

Endoskopisk ultralydvejledt biopsi i mediastinum

Reservelæge Søren Schytt Larsen, overlæge Peter Vilmann & overlæge Mark Krasnik

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D og Thoraxkirurgisk Afdeling R

Lungekræft er den hyppigste kræftrelaterede dødsårsag i den vestlige verden. Ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC) udgør 80-85% af lungekræfttilfældene. Standardbehandlingen af NSCLC er kirurgisk resektion, når der ikke er spredning uden for lungen (stadium I og II), neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af resektion hos patienter med samsidige mediastinale lymfeknudemetastaser (stadium III a) og kemo/stråleterapi alene, når der er kontralaterale mediastinale lymfeknude- eller fjernmetastaser til stede og/eller direkte tumorindvækst i mediastinum (stadium III b og IV).

Med indførelsen af denne multimodale behandlingsstrategi ved NSCLC er vigtigheden af en præcis stadieinddeling af sygdommen tiltaget.

I vurderingen af, om patienten kan tilbydes kirurgi med kurativt sigte, indgår en række mere eller mindre invasive undersøgelser såsom computertomografi (CT) af thorax, CT-vejledt biopsi, fiberbronkoskopi, transbronkial finnålsaspirationsbiopsi (TBNA), evt. positronemissionstomografi (PET), mediastinoskopi og en række andre biopiske metoder efter behov.

Det er almindeligt accepteret at indlede udredningen af et suspekt infiltrat med CT af thorax og fiberbronkoskopi. CT giver et godt overblik over forholdene i thorax mht. tumors beliggenhed og udbredelse. Nyere undersøgelser, hvor CT sammenlignes med operativt facit, viser imidlertid, at nøjagtigheden af CT alene mht. at konstatere spredning til lymfeknuder i mediastinum hos patienter med lungekræft er utilstrækkelig [1]. Biopisk verifikation af mistænkt mediastinal malignitet er derfor påkrævet inden eventuel udelukkelse fra operation.

Mediastinoskopi har hidtil været udført, hvis man ved CT fandt mediastinale lymfeknuder >1 cm i diameter, og det diskuteres i Dansk Lungecancer Gruppe, om man bør anbefale

mediastinoskopi forud for alle lungekræftoperationer med kurativt sigte [2]. Mediastinoskopi er et operativt indgreb, som udføres i universel anæstesi og indebærer en komplikationsfrekvens på ca. 5% [3]. Ved mediastinoskopi kan præ- og paratrakeale samt undertiden subkarinale lymfeknuder biopteres, mens de øvrige mediastinale lymfeknudestationer ikke kan nås. Hos ca.10% af de lungekræftpatienter, der får foretaget torakotomi efter negativ mediastinoskopi, påvises alligevel mediastinale lymfeknudemetastaser [2]. 10-20% af lungekræftoperationerne ender som eksplorativ indgreb uden tumorresektion, fordi det peroperative sygdomsstadie viser sig at være højere end præoperativt antaget [2]. Der er derfor et behov for en mere præcis, hurtig og skånsom udredning af lungekræftpatienter.

Status for endoskopisk UL-vejledt biopsi i mediastinum

Endoskopisk ultralydvejledt finnålsaspirationsbiopsi (EUL-FNA) har i de senere år vundet indpas i gastroenterologien. Selv om indikationerne ikke er helt afklarede, synes metoden at være brugbar til primær diagnostik af pancreastumorer og til påvisning af lymfeknudemetastaser hos patienter med øvre gastrointestinale tumorer. EUL-FNA har herudover vist sig at være brugbar inden for lungemedicin/thoraxkirurgi, idet metoden giver ultrasonografisk oversigt over store dele af mediastinum. Undersøgelsen udføres i benzodiazepinrus og ved anvendelse af et ultralydendoskop med *curved array transducer* er det muligt at foretage ultralydvejledt finnålsaspirationsbiopsi af mediastinale forandringer helt ned til 5 mm i diameter i paraøsofageale områder, den subkarinale region og det aortikopulmonale vindue. Disse regioner svarer til station 1, 2, 3, 4, 5, 7 og 8 i Mountain-Dressler-klassifikationen af mediastinale lymfeknuder. Endvidere kan man ved EUL-FNA påvise metastaser til binyrerne.

Den vigtigste anvendelse af EUL-FNA i lungemedicin/thoraxkirurgi er til stadieinddeling af lungekræft. Patienter henvist mhp. EUL-FNA i thorax har enten en etableret lungekræftdiagnose, hvor man har mistanke om en spredning til mediastinum, eller en udiagnosticeret malignsuspekt proces/lymfeknude i mediastinum, vurderet ved CT.

Tabel 1. Diagnostiske værdier af EUL-FNA mht. påvisning af kræft i mediastinum [2-8].

Kilde	År	Antal ptt.	Sens.	Spec.	PPV	NPV	Acc.
Fritcher-Ravens et al	2003	35	0,88	1,00	1,00	-	0,91
Larsen et al	2002	79	0,92	1,00	1,00	0,80	0,94
Wiersema et al	2001	82	0,96	1,00	1,00	0,94	0,98
Wallace et al	2001	121	0,87	1,00	1,00	0,68	-
Fritcher-Ravens et al	2000	153	0,92	1,00	1,00	-	0,95
Gress et al	1997	24	0,93	1,00	1,00	0,90	0,96
Silvestri et al	1996	27	0,89	1,00	1,00	0,82	0,89

Ptt. = patienter, sens. = sensitivitet, spec. = specificitet, PPV = positiv prædiktiv værdi, NPV = negativ prædiktiv værdi, acc. = præcision.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteraturen vedrørende EUL-FNA i thorax udgøres hovedsagelig af syv små og mellemstore originale studier (Tabel 1) [4-10]. Seks af disse er retrospektive præsentationer af resultater opnået ved EUL-FNA, udført på patienter selekteret vha. CT. Resultaterne, i form af diagnostiske værdier (mht. at diagnosticere kræft i mediastinum), er relativt ensartede med en sensitivitet på omkring 90%, en specificitet og en positiv prædiktiv værdi (PPV) på 100%, en negativ prædiktiv værdi (NPV) på 80% og en præcision på ca. 95%. Der var ingen komplikationer til EUL-FNA i disse studier.

I et studie viste man, at et betydeligt antal mediastinoskopier og eksplorativ torakotomi kunne undgås ved at anvende EUL-FNA [5]. Også i dette studie var inklusionen af patienterne foretaget ved CT.

I to studier har man inkluderet lungekræftpatienter, hos hvem man ikke havde formodning om mediastinal malignitet ved CT, og kun i små antal. EUL-FNA viste mediastinal malignitet hos henholdsvis 10 af 24 (42%) og 4 af 18 (22%) af sådanne CT-negative patienter [4, 7].

I det nyeste af de foreliggende studier har man foretaget en prospektiv sammenligning af EUL-FNA, CT og PET i 33 konsekutivt udvalgte patienter med NSCLC inden tumorresektion [4]. EUL-FNA var den mest præcise metode til at diagnosticere mediastinale lymfeknudemetastaser, og forfatterne konkluderede, at kombinationen af CT og EUL-FNA var den mest velgennede strategi i udredningen af patienter med NSCLC.

I to andre studier har man estimeret omkostningseffektiviteten af EUL-FNA i forhold til konventionel udredning af lungekræftpatienter med forstørrede mediastinale lymfeknuder påvist ved CT. I begge studier vurderes det, at EUL-FNA er mest omkostningseffektiv på grund af undersøgelsens nøjagtighed, få komplikationer og relativt lave pris.

EUL-FNA har desuden vist sig at være brugbar, når benigne tilstande som sarkoidose, tuberkulose, actinomyose og mediastinal absces skulle diagnosticeres. Metodens anvendelighed til at diagnosticere mediastinal sarkoidose er vurderet i to mindre studier med en rapporteret sensitivitet på omkring 90%.

Problemer vedrørende endoskopisk ultralydvejledt biopsi i thorax

Selv om de omtalte studier indikerer, at EUL-FNA er brugbar til stadietinddeling af lungekræft, bør det påpeges, at de fleste af studierne er retrospektive, ikkekonsekutive, inkluderer højt selekterede patienter og ikke har kontrolgrupper. Undersøgelsesernes videnskabelige evidensniveau er således relativt lavt, hvis man ønsker at vurdere værdien af EUL-FNA for patienterne mht. sparede, mere invasive procedurer, eksplorativ torakotomi og overlevelse. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, hvor f.eks. en strategi med EUL-FNA udført på alle patienter sammenlignes med et konventionelt udredningsregimen uden EUL-FNA.

CT alene er, som nævnt, upræcis i lymfeknudestadietinddeling af lungekræft [1]. Det er forfatterens erfaring, at EUL-FNA

kan vise mediastinale metastaser hos nogle CT-negative patienter, og dette understøttes af de ovenfor anførte mindre studier. Men større undersøgelser af værdien af EUL-FNA for uselekterede lungekræftpatienter foreligger ikke.

I seks af de syv refererede studier blev malign cytologi opnået ved EUL-FNA, accepteret som verifikation af avanceret sygdom, og sådanne patienter blev generelt ikke yderligere undersøgt. Derfor var specificiteten og den PPV 100% i alle studierne. En teoretisk mulighed for *overstaging* ved EUL-FNA kan derfor ikke udelukkes, idet den præcise lokalisering af det maligne væv, udtaget ved EUL-FNA, ikke blev verificeret ved åben torakotomi. Dette er en potentiel svaghed ved disse studier. Kun i ét studie fik alle 33 patienter foretaget torakotomi efter EUL-FNA, og blandt disse var der ingen falsk positive [4]. Men den endelige evidens for, at patienter kan udelukkes fra kirurgi med kurativt sigte, baseret alene på EUL-FNA, mangler fortsat.

En svaghed ved metoden er, at strukturer foran trachea og hovedbronkier ikke kan erkendes visuelt pga. mellemliggende luft.

EUL-FNA er en ny metode inden for lungemedicin/thoraxkirurgi, og på et flertal af lungekræftcentrene har man ingen adgang til EUL-FNA. De fleste, som i dag foretager EUL-FNA af lungekræftpatienter, er kirurgiske eller medicinske gastroenterologer, og indlæringskurven for metoden er relativt flad.

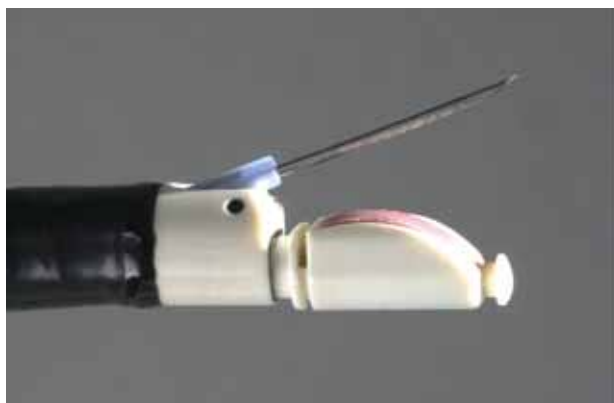
Perspektiver og udviklingsmuligheder

Der er ikke behov for flere studier, hvori man vurderer diagnostiske værdier af EUL-FNA udført på selekterede patienter, baseret på CT. Der er derimod behov for randomiserede undersøgelser, hvor man kan afgøre, om EUL-FNA udført konsekvent på alle lungekræftpatienter, der vurderes med henblik på kirurgi med kurativt sigte, gavner patienterne i form af sparede, mere invasive procedurer og færre eksplorativ torakotomi, når der sammenlignes med et konventionelt udredningsregimen. En mulig indflydelse på overlevelsen bør også evalueres.

Sådanne studier vil tillige afdække spørgsmålet vedrørende CT-negative patienter og indikere, om der kan være et problem med falsk positive diagnoser.

Med hensyn til den prætrakeale del af mediastinum synes endoskopisk ultralydundersøgelse via trachea og hovedbronkier at være en mulig løsning. Gennem nogle år har radiale skannende ultralydmini-prober været tilgængelige. Disse kan nedføres via biopsikanalen i et fleksibelt bronkoskop, og i trænede hænder kan nærliggende strukturer erkendes visuelt, således at efterfølgende TBNA kan målrettes. Proceduren kaldes endobronkial ultralydskanning (EBUS). I et studie medførte denne teknisk krævende procedure en reduktion i det nødvendige antal biopsier i forhold til blind TBNA, men ikke til signifikant forbedring af sensitiviteten. Indtil for nylig var det ikke muligt at producere et ultralydbronkoskop med en biopsikanal, som muliggjorde ultralydvejledt transbronkial biopsi. I dag foreligger der en prototype af et sådant ultralyd-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Endobronkial ultralydskanning-finnålsaspirationsbiopsi: prototype ultralydbronkoskop med biopsinål.

bronkoskop, som for tiden testes på Amtssygehuset i Gentofte (**Figur 1**). Dette ultralydbronkoskop har en distal diameter på 6,9 mm, en biopsikanal på 2 mm og en 7,5 Mhz ultralydtransducer med en penetrationsdybde på 5 cm og en skanningsvinkel på 50°.

Hos de hidtil undersøgte patienter kunne EBUS-FNA gennemføres med tilfredsstillende ultrasonisk kontrol af finnålsbioptingen, og i flere tilfælde fra områder, som ikke var tilgængelige for transøsofageal EUL-FNA. Det er derfor en nærliggende hypotese, at kombinationen af EUL-FNA og denne nye EBUS-FNA-metode vil kunne erstatte mere invasive metoder og muligvis forbedre sensitiviteten.

Selv om indlæringskurven for EUL er relativt flad, er EUL-FNA i thorax mere simpel og kræver mindre øvelse end f.eks. EUL-undersøgelse af pancreas. På nuværende tidspunkt er der behov for et tæt samarbejde mellem gastroenterologer og lungemedicinere/thoraxkirurger. På sigt er det nok hensigtsmæssigt, at de sidstnævnte overtager denne del af den interventionelle EUL.

Konklusion

EUL-FNA synes at være værdifuld i udredning af lungekræft, selv om dens endelige plads ikke er fuldt etableret. EUL-FNA og EBUS-FNA i kombination kan muligvis overtage andre, mindre præcise eller mere invasive procedurer, men dette bør afklares, helst i form af kontrollerede studier.

Der er et behov for samarbejde mellem gastroenterologer og lungemedicinere/thoraxkirurger med henblik på at øge tilgængeligheden af EUL-FNA for lungekræftpatienter.

Korrespondance: *Søren Schytt Larsen*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: ssl@dadlnet.dk

Antaget: 11. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Prenzel KL, Monig SP, Sinning JM et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:463-7.
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Referenceprogram; Lungecancer; Undersøgelse og Behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
3. Hujala KT, Sipila JI, Grenman R. Mediastinoscopy – its role and value today in the differential diagnosis of mediastinal pathology. *Acta Oncol* 2001;40:79-82.
4. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003;123:333-5.
5. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management in lung cancer disease. *Thorax* 2002;57:98-103.
6. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001;219:252-7.
7. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1861-7.
8. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski 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.
9. Gress FG, Savides TJ, Sandler A et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997;115:604-12.
10. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1441-6.