

Echo-endoscopische (EUS/EBUS) stadiëring van longkanker

Echo-endoscopic (EUS/EBUS) staging of lung cancer

Auteurs J.T. Annema en K.F. Rabe

Trefwoorden EBUS-TBNA, EUS-FNA, longkanker, stadiëring

Key words EBUS-TBNA, EUS-FNA, lung cancer, staging

Samenvatting

Accurate stadiëring van longkanker is van groot belang voor het opstellen van een behandelplan. Ondanks geavanceerde afbeeldingstechnieken, zoals CT en PET, blijft het verkrijgen van lymfklierweefsel veelal noodzakelijk. Door middel van transoesofageale en transbronchiale echografie kunnen mediastinale lymfklieren onder zicht worden aangeprikt. Echo-endoscopisch onderzoek biedt een accuraat, veilig en minimaal invasief alternatief voor chirurgische stadiëring. Recent onderzoek heeft aangetoond dat echo-endoscopische technieken chirurgische mediastinale diagnostiek veelal kan voorkomen.

In dit artikel wordt zowel transoesofageale als transbronchiale echografie met fijnaald-aspiratie besproken. Naast achtergrondinformatie worden studieresultaten toegelicht en wordt ingegaan op de wijze waarop deze nieuwe methoden kunnen worden ingezet in diagnostische en stadiëringsalgoritmen voor patiënten met longkanker.

(*Ned Tijdschr Oncol 2007;4:114-9*)

Summary

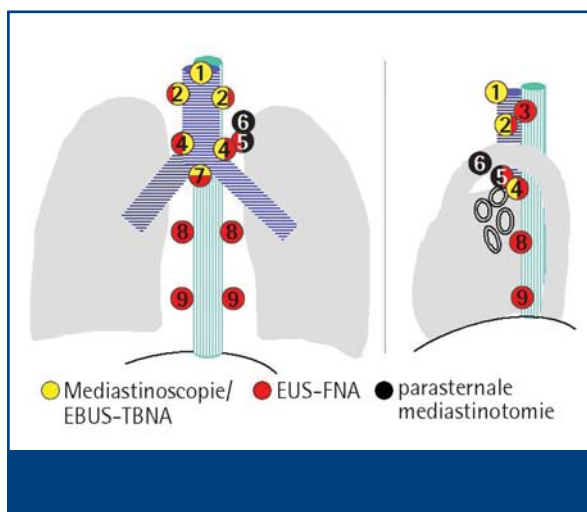
Accurate staging of lung cancer is of major importance in treatment planning. Despite modern imaging techniques, such as PET and CT, mediastinal tissue often remains a prerequisite for accurate nodal assessment. Transesophageal and transbronchial fine needle aspiration allow real-time sampling of mediastinal nodes. Echo-endoscopic investigations offer an accurate, safe and minimal invasive alternative for surgical staging. Recent studies demonstrate that up to 70% of scheduled mediastinoscopies can be prevented by endoscopic ultrasound techniques. This article will provide background, indications and limitations of endoscopic and endobronchial ultrasound with fine needle aspiration for the diagnosis and staging of lung cancer.

Inleiding

Longkanker is met ongeveer 8.900 nieuwe patiënten per jaar één van de meest voorkomende vormen van kanker in ons land. Bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom zonder aanwijzingen voor metastasen op afstand, is accurate locoregionale stadiëring van groot belang voor het opstellen van een behandelplan. Weefseldiagnostiek van mediastinale klieren is geïndiceerd - conform de CBO-richtlijn - indien deze klieren vergroot zijn (korteas diameter >1 cm op CT), als er aanwijzingen zijn voor mediastinale metastasen op basis van de PET-scan, of als de

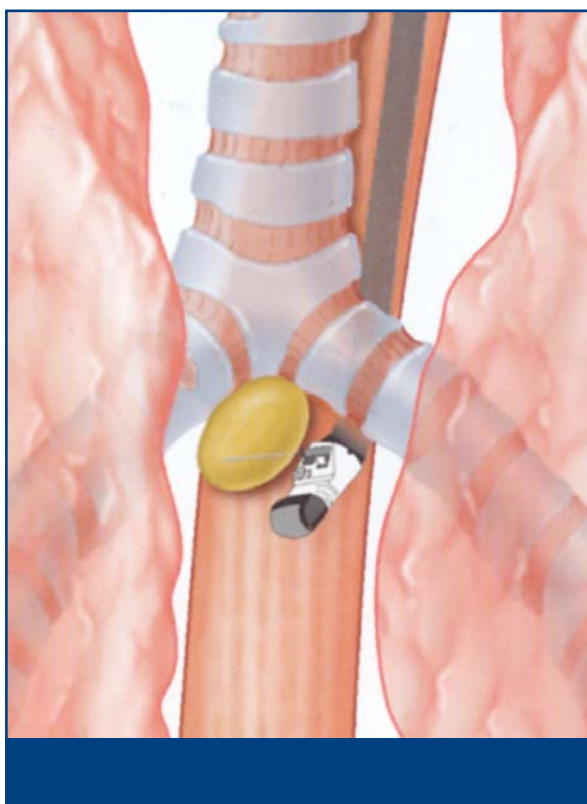
primaire longtumor centraal is gelegen.¹

De standaardmethode voor het verkrijgen van weefsel van mediastinale klieren is mediastinoscopie, een chirurgische procedure, die plaatsvindt onder algehele anesthesie en waarvoor klinische opname noodzakelijk is. In ervaren handen is mediastinoscopie een betrouwbare diagnostische techniek met een sensitiviteit van 81% en specificiteit van 100%.² Een beperking van mediastinoscopisch onderzoek is dat slechts een deel van alle lymfklieren in het mediastinum bereikt kan worden (zie *Figuur 1*, pagina 115).^{3,4} Voorts is deze diagnostische procedure invasief, is klinische



Figuur 1. Mediastinale stadiëringmethoden en het bereik van regionale lymfklieren. EBUS-TBNA='endobronchial ultrasound - transbronchial needle aspiration', EUS-FNA='endoscopic ultrasound - fine needle aspiration', 1-9=plaats van de mediastinale lymfklierstations.

Dit figuur is met toestemming van de auteur overgenomen uit referentie 4.



Figuur 2. Transoesophageale echografie en aspiratie van een subcarinale lymfklier.⁶ *Dit figuur is met toestemming van Elsevier overgenomen uit referentie 6.*

opname noodzakelijk en gaat het gepaard met hoge kosten. Bovendien blijkt uit recent Nederlands onderzoek dat slechts 40% van de mediastinoscopieën adequaat werd uitgevoerd.⁵

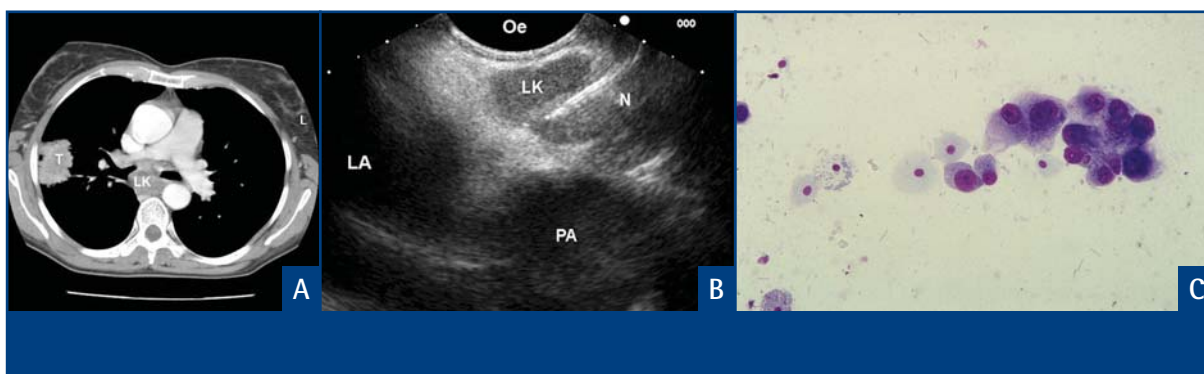
In dit artikel worden 2 nieuwe echo-endoscopische technieken besproken die een alternatief bieden voor de chirurgische stadiëring. Indicatie en beperkingen van deze nieuwe methoden worden toegelicht.

Transoesofageale echografie

Transoesofageale echografie met fijne naaldaspiratie ('endoscopic ultrasound - fine needle aspiration'; EUS-FNA) is een diagnostische methode die afkomstig is uit de gastro-enterologie. De echo-endoscoop bestaat eigenlijk uit een gemodificeerde gastroscoop waarop aan het distale uiteinde een lineaire echotransducer is gemonteerd die het mogelijk maakt om onder zicht paraoesofageaal gelegen lymfklieren aan te prikken (zie *Figuur 2*).⁶ Het onderzoek vindt plaats in een ambulante setting, veelal onder midazolam, en neemt ongeveer 20 minuten in beslag. De belasting voor patiënten valt te vergelijken met dat van een gastroscopie.

Na de introductie van de echo-endoscoop vindt gestandaardiseerd onderzoek plaats om alle lymfklieren die vanuit de oesofagus te bereiken zijn, in beeld te brengen.⁶ Dit betreft de lymfklieren in het onderste mediastinum (stations 8 en 9), de gehele subcarinale regio (station 7), de links paratracheaal gelegen klieren (station 4 links) en die in het aortavenster (station 5) (zie *Figuur 1*). Vergrote of echografisch verdachte lymfklieren kunnen onder zicht veilig worden aangeprikt met 22-G-naalden (zie *Figuur 3A-C*).⁷

Het meeste onderzoek is verricht bij patiënten met vergrote klieren op de CT-scan. Hierbij ligt de betrouwbaarheid van EUS-FNA rond de 90%.⁸⁻¹³ Door het vaststellen van lymfkliermetastasen kan EUS-FNA tot 70% van de geplande mediastinoscopieën voorkomen.^{8,10,11} EUS-FNA kan echter niet worden gezien als een volledige vervanging voor mediastinoscopisch onderzoek, gezien de beperkingen in het analyseren van paratracheale afwijkingen rechts. De negatief voorspellende waarde van EUS-FNA ligt rond de 10%. Bij een verdenking op mediastinale metastasen op basis van afbeeldingsonderzoek (CT en/of PET) zal, indien bij EUS-FNA geen mediastinale metastasen worden aangetoond, veelal alsnog een mediastinoscopie worden verricht. Het toevoegen van EUS-FNA aan mediastinoscopie voor de pre-operatieve stadiëring van longkanker leidt tot signi-



Figuur 3. A. CT-scan van de thorax met een tumor (T) in de rechteronderkwab en een vergrote subcarinale lymfklier (LK). B. Transoesofageale echografie met fijne-naaldaspiratie (EUS-FNA) van een vergrote, scherp begrensde hypo-echogene klier, paraoesofageaal gelegen tussen linkeratrium (LA) en een pulmonaal arterie (PA), overeenkomend met het subcarinale station 7. Oe=lumen van de oesofagus, N=naald, LK=lymfklier. C. Cytologisch beeld van het fijne-naaldaspiraats met adenocarcinoom en plaveiselepitheel van de oesofagus. *Dit figuur is met toestemming van Springer overgenomen uit referentie 7.*

ficant betere locoregionale stadiëring door het complementaire bereik van deze methoden (zie *Figuur 1*) en kan daarom onnodige thoracotomieën voorkomen.^{14,15}

Een veelbelovende toepassing van EUS-FNA is de combinatie met PET. De patiënten met verdenking op lymfkliermetastasen op basis van een PET-scan worden vervolgens geanalyseerd met EUS-FNA.¹⁶⁻¹⁸ Tevens kan EUS-FNA ingezet worden voor mediastinale restadiëring bij patiënten die behandeld zijn met chemo- en/of radiotherapie.^{19,20} De accuraatheid van EUS voor restadiëring is met 75% en 86% iets lager vergeleken met de initiële stadiëring (rond 90%). De plaatsbepaling van de mediastinale stadiëringstechnieken in (re)stadiëring algoritmen is momenteel

onderwerp van discussie. Er valt veel voor te zeggen om zowel de initiële stadiëring als restadiëring te laten plaatsvinden met behulp van EUS-FNA. Indien bij mediastinale restadiëring geen lymfkliermetastasen worden aangetoond, zal zeker een mediastinoscopie moeten worden verricht. Belangrijk in deze discussie is dat remediastinoscopieën waar mogelijk voorkomen dienen te worden, gezien de technische moeilijkheden en de vaak beperkte accuraatheid van dit onderzoek.

Naast mediastinale (re)stadiëring kan EUS-FNA van belang zijn voor het stellen van de diagnose; niet alleen door het vaststellen van lymfkliermetastasen maar ook door het direct aanprikken van centraal gelegen longtumoren. Bij patiënten met een centraal gelegen longtumor kan de intrapulmonale massa zelf veelal worden waargenomen vanuit de oesofagus. Op deze wijze is het niet alleen mogelijk om weefsel te verkrijgen voor een diagnose, maar kan ook worden beoordeeld of er sprake is van ingroei in centraal gelegen vaten of het mediastinum (stadium T4).²¹⁻²⁴ De linkerbij nier, één van de voorkeurslocaties voor afstandsmetastasen, is transgastraal goed bereikbaar met EUS-FNA.



Figuur 4. 'Endobronchiale ultrasound - transbronchiale naaldaspiratie' (EBUS-TBNA) met een convexe lineaire echobronchoscoop (Olympus BF 160F - OL 8) met 22-G-naald.

Endobronchiale echografie

Mediastinale lymfklieren kunnen tijdens conventionele bronchoscopie vanuit de trachea worden aangeprikt.²⁵ De opbrengst van transbronchiale naaldaspiratie ('transbronchiale naaldaspiratie'; TBNA) varieert

Tabel 1.

Indicaties voor longkankerstadiëring	EUS	EBUS
Mediastinale stadiëring	++	++
Mediastinale restadiëring	+	?
Hilaire lymfklierstadiëring	-	+
Analyse paraoesofageaal gelegen longhaard	++	-
Vaststellen mediastinale tumorinvasie (T4)	+	-
Verdenking linkerbijniermetastase	+	-

EUS='endoscopic ultrasound', EBUS='endobronchial ultrasound', ++=sterk bewijs beschikbaar, +=beperkt bewijs beschikbaar, -=geen indicatie, ?=mogelijke toekomstige indicatie.

sterk (39-78%) en één van de belangrijkste redenen hiervoor is dat de eigenlijke aspiratie niet onder zicht gebeurt.²⁶ Recentelijk is naar analogie van EUS-FNA een lineaire echobronchoscoop (Olympus BF 160F-OL8) ontwikkeld (zie *Figuur 4*, pagina 116). Hiermee is het mogelijk om tijdens een bronchoscopie de echotransducer tegen de tracheawand te plaatsen en aldus paratracheale lymfklieren in beeld te brengen en onder zicht aan te prikken. Met 'endobronchial ultrasound' (EBUS) kunnen naast de paratracheale (stations 2R, 4R, 2L en 4L) en subcarinale klieren (station 7) ook hilaire (station 10) en intrapulmonale (station 11) klieren in beeld worden gebracht (zie *Figuur 1*, pagina 115).²⁵ Tot op heden zijn de meeste EBUS-TBNA-studies verricht bij patiënten met (een verdenking op) longkanker en vergrote mediastinale klieren. De accuratesse van EBUS-TBNA ligt boven de 92%.²⁷⁻³⁰ Op dit moment zijn er nog weinig gepubliceerde data over uitkomsten van EBUS-TBNA, dat uitgevoerd is onder ambulante omstandigheden.

EUS/EBUS: implicaties voor de praktijk

Wat zal naar verwachting de rol worden van echo-endoscopische technieken voor de diagnostiek en stadiëring van longkanker? De huidige studies zijn veelal gericht op het stadiëren van patiënten met longkanker met vergrote klieren op CT na voorafgaand een niet-diagnostisch bronchoscopisch onderzoek. De huidige CBO-richtlijn 'Diagnostiek en stadiëring van het niet-kleincellig longcarcinoom' uit 2005 geeft aan dat indien er een indicatie is voor het verkrijgen van weefsel van mediastinale klieren,

EUS overwogen kan worden.¹ Met de huidige stand van de literatuur zijn wij er voorstander van dat bij iedere longkankerpatiënt die in aanmerking komt voor chirurgische mediastinale stadiëring, allereerst een EUS of EBUS wordt overwogen. Bij een meerderheid van de patiënten zullen mediastinale metastasen met EUS of EBUS vastgesteld worden en blijft hen een operatie bespaard. Indien echter geen mediastinale metastasen worden aangetoond, is het veelal noodzaak alsnog chirurgische stadiëring te doen plaatsvinden.

In een zeer recente studie werden 113 patiënten met verdenking op longkanker niet eerst met een bronchoscopie maar met EUS-FNA onderzocht. In 70% van de patiënten werd niet alleen een weefsel-diagnose, maar veelal ook bewijs voor mediastinale of afstandsmetastasering aangetoond.³¹

Anno 2007 is het niet de vraag of, maar hoe EUS en EBUS in diagnostische en stadiëringsalgoritmen voor longkanker ingezet zullen worden.³² Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft in de periode 2005-2007 een implementatiestudie verricht voor EUS-FNA bij patiënten met longkanker.³³ De interim-resultaten zijn veelbelovend en met een juiste training en implementatiestrategie wordt verwacht dat EUS-FNA, welke nu in ongeveer 10 klinieken wordt uitgevoerd, voor 2010 in 25 klinieken in Nederland beschikbaar is. Naar verwachting is lineaire EBUS-TBNA, wat momenteel alleen nog in het LUMC plaatsvindt, aan het eind van 2007 in 5 klinieken beschikbaar.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met (een verdenking op) longkanker bij wie een indicatie bestaat voor een mediastinoscopie dient EUS/EBUS (indien beschikbaar) als minimaal invasief alternatief te worden overwogen.
2. EUS-FNA kan tot 70% van de geplande mediastinoscopieën voorkomen.
3. EBUS-TBNA verandert het beleid bij de helft van de patiënten met longkanker.

Gezien de leercurve om EUS en EBUS op hoog niveau onder de knie te krijgen en deze vaardigheden te onderhouden, alsmede de aanzienlijke financiële investering, lijkt het erop dat deze methoden allereerst regionaal - en niet in iedere kliniek - beschikbaar zullen zijn. Het verdient aanbeveling dat in iedere oncologische regio afspraken worden gemaakt hoe deze vorm van diagnostiek voor alle patiënten met longkanker beschikbaar komt. EUS en EBUS zijn complementair in het bereik van mediastinale klieren en in combinatie kan vrijwel het gehele mediastium adequaat worden gestadieerd.³⁴ Onderzoek naar 'complete' ambulante uitgevoerde echo-endoscopische stadiëring van longkanker is gaande.

Conclusie

EUS-FNA en EBUS-TBNA zijn veilige en minimaal belastende echo-endoscopische methoden waarmee mediastinale lymfklieren nauwkeurig kunnen worden onderzocht. EUS en EBUS hebben door het vaststellen van (locoregionale) metastasen een grote impact op het beleid, vooral bij het voorkomen van mediastinoscopieën en onnodige thoracotomieën. Implementatie van EUS en EBUS in lokale richtlijnen en protocollen voor de diagnostiek en stadiëring van longkanker vindt momenteel plaats.

Referenties

1. Van Meerbeeck JP, Koning CC, Tjan-Heijnen VC, Boekema AG, Kaandorp CJ, Burgers JS. [Guideline on 'non-small cell lung carcinoma; staging and treatment']. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:72-7.
2. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):157S-66.
3. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classifica-

tion for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23.

4. Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and the assesment of sarcoidosis. Proefschrift, 2005, Leiden University.
5. Smulders SA, Smeenk FW, Janssen-Heijnen ML, Wiolders PL, De Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005;47:243-51.
6. Annema JT, Rabe KF. In: Hawes RH, Fockens P, editors. *Endosonography*. 2006. P. 57-9.
7. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. *Transösophageale Sonographie in der Pneumologie*. In: Matghis G, editor. *Bild atlas der Lungen und Pleurasonographie*. 2006.
8. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005;23:8357-61.
9. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C, Pforte A, Topalidis T, Krause C, et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2278-84.
10. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurshou P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002;57:98-103.
11. Tournoy KG, Praet MM, Van Maele G, Van Meerbeeck JP. Esophageal endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration with an on-site cytopathologist: high accuracy for the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Chest* 2005;128:3004-9.
12. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1861-7.
13. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001;219:252-7.
14. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Welker L, Mauad T,

- Sont JK, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005;294:931-6.
15. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Maltbaek N, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomised clinical trial. *Lung Cancer* 2005;49:377-85.
16. Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, Veselic M, Versteegh MI, Rabe KF. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. *Lung Cancer* 2004;44:53-60.
17. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg* 2005;79:263-8.
18. Kramer H, Van Putten JW, Post WJ, Van Dullemen HM, Bongaerts AH, Pruim J, et al. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. *Thorax* 2004;59:596-601.
19. Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, Willems LN, Rabe KF. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer* 2003;42:311-8.
20. Varadarajulu S, Eloubeidi M. Can endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration predict response to chemoradiation in non-small cell lung cancer? A pilot study. *Respiration* 2006;73:213-20.
21. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005;48:357-61.
22. Varadarajulu S, Hoffman BJ, Hawes RH, Eloubeidi MA. EUS-guided FNA of lung masses adjacent to or abutting the esophagus after unrevealing CT-guided biopsy or bronchoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:293-7.
23. Schroder C, Schonhofer B, Vogel B. Transesophageal echographic determination of aortic invasion by lung cancer. *Chest* 2005;127:438-442.
24. Varadarajulu S, Schmulewitz N, Wildi SF, Roberts S, Ravenel J, Reed CE, et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:345-8.
25. Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J* 2006;28:1264-75.
26. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:949-55.
27. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time, endobronchial ultrasound-guided, transbronchial needle aspiration: a new method for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006;61:795-8.
28. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006;28:910-4.
29. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126:122-8.
30. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005;50:347-54.
31. Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, et al. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:345-54.
32. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. *Endoscopy* 2006;38 Suppl 1:S118-22.
33. ZonMW Projectenpoort. <http://zonmw.collexis.net/projectsummary.asp?foreignid=945-14-407>. 16 april 2007.
34. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37:833-9.

Ontvangen 6 maart 2007, geaccepteerd 19 april 2007.

Correspondentieadres

Dr. J.T. Annema, longarts
Prof. dr. K.F. Rabe, hoogleraar longziekten

Leids Universitair Medisch Centrum
Staf longziekten C3 P
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 29 50
Fax: 071 526 69 27
E-mailadres: j.t.annema@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: Zorg Onderzoek Medische Wetenschappen (ZonMW) ondersteunt implementatie van EUS bij patiënten met longkanker (nationale implementatiestudie en aanverwante activiteiten worden geïnitieerd en geleid vanuit de afdeling Longziekten, Leids Universitair Medisch Centrum).