

Emne: Mediastinal udredning hos patienter med lungecancer	Dato: 17.4.2009	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Paul Frost Clementsen, Niels Christian Gerner Hansen, Michael Perch, Torben Riis Rasmussen, Pernille Sarto.	Revision:	Sider: 3

1.1 CT-SKANNING AF THORAX OG ØVRE ABDOMEN

Ved malignitetssuspekterede fund på konventionelt røntgen af thorax udføres CT-skanning af thorax og øvre abdomen - dels for at be- eller afkræfte mistanken om tumor og dels for at vurdere stadiet i tilfælde af fund af tumor. Lymfeknude status i mediastinum vurderes ved at beskrive størrelsen af eventuelle lymfeknuder (< / > 1 cm). Lymfeknudernes præcise lokalisering angives med numre i henhold til Mountain - Dresslers klassifikation og desuden bør i den samlede radiologiske konklusion angives det deraf følgende N-stadie. Hvis man fx. hos en patient med en højresidig lungetumor finder en forstørret lymfeknude paratrachealt på venstre side, anføres station 4 L måler 2 cm+ og i konklusionen +N3+. Men ingen patient bør bedømmes inoperabel blot på CT-påvist lymfeknudeforstørrelse eller PET-positive lymfeknuder, da sådanne forandringer ikke altid repræsenterer metastatisk infiltration. Med CT-mæssigt normale forhold i mediastinum vil der være ca. 80 % sandsynlighed for, at der ikke foreligger spredning til mediastinum.

1.2. POSITRON-EMMISSION TOMOGRAFI (PET) OG PET/CT

Hovedformålet med F¹⁸-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET er at TNM-klassificere sygdommen mere præcist end det er muligt ved CT alene. Et +patologisk+ svar med et fokus med øget FDG optagelse tyder på malignitet, men er ikke specifikt, hvorfor et positivt PET-fund altid skal følges op med invasiv diagnostik eller anden billeddiagnostik. Hvad angår vurdering af spredning til de regionale lymfeknuder i mediastinum, er PET mere præcis end CT alene, og de to teknikker komplementerer hinanden. Den vigtigste konsekvens af PET er, at invasiv diagnostik, f.eks. mediastinoskopi, under visse omstændigheder kan undlades, hvis såvel CT som PET er negativ for tegn på spredning til de mediastinale lymfeknuder. Den negative prædiktive værdi af dette fund er ca. 95 % - om end der også i denne situation kan være falske negative resultater, se mere præcise retningslinjer nedenfor. PET-negative mediastinale foci kan være maligne ved f.eks. EBUS. PET-positive mediastinale foci bør bekræftes cytologisk.

1.3. N-STADIE

På en CT-skanning kan ikke blot mediastinale lymfeknuder, men også supraklavikulære og eventuelle skalener-lymfeknuder samt retro-

krurale lymfeknuder visualiseres. Ved CT-skanning kan man ikke skelne reaktivt forstørrede lymfeknuder fra metastatiske lymfeknuder, og sensitivitet og specifitet for identifikation af metastatiske lymfeknuder afhænger af valgt threshold.

MR-skanning kan heller ikke skelne mellem reaktivt forstørrede lymfeknuder og metastatiske lymfeknuder. I daglig praksis registreres lymfeknuder over 10 mm i korteste diameter som forstørrede, men et mere differentieret syn burde anlægges, da grænsen for, hvornår en lymfeknude er forstørret, er afhængig af lymfeknudestation og varierer fra 3-12 mm. Der er god dokumentation for at FDG-PET og i særdeleshed PET/CT er væsentligt bedre end CT for lymfeknudevurdering. FDG-PET har en meget høj sensitivitet for påvisning af patologiske lymfeknuder, men kan være upræcis mht. angivelse af lokalisering. Hvis der foreligger billeddiagnostiske tegn til mediastinal spredning, bør der altid foretages bronkoskopi og TBNA (konventionel eller EUS-/EBUS-vejledt) eller mediastinoskopi mhp. diagnostisk og stadiemæssig afklaring . med mindre det af anden årsag ikke vurderes terapeutisk relevant.

1.4.1 BRONKOSKOPISK TRANSBRONKIAL NÅLEASPIRATIONSBIOPSI (TBNAB)

+Blind+ TBNA under bronkoskopi kan i en del tilfælde være et alternativ til mediastinoskopi, men sensitiviteten er stærkt varierende. I praksis kan kun positive fund tillægges betydning.

1.4.2 ENDOSKOPISK ULTRALYDVEJLEDT NÅLEASPIRATIONSBIOPSI (EUS-/EBUS-NAB)

Da man ved EUS og EBUS benytter sig af højfrekvent ultralyd (frekvens 5-10 MHz), er billedopløsningen betydeligt bedre end ved CT. Det betyder, at selv lymfeknuder på 3-5 mm kan påvises og i mange tilfælde biopteres.

1.4.3 EUS-FNA

(Endoskopisk ultralyd) udføres med et gastroskop med et lineært skannende ultralydshoved for enden, som gør det muligt at visualisere mediastinum posterior og inferior samt retroperitoneum. EUS giver mulighed for at bioptere centrale tumorer, lymfeknuder svarende til station 1, 2, 4L, (5), 4R, 7, 8 og 9 samt venstre binyre og lymfeknuder under diafragma. Station 5 (i det aorta-pulmonale vindue) kan undertiden nås. I en metaanalyse er der fundet en sensitivitet på 83% for alle patienter og på 90% for patienter med CT-

mæssige tegn på spredning til mediastinale lymfeknuder. Hos lungecancer patienter med CT-negative mediastinale resultater fandt samme metaanalyse en sensitivitet på 58% for påvisning af metastatisk sygdom med EUS. En randomiseret undersøgelse har påvist at frekvensen af unødige thoracotomier falder fra 25% til 9% ved anvendelsen af EUS i udredningen.

1.4.4 EBUS-TBNA

(Endo Bronkial ultralyd) foretages med et bronkoskop med et lineært skannende ultralydshoved. Man kan se lymfeknuder i mediastinum anterior og posterior og omkring de centrale bronkiegrene, på højre side til niveau omkring intermediær bronchus og på venstre side omkring hovedbronchus. Det er muligt at bioptere lymfeknuder svarende til station 1, 2, 3, 4L, 4R, 7, 10 og 11. Sensitiviteten, specificiteten og accuracy ved EBUS-TBNA, når der skal skelnes mellem benigne og maligne lymfeknuder, er i trænede hænder i størrelsesorden af 92%, 100%, og 98%, respektivt. Både EUS og EBUS er blind+TBNA overlegne i træfsikkerhed, og en kombination af EUS-FNA og EBUS-TBNA er bedre end undersøgelse hver for sig. Både EUS- og EBUS-TBNA kan udføres i lokal anæstesi og kan derfor udføres ambulantly.

1.5 MEDIASTINOSKOPI

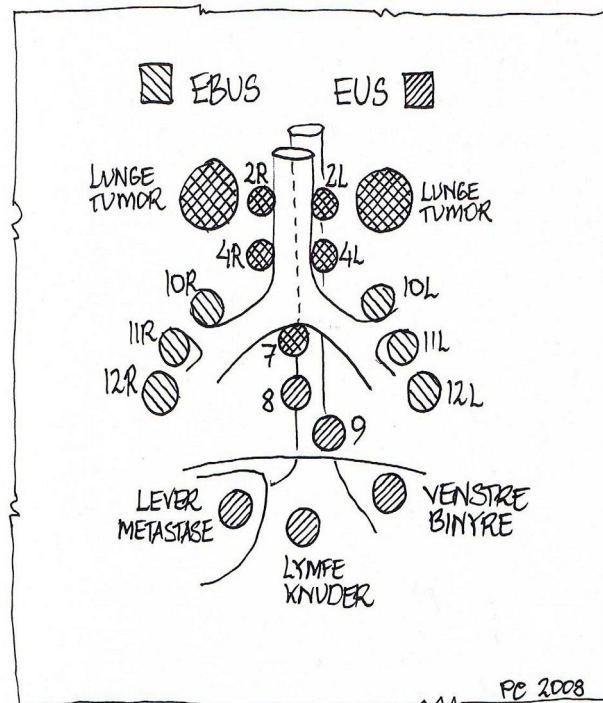
Undersøgelsen udføres i generel anæstesi på thoraxkirurgisk eller otologisk afdeling. Risikoen for komplikationer er 0,6-3,7 %, mortaliteten er 0-0,3%. Undersøgelsen kan påvise metastasering i de hyppigst forekommende lymfeknudestationer 1, 2, 3A, 4 og 7. Sensitiviteten er 80-85 %, specificiteten nær 100%. Biopterede lymfeknudestationer skal som minimum omfatte stationerne 4R, 4L og 7. Det er vist, at ca. 20 % af patienter med perifer tumor og med CT-mæssigt normale forhold i mediastinum får påvist tumorspredning til mediastinum ved supplerende mediastinoskopi. *Konventionel mediastinoskopi* giver ikke adgang til de anteriore mediastinale lymfeknudestationer eller til station 5. *Anterior mediastinotomi* kan derfor anbefales, hvis CT-skanning giver mistanke om mediastinal tumorinvasion eller metastaser til mediastinum, trods negativ mediastinoskopi.

1.6 HVORNÅR VÆLGES VIDEO-ASSISTERET THORAKOSKOPI (VATS) FREM FOR MEDIASTINOSKOPI?

VATS foretrækkes ved CT-påviste forstørrede lymfeknuder i mediastinum uden for mediastinoskopiens rækkevidde, medmindre EUS eller EBUS har givet afklaring. VATS giver adgang til det aorto-pulmonale vindue inklusive station 5, mediastinum anterior, ligamentum pulmonale inferior, nedre lungevene, samt glanderne paraøsofagealt samt i tilfælde af CT-påvist invasion af tumor i mediastinum, men negativ mediastinoskopi.

1.7 HVORNÅR KAN MEDIASTINOSKOPI UNDLADES?

Følgende algoritme kan anvendes: Perifere infiltrater af non-småcellet lungecancer, som ved den primære CT-scanning bedømmes til Stadiet I udredes primært med PET/CT. Viser denne tydelig opladning svarende til tumor, men intet i mediasti-



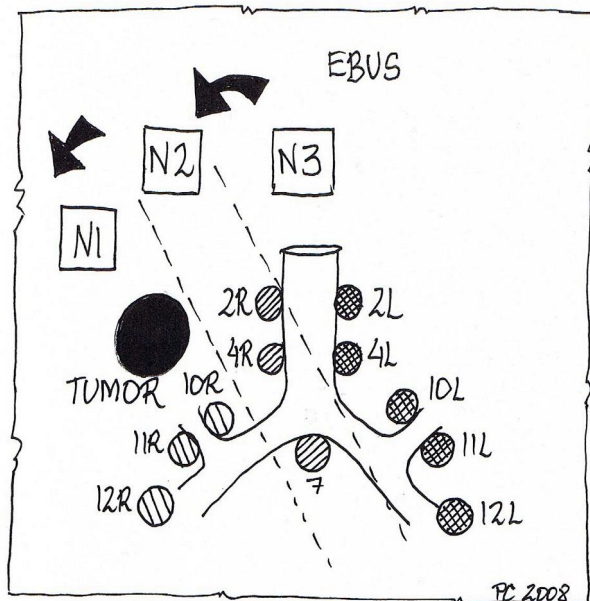
Figur 1: Denne figur viser de vigtigste lymfeknude-stationer, der kan nås ved EBUS og EUS, og hvordan de to undersøgelser supplerer hinanden godt.

num, hilære lymfeknuder eller andre steder, kan invasiv mediastinal udredning undlades. Hvis CT viser forstørrede lymfeknuder i mediastinum eller hili, PET/CT viser opladning i mediastinum eller PET/CT kun viser svag opladning i tumor følges nedenstående forløb.

Non-småcellet lungecancer, som på primær CT vurderes til Stadiet II, indgår i pakkeforløb med invasiv mediastinal udredning. Det vil sige PET/CT, eventuelt perkutan finnålsbiopsi, bronkoskopi og EBUS/EUS eller mediastinoskopi.

Mediastinal udredning kræver biopsi fra minimum station 2 eller 4 bilateralt og station 7. Ved undersøgelse med EBUS/EUS skal nåleaspirationsbiopsierne tages i en rækkefølge med start i den i forhold til tumor fjernest liggende lymfeknudestation. Der skal være lymfatisk væv i biopsierne for at undersøgelsen er sufficent og biopsierne skal være benigne. I modsat fald skal patienten henvises til mediastinoskopi.

Mediastinoskopi er ikke indiceret ved fjernmetastaser, herunder pleuracarcinose, eller på anden vis klart inkurabel patient.



Figur 2: Rækkefølgen N3-N2-N1 ved biopsitagning fra lymfeknude-stationer ved EBUS eliminerer risikoen for spredning af maligne celler til et højere stadie. Tilsvarende rækkefølge anvendes ved EUS.

1.8 LITTERATUR

De Leyn P, Lardinois D, Schil PEV, Rami-Porta R et al. ESTS Guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *European Journal of cardiothoracic surgery* 2007; 32: 1. 8.

Gerard A. Silvestri, Michael K. Gould, Mitchell L. Margolis et al.: Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 178S-201S.

Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M et al.: Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Lymph Nodes in the Radiologically and Positron Emission Tomography . Normal Mediastinum in Patients with Lung Cancer *Chest* 2008; 133: 887. 91.

Janes SM. Esophageal Endoscopic Ultrasound / Endobronchial Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration. A new Dawn for the Respiratory Physician? Editorial. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 297-9.

Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M et al: Endoscopic ultrasound guided biopsy performed in lung cancer staging spares futile thoracotomies: Preliminary results from a randomised clinical trial. *Lung Cancer*. 2005;49: 377-385.

Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC et al.: Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(4):1185-9.

Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sánchez-Nistal MA.: Accuracy of Helical Computed Tomography and [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Identifying Lymph Node Mediastinal Metastases in Potentially Resectable Non. Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8348-8356.

Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S et al.: Non. Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. *Radiology* 2003; 229:526-533.

Tolosa EM, Harpole L, Detterbeck F & McCrory DC: Invasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003; 123: 157-166.

Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele Get al.: Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007; 62:696-701.

Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M et al.: Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer. *JAMA* 2008; 299 (5): 540-6.

Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y et al.: Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006 Sep;130 (3):710-8.