

Endo-echografie voor longkankerstadiëring

Endosonography for lung cancer staging

M.B. von Bartheld en J.T. Annema

Samenvatting

Longkanker is de meest voorkomende oorzaak van kankersterfte in Nederland. Slechts een minderheid van de patiënten komt in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Veelal is de tumor bij presentatie reeds gemetastaseerd naar regionale mediastinale lymfeklieren of andere organen. Accurate staging is van groot belang om patiënten te selecteren voor een optimale behandeling. In de afwezigheid van afstandsmetastasen is evaluatie van de mediastinale lymfeklieren vaak bepalend voor de therapie. Endoscopische echografie met fijnaaldpunctie vanuit de oesofagus (EUS-FNA) en de luchtwegen (EBUS-TBNA) zijn technieken waarbij onder zicht weefsel kan worden verkregen uit mediastinale en hilaire lymfeklieren. In de nieuwe richtlijn 'Niet-kleincellig longcarcinoom' is endo-echografie met punctie de techniek van keuze voor weefselonderzoek van mediastinale klieren. Mediastinale staging door endo-echografie, in combinatie met verificatie van negatieve bevindingen door mediastinoscopie, verbetert de detectie van mediastinale metastasen en reduceert het aantal onnodige thoracotomieën met meer dan de helft in vergelijking met directe chirurgische stadiëring (mediastinoscopie).

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:315-24)

Summary

Lung cancer is the most prevalent cause of cancer mortality in the Netherlands. Treatment with curative intent is unfortunately only possible for the minority of patients. At initial presentation, the tumor has often metastasized to regional mediastinal lymph nodes or distant organs. Accurate staging is crucial for optimal treatment in all patients. Mediastinal nodal status (presence or absence of metastases) often guides therapy in absence of distant metastases. Under endoscopic ultrasound guidance from the esophagus (EUS-FNA) and the large airways (EBUS-TBNA), tissue can be obtained from mediastinal lymph nodes in a minimally invasive way. In the new guideline 'Non-small cell lung cancer', endosonography with aspiration of the lymph nodes is the diagnostic method of choice for mediastinal tissue staging. Mediastinal staging by endosonography - if negative combined with surgical verification by mediastinoscopy - improves the detection of mediastinal metastases and reduces the number of unnecessary thoracotomies by more than half in comparison with initial surgical staging (mediastinoscopy).

Inleiding

Met een incidentie van ruim 10.000 patiënten per jaar is het niet-kleincellig longcarcinoom ('non-small cell lung carcinoma'; NSCLC) 1 van de meest voorkomende maligniteiten in Nederland.¹ Accurate staging is een vereiste voor een optimale behandeling.

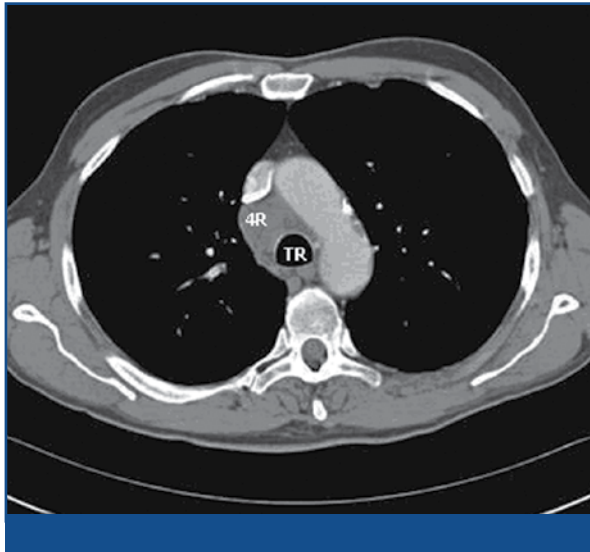
In de afwezigheid van afstandsmetastasen (onder andere cerebraal, lever, bot) is aan- of afwezigheid van regionale uitzaaiing naar mediastinale lymfeklieren (tot bij 1/3 van de patiënten) 1 van de belangrijkste prognostische factoren en richtinggevend voor de therapie-

Auteurs: dhr. drs. M.B. von Bartheld, promovendus, dhr. dr. J.T. Annema, longarts, afdeling Longziekten, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.T. Annema, afdeling Longziekten C3 P, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 29 50, e-mailadres: j.t.annema@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: EBUS, EUS, niet-kleincellig longcarcinoom, staging

Key words: EBUS, EUS, non-small cell lung carcinoma, staging



Figuur 1. CT-scan met een vergrote (korte-as diameter 15 mm) rechts paratracheale lymfeklier (4R), welke door middel van EBUS-TBNA benaderbaar is vanuit de trachea (TR).

keuze. Patiënten met mediastinale metastasen komen doorgaans niet in aanmerking voor een primaire resectie van de tumor en worden meestal behandeld met chemo-radiatietherapie.

Volgens de landelijke CBO-richtlijn 'Stadiëring en behandeling niet-kleincellig longcarcinoom' uit mei 2011 is weefselanalyse van mediastinale lymfeklieren geïndiceerd wanneer lymfeklieren vergroot zijn (korte as >10 mm op de computertomografie (CT), zie *Figuur 1*), de positronemissietomografie (PET)-scan aanwijzingen geeft voor mediastinale of hilaire metastasen en/of wanneer de longtumor centraal is gelegen.² Mediastinoscopie, een chirurgische techniek, heeft een sensitiviteit voor de mediastinale klieren van 78%.³ Tijdens een zogenoemde 'kijkoperatie' worden de paratracheale regio's en het subcarinale gebied bereikt. Naast de beperkingen in detectie van regionale kliermetastasen (bij 1 op de 5 patiënten worden mediastinale metastasen gemist) is de chirurgische staging invasief, heeft de noodzaak tot algehele narcose en kan het gepaard gaan met complicaties zoals bloedingen, infecties of persisterende heesheid. In toenemende mate zijn de laatste jaren endo-echoscopische technieken beschikbaar gekomen die het mogelijk maken om onder zicht mediastinale lymfeklieren vanuit de oesofagus of de bronchiaalboom aan te prikken.

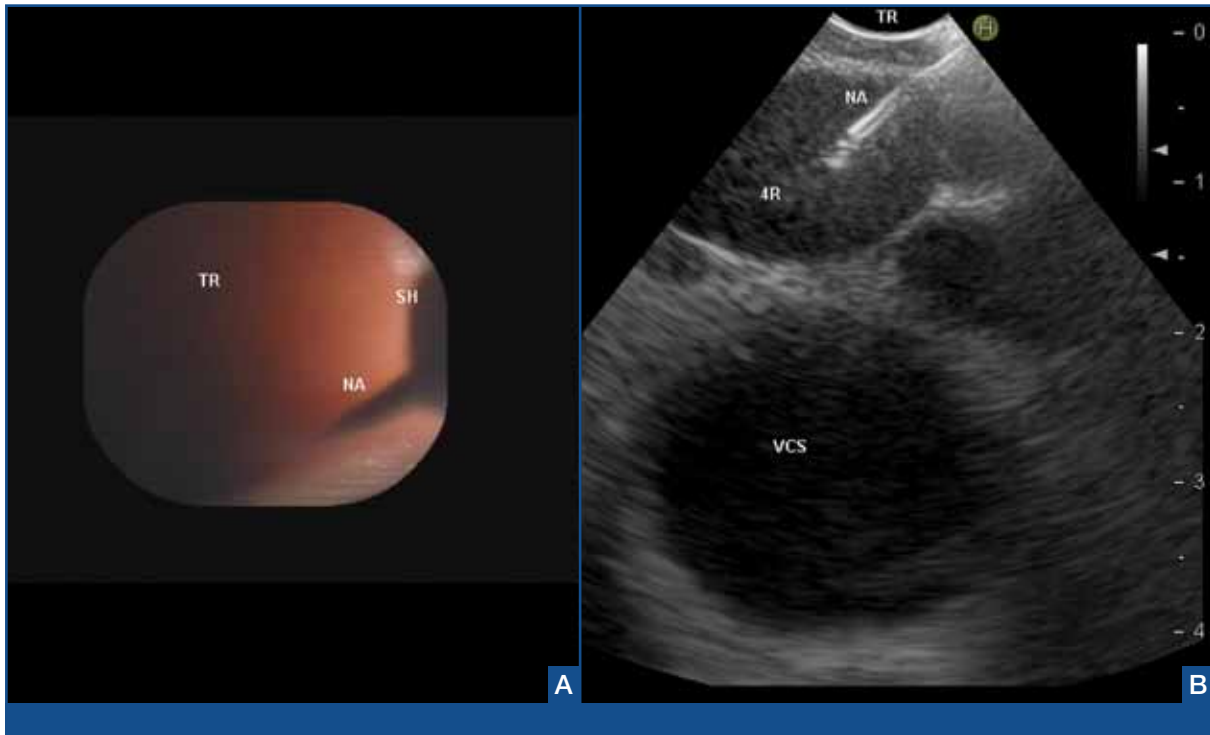
In deze bijdrage worden techniek, indicaties, limitaties en plaatsbepaling van endo-echografie in het stagerings-

algoritme voor het niet-kleincellig longcarcinoom besproken.

Techniek en uitvoering

'Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration' (EUS-FNA) en 'endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration' (EBUS-TBNA) zijn onderzoeken waarbij de mediastinale lymfeklieren naast de oesofagus en grote luchtwegen met behulp van echografie in beeld kunnen worden gebracht. Indien hier vergrote of echografisch verdachte lymfeklieren aanwezig zijn, kunnen deze vervolgens met een dunne naald, onder zicht (zie *Figuur 2*) worden aangeprikt. EUS-FNA is afkomstig vanuit de gastro-enterologie en wordt daar sinds begin jaren 90 van de vorige eeuw onder meer toegepast in de diagnostiek naar oesofagus- en pancreascarcinomen. Met een endo-echoscoop, een gemodificeerde gastroscoop met op het uiteinde een echotransducer, kunnen tumoren en lymfeklieren grenzend aan de oesofagus echogeleid worden aangeprikt met fijne-naaldaspiratie. Het bereik (zie *Figuur 3*, pagina 318) van EUS-FNA omvat de lymfeklierstations in het onderste mediastinum, het subcarinale gebied en de linksparatracheale regio. Bovendien kunnen de linkerbijnier (vanuit de maag) alsmede naast de oesofagus gelegen centrale tumoren worden onderzocht. Lymfeklieren in het aortapulmonale venster kunnen eenvoudig worden gevisualiseerd, maar niet altijd worden aangeprikt door interpositie van grote vaten. Een beperking van EUS-FNA daarbij is dat sommige, naast de trachea gelegen klieren, niet kunnen worden bereikt vanuit de oesofagus.

Met endobronchiale echografie (EBUS) - geïntroduceerd in 2004 - zijn ook deze regio's nu binnen handbereik. Het EBUS-onderzoek maakt gebruik van een gemodificeerde bronchoscoop met op het distale einde een echotransducer (frequentie 5-10 MHz) (zie *Figuur 4*, pagina 319) waarmee naast de grote luchtwegen gelegen lymfeklieren kunnen worden gevisualiseerd en aangeprikt. EBUS-TBNA heeft een bereik (zie *Figuur 3*, pagina 318) waaronder alle paratracheale lymfeklieren vallen. Hiermee heeft de techniek eenzelfde diagnostisch bereik als de traditioneel uitgevoerde mediastinoscopie. Bijkomend voordeel van EBUS-TBNA is dat dit onderzoek het ook mogelijk maakt om weefsel te verkrijgen van hilaire lymfeklieren en parabronchiale tumoren. Gezamenlijk hebben EUS en EBUS een complementair bereik en aangezien de technieken in eenzelfde setting kunnen worden uitgevoerd, is



Figuur 2. EBUS-TBNA-onderzoek. **A.** Optisch bronchoscopisch beeld waarbij de mucosa van de trachea (TR) te zien is, alsmede de sheet (SH) en de naald (NA). **B.** Corresponderend EBUS-beeld met een vergrote hypo-echogene, scherp begrensde lymfeklier (4R) die vanuit de trachea (TR) onder zicht wordt aangeprikt met een 22 Gauge-naald (NA). VCS=vena cava superior.

een volledige en minimaal invasieve stadiëring van het mediastinum mogelijk.

Zowel EUS-FNA als EBUS-TBNA worden in dagbehandeling uitgevoerd en nemen ongeveer 20 minuten in beslag. Het onderzoek wordt in Nederland over het algemeen uitgevoerd onder wakkere sedatie met midazolam. De belastbaarheid is te vergelijken met een gastroscopie (EUS) respectievelijk uitgebreide bronchoscopie (EBUS). Na de procedure verblijven patiënten nog anderhalf uur in het ziekenhuis.

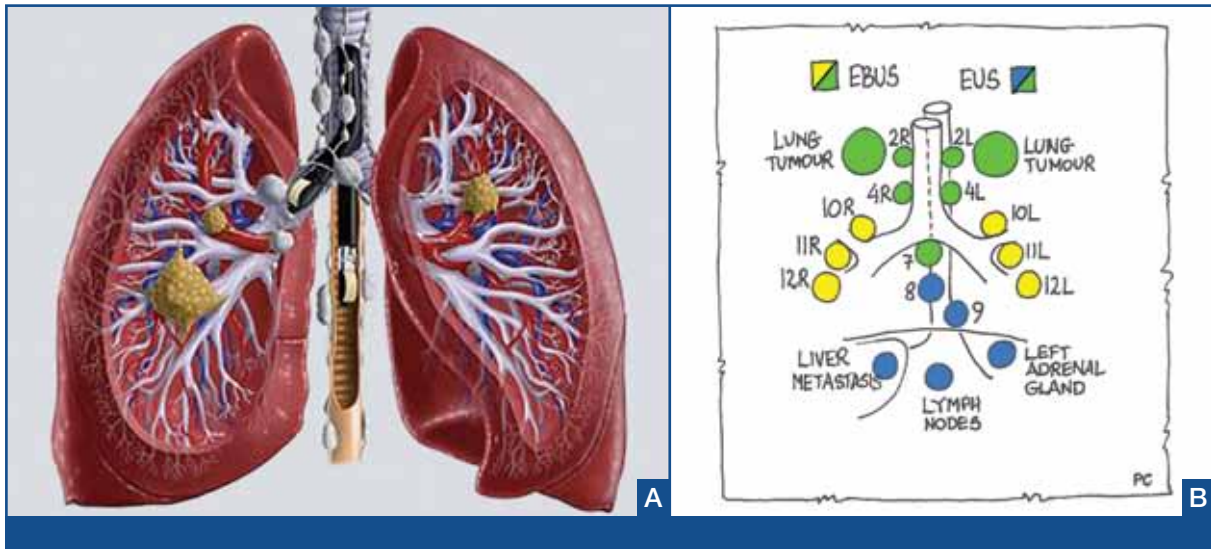
Weefseldiagnostiek

Voor de klieraspiraten zijn naalden beschikbaar van verschillende diameters (19, 21, 22 en 25 Gauge). Het aspiraatsel zelf is geschikt voor zowel cytologische beoordeling (zie *Figuur 5A*, pagina 319) alsmede immunohistochemische en moleculaire evaluatie indien tevens een celblok (zie *Figuur 5B*, pagina 319) wordt gemaakt. In de diagnostiek naar het NSCLC is subtypering (adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, overig) en moleculaire diagnostiek van belang voor een optimale therapiekeuze. Een aanwezige mutatie in het 'epidermal growth factor receptor' (EGFR) kinase-

domein kan aanleiding zijn voor het behandelen met een tyrosinekinaseremmer. Voor een hoge diagnostische opbrengst van de met endo-echografie verkregen fijne-naaldaspiraten is het van belang dat er een zogenoemd 'celblok' wordt gemaakt waarop immunohistochemisch en moleculair onderzoek kan worden verricht. Verschillende publicaties tonen aan dat dit betrouwbaar is en dat dit celblok een vergelijkbare waarde heeft in vergelijking met histologische bipten.^{4,6} Nader onderzoek op dit gebied in grotere series patiënten en met nieuwe moleculaire technieken is gaande. De waarde van de toepassing van 'on-site' cytologische beoordeling is onderwerp van discussie. De representativiteit of aanwezigheid van maligne cellen kan eenvoudig worden vastgesteld door de preparaten 'on-site' gedurende de procedure te kleuren (bijvoorbeeld met een Diff Quick-kleuring) en te beoordelen.

Veiligheid

De kans op complicaties bij endo-echografische onderzoeken is gering. 'Case reports' hebben melding gemaakt van het risico op een pneumothorax en een mediastinitis c.q. mediastinaal abces.⁷⁻⁹ Bij de ver-



Figuur 3. Het diagnostische, deels complementaire, bereik van EUS en EBUS. **A.** Concept van complete endo-echografische staging door middel van een transesofageale (EUS) en transbronchiale (EBUS) benadering. **B.** Mediastinale lymfeklieren en bereik door middel van endo-echografie. **Geel**=hilaire en intrapulmonale klieren, alleen bereikbaar door middel van EBUS. **Groen**=paratracheale (station 2-4) en subcarinale klieren bereikbaar door zowel EUS als EBUS. De rechtsparatracheale klieren zijn alleen vanuit de esofagus bereikbaar indien ze sterk vergroot zijn. Centrale longtumoren zijn afhankelijk van hun positie ten opzichte van bronchiaalboom of esofagus voor EBUS respectievelijk EUS toegankelijk.⁷ **Blaauw**=lymfeklieren in het onderste mediastinum, coeliacusgebied, de linkerbijnier en de lever zijn alleen bereikbaar door EUS. *Afbeeldingen overgenomen van Clementsen en Vilmann, Best Practise & Research Clinical Gastroenterology 2009.*

dere verspreiding van deze technieken zullen complicaties goed moeten worden gemonitord. Een recent uitgevoerde - door ZonMW ondersteunde - nationale retrospectieve EUS-EBUS-complicatie-inventarisatie toonde aan dat ernstige complicaties, welke opname of invasieve ingrepen behoeften, voorkwamen bij 0,4% van de EUS/EBUS-procedures.

Endo-echografische staging van NSCLC

Endo-echografie wordt, in de diagnostiek van longkanker, veelal ingezet ter analyse van mediastinale en hilaire klieren, maar daarnaast zijn centraal gelegen longtumoren ook vaak detecteerbaar, evenals de linkerbijnier (zie *Tabel 1*, pagina 320).

Primaire intrapulmonale tumor (T)

Centrale longtumoren die direct naast de oesofagus of de grote luchtwegen zijn gelegen, kunnen worden gevisualiseerd en aangeprikt met endo-echografie. Dit is zonder twijfel van toegevoegde waarde aangezien een normale bronchoscopie non-diagnostisch is bij 30% van de patiënten met verdenking op longkanker.¹⁰

In een studie met 32 patiënten met een verdenking op longkanker en een tumor aangrenzend aan de oesofagus, kon de longhaard in alle gevallen worden gevisualiseerd met EUS en bij 97% van de patiënten werd tevens een diagnose verkregen.¹¹ Hiermee is EUS-FNA een veilig en minder invasief alternatief voor een CT-geleide punctie (cave pneumothorax). Ook intrapulmonale tumoren naast de trachea of de hoofdbronchi kunnen echografisch worden afgebeeld en aangeprikt met EBUS-TBNA. In studies met patiënten met een centrale longtumor, waarin bronchoscopie geen afwijkingen liet zien, was EBUS-TBNA alsnog diagnostisch bij 77-94%.^{12,13}

Naast diagnosestelling kan endo-echografie ook van belang zijn voor het aantonen van invasie van centrale tumoren in mediastinale of vasculaire structuren om zo een T4 (stadium III B) tumor vast te stellen. In het geval van een centrale longmassa biedt endo-echografie daarnaast ook de mogelijkheid om de tumor en zijn relatie met omliggende structuren af te beelden en op basis van de echobeelden een uitspraak te doen of de tumor al dan niet ingroeit in mediastinale en/of vasculaire structuren. Bij invasieve groei van de tumor in mediastinale of vaatstructuren (hart, aorta,

pulmonale vaten) neemt de vijfjaarsoverleving drastisch af en is curatieve tumorresectie veelal niet meer mogelijk. Het bepalen van tumorinvasie met behulp van technieken als CT of 'magnetic resonance imaging' is echter onnauwkeurig. In een retrospectieve studie waarbij tumorinvasie (T4) werd geëvalueerd bij 308 patiënten met een centrale longtumor, bleek EUS een sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 88%, 98%, 70% en 99% te hebben.¹⁴

Over het algemeen is tumorinvasie in vasculaire structuren (aorta, hart) beter te beoordelen dan mediastinale invasie vanwege een groter contrastverschil. Bij evidente ingroei van centrale tumoren in vasculaire en mediastinale structuren kunnen EUS en EBUS derhalve onnodige longoperaties bij geselecteerde patiënten voorkomen. De waarde van endo-echografie voor het vaststellen van de tumorstatus (T4) dient nader te worden onderzocht. Vooropgesteld dient te worden dat de definitieve T-status veelal pas kan worden vastgesteld door de chirurg tijdens thoracotomie. Bij twijfel over de T4-status na beeldvormend onderzoek (CT en endo-echografie) is chirurgische exploratie derhalve geïndiceerd.

Regionale lymfeklieren (N)

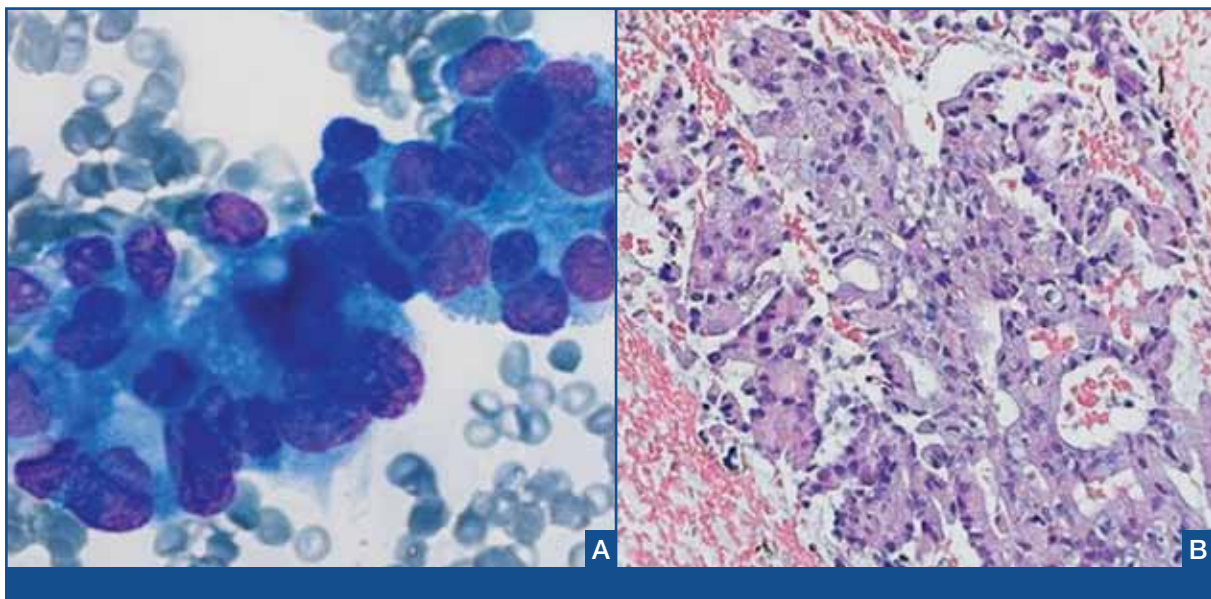
Mediastinale staging van lymfeklieren is de meest toegepaste indicatie voor EUS-FNA en EBUS-TBNA. Beide technieken hebben een deels complementair, deels overlappend bereik met betrekking tot de diverse



Figuur 4. Endobronchiale echoscoop (Pentax 1970UK). Ter hoogte van de distale tip bevindt zich een lineaire echotransducer met zijwaarts gerichte optiek en een werkkanal geschikt voor 21 en 22 Gauge-naalden.

klierstations (zie *Figuur 3*). Bij evaluatie van de verschillende studies is het van belang om in ogenschouw te nemen dat veel studies verricht zijn bij patiënten geselecteerd op basis van CT en/of PET.

Bij een patiënt met een verdenking op longkanker wordt, conform de richtlijn, initieel een diagnostische CT of een gecombineerde CT-PET gemaakt. De waarde van PET-CT ligt voornamelijk in het lokaliseren van potentiële lymfekliermetastasen of het uitsluiten daarvan. Bij patiënten met een perifere longtumor en kleine (korte as <1 cm) mediastinale en hilaire lymfeklieren zonder fluorodeoxyglucose-'uptake' op de PET-scan, wordt geadviseerd geen nadere analyse



Figuur 5. Fijne naaldklieraspiraatsmear verwerkt tot cytologische 'smear' (A) en celblok (B) van een patiënt met mediastinaal gemetastaseerd adenocarcinoom van de long.

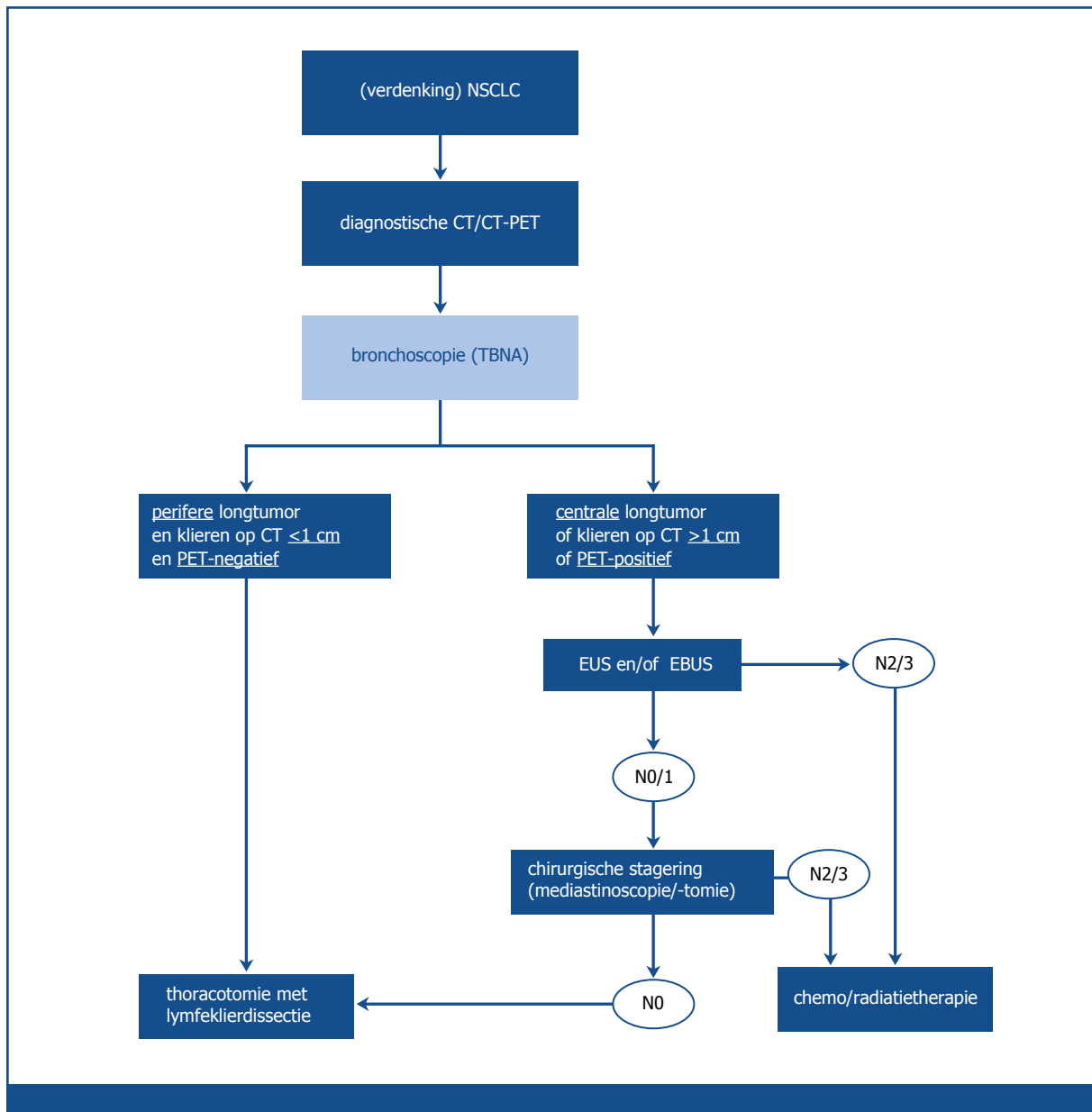
Tabel 1. Indicaties van EUS en EBUS voor de diagnostiek en staging van longkanker.

Indicatie	EUS-FNA	EBUS-TBNA
Lymfeklieren (N)		
linksparatracheaal (station 2L, 4L)	+	+
rechtsparatracheaal (station 2R, 4R)	± ¹	+
aortapulmonaal (station 5)	± ²	-
para-aortaal (station 6)	± ²	-
subcarinaal (station 7)	+	+
onderste mediastinum (station 8, 9)	+	-
hilair (station 10)	-	+
intrapulmonaal (station 11)	-	+
coeliacusregio	+	-
Centrale longtumoren (T)		
intrapulmonaal gelegen para-oesofageaal	+	-
intrapulmonaal gelegen para-tracheaal/bronchiaal	-	+
Linkerbijlief (M)		
	+	-

¹ Alleen 'a vue' en aanprikbaar bij zeer grote lymfeklieren rechtsparatracheaal.
² Altijd 'a vue', maar alleen transvasculair benaderbaar gezien interpositie aorta en a. pulmonalis.

te verrichten, aangezien de kans op een vals-negatieve uitslag gering is (<6 %). De PET-CT heeft dus een goede negatief voorspellende waarde, maar limitaties betreffende de positief voorspellende waarde.¹⁵ PET-positieve bevindingen moeten daarom altijd worden geverifieerd om vals-positieve uitslagen (onder andere door ontstekingen in de klieren) te voorkomen.² Mediastinale en hilaire klieren kunnen 'blind' worden aangeprikt met een zogenaemde transbronchiale naald-aspiratie (TBNA), waarbij de CT-scan richtinggevend is voor de punctieplaats. TBNA kan worden uitgevoerd tijdens een conventionele bronchoscopie en heeft een sensitiviteit tussen 39 en 78%, afhankelijk van de klier grootte, prevalentie van mediastinale ziekte en ervaring van de onderzoeker.¹⁶ Over EBUS-TBNA zijn enkele systematische overzichtsartikelen gepubliceerd naar de opbrengst van deze techniek. Adams et al. vonden een sensitiviteit van 88% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 79-94%) en een specificiteit van 100% (95%-BI 92-100%).¹⁷ Gu en collega's vonden ongeveer vergelijkbare waarden met een sensitiviteit van 93% (95%-BI 91-94%) en een specificiteit van 100% (95%-BI 99-100%).¹⁸ Wel dient te worden vermeld dat de sensitiviteit lager is in de studies die niet selecteerden op uitkomst van de CT- of PET-scan. Ook over EUS-FNA zijn dergelijke overzichtsartikelen

gepubliceerd. De grootste en meest recente is die van Micames et al.¹⁹ Hierin zijn 18 studies samengevat waaruit een gepoolde sensitiviteit komt van 83% (95%-BI 78-87%) en een specificiteit van 97% (95%-BI 96-98%). Uit deze studie komt ook duidelijk naar voren dat de sensitiviteit van EUS-FNA opvallend lager is voor patiënten zonder vergrote lymfeklieren op de CT-scan (58%; 95%-BI 39-75%). Er zijn geen formele kwaliteitseisen geformuleerd betreffende de adequaatheid van een mediastinale klierevaluatie met behulp van endo-echografie, zoals bij de kwaliteitseisen voor een chirurgische mediastinoscopie (biopten van minimaal 4 verschillende mediastinale klierstations). Bij endo-echografie worden veelal slechts 2 verschillende stations gepuncteerd, veelal op geleide van CT-PET. De geadviseerde systematische evaluatie van het mediastinum met endo-echografie onafhankelijk van voorafgaand beeldvormend onderzoek versus het gericht aanprikken van klieren op basis van CT-PET verbetert de staging bij 6-9% van de patiënten (nog ongepubliceerde resultaten). Met het gebruik van EBUS en EUS kunnen de helft tot tweederde van alle (kijk)operaties worden voorkomen door het aantonen van mediastinale metastasen.^{20,21} Een complete mediastinale staging kan worden be-



Figuur 6. Stageringsalgoritme voor patiënten met (de verdenking op) niet-kleincellig longcarcinoom volgens de 'Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom 2011'.² NSCLC='non-small cell lung carcinoma', CT=computertomografie, PET=positronemissietomografie, TBNA=transbronchiale naaldaspiratie, EUS=endoscopische ultrasound, EBUS=endobronchiale echografie.

reikt door zowel EUS als EBUS uit te voeren in eenzelfde setting. Dit is mogelijk door het complementaire diagnostische bereik van beide technieken (zie *Figuur 3*, pagina 318) waarbij bijna alle mediastinale en hilaire lymfeklieren kunnen worden gevisualiseerd en aangeprikt met een gecombineerde aanpak. De sensitiviteit voor de mediastinale stagering is hierbij 85-96% en de negatief voorspellende waarde 85-97%.²²⁻²⁴

Zeer recentelijk zijn 2 studies verschenen waarbij een gecombineerd EUS-EBUS-onderzoek met een

enkele endobronchiale scoop werd uitgevoerd. Na een endobronchiaal echogeleid onderzoek van het mediastinum werd de EBUS-scoop vanuit de trachea vervolgens in de oesofagus gepositioneerd. Deze 2 studies vonden hierbij een sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 91-96% en 95-96%.^{23,25} Complete endo-echografische evaluatie van het mediastinum met de zogenoemde 'single scope'-benadering zal naar verwachting de implementatie versnellen, omdat geen separate EUS-scoop hoeft te worden aangeschaft. Tevens heeft het logistieke

voordelen, omdat niet van scoop hoeft te worden gewisseld tussen beide onderzoeken.

Afstandsmetastasen (M)

Ongeveer 40% van de patiënten met longkanker presenteert zich met afstandsmetastasen, meestal naar botten, lever, hersenen en bijnieren. Uit autopsiestudies is bijvoorbeeld gebleken dat metastasen naar de bijnieren voorkomen bij 10-59% van de patiënten met NSCLC.²⁶

De linkerbijnier kan vanuit de maag in beeld worden gebracht en onder zicht worden aangeprikt. In een retrospectief Nederlands/Vlaams onderzoek kon bij 85 NSCLC-patiënten met een verdenking op een linkerbijniermetastase de bijnier bij alle patiënten veilig worden aangeprikt en was de sensitiviteit van EUS-FNA ten minste 86% en de negatief voorspellende waarde 70%.²⁷

Mediastinale diagnostiek bij extra-thoracale tumoren

EUS-FNA en EBUS-TBNA zijn naast accurate technieken voor de mediastinale staging van longkanker ook geschikt om op een minimaal invasieve wijze metastasen van extrathoracale tumoren, zoals mammacarcinoom en niercelcarcinoom aan te tonen.²⁸ Een minimaal invasief endo-echografisch onderzoek kan zo in veel gevallen invasieve chirurgische diagnostiek voorkomen.

Richtlijnen

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de plaats van endo-echografie in diagnostische en stagingalgoritmen voor het NSCLC. In deze discussie gaat het zowel om het aantonen van metastasen, maar ook om het uitsluiten daarvan. Ook het voorkomen van chirurgische diagnostiek, de reductie van onnodige thoracotomieën, vermindering van complicaties en invasiviteit van diagnostiek spelen een rol.

Mediastinoscopie, jarenlang de techniek van voorkeur voor mediastinale weefselstaging, heeft een sensitiviteit van 78% voor het aantonen van mediastinale uitzaaiingen.³ Gemiste metastasen – deels buiten het bereik van de mediastinoscoop – zijn een voorname reden van onnodige thoracotomieën. Om de sensitiviteit van de preoperatieve staging te verbeteren, is allereerst onderzoek gedaan om EUS toe te voegen aan een mediastinoscopie.

Een prospectief Nederlands onderzoek toonde aan dat de combinatie van EUS-FNA en mediastinoscopie leidde tot een significant betere locoregionale staging dan dat voor EUS of mediastinoscopie alleen. Het toevoegen van EUS-FNA aan mediastinoscopie zou het aantal onnodige thoracotomieën met 16% kunnen reduceren.²⁹

De ASTER-studie, een recent verschenen gerandomiseerd klinisch onderzoek, waarbij mediastinoscopie en endo-echografie werden vergeleken bij patiënten met (de verdenking op) longkanker, heeft aangetoond dat de combinatie van EUS en EBUS, gevolgd door mediastinoscopie in afwezigheid van mediastinale metastasen, een significant hogere sensitiviteit heeft dan chirurgische stadiëring (94 versus 79%; $p=0,02$). Bovendien wordt het aantal onnodige longresecties met meer dan de helft verminderd (van 18 naar 7%).²²

Een onnodige thoracotomie was gedefinieerd als een exploratieve thoracotomie, onverwachte bevinding van mediastinale kliermetastasen (N2/3), mediastinale tumorinvasie (T4), afstandmetastasen (M1), een thoracotomie voor kleincellig longcarcinoom, een benigne aandoening of overlijden binnen 30 dagen na de thoracotomie.

Staging door endo-echografie alleen heeft een sensitiviteit voor N2/3-ziekte van 85%, maar is niet significant ($p=0,47$) verschillend ten opzichte van mediastinoscopie. In de huidige richtlijn wordt aanvullende chirurgische staging geadviseerd indien bij endo-echografie geen mediastinale metastasen zijn aangetoond, maar er wel een verdenking op metastasen bestaat op basis van CT, PET of endo-echografiebeelden. Om bij een patiënt N2-ziekte aan te tonen, die is gemist door endo-echografie, dienen 11 patiënten een aanvullende mediastinoscopie te ondergaan. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar voorspellers van vals-negatieve endo-echobevindingen. De ASTER-studie heeft tevens aangetoond dat de kwaliteit van leven hoger is bij staging door endo-echografie in vergelijking met chirurgische staging bij gelijkblijvende kosten. Indien aanvullende chirurgische staging na negatieve endo-echografie achterwege wordt gelaten, is endo-echografie beduidend kosteneffectiever.³⁰

Implementatie

In 43 van de 90 Nederlandse ziekenhuizen is EUS of EBUS beschikbaar voor mediastinale diagnostiek.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Transesofageale (EUS-FNA) en transbronchiale (EBUS-TBNA) echografie zijn minimaal invasieve technieken die het mogelijk maken om mediastinale en hilaire lymfeklieren en centrale longtumoren veilig onder zicht aan te prikken voor de diagnostiek en stadiëring van longkanker.
2. Endo-echografie (niet meer mediastinoscopie) is de techniek van keuze voor de initiële evaluatie van het mediastinum in de preoperatieve stadiëring van het niet-kleincellig longcarcinoom.
3. Indien door endo-echografie geen N2/3-ziekte wordt aangetoond bij analyse van vergrote of positronemissietomografie (PET) positieve klieren is verdere chirurgische stadiëring geïndiceerd.
4. Endo-echografie, gevolgd door mediastinoscopie in afwezigheid van kliermetastasen, verbetert de locoregionale klierstagering en reduceert het aantal onnodige thoracotomieën in vergelijking met directe chirurgische stagering.

Hierbij dient te worden vermeld dat in ongeveer 20 ziekenhuizen beide onderzoeken worden uitgevoerd. Voor een goede complete endo-echografische stagering is van belang dat deze expertise regionaal beschikbaar is. Goede afspraken zijn nodig voor een optimale longkankercare. Naar schatting zijn er jaarlijks zeker 3.000 indicaties voor EUS/EBUS-onderzoeken in Nederland. Het heeft veel voordelen dat zowel EUS als EBUS door dezelfde arts wordt uitgevoerd. Centralisatie van kennis en expertise zal naar onze mening de kwaliteit van longkankercare ten goede komen. Longartsen zijn als eerste aangewezen om dit te verrichten. Het gaat hier niet alleen om het uitvoeren van het onderzoek, maar ook om indicatiestelling en advisering nadien.³¹

De wijze waarop een optimaal opleidingstraject voor endo-echografie kan worden vormgegeven staat ter discussie, waarbij competentie in het uitvoeren van de techniek een belangrijke factor is. Voor het aanleren van EUS en EBUS zijn naast cursussen en de sinds kort beschikbare simulatoren ook 'hands-on' trainingen van belang.

Endo-echografie kan goed worden geïmplementeerd in de algemene longartsenpraktijk. Uit een door ZonMW ondersteund nationaal implementatietraject in 6 ziekenhuizen bleek dat longartsen na een gestandaardiseerde training in staat waren eenzelfde sensitiviteit te behalen in het uitvoeren van EUS-FNA als de experts, wanneer zij actief geparticipeerd hadden in 50 EUS-procedures.³²

Referenties

1. Vereniging Integrale Kankercentra (VIKC). Sterfte aan kanker naar geslacht en lokalisatie (1989-2008). 2010.
2. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom. 2011. Te raadplegen via: http://oncoline.nl/richtlijn/item/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=799 (bekeken op 17 november 2011).
3. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):202S-205.
4. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest* 2011;140:1319-24.
5. Schuurbijs OC, Looijen-Salamon MG, Ligtenberg MJ, Van der Heijden HF. A brief retrospective report on the feasibility of epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis in transesophageal ultrasound- and endobronchial ultrasound-guided fine needle cytological aspirates. *J Thorac Oncol* 2010;5:1664-7.
6. Van Eijk R, Licht J, Schrupf M, Talebian YM, Ruano D, Forte GI, et al. Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PLoS One* 2011;6:e17791.
7. Aerts JG, Kloover J, Los J, Van der Heijden O, Janssens A, Tournoy KG. EUS-FNA of enlarged necrotic lymph nodes may cause infectious mediastinitis. *J Thorac Oncol* 2008;3:1191-3.
8. Von Bartheld MB, Van Kralingen KW, Veenendaal RA, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Mediastinal-esophageal fistulae after EUS-FNA of tuberculosis of the mediastinum. *Gastrointest Endosc* 2010;71:210-2.
9. Wildi SM, Hoda RS, Fickling W, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts SS, et al. Diagnosis of benign cysts of the mediastinum: the role and risks of EUS and FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:362-8.

10. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:87-98.
11. 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.
12. Tournoy KG, Rintoul RC, Van Meerbeeck JP, Carroll NR, Praet M, Buttery RC, et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer* 2009;63:45-9.
13. Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. *J Thorac Oncol* 2008;3:985-8.
14. Varadarajulu S, Schmulowitz N, Wildi SM, Roberts S, Ravenel J, Reed CE, et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:345-8.
15. Gamez C, Rosell R, Fernandez A, Andia E, Arnaiz MD, Cardenal F, et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol* 2006;1:74-7.
16. 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.
17. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757-62.
18. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389-96.
19. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131:539-48.
20. 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.
21. 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.
22. Annema JT, Van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245-52.
23. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010;138:790-4.
24. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-6.
25. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010;138:795-802.
26. Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1462-6.
27. Schuurbiens OC, Tournoy KG, Schoppers HJ, Dijkman BG, Timmers HJ, De Geus-Oei LF, et al. EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73:310-5.
28. Peric R, Schuurbiens OC, Veselic M, Rabe KF, Van der Heijden HF, Annema JT. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal staging of extrathoracic tumors: a new perspective. *Ann Oncol* 2010;21:1468-71.
29. 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.
30. Rintoul RC, Annema JT, Tournoy KG, Dooms C, Wheaton E, Hughes V, et al. Cost-effectiveness and quality of life results from the ASTER study: endobronchial and endoscopic ultrasound versus surgical staging in potentially resectable lung cancer. *IASCL 14th World Conference on Lung Cancer*. 2011. (abstract).
31. Annema JT, Rabe KF. Why respiratory physicians should learn and implement EUS-FNA. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:99.
32. Annema JT, Bohoslavsky R, Burgers S, Smits M, Taal B, Venmans B, et al. Implementation of endoscopic ultrasound for lung cancer staging. *Gastrointest Endosc* 2010;71:64-70.

Ontvangen 21 juli 2011, geaccepteerd 14 oktober 2011.