



DUTCH
INSTITUTE
FOR CLINICAL
AUDITING

Goedgekeurde aanvraag gegevens ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek DLCAS201809

Datum

April 2019

Titel onderzoek

Adherence to the guideline on mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer in the Netherlands: Nationwide results from the Dutch Lung Surgical Audit (DLSA)

Contactpersoon

Drs. Jelle Bousema, arts-onderzoeker, Máxima Medisch Centrum

Aanvragersgroep

Drs. Jelle Bousema, arts-onderzoeker, Máxima Medisch Centrum

Dr. Frank van den Broek, longchirurg, Máxima Medisch Centrum

Prof. dr. Jouke Annema, longarts, Amsterdam UMC

Prof. dr. Marcel Dijkgraaf, methodoloog, Amsterdam UMC

Beschrijving onderzoek

Achtergrond van onderzoek:

Adequate stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom is belangrijk voor de keuze van behandeling en het bepalen van de prognose. De Europese en Nederlandse richtlijnen schrijven voor dat patiënten met verdachte mediastinale of hilaire lymfeklieren (CT >10 mm korte as of FDG-PET avide), een FDG-PET niet-avide primaire tumor, een centrale primaire tumor (binnenste 1/3 van de thorax) of een perifere primaire tumor groter dan 3 centimeter invasieve mediastinale stadiëring moeten ondergaan.

Endosonografie (EBUS en/of EUS(B)) is de techniek van eerste keus voor het verkrijgen van klier weefsel; in het geval van negatieve endosonografie resultaten wordt een bevestigende cervicale mediastinoscopie geadviseerd.[1, 2] Echter, een cervicale mediastinoscopie is geassocieerd met een significant risico op ernstige complicaties (3.5%), een extra ziekenhuisopname, één extra algehele anesthesie en uitstel van de definitieve behandeling.[3, 4] Om deze redenen betwijfelen, klinici in het veld en (inter)nationale experts de aanvullende waarde van mediastinoscopie na negatieve endosonografie.[5-9]

In Nederland en België loopt momenteel onder leiding van onze onderzoeksgroep de MEDIASTriAL; een multicenter gerandomiseerde trial waarin mediastinale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom door middel van endosonografie met of zonder aanvullende cervicale mediastinoscopie vergeleken wordt. De uitkomsten van deze grote studie met meer dan 20 deelnemende centra zal naar verwachting "guideline changing" zijn. Het project wordt ondersteund door ZonMW en KWF en maakt onderdeel uit van een promotie aan de UvA. De eerste resultaten van deze trial worden in 2020 verwacht.

2017.1



DUTCH
INSTITUTE
FOR CLINICAL
AUDITING

In de voorbereiding op de MEDIASTrial hebben we in zes ziekenhuizen een retrospectieve analyse naar het volgen van de Europese en Nederlandse richtlijn voor mediastinale stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom gedaan. In deze analyse (n=330) werd de richtlijn (verificatie van tumor negatieve EBUS/ EUS bevindingen door mediastinoscopie) in 60% van de patiënten niet correct gevolgd. [Bousema et al. 2018, to be published]

Op basis van dit resultaat en in het licht van de lopende MEDIASTrial is het van belang om landelijk de huidige praktijk ten aanzien van het volgen van de richtlijn mediastinale stadiëring vast te stellen. Op deze manier komen we te weten waar in de implementatiefase (ná beëindiging van de trial) de knelpunten te verwachten zijn. Dit is cruciaal voor het correct implementeren van de resultaten die voortvloeien uit de landelijke trial.

Verschillende collega's hebben reeds onderzoek gedaan met DLCA data op hetzelfde gebied; Heineman et al. publiceerden de kwaliteit van stadiëring van NSCLC (verschil cTNM en p TNM), Hoeijmakers et al. zijn bezig met een analyse van uitvoering van de cervicale mediastinoscopie, Beck et al. analyseren het diagnostisch traject van patiënten met unforesen N2 disease en Van Der Woude et al. voeren een analyse uit naar de kwaliteit van de lymfeklierdissectie.

We zijn zeer benieuwd naar de resultaten van deze studies en vinden het niet nodig om (onderdelen) van deze onderzoeken te herhalen. Derhalve focussen we ons specifiek op naleving van de richtlijn (ondergaan patiënten volgens de richtlijn de juiste stadiëringsonderzoeken in de juiste volgorde alvorens ze een anatomische resectie ondergaan) en de volledigheid van endosonografie procedures.

Onderzoeksvraag:

Primaire onderzoeksvraag:

Ondergaan patiënten met (de verdenking op) een niet-kleincellig longcarcinoom die een anatomische resectie ondergaan preoperatief mediastinale stadiëring volgens de Europese en Nederlandse richtlijnen?

Secundaire onderzoeksvragen:

1. Hoeveel patiënten ondergaan endosonografie als eerste stadiëringsonderzoek?
2. Hoeveel patiënten ondergaan een cervicale mediastinoscopie na negatieve endosonografie?
3. Worden endosonografie onderzoeken (EBUS, EUS en EBUS+EUS) systematisch en compleet volgens de richtlijn uitgevoerd?
4. Wat is het effect van het wel of niet naleven van de richtlijn op unforesen N2 ziekte?

Onderzoeksopzet:

De eerste stap is het excluseren van patienten met neoadjuvante behandeling, preoperatieve M1 stadium, patienten met recidieven en patienten waarbij de pTNM ontbreekt. Vervolgens bepalen we welke patienten een indicatie hadden voor mediastinale stadiëring:

- FDG-PET-avide mediastinale lymfeklieren (per lymfklier, datadictionary regel 131-142)
2017.1



DUTCH
INSTITUTE
FOR CLINICAL
AUDITING

- FDG-PET-niet-avide primaire tumor (datadictionary regel 130)
- Centrale primaire tumor (datadictionary regel 195)
- Perifere tumor > 3 centimeter (alleen in Europese richtlijn, datadictionary regel 323, voor patiënten die geen tumorresectie ondergingen afleiden aan de hand van cT-stadium)

Na het bepalen van alle patiënten die preoperatief een indicatie hadden voor invasieve mediastinale stadiëring wordt per patient bekeken of er endosonografisch onderzoek en/of een mediastinoscopie verricht is (datadictionary regel 144 EUS, regel 156 EBUS, regel 174 mediastinoscopie). Daarna volgt een analyse van het naleven van de richtlijn bij patiënten verdeeld over de verschillende indicaties voor invasieve stadiëring.

Unforeseen N2 is gedefinieerd als pathologisch bewezen N2 ziekte na primaire tumor resectie en lymfeklierdissectie, terwijl preoperatieve mediastinale stadiëring N0 of N1 ziekte opleverde. Unforeseen N2 percentages worden berekend voor verschillende strategieën van stadiëring (EBUS en/of EUS met of zonder mediastinoscopie) en voor verschillende indicaties voor invasieve mediastinale stadiëring. Tevens zal de kleine subgroep met N2 of N3 positieve mediastinoscopie (na wel of geen EBUS en/of EUS) resultaten beschreven worden.

Aanvullend voeren we een verdiepend onderzoek uit naar de volledigheid van de endosonografie procedures. Op basis van de FDG-PET resultaten per lymfeklier kunnen we bepalen welke lymfeklieren met endosonografie gepuncteerd hadden moeten worden. In de dataset is vervolgens per lymfeklier te analyseren of deze met EBUS en/of EUS ook daadwerkelijk gepuncteerd zijn.

Onderzoekspopulatie:

Alle patiënten die in 2017 en 2018 in de DLCA-S geregistreerd werden die een mediastinoscopie ter stadiëring en/of een anatomische parenchymresectie ter behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom ondergingen.

Analyse en statistiek:

Baseline karakteristieken (leeftijd, geslacht, locatie primaire tumor, rookgeschiedenis, ASA score, longfunctie) zullen worden beschreven als gemiddelde met standaarddeviatie of mediaan met interkwartiel range. Patiënten zullen worden verdeeld in groepen op basis van de indicatie voor mediastinale stadiëring. Afhankelijk van de verdeling van de data (normaal of niet-normaal) kunnen de baseline karakteristieken tussen de groepen vergeleken worden door middel van de ongepaarde T-test, Mann-Whitney U-test of de Chi-kwadraat test.

Subanalyses van groepen verdeeld op de indicatie voor mediastinale stadiëring worden gedaan met de one-way Anova, de Kruskal Wallis test of de Chi-Kwadraat test afhankelijk van het type data en de verdeling van data. De volledigheid van endosonografie procedures wordt beoordeeld aan de hand van de meest recente Europese richtlijn.[2] De voorwaarden voor een volledige en systematisch endosonografisch onderzoek zijn: EBUS: systematisch station 4L, 7, 4R endosonografisch beoordelen en biopteren als >8mm; EUS: systematisch station 4L, 7, 8 endosonografisch beoordelen en biopteren als >8mm; bij beide technieken moeten alle bereikbare N2 en N3 lymfeklieren die CT >10mm korte as of FDG-avide zijn

2017.1



DUTCH
INSTITUTE
FOR CLINICAL
AUDITING

gebiopteerd worden). De data worden geanalyseerd met Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 (IBM corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, Armonk, NY).

Beoogde publicatie

Adherence to the guideline of mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer in the Netherlands: Nationwide results from the Dutch Lung Surgical Audit (DLSA)

Referenties

1. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, de Leyn P, Dumonceau J, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Vasquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT: **Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)**. Endoscopy 2015, **47**(6):546-560.
2. Integraal Kanker Centrum Nederland, (IKNL): **Richtlijn NSCLC (niet-kleincellig longcarcinoom)**. 2015, .
3. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, De Leyn P, Braun J, Carroll NR, Praet M, de Ryck F, Vansteenkiste J, Vermassen F, Versteegh MI, Veselić M, Nicholson AG, Rabe KF, Tournoy KG: **Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial**. JAMA 2010, **304**(20):2245-2252
4. Steunenbergh B, Aerts B, Aerts J, De Groot H, Boot C, Romme P, Veen E: **Quality Assessment of Video Mediastinoscopy Performed for Staging in Non-Small Cell Lung Cancer**. Thorac cardiovasc Surg 2016, **64**(6):520-525.
5. Rusch VW: **Mediastinoscopy: An obsolete procedure?** The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2011, **142**(6):1400-1402.
6. Verhagen, A F T M, Schuurbiens OCJ, Looijen-Salamon MG, Heide, S M van der, Swieten HAv, Heijden, E H M van der: **Mediastinal staging in daily practice: endosonography, followed by cervical mediastinoscopy. Do we really need both?** Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2013, **17**(5):823-828.
7. Annema JT, de Leyn P, Clementsen P, Siemsen M, Vilmann P: **Mediastinoscopy after negative endoscopic mediastinal nodal staging: can it be omitted?** European respiratory journal 2015, **46**(6):1848-1849.
8. Li WWL, Heijden, H F M van der, Verhagen AF: **Mediastinoscopy after negative endoscopic mediastinal nodal staging: can it be omitted?** European Respiratory Journal 2015, **46**(6):1846-1848.
9. Kim H: **Reply to "Are We at the Dusk of Mediastinoscopy in Modern Clinical Practice?"**. Journal of Thoracic Oncology 2015, **10**(9):e92.
10. Heineman DJ, Ten Berge MG, Daniels JM, Versteegh MI, Marang-van de Mheen PJ, Wouters MW, Schreurs WH: **The quality of staging non-small cell lung cancer in the Netherlands: Data from the Dutch Lung Surgery Audit**. Annals of Thoracic Surgery 2016, **102**:1622-9.