

Richtlijn: Niet-invasieve staging longcarcinoom

Staging is essentieel gezien dit de prognose en de therapeutische opties bepaalt. De basis voor staging is het *TNM systeem*, dat een revisie onderging naar een 7^{de} editie (TNM7), die vanaf begin 2010 in voege gaat (**tabel 1 en 2**). Deze TNM7 classificatie wordt gebruikt voor zowel niet-kleincellig longcarcinoom, kleincellig longcarcinoom, als bronchopulmonale carcinoïd tumoren.

Nadat de diagnose is gesteld, bepaalt de staging het uiteindelijke beleid. Staging dient een logisch en sequentieel proces te zijn. Afhankelijk van de klinische presentatie en de beschikbaarheid van bepaalde onderzoeken kan er een onderscheid worden gemaakt tussen enerzijds de minimaal noodzakelijke onderzoeken (bij alle patiënten) en anderzijds aanvullende onderzoeken (bij sommige patiënten).

Bij vermoeden van niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC) stadium I en II met normale klinische evaluatie kan de staging meestal beperkter blijven. Bij vermoeden van stadium III is een meer uitgebreide staging aangewezen. Zelfs minimale afwijkingen bij anamnese en klinisch onderzoek vereisen dan verder onderzoek.

Bij afwijkingen op beeldvormende onderzoeken moet bij voorkeur een histologische bevestiging gebeuren om vals positieve afwijkingen uit te sluiten, zeker indien het een solitaire afwijking betreft die bepaalt of er al dan niet een radicale behandeling wordt ingesteld (bijv. een bijnierrmassa op CT).

Stap 1 : Minimale niet-invasieve staging (bij alle patiënten)

Anamnese en klinisch onderzoek

Specifieke afwijkingen kunnen richtinggevend zijn voor het uitvoeren van gericht aanvullend technisch onderzoek, of voor het beperken van de technische onderzoeken indien er evidentie is voor metastasen (stadium IV). Rookgedrag en beroepsanamnese (**tabel 3**) zijn belangrijk.

- Symptomen: vermagering (meer dan 5%, meer dan 10%), skeletpijn, hoofdpijn, neurologische afwijkingen.
- Klinische tekens: perifere adenopathie, heesheid, vena cava superior syndroom, hepatomegalie, huidmetastasen, focale neurologische afwijkingen.

Performantie status volgens WHO of Karnofsky schaal (tabel 4)

Laboratoriumonderzoek

- Hemogram, calcium, alkalisch fosfatase, leverenzymen, creatinine, evt. CEA en NSE.
- Afwijkende labo gegevens (ernstige anemie, hypercalcemie, gestegen alkalisch fosfatase, GPT, GOT en LDH) vereisen verder technisch onderzoek ter uitsluiting van metastasen.

Radiologie

- RX van de thorax face en profiel
- CT van de thorax inclusief de bovenbuik voor evaluatie van lever en bijnieren (of echografie van de bovenbuik indien deze onvoldoende goed gevisualiseerd is op CT).
 - CT laat toe de T en de N factor te beoordelen. CT thorax (met intraveneus contrast) is de klassieke niet-invasieve modaliteit voor (anatomische) evaluatie van de uitgebreidheid van de primaire tumor en van het mediastinum, alsook voor de eerste beoordeling van de lymfeklieren.
 - CT heeft beperkingen in de beoordeling van de T factor (bijv. voor wandinvasie is alleen osteolyse van een rib een zeker teken, in andere gevallen is kan de DD moeilijk zijn tussen peritumorale fibrose of echte ingroei), en in beoordeling van de N-factor (de grootte van de klieren komt niet noodzakelijk overeen met metastatische aantasting ervan). De sensitiviteit en specificiteit zijn respectievelijk 61 en 79 %.

- Gezien de lage accuraatheid van CT is pathologische bevestiging van afwijkingen die het beleid gaan bepalen noodzakelijk (bijv. vergrote mediastinale klieren, a fortiori bij post-obstructieve pneumonie). CT is belangrijk voor aanwijzen van klieren die kunnen gebiopteerd worden en bepalen van de meest geschikte methode hiervoor.
- CT laat toe de bijnieren te evalueren. In geval van een verdachte bijnier nodulus >1.5 cm bij initieel onderzoek, kan een CT zonder contrast zinvol zijn (lage densiteit = vetdensiteit = adenoom). Een negatieve MRI van de bijnieren of een negatieve FDG-PET kunnen bijniermetastasen met grote probabilliteit uitsluiten. In geval van een blijvend verdachte bijnier nodulus >2 cm (ondanks MRI en FDG-PET), is een pathologische bevestiging via punctie of adrenalectomie aangewezen, indien enkel dit letsel beslissend is voor een potentieel radicale behandeling.

Stap 2 : Aanvullende / optionele onderzoeken (bij sommige patiënten)

Bij patiënten met een beeld verdacht voor longcarcinoom en afwijkende bevindingen bij klinische evaluatie inclusief bloedonderzoek, is beeldvorming voor extrathoracale metastasering aangewezen, gericht op de verdachte bevinding.

Bij stadium IIIA en IIIB is routinematige screening aangewezen met bijv. CT/MRI hersenen, PET-scan of skeletscan, soms abdominale CT scan, ook in geval van negatieve klinische evaluatie.

Patiënten mogen niet uitgesloten worden van een potentieel curatieve behandeling omwille van metastasering op afstand zonder pathologische confirmatie of zonder verdere klinische of radiologische confirmatie van metastasering.

MRI of CT van de hersenen

- Bij afwezigheid van klachten en een normaal neurologisch onderzoek worden bij systematisch uitvoeren van dit onderzoek afwijkingen gevonden bij 0 tot 10 % van de patiënten. Vals positieve resultaten kan voorkomen tot 11 % van de patiënten en vereisen soms biopsienamen indien het een enige mogelijke metastase is.
- MRI is meer sensitief in vergelijking met CT maar identificeert niet noodzakelijk meer patiënten met metastasen zodat CT hersenen aanvaardbaar blijft.
- Geïndiceerd bij klinische klachten of tekens, bij locoregionaal gevorderde ziekte (vooral bij adenocarcinoma), en bij verdenking op metastatische aandoening indien er elders geen metastasen werden gedocumenteerd.

Skeletscintigrafie

- Bij afwezigheid van klinische klachten of tekens en van labo afwijkingen (hemoglobine, calcium, alkalisch fosfatase) worden bij systematisch uitvoeren van dit onderzoek afwijkingen gevonden bij slechts enkele % van de patiënten. Daarenboven zijn er veel vals positieve bevindingen. De negatief predictieve waarde van klinische evaluatie is 90 %. Daarom wordt dit onderzoek enkel aanbevolen op klinische indicatie.
- De sensitiviteit van het onderzoek is redelijk, de specificiteit is laag. Veel afwijkingen bij klachtenvrije patiënten moeten worden geverifieerd met aanvullend radiologisch onderzoek (RX, CT), FDG-PET, of eventueel zelfs botbiopsie.
- PET-scan heeft een hogere accuraatheid dan skelet scintigrafie.

FDG-PET (metabole / functionele beeldvorming)

- T-factor (primaire tumor)
 - Goede discriminatie tussen benigne en maligne letsels. Een letsel >1.5 cm dat geen enkele FDG opname vertoont is zeer waarschijnlijk benigne, en radiologische opvolging is verantwoord.
 - Cave vals negatieve resultaten (bijv. broncho-alveolair cel carcinoom, carcinoid tumor en letsel <1 cm).

- Cave vals positieve resultaten (bijv. abces, granulomateuze aandoeningen, reumatische nodulus).
- PET-CT fusie onderzoek biedt bij sommige patiënten een voordeel tegenover beide onderzoeken afzonderlijk, bijv. aflijnen van atelectase, bepalen van tumorgrootte voor bestralingsplanning.
- N-factor
 - PET-scan is de meest accurate niet-invasieve modaliteit voor evaluatie van het mediastinum en significant accurater dan CT. Interpretatie samen met de CT beelden, en a fortiori PET-CT fusie onderzoek, verhoogt de accuraatheid.
 - Hoge negatieve predictie waarde in uitsluiten van mediastinale klier aantasting bij patiënten zonder vergrote klieren op CT (>90%). Indien aan de noodzakelijke randvoorwaarden wordt voldaan (voldoende FDG opname in de primaire tumor, geen centrale tumor of belangrijke hilaire N1 ziekte die mediastinale klieren kan verbergen, onderzoek met een volle ring PET), is er bij negatieve bevindingen geen verdere invasieve staging nodig.
 - Bij patiënten met abnormale klierbevindingen op CT en/of op PET, is invasieve staging nodig (zie richtlijn “Invasieve staging”).
 - Redelijke positieve predictie waarde: een positieve mediastinale PET moet pathologisch worden bevestigd. PET-scan kan vals positief zijn tot ¼ bij vergrote lymfeklieren.
- M- factor
 - Aanduiding van onverwachte metastasen in 5 tot 20% van de patiënten (afhankelijk van uitgebreidheid en kwaliteit van conventionele beeldvorming).
 - De kans op onverwachte extrathoracale bevindingen of FDG-PET is het grootst in stadium III.
 - Er zijn toenemende aanwijzingen om, indien FDG-PET vlot bereikbaar is, dit onderzoek vroegtijdig in de staging op te nemen bij een potentieel radicaal te behandelen patiënt.

MRI van de thorax

- Geen standaard onderzoek, alleen in specifieke indicaties, bijv. beoordelen van mogelijke thoraxwand invasie, mediastinale invasie, invasie van het diafragma of wervels, bij superior sulcus tumoren.
- Ook MRI geeft soms geen uitsluitsel over deze invasie, zodat chirurgische exploratie dient overwogen te worden in heel wat gevallen.

Aanvullende bemerkingen voor kleincellig longcarcinoom (KCLC)

In vergelijking met het NKCLC, hebben veel meer patiënten bij diagnose reeds verspreide ziekte. In het onderzoek dat leidde tot TNM7 is echter gebleken dat de TNM classificatie ook patiënten met KCLC beter indeelt qua prognose dan de vroegere “limited – extensive” dichotomie. Vandaar het advies ook voor deze patiënten te stageren aan de hand van TNM7.

- Bij veel patiënten is na stap 1 duidelijk dat het om stadium M1b met extrathoracale metastasen gaat, en zijn geen verdere onderzoeken meer nodig indien er geen orgaanspecifieke klachten zijn.
- Bij de andere, waar stap 1 aantasting beperkt tot één thoraxhelft, die binnen een veilig radiotherapieveld valt, suggereert is verder onderzoek aangewezen. na stap 1, zijn zowel MRI of CT van de schedel, en botscan steeds aangewezen. Een compleet bilan bestaat dan uit anamnese en klinisch onderzoek, CT thorax met bovenbuik voor evaluatie van de lever en de bijniere, skeletscan en een CT met contrast of MRI van de hersenen.
- Er is aanwijzing dat PET-scan de sensitiviteit voor extracraniële metastasen verhoogt, maar verder onderzoek is nodig om routinematig gebruik aan te raden.

- Routine beenmergonderzoek in afwezigheid van botaantasting werd verlaten (1.7 % aanwijzing van solitaire beenmergaantasting als enige lokalisatie van M1b-ziekte) en is slechts zelden op indicatie aangewezen.

Literatuur

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J. Thorac. Oncol.* 2007;2:706-714.

Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:178S-201S

Simon GS, Turrisi A. Management of Small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition) *Chest* 2007;132:324S-339S

Travis WD, Giroux DJ, Chansky K et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-23.

Tabel 1 : Definities voor T, N en MT (primaire tumor)

TX	primaire tumor kan niet worden beoordeeld, of tumor aangetoond met aanwezigheid van maligne cellen in sputum of bronchusaspiraats zonder aantoonbaar te zijn met beeldvorming of bronchoscopie
T0	geen evidentie voor primaire tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor minder of gelijk aan 3 cm in de grootste diameter, omringd door long of viscerale pleura zonder bronchoscopische evidentie voor invasie meer proximaal dan de lobaire bronchus (dwz. niet in de hoofdbronchus)
	T1a Tumor kleiner of gelijk aan 2 cm in de grootste diameter
	T1b Tumor groter dan 2 cm en kleiner of gelijk aan 3 cm in de grootste diameter
T2	Tumor groter dan 3 cm en kleiner of gelijk aan 7 cm met een van de volgende eigenschappen: invasie van de hoofdbronchus meer of gelijk aan 2 cm van de carina; invasie viscerale pleura; met atelectase of post-obstructieve pneumonie uitbreidend tot de hilus, maar niet de volledige long
	T2a Tumor meer dan 3 cm en minder of gelijk aan 5 cm in de grootste diameter
	T2b Tumor groter dan 5 cm en kleiner of gelijk aan 7 cm
T3	Tumor meer dan 7 cm of een tumor met rechtstreekse invasie van een van de volgende structuren: thoraxwand (inclusief superior sulcus tumoren), diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, pariëtale pleura, pericard. Tumor in de hoofdbronchus minder dan 2 cm distaal van de hoofdcarina zonder invasie van de carina, atelectase of post-obstructieve pneumonie van de volledige long; afzonderlijke nodule in dezelfde lob.
T4	Tumor van elke grootte met invasie van een van de volgende structuren: mediastinum, hart, grote bloedvaten, trachea, nervus recurrens, slokdarm, wervellichaam, carina. Aparte long nodule in een andere ipsilaterale lob.

N (regionale lymfeklier)

NX	regionale lymfeklieren zijn niet te beoordelen
N0	geen regionale lymfeklier metastasering
N1	metastase in de ipsilaterale peribronchiale en/of ipsilaterale hilaire lymfeklieren en/of intrapulmonale lymfeklieren, inclusief door directe invasie
N2	metastase in de ipsilaterale en /of subcarinale lymfeklieren
N3	metastase in de contralaterale mediastinale, contralaterale hilaire, ipsilaterale of contralaterale scalenus of supraclaviculaire lymfeklieren.

M (metastasering op afstand)

MX	metastasering op afstand is niet te beoordelen
M0	geen metastasering op afstand
M1	metastasering op afstand
	M1a aparte tumor nodule in een contralaterale lob. Tumor met pleurale nodules, of maligne pleura- of pericard uitstorting.
	M1b metastasering op afstand

NB: de zeldzaam oppervlakkig verspreidende tumor van elke grootte met invasie beperkt tot de bronchiale wand met uitbreiding proximaal naar de hoofdbronchus wordt geklasseerd als T1.

NB: de meeste pleura- (en pericard)uitstortingen bij longkanker zijn maligne. In zeldzame patiënten, na multiple cytologisch onderzoek van het pleura (of pericard)vocht die geen tumor aantonen, en het een niet bloederige effusie en geen exsudaat betreft. Als deze elementen allen aanwezig zijn en klinische beoordeling toont dat er geen relatie met de tumor kan de effusie worden uitgesloten als staging element en wordt de patiënt volgens de primaire tumor geklasseerd als T1,T2, T3 of T4

Tabel 2 : Staging volgens de descriptors T, N en M.

T en M		N0	N1	N2	N3
TNM6	TNM7	stadium	stadium	stadium	stadium
T1 (<= 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<= 5 cm)	T2a	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T2 (>5-7cm)	T2b	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7cm)	T3	IIB (IB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T3 invasie		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nodule zelfde lob)		IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4(invasie)	T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIB	IIIB
M1(nodule ipsilaterale long)		IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 (pleura effusie)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1(nodule contralaterale long)		IV	IV	IV	IV
M1 (op afstand)		M1b	IV	IV	IV

verandering met vorige editie

Tabel 3 : Samenvatting van de meest relevante beroeps categorieën bij patiënten met longcarcinoom.

- MIJNBOUW (ijzer, asbest, uranium)
- CHEMISCHE INDUSTRIE (chromaten)
- CHEMISCHE INDUSTRIE (chloorethers)
- CADMIUMSMELTERS
- KOPERSMELTERS
- BATTERIJENPRODUCTIE
- CHROMEERDERS
- FERROCHROOMPRODUCTIE
- NIKKELSMELTERS
- STAAL- & IJZERSMELTERS
- PESTICIDEN PRODUCTIE (arseen)
- WIJNBOUWERS (arseen)
- DAKBEWERKERS (asbest)
- KERAMIEKARBEIDERS (kristallijn siliciumdioxide)
- ASFALTWERKERS (polycyclische koolwaterstoffen)
- COKESOVENS (polycyclische koolwaterstoffen)
- GASFABRICAGE
- ASBESTONTGINNING
- ASBESTBLOOTSTELLING
- ISOLATIEARBEIDERS (asbest)
- BOUWVAKKERS
- STAALPRODUCTIE
- SCHEEPSBOUW
- RUBBERARBEIDERS
- BLOOTSTELLING AAN DIESELUITLATEN

Tabel 4 : Performantie schalen.

Karnofsky

100% Normaal, geen klachten of beperking door ziekte

90% In staat tot **normale activiteit** mineure symptomen of tekens van ziekte

80% **Normale activiteit vraagt inspanning**, matige symptomen of tekens van ziekte

70% In staat tot zelfzorg, niet in staat te werken, **geen normale activiteit** meer mogelijk

60% Grotendeels in staat tot **zelfzorg**, occasioneel hulp nodig

50% Majeure hulp nodig, geregeld medische zorgen, **beperkte zelfzorg** nog mogelijk

40% Uitgebreide hulp nodig, **geen zelfzorg** meer mogelijk

30% Volledig afhankelijk, hospitalisatie vereist, maar nog geen tekens van dreigende sterfte

20% Volledig afhankelijk, hospitalisatie vereist, life support nodig

10% Stervend

0% Overleden

WHO

0 Normaal actief zonder beperkingen

1 Beperking in zwaarder werk, maar **ambulant** en in staat tot lichte arbeid

2 Ambulant en niet hulpbehoevend, maar niet meer in staat te werken, overdag **minder dan 50% rustend** in zetel of bed echter

3 Deels hulpbehoevend, snel vermoeid, overdag **meer dan 50% rustend** in zetel of bed

4 Volkomen bedlegerig en hulpbehoevend

5 Overleden

Nota: beide schalen zijn natuurlijk te correleren: 100%=0 ; 90-80%=1 ; 70-60%=2 ; 50-40%=3; 30-20-10%=4 ; 0%=5

Synthese tabel: Niet-invasieve staging longcarcinoom.

Stap 1: elke patiënt

- Anamnese en klinisch onderzoek
- Performantie status
- Labo testen
- RX van de thorax
- CT van de thorax met inbegrip van bovenbuik (ofwel echografie van bovenbuik)

Stap 2: indien potentieel radicale behandeling na stap 1

- MRI of CT van de hersenen: bij klinische klachten of tekens, bij locoregionaal gevorderde ziekte, bij verdenking op metastatische aandoening indien er elders geen metastasen werden gedocumenteerd.
- Skeletscintigrafie bij klinische klachten of tekens, bij relevante labo afwijkingen.
- Indien er bij KCLC na stap 1 niet om stadium M1b met extrathoracale metastasen gaat, dan steeds MRI of CT van de hersenen en botscan.
- FDG-PET (indien beschikbaar): nuttig in onderscheid van benigne en maligne primaire letsels, significant accurater dan CT in lymfeklier beoordeling, aantonen van onverwachte metastasen in 5 tot 20% van de patiënten (vooral in stadium III).
- MRI van de thorax: in selecte indicaties voor beoordeling van invasie in omgeving.

Stap 3: invasieve staging (zie aparte richtlijn)