



Lungecancer – Patologi

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

30. oktober 2019 (Dalupa)

Administrativ godkendelse

24. januar 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. januar 2021

INDEKSERING

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

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. anbefalinger (Quick guide).....	3
Materiale til udredning af lungecancer	3
Cytologisk materiale til udredning af lungecancer	3
Histologisk materiale til udredning af lungecancer.....	4
Materiale ved operativ behandling af lungecancer	4
Makroskopi	5
Mikroskopi	5
Immunfarvninger.....	6
Kodning	6
Prædiktive markører	7
Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol	7
2. Introduktion	8
3. Grundlag	9
Materiale til udredning af lungecancer	9
Cytologisk materiale til udredning af lungecancer	10
Histologisk materiale til udredning af lungecancer.....	13
Materiale ved operativ behandling af lungecancer	14
Makroskopi	15
Mikroskopi	17
Immunfarvninger.....	19
Kodning	20
Prædiktive markører	22
Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol	25
4. Referencer	27
5. Metode	28
6. Monitoreringsplan.....	29
7. Bilag	30

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Materiale til udredning af lungecancer

1. Det ofte begrænsede materiale bør prioriteres for at:
 - fastslå malignitet
 - karakterisere tumortypen
 - undersøge for prädiktive 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 farvemethode 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 bør modtages frisk og perfusionsfikseres til udkæring 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 modtages frisk med mindst mulige transporttid (optimalt <15 min). (D)
20. Der bør udtages væv til Biobank, såfremt det er muligt. (D)
21. Præparatet bør perfusionsfikseres. Diffusionsfiksering kan ikke anbefales. (C)
22. Udtagning af materiale til biobank og perfusionsfiksering kan foretages af 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 kan vælges efter tumors lokalisation og relationer, samt den udskærende patologs præferencer. (C)
26. Tumor(er) beskrives. Små tumorer indstøbes totalt, og fra større tumorer udtages repræsentative snit. (C)
27. Tumors relation til pleura viscerales beskrives, og dokumenteres af repræsentative snit ved nær relation. (C)
28. Afstande til bronkie- og parenkymale resektionsrande angives hvis relevant. (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, alt medtages og der skæres trinsnit. (D)
31. Fokale/diffuse forandringer i øvrige lungevæv/pleura beskrives, og der udtages snit derfra. Min. 1 snit af lungevæv uden tumor. (D)

Mikroskopi

32. Mikroskopien skal (sammen med makroskopien) danne grundlag for klassifikation af tumor, samt vurdering af TNM og radikalitet. (A)
33. Gældende WHO-klassifikation skal anvendes som standard for klassifikation af tumorer (aktuelt 4. udgave, 2015). (A)
34. Ved flere separate tumorer bør disse sammenlignes og diskuteres i forhold til multifokalitet af samme tumor vs. flere synkrone primære tumorer. Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig trods omfattende histologisk vurdering, og multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må ofte indgå i beslutningen. (C)
35. Bedømmelse af stadium skal udføres i henhold til gældende TNM-klassifikation (aktuelt 8. udgave, 2017). (A)

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

Immunfarvninger

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

39. Ved SNOMED-kodning skal anbefalingerne i dokumentet "Kodning af lungecancer" anvendes. (D)
40. Der skal kodes så ensartet og specifikt som muligt, for at data indberettet til Patobanken og dermed bl.a. DLCR bliver så korrekte som muligt. (D)
41. "ÆF4100 udgangspunkt i lunge" skal anvendes ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier. (D)
42. Der skal anvendes én af de obligatoriske M-koder (se "Kodning af lungecancer"). (D)
43. Visse subtyperdiagnoser kan ikke stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren. (A)
44. Ved mistanke om malignitet skal anvendes M-kode med "X" som sidste ciffer i den tilsvarende maligne diagnosekode, fx "M8140X adenokarcinom OBS PRO" (og ikke den separate kode "ÆFY00 obs. pro"). (D)
45. Kodning af operationspræparater bør følge skabelonen nedenfor. Der kodes de elementer, der indgår i de(t) aktuelle præparat(er). (D)

Prædiktive markører

46. Reflextest af de obligatoriske markører bør foretages ved den primære diagnostik af nedenstående grupper. (A)
 - EGFR, ALK, ROS1: adenokarcinomer + ikke-småcellede karcinomer, hvor typen ikke sikkert kan afgøres
 - PD-L1: alle ikke-småcellede karcinomer
47. Gentagelse af en/flere analyser kan også komme på tale ifm. fx progression/recidiv/metastaser og ved mistanke om resistensudvikling. (A)
48. Kliniske faktorer som fx rygestatus er ikke bestemmende for, om en/flere analyser kan undlades (hvis der i øvrigt er tilstrækkeligt materiale). Kan dog bruges til at guide prioritering af analyserne, hvis der ikke er tilstrækkeligt materiale til alle. (C)
49. Markørerne kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale. Såvel cytologiske som histologiske materialer kan anvendes. (A)
50. I flere analysepaneler indgår tillige andre markører, som det ikke er obligatorisk at teste for. Lokalt kan det aftales, at forandringer i en/flere af disse rapporteres, såfremt de findes. (C)
51. De fundne analyseresultater skal rapporteres med korrekt nomenklatur og så præcis SNOMED-kodning som muligt. (D)

Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol

52. De af Dansk Patologiselskab udmeldte svartider for prøver i Pakkeforløb bør følges. Der kan dog laves lokale aftaler med længere svartid på nogle prøver. (D)
53. Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er MDT-konference af alle cancerdiagnoser til beslutning om behandling obligatorisk. Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling kan dog henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen. (D)
54. Der bør deltages regelmæssigt i kvalitetsprogrammer indenfor molekyllære analyser, FISH og immunhistokemi ift. prædiktive markører (samt generelle moduler for immunhistokemi). (D)

2. Introduktion

Aktuelt diagnosticeres i Danmark ca. 4.700 patienter årligt med lungekræft med en omtrentlig ligelig fordeling mellem mænd og kvinder. Men populationen, som skal udredes på mistanke om lungekræft, er reelt 5-10 gange større. Gennemsnitsalderen ved diagnose er 69 år, og langt hovedparten af patienterne er rygere eller tidligere rygere, hvorfor der er en høj forekomst af almindelige aldersbetingede samt rygerelaterede komorbiditeter. Dette kan både vanskeliggøre udredningen og være begrænsende for behandlingsmulighederne.

Formål

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

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Materiale til udredning af lungecancer

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

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

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

Prioritering af materialet

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

Prøvetagning, præparering og farvning

Metoderne varierer mellem de forskellige afdelinger, og den optimale håndtering aftales med de udredende kliniske afdelinger. Det cytologiske materiale kan præpareres på mange måder, og der er en glidende overgang mellem cytologiske og histologiske teknikker. På cytologiske materialer kan fremstilles koagel (se

under "Cytologisk materiale" nedenfor), som herefter kan procederes som histologisk materiale inkl. mulighed for immunhistokemiske farvninger (herunder nogle prædiktive markører). På ufarvede lufttørrede udstrygninger kan der udføres immuncytokemiske farvninger.

Kongruens mellem materialer

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

Kvaliteten af materialerne

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

Cytologisk materiale til udredning af lungecancer

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

Anbefaling 6: Vurderes bedst kategoriseret som niveau A, jf. litteratur og evidensgennemgang for anbefaling 1. Anbefaling 10 og 13: Kategoriseres som niveau D, da anbefalingerne bygger på praktiske erfaringer fra forskellige danske patologiafdelinger.

Cytologi generelt

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

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

Materialetyper

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

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

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

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

Børste-, skyllemateriale, pleuravæske og FNA kan procederes ved

- 1) Konventionel teknik ved udstrygning på passende antal objektglas og restmateriale i rør til fremstilling af koagel. Pleuravæske er forinden opkoncentreret ved centrifugering.
- 2) Væskebaseret teknik, hvor hele materialet kommer 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 skræbes cellerne af og kommer i en kassette med millipore-papir (7). Evt. kan tilsættes plasma + trombin. Herefter som koagel ovenfor.

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

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

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

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

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

Præscreening

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

Repræsentativitet

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

Histologisk materiale til udredning af lungecancer

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 bør modtages frisk og perfusionsfikseres til udkæring 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 (kirurgisk biopsi)

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

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

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

Materiale ved operativ behandling af lungecancer

19. Vævet bør modtages frisk med mindst mulige transporttid (optimalt <15 min). (D)
20. Der bør udtages væv til Biobank, såfremt det er muligt. (D)
21. Præparatet bør perfusionsfikseres. Diffusionsfiksering kan ikke anbefales. (C)
22. Udtagning af materiale til biobank og perfusionsfiksering kan foretages af 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 (1), tidligere danske retningslinjer og praktiske erfaringer.

Materialetyper

- Resektat
 - Kileresektat
 - Segmentektomi
- Lobektomi
- Pneumektomi

Modtagelse (inkl. akut diagnostik)

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

Akut diagnostik i form af **fryseundersøgelse** på resektionsrande eller fokale forandringer kan bruges i udvalgte tilfælde og udføres på anmodning af operatør. De diagnostiske muligheder er begrænsede ved denne suboptimale metode og kan være behæftet med forbehold. Metoden kan bruges mhp. definitiv kirurgi ved problemstillingerne malign vs. ikke-malign forandring, når det ikke har været muligt at opnå en diagnose ved ovenfor beskrevne cytologiske/histologiske metoder, og radiologien er suspekt for malignitet. I mange

tilfælde lader problemstillingen primær vs. metastatisk tumor sig ikke afgøre på frysensnit, men i udvalgte tilfælde kan metoden bruges dertil. Kan endvidere bruges mhp. radikalitet af bronchus, parankymale eller andre resektionsrande. Diagnosen bør konfirmeres efter paraffinindstøbning (1).

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

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

Makroskopi

24. **Den makroskopiske vurdering/udskæring skal (sammen med mikroskopien) danne grundlag for vurdering af TNM og radikalitet samt tumordiagnostik. (A)**
25. **Udskæringsmetode kan vælges efter tumors lokalisation og relationer, samt den udskærende patologs præferencer. (C)**
26. **Tumor(er) beskrives. Små tumorer indstøbes totalt, og fra større tumorer udtages repræsentative snit. (C)**
27. **Tumors relation til pleura viscerale beskrives, og dokumenteres af repræsentative snit ved nær relation. (C)**
28. **Afstande til bronkie- og parenkymale resektionsrande angives hvis relevant. (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, alt medtages og der skæres trinsnit. (D)**
31. **Fokale/diffuse forandringer i øvrige lungevæv/pleura beskrives, og der udtages snit derfra. Min. 1 snit af lungevæv uden tumor. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

Beskrivelse og udtagning af snit til mikroskopi

Initialt

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

Tumor

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

Pleura visceral

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

Bronkie- og parenkymale resektionsrande

- Afstand til resektionsrandene angives (i mm hvis <1 cm, ved længere afstand i $\frac{1}{2}$ cm).
- Der udtages snit af bronkieresektionsrand uanset afstand til tumor. Bronkieresektionsrand med tilgrænsende bløddelsvæv afskæres tangentielt efter afklipping 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 afklipping af staplerrække. Som udgangspunkt tages snit vinkelret på resektionsranden, men tangentielle snit er en mulighed ved stor flade (hovedsageligt i fryseseituation, hvor det tidsmæssigt ikke er muligt at udtage talrige vinkelrette snit).
- Ved undersøgelse af "resektionsrande" indenfor staplerrækker skal det således erindres, at der ikke er tale om de reelle resektionsrande.
- Jvf. de kirurgiske retningslinjer anbefales ved sublobær resektion min. 2 cm resektionsafstand ved tumorer over 2 cm, og minimum sv.t. tumors diameter ved tumorer under 2 cm.

Extrapulmonale strukturer

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

Lymfeknuder

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

Øvrige lungevæv/pleura

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

Mikroskopi

32. **Mikroskopien skal (sammen med makroskopien) danne grundlag for klassifikation af tumor, samt vurdering af TNM og radikalitet. (A)**
33. **Gældende WHO-klassifikation skal anvendes som standard for klassifikation af tumorer (aktuelt 4. udgave, 2015). (A)**
34. **Ved flere separate tumorer bør disse sammenlignes og diskuteres i forhold til multifokalitet af samme tumor vs. flere synkrone primære tumorer. Kategorisk skelnen er ofte ikke mulig trods omfattende histologisk vurdering, og**

multidisciplinær gennemgang inkl. billeddiagnostik må ofte indgå i beslutningen.
(C)

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

Tumorklassifikation

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

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

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

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

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

Separate tumornoduli

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

pTNM

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

T-kategori

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

N-kategori

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

M-kategori

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

Resektionsrande

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

Immunfarvninger

37. **Ved oplagt morfologi, og ingen mistanke om, at det kunne dreje sig om metastase, er immunundersøgelser ikke nødvendige. (C)**
38. **Der kan ikke anbefales et fast immunpanel, og et panel må sammensættes på baggrund af de differentialdiagnostiske overvejelser og den aktuelle problemstilling, herunder mængden af materiale, og så vidt muligt under hensyntagen til mulighed for undersøgelser for prædiktive markører. (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

Immunfarvninger

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

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

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

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

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

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

Kodning

39. Ved SNOMED-kodning skal anbefalingerne i dokumentet "Kodning af lungecancer" anvendes. (D)
40. Der skal kodes så ensartet og specifikt som muligt, for at data indberettet til Patobanken og dermed bl.a. DLGR bliver så korrekte som muligt. (D)
41. "ÆF4100 udgangspunkt i lunge" skal anvendes ved alle lungecancerdiagnoser udenfor lunger og bronkier. (D)
42. Der skal anvendes én af de obligatoriske M-koder (se "Kodning af lungecancer"). (D)
43. Visse subtyperdiagnoser kan ikke stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren. (A)
44. Ved mistanke om malignitet skal anvendes M-kode med "X" som sidste ciffer i den tilsvarende maligne diagnosekode, fx "M8140X adenokarcinom OBS PRO" (og ikke den separate kode "ÆFY00 obs. pro"). (D)
45. Kodning af operationspræparater bør følge skabelonen nedenfor. Der kodes de elementer, der indgår i de(t) aktuelle præparat(er). (D)

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

SNOMED-kodning

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

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

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

Diagnosticering af visse subtyper ikke mulig på biopsi

Vær opmærksom på, at visse subtyper diagnoser ikke kan stilles på biopsi, men kræver undersøgelse af hele tumoren (4). Det drejer sig om **storcellet karcinom, adenoskvamøst karcinom, sarkomatoidt karcinom, typisk og atypisk karcinoid**. De tre første kodes "Ikke-småcellet karcinom", gerne med beskrivelse af mistænkte subtype i teksten. Karcinoidtumor kodes "karcinoidtumor, uvist om typisk eller atypisk". Recidiv af disse typer kan dog diagnosticeres på biopsi og kodes med "eksakt" diagnose på biotisk/cytologisk materiale. Diagnoserne **adenokarcinom in situ (AIS)** og **minimalt invasivt adenokarcinom (MIA)** kan heller ikke stilles på biopsi, men kodes som adenokarcinom.

Malignitetsmistanke

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

Skabelon for kodning af operationspræparater

T-kode	Lungetopografi
M-kode	Tumor. Der skal anvendes én af de obligatoriske koder, som herefter evt. yderligere kan specificeres, herunder M-kode for dominerende vækstmønster ved primært adenokarcinom. Se dokumentet "Kodning af lungecancer" på DPAS' hjemmeside.
T-kode	Lymfeknuder. Der er specifikke koder for alle torakale lymfeknuder, og de skal anvendes så specifik som mulig.
M-kode	Metastase. Husk "6" som sidste ciffer ved metastaser.
T29000	Pleura (eller T29030 Pleuras viscerale blad). Kun ved indvækst.
M-kode	Tumor, direkte spredning (eller metastase, hvis det er tilfældet)
Æ-kode	pT
Æ-kode	pN
T26000	Bronchus
M-kode	+/- frie resektionsrande
P-kode	Resektat/ektomipræparat

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

Prædiktive markører

46. **Reflextest af de obligatoriske markører bør foretages ved den primære diagnostik af nedenstående grupper. (A)**
 - EGFR, ALK, ROS1: adenokarcinomer + ikke-småcellede karcinomer, hvor typen ikke sikkert kan afgøres
 - PD-L1: alle ikke-småcellede karcinomer
47. **Gentagelse af en/flere analyser kan også komme på tale ifm. fx progression/recidiv/metastaser og ved mistanke om resistensudvikling. (A)**
48. **Kliniske faktorer som fx rygestatus er ikke bestemmende for, om en/flere analyser kan undlades (hvis der i øvrigt er tilstrækkeligt materiale). Kan dog bruges til at guide prioritering af analyserne, hvis der ikke er tilstrækkeligt materiale til alle. (C)**
49. **Markørerne kan undersøges med forskellige analysemetoder, som stiller forskellige krav til det diagnostiske materiale. Såvel cytologiske som histologiske materialer kan anvendes. (A)**
50. **I flere analysepaneler indgår tillige andre markører, som det ikke er obligatorisk at teste for. Lokalt kan det aftales, at forandringer i en/flere af disse rapporteres, såfremt de findes. (C)**

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

Litteratur og evidensgennemgang

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

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

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

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

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

Obligatoriske prædiktive markører

Ved diagnostik af lungecancer bør testes:

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

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

Vejledninger

Vejledninger for EGFR og ALK foreligger i separate dokumenter i regi af DMPG (Dansk molekylærpatologi gruppe) / UMP (Udvalg for molekylær patologi under Dansk Patologiselskab) (19, 20). Disse er af ældre dato

og kan forventes opdateret i det kommende år. Der foreligger ikke en dansk vejledning for ROS1-analyse. Der findes en dansk vejledning for PD-L1 (overvejende omhandlende antistofkloner, sammenlignelighed og analyseplatforme) (21).

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

EGFR: Molekylærbiologisk mutationsundersøgelse med PCR eller NGS.

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

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

PD-L1: Undersøgelse af PD-L1-ekspressionen foretages ved immunhistokemisk undersøgelse, og kræver således histologisk materiale eller koagel fra cytologisk materiale. Analysen kan endnu ikke foretages ved immuncytokemisk undersøgelse på udstrygninger. Principielt kræves min. 100 vitale tumorceller til vurdering.

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 med tilsvarende kodning:

- PD-L1 positivitet <1 %
- PD-L1 positivitet ≥1 og <25 %
- PD-L1 positivitet ≥25 og <50 %
- PD-L1 positivitet ≥50%

Man kan angive en mere præcis TPS i teksten.

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

Andre markører

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

Afkalkning

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

Kliniske faktorer

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

Kodning

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

Svartider, MDT-konference og kvalitetskontrol

52. **De af Dansk Patologiselskab udmeldte svartider for prøver i Pakkeforløb bør følges. Der kan dog laves lokale aftaler med længere svartid på nogle prøver. (D)**
53. **Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er MDT-konference af alle cancerdiagnoser til beslutning om behandling obligatorisk. Patienter med småcellet karcinom, udbredt dissemineret sygdom og/eller akut behov for behandling kan dog henvises til onkologisk afdeling uden at afvente MDT-konferencen. (D)**
54. **Der bør deltages regelmæssigt i kvalitetsprogrammer indenfor molekytlære analyser, FISH og immunhistokemi ift. prædiktive markører (samt generelle moduler for immunhistokemi). (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

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

Svartider

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

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

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

Svartiderne er de generelle svartider udmeldt af Dansk Patologiselskab for prøver i Kræftpakkeforløb (22).

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

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

MDT-konference

Ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer er det obligatorisk, at alle cancerdiagnoser skal på MDT-konference til beslutning om behandling (23, 24). På konferencerne sammenholdes patologifund og radiologi, og der diskuteres også fx udredningsproblemer herunder valg af prøvetagningsmetode. I mange tilfælde kan patologen bidrage væsentligt i diskussion om uklarheder, tvivlsspørgsmål og krav til materiale.

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

MDT-konferencer er tidskrævende og stiller krav om effektiv gennemførelse. DMCG har lavet retningslinjer til optimering af MDT-konferencerne (24).

Kvalitetskontrol

Det anbefales at deltage regelmæssigt i kvalitetsprogrammer.

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

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

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

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

4. Referencer

1. Nicholson A. G. KK, Gosney J Dataset for histopathological reporting of lung cancer. The Royal College of Pathologists. 2018.
2. referenceprogram OD-rD. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. 2018.
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe D. Lungecancer – Kirurgisk behandling. Kirurgiske DMCG-retningslinje. 2018.
4. Travis WD BE, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th edition ed: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015.
5. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. Lung Cancer. 2012;76(1):1-18.
6. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, Steinfors 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 cytoscraps. Cancer. 2009;117(2):120-7.
8. Omland SH, Henrik H, Olsen EK, Birthe T, Gulddammer SB. Subtyping of nonsmall cell lung cancer on cytology specimens: reproducibility of cytopathologic diagnoses on sparse material. Diagn Cytopathol. 2014;42(2):105-10.
9. Butnor KJ BM, Dacic S, Berman M, Flieder D, Jones K, Okby NT, Roggli VL, Suster S, Tazelaar HD, Travis WD. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung. College of American Pathologists (CAP); 2017.
10. Gospodarowicz M K BJD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition ed. Union for International Cancer Control (UICC): Wiley-Blackwell; 2017.
11. Wittekind C CCC, Brierley J D, Sobin L H. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use 4th edition ed: Wiley-Blackwell; 2012.
12. P I. Introduktion til 8. udgave af UICC's TNM klassifikation: Den Nationale Danske TNM Komite under DMCG.dk; 2017.
13. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, Marom EM, Travis WD, Girard N, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. J Thorac Oncol. 2016;11(5):639-50.
14. Girard N, Deshpande C, Lau C, Finley D, Rusch V, Pao W, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. Am J Surg Pathol. 2009;33(12):1752-64.
15. Olsen K E SK. Kodning af lungecancer. 2019.
16. Patobank. [Available from: <http://www.patobank.dk/index.php?ID=1&lang=da>].
17. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase

- Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2018;20(2):129-59.
18. M E. *Molecular Pathology: Part 2, Non-small cell lung cancer (NSCLC).* 2019.
 19. Stricker K HH, Høgdall E, Grubach L, Ørnkov D. *Anbefalinger for molekylærbiologisk analyse for EGFR mutationer i lunge karcinomer.* 2016.
 20. Skov B G VM, Hager H. *Test af EML4-ALK fusion i lungeadenokarcinom.* 2013.
 21. M V. *Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 - Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).* 2018.
 22. (DPAS) DP. *Fælles svartider.* 2016.
 23. Sundhedsstyrelsen. *Pakkeforløb for lungekræft – for fagfolk.* 2018.
 24. Grupper M-uDMC. *Multidisciplinær kræftbehandling – en vejledning til MDT-konferencen.* 2016.

5. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

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

Interessentinvolvering

Dalupa er patologigruppen under Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLGG). Medlemmerne af Dalupa er alle speciallæger i patologisk anatomi og cytologi, som arbejder med lungepatologi i Danmark. Der har ikke været patienter eller andre ikke-DMCG'ere involveret.

Formulering af anbefalinger, høring og godkendelse

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

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

oktober 2019. Ingen kommentarer/rettelser dertil, og den endelige udgave med afsnit 1 (Quick guide) er udfærdiget.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Forfattere

- Kathina Sørensen, overlæge, Aalborg UH
- Karen Ege Olsen, overlæge, Odense UH
- Høringsgruppe: Dalupa

Forfatterne har ingen interessekonflikter ift. denne retningslinje.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer, samt plan for audit og feedback

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

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

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegradueringskala

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



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 review 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 sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomonisk" 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	Retrospektive 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	Retrospektiv kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse 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 sensitivitsanalyse 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 afleste referencestandarder	Analyse uden sensitivitsanalyse	
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 2 – Kodning af lungecancer

Kodning af lungecancer

Okt. 2019/KEO/KS/Dalupa

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

Hovedformålet er ensartet kodning til datafangst til DLCC.

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 subtypering 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 DLCC):	
M8...X	... karcinom OBS PRO

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

ÆF4100	<p>Udgangspunkt i lunge</p> <p>Til alle cancerdiagnoser i andre organer end lunge og bronkier, hvor det er overvejende sandsynligt, at der foreligger spredning fra primær lungecancer.</p> <p>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.</p>
---------------	--

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
Kolloid	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
Ikkekeratiniserende	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-myoepteliale	85623
Pleomorft adenom	89400
Myoepteliom	89820
Myoepteliale 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	Bronkioler
T 27900	Bronkioler og lungevæv

T28 LUNGE

T 28000	Lunge
T 28010	Alveoler
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 %
ÆKPA15	PD-L1 positivitet ≥ 1 % og < 50 %
ÆKPA50	PD-L1 positivitet ≥ 50 %
ÆKPXXX	PD-L1 intet materiale til test
F2931A	PD-L1 ikke udført/mislykket
M09002	For lidt materiale til molekylærdiagnostisk undersøgelse (fri tekst: type som ikke kan laves)