

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200445

Diagnostik og stadieinddeling af lungecancer med et enkelt UL-endoskop i trachea og øsofagus

Uffe Bødtger^{1, 2, 3}, Ida Skovgaard Christiansen^{3, 7}, Goran Nadir Salih³, Rafi Nessar³, Shailesh Kolekar³, Christian Meyer^{3, 7}, Asbjørn Høegholm¹, Christian B. Laursen^{4, 5} & Paul Frost Clementsen^{3, 6, 7}

1) Lungemedicinsk Afdeling, Næstved Sygehus, 2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 4) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 6) Copenhagen Academy for Medical Education and Simulation, 7) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V06200445

HOVEDBUDSKABER

- Endoskopisk ultralydskanning via trachea (EBUS) er rutine ved diagnostik og stadieinddeling af lungecancer.
- Ved at anvende EBUS-endoskopet i øsofagus kan man bioptere suspekterede områder i mediastinum, centralt i lungerne og under diafragma.
- Den nye teknik forbedrer diagnostik og stadieinddeling af lungecancer væsentligt.

Lungekræft er en af de hyppigste kræftformer i Danmark, og hvert år rammes over 4.000 mennesker. Patienter med småcellet lungecancer (SCLC) (ca. 20%) behandles med stråle- og kemoterapi. Hos patienter med ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) stiler man i første omgang mod operation eller stereotaktisk stråleterapi, medmindre sygdommen har bredt sig. For at afgøre om dette er tilfældet, er en sikker TNM-klassifikation og stadieinddeling vigtig, hvor særligt bedømmelse af spredning til lymfeknuder i mediastinum er helt essentiel. Positronemissionstomografi (PET) med CT anvendes ofte i stadieinddelingen. Imidlertid kan PET-CT give både falsk positive og falsk negative resultater, f.eks. falsk positiv ved reaktive lymfeknuder og falsk negativ ved lymfeknuder under 10 mm eller tumorer uden øget metabolisk aktivitet for det anvendte sporstof. Patienter med NSCLC og opåfaldende lymfeknuder i mediastinum bedømt på PET-CT har 3-30% risiko for at have spredning af lungecanceren til mediastinum, afhængig af tumorstørrelse, -type, -beliggenhed og -udbredelse [1]. Det er derfor ofte nødvendigt at bioptere strukturer både med og uden øget metabolisk aktivitet for at afgøre, om de er maligne eller ikkemaligne.

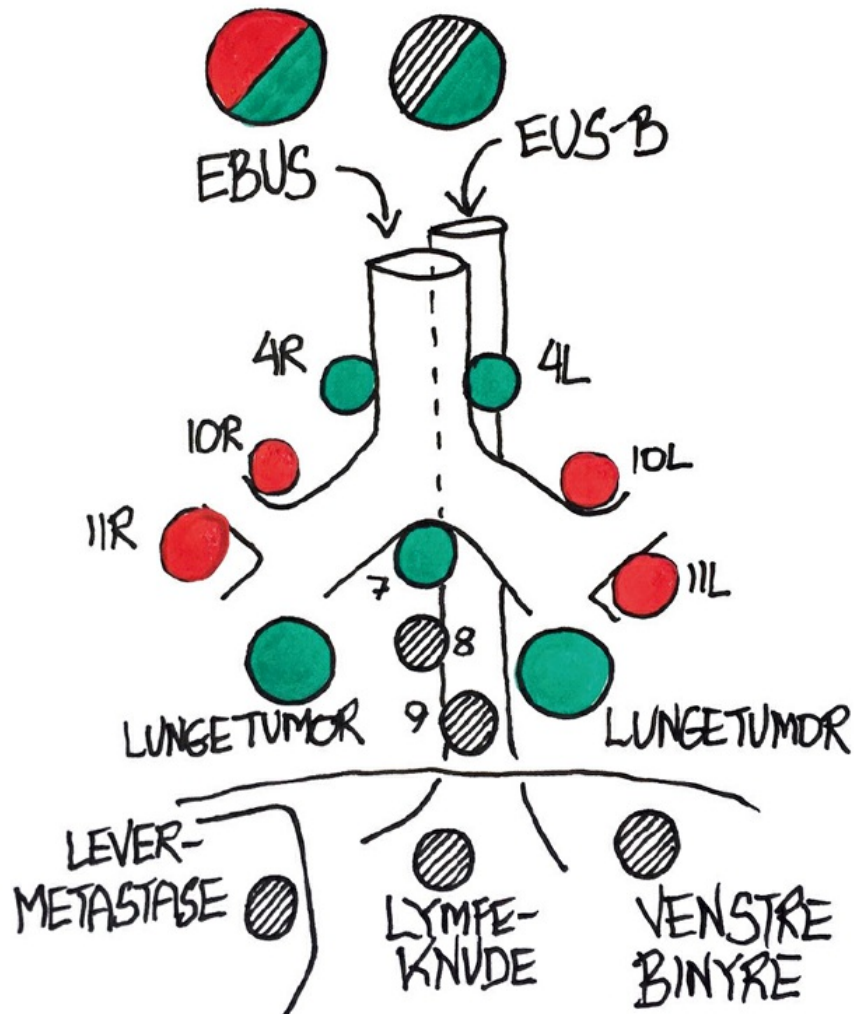
UL-skanning med biopsi via trachea og bronkier ved transbronkial nåleaspiration (EBUS-TBNA) [1] giver mulighed for at visualisere og bioptere lungetumorer tæt på de store luftveje samt lymfeknuder i mediastinum og begge hilusregioner. Desuden kan man med det større UL-endoskop, der benyttes af gastroenterologer og -kirurger, via øsofagus med finnålaspiration (EUS-FNA) få adgang til såvel andre dele af mediastinum, end man kan nå med EBUS, som bl.a. lungetumorer tæt på øsofagus og strukturer under diafragma tæt på mavesækken [1]. Den danske professor i mave-tarm-kirurgi *Peter Vilmann* [1] er pioner på området og en af hovedkræfterne bag indførelsen af teknikken i lungemedicinsk regi både nationalt og internationalt. Kombinationen af de to

undersøgelser giver en mere præcis diagnostik og stadieinddeling end hver undersøgelse alene og anbefales i de nyeste europæiske retningslinjer [1].

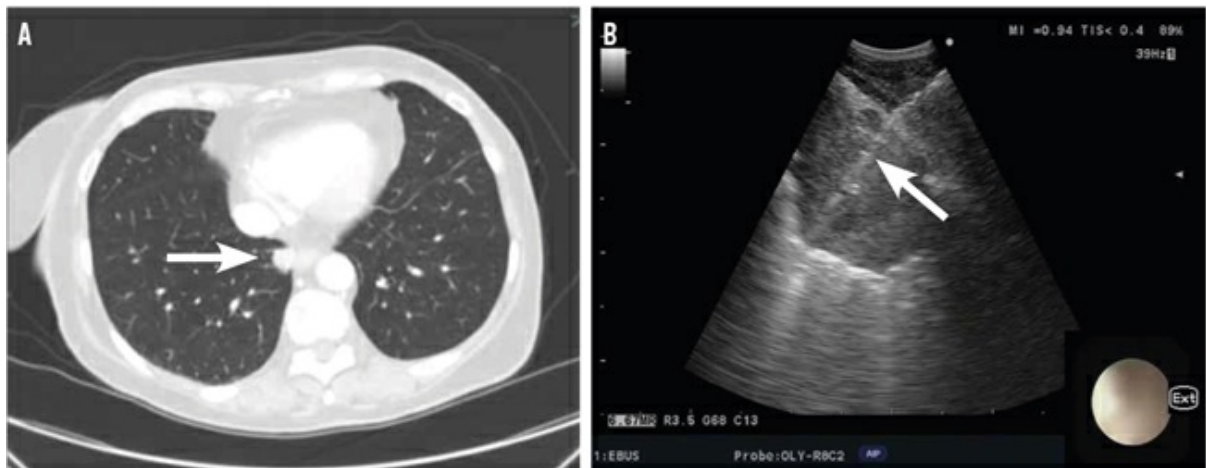
Det tykkere EUS-endoskop er specifikt konstrueret til anvendelse i øsofagus og rummer en række tekniske fordele frem for det tyndere EBUS-endoskop. Bl.a. er kvaliteten af UL-billedet bedre og biopsinålens bevægelighed større. På trods af fordelene ved EUS-endoskopet er lungemedicinere i både Danmark og andre steder i verden begyndt at anvende det mindre og tyndere EBUS-endoskop i øsofagus, såkaldt EUS-B-FNA. Dette indebærer indlysende praktiske og logistiske fordele, blandt andet fordi EUS-B kan udføres i samme seance som bronkoskopi og EBUS, der er grundudredningen ved mistanke om lungekræft.

Med EUS-B-FNA kan man ud over at visualisere og bioptere lymfeknuder i mediastinum nå venstre binyre [2, 3], metastaser i venstre leverlap [4, 5], retroperitoneale lymfeknuder [5], lungetumorer [6] samt pleurale tumorer [7], og det er muligt at aspirere ascites- [8] og perikardievæske [9]. I **Figur 1** ses en skematisk oversigt over strukturer, der kan biopteres ved hhv. EBUS-TBNA og EUS-B-FNA. I en randomiseret undersøgelse fandt man samme diagnostiske sensitivitet, når venstre binyre blev biopteret med enten det tyndere EBUS-endoskop eller det tykkere gastroenterologiske EUS-endoskop [3], men der mangler fortsat tilsvarende data for de øvrige nævnte strukturer. Ud over bioptisk at kunne verificere en eventuel spredning af en lungecancer og derved afværge en forgæves kurativt intenderet behandling er det en særlig styrke ved EUS-B, at man kan bioptere lungetumorer, der ikke kan nås fra luftvejene, men som ligger tæt på øsofagus [6]. På denne måde kan man undgå at udsætte patienten for en CT-vejledt perkutan lungebiopsi, der indebærer en langt større risiko for pneumothorax (**Figur 2**).

FIGUR 1 / De vigtigste strukturer, man kan nå med henholdsvis endoskopisk UL-skanning via trachea (EBUS) og brug af EBUS-endoskopet i øsofagus (EUS-B). Som det fremgår af teksten, er de viste strukturer ikke de eneste, man kan nå.



FIGUR 2 / A. CT-billede af en 16 mm stor tumor beliggende centralt og medalt i højre lunges underlap klos på øsofagus langt fra bronkietræet (pil). B. Tumoren er visualiseret med endoskopet til UL-skanning via trachea i øsofagus. Den tynde hvide linje (pil) viser biopsinålen i tumoren.



UL-ENDOSKOPET

EBUS-endoskopet ligner det almindelige bronkoskop, men har en lille UL-transducer monteret på spidsen, hvorfra en biopsinål kan føres ud i den struktur, man ønsker at bioptere (Figur 3).

FIGUR 3 / Endoskopet til UL-skanning via trachea har en lille UL-transducer monteret på spidsen, hvorfra en biopsikanyle kan føres ud i den struktur, man ønsker at bioptere.



INDIKATIONER

Det ligger uden for denne artikels rammer at gennemgå alle indikationer for endoskopisk UL-skanning, eftersom artiklens fokus er lungecancer. Procedurerne kan dog ikke kun anvendes til diagnostik af lungecancer, men også til diagnostik af f.eks. sarkoidose, tuberkulose, malignt lymfom, mistanke om metastase fra tumorer uden for brystkassen samt andre sygdomme og tilstande. Vedrørende mediastinal stadietildeling af lungecancer ses indikationerne for endoskopisk UL-skanning i **Tabel 1** [1].

TABEL 1 / Der er indikation for mediastinal stadietildeling med kombinationen af endoskopisk ultralydundersøgelse (EBUS) via trachea og EBUS-endoskopet i øsofagus hos patienter med mistanke for eller med verificeret ikkesmåcellet lungecancer med disse symptomer.

Abnormt udseende lymfeknuder i mediastinum og/eller hilusregionerne på CT eller PET-CT
Central lungetumor
Perifert beliggende lungetumor uden tegn på mediastinal involvering på CT eller PET-CT, såfremt CT eller PET-CT viser ≥ 1 af flg.:
Suspekt ipsilateral hilær lymfeknude
Primær tumor uden aktivitet bedømt på PET-CT
Primær tumor ≥ 3 cm

KONTRAINDIKATIONER

Som altid skal indikationen afvejes mod en eventuel kontraindikation. Der er særlige regler hos patienter, der er i blodfortyndende behandling, og den endoskopiske procedure med biopsitagning betragtes som et indgreb med intermediær blødningsrisiko. Eksempler på kontraindikationer er nyligt myokardieinfarkt, svær hjerteinsufficiens, betydende hjertearytmi, akut og/eller kronisk respiratorisk svigt. Iltmætning under 87% trods ilttilskud og luftvolumen, som udåndes i løbet af første sekund, på under 0,5 liter øger risikoen, men er ikke absolutte kontraindikationer.

KOMPLIKATIONER

Generelt er EBUS-TBNA og EUS-B-FNA meget sikre procedurer. Der ses komplikationer hos under 1% af patienterne. De vigtigste komplikationer er blødning, infektion og pneumothorax. I et stort systematisk oversigtsstudium over komplikationer i forbindelse med endoskopiske UL-skanninger [10] blev der påvist alvorlige behandlingskrævende komplikationer hos 0,14% og lette komplikationer hos 0,22%. I dette studie blev der rapporteret om færre komplikationer i gruppen af patienter med lungekræft end hos de patienter, der blev udredt for sarkoidose og cyster. Dog nævnes det, at tilstedeværelse af nekrose i mediastinale lymfeknudemetastaser øgede risikoen for infektion, hvis der blev taget biopsi fra området med nekrose. I så fald behandler mange med profylaktisk givet antibiotika, men der er endnu ikke konsensus på området.

PROCEDURERNE

Patienten møder fastende i ambulans regi og anbringes i rygleje. Lægen udfører undersøgelsen assisteret af en eller flere sygeplejersker. Patienten overvåges under hele undersøgelsen i telemetri og med hyppige målinger af vitalparametre. I rus med f.eks. intravenøst givet midazolam 2,5-5 mg og lokalt appliceret lidocain foretages der først konventionel bronkoskopi. Bronkoskopet indføres gennem det ene næsebor eller peroralt gennem en bidering. Under undersøgelsen vises videobilledet på en skærm, som både lægen, sygeplejerskerne og patienten kan følge med på. Undersøgelsen varer typisk 5-10 minutter – hvis der biopteres fra synligt tumorvæv tager undersøgelsen 10-20 minutter.

Endobronkial UL-skanning

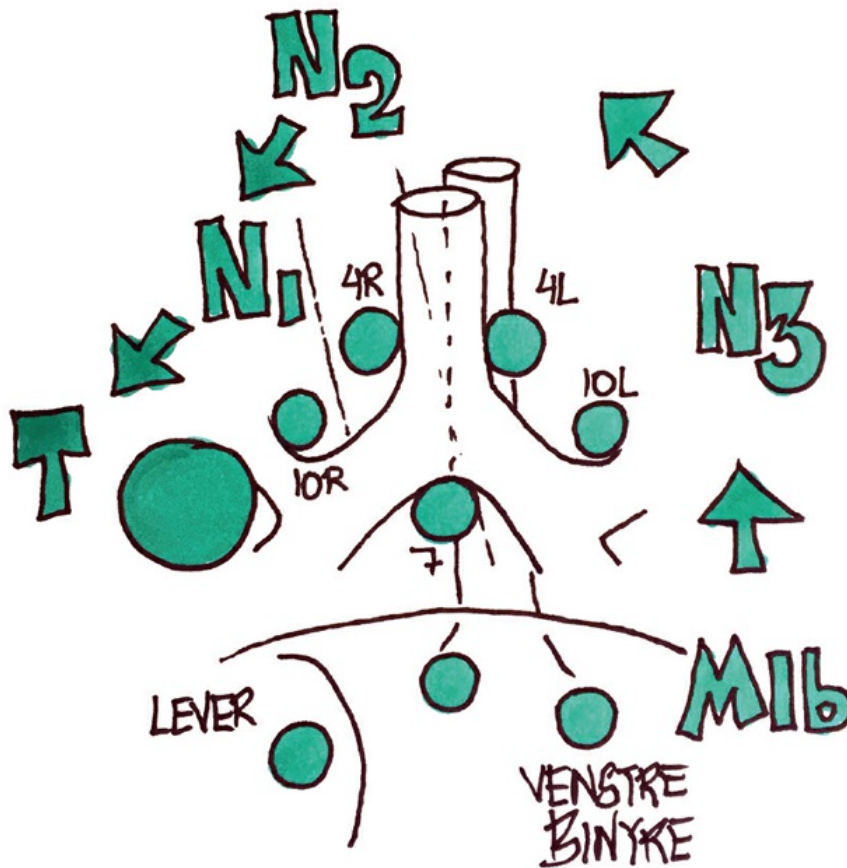
Herefter skiftes til EBUS for at visualisere lymfeknuder i thorax og en eventuel tumor, der ikke kunne nås med bronkoskopet. Der vises nu et UL-billede på skærmen. Mediastinum og hilusregionerne efterses systematisk ved at lokalisere de seks såkaldte landmarks [11] i denne rækkefølge: station 4L → station 7 → station 10L → station 10R → vena azygos → station 4R. Der biopteres fra tumorer og lymfeknuder – sidstnævnte både de abnormt udseende og de upåfaldende, idet PET-CT kan være falsk negativ i mange tilfælde. Biopsierne foretages UL-vejledt med en specialdesignet tynd nål (oftest 22G), som stikkes gennem væggen i trachea/bronkierne. Hvis patienten f.eks. har en højresidig lungetumor af typen NSCLC, vil fund af maligne celler i station 10R (N1-sygdom) ikke forhindre en operation med kurativt sigte, hvorimod fund af malignitet i station 4R (N2-sygdom) eller 4L (N3-sygdom) vil gøre patienten inoperabel. Man må derfor ikke risikere med biopsinålen at føre maligne celler til en lymfeknude, der fejlagtigt vil gøre patienten inoperabel. Biopsierne skal derfor tages i rækkefølgen N3 → N2 → N1 → lungetumor.

UL-skanning via øsofagus

Nu trækkes EBUS-endoskopet ud af trachea og drejes skråt mod venstre og bagud, så det glider ned i øsofagus, altså EUS-B. De seks landmarks [11] opsøges af samme grund som nævnt ovenfor i denne rækkefølge: leveren → aorta abdominalis → venstre binyre → station 7 → station 4L → station 4R. Biopsier tages i rækkefølgen M1b → N3 → N2 → N1 → lungetumor, i **Figur 4** ses en skematisk oversigt over biopsirækkefølgen. Kombinationen af de to procedurer EBUS og EUS-B tager omkring 20 minutter, men kan vare længere tid afhængigt af den kliniske situation, indikationen og antallet af læsioner, som biopteres.

Efter endt procedure fjernes endoskopet fra patienten, som efter proceduren observeres i minimum to timer.

FIGUR 4 / Rækkefølge, som biopsier skal tages i.
Se nærmere forklaring i teksten.



UNDERVISNING I ENDOSKOPISK UL-SKANNING

Det Europæiske Lungselskab (ERS) har etableret et struktureret evidensbaseret program for oplæring i EBUS-baseret træning i simulatorer [12], som i et randomiseret studie har vist sig at være den traditionelle mesterlære overlegen [13]. Simulationscenteret i Region Hovedstaden, CAMES, er udpeget som internationalt uddannelsescenter under ERS, og flere af de regionale simulationscentre afholder kurser på nationalt niveau. Når man har bestået både en valideret teoretisk og en praktisk test, fortsætter man oplæringen i klinikken ved at udføre superviserede procedurer. Desværre eksisterer der kun en EBUS- og ingen EUS-B-simulator, så oplæring i EUS-B kan stadig kun ske ved, at man øver sig på patienterne.

DEN NYE TEKNIKS BETYDNING FOR ANDRE SPECIALER

Den nye teknik gør det endnu mere vigtigt, at de billeddiagnostiske beskrivelser af CT- og PET-CT bliver meget præcise. Det vil sige, at man tager stilling til, om lymfeknuderne er abnorme (om de er større end en centimeter på den korteste led), og foretager en præcis angivelse af, hvilke lymfeknudestationer der er tale om. Samtidig må man forvente en nedgang i antallet af mediastinoskopier, torakotomier [14], UL-vejledte perkutane biopsier fra

f.eks. venstre leverlap og venstre binyre samt CT-vejledte lungebiopsier. Det må forventes, at både thoraxkirurger og onkologer vil få henvist patienter med en mere præcis stadietildeling og bioptisk verificeret be- eller afkræftet mistanke om spredning. Patologerne vil få et øget antal prøver til analyse.

PERSPEKTIVER FOR KOMBINERET ENDOSKOPIK UNDERSØGELSE

Indtil ca. 2008 var mediastinoskopi en præoperativ rutineundersøgelse hos patienter med lungecancer, men den blev afløst af EBUS, som giver en mere korrekt stadietildeling. Oplæring i EBUS foregik dengang, ved at lægen måtte øve sig på patienterne, indtil den superviserende læge skønnede, at et passende kompetenceniveau var nået.

I dag er EBUS en præoperativ rutineundersøgelse. Nu er kombinationen af EBUS og EUS-B på hastig fremmarch, fordi det giver en mere præcis stadietildeling. Oplæring i EBUS foregår i dag i simulatorer og afsluttes med en valideret test af kompetencerne.

I fremtiden forventer vi, at kombinationen af EBUS og EUS-B i tråd med internationale retningslinjer bliver en rutineundersøgelse forud for kurativt intenderet behandling hos alle patienter, hvor man har mistanke om lungecancer. Vi forventer også, at oplæringen i kombinationen af de to procedurer (ikke kun EBUS) vil komme til at foregå i simulatorer og afsluttet med en valideret test.

KONKLUSION

Endoskopisk UL-skanning via trachea og øsofagus med anvendelse af et enkelt endoskop i samme seance giver nye muligheder for hurtigere og mere præcis diagnostik og stadietildeling hos patienter, hvor man har mistanke om lungecancer. Dette vil forhåbentlig forbedre behandlingsmulighederne og dermed prognosen for patienter med lungecancer. Metoden kan skåne patienten for en forgæves thoraxkirurgisk operation. Anvendelsen af det samme endoskop i både trachea og øsofagus indebærer åbenlyse praktiske og logistiske fordele.

KORRESPONDANCE: *Paul Frost Clementsen*. E-mail: paul.frost.clements@regionh.dk

ANTAGET: 2. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

The use of one single echoendoscope in both the trachea and the oesophagus in diagnosing and staging of lung cancer

Uffe Bødtger, Ida Skovgaard Christiansen, Goran Nadir Salih, Rafi Nessar, Shailesh Kolekar, Christian Meyer, Asbjørn Høegholm, Christian B. Laursen & Paul Frost Clementsen

Ugeskr Læger 2020;182:V06200445

The use of one single ultrasound echoendoscope in both the trachea (EBUS) and the oesophagus (EUS-B) gives a fast, safe and precise diagnosis and stage of the patient with suspected lung cancer. There is solid evidence for simulator-based training in EBUS concerning safety and diagnostic outcome, but this is currently not an option

in EUS-B and needs development. In this review, we recommend evidence-based simulator training and certification in EBUS and when available also in EUS-B before practicing on patients.

LITTERATUR

1. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S et al. Combined Endobronchial and Esophageal Endosonography for the Diagnosis and Staging of Lung cancer. A Clinical Guideline by the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Respiratory Society (ERS) and European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J* 2015;46:40-60.
2. Christiansen IS, Ahmad K, Bodtger U et al. EUS-B for suspected left adrenal metastases in lung cancer. *J Thorac Dis* 2020;12:258-63.
3. Crombag L, Szlubowski A, Stigt J et al. EUS-B-FNA vs conventional EUS-FNA for left adrenal gland analysis in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2017;108:38-44.
4. Fally M, Nessar R, Behrendt N et al. Endoscopic ultrasound guided liver biopsy in the hands of a chest physician. *Respiration* 2016;92:53-5.
5. Christiansen IS, Boedtger U, Naur TMH et al. EUS-B-FNA for diagnosing liver and celiac metastases in lung cancer patients. *Respiration* 2019;98:428-33.
6. Christiansen IS, Kuijvenhoven JC, Boedtger U et al. Endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine needle aspiration for the diagnosis of paraesophageal located lung lesions. *Respiration* 2019;97:277-83.
7. Bibi R, Bodtger U, Nessar R et al. Endoscopic ultrasound-guided pleural biopsy in the hands of the pulmonologist. *Respirol Case Rep* 2020;8:e00517.
8. Nessar R, Toennesen LL, Bodtger U et al. Endoscopic ultrasound-guided ascites aspiration in the hands of the chest physician using the EBUS endoscope in the oesophagus. *Respir Med Case Rep* 2020;29:100998.
9. Christiansen IS, Clementsen PF, Petersen JK et al. Aspiration of pericardial effusion performed with EUS-B-FNA in suspected lung cancer. *Respiration* 29. jul 2020 (e-pub ahead of print).
10. von Bartheld MB, van Brenda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* 2014;87:343-51.
11. Jenssen C, Annema TJ, Clementsen P et al. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part II: mediastinal lymph node anatomy and diagnostic reach of ultrasound techniques, clinical work up of neoplastic and inflammatory mediastinal lymphadenopathy using ultrasound techniques and how to learn mediastinal endosonography. *J Thorac Dis* 2015;7:439-58.
12. Farr A, Clementsen PF, Herth F et al. Endobronchial ultrasound: launch of ERS structured training program. *Breathe* 2016;12:217-20.
13. Konge L, Clementsen PF, Ringsted C et al. Virtual reality simulator training for endobronchial ultrasound. *Eur Respir J* 2015;46:1140-9.
14. Annema JT, van Meerbeek JP, Rintoul RC. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer. *JAMA* 2010;304:2245-52.