

Mediastinale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom door middel van endobronchiale en endoscopische echografie met of zonder toegevoegde mediastinoscopie: de MEDIASTrial

Mediastinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial and endoscopic ultrasonography with or without additional surgical mediastinoscopy: the MEDIASTrial

drs. J.E. Bousema¹, prof. dr. M.G.W. Dijkgraaf², prof. dr. J.T. Annema³ en dr. F.J.C. van den Broek⁴, namens de MEDIASTrial-studiegroep

SAMENVATTING

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is een veel voorkomende ziekte waarbij mediastinale stadiëring belangrijk is voor de prognose en keuze van behandeling. Als er verdachte mediastinale lymfeklieren op de FDG-PET/CT-scan zijn of de kans op mediastinale lymfekliermetastasen hoog is, moet volgens de Nederlandse en Europese richtlijn een endosonografisch onderzoek (EBUS en/of EUS) met aspiratie van mediastinale lymfeklieren worden gedaan. Om fout-negatieve resultaten uit te sluiten, moet na een negatieve endosonografie aanvullend een mediastinoscopie-onderzoek worden gedaan. In de klinische praktijk en de internationale literatuur is echter discussie over de waarde van een aanvullende mediastinoscopie, omdat deze chirurgische ingreep is geassocieerd met 3,5% kans op ernstige complicaties. Het weglaten van een cervicale mediastinoscopie na een negatieve endosonografie bespaart patiënten een ziekenhuisopname met algehele narcose, zorgt

voor snellere behandeling van het NSCLC en zorgt mogelijk voor een lagere morbiditeit, terwijl een vergelijkbare overleving wordt verwacht. Daardoor kan deze strategie mogelijk zorgen voor lagere zorgkosten en een betere kwaliteit van leven. De MEDIASTrial is een gerandomiseerde internationale multicenterstudie waarin twee diagnostische strategieën (met en zonder aanvullende mediastinoscopie na negatieve endosonografie) bij patiënten met (de verdenking op) NSCLC worden vergeleken. De resultaten van de MEDIASTrial zijn naar verwachting direct te implementeren in de Nederlandse en Europese richtlijn en daardoor relevant voor de klinische praktijk. De MEDIASTrial staat geregistreerd in het Nederlands Trial Register (NTR6528) en het volledige studieprotocol is gepubliceerd in BMC Surgery (Bousema et al. BMC Surgery 2018;18:27, <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0359-6>).

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:194-7)

¹promovendus, afdeling Heelkunde, Máxima Medisch Centrum, ²methodoloog en gezondheidseconoom, Clinical Research Unit, Academisch Medisch Centrum, ³longarts, afdeling Longziekten, Academisch Medisch Centrum, ⁴longchirurg, afdeling Heelkunde, Máxima Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. F.J.C. van den Broek, afdeling Heelkunde, Máxima Medisch Centrum, De Run 4600, 5504 DB Veldhoven, tel.: 040 888 85 50, e-mailadres: MEDIASTrial.ReSurge@mmc.nl.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: de MEDIASTrial wordt uitgevoerd met een doelmatigheidssubsidie van ZonMw (projectnummer 843004109) en een KWF Research Projectsubsidie (projectnummer 11313).

Trefwoorden: endo-echografie, mediastinale stadiëring, mediastinoscopie, niet-kleincellig longcarcinoom, thoraxchirurgie

Keywords: endosonography, mediastinal staging, mediastinoscopy, non-small cell lung carcinoma, thoracic surgery

SUMMARY

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common disease in which mediastinal staging is vital for prognosis and planning of the treatment. In case of suspicious lymph nodes on FDG-PET/CT or high risk of mediastinal lymph node metastases, Dutch and European guidelines recommend mediastinal staging by endosonography (EBUS and/or EUS) with sampling of mediastinal lymph nodes. In case of negative biopsy results from endosonography, surgical staging of the mediastinum by mediastinoscopy is advised to prevent possibly unnecessary thoracotomies due to false negative endosonography findings. Mediastinal staging of NSCLC by endosonography with and without additional cervical mediastinoscopy may be both effective diagnostic strategies for assessment of mediastinal lymph node metastases (N2 or N3 disease). However, omitting mediastinoscopy

comprises no extra waiting time until definite surgical resection of the lung tumor, omits general anaesthesia and hospital admission, and is expected to be associated with lower morbidity and similar survival. Therefore, this strategy may reduce health care costs and increase quality of life. The MEDIAS-Trial will be a multicenter parallel randomized trial comparing two diagnostic strategies (with or without mediastinoscopy) for mediastinal staging in patients with suspected NSCLC, based on non-inferiority. Results of the MEDIAS-Trial are expected to have immediate impact on national and international guidelines, which are accessible to public, possibly significantly reducing mediastinoscopy as a commonly performed invasive procedure for NSCLC staging and reducing variation in clinical practice. The MEDIAS-Trial is registered at the Netherlands Trial Register (NTR 6528).

ACHTERGROND

Longkanker is een veel voorkomende ziekte met jaarlijks 1,8 miljoen nieuwe gevallen wereldwijd, waarvan ruim 12.000 in Nederland. Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is de meest voorkomende variant, met 9.175 nieuwe patiënten in 2017.^{1,2} Bij het stellen van de diagnose heeft ongeveer 80% van de patiënten al regionale of afstandsmetastase(n), waardoor slechts 20% geschikt is voor curatieve chirurgische behandeling. Met de verdenking op NSCLC ondergaan patiënten een computertomografie (CT) en fluoro-deoxy-glucose-positronemissietomografie (FDG-PET)-scan om informatie te krijgen over locoregionale en afstandsmetastase(n). Als er geen afstandsmetastase(n) worden gevonden, maar wel verdachte mediastinale lymfeklieren op de FDG-PET/CT-scan aanwezig zijn, moet volgens de Nederlandse en Europese richtlijn mediastinale stadiëring door middel van endobronchiale (EBUS) en/of endoscopische (oesofageale) echografie (EUS) met aspiratie (respectievelijk TBNA en FNA) van de verdachte lymfeklieren worden gedaan. Ook bij patiënten met een niet-FDG-avide primaire tumor, een centrale primaire tumor of een perifere primaire tumor groter dan 3 centimeter wordt mediastinale stadiëring aanbevolen in de richtlijnen.^{3,4}

Patiënten met een pathologisch bevestigde mediastinale lymfekliermetastase (N2: metastase in ipsilaterale mediastinale of subcarinale lymfeklieren, N3: metastase in contralaterale mediastinale of hilaire lymfeklieren) worden over het algemeen behandeld met chemoradiatie in plaats van chirurgie. Er is geen toegevoegde overleving aangetoond van chirurgische behandeling van patiënten met uitgebreide N2- of N3-NSCLC.⁵

Na een negatieve endosonografie moet er volgens de richtlijnen aanvullend een mediastinoscopie worden verricht om vals-negatieve endosonografie-uitslagen uit te sluiten. Annema et al. vergeleken in de ASTER-studie in 2010 chirurgische (mediastinoscopie) mediastinale stadiëring met endosonografische (EBUS gecombineerd met EUS) mediastinale stadiëring. De sensitiviteit voor mediastinale metastasering was 85% voor EBUS gecombineerd met EUS en 79% voor mediastinoscopie. Als na een negatieve EBUS gecombineerd met EUS nog een mediastinoscopie wordt uitgevoerd, worden nog bij 9,2% van de patiënten mediastinale lymfekliermetastasen gevonden, wat zorgt voor een gecombineerde sensitiviteit van 94%.⁶ Op basis van deze studie werden de huidige richtlijnen geschreven.^{2,3} De consequentie hiervan is dat bij 11 patiënten een mediastinoscopie moet worden gedaan om bij 1 extra patiënt mediastinale lymfekliermetastasen aan te tonen. Dit gaat gepaard met een significante morbiditeit, vertraging in de behandeling en extra kosten. Daarnaast is een ziekenhuisopname met algehele narcose nodig en is een mediastinoscopie geassocieerd met milde (3,2%) en ernstige (3,5%) complicaties en sporadisch mortaliteit (<1%).^{6,7}

Een mediastinoscopie heeft echter wel diagnostische waarde. Als de mediastinoscopie wordt overgeslagen, zal 9,2% van de patiënten na een negatieve endosonografie een anatomische longresectie ondergaan, terwijl ze toch N2-ziekte hebben ('unforeseen' N2). In de ASTER-studie van Annema et al. hadden alle patiënten met een positieve mediastinoscopie slechts een metastase in 1 lymfeklierstation en een derde van de patiënten had alleen micrometastasen. Voor alle patiënten geldt dat dit

binnen de definitie van 'minimal N2 disease' valt.⁶ Cerfolio et al. hebben laten zien dat de vijfjaarsoverleving na een anatomische longresectie met adjuvante behandeling bij patiënten met 'minimal N2 disease' rond 40% ligt, wat vergelijkbaar is met patiënten met N1-ziekte en dezelfde behandeling.⁸ Deze resultaten worden bevestigd in verschillende andere onderzoeken en ook de vijfjaarsoverleving van de patiënten in de ASTER-studie was 35% in beide groepen, ondanks een significant verschil in het aantal patiënten met 'unforeseen' N2 tussen de groepen.⁹⁻¹¹ Op basis van deze resultaten wordt chirurgische behandeling van 'minimal N2 disease' in plaats van chemoradiatie overwogen als mogelijkheid voor behandeling.¹²

HYPOTHESE

Mediastinale stadiëring van NSCLC door middel van endosonografie met of zonder toegevoegde cervicale mediastinoscopie zijn beide effectieve diagnostische strategieën gebleken om N2- of N3-metastasen aan te tonen of uit te sluiten. Het weglaten van de mediastinoscopie zorgt echter voor een kortere tijd tot de start van de therapie, bespaart de patiënt een ziekenhuisopname met algehele narcose en zorgt voor een vermindering van morbiditeit in het diagnostisch traject tegenover een te verwachten vergelijkbare overleving. Daardoor zorgt het weglaten van de cervicale mediastinoscopie voor een verhoogde kwaliteit van leven en vermindering van zorgkosten.

DOEL

Het primaire doel van de MEDIASTrial is om de kosteneffectiviteit en kostenutiliteit van mediastinale stadiëring van NSCLC met of zonder cervicale mediastinoscopie te onderzoeken, op voorwaarde dat non-inferioriteit van het uitsluiten van mediastinoscopie ten aanzien van 'unforeseen' N2-ziekte wordt aangetoond.

METHODE

Het is een gerandomiseerde multicenterstudie waarin twee diagnostische strategieën voor mediastinale stadiëring bij patiënten met (de verdenking op) NSCLC worden vergeleken, gebaseerd op non-inferioriteit. De primaire uitkomstmaat is 'unforeseen' N2, gedefinieerd als het percentage patiënten met pathologisch bewezen N2-ziekte bij de anatomische resectie met lymfeklierdissectie na negatieve invasieve mediastinale stadiëring (endosonografie met of zonder mediastinoscopie). Het verschil in sensitiviteit tussen de mediastinoscopiegroep (79%) en de EBUS + EUS + mediastinoscopiegroep (94%) in de ASTER-studie zorgde voor een verschil in 'unforeseen' N2 tussen de beide groepen; 14,3% na mediastinoscopie en 6,9% na EBUS, EUS en mediastinoscopie. Ondanks dit verschil in sensitiviteit en 'unforeseen' N2 was de vijfjaarsoverleving in beide groepen exact gelijk (35%).¹¹ Op basis van deze getallen

stellen we dat in de MEDIASTrial het percentage 'unforeseen' N2 in de interventiegroep (zonder mediastinoscopie) niet hoger mag zijn dan 14,3% om de overleving niet negatief te beïnvloeden. Er zullen 360 patiënten worden geïncludeerd (180 per groep, inclusief 5% 'drop-out') die gedurende twee jaar na het starten van de behandeling worden gevolgd. Secundaire uitkomstmaten zijn morbiditeit, overleving, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit en kostenutiliteit.

TE VERWACHTEN RESULTATEN

De MEDIASTrial zal antwoord geven op de vraag of een cervicale mediastinoscopie moet worden gedaan na een negatieve endosonografie bij de mediastinale stadiëring van NSCLC. In de klinische praktijk en in de internationale literatuur is veel discussie over deze vraag.¹³⁻¹⁷ De huidige literatuur suggereert dat de diagnostische strategieën met of zonder cervicale mediastinoscopie gelijk zijn wat betreft nauwkeurigheid, maar dat het weglaten van de mediastinoscopie mogelijk een voordeel geeft in morbiditeit en in de snelheid van het diagnostische proces. Er is nooit eerder een doelmatigheidsanalyse gedaan naar deze onderzoeksvraag en tot op heden zijn er geen vergelijkbare studies geregistreerd. De resultaten van de MEDIASTrial zijn naar verwachting bruikbaar voor het optimaliseren van de nationale en internationale richtlijnen en zijn relevant voor de klinische praktijk.

MEDIASTriAL-STUDIEGROEP

Alle auteurs zijn lid van de MEDIASTrial-studiegroep. Ook alle lokale hoofdonderzoekers zijn lid van de MEDIASTrial-studiegroep: dr. ir. N.E. Papen-Botterhuis, drs. M. Youssef-El Soud, dr. W.J.P. van Boven, dr. P. Brocken, dr. T.M. Horn, dr. J. Braun, drs. S.R.S. Ramai, dr. W.H. Schreurs, drs. N.P. Barlo, prof. dr. A.M.C. Dingemans, prof. dr. J.G. Maessen, dr. E.H. van der Heijden, prof. dr. A.F.T.M. Verhagen, drs. N.J.M. Claessens, dr. J.H.P. Lardenoije, drs. A.J. van der Wekken, dr. C. van de Wauwer, dr. J.M. Daniels, drs. D.J. Heineman, drs. R.Th.J. Kortekaas, drs. W.E.J.J. Hanselaar, dr. H. Rijna, dr. M.P. Bard, drs. F.H.M. van Vollenhoven, dr. G.B. Murrmann, dr. G.P. Bootsma, dr. Y. Vissers, dr. E.J. Veen, dr. K.H. van der Leest, drs. E. Citgez, dr. E.B. van Duyn, dr. G.M.H. Marres, drs. E.R.E. van Thiel, prof. dr. P.E. van Schil, prof. dr. J.P. van Meerbeeck, dr. X.H. Zhang, dr. W.B. Barendregt, dr. J.P. Janssen, drs. F. van der Meer, dr. N. Smakman, dr. M.D. Saboerali, dr. W.K. de Jong, dr. A.M. Bosch, dr. C.C. van Rossem, dr. W.J. Lie.

REFERENTIES

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al., CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;39(10125):1023.

2. Cijfers over Kanker (Dutch Cancer Registry). Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Eindhoven. 2018. <http://www.cijfersoverkanker.nl>. Bekeken op 21 februari 2018.
3. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2015;46(1):40-60.
4. Integraal Kanker Centrum Nederland, (IKNL). Richtlijn NSCLC (niet-kleincellig longcarcinoom). Maart 2011.
5. Van Meerbeeck J, Kramer G, Schil P, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):442-50.
6. Annema JT, Van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(20):2245-52.
7. Steunenberg B, Aerts J, Aerts B, et al. Quality assessment of video mediastinoscopy performed for staging in non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64(6):520-5.
8. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):362-7.
9. Lee DH, Kim JB, Keum DY, et al. Long term survival of patients with unsuspected N2 disease in non-small cell lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46(1):49-55.
10. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg* 2014;97(3):957-64.
11. Kuijvenhoven JC, Korevaar DA, Tournoy KG, et al. Five-year survival after endosonography vs mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of lung cancer. *JAMA* 2016;316(10):1110-2.
12. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2014;45(5):787-98.
13. Rusch VW. Mediastinoscopy: an obsolete procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(6):1400-2.
14. Verhagen AF, Schuurbiens OC, Looijen-Salamon MG, et al. Mediastinal staging in daily practice: endosonography, followed by cervical mediastinoscopy. Do we really need both? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(5):823-8.
15. Li WW, Van der Heijden HF, Verhagen AF. Mediastinoscopy after negative endoscopic mediastinal nodal staging: can it be omitted? *Eur Respir J* 2015;46(6):1846-8.
16. Annema JT, De Leyn P, Clementsen P, et al. Mediastinoscopy after negative endoscopic mediastinal nodal staging: can it be omitted? *Eur Respir J* 2015;46(6):1848-9.
17. Kim H. Reply to 'Are we at the dusk of mediastinoscopy in modern clinical practice?' *J Thorac Oncol* 2015;10(9):e92.

ONTVANGEN 12 JANUARI 2018, GEACCEPTEERD 14 FEBRUARI 2018.