

## 7.9.1. **Niet-invasieve stadiëring Longcarcinomen**

### 1. Algemeen

Stadiëring is essentieel gezien dit de prognose en de therapeutische opties bepaalt. Tabel 1 toont de huidige TNM *klassering* en stadiëring evenals de hieraan verbonden overlevingscijfers bij NKCLC volgens Mountain.

Nadat de diagnose is gesteld, bepaalt de stadiëring het uiteindelijke beleid. Stadiëring 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 NKCLC stadium I en II met normale klinische evaluatie kan de stadiëring meestal beperkter blijven. Bij vermoeden van stadium III is een meer uitgebreide stadiëring aangewezen. Zelfs minimale afwijkingen bij anamnese en klinisch onderzoek vereisen dan verder onderzoek (cf. synthesesetabel).

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 bijnierverspreiding op CT).

### 2. Minimale niet-invasieve stadiëring (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 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

#### Laboratoriumonderzoek

- Hemogram, calcium, alkalisch fosfatase, leverenzymen, creatinine, evt. CEA en NSE.
- Afwijkende labogegevens (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).
- Gezien de lage accuraatheid van CT is pathologische bevestiging noodzakelijk van afwijkingen die het beleid gaan bepalen (bijv. vergrote mediastinale klieren, a fortiori bij post-obstructieve pneumonie).
- 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 (vetsdensiteit = adenoom), een negatieve MRI van de bijnieren of een negatieve FDG-PET 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 heekkundig biopt aangewezen indien enkel dit letsel beslissend is voor potentieel radicale behandeling.

### 3. Aanvullende / optionele onderzoeken (bij sommige patiënten)

Indien uit de eerste onderzoeken blijkt dat een potentieel radicale behandeling wellicht mogelijk is:

#### 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 slechts enkele % van de patiënten.
- Indien vlot beschikbaar, is MRI beter, gezien meer sensitief dan CT.
- 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. 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 botbiopt.

#### FDG-PET (metabole / functionele vorm van 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).
- N-factor
  - Significant accurater dan CT. Interpretatie samen met de CT beelden verhoogt de accurateheid.
  - Hoge negatieve predictie waarde in uitsluiten van mediastinale klier aantasting (>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). Correct geïnterpreteerde negatieve bevindingen maken invasieve stadiëring overbodig.
  - Redelijke positieve predictie waarde: een positieve mediastinale PET moet pathologisch worden bevestigd.
- 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 stadiëring 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.

## 4. Aanvullende bemerkingen voor KCLC

In vergelijking met het NKCLC, hebben veel meer patiënten bij diagnose reeds verspreide ziekte. Daarom wordt naast de TNM klassering hier ook het onderscheid tussen “limited disease” en “extensive disease” gebruikt.

Volgens het IASLC consensus rapport van 1989 is:

- Limited disease: aantasting beperkt tot één thoraxhelft met inbegrip van de hilaire, ipsilaterale en contralaterale mediastinale, of ipsilaterale en contralaterale supraclaviculaire lymfeknopen, evenals patiënten met ipsilaterale pleurale effusie.
- Extensive disease: elke verdere uitbreiding.

Wanneer echter concurrente chemoradiotherapie wordt overwogen, beschouwen de meeste teams patiënten met pleurale effusie, met contralaterale hilaire of contralaterale supraclaviculaire lymfeknopen, niet als radicaal bestraalbaar.

Gezien de grotere tendens naar verspreiding van het KCLC, zal de stadiëring licht verschillen van deze van NKCLC in de volgende 2 aspecten:

- Bij veel patiënten is na stap 1 duidelijk dat het om extensive disease gaat, en zijn geen verdere onderzoeken meer nodig indien er geen orgaanspecifieke klachten zijn.
- Bij patiënten met potentieel limited disease na stap 1, zijn zowel MRI of CT van de schedel, en botscan steeds aangewezen. Er is geen consensus of iedere patiënt een beenmerg aspiraats of biopsie moet hebben.

Tabel 1:

TNM klassering, stadiëring en overleving in functie van het stadium bij NKCLC (naar Mountain en Dresler) (Chest 111:1710-1717, 1997)

Tabel 2:

Performantie schalen

Stage	Tumor	Node	Metastasis	General Description	Survival Rate	
					1 Yr	5 Yr
<b>Non-small-cell lung cancer</b>						
Local						
IA	T1	N0	M0	T1 tumor: ≤3 cm, surrounded by lung or pleura; no tumor more proximal than lobe bronchus	94	67
IB	T2	N0	M0	T2 tumor: >3 cm, involving main bronchus ≥2 cm distal to carina, invading pleura; atelectasis or pneumonitis extending to hilum but not entire lung	87	57
IIA	T1	N1	M0	N1: involvement of ipsilateral peribronchial or hilar nodes and intrapulmonary nodes by direct extension	89	55
Locally advanced						
IIB	T2	N1	M0		73	39
	T3	N0	M0	T3 tumor: invasion of chest wall, diaphragm, mediastinal pleura, pericardium, main bronchus <2 cm distal to carina; atelectasis or pneumonitis of entire lung		
IIIA	T1	N2	M0		64	23
	T2	N2	M0			
	T3	N1	M0			
	T3	N2	M0	N2: involvement of ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes		
IIIB	Any T	N3	M0	N3: involvement of contralateral (lung) nodes or any supraclavicular node	32	3
Advanced						
IIIB	T4	Any N	M0	T4 tumor: invasion of mediastinum, heart, great vessels, trachea, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodules; malignant pleural effusion	37	7
IV	Any T	Any N	M1	Distant metastasis	20	1
<b>Small-cell lung cancer</b>						
Limited disease				Evidence of tumor confined to ipsilateral hemithorax; can be encompassed by a single radiation port		
Extensive disease				All other diseases, including metastatic disease		

\* Data are adapted from Mountain and Dresler.<sup>7</sup> The staging system was developed by the American Joint Commission on Cancer. T denotes tumor, N node, and M metastasis.

## 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

### Tabel 3:

Lijst met een samenvatting van de meest relevante beroepscategorieën bij patiënten met longcarcinoom

- o Mijnbouw (ijzer, asbest, uranium)
- o Chemische industrie (chromaten)
- o Chemische industrie (chloorethers)
- o Cadmiumsmelters
- o Kopersmelters
- o Batterijenproductie
- o Chromeerders
- o Ferrochromproductie
- o Nikkelsmelters
- o Staal- & ijzersmelters
- o Pesticiden productie (arseen)
- o Wijnbouwers (arseen)
- o Dakbewerkers (asbest)
- o Keramiekarbeiders (kristallijn siliciumdioxide)
- o Asfaltwerkers (polycyclische koolwaterstoffen)
- o Cokesovens (polycyclische koolwaterstoffen)
- o Gasfabricage
- o Asbestontginning
- o Asbestblootstelling
- o Isolatiearbeiders (asbest)
- o Bouwvakkers
- o Staalproductie
- o Scheepsbouw
- o Rubberarbeiders
- o Blootstelling aan dieseluitletten

Synthese tabel: Niet-invasieve stadiëring 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.
- Bij KCLC 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 stadiëring (aparte richtlijn)**