Fj KMKN, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. Chest 2010; 138: 790–94.
187. Zhang R YKSLZLZL. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2013 May;49(8):1860-7.
188. Micames Cg MDCPDAJPSGFG. 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.
189. Yasufuku K NTMKSYSKHK, 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.
190. Wallace Mb PJMRMWTAMBLCJE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. JAMA. 2008 Feb 6;299(5):540-6.
191. Konge L CPFRC, et al. Simulator training for endobronchial ultrasound: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):1140-9.
192. Seok Lee H, Kook Lee G, Lee HS, Soo Kim M, Mog Lee J, et al. Real-time EBUS-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of NSCLC: How many aspirations per target lymph node station? Chest. 2008 Aug; 134(2):368-374.
193. Park Bj FRDR, et al. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Sept. 2003; :726-31.
194. Detterbeck Fc DMMKLJSGA. Invasive Staging. CHEST 2003; 123: suppl 167S-175S.
195. Loddenkemper R. Thoracoscopy - state of the art. Eur Respir J. 1998;11(1):213–21.
196. Canto A BECMZAGPJPJTVPF. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. Thorax 1977 Oct; 32(5):550-4.
197. Hansen M FPCP. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients. A retrospective study. Respir Med 1998; 92:228-32.
198. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. Ann Thorac Surg 1993; 56:776-8.

199. Ramsdell JW. Multiorgan scans for staging lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73:653.
200. Muers MF. Preoperative screening for metastases in lung cancer. Thorax 1994; 49:1-2.
201. 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.
202. Nice. Guideline for The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. 2011.
203. De Marinis F EWHPGSBMNKSJBSKTJ. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. J Thorac Oncol. 2009 Oct;4(10):1280-8.
204. 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.
205. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(5):651–65.
206. Dacic S, Cao X, Bota-Rabassedas N, Sanchez-Espiridion B, Berezowska S, Han Y, et al. Genomic Staging of Multifocal Lung Squamous Cell Carcinomas Is Independent of the Comprehensive Morphologic Assessment. J Thorac Oncol. 2024;19(2):273–84.
207. Chou TY, Dacic S, Wistuba I, Beasley MB, Berezowska S, Chang YC, et al. Differentiating Separate Primary Lung Adenocarcinomas From Intrapulmonary Metastases With Emphasis on Pathological and Molecular Considerations: Recommendations From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2025;20(3):311–30.
208. Janssen J, Allgauer M, Ylstra B, Draijer S, Kim Y, Budczies J, et al. Bridging the gap between tumor evolution and clonality diagnostics in multiple lung carcinomas. Semin Cancer Biol. 2026;122:1–15.
209. Tavernari D, Battistello E, Dheilly E, Petruzzella AS, Mina M, Sordet-Dessimoz J, et al. Nongenetic Evolution Drives Lung Adenocarcinoma Spatial Heterogeneity and Progression. Cancer Discov. 2021;11(6):1490–507.
210. Karasaki T, Moore DA, Veeriah S, Naceur-Lombardelli C, Toncheva A, Magno N, et al. Evolutionary characterization of lung adenocarcinoma morphology in TRACERx. Nat Med. 2023;29(4):833–45.
211. Wu C, Zhao C, Yang Y, He Y, Hou L, Li X, et al. High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. J Thorac Oncol. 2015;10(5):778–83.
212. Chang JC, Alex D, Bott M, Tan KS, Seshan V, Golden A, et al. Comprehensive Next-Generation Sequencing Unambiguously Distinguishes Separate Primary Lung Carcinomas From Intrapulmonary Metastases: Comparison with Standard Histopathologic Approach. Clin Cancer Res. 2019;25(23):7113–25.
213. Yang CY, Yeh YC, Wang LC, Lin YY, Lin SY, Wang SY, et al. Genomic Profiling With Large-Scale Next-Generation Sequencing Panels Distinguishes Separate Primary Lung Adenocarcinomas From Intrapulmonary Metastases. Mod Pathol. 2023;36(3):100047.
214. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, Franklin WA, Nicholson AG, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging Rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. J Thorac Oncol. 2016;11(5):666–80.
215. Park E, Ahn S, Kim H, Park SY, Lim J, Kwon HJ, et al. Targeted Sequencing Analysis of Pulmonary Adenocarcinoma with Multiple Synchronous Ground-Glass/Lepidic Nodules. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1776–83.
216. Chiang CL, Tsai PC, Yeh YC, Wu YH, Hsu HS, Chen YM. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(1).

217. Christensen J, Prosper AE, Wu CC, Chung J, Lee E, Elicker B, et al. ACR Lung-RADS v2022: Assessment Categories and Management Recommendations. Chest. 2024;165(3):738–53.
218. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e93S–e120S.
219. Suzuki K. Whack-a-mole strategy for multifocal ground glass opacities of the lung Journal of Thoracic Disease2017 [Available from: https://jtd.amegroups.org/article/view/12902/10809.
220. Shimada Y, Maehara S, Kudo Y, Masuno R, Yamada T, Hagiwara M, et al. Profiles of Lung Adenocarcinoma With Multiple Ground-Glass Opacities and the Fate of Residual Lesions. Ann Thorac Surg. 2020;109(6):1722–30.
221. Shimada Y, Saji H, Otani K, Maehara S, Maeda J, Yoshida K, et al. Survival of a surgical series of lung cancer patients with synchronous multiple ground-glass opacities, and the management of their residual lesions. Lung Cancer. 2015;88(2):174–80.
222. He J, Li Y, An J, Hu L, Zhang J. Surgical treatment in non-small cell lung cancer with pulmonary oligometastasis. World J Surg Oncol. 2017;15(1):36.
223. Sonoda D, Matsuura Y, Kondo Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, et al. Comparison of local therapy in patients with lung oligo-recurrence of non-small-cell lung cancer. J Surg Oncol. 2021;123(8):1828–35.
224. Haratake N, Toyokawa G, Takada K, Kozuma Y, Matsubara T, Takamori S, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and EGFR Mutations in Multifocal Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2018;105(2):448–54.
225. Leventakos K, Peikert T, Midthun DE, Molina JR, Blackmon S, Nichols FC, et al. Management of Multifocal Lung Cancer: Results of a Survey. J Thorac Oncol. 2017;12(9):1398–402.
226. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89:225-33.
227. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015.
228. Eberhardt W, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim Y, Turrisi Ar, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015.
229. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(5):766–85.
230. Fong KM, Rosenthal A, Giroux DJ, Nishimura KK, Erasmus J, Lievens Y, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(5):786–802.
231. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(7):1007–27.
232. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):138–55.
233. Gould Mk DJLWR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 suppl):e93s-120s.
234. Badzio A KKK-MHJJ. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26(1):183–9.
235. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994:1167.
236. Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastases (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:48-53.

237. Goldstraw P MGCKDKMP. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease). J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:19-28.
238. Van Raemdonck De SAGRJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1992; 54:999-1013.
239. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. Semin Surg Oncol 1990; 6:248-54.
240. Watanabe Y SJOM. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. Ann Thorac Surg 1991; 51:253-61.
241. Davis Pc HPAPSB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast- enhanced MR imaging. Am J Neuroradiol 1991; 12:293.
242. Bonnette P PPGC, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. Chest 2001; 119:1469.
243. Noordijk Em VCJH-RH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29:711.
244. Patchell Ra TPAWJW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494.
245. Deviri E SAHA, et al. Carcinoma of lung with a solitary cerebral metastasis. Surgical management and review of the literature. Cancer 1983; 52:1507.
246. Sundaresan N GJHBEJ, Jr. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. J Neurosurg 1983; 58:666.
247. Patchell Ra TPARWF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. JAMA 1998; 280:1485.
248. Tanvetyanon T RLASMJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. J Clin Oncol. 2008 Mar 1; 26(7):1142-47.
249. Bolliger CT. Evaluation of operability before lung resection. Curr Opin Pulm Med. 2003;9:321–6.
250. Boushy Sf BDMNLB, et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 1971; 59: 383–391.
251. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. Eur Respir J 1998; 11: 198–212.
252. British Thoracic S. BTS Guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56: 89–108.
253. Ferguson Mk LLRL, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 894–900.
254. Bolliger CT, Jordan P, Solér M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. Am J Respir Crit Care Med.151:1472–80.
255. Brunelli A ARMSMSAM-HNJ, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation. Eur J Cardio-thoracic Surgery. 2006;29:567–70.
256. Brunelli A CABCTRG, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 2009; 34: 17-41.
257. Koegelenberg Cfn PDBCT. Functional evaluation for treatment. Eur Respir Mon, 2009, 44, 169–186.
258. Colice Gl SSGJPKRBCT. Physiologic Evaluation of the Patient with Lung Cancer being considered for Resectional Surgery. ACCP Guidelines. CHEST 2007; 132: 161S-177S.
259. Miegham WV, Demedts M. Cardiopulmonary function after lobectomy or pneumonectomy for pulmonary neoplasm. Respir Med 1989; 83:199-206.
260. Groth S OHDR. Practical use of lung function tests. Indications and choice of methods. 1990; Copenhagen: FADLs Forlag.
261. Smith Th KGTTWYSWPGRB. Exercise capacity as a predictor of postthoracotomy morbidity. Am Rev Respir Dis 1984; 129:730-4.
262. Nakagawa K NKMSKY. Oxygen transport during incremental exercise load as a predictor of operative risk in lung cancer patients. Chest 1992; 101:1369-75.
263. Olsson GN. Pulmonary physiologic assessment of operative risk. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. Fourth edition ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 279.

264. Smulders Sa SWJMJ-HMLG, et al. Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy. Chest 2004; 125:1735–1741.
265. Beckles Ma SSGCGL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest. 2003;123:105S–14S.
266. Olsen Gn BJWRWDS, et al. Stair climbing as an exercise test to predict postoperative complications of lung resection. Chest 1991; 99:587–590.
267. Brunelli A RMAMM, et al. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung re-section. Chest 2002; 121:1106–1110.
268. Win T JAGAMSLDCSCLCM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. Thorax 2006; 61:57-60.
269. Singh Sj MMDLHAERCBPA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. Eur Respir J. 1994; 7:2016-2020.
270. Fleisher La BJABKACH, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Circulation 2007;116: e418-e500.
271. Lee Th MERMCMTEJPCA, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. Circulation 1999;100:1043-1049.
272. Oken Mm CRHTDC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5(6): 649–55.
273. Laird Bj KSMDC, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. Clin Cancer Res. 2013 Oct 1; 19(19):5456-64.
274. Simmons Cp KFFMT, et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. Lung Cancer. 2015 Jun;88(3):304-9.
275. Powell Ha TLJBDRSRAKAHRB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. Thorax 2013;68:826-834.
276. Parsons A DABRAP. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010;340:b5569.
277. Kandi M, Hoffmann L, Sloth Moeller D, Schmidt HH, Knap MM, Khalil AA. Local failure after radical radiotherapy of non-small cell lung cancer in relation to the planning FDG-PET/CT. Acta Oncol. 2018;57(6):813–9.
278. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Reports of the Surgeon General. Atlanta (GA)2004.
279. Perlik F. Impact of smoking on metabolic changes and effectiveness of drugs used for lung cancer. Cent Eur J Public Health. 2020;28(1):53–8.
280. Zeng L, Yu X, Yu T, Xiao J, Huang Y. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6:CD011751.
281. Paull De UGMBMACHWLAGASA. Alcohol abuse predicts progression of disease and death in patients with lung cancer. Ann Thorac Surg. 2005 Sep;80(3):1033-9.
282. Christensen NL, Lokke A, Dalton SO, Christensen J, Rasmussen TR. Smoking, alcohol, and nutritional status in relation to one-year mortality in Danish stage I lung cancer patients. Lung Cancer. 2018;124:40–4.
283. Neuenschwander Au PJHKMTH. Impaired postoperative outcome in chronic alcohol abusers after curative resection for lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2002; 22:287–291.
284. Green A HJIMJE. The mortality after surgery in primary lung cancer: results from the Danish Lung Cancer Registry. Eur J of Cardio-Thoracic Surgery 2016; 49:589–594.
285. Caposole Mz MKKJNSNA, Bauer TL. Elimination of Socioeconomic and Racial Disparities Related to Lung Cancer: Closing the Gap at a High Volume Community Cancer Center. Surg Oncol. 2014 June ; 23(2): 46–52.
286. Dalton SO, Steding-Jessen M, Engholm G, Schuz J, Olsen JH. Social inequality and incidence of and survival from lung cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003. Eur J Cancer. 2008;44(14):1989–95.

287. Tannenbaum Sl KSTZWMFBMM.
Survival disparities in non-small cell lung cancer by race, ethnicity, and socioeconomic status. Cancer J. 2014 Jul--Aug;20(4):237--45.
288. Dalton SO, Steding--Jessen M, Jakobsen E, et al.
Socioeconomic position and survival after lung cancer: Influence of stage, treatment and comorbidity among Danish patients with lung cancer diagnosed in 2004--2010. Acta Oncol. 2015 May;54(5):797--804.
289. Forrest LF, Adams J, Wareham H, Rubin G, White M. Socioeconomic inequalities in lung cancer treatment: systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2013;10(2):e1001376.
290. Kaergaard Starr L, Osler M, Steding-Jessen M, Lidegaard Frederiksen B, Jakobsen E, Osterlind K, et al. Socioeconomic position and surgery for early-stage non-small-cell lung cancer: A population-based study in Denmark. Lung Cancer. 2013;79(3):262–9.
291. Berglund A, Holmberg L, Tishelman C, Wagenius G, Eaker S, Lambe M. Social inequalities in non-small cell lung cancer management and survival: a population-based study in central Sweden. Thorax. 2010;65(4):327–33.
292. Tendler S, Holmqvist M, Wagenius G, Lewensohn R, Lambe M, De Petris L. Educational level, management and outcomes in small-cell lung cancer (SCLC): A population-based cohort study. Lung Cancer. 2020;139:111–7.
293. Willen L, Berglund A, Bergstrom S, Bergqvist M, Ojdahl-Boden A, Wagenius G, et al. Educational level and management and outcomes in non-small cell lung cancer. A nationwide population-based study. Lung Cancer. 2019;131:40–6.
294. Coory M, Gkolia P, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer. Lung Cancer. 2008;60(1):14–21.
295. Prabhakar CN, Fong KM, Peake MD, Lam DC, Barnes DJ. The effectiveness of lung cancer MDT and the role of respiratory physicians. Respirology. 2015;20(6):884–8.
296. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ. Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer? Cancer. 2011;117(22):5112–20.
297. Stone E, Rankin N, Kerr S, Fong K, Currow DC, Phillips J, et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. Lung Cancer. 2018;124:199–204.
298. Liam CK, Liam YS, Poh ME, Wong CK. Accuracy of lung cancer staging in the multidisciplinary team setting. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(4):1654–66.
299. Lajer H HJHSRTR, et al. The development of a generic guideline for multidisciplinary team conferences in Denmark. Ugeskr Laeger. 2016 Sep 26;178(39).
300. Soukup T, Lamb BW, Sevdalis N, Green JS. Streamlining cancer multidisciplinary team meetings: challenges and solutions. Br J Hosp Med (Lond). 2020;81(3):1–6.
301. Al-Hammouri T, Almeida-Magana R, Soukup T, Lamb B. Implementation of streamlining measures in selecting and prioritising complex cases for the cancer multidisciplinary team meeting: a mini review of the recent developments. Front Health Serv. 2024;4:1340320.
302. Improvement NEaN. Streamlining Multi-Disciplinary Team Meetings - Guidance for Cancer Alliance2020. Available from: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/multi-disciplinary-team-streamlining-guidance.pdf.
303. O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):Cd001431.
304. Stacey D, Lewis KB, Smith M, Carley M, Volk R, Douglas EE, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev. 2024;1(1):Cd001431.

6. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc af forfatterne til de enkelte delafsnit, hvorfor der ikke foreligger ikke en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der er i DLCG's kliniske retningslinje for Visitation, Diagnostik og Stadiering af lungekræft foretaget en graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er herunder anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford).

Metode generelt

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

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

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

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

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

I 2018 blev den nyligt opdaterede retningslinje lagt ind i DMCG's retningslinjeskabelon uden opdatering af indhold. Den aktuelle opdatering repræsenterer således en opdatering for den udvikling, der er sket siden starten af 2018.

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

Efter modtagelse af revisionsforslag blev disse redigeret ind i den bestående tekst af undertegnede og referencelisten opdateret, hvorefter det samlede resultat blev sendt retur til forfatterkollegiet og til

høring i en bredere kreds af lungecancerudredende lungemedicinere i Danmark. Input fra denne høringsrunde blev herefter indarbejdet i teksten ved undertegnede, hvorefter det samlede dokument var gennem en opsamlings-høringsrunde.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er generelt blevet formuleret af forfatterne til de enkelte delafsnit, med en anbefalingsstyrke baseret på den underliggende evidens. Anbefalingerne er i nogle tilfælde på baggrund af høringssvar efterfølgende blevet modificeret.

Interessentinvolvering

Forfatterne til retningslinjen er alle på én eller anden måde involveret i udredning eller behandling af lungekræft. Mange er ikke formelt medlemmer af DLCG. Patientperspektivet har primært været inddraget i høringsfasen, hvor retningslinjen har været udsendt til bl.a. DLCG's bestyrelse, hvori sidder repræsentanter for patienterne, som retningslinjen vedrører.

Høring

Nærværende revision har ikke været i høring, da der helt overvejende blot er tale om beskæring af afsnitttet om praktisk håndtering af små lungeinfiltrater som følge af den nyoprettede DMCG/DLCG retningslinje, som behandler dette emne i fuldt omfang, mens præciseringen af behov for, at endoskopisk mediastinal udredning også skal omfatte de ipsilaterale hilære lymfeknuder, allerede har været diskuteret i plenum og dermed svarende til en høring i det relevante faglige miljø.

Godkendelse

Faglig godkendelse

De forudgående udgaver af retningslinjen har ved hver revision været sendt ud i høring blandt forfatterne og i det brede DLCG-miljø. Høringssvar har været af størrelsesorden fra små tekstlige rettelser til betydelig modifikation af anbefalinger. Som beskrevet ovenfor har undertegnede vurderet input fra høringsfasen og tilrettet / godkendt forslag ud fra en faglig vurdering af modtaget input. I de fleste tilfælde har det betydet, at der er tilrettet iht modtaget input og forslag til rettelse eller supplering.

Administrativ godkendelse

08.09.2026.

Behov for yderligere forskning

Der er aktuelt behov for yderligere forskning i forhold til den primære opsporing af patienter i tidligere stadier af sygdommen, herunder indplaceringen af nye undersøgelsesmetoder.

Forfattere og habilitet

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

Hovedforfattere til afsnittet Multifokal lungecancer i v.4.0:

- Torben Riis Rasmussen, Lungesygdomme, AUH
- Eric Santoni Rugiu, Patologiafdelingen, Rigshospitalet.

Forfatter til afsnittet Konventionel bronkoiskopi i v 4.0:

Amanda Dandanell Juul, Lungemedicinsk speciallæge på OUH.

Forfatterkollegiet for version 3.2 revision af retningslinjen:

- Torben Riis Rasmussen, overlæge, Lungemedicinsk afd., Aarhus Universitetshospital, afgående formand for DLCG og for Dansk Diagnostisk Lunge Cancer Gruppe
- Jesper Lykkegaard, Professor, Forskningsenheden for Almen Praksis (FEA), Syddansk Universitet
- Dorte Ejg Jarbøl, Professor, Forskningsenheden for Almen Praksis (FEA), Syddansk Universitet
- Stefan Harders, overlæge, Røntgen & Skanning, Aarhus Universitetshospital
- Henrik Torp Madsen, overlæge, Røntgen & Skanning, Aarhus Universitetshospital
- Michael Brun Andersen, Overlæge, Røntgen & Skanning, Herlev-Gentofte Hospital
- Azza Khalil, overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Elizaveta Tabaksblat, overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Seppo Langer, overlæge, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Joan Fledelius, overlæge, Nuklearmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Karin Hjorthaug, overlæge, Nuklearmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Malene Fischer, overlæge, Diagnostisk Center, Rigshospitalet
- Kasper Guldbrandtsen, ph.d.-stud., Diagnostisk Center, Rigshospitalet
- Arman Arshad, overlæge, Lungemedicinsk afd., Odense Universitetshospital
- Amanda D. Juul, ph.d.-stud., Lungemedicinsk afd., Odense Universitetshospital
- Thomas D. Christensen, overlæge, Lungekirurgisk afd., Aarhus Universitetshospital
- Klaus Richter Larsen, overlæge, Afdeling for Lunge- og Infektionssygdomme, Bispebjerg Hospital
- Pernille Kristiansen, afd.-læge, Afdeling for Lunge- og Infektionssygdomme, Bispebjerg Hospital
- Birgitte Folkersen, overlæge, Lungemedicinsk afd., Aarhus Universitetshospital

Ingen af forfatterne har interessekonflikter ift. denne retningslinje.

Plan for opdatering

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk og ensartet. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for

opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende standarder.

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

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Standarder og indikatorer

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DLCR i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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

Plan for audit og feedback

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

8. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 3.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater	Afsnittet er væsentligt reduceret pga nyoprettet DMCG/DLCG retningslinje: Praktisk håndtering af pulmonale noduli.
Planlægning af forløbet af TNM-klassifikation	Præcisering af behov for bioptisk udredning også af ipsilaterale hilære ved udredning stillende mod kurativ kirurgi eller stereotaktisk stråleterapi.

Nyt siden version 3.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Introduktion	Tal for incidens og diagnosealder opdateret til 2024-status
Screening for lungekræft	Afsnittet er opdateret med status i DK per efterår 2024
TNM	Opdateret til version 9 med gyldighed i DK fra 1/1 2025 Tilføjet nyt afsnit om stadiering af såvel solitær som multifokal lipidic adenocarcinom (= matglasforandringer)
SKS-koder	Indsat ny tabel med SKS-koder for TNM-kategorier iht TNM version 9
Høring og godkendelse	Sendt i høring i DLCG 30/11 – 8/12 2024.
Forfattere	Forfatterkollegiet for aktuelle revision/opdatering tilsvarende revideret.

Nyt siden version 2.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Henvisning fra Almen Praksis	Der er foretaget en vis reformulering vedr. kriterier for henvisning fra Almen Praksis til CT og til Pakkeforløb ved mistanke om lungekræft. Det øvrige indhold i afsnittet er uændret.
Introduktion	Tal for incidens og diagnosealder opdateret til 2022-status.
Problemstillinger i relation til billeddiagnostik for lungekræft	Der er indskrevet nogle præciseringer vedr T-kategorien. Tillige korrigeret til at en T1 tumor skal ligge i ydre 1/3 af lungefelt for mulighed for at undlade invasiv mediastinal udredning. Denne korrektion gentages flere steder i efterfølgende afsnit.

	For M-kategori tilskrevet klarifikation ift at lymfeknuder i en række lokalisationer skal kategoriseres som metastaser. I den forbindelse ny/ekstra tilhørende reference.
PET/CT som primær undersøgelse til diagnostik af lungecancer	Der er indføjet en præcisering vedr., hvornår supplerende DOTATOC-PET/CT er relevant.
PET/CT ved Neuroendokrin tumor (NET)	En af referencerne er opdateret til ny publikation fra 2023. Tilføjet at patienter med NET supplerende skal vurderes på NET-MDT udover konventionel lungecancer-MDT. Præciseret hvornår Ki-67 index ”er i den lave ende”.
Screening for lungekræft	Afsnittet er opdateret med status i DK per efterår 2023.
Billedvejledt transthorakal lungebiopsi	Afsnittet er i vid udstrækning omskrevet tillige med nye/ekstra referencer.
Patienter med N2 lidelse	Afsnittet er opdateret til de nugældende standarder og retningslinjer.
Multidisciplinær Team (MDT) Konference	Afsnittet er udvidet. Herudover et nyt afsnit med titel ”Kvalitetsudvikling af MDT konferencen”.
Referencer	Enkelte referencer er opdateret og tilkommet enkelte nye. De er foreløbigt blot indskrevet i teksten.
Høring og godkendelse	Sendt i høring i DLCG 17/11 – 3/12 2023.
Forfattere	Forfatterkollegiet for aktuelle revision/opdatering tilsvarende revideret.

Nyt siden version 2.1

Revisionsdatoen er ændret fra juni 2023 til december 2023. Den administrative godkendelsesdato er således også opdateret.

Nyt siden version 2.0

Revisionsdatoen er ændret fra juni 2022 til juni 2023. Den administrative godkendelsesdato er således også opdateret.

Bilag 2 – evidens og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

(Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/).

Tabel 1 *Sammenhæng mellem publikationstype, evidensniveau og anbefalingens styrke**

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

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

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

9. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.