Lungecancer – Patologi

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
14. september 2025 (Dalupa)
Administrativ godkendelse
20. oktober 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 14. september 2030

INDEKSERING
Dansk Lunge Cancer Gruppe, DLCG, DMCG, Dalupa, lungecancer, lungekræft, patologi, prædiktive markører.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog.

Nyt siden version 2.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Patientgruppe	Incidens tilrettet. Sproglige formuleringer.
Målgruppe	Sproglige formuleringer.
Anbefalinger	Generelt: Opdaterede udgaver af referencer samt sproglige formuleringer i alle afsnit. Makroskopi: Præcisering af størrelses- og afstandsangivelser. Anbefaling om to trinsnit på hver blok med lymfeknuder fjernet. Mikroskopi: Henvisning til nyeste WHO-klassifikation (5th edition). Uddybning ift. (delvis) lepidisk voksende adenokarcinom jf. nye TNM-staging (9th edition). Uddybning ift. flere synkrone primærtumorer vs. intrapulmonale metastaser jf. nye TNM-staging samt artikel med rekommandationer fra IASLC. Præcisering af pleuragennemvækst jf. nyeste CAP Protocol for the Examination of Resection Specimens. Immunfarvninger: Enkelte farvninger tilføjet, samt henvisning til IASLC Atlas of Diagnostic Immunohistochemistry. Kodning: Atypisk karcinoidtumor kan diagnosticeres på histologisk biopsi. Prædiktive markører + Molekylære markører: Det oprindelige afsnit Prædiktive markører er blevet opdelt i de nævnte to afsnit. Større ændringer især ift. hvilke varianter der rapporteres, men også ændringer ift. prøvelogistik og metode, jf. DMCG-retningslinjen Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft. EDTA-baseret afkalkningsmetode foreslået. PD-L1: Præcisering af krav til det anvendte materiale. Afsnittet kortet ned og opdelt i underafsnit. Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol: Uddybning under MDT. Tilføjet opfordring til deltagelse i Laboratoriesammenlignings-programmet for lungepatologer.
Referencer	Opdateret efter litteratursøgningen
Litteratursøgning	Uddybning af søgestrategi

Formulering af anbefalinger	Daværende Dalupa næstformand har været med til at formulere anbefalinger
Interessentinvolvering	Afsnittene om prædiktive markører har været i høring hos DOLG
Høring	Afsnittene om prædiktive markører har været i høring hos DOLG
Godkendelse	Afsnittene om prædiktive markører har været i høring hos DOLG
Forfattere og habilitet	Daværende Dalupa næstformand har været med til at formulere anbefalinger
Bilag	Bilag 2 Kodning af lungecancer - Grå-markering af atypisk karcinoid fjernet - SNOMED-kode ÆKPA15 erstattet af ÆKPA12 og ÆKPA25

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 5
Materiale til udredning af lungecancer 5
Cytologisk materiale til udredning af lungecancer 5
Histologisk materiale til udredning af lungecancer 6
Materiale ved operativ behandling af lungecancer 7
Makroskopi 7
Mikroskopi 8
Immunfarvninger 8
Kodning 9
Prædiktive markører 9
Molekylære markører 11
PD-L1 11
Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol 12
2. Introduktion 14
3. Grundlag 15
Materiale til udredning af lungecancer 15
Cytologisk materiale til udredning af lungecancer 16
Histologisk materiale til udredning af lungecancer 19
Materiale ved operativ behandling af lungecancer 21
Makroskopi 22
Mikroskopi 24
Immunfarvninger 27
Kodning 28
Prædiktive markører 30
Molekylære markører 33
PD-L1 34
Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol 36
4. Referencer 39
5. Metode 42
6. Monitorering 44
7. Bilag 45
8. Om denne kliniske retningslinje 51

1. Anbefalinger (Quick guide)

Materiale til udredning af lungecancer

1. Det ofte begrænsede materiale bør prioriteres for at:

- **fastslå malignitet**
- **karakterisere tumortypen**
- **undersøge for prædiktive markører (A)**

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

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

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

Cytologisk materiale til udredning af lungecancer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Histologisk materiale til udredning af lungecancer

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

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

17. **Excisionsbiopsi i form af kileresektat lægges i formalin kort efter excision eller sendes ufikseret til patologiafdelingen hurtigst muligt. Vævet perfusionsfikseres ved formalin injektion og lægges til udskæring følgende hverdag. Makro- og mikroskopi inkl. evt. frysemikroskopi udføres som for de operative præparater (se under "Materiale ved operativ behandling af lungecancer") (D)**

18. **Frysemikroskopi bør ikke udføres på små biopsier (D)**

Materiale ved operativ behandling af lungecancer

19. **Vævet bør lægges i formalin kort efter resektion eller sendes ufikseret til patologiafdelingen med mindst mulige transporttid (optimalt < 15 min) (D)**

20. **Der kan evt. udtages væv til Biobank (D)**

21. **Præparatet bør perfusionsfikseres. Diffusionsfiksering kan ikke anbefales (C)**

22. **Udtagning af materiale til biobank og perfusionsfiksering kan evt. foretages af kompetent bioanalytikere (D)**

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

Makroskopi

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

25. **Udskæringsmetode vælges efter tumors lokalisation og relationer, lokale udskæringsvejledninger samt den udskærende patologs præferencer (C)**

26. **Tumor(er) beskrives. Hele tumor indstøbes, hvis den er ≤ 2 cm, eller hvis ≤ 3 cm ved mistanke om AIS eller MIA. Fra større tumorer udtages min. 4 repræsentative snit (C)**

27. **Tumors relation til pleura viscerale beskrives. Dokumenteres med repræsentative snit ved < 5 mm afstand (C)**

28. **Afstande til bronkie og parenkymale resektionsrande angives. Ved længere afstand (> 1 cm) angives evt. blot den nærmeste. Der udtages snit fra bronkie-resektionsrand uanset afstand, og fra parenkymale resektionsrand hvis < 1 cm afstand (D)**

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

30. **Alle lymfeknuder deles i 2-3 mm tykke skiver, og alt medtages (D)**

31. **Fokale/diffuse forandringer i øvrige lungevæv/pleura beskrives, og der udtages snit derfra (D)**

32. **Der udtages min. 1 repræsentativt snit af lungevæv så langt fra tumor som muligt (D)**

Mikroskopi

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

34. **Gældende WHO-klassifikation skal anvendes som standard for klassifikation af tumorer (aktuelt5. udgave, 2021) (A)**

35. **Bedømmelse af stadium skal udføres i henhold til gældende TNM Staging Manual (aktuelt 9. udgave, 2024) (A)**

36. **Ved flere separate tumorer bør disse sammenlignes og diskuteres ift. metastase(r) af samme tumor vs. multifokale synkrone primære tumorer. Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig trods omfattende morfologisk og immunhistokemisk vurdering. NGS-analyse med sammenligning af tumorernes molekylære forandringer kan ofte være til hjælp. Multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må også jævnligt indgå i beslutningen**

    Note: Flere ikke-mucinøse (delvis) *groundglass/lepidisk adenokarcinomer* opfattes som udgangspunkt som multifokale synkrone primærtumorer, mens flere *invasive mucinøse adenokarcinomer* og *pneumonic-type adenokarcinomer* som udgangspunkt opfattes som intrapulmonale metastaser (C)

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

Immunfarvninger

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

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

Kodning

40. Ved SNOMED-kodning skal anbefalingerne i dokumentet "Kodning af lungecancer" anvendes (Bilag 3) (D)

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

42. "ÆF4100 udgangspunkt i lunge" bør anvendes ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier (D)

43. Der skal anvendes én af de obligatoriske M-koder (se dokumentet "Kodning af lungecancer") (D)

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

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

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

Prædiktive markører

47. Tumortypen afgør, hvilke prædiktive markører der undersøges for: (A-C)

- **Molekylære markører:**
  - **Adenokarcinom + NSCLC NOS**
  - **+ udvalgte planocellulært karcinom (< 15 pakkeår eller < 50 år)**
- **PD-L1:**
  - **Alle NSCLC**

Se uddybning i afsnittene "Molekylære markører" (herunder varianter) og "PD-L1" nedenfor

48. Analyser for prædiktive markører skal foretages ved den primære diagnostik, så resultaterne foreligger forud for den kliniske behandlingsbeslutning for: (A-C)

- **Palliativ behandling**
- **Kemoradioterapi**
- **Neoadjuverende behandling**
- **Adjuverende behandling (kun krav om EGFR, ALK og PD-L1)**
- **Gentagelse af en/flere analyser kan også komme på tale ifm. fx progression/recidiv/metastaser samt ved mistanke om resistensudvikling.**

49. Analyserne foretages:

- **Som reflekstest på alle patienter med relevant diagnose (uafhængig af kendskab til forventet behandling)**

eller

- **Når klinikerne angiver behov for prædiktive markører på patologirekvisitionen.**

Det anbefales som udgangspunkt ikke at vente til efter MDT med at igangsætte analyserne (C/D)

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

51. Såvel histologiske som cytologiske* materialer kan anvendes til analyser for prædiktive markører (*PD-L1 analyse kræver dog koagel ved cytologisk materiale). Prædiktive markører kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale (C/D)

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

Molekylære markører

53. Der bør udredes for følgende varianter ved relevante diagnoser og patientgrupper (se det generelle afsnit "Prædiktive markører" ovenfor) (A-C):

- **EGFR varianter (alle i exon 18-21 med beskrivelse af variant)**
- **ALK fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartnere)**
- **ALK varianter øvrige**
- **ROS1 fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartner)**
- **RET fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartnere)**
- **BRAF V600E**
- **MET exon 14 skipping mutationer**
- **MET amplifikationer og øvrige varianter**
- **KRAS G12C**
- **ERBB2 (HER2) mutationer og amplifikationer**
- **NTRK re-arrangementer**

54. Der bør udredes med NGS-paneler indeholdende de ovenfor nævnte varianter (A-C)

PD-L1

55. PD-L1 analyse kan foretages på såvel histologisk som cytologisk materiale (såfremt der foreligger koagel/cell block på sidstnævnte)

- **Det anvendte materiale skal indeholde ≥ 100 vitale maligne tumorceller for at være egnet til vurdering**
- **Hvis materialet har < 100 vitale maligne tumorceller bør det anføres som uegnet til vurdering af PD-L1 status (B)**

56. PD-L1 analysen skal vurderes af rutineret lungepatolog. I tvivlstilfælde bør konfereres med kollega (D)

57. Ensartet og systematisk kodning med Snomed-koder skal udføres og registreres i Patologisystemet. Følgende koder anvendes til PD-L1 testen (D):

- **ÆKPA00: PD-L1 positiv i < 1% af de maligne tumorceller**
- **ÆKPA12: PD-L1 positiv i ≥ 1% og < 25% af de maligne tumorceller**
- **ÆKPA25: PD-L1 positiv i ≥ 25% og < 50% af de maligne tumorceller**
- **ÆKPA50: PD-L1 positiv i ≥ 50% af de maligne tumorceller**
- **ÆKPXXX: Intet materiale til PD-L1 test**

58. Fornyet PD-L1 analyse bør overvejes, hvis den oprindelige analyse var negativ eller TPS var lav hos patienter med recidiv af NSCLC, som kunne være kandidat til immunterapi (B)

59. Kvalitetskontrol af PD-L1 analyse bør foregå regelmæssigt ved:

- **Deltagelse i ekstern kvalitetssikring (f.eks. NordiQC)**
- **Intern kvalitetskontrol i form af anvendelse af relevante kontrolsnit på glassene (angivet af NordiQC) (D)**

Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol

60. Svartiden på udredningsprøver og resektater er afhænger af materialetype, den diagnostiske problemstillings kompleksitet og prøvens prioritet. De af Dansk Patologiselskab (DPAS) udmeldte svartider for prøver i Pakkeforløb er sidst revideret i 2016 og tager ikke højde for brugen af molekylære undersøgelser. De udmeldte svartider skal i videst muligt omfang forsøges overholdt, men der gøres opmærksom på, at disse er underlagt en række forbehold. Der kan laves lokale aftaler med længere svartid på nogle prøver (D)

61. Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er det obligatorisk, at alle cancerpatienter drøftes på MDT-konference mhp. behandlingsbeslutning. Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling kan dog henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen (D)

62. Der bør deltages regelmæssigt i kvalitetsprogrammer indenfor molekylære analyser, FISH (hvis det anvendes) og immunhistokemi ift. prædiktive markører, samt

generelle moduler for immunhistokemi. Endvidere opfordres til deltagelse i det danske laboratoriesammenligningsprogram for lungepatologer (D)

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

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter mistænkt for lungekræft og som skal udredes herfor. Er der tale om lungecancer foretages afdækning af sygdomsstadie og behandlingsmuligheder 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. Denne retningslinje beskriver god praksis for patologidiagnostikken i DK og er målrettet sundhedspersonale, der arbejder med udredningen og behandlingen af lungecancer.

3. Grundlag

Materiale til udredning af lungecancer

1. Det ofte begrænsede materiale bør prioriteres for at:

- **fastslå malignitet**
- **karakterisere tumortypen**
- **undersøge for prædiktive markører (A)**

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

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1: Jvf. den kirurgiske og de onkologiske DMCG-retningslinjer (1, 2), er korrekt patoanatomisk diagnostik inkl. relevante prædiktive markører afgørende for, at patienten kan modtage den korrekte behandling, idet de anbefalede behandlinger er forskellige for forskellige tumortyper, udbredning (TNM-stadium herunder størrelse og metastasering/indvækst) og status ift. prædiktive markører. Disse anbefalinger er for en stor dels vedkommende baseret på randomiserede undersøgelser og betragtes således som evidensniveau A (modificeret Oxford).
Anbefaling 2: Jvf. såvel WHO Classification of Tumours – Thoracic Tumours (3) som The Royal College of Pathologists Dataset for histopathological reporting of lung cancer (4) kan såvel histologiske som cytologiske materialer sikkert anvendes til diagnostik og behandlingsbeslutning ved lungecancer, og på denne begrund vurderes evidensniveauet at være A.
Anbefaling 3-4: Disse anbefalinger bygger på erfaring fra rutinerede lungepatologer. Der foreligger ikke egentlige studier, der belyser disse udsagn, hvorfor evidensniveauet må betegnes D.

Prioritering af materialet

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

Prøvetagning, præparering og farvning
Metoderne varierer mellem de forskellige afdelinger, og den optimale håndtering aftales med de udredende kliniske afdelinger. Det cytologiske materiale kan præpareres på flere måder, og der er en glidende overgang mellem cytologiske og histologiske teknikker. På cytologiske materialer kan fremstilles kunstigt koagel (se under "Cytologisk materiale" nedenfor), som kan processeres som histologisk materiale med mulighed for immunhistokemiske undersøgelser, herunder prædiktive markører. På ufarvede lufttørrede udstrygninger kan der udføres immuncytokemiske undersøgelser.

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

Kvaliteten af materialerne
Kvaliteten af de cytologiske udstrygninger påvirkes af materialet beskaffenhed og forholdene under præparering, herunder autolyse, kvæstning af cellerne, indtørring, koagulering og udsættelse for formalindampe. De histologiske materialer påvirkes ligeledes af vævsmaterialets beskaffenhed og forholdene under præparering, så som fragmentering, kvæstning, termisk beskadigelse (af el-koagulation) eller ringe fiksering hvilket ændrer morfologien og gør den diagnostiske vurdering af materialet usikker. Meget sparsomt materiale kan ligeledes nedsætte den diagnostiske sikkerhed.

Cytologisk materiale til udredning af lungecancer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne 5, 7-9, 11-12 og 14 bygger på artikler (5-9), som overordnet er baseret på opgørelser og case-serier sv.t. niveau C, omend to artikler (5, 6) er guidelines/reviews af retrospektive studier, men også prospektive eksperimentelle case-serie/kohorte studier (helt overvejende non-randomiserede), som kan kategoriseres som niveau B. Samlet vurderes der dog at være tale om niveau C.
Anbefaling 6: Vurderes bedst kategoriseret som niveau A, jvf. litteratur og evidensgennemgang for anbefaling 1.
Anbefaling 10 og 13: Kategoriseres som niveau D, da anbefalingerne bygger på praktiske erfaringer fra forskellige danske patologiafdelinger.

Cytologi generelt

I udredningen af lungecancer anvendes forskellige cytologiske materialer i forskellig kombination, og disse præpareres og farves på forskellig vis afhængig den lokale erfaring og ekspertise (5-9).
Differentialdiagnostik mellem primær lungecancer og metastase fra anden lokalisation, samt mellem forskellige typer af primær lungecancer, kan ikke altid afgøres på morfologien alene, og immunhistokemiske/-cytokemiske undersøgelser er derfor ofte nødvendige for at kunne klassificere tumor. På denne baggrund anbefales at vælge præparationsmetoder, der muliggør disse undersøgelser (1-3). Endvidere bør det haves in mente, at ekspressionen af den prædiktive markør PD-L1 kun kan undersøges ved immunhistokemisk undersøgelse (9).

Materialetyper

- Exfoliativ cytologi
    - Ekspektorat, bronkiebørstemateriale, bronkieskyllevæske, serøsevæsker som pleura- eller perikardievæske
- Finnålsaspiration (FNA)
    - Transbronkial (TBNA), transtorakal (TTNA), andre organer
    - Vha. EBUS, EUS, UL, CT, røntgen
- Dup/imprint

Exfoliativ cytologi fra bronkieslimhinden kan ikke sikkert skelne mellem in situ eller invasivt planocellulært karcinom (3).

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

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

Børste-, skyllemateriale, *serøsvæske og FNA* kan procederes ved:
1) Konventionel teknik ved udstrygning på passende antal objektglas og restmateriale i rør til fremstilling af koagel. Pleuravæske opkoncentreres forinden ved centrifugering.
2) Væskebaseret teknik, hvor hele materialet kommes i beholder med fiksativ/transportmedium (børste skylles i væsken i røret).

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

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

Skrabekoagel
Efter fjernelse af dækglasset på et/flere udstrygningsglas skrabes cellerne af og kommes i en kassette med millipore-papir (7). Evt. kan der forinden tilsættes plasma + trombin. Herefter kan koagel behandles som beskrevet ovenfor. Cellernes morfologi er dog ringe og materialet uegnet til undersøgelse for PD-L1 ekspression.

Væskebaseret teknik
En del af suspensionen udtages til automatisk processering, hvor cellerne deponeres i cirkulært/ovalt område på objektglas. PAP-farves automatisk af maskinen eller på vanlige farvemaskine. Der kan fremstilles koagelmateriale ved at resten af suspensionen.

Quick-Diff
Akut diagnostik er mulig med en hurtig farvningsmetode, som Quick-Diff (5, 6) og herpå følgende mikroskopi. Morfologien er dog ringere fremstillet end ved konventionel MGG-farvning eller PAP. Diagnoserstillet på Quick-Diff må således betragtes som foreløbige og ændringer kan forekomme på basis af efterfølgende MGG-farvning af yderligere udstrygninger og/eller immunundersøgelser.

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

Differentialdiagnostik
Der gøres opmærksom på, at det på Quick-Diff farvet materiale, kan være særdeles vanskeligt morfologisk at skelne småcellet neuroendokrint karcinom fra malignt lymfom eller basaloidt planocellulært karcinom (5, 6). Diagnosen må derfor ofte verificeres (eller evt. ændres) på basis af immunhistokemisk undersøgelse.

ROSE
Quick-Diff farvning med umiddelbar følgende mikroskopi udført af on site kompetent fagperson (ofte af cytobioanalytiker) under prøvetagningen (Rapid On Site Evaluation, ROSE) (5, 6) kan anvendes til vurdering af repræsentativitet og derved undgå gentagne undersøgelser. Metoden er dog ressourcekrævende.

Præscreening ved bioanalytiker
Cytologisk materiale kan præscreenes af kompetent cytobioanalytiker, som markerer og kommenterer relevante områder. Der kan evt. laves aftale om besvarelse af normale og uegnede prøver samt evt. bestilling af relevante immunfarvninger ud fra den fundne morfologi, hvorved patologen ikke skal vente på disse undersøgelser før besvarelse af prøven.

Repræsentativitet
Vurdering af repræsentativitet af materialet er altid afgørende. Dette gør sig særligt gældende ved undersøgelse af de thorakale lymfeknude stationer, hvor manglende repræsentativitet ikke er en sjældenhed (4). Da disse lymfeknuder ofte er dominerede af histiocytose, fibrose og antrakose kan det være vanskeligt at få lymfocytter i større mængder. Et mindre antal lymfocytter, evt. sammen med fragmenter af fibrotisk væv med antrakose, tilstedeværelse af histiocytære celler eller lymfoglandulære legemer, kan i nogle tilfælde være tilstrækkeligt til at være repræsentativt, hvis der er tale om små lymfeknuder. Hvis det vurderes, at materialet ikke er eller ikke sikkert er repræsentativt, bør dette rapporteres i patologisvaret.

Histologisk materiale til udredning af lungecancer

15. Biopsimaterialet er ofte sparsomt, og skæring af snit inkl. tilskæring skal derfor gøres forsigtigt med mindst muligt spild. Man kan vælge at skære ufarvede snit i et

antal, som forventes at være tilstrækkeligt til supplerende undersøgelser i de fleste tilfælde (C)

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

17. **Excisionsbiopsi i form af kileresektat lægges i formalin kort efter excision eller sendes ufikseret til patologiafdelingen hurtigst muligt. Vævet perfusionsfikseres ved formalin injektion og lægges til udskæring følgende hverdag. Makro- og mikroskopi inkl. evt. frysemikroskopi udføres som for de operative præparater (se under "Materiale ved operativ behandling af lungecancer") (D)**

18. **Frysemikroskopi bør ikke udføres på små biopsier (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 15: Evidensniveau C (B-C), som beskrevet under Litteratur og evidensgennemgang for Cytologisk materiale til udredning af lungecancer.
Anbefaling 16-18: Baseret på tidligere udgaver af retningslinjer samt praktisk erfaring, således niveau D.

Materialetyper

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

Bronkie-, transbronkiale og grovnålsbiopsier sendes til patologiafdelingen i formalin. Materialet er ofte sparsomt, hvorfor der skal være mindst muligt spild ved skæringen af snit, herunder forsigtig tilskæring hver gang blokken håndteres. Man kan vælge at skære et antal ufarvede snit, som forventes at være tilstrækkeligt til evt. immunhistokemisk undersøgelse (inkl. prædiktive markører) i de fleste tilfælde (1, 4, 5). Frysemikroskopi bør ikke udføres på små biopsier, da der går meget væv til spilde ved tilskæringen, og morfologien er dårligere end ved paraffinindstøbt materiale.

Mediastinoskopisk biopsi sendes til pathologiafdelingen i formalin. Bioptering af de mediastinale lymfeknuder foretages i begrænset omfang i forbindelse med lungecancerudredningen. Alt vævet indstøbes, og det anbefales at lave trinsnit. Metoden anvendes overvejende hvis det ikke har været muligt at opnå repræsentativt materiale ved EBUS/EUS-vejledte FNA fra forstørrede og/eller PET-positive suspekte thorakale lymfeknuder.

Excisionsbiopsi sendes i formalin eller ufikseret hurtigst muligt og perfusionsfikseres med kanyleinjektion af formalin. Vævet opbevares i formalin til udskæring følgende hverdag. Makro- og mikroskopi som for operative præparater beskrevet nedenfor.

Materiale ved operativ behandling af lungecancer

19. Vævet bør lægges i formalin kort efter resektion eller sendes ufikseret til patologiafdelingen med mindst mulige transporttid (optimalt < 15 min) (D)

20. Der kan evt. udtages væv til Biobank (D)

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

22. Udtagning af materiale til biobank og perfusionsfiksering kan evt. foretages af kompetent bioanalytikere (D)

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

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensniveau C-D, da anbefalingerne er baserede på The Royal College of Pathologists Dataset (4), tidligere danske retningslinjer og praktiske erfaringer.

Materialetyper

- Resektat
    - Kileresektat
    - Segmentektomi
- Lobektomi
- Pneumonektomi

Modtagelse (inkl. akut diagnostik)

Vævet lægges i formalin kort efter resektion eller modtages ufikseret med mindst mulige transporttid (4), optimalt <15 min.

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

andre resektionsrande. Diagnosen bør konfirmeres efter paraffinindstøbning af vævet, der er foretaget fryseundersøgelse på (4).

Hvis der udtages væv til Biobank skal vævet modtages ufikseret. Vævet tages ud umiddelbart efter modtagelse af præparatet (dog efter udtagning af evt. frysesnit) med snit af normalt væv og tumorvæv i nævnte rækkefølge. Afstand mellem de to udtagningssteder og tidspunkt herfor noteres. Der udtages ikke væv til Biobank, hvis tumoren er ≤2 cm eller ≤ 3 cm ved mistanke om in situ adenokarcinom (AIS) eller minimalt invasivt adenokarcinom (MIA), eller hvis proceduren kan kompromittere den efterfølgende patoanatomiske diagnostik, herunder fx vurderingen af resektionsrande eller pleurarelation. Udtagning kan foretages af bioanalytikere efter oplæring i proceduren.

Præparatet perfusionsfikseres ved indsprøjtning af formalin i bronkiesystemet ved lobektomi, større segmentresektion eller pneumonektomi med sprøjte eller med brug af kanyle ved kileresektat eller lille segmentresektion. Perfusion med formalin bør foretages indenfor 12-timer og max 24 timer efter resektion, da formalin dels gør pleura rigid og vanskeliggøre perfundering lungen, dels forhindre nedbrydning af vævet. Diffusionsfiksering af resektater fra lunge kan ikke anbefales da lungens pleura udgør en svær gennemtrængelig barriere for formalin.

Makroskopi

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

25. Udskæringsmetode vælges efter tumors lokalisation og relationer, lokale udskæringsvejledninger samt den udskærende patologs præferencer (C)

26. Tumor(er) beskrives. Hele tumor indstøbes, hvis den er ≤ 2 cm, eller hvis ≤ 3 cm ved mistanke om AIS eller MIA. Fra større tumorer udtages min. 4 repræsentative snit (C)

27. Tumors relation til pleura viscerale beskrives. Dokumenteres med repræsentative snit ved < 5 mm afstand (C)

28. Afstande til bronkie og parenkymale resektionsrande angives. Ved længere afstand (> 1 cm) angives evt. blot den nærmeste. Der udtages snit fra bronkie-resektionsrand uanset afstand, og fra parenkymale resektionsrand hvis < 1 cm afstand (D)

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

30. Alle lymfeknuder deles i 2-3 mm tykke skiver, og alt medtages (D)

31. Fokale/diffuse forandringer i øvrige lungevæv/pleura beskrives, og der udtages snit derfra (D)

32. Der udtages min. 1 repræsentativt snit af lungevæv så langt fra tumor som muligt (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på The Royal College of Pathologists Dataset (4) og College of American Pathologists (CAP) Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung (10). Disse praktisk anlagte guidelines er rettet mod diagnosticering efter WHO´s klassifikation af lungetumorer (3) og stadieinddeling efter IASLC's TNM Staging Manual for lung cancer – 9th Edition (11, 12).
TNM-stadieinddelingen kan med rimelighed betragtes som en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation, og således evidensniveau A. Det samme må siges om betydningen af radikalitet i forhold til prognosen.
De mange praktiske detaljer i håndteringen af vævet er vanskelige at indplacere i et evidensniveau. Det må nok erkendes, at fx antallet af snit udtaget fra tumor, antal snit fra øvrige lungevæv etc. gennemgående er evidensniveau C og D (eller til dels MS). Det synes hensigtsmæssigt at følge The Royal College/CAPs guidelines (4-10) mhp. ensrettet stadieinddeling i harmoni med kliniske RCT-studier.

Beskrivelse og udtagning af snit til mikroskopi

Initialt

- Modtaget frisk/fikseret. Materialetype. Størrelse (i 3 dimensioner). +/- staplede bronkier/kar (eller evt. blot afvigelse fra normalen, f.eks. hvis stort set altid staplede). Evt. udtaget væv til Biobank.
- Opskæring: Ektomipræparater opskæres i ca. 1 cm tykke skiver. Kan afhængig af lokale retningslinjer samt tumors lokalisation og relationer skæres tvær- eller længdegående, eller evt. skrå/diagonale. Segmentektomier og kileresektater kan ofte skæres i tyndere skiver, f.eks. 6 mm og 3 mm tykkelse.

Tumor

- Lokalisation. Udseende. Største diameter i mm. Ved heterogenitet, fx kavitet eller hvis der er tvivl om hvilke områder, der reelt er tumor, kan anføres mål for de forskellige dele udover det samlede mål. Evt. involvering af hovedbronchus eller carina angives (snit herfra hvis i tvivl).
- Ved flere tumorer beskrives de enkeltvis, samt med angivelse af deres indbyrdes afstand.
- Hele tumor indstøbes, hvis den er ≤ 2 cm, eller hvis ≤ 3 cm ved mistanke om in situ adenokarcinom (AIS) eller minimalt invasivt adenokarcinom (MIA).
- Fra større tumorer udtages min. 4 snit, fra ikke-nekrotiske områder, gerne med overgang til normalt væv. Evt. flere snit, hvis tumor er vanskelig at afgrænse/størrelsen vanskelig at vurdere.

Pleura viscerale

- Der udtages mindst et snit til belysning af tumors relation til pleura, hvis afstanden er < 5 mm.
- Ved kontakt med pleura suppleres med elastinfarvning til vurdering af gennemvækst af pleuras elastiske membraner.

Bronkie-, kar- og parenkymale resektionsrande

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

Extrapulmonale strukturer

- Der udtages snit til verificering ved mistanke om invasion i (eller nær relation til) medtaget væv fra extrapulmonale strukturer. Der henvises til TNM Staging Manual for hvilke, der er relevante (11, 12), samt til illustration af resektionsrandene heraf (kan med fordel tuschmarkeres forud herfor).

Lymfeknuder

- Det tilstræbes, at der samlet er udtaget lymfeknuder fra tre N1-lokalisationer og tre N2-lokalisationer.
- Alle lymfeknuder (pulmonale, hilære og separat fremsendte lymfeknuder) deles i 2-3 mm tykke skiver (undtagen fragmenter, som er under ca. 4 mm i tykkelse). Alt medtages, inkl. evt. vedhængende bløddelsvæv.

Øvrige lungevæv/pleura

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

Mikroskopi

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

34. Gældende WHO-klassifikation skal anvendes som standard for klassifikation af tumorer (aktuelt5. udgave, 2021) (A)

35. Bedømmelse af stadium skal udføres i henhold til gældende TNM Staging Manual (aktuelt 9. udgave, 2024) (A)

36. Ved flere separate tumorer bør disse sammenlignes og diskuteres ift. metastase(r) af samme tumor vs. multifokale synkrone primære tumorer. Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig trods omfattende morfologisk og immunhistokemisk vurdering. NGS-analyse med sammenligning af tumorernes molekylære forandringer kan ofte være til hjælp. Multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må også jævnligt indgå i beslutningen

Note: Flere ikke-mucinøse (delvis) *groundglass/lepidisk adenokarcinomer* opfattes som udgangspunkt som multifokale synkrone primærtumorer, mens flere *invasive mucinøse adenokarcinomer* og *pneumonic-type adenokarcinomer* som udgangspunkt opfattes som intrapulmonale metastaser (C)

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

Litteratur og evidensgennemgang

Ang. tumorklassifikation: Baseret på WHO-klassifikationen (3), som må betragtes som evidensniveau A.
Ang. TNM og radikalitet: som beskrevet under Makroskopi, vurderes således at være evidensniveau A.
Ang. separate tumornoduli: Vigtigheden af at skelne synkrone primærtumorer fra intrapulmonale metastaser er jvf. betydningen for T- og M-kategorien evidensniveau A, men metoderne hertil er ikke fastlagte, men baseret på opgørelser/case-serier/kohortestudier, og må således betegnes som niveau C.

Tumorklassifikation

WHO Classification of Thoracic Tumours (3) anvendes som standard for klassifikation. Der henvises til definitioner og anbefalinger i denne, samt i Royal College of Pathologists/CAPs guidelines (4, 10). Nedenfor findes nogle highlights og supplerende kommentarer. Der henvises også til afsnittet om Immunfarvninger nedenfor.
Celle- og kernemorfologi, mitoser* og tumorstroma kan beskrives, men indgår ikke i malignitetsgradering/som prognostisk faktor/stadieinddeling (*undtaget NE-tumorer, se nedenfor).
Adenokarcinom: Det dominerende vækstmønster anføres og eventuelle andre vækstmønstre anføres.
Planocellulært karcinom: Anføres som keratiniserende, ikke-keratiniserende eller basaloidt i teksten.
Neuroendokrine tumorer: Antal mitoser pr. 2 mm2 og nekrose er afgørende for differentiering mellem typisk og atypisk karcinoidtumor. Antal mitoser er også med til at differentiere atypisk karcinoidtumor og storcellet neuroendokrint karcinom (LCNEC). NB: synsfeltets areal varierer mellem mikroskoper og skal beregnes nøjagtigt.

pTNM

Bedømmelse af stadium (staging) udføres på baggrund af TNM-kategorier i henhold til gældende IASLC's TNM Staging Manual for lung cancer – 9th Edition (11, 12) . TNM angives *ikke* ved neoadjuvant behandlede tumorer (besluttet i DLCR). Nedenfor er en kort gennemgang af TNM samt uddybning af særlige elementer heraf.

T-kategori

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

N-kategori

- Lymfeknuder i lungen, hilus samt mediastinale lymfeknuder
- Direkte indvækst i lymfeknude klassificeres som lymfeknudemetastase
- Vær opmærksom på, hvis der på anden rekvisition (evt. præoperativt) er fundet ~~N1-~~ lymfeknudemetastaser, at disse indgår i operationspræparatets N-kodning

M-kategori

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

Separate tumornoduli

Ved flere tumorer skal disse sammenlignes og diskuteres ift. metastase(r) af samme tumor vs. multifokale synkrone primære tumorer (4, 10-13). Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig, hvilket især gælder ved flere pulmonale adenokarcinomer. Sondringen afhænger sædvanligvis af grundig morfologisk og immunhistokemisk vurdering. Dette er dog jævnligt ikke tilstrækkeligt, og her kan NGS-analyse med sammenligning af tumorernes molekylære forandringer ofte være til hjælp. Multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må også jævnligt indgå i beslutningen.

Ift. ovenstående henvises særligt til statusartikel fra IASLC's patologikomite (13) indeholdende rekommandationer til håndtering af ovenstående problemstilling. Heri fremgår det, at tilfælde med flere ikke-mucinøse (delvis) *groundglass/lepidisk adenokarcinomer* som udgangspunkt opfattes som multifokale synkrone primærtumorer (se endvidere nedenfor), mens flere *invasive mucinøse adenokarcinomer* og *pneumonic-type adenokarcinomer* som udgangspunkt opfattes som intrapulmonale metastaser. For *øvrige adenokarcinomer* anbefales en kombination af histopatologisk vurdering og molekylær diagnostik sammenholdt med billeddiagnostikken. Artiklen omhandler adenokarcinomer, men principperne vurderes også at kunne overføres til *andre karcinomer*.

Tumorstørrelse og pT-klassifikation ved ikke-mucinøst (delvis) lepidisk adenokacinom

Ved solitær sygdom

- Rent lepidisk adenokarcinom ≤ 30 mm: Adenokarcinom in situ (AIS). T-kategori pTis.

- Dominerende lepidisk adenokarcinom ≤ 30 mm med invasiv komponent ≤ 5 mm: Minimalt invasivt adenokarcinom (MIA). T-kategori pT1mi.
- Dominerende lepidisk adenokarcinom med invasiv komponent > 5 mm: Adenokarcinom (lepidic predominant adenocarcinoma, LPA). Tumorstørrelsen og pT-kategorien angives efter den invasive komponents størrelse. Det anbefales dog også at angive det totale mål af tumor (dvs. inkl. den lepidiske komponent) i teksten (3, 10-13).

Ved multifokal sygdom

- Flere ikke-mucinøse AIS/MIA/LPA opfattes som multifokale synkrone primærtumorer.
- Tumor med den største invasive komponent betegnes som indextumor, alternativt den største AIS, såfremt alle forandringerne er uden solid komponent. pT-kategorien afgøres af indextumor.
- T-kategorien ændrer sig ikke, uanset om der er en eller flere AIS/MIA/LPA i samme lungelap eller anden lungelap på samme side.
- De øvrige AIS/MIA/LPAs antal angives i parentes efter pT - enten som et eksakt tal eller med (m) for multiple forandringer.
- pM = 0 uanset om der er AIS/MIA/LPA i modsidige lunge (3, 10-13)

Pleuragennemvækst

Jvf. CAP's protokol (10) defineres Visceral Pleura Invasion (pleuragennemvækst) som vækst gennem den yderste elastiske membran i pleura viscerale. De elastiske membraner kan være vanskelige at se i HE-farvning, hvorfor det anbefales at supplere med en elastinfarvning, hvis tumor vokser tæt på pleura viscerale.

Resektionsrande

- Bronchus, kar, parenkymale, øvrige medtagne væv/strukturer
- Pleura viscerale er pr. definition ikke en resektionsrand

Immunfarvninger

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

Immunfarvninger

Afsnittet gælder for materialer til såvel udredning som behandling af lungecancer (3-5, 14).
Der kan ikke anbefales et fast panel af immunfarvninger, og nedennævnte er forslag, som kan sammensættes ud fra de differentialdiagnostiske overvejelser og den aktuelle problemstilling, herunder mængden af materiale, tumors morfologi, klinisk/radiologisk mistanke om at der kunne foreligge metastase og evt. tidligere malignitet (4, 5, 15). Det skal i denne forbindelse så vidt muligt sikres, at der er tilstrækkeligt materiale til undersøgelse for prædiktive markører, hvis der skulle foreligge primært pulmonalt ikke-småcellet karcinom. Endvidere henvises specielt til WHO-klassifikationen (3) samt IASLC Atlas of Diagnostic Immunohistochemistry (14).
Småcellet karcinom/storcellet neuroendokrint karcinom: Synaptofysin, TTF-1. Evt. chromogranin A, INSM1, CD56, p40, CD45, pan-CK, Ki67/MIB1, POU2F3.
Karcinoidtumor: Som ovenfor. Evt. somatostatinreceptor 2 (SSTR2) til brug ved opfølgning.
Planocellulært karcinom: p40, evt. CK5. Immunfarvning er ikke nødvendig ved oplagt morfologi.
Adenokarcinom: TTF1. Evt. specialfarvning for mucin. Evt. napsin A, CK7. Der gøres opmærksom på at 15-20% af primære pulmonale adenokarcinomer er TTF1 negative. Endvidere kan - især mucinøse - pulmonale adenokarcinomer være positive for gastrointestinale markører (CK20/CDX2/cadherin17/SATB2).
Immunfarvning er ikke nødvendig ved oplagt morfologi, hvis der ikke er mistanke om metastase (4, 5, 16).

Kodning

40. Ved SNOMED-kodning skal anbefalingerne i dokumentet "Kodning af lungecancer" anvendes (Bilag 3) (D)

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

42. "ÆF4100 udgangspunkt i lunge" bør anvendes ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier (D)

43. Der skal anvendes én af de obligatoriske M-koder (se dokumentet "Kodning af lungecancer") (D)

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

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Mht. selve TNM og radikalitet gælder det samme som beskrevet under Makroskopi, samt for tumordiagnostik som beskrevet under Mikroskopi.
Selve vejledningen i hvordan kodningen foretages er baseret på hvilke oplysninger, der er behov for i registreringen under DLCR, og således ikke som sådan bygget på studier, hvorfor evidensniveauet må betegnes som niveau D.
Anbefaling 44: Definitorisk i følge WHO-klassifikationen (3), og må således betegnes niveau A.

SNOMED-kodning
Alle patoanatomiske undersøgelser indberettes til Patobanken, hvorfra Dansk Lungecancer Register (DLCR) indhenter oplysninger. Retningslinjer for SNOMED-kodningen findes **i dokumentet "Kodning af lungecancer"** (15) (Bilag 3). Det skal tilstræbes, at der kodes så ensartet og så specifikt som muligt mht. til topografi, morfologi mm. Endvidere kan SNOMED-koder ses på Patobankens hjemmeside (16), hvor nye godkendte koder også annonceres 2-4 gange om året.
Da mange lungecancere **diagnosticeres på metastaser, er det afgørende for datafangsten til DLCR at anvende SNOMED-koden "ÆF4100 udgangspunkt i lunge**" ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier (husk at der i M-kodens sidste position skal stå 6).
For både cytologiske og histologiske præparater gælder anvendelsen af én af de **obligatoriske M-koder.**
Ved solidt voksende karcinomer uden tegn på adenomatøs eller planocellulær uddifferentiering, hvor diagnosen stilles på den immunhistokemiske profil bruges koderne "M804F3 adenokarcinom, på basis af immunprofil" og "M807F3 planocellulært karcinom, på basis af immunprofil" (3).
Ved kodning af primære adenokarcinomer på operationspræparater sættes endnu en M-kode på for det dominerende vækstmønster (15) Obs. Der findes ikke en M-kode for acinært vækstmønster, hvorfor der kun sættes M81403 adenokarcinom på (evt. kan tilføjes "dominerende acinært vækstmønster" i fri tekst).

Diagnosticering af visse subtyper ikke mulig på biopsi
Vær opmærksom på, at visse subtypediagnoser ikke kan stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren (3). Det drejer sig om **storcellet karcinom, adenoskvamøst karcinom, sarkomatoide karcinomer (pleomorft karcinom, giant cell karcinom, spindle cell karcinom) og typisk karcinoidtumor**. De tre første kodes "Ikke-småcellet karcinom", gerne med beskrivelse af mistænkte subtype i teksten. Ved fund sv.t. typisk karcinoidtumor kodes "karcinoidtumor, uvist om typisk eller atypisk". Atypisk karcinoidtumor kan diagnosticeres og kodes på histologisk biopsi ved fund af overbevisende nekrose og/eller ≥ 2 mitoser pr. 2 mm2 (ved usikkerhed kodes i stedet "karcinoidtumor, uvist om typisk eller atypisk"). Recidiv af disse typer kan dog diagnosticeres på biopsi og kodes med "eksakt" diagnose på bioptisk/cytologisk materiale.

Diagnoserne **adenokarcinom in situ (AIS) og minimalt invasivt adenokarcinom (MIA)** kan heller ikke stilles på biopsi, men kodes som adenokarcinom (eller adenokarcinom obs. pro., hvis man ikke er sikker på malignitet).

Malignitetsmistanke
I tilfælde af malignitetsmistanke uden kategorisk malignitetsdiagnose skal bruges **M-kode med "X" i sidste position** i SNOMEDs maligne diagnosekoder (17), fx suspekt for adenokarcinom: "M8140X adenokarcinom

OBS PRO". Anvendelse af den separate kode "ÆYYY00 obs. pro" i forbindelse med cancer frarådes, da en forudgående cancerkode fejlagtigt vil blive fanget i databasesøgningerne.

Skabelon for kodning af operationspræparater

T-kode	Lungetopografi
M-kode	Tumor. Der skal anvendes én af de obligatoriske koder, som herefter evt. yderligere kan specificeres, herunder M-kode for dominerende vækstmønster ved primært adenokarcinom. Se dokumentet "Kodning af lungecancer" (Bilag 3).
T-kode	Lymfeknuder. Der er specifikke koder for alle torakale lymfeknuder, og de skal anvendes så specifik som mulig.
M-kode	Metastase. Husk "6" i sidste position i M-koden.
T29030	Pleura viscerale (alternativt T29031/T29032 for hhv. højre og venstre pleura viscerale). Kun ved indvækst.
M-kode	Tumor, direkte spredning (eller metastase, hvis det er tilfældet)
Æ-kode	pT
Æ-kode	pN
M-kode	+/- frie resektionsrande
P-kode	Resektat/ektomipræparat. Kileresektat/segmentektomi kodes resektat (for sidstnævntes vedkommende kan evt. tilføjes "segmentektomi" i fri tekst). Lobektomi/pneumonektomi kodes ektomipræparat.

Hvis der er andre strukturer (fx pleura parietale/thoraxvæg(brystvæg), diaphragma osv.) påsættes T-kode for disse sammen med relevant M-kode fx direkte spredning, metastase eller ingen tegn på malignitet.
Der kan selvfølgelig kun kodes de elementer, der er til stede i præparatet, dvs. fx kileresektater kodes oftest blot med T- og M-kode, kode for resektionsranden, samt P-kode.

Prædiktive markører

47. Tumortypen afgør, hvilke prædiktive markører der undersøges for: (A-C)

- **Molekylære markører:**
  - **Adenokarcinom + NSCLC NOS**
  - **+ udvalgte planocellulært karcinom (< 15 pakkeår eller < 50 år)**
- **PD-L1:**
  - **Alle NSCLC**

Se uddybning i afsnittene "Molekylære markører" (herunder varianter) og "PD-L1" nedenfor

48. Analyser for prædiktive markører skal foretages ved den primære diagnostik, så resultaterne foreligger forud for den kliniske behandlingsbeslutning for: (A-C)

- **Palliativ behandling**
- **Kemoradioterapi**
- **Neoadjuverende behandling**
- **Adjuverende behandling (kun krav om EGFR, ALK og PD-L1)**
- **Gentagelse af en/flere analyser kan også komme på tale ifm. fx progression/recidiv/metastaser samt ved mistanke om resistensudvikling.**

49. Analyserne foretages:

- **Som reflekstest på alle patienter med relevant diagnose (uafhængig af kendskab til forventet behandling)**

eller

- **Når klinikerne angiver behov for prædiktive markører på patologirekvisitionen.**

Det anbefales som udgangspunkt ikke at vente til efter MDT med at igangsætte analyserne (C/D)

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

51. Såvel histologiske som cytologiske* materialer kan anvendes til analyser for prædiktive markører (*PD-L1 analyse kræver dog koagel ved cytologisk materiale). Prædiktive markører kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale (C/D)

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

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne for hvilke prædiktive markører, der skal undersøges for, ved hvilke patientgrupper samt tidspunkt i forløbet, baserer sig på de onkologiske DMCG-retninglinjer, herunder Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft (2). Status for prædiktive markører er nødvendige for den kliniske beslutning om hvilken onkologisk palliativ behandling, patienten kan tilbydes. Jvf. den onkologiske retningslinje er evidensniveauet A-C afhængig af hvilken variant, der er tale om.

Logistik

De relevante prædiktive markører skal (så vidt det er muligt at få materiale dertil) foreligge forud for den kliniske behandlingsbeslutning.

Det anbefales som udgangspunkt ikke at vente med at igangsætte analyserne til efter MDT (se dog nedenfor*), for at undgå forsinkelse af behandlingsstart.

Analyserne kan laves som **reflekstest up front** ved den primære diagnostik på alle patienter med relevant diagnose, hvilket kan være logistisk praktisk og spare tid. Alternativt kan det være **angivet i patologirekvisitionen** om der forventes at være behov for prædiktive markører. I sidstnævnte tilfælde, men hvor der ved MDT alligevel viser sig at være behov prædiktive markører, kan analyserne igangsættes umiddelbart efter. Pga. den tidsmæssige forsinkelse ved dette anbefales denne løsning kun til patologiafdelinger, hvor analyserne foretages (næsten) dagligt.

*Ved ønske om **molekylære analyser på planocellulært karcinom** vil dette sædvanligvis fremgå af MDT eller rekvisitionen. Det samme gør sig gældende ved ønske om gentagelse af en/flere analyser (herunder patoanatomisk diagnostik) **ved progression/recidiv/metastaser/mulig resistensudvikling**. Sidstnævnte vil være ved forventning om behandlingskonsekvens som følge af "tab" af primære onkogene driver/tilkomst af targeterbare resistensvarianter/histologisk transformation/mistanke om mulig ny primær tumor.

Ovenstående baserer sig på daglige kliniske erfaringer for håndtering af prøver, men også at forsinkelse af behandlingsstart forringer patient-outcome og vurderes således til evidensniveau C/D.

Adjuverende behandling

Af den onkologiske DMCG-retningslinje Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft (2) fremgår det, at der er behov for at kende status for PD-L1, EGFR og ALK ift. om der kan tillægges adjuverende immunterapi til den adjuverende kemoterapi. Evidensniveau angivet til A. Analyserne foretages på operationspræparatet, hvis de ikke allerede foreligger på præoperative materiale.

Kliniske faktorer

DMCG-retningslinjen Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft (2) fraråder, at rygestatus er bestemmende for om patienter med adenokarcinom/NSCLC NOS får foretaget test for molekylære markører. Flere studier har dog vist en vis sammenhæng mellem fx alder og rygning ift. EGFR/ALK/ROS1-genforandringer og PD-L1 ekspression, og ved for lidt materiale til alle relevante analyser, kan disse faktorer guide prioriteringen af analyserne. Denne sammenhæng er dog på ingen måde absolut, og anbefalingen må således betegnes som niveau C/D.

Materialer

Såvel histologiske som cytologiske* materialer kan anvendes til analyser for prædiktive markører (*PD-L1 analyse kræver dog koagel/cell block ved cytologisk materiale). De prædiktive markører kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale. Der kan i den forbindelse henvises til IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer (18). Særligt NGS- og FISH-analyse er følsom overfor afkalkning med myresyre, hvorfor det kan anbefales at anvende en EDTA-

baseret metode fx "MoL-DECALCIFIER" i stedet (19). Ovenstående er dels baseret på artikler, dels på daglig klinisk erfaring, hvorfor evidensniveauet vurderes til niveau C/D.

Kodning
Mht. kodning af analyseresultaterne vurderes at gælde det samme som for den øvrige SNOMED-kodning (se evt. under afsnittet Kodning ovenfor), hvorfor evidensniveauet skønnes at være niveau D.

Molekylære markører

53. Der bør udredes for følgende varianter ved relevante diagnoser og patientgrupper (se det generelle afsnit "Prædiktive markører" ovenfor) (A-C):

- **EGFR varianter (alle i exon 18-21 med beskrivelse af variant)**
- **ALK fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartnere)**
- **ALK varianter øvrige**
- **ROS1 fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartner)**
- **RET fusioner (alle varianter med beskrivelse af fusionspartnere)**
- **BRAF V600E**
- **MET exon 14 skipping mutationer**
- **MET amplifikationer og øvrige varianter**
- **KRAS G12C**
- **ERBB2 (HER2) mutationer og amplifikationer**
- **NTRK re-arrangementer**

54. Der bør udredes med NGS-paneler indeholdende de ovenfor nævnte varianter. (A-C)

Litteratur og evidensgennemgang

Patientgrupper (se det generelle afsnit "Prædiktive markører" ovenfor), varianter og metodeanbefalinger baserer sig på de onkologiske retningslinjer, særligt Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft (2), som har evidensniveau angivet til A-C afhængig af hvilket gen/variant, der er tale om.

Varianter, patientgrupper og logistik
Hvis der er indikation (se afsnittet "Prædiktive markører") for analyser for molekylære markører, foretages som udgangspunkt analyser for alle de nævnte varianter.
En udtagelse er dog ved adjuverende behandling, hvor der som nævnt ovenfor kun er behov for EGFR og ALK (foruden PD-L1).

Metoder
Der bør anvendes NGS-panel indeholdende retningslinjens beskrevne varianter (2), dvs. der er behov for både DNA og RNA baserede NGS-paneler. Der findes flere NGS-platforme og analysepaneler på markedet. Hvilke platforme/paneler den enkelte patologiafdeling vælger vil bl.a. afhænge af prøveantal/-flow og hvilke andre cancertyper, der også diagnosticeres i afdelingen.
ALK og ROS1 kan også undersøges ved immunhistokemisk eller FISH-analyse. Dette anbefales ikke som standard, men kan anvendes, hvis der ikke er tilstrækkeligt materiale til RNA NGS-analyse. Hvis disse findes negative eller inkonklusive, vil der dog ofte være behov for fornyet prøvetagning mhp. regelret NGS-analyse. Der findes en dansk vejledning for ALK-testning vha. IHC og FISH (20). Endvidere henvises til IASLC Atlas for Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer (18).

PD-L1

55. PD-L1 analyse kan foretages på såvel histologisk som cytologisk materiale (såfremt der foreligger koagel/cell block på sidstnævnte)

- **Det anvendte materiale skal indeholde ≥ 100 vitale maligne tumorceller for at være egnet til vurdering**
- **Hvis materialet har < 100 vitale maligne tumorceller bør det anføres som uegnet til vurdering af PD-L1 status (B)**

56. PD-L1 analysen skal vurderes af rutineret lungepatolog. I tvivlstilfælde bør konfereres med kollega (D)

57. Ensartet og systematisk kodning med Snomed-koder skal udføres og registreres i Patologisystemet. Følgende koder anvendes til PD-L1 testen (D):

- ***Æ*KPA00: PD-L1 positiv i < 1% af de maligne tumorceller**
- ***Æ*KPA12: PD-L1 positiv i ≥ 1% og < 25% af de maligne tumorceller**
- ***Æ*KPA25: PD-L1 positiv i ≥ 25% og < 50% af de maligne tumorceller**
- ***Æ*KPA50: PD-L1 positiv i ≥ 50% af de maligne tumorceller**
- ***Æ*KPXXX: Intet materiale til PD-L1 test**

58. Fornyet PD-L1 analyse bør overvejes, hvis den oprindelige analyse var negativ eller TPS var lav hos patienter med recidiv af NSCLC, som kunne være kandidat til immunterapi (B)

59. Kvalitetskontrol af PD-L1 analyse bør foregå regelmæssigt ved:

- **Deltagelse i ekstern kvalitetssikring (f.eks. NordiQC)**
- **Intern kvalitetskontrol i form af anvendelse af relevante kontrolsnit på glassene (angivet af NordiQC) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne 55 og 58 bygger på studier som overvejende er baseret på guidelines/reviews, kohortestudier og case-kontrol undersøgelser, hvorfor der samlet vurderes evidens på B niveau.
Anbefalingerne 56-57 og 59 kategoriseres som niveau D, da anbefalingerne bygger på praktiske erfaringer fra danske patologiafdelinger.

Patientgrupper og logistik

Se afsnittet "Prædiktive markører" ovenfor.

Assays

Der er flere FDA og EMA godkendte immunhistokemiske assays til påvisning af PD-L1 i NSCLC, baseret på antistofferne 22C3 (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), 28-8 (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx) og SP263 (Ventana PD-L1 (SP263), samt ækvivalente, validerede LDT-analyser. Der er foretaget flere studier med sammenligning af PD-L1 kloner, som i princippet findes fuldt sammenlignelige (21-25). Analyserne er overvejende af høj kvalitet, men en dansk arbejdsgruppe fandt i 2018 (21), at der er en række fordele ved, at alle laboratorier i Danmark baserer analysen på antistoffet 22C3. I en undersøgelse i 2020 blandt danske patologiafdelinger, der diagnosticerer NSCLC, fremgår det, at de alle anvender platformen OMNIS med anvendelse af klonen 22C3, enten som pharmDX kit eller som LDT. Resultaterne af et konsensusstudium mellem pharmDx 22C3 til Autostainer 48 og til OMNIS har vist næsten 100% konkordans mellem disse 2 platforme (22).

Materiale

Alle kommercielt tilgængelige PD-L1 assays er udelukkende validerede på histologisk materiale, og derfor udelukkende godkendt til anvendelse på sådant materiale. Imidlertid har flere end 30% af danske patienter udelukkende cytologisk materiale tilgængeligt for diagnostik, herunder diagnostik af PD-L1 analyse (26).
I litteraturen findes god/overbevisende evidens for, at cytologisk materiale er egnet til PD-L1 analyse (27-39).

Undersøgelse af PD-L1-ekspressionen foretages ved immunhistokemisk analyse, og kræver histologisk materiale eller koagel (cell block) fra cytologisk materiale. På nuværende tidspunkt anbefales analysen ikke foretaget ved immuncytokemisk undersøgelse på udstrygninger (9, 14).

Det anvendte materiale skal indeholde ≥ 100 vitale maligne tumorceller for at være egnet til vurdering. Er der < 100 vitale maligne celler bør det anføres at materialet ikke er egnet til vurdering af PD-L1 status.

Aflæsning og kodning
Aflæsningen af PD-L1 kan i nogle situationer være vanskelig, og dette gælder PD-L1 test udført på såvel cytologisk som histologisk materiale. Som minimum bør et HE-farvet snit være tilgængeligt for identifikation af de maligne tumorceller, og i mange situationer vil enkelte immunhistokemiske farvninger (herunder fx EP4, Claudin 4 eller MOC31 generelt, eller hhv. TTF1 ved adenokarcinom og p40 ved planocellulært karcinom) være til yderligere hjælp mhp. sikker identifikation af de maligne tumorceller.

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

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

TPS-resultatet for PD-L1 angives i intervaller:

- ÆPKA00: PD-L1 positiv i < 1% af de maligne tumorceller
- ÆKPA12: PD-L1 positiv i ≥ 1% og < 25% af de maligne tumorceller
- ÆKPA25: PD-L1 positiv i ≥ 25% og < 50% af de maligne tumorceller
- ÆKPA50: PD-L1 positiv i ≥ 50% af de maligne tumorceller
- ÆKPXXX: Intet materiale til PD-L1 test

Man kan evt. angive en mere præcis TPS i teksten.

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

Kvalitetssikring
Der er behov for kontinuert at sikre, at analysekvaliteten for PD-L1 på alle patologiafdelinger forbliver optimal, og at aflæsningerne er harmoniserede. Dette kan gøres ved, at alle laboratorier, der foretager immunhistokemiske analyser for PD-L1:

1) kontinuert deltager i ekstern kvalitetssikring, f.eks. ved kvalitetsorganisationen for immunhistokemiske analyser NordiQC

2) som led i intern kvalitetskontrol anvender relevante kontrolsnit på glassene (angivet af NordiQC) for at opdage eventuelle tekniske svigt på de diagnostiske materialer.

Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol

60. Svartiden på udredningsprøver og resektater er afhænger af materialetype, den diagnostiske problemstillings kompleksitet og prøvens prioritet. De af Dansk Patologiselskab (DPAS) udmeldte svartider for prøver i Pakkeforløb er sidst revideret i 2016 og tager ikke højde for brugen af molekylære undersøgelser. De

udmeldte svartider skal i videst muligt omfang forsøges overholdt, men der gøres opmærksom på, at disse er underlagt en række forbehold. Der kan laves lokale aftaler med længere svartid på nogle prøver (D)

61. Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er det obligatorisk, at alle cancerpatienter drøftes på MDT-konference mhp. behandlingsbeslutning. Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling kan dog henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen (D)

62. Der bør deltages regelmæssigt i kvalitetsprogrammer indenfor molekylære analyser, FISH (hvis det anvendes) og immunhistokemi ift. prædiktive markører, samt generelle moduler for immunhistokemi. Endvidere opfordres til deltagelse i det danske laboratoriesammenligningsprogram for lungepatologer (D)

Litteratur og evidensgennemgang

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

Svartider

Svartiden på prøver afhænger af materialetype og problemstillingens kompleksitet samt prøvens prioritet. Dansk patologiselskab har fastlagt svartiden for vævsprøver og resektater i Kræftpakkeforløb til følgende (40):
Svartiden for cytologiske materialer og små histologiske biopsier (simpel histologi) er fastlagt til 3 dage, hvor modtagedagen regnes som dag 0. Der er en række forbehold for svartiden, herunder at skal være tale om ukomplicerede diagnostiske problemstillinger, at der ikke skal foretages molekylære undersøgelser og at patologiafdelingens kapacitet er tilstrækkelig.
Svartiden for excisionsbiopsier, resektater og ektomier (kompleks histologi) er fastlagt til 6 dage, hvor modtagedagen regnes som dag 0. Der er en række forbehold for svartiden, herunder at der skal være tale om ukomplicerede diagnostiske problemstillinger, at der ikke skal foretages molekylære undersøgelser og at patologiafdelingens kapacitet er tilstrækkelig.
Overordnet tilstræbes det, at min. 90 % af prøverne svares ud indenfor de angivne tidsfrister.
Prøver, hvorpå der foretages molekylære undersøgelser vil som udgangspunkt altid have en længere svartid. Hvorvidt de molekylære undersøgelser svares ud på samme rekvisitionsnummer som den patoanatomiske diagnose varierer fra region til region og dermed vil dette give en naturlig forskel i svartiden på tværs af landet, der ikke nødvendigvis giver anledning til en betydende forskel i pakkeforløbets længde. Disse forhold kan i kombination med fx modtagelse af materialer på forskellige dage, men med samlet svarafgivelse eller MDT-konferencernes placering i løbet af ugen give anledning til lokale aftaler med længere svartid.

MDT-konference

Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er det obligatorisk, at alle cancerpatienter skal drøftes på MDT-konference (41, 42). På konferencerne sammenholdes diagnose, billeddiagnostiske og kliniske fund mhp.

staging og planlægning af behandlingsstrategi. Derudover kan evt. udredningsproblemer herunder valg af prøvetagningsmetode diskuteres.
Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling af anden grund (fx ved vena cava superior syndrom) kan henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen. Det anbefales dog at fastholde drøftelse på MDT-konference, selvom (initial) behandling er iværksat, da dette kan bibringe uddybende oplysninger fx til brug for fastsættelse stadie og planlægning af yderligere behandling. Ved uafvendeligt døende patienter, eller patienter der har ønsket diagnose men ikke behandling, kan MDT-konference udelades.
For beskrivelse af optimal gennemførsel af MDT-konference henvises til DMCG's retningslinjer (42).

Kvalitetskontrol
Det anbefales at deltage regelmæssigt i kvalitetsprogrammer.
NordiQC anbefales til kvalitetskontrol af immunhistokemiske undersøgelser (generelle moduler og PD-L1, samt ALK (hvis denne undersøges med IHC)).
Der findes flere kvalitetsorganisationer, som har programmer, der inkluderer forskellige kombinationer af molekylære analyser, FISH og immunhistokemi, fx:
EQA, European Society of Pathology http://lung.eqascheme.org/
GenQA, UK NEQAS https://www.genqa.org/eqa
Dertil opfordres til deltagelse i det danske laboratoriesammenligningsprogram for lungepatologer mhp. at sikre patologens kompetencer.

4. Referencer

1. DMCG. Lungecancer - kirurgisk behandling. 2023 [Available from: https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/lungecancer/kirurgisk-behandling-lungecancer/
2. DMCG. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Retningslinjer, Kurativ onkologisk behandling + Pallierende onkologisk behandling. 2022-2024 [Available from: https://www.lungecancer.dk/referenceprogram/.
3. WHO. Thoracic Tumours - WHO Classification of Tumors, 5 th Edition 2021.
4. Nicholson AG, Kerr K, Gosney J. Dataset for histopathological reporting of lung cancer. The Royal College of Pathologists. 2018.
5. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. Lung Cancer. 2012;76(1):1-18.
6. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, Steinfort DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration. 2014;88(6):500-17.
7. Skov BG, Kiss K, Ramsted J, Linnemann D. A technique to improve diagnostic information from fine-needle aspirations: immunohistochemistry on cytoscrape. Cancer. 2009;117(2):120-7.
8. Omland SH, Hager H, Olsen KE, Thomsen B, Skov BG. Subtyping of nonsmall cell lung cancer on cytology specimens: reproducibility of cytopathologic diagnoses on sparse material. Diagn Cytopathol. 2014;42(2):105-10.
9. Sung S, Heymann JJ, Crapanzano JP, Moreira AL, Shu C, Bulman WA, et al. Lung cancer cytology and small biopsy specimens: diagnosis, predictive biomarker testing, acquisition, triage, and management. J Am Soc Cytopathol. 2020;9(5):332-45.
10. Schneider F, Raparia K, et al. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung. College of American Pathologists (CAP); 2024.
11. Lung TNM. 9th edition. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC; 2024.
12. Oversigtskort lungecancer TNM 9 DLCG Gældende pr. 01.01.2025 [Available from: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/IASLC-Staging-Cards-9th-Ed.-2024-Lung-Cancer-incl-lipidic-SKS-koder.pdf.
13. 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.
14. Yatabe Y, Borczuk A, Cooper WA, Dacic S, et al. IASLC Atlas of Diagnostic Immunohistochemistry 2020.
15. Sørensen K, Dalupa. Kodning af lungecancer (Bilag 3). 2025.
16. Patobank. [Available from: http://www.patobank.dk/index.php?ID=1&lang=da.
17. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(3):321-46.
18. Sholl LM, Cooper WA, Kerr KM, Tan DSW, Tsao M-S, Yang JC-H. IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer 2023.

19. Skov BG, Vyberg M, Hager H. Test af EML4-ALK fusion i lungeadenokarcinom.2013. Available from: https://danskpatologi.org/wp-content/uploads/2016/02/Eksempel-p%C3%A5-%E2%80%9CMicrosoft-Word-F%C3%A6rdig-EML4-ALK-juli-HH-og-MV.docx%E2%80%9D.pdf.
20. Ahmed A, Mirza KA, Assi S, Svendsen B, et al. Et grønnere afkalkningsmiddel til knoglemetastaser.2023; (3):31-33. Available from: https://dbio.dk/files/media/document/Faglig%202_0.pdf.
21. Vyberg M. Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 - Ikkesmåcellet lungecancer (NSCLC). DCCC. 2018. Available from: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/03/Retningslinje_for_diagnostik_af_biomark%C3%B8ren_PDL1.pdf.
22. Skov BG. Comparison of PD-L1 Expression Using 2 Validated PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Methods in Non-Small Cell Lung Cancer in a Routine Hospital Setting. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2019.
23. Bubendorf L, Conde E, Cappuzzo F, Langfort R, Schildhaus HU, Votruba J, et al. A noninterventional, multinational study to assess PD-L1 expression in cytological and histological lung cancer specimens. Cancer Cytopathol. 2020.
24. Torlakovic E, Lim HJ, Adam J, Barnes P, Bigras G, Chan AWH, et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Mod Pathol. 2020;33(1):4-17.
25. Uruga H, Mino-Kenudson M. Is the Programmed Death-Ligand 1 73-10 Immunohistochemistry Assay Compatible With the 22C3 Assay? J Thorac Oncol. 2020;15(8):1265-7.
26. Skov BG, Rorvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. Mod Pathol. 2020;33(1):109-17.
27. Skov BG, Skov T. Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2017;25(7):453-9.
28. Gosney JR, Haragan A, Chadwick C, Giles TE, Grundy S, Tippett V, et al. Programmed death ligand 1 expression in EBUS aspirates of non-small cell lung cancer: Is interpretation affected by type of fixation? Cancer Cytopathol. 2020;128(2):100-6.
29. Dong Z, Liu Y, Jiang T, Hou L, Wu F, Gao G, et al. Cell Block as a Surrogate for Programmed Death-Ligand 1 Staining Testing in Patients of Non-Small Cell Lung Cancer. J Cancer. 2020;11(3):551-8.
30. Wang G, Ionescu DN, Lee CH, Hiruki T, Myers R, Shaipanich T, et al. PD-L1 testing on the EBUS-FNA cytology specimens of non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2019;136:1-5.
31. Lozano MD, Abengozar-Muela M, Echeveste JI, Subtil JC, Berto J, Gurpide A, et al. Programmed death-ligand 1 expression on direct Pap-stained cytology smears from non-small cell lung cancer: Comparison with cell blocks and surgical resection specimens. Cancer Cytopathol. 2019;127(7):470-80.
32. Hernandez A, Brandler TC, Zhou F, Moreira AL, Schatz-Siemers N, Simsir A. Assessment of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Immunohistochemical Expression on Cytology Specimens in Non-Small Cell Lung Carcinoma. Am J Clin Pathol. 2019;151(4):403-15.
33. Torous VF, Rangachari D, Gallant BP, Shea M, Costa DB, VanderLaan PA. PD-L1 testing using the clone 22C3 pharmDx kit for selection of patients with non-small cell lung cancer to receive immune checkpoint inhibitor therapy: are cytology cell blocks a viable option? J Am Soc Cytopathol. 2018;7(3):133-41.
34. Noll B, Wang WL, Gong Y, Zhao J, Kalhor N, Prieto V, et al. Programmed death ligand 1 testing in non-small cell lung carcinoma cytology cell block and aspirate smear preparations. Cancer Cytopathol. 2018;126(5):342-52.
35. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlel L, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. Ann Oncol. 2016;27(1):147-53.

36. Arriola AGP, Bashover E, Joseph C, Staerkel G, Wang WL, Roy-Chowdhuri S. The usefulness of various cytologic specimen preparations for PD-L1 immunostaining in non-small cell lung carcinoma. J Am Soc Cytopathol. 2018;7(6):324-32.
37. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. J Thorac Oncol. 2018;13(9):1302-11.
38. Wang H, Agulnik J, Kasymjanova G, Wang A, Jimenez P, Cohen V, et al. Cytology cell blocks are suitable for immunohistochemical testing for PD-L1 in lung cancer. Ann Oncol. 2018;29(6):1417-22.
39. Gosney JR, Boothman AM, Ratcliffe M, Kerr KM. Cytology for PD-L1 testing: A systematic review. Lung Cancer. 2020;141:101-6.
40. Dansk Patalogiselskab (DPAS). Fælles svartider.2016. Available from: https://danskpatologi.org/wp-content/uploads/2016/02/Svartider-2016-_uptodate.pdf.
41. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft – for fagfolk.2018 (version 2.2. opdateret 2024). Available from: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~/media/89192ECB2709401CAD8E4BBB0304691E.ashx.
42. DMCG. Multidisciplinær kræftbehandling – en vejledning til MDT-konferencen. 2016. Available from: http://www.dmcg.dk/siteassets/dmcg-udvalg/multidisciplinaer_kraeftbehandling_-_en_vejledning_til_mdt-rev-15-02-2016.pdf.

5. Metode

Litteratursøgning

Der foreligger ikke en samlet søgestrategi, da litteraturen er fremsøgt ad hoc (kun dansk og engelsk litteratur er anvendt). Der er overvejende søgt efter opdaterede eller nye guidelines fra WHO, IASLC, CAP, Royal College of Pathologists, samt DMCG-retningslinjer (onkologiske, kirurgisk og TNM).

Litteraturgennemgang

Oxford levels of evidence http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf, som anbefalet fra DMCG, er anvendt til styrkegradering af anbefalingerne (Bilag 2).

Formulering af anbefalinger

Dalupa formand Kathina Sørensen og daværende næstformand Sara Bird Rørvig har i dec. 2024-feb. 2025 sammen gennemgået den forrige udgave af retningslinjen, foretaget litteratursøgning og tilrettet retningslinjen herefter (sidstnævnte fortsat ved formand til april 2025). Herefter har den aktuelle udgave af retningslinjen været i høring (se nedenfor).

Interessentinvolvering

Dalupa er patologigruppen under Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Medlemmerne af Dalupa er alle speciallæger i patologisk anatomi og cytologi, som arbejder med lungepatologi i Danmark (ca. 25 speciallæger fra 10 patologiafdelinger fordelt i alle regioner).
Afsnittene omhandlende prædiktive markører har endvidere været i høring hos Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG).
Der har ikke været patienter eller andre ikke-DMCG'er involveret.

Høring

1. udkast indeholdende afsnit 2-7 blev rundsendt pr. mail i april 2025 til Dalupa-medlemmerne, som har haft mulighed for at kommentere/diskutere teksten pr. mail og/eller på Dalupas årsmøde d. 11.06.25. Afsnittene omhandlende prædiktive markører har også været i høring hos DOLG i samme periode med mulighed for kommentering pr. mail. Teksten i afsnit 2-7 er herefter rettet/ændret iht. konsensus opnået via mail og på Dalupas årsmøde. 2. udkast af retningslinjen er d. 29.08.25 rundsendt til Dalupa-medlemmerne samt DOLG mhp. kommentarer med høringsfrist d. 14.09.25. Der var ingen kommentarer dertil, og den endelige udgave med afsnit 1 (Quick guide) er udfærdiget.
Skabelon for Høringssvar har ikke været anvendt.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Dalupa (patologigruppen under DLCG).

Administrativ godkendelse:
8. december 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ift. den seneste udgave af retningslinjen udløser anbefalingerne for de molekylære prædiktive markører i form af NGS-analyser på DNA- og RNA-niveau (baseret på den onkologiske retningslinje "Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft") merudgifter. Ud fra beregninger foretaget på 2 patologiafdelinger estimeres merudgiften til ca. 4000 kr. pr. patient, der udføres NGS-analyser på. Udgiften influeres af forskellige forhold, herunder bl.a. hvilken platform og hvilket panel, der anvendes, hvor hyppigt analyserne køres, og hvor mange prøver, der analyseres ad gangen.

Det er vurderet at det ikke er betydelige merudgifter der er talen om.

Behov for yderligere forskning

Ikke anført.

Forfattere og habilitet

- Kathina Sørensen, overlæge, Aalborg UH
- Sara Bird Rørvig, overlæge, Rigshospitalet
- Høringsgruppe: Dalupa (patologigruppen under DLCG) og DOLG (onkologigruppen under DLCG)

Forfatterne har ingen interessekonflikter ift. denne retningslinje.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Årlig audit af retningslinjen ift. om der er tilkommet ny klinisk evidens. Opdatering sker i Dalupa regi.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

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

7. Bilag

Bilag 1 - Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden sidst (version 2.0)

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

Bilag 2 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringsskala

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

KLINISKE RETNINGSLINJER | KRÆFT

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/ skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedsøkonomiske- og beslutningsanalyser
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation	Systematisk reivew af homogene prospektive kohortestudier	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up	Uafhængig blindet sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Prospektivt kohortestudie med solid follow-up	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, men billigere Klart dårlig eller værre, men dyrere Klart bedre eller værre, men til samme pris
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier	
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller aflæste referencestandarder	Analyse uden sensitivitetsanalyse
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori
MS	-	Motherhood statement; en anbefaling hvor der ikke ligger – og aldrig vil komme til at ligge – evidens. Til eksempel: "Det anbefales, at man ikke springer ud af et fly uden en faldskærm".				

Version 2018. Retningslinjesekretariatets oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

Bilag 3 – Kodning af lungecancer

Kodning af lungecancer

2025/KS/Dalupa

Denne kodevejledning indeholder udvalgte koder til anvendelse ved lungecancer. Den indeholder de mest anvendte koder, de fleste M-koder svarende til WHO. Ved behov for yderligere koder henvises til Patobank. Hovedformålet er ensartet kodning til datafangst til DLCR.
Kodedisciplin er især nødvendig ved

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

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

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

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

Når typebestemmelse ikke er mulig i biopsimateriale	
M80013	Maligne tumorceller
M80003	Malign tumor
ÆF4100	**Udgangspunkt i lunge** Til alle cancerdiagnoser **i andre organer end lunge og bronkier**, hvor det er overvejende sandsynligt, at der foreligger spredning fra primær lungecancer. Den skal bruges ved diagnostik af metastase af lungecancer i alle andre organer, inkl. mediastinale lymfeknuder og pleura, da det kan være den eneste registrering af den aktuelle lungecancer. Koden kan undlades ved samlet diagnostik af flere prøver, som inkluderer bronkie eller lunge.

M-koder for diagnoser i WHO

	M-koder
Adenokarcinom	81403
Lepidic	82503
Acinær (mangler specifik)	81403
Papillær	82603
Mikropapillær	82653
Solid	82303
Invasivt mucinøst	82533
Blandet invasivt mucinøst og ikkemucinøst	82543
Kolloidt	84813
Føtal	83333
Enterisk (intestinalcelle)	81443
Minimalt invasivt	
ikkemucinøs type	82563
mucinøs type	82573
Præinvasiv	
Atypisk adenomatøs hyperplasi (lunge)	82500
Adenokarcinom in situ	81402
Planocellulært karcinom	80703
Keratiniserende	80713
Ikkekeratinisrende	80723
Basaloidt	81233
Præinvasiv	
Planocellulært karcinom in situ	80702
SCLC	80413
LCNEC	80133
Karcinoid, uvist om typisk eller atypisk	824b3
Typisk karcinoid	824a3
Atypisk karcinoid	82493
Andre neuroendokrine	
DIPNECH	80400
Tumorlet	80401

	M-koder
Storcellet karcinom	80123
Sarkomatoidt karcinom	
Pleomorft karcinom	80223
Spindle cell karcinom	80323
Giant cell karcinom	80313
Karcinosarkom	89803
Pulmonalt blastom	89723
Andre	
Lymfoepiteliom-lignende karcinom (EBV pos)	80823
NUT karcinom	80233
Spykirtellignende karcinom	898a3
Mucoepidermoidt	84303
Adenoidcystisk	82003
Epitelialt-myoepitelialt	85623
Pleomorft adenom	89400
Myoepiteliom	89820
Myoepitelialt karcinom	89823
Andre udvalgte	
Skleroserende pneumocytom	825A1
Alveolært adenom	82510
Mucinøs kirtel adenom	84800
Pulmonalt hamartom	89920
PEComatøse	
Lymfangioleiomyomatose	91741
PECom benign	880C0
PECom malign	880C3
Sarkom	
Pulmonal arterie intima sarkom	91373
Pulmonalt myxoidt sarkom	884B3

T-koder

Histologi og cytologi

T 25	TRACHEA
T 25000	Trachea
T 25010	Trakealslimhinde
T 25201	Carina
T 25900	Trachea og esophagus
T 25910	Trachea og bronchus

T 26-27	BRONCHUS OG BRONKIOLE
T 26000	Bronchus
T 26010	Bronkieslimhinde
T 26100	Højre hovedbronchus
T 26200	Højre overlapsbronchus
T 26240	Segmentbronchus i højre overlap
T 26300	Højre mellemlapsbronchus
T 26340	Segmentbronchus i højre mellemlap
T 26400	Højre underlapsbronchus
T 26470	Segmentbronchus i højre underlap
T 26500	Venstre hovedbronchus
T 26600	Venstre overlapsbronchus
T 26660	Segmentbronchus i venstre overlap
T 26700	Venstre underlapsbronchus
T 26780	Segmentbronchus i venstre underlap
T 26910	Bronchus og esophagus
T 26980	Bronchus og lunge
T 27000	Bronkiole
T 27900	Bronkiole og lungevæv

T28	LUNGE
T 28000	Lunge
T 28010	Alveole
T 28080	Lungehilum
T 28100	Højre lunge
T 28200	Højre lunges overlap
T 28300	Højre lunges mellemlap
T 28400	Højre lunges underlap
T 28500	Venstre lunge
T 28600	Venstre lunges overlap
T 28610	Venstre lunges lingula
T 28700	Venstre lunges underlap
T 28780	Interstitielt væv, lunge
T 28800	Begge lunger

T29	PLEURA
T 29000	Pleura
T 29030	Pleuras viscerale blad
T 29040	Pleuras parietale blad
T 29100	Højre pleura
T 29200	Venstre pleura

T 08270	Prætrakeal lymfeknude
T 08300	Lymfeknude i thorax
T 08310	Lymfeknude i lunge
T 08320	Lymfeknude, bronkopulmonal
T 08330	Lymfeknude, trakeobronkial
T 08340	Lymfeknude, paratrakeal
T 08360	Lymfeknude i mediastinum
T 08B01	Torakal lymfeknudestation 1
T 08B03	Torakal lymfeknudestation 3
T 08B05	Torakal lymfeknudestation 5
T 08B06	Torakal lymfeknudestation 6
T 08B07	Torakal lymfeknudestation 7
T 08B08	Torakal lymfeknudestation 8
T 08B09	Torakal lymfeknudestation 9
T 08B22	Torakal lymfeknudestation 2, højre
T 08B24	Torakal lymfeknudestation 4, højre
T 08B30	Torakal lymfeknudestation 10, højre
T 08B31	Torakal lymfeknudestation 11, højre
T 08B32	Torakal lymfeknudestation 12, højre
T 08B33	Torakal lymfeknudestation 13, højre
T 08B34	Torakal lymfeknudestation 14, højre
T 08B42	Torakal lymfeknudestation 2, venstre
T 08B44	Torakal lymfeknudestation 4, venstre
T 08B50	Torakal lymfeknudestation 10, venstre
T 08B51	Torakal lymfeknudestation 11, venstre
T 08B52	Torakal lymfeknudestation 12, venstre
T 08B53	Torakal lymfeknudestation 13, venstre
T 08B54	Torakal lymfeknudestation 14, venstre
T 2Y700	Pleurahule
T 2Y710	Højre pleurahule
T 2Y720	Venstre pleurahule
T Y2100	Thorax
T Y2300	Mediastinum
T Y2360	Bløddelsvæv i mediastinum

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

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

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

Prædiktive markører ved immunhistokemisk undersøgelse	
F29211	ALK positiv
F29215	ALK negativ
FE13S1	ROS1 positiv
FE13S0	ROS1 negativ
ÆKPA00	PD-L1 positivitet < 1 %
ÆKPA12	PD-L1 positivitet ≥ 1 % og < 25 %
ÆKPA25	PD-L1 positivitet ≥ 25 % og < 50 %
ÆKPA50	PD-L1 positivitet ≥ 50 %
ÆKPXXX	PD-L1 intet materiale til test
F2931A	PD-L1 ikke udført/mislykket
M09002	For lidt materiale til molekylærdiagnostisk undersøgelse (fri tekst: type som ikke kan laves)

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

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