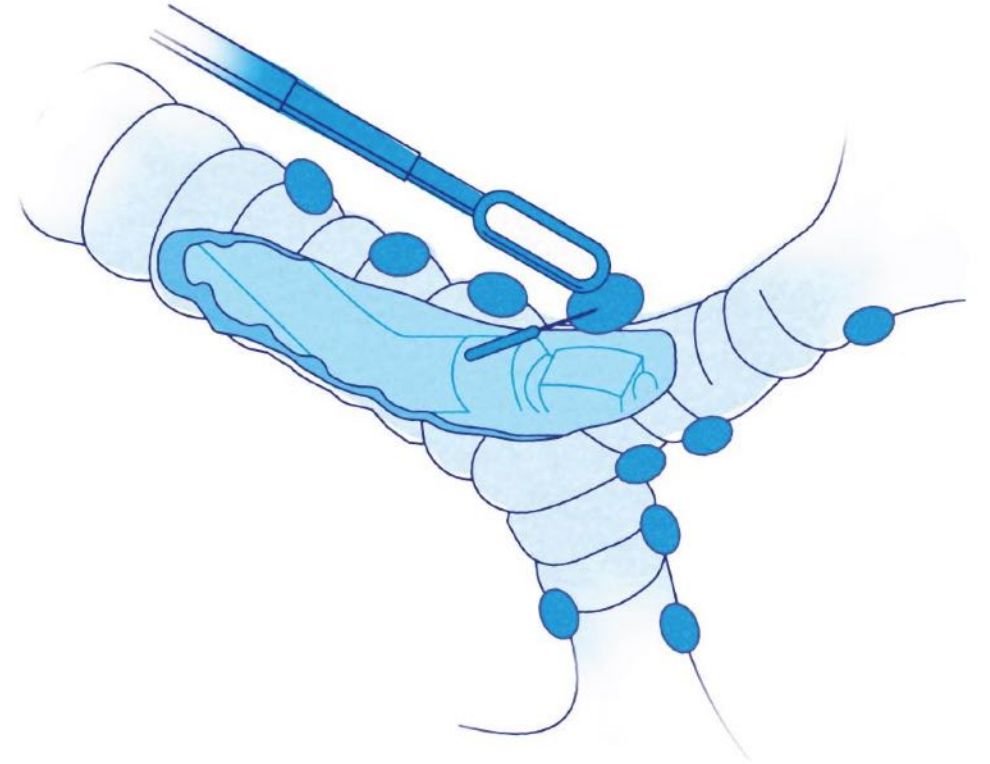


MEDIASTrial: korte en lange termijn resultaten



Jelle Bousema

Arts-onderzoeker Heelkunde, Máxima MC, Veldhoven

AIOS Heelkunde, Ikazia ziekenhuis, Rotterdam

jelle.bousema@mmc.nl

Disclosure of speaker's interests
--

(Potential) conflict of interest	See below
Potentially relevant company relationships in connection with event ¹	None
Sponsorship or research funding Fee or other (financial) payment Shareholder Other relationship, i.e. ...	ZonMw Doelmatigheidssubsidie (2017) KWF Research Grant (2018)

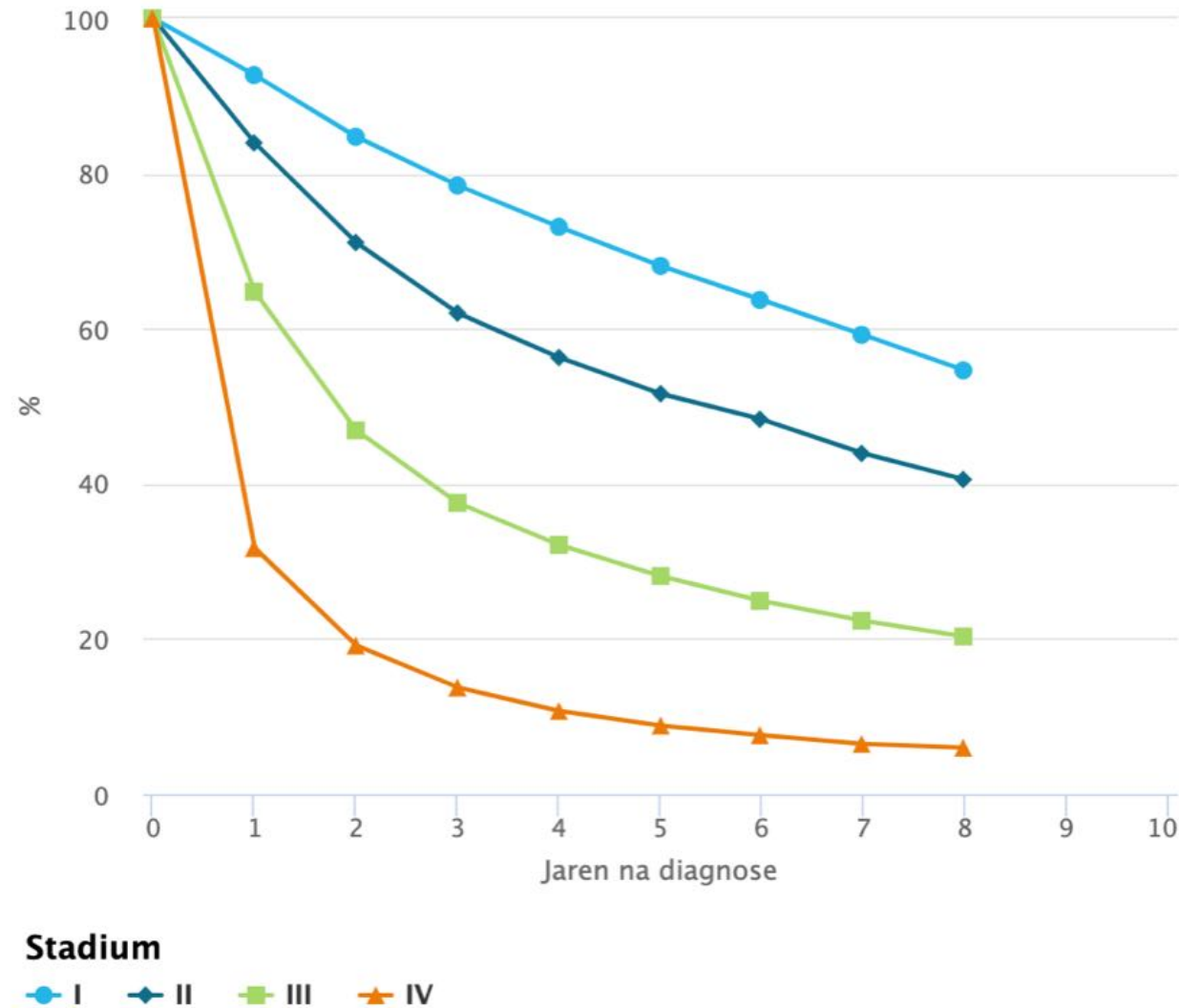
Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)



- Incidentie Nederland (2023): 10.297
 - Chirurgische resectie: 23%
- ↓
- Indicatie mediastinale stadiëring: 68%
- Gemiddelde 2-jaarsoverleving: 35%
 - Gemiddelde 5-jaarsoverleving: 22%



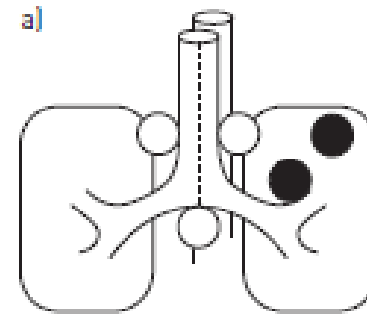
Overleving NSCLC



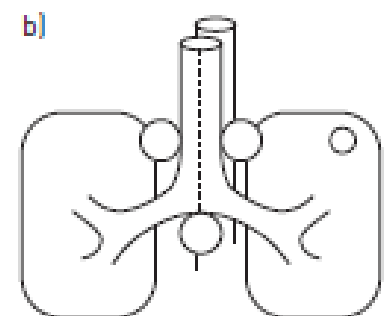
Invasieve mediastinale stadiëring



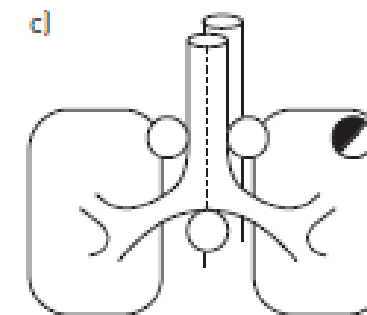
- Voorkomen van “onnodige” operatie
- Indicatie:
 - cN1-3
 - Centrale tumor
 - FDG-non-avide tumor
 - Perifere tumor >3 cm



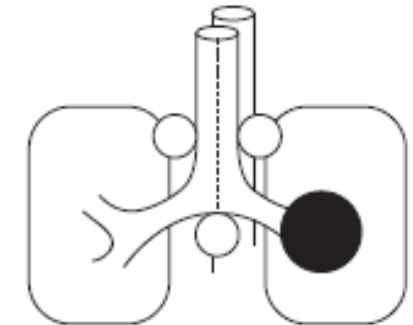
a)
Peripheral lung cancer
Normal mediastinum
Ipsilateral hilar node
Tumour <3 cm



b)
Peripheral lung cancer
Normal mediastinum
No FDG uptake in the tumour
Tumour <3 cm



c)
Peripheral lung cancer
Normal mediastinum
With or without FDG
uptake in the tumour
Tumour ≥3 cm



Centrally located lung cancer
Normal mediastinum

Invasieve mediastinale stadiëring



Overweeg de toepassing van **neoadjuvante chemotherapie en immuuntherapie** bij patiënten zonder specifieke aberraties van het tumorgenoom (zie [KNT-lijst](#)) met een resectabel* stadium II en III ** en PD-L1 TPS-positief NSCLC.

**(omdat er geen formele definitie bestaat van wat een resectabel NSCLC is, dient de technische resectabiliteit op het longoncologisch MDO beoordeeld te worden door ervaren longchirurgen, bij twijfel dient men een centrum te raadplegen met specifieke expertise in de bij patiënt betreffende longchirurgische complexiteit)*

*** (let op, de Checkmate-816 studie heeft inclusies verricht op basis van stadiëring volgens de TNM 7e editie, de richtlijnmodule gebruikt in de huidige versie de 8ste editie, dit heeft tot gevolg dat sommige tumoren met een grotere T-descriptor een hoger stadium hebben gekregen)*



Overweeg mediastinale stadiëring (bij voorkeur een combinatie van EBUS en EUS) bij patiënten met (verdenking op) NSCLC, bij wie een in opzet curatieve behandeling wordt overwogen bij tenminste één van de volgende punten:

- De primaire afwijking neemt FDG niet of nauwelijks op.
- De primaire afwijking is centraal gelokaliseerd (meest centrale begrenzing op CT minder dan 1,5 cm verwijderd van de hilaire of mediastinale lymfeklieren).
- Er sprake is van mediastinale lymfadenopathie op CT (> 1 cm korte as diameter).
- De primaire afwijking groter is dan 3 cm.

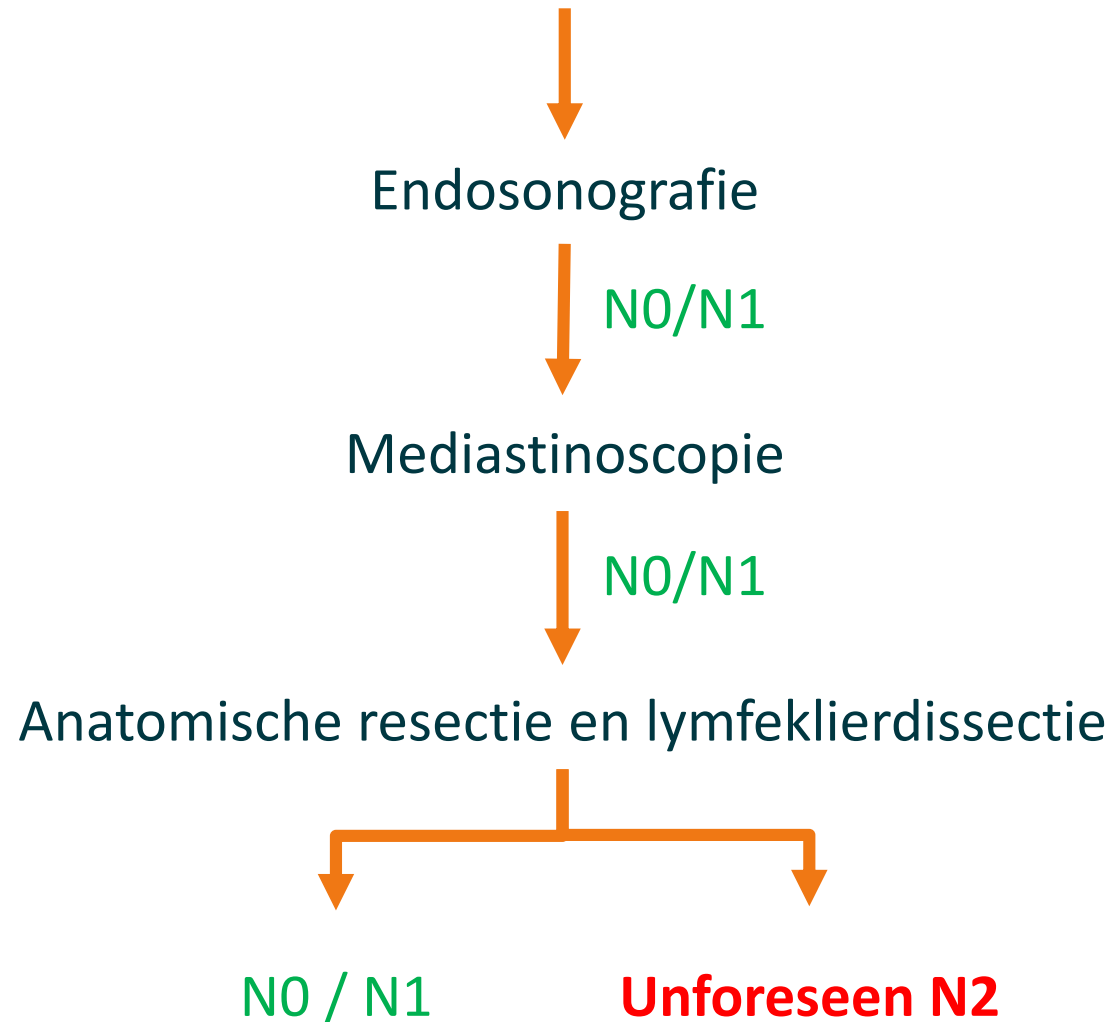


Overweeg een mediastinoscopie bij negatieve EBUS en/of EUS en tenminste één van de onderstaande punten:

- positieve N1 klieren;
- bij FDG-opname van N2 klieren die met een mediastinoscopie te bereiken zijn;
- als een endoscopisch onderzoek niet-systematisch en dus onvolledig is uitgevoerd;
- bij geen representatieve bevindingen.



NSCLC cN1-3 / centrale tumor / niet FDG avide / perifere tumor >3cm





Bevestigende mediastinoscopie na 'negatieve' endosonografie

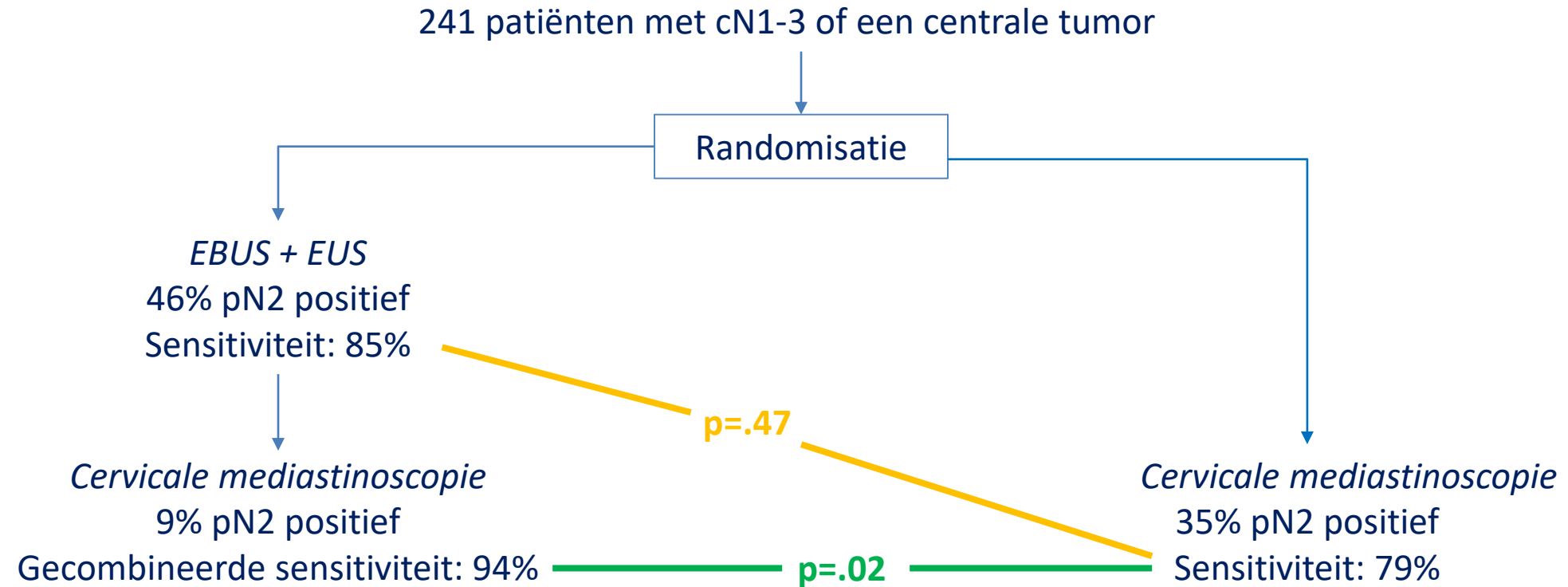
	Richtlijn NL 2015 ¹	Richtlijn NL 2020 ²	Richtlijn EU 2015 ³
cN1-3	Geïndiceerd	Overweeg	Recommended
Centrale tumor	Geïndiceerd	Geen advies	Should be considered
FDG-non-avide tumor	Geïndiceerd	Geen advies	Should be considered
Perifere tumor >3cm	Geen advies	Geen advies	Should be considered

¹Landelijke Werkgroep Longtumoren (2015)

²www.richtlijnendatabase.nl (2020)

³Vilmann et al. Endoscopy (2015)

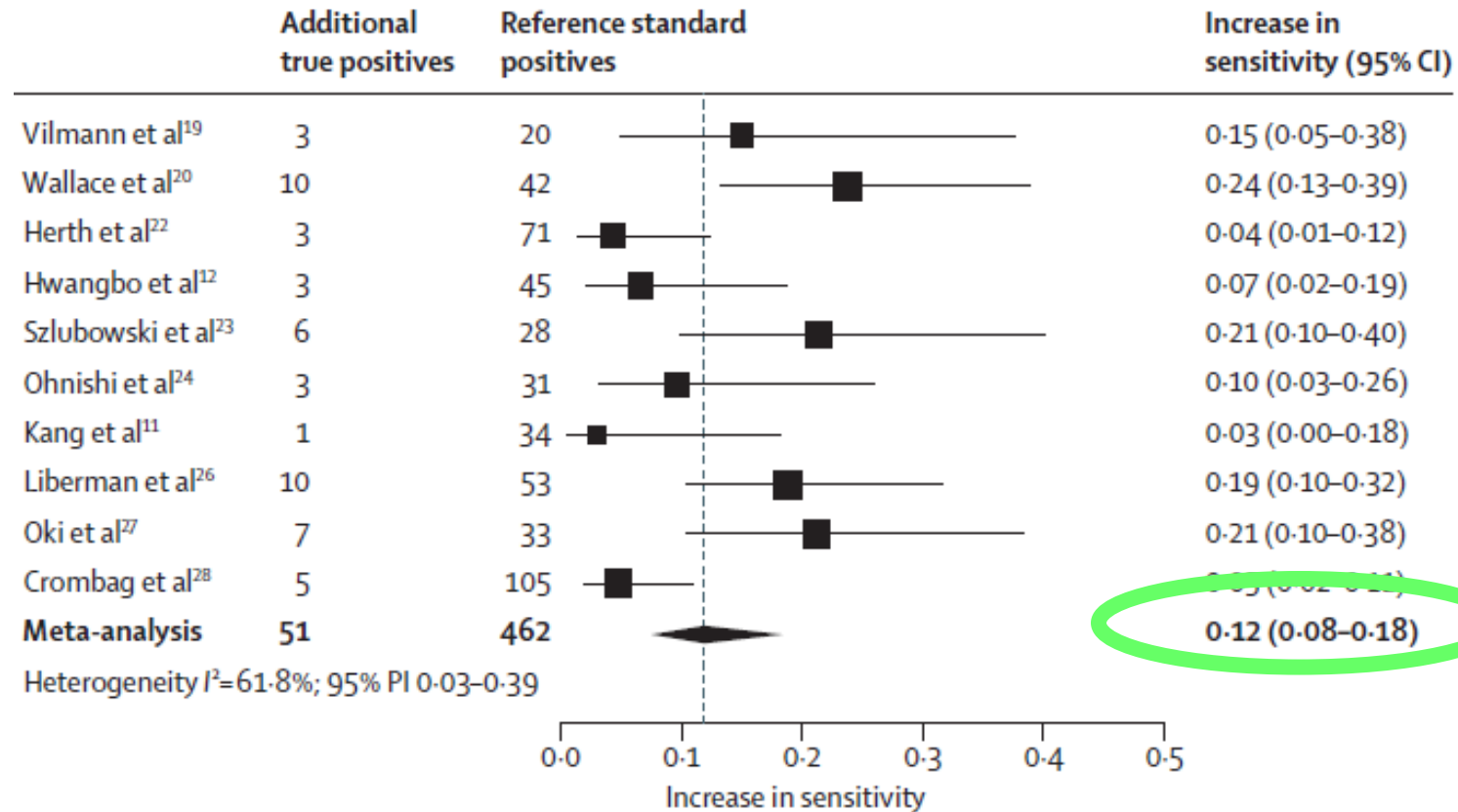
ASTER-trial



Systematische endosonografie



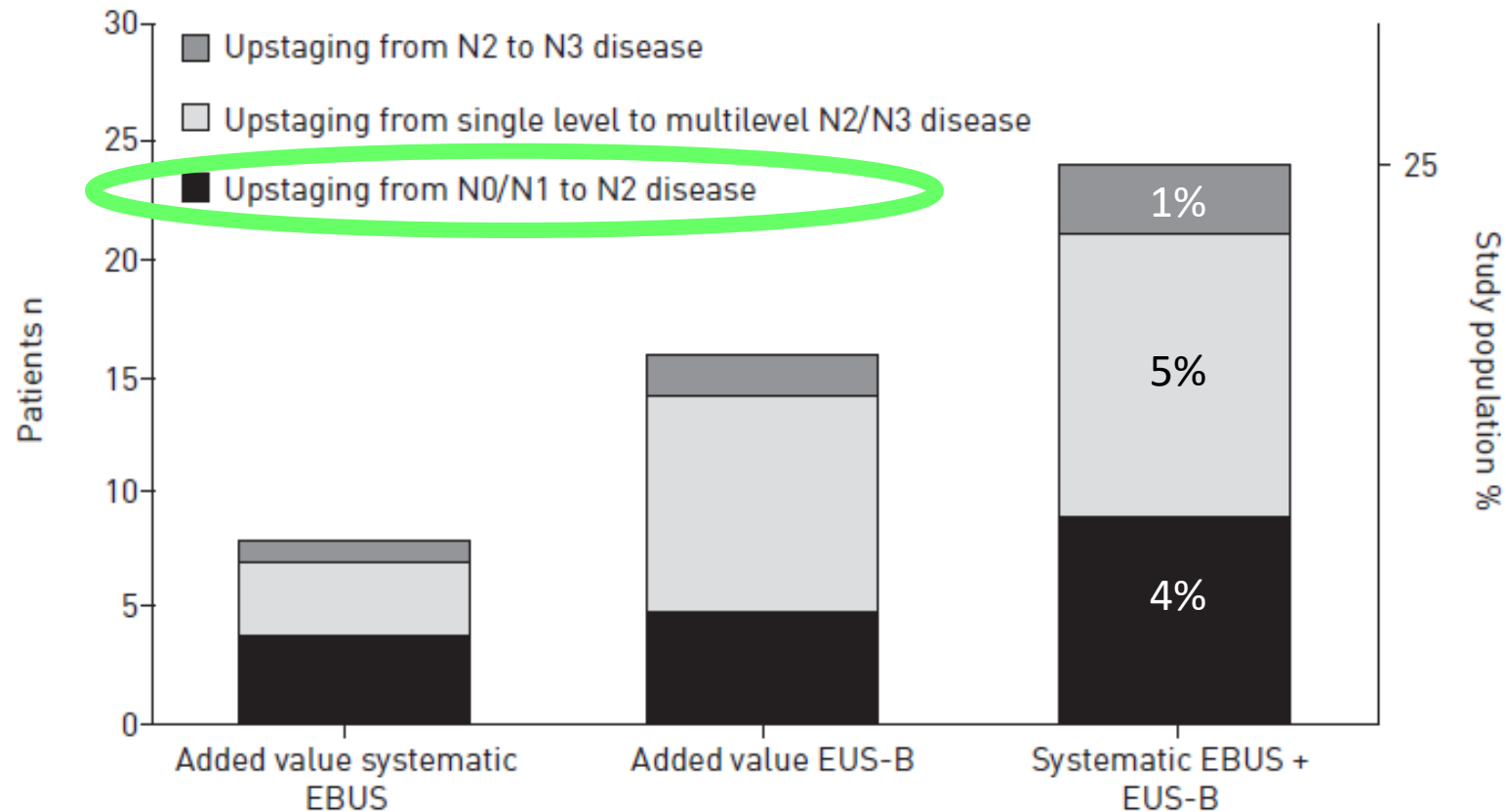
Meta-analyse EBUS *versus* EBUS + EUS (n=2.395)



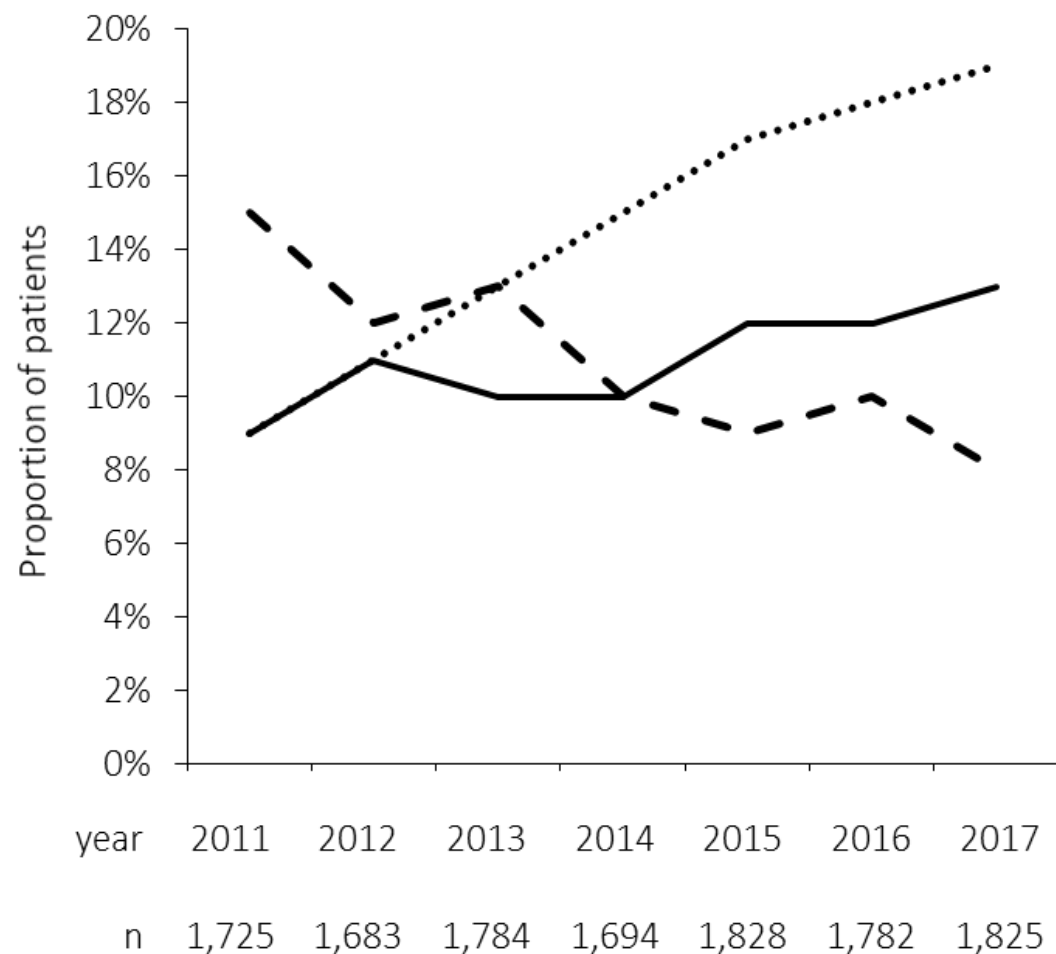
Systematische endosonografie



Prospectieve studie: targeted EBUS *versus* systematic EBUS+EUS (n=229)



Naleving richtlijn



uN2, %	7.8	8.0	9.0	9.3	9.5	8.5	8.9
--------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

p=.29

Nederlandse Kanker Registratie

2005-2017

klinisch stadium IA – IIIB NSCLC

chirurgie als primaire behandeling

n=22.555

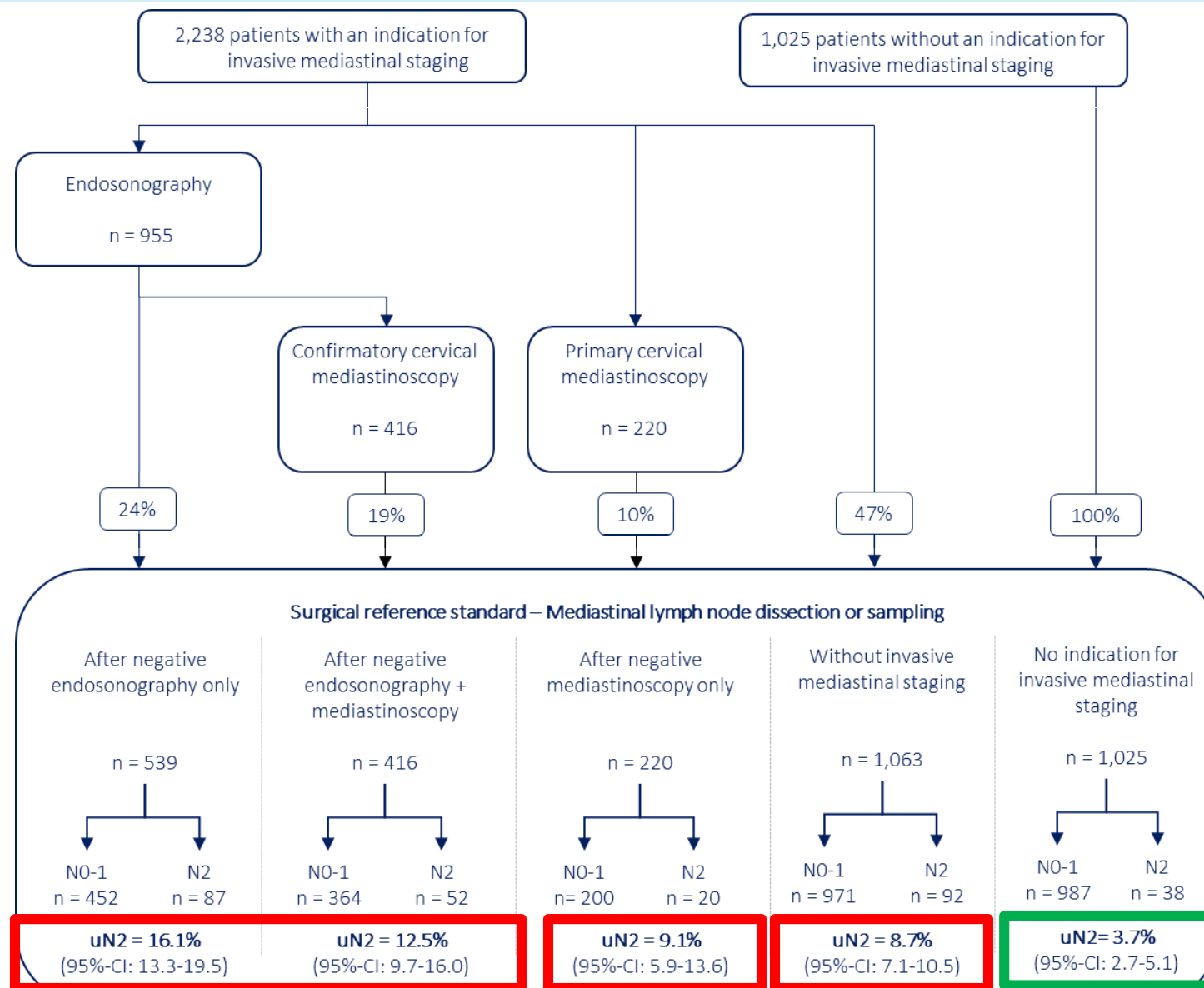


Dutch Lung Cancer Audit – Surgery (2017-2018)

Anatomische resectie met lymfeklierdissectie

- Indicatie voor invasieve mediastinale stadiëring (n=2.238)
- Geen indicatie voor invasieve mediastinale stadiëring (n=1.025)

Naleving richtlijn



Wat wil de patiënt?



Patientenpreferentie studie (n=97)

Adaptive Conjoint Analysis – wat is belangrijk?

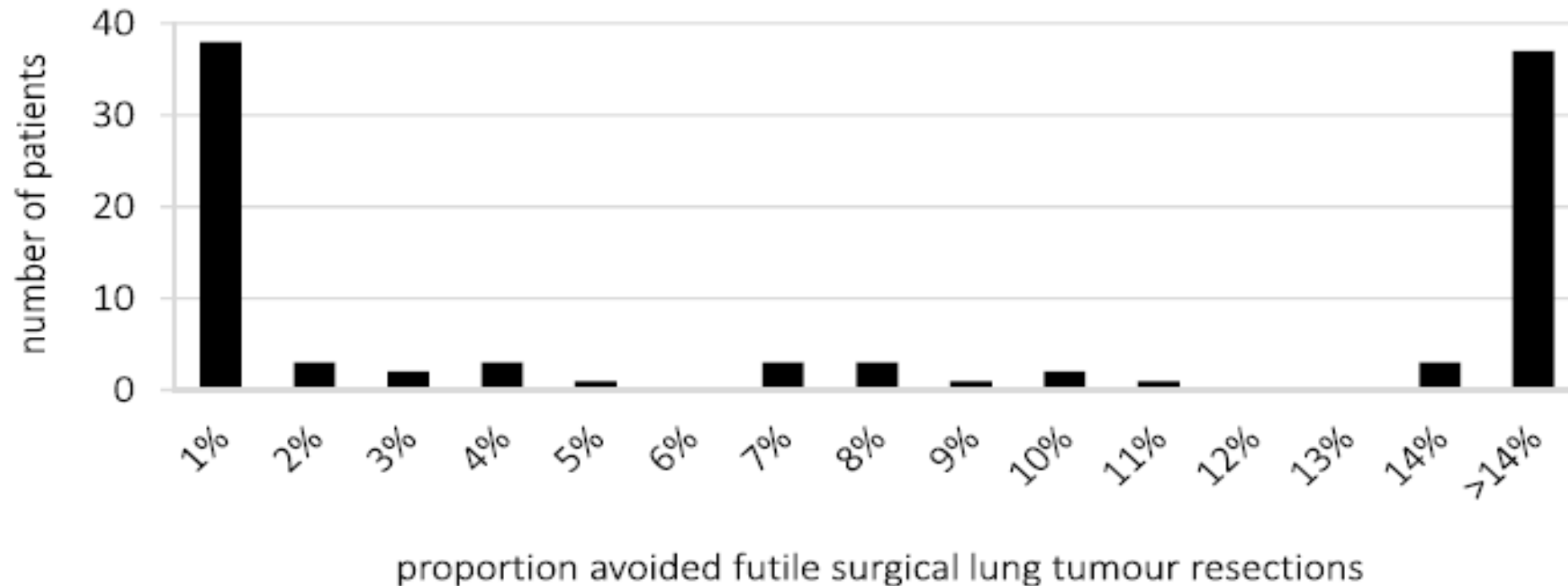
- | | |
|---|------------|
| 1. Duur van stadiëring periode | (RI 26.24) |
| 2. Risico op oncologisch onzinnige resectie | (RI 23.44) |
| 3. Resectie van de long tumor | (RI 22.21) |
| 4. Complicaties van stadiëring procedures | (RI 20.65) |
| 5. Litteken van mediastinoscopie | (RI 7.46) |

Wat wil de patiënt?



Patientenpreferentie studie (n=97)

Treatment Trade-Off – wel of geen mediastinoscopie?





unforeseen N2

EBUS of EBUS+EUS
n=1518 patients

9.6% (95% CI: 7.8%–11.7)

EBUS of EBUS+EUS met
bevestigende mediastinoscopie
n=1082 patients

9.9% (95% CI: 6.3%–15.2%)

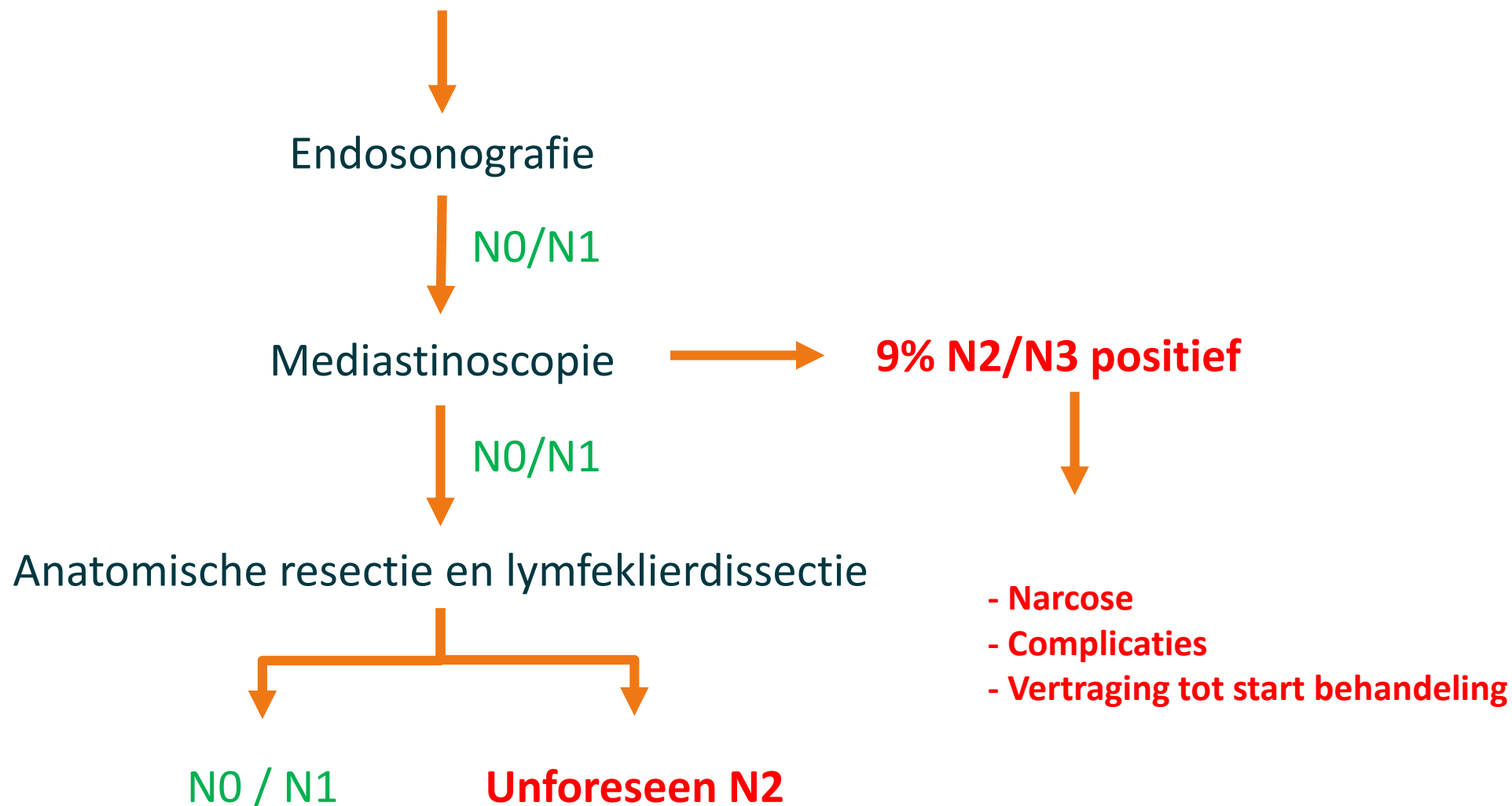
Morbiditeit mediastinoscopie



Study	Lymph node stations aimed to assess	n	Complications			
			Overall	Laryngeal recurrent nerve palsy	Clavien Dindo grade III-IV	Mortality
Decaluwe 2017 ⁴²	4R-7-4L	82	4.9%	2.4%	1.2%	0.0%
Sayar 2016 ⁴³	2R-4R-7-4L-2L	261	7.7%	1.2%	0.8%	0.0%
Steunenbergh '15 ⁴⁴	2R-4R-7-4L-2L	102	6.9%	2.9%	3.9%	1.0%
Citak 2014 ⁴⁵	2R-4R-7-4L-2L	260	5.4%	4.2%	1.2%	0.0%
Annema 2010 ⁵	2R-4R-7-4L-2L	182	6.6%	3.3%	3.3%	0.0%
Anraku 2010 ⁴⁶	2R-4R-7-4L-2L	104	3.9%	1.0%	1.9%	0.0%
Leschber 2007 ^{47, *}	2R-4R-7-4L-2L	234	4.3%	2.1%	1.3%	0.0%
Kuzdzal 2007 ⁴⁸	2R-4R-7-4L-2L	20	10.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Meta-analysis			6.0%	2.8%	1.9%	0.5%
95% CI			(4.8-7.5)	(2.0-4.0)	(1.1-3.2)	(0.2-1.2)
Heterogeneity			I ² =0%	I ² =0%	I ² =21%	I ² =0%



NSCLC cN1-3 / centrale tumor / niet FDG avide / perifere tumor >3cm





MEDIASTrial



*MEDIASTinal staging of non small cell lung cancer by
endobronchial and endoscopic ultrasonography with or
without additional surgical mediastinoscopy*





Bousema et al. *BMC Surgery* (2018) 18:27
<https://doi.org/10.1186/s12893-018-0359-6>

BMC Surgery

STUDY PROTOCOL

Open Access

MEDIASTinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial and endoscopic ultrasonography with or without additional surgical mediastinoscopy (MEDIASTrial): study protocol of a multicenter randomised controlled trial



Jelle E. Bousema^{1,2}, Marcel G. W. Dijkgraaf^{2,3}, Nicole E. Papen-Botterhuis¹, Hermien W. Schreurs⁴, Jos G. Maessen⁵, Erik H. van der Heijden⁶, Willem H. Steup⁷, Jerry Braun⁸, Valentin J. J. M. Noyez⁹, Fieke Hoeijmakers^{10,11}, Naomi Beck^{10,11}, Martijn van Dorp⁴, Niels J. M. Claessens¹², Birgitta I. Hiddinga¹³, Johannes M. A. Daniels¹⁴, David J. Heineman^{15,16}, Harmen R. Zandbergen¹⁶, Ad F. T. M. Verhagen¹⁷, Paul E. van Schil¹⁸, Jouke T. Annema^{2,19}, Frank J. C. van den Broek^{1*} and MEDIASTrial study group

Bousema et al. *Trials* (2021) 22:168
<https://doi.org/10.1186/s13063-021-05127-6>

Trials

UPDATE

Open Access

MEDIASTinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial and endoscopic ultrasonography with or without additional surgical mediastinoscopy (MEDIASTrial): a statistical analysis plan



Jelle E. Bousema^{1*}, Jouke T. Annema², Erik H. F. M. van der Heijden³, Ad F. T. M. Verhagen⁴, Marcel G. W. Dijkgraaf^{5†}, Frank J. C. van den Broek^{1†*}  on behalf of the MEDIASTrial study group¹



Bewezen of verdacht, resectabel NSCLC zonder afstandmetastasen, met een indicatie voor mediastinale stadiering:

- cN1-3
- Centrale tumor
- FDG-non-avide tumor
- perifere tumor >3cm

Geschikt voor mediastinoscopie en long tumor resectie

Leeftijd >18 jaar

Systematische 'negatieve' endosonografie

Exclusiecriteria



Bulky N2-3 ziekte

Hoog verdachte irresectabele lymfeklier

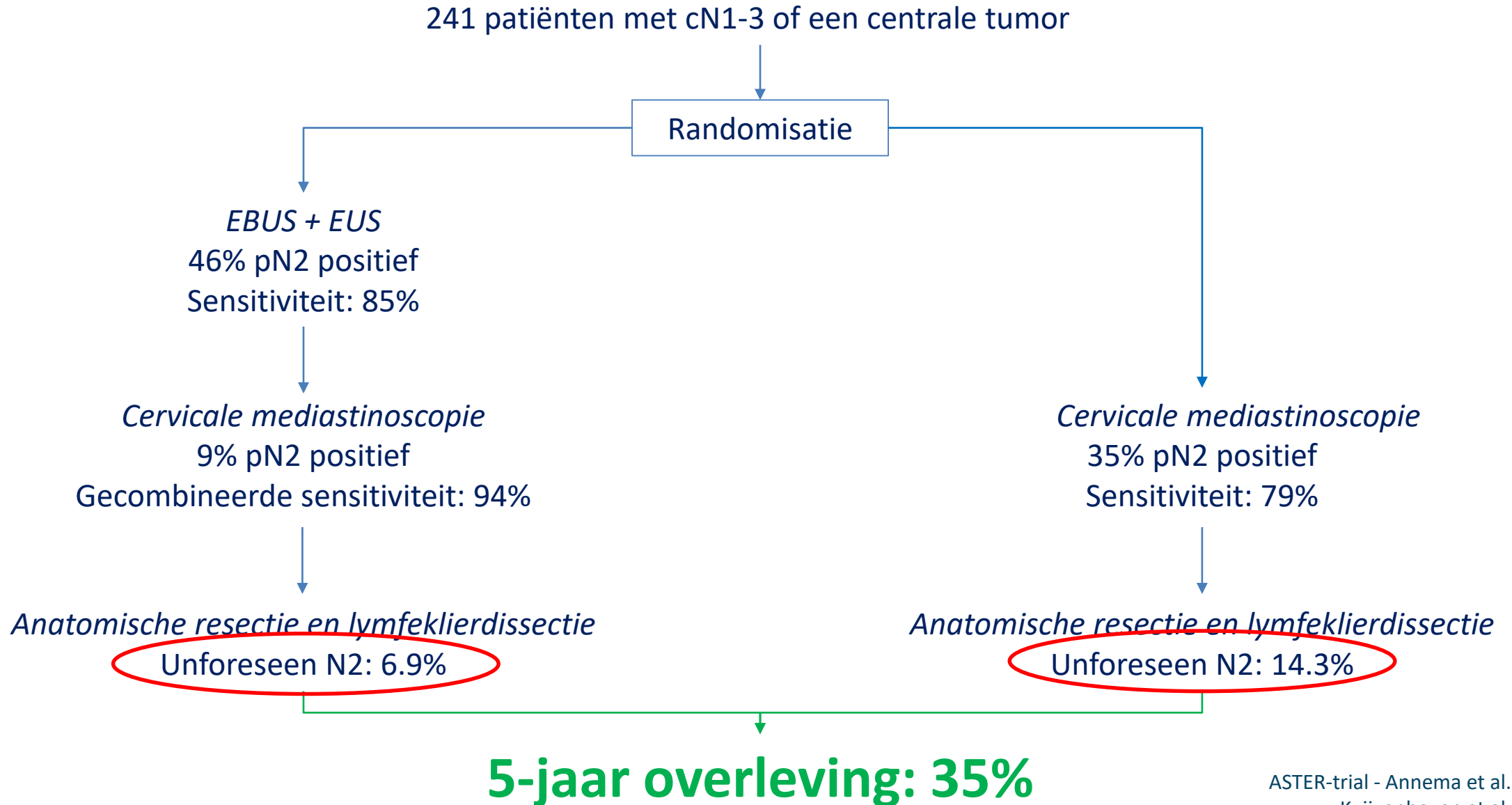
Niet corrigeerbare stollingsstoornis

Onvoldoende beheersing Nederlandse taal



- Randomized controlled non-inferiority trial
- 23 ziekenhuizen (NL en BE)
- Primaire uitkomst: unforeseen N2
- Secundaire uitkomst: morbiditeit en 30-dagen mortaliteit
- Intention-To-Treat en Per Protocol analyse
- Randomisatie 1:1
- Stratificatie ≤ 66 en > 66 jaar + type centrum

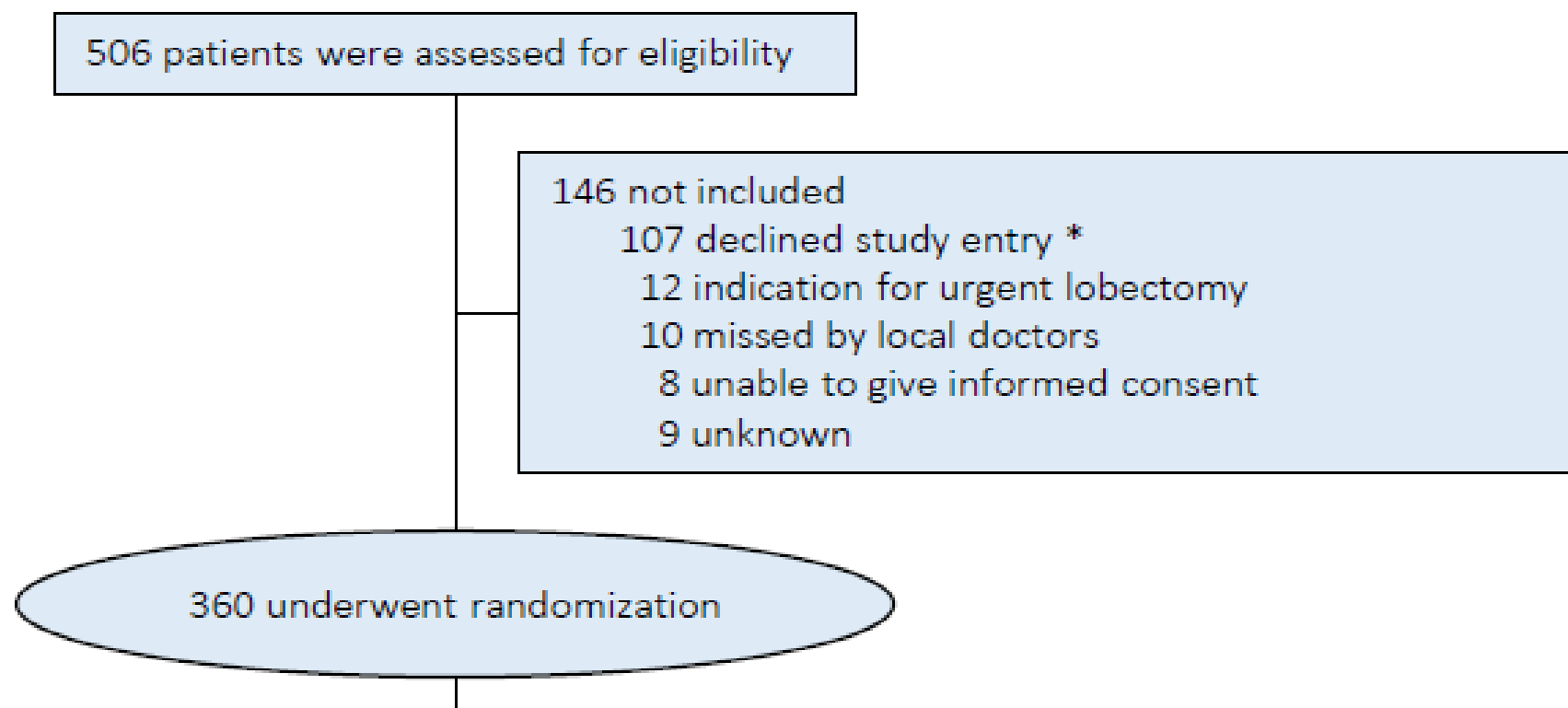
Sample size



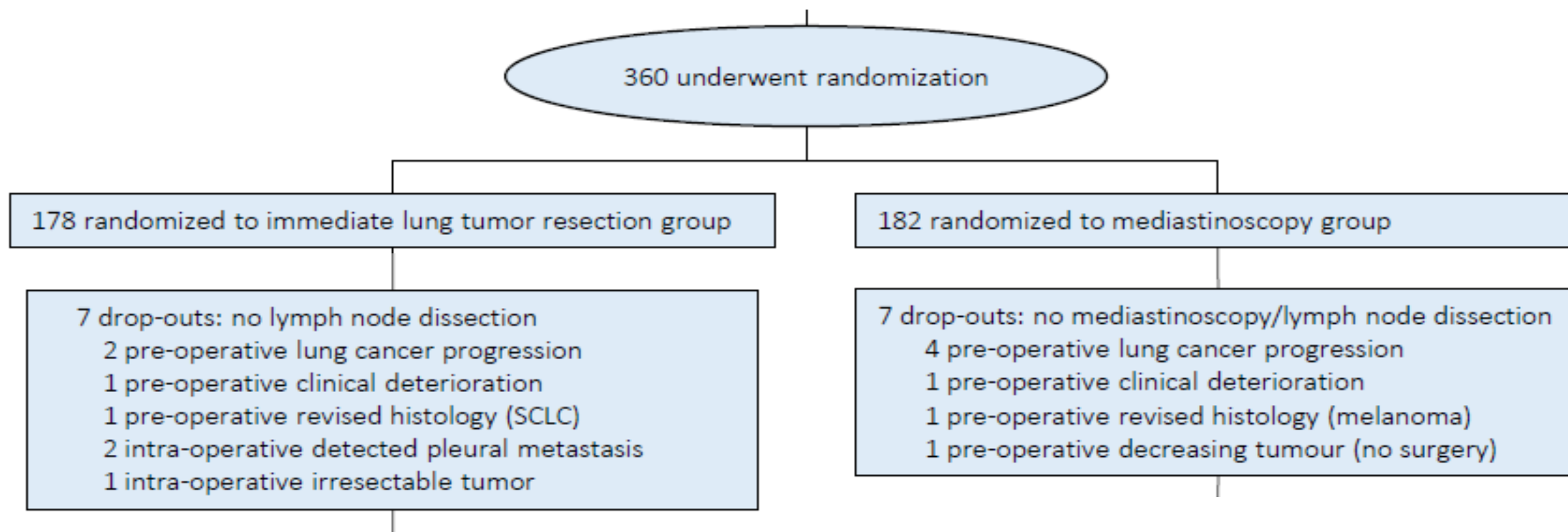
Sample size



- Bovengrens 95%-BI: 14.3%
 - Systematic review endosonografie + mediastinoscopie uN2: 6.3%
 - Non-inferiority margin: 8%
 - Power: 80%
 - Alpha error: 0.025
 - Sample size: 171 per arm
 - Drop-out rate: 5%
- > Totaal n=360



Randomisatie en drop-outs



Baseline karakteristieken



Clinical and lung cancer characteristics of included patients

	Immediate lung tumor resection group (n=171)	Mediastinoscopy Group (n=175)
Age, median (IQR), y	69 (62-73)	69 (63-73)
Sex, No. (%)		
Male	94 (55)	105 (60)
Female	77 (45)	70 (40)
Indication for invasive mediastinal nodal staging, No. (%)		
cN1-3	113 (66)	121 (69)
Central tumor	28 (16)	23 (13)
FDG-non-avid tumor	2 (2)	0
Peripheral tumor >3 cm	28 (16)	31 (18)

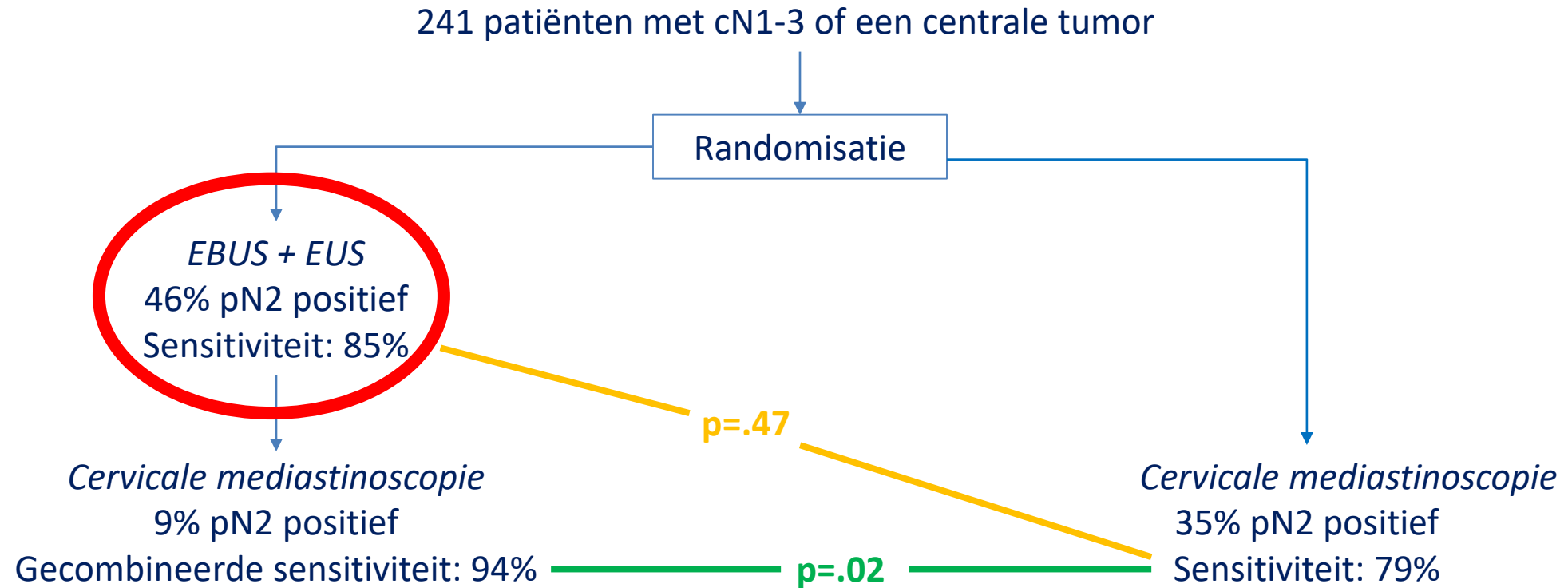


MEDIASTrial – Protocol endoscopische mediastinale stadiëring

Gebaseerd op de richtlijn: *'Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer'* (Vilman, 2015)

- Systematische EBUS: station 4L, 7 en 4R
- Bij voorkeur aanvullend EUS-B: station 4L, 7 en 8
- Sampling (3 needle aspiraties) van EBUS/EUS-B vergrote lymfeklieren (korte as >8mm) op bovenstaande lymfklierstations
- Sampling (3 needle aspiraties) van CT-vergrote lymfeklieren (korte as >10mm) en PET-avide lymfeklieren (SUV>2.5)
- Bij aanwezigheid van een patholoog op de kamer (ROSE) kan met minder needle aspiraties volstaan worden bij adequate bipten
- Als er geen lymfeklierweefsel aangetoond wordt door de patholoog moet in het MDO besproken worden of het zinvol is de EBUS/EUS te herhalen of te vervolgen met inclusie in de studie en randomiseren voor vervolgstap.

ASTER-trial



Endosonografie



• EBUS	346	(100%)
• EUS(B)	69	(20%)
• Sedatie		
• Midazolam	186	(54%)
• Propofol	154	(44%)
• Geen	6	(2%)
• Stations beoordeeld	5	(IQR 4-7)
• Stations gesampled	2	(IQR 1-3)
• Samples per station	3	(IQR 2-4)
• Bewezen N1 metastase	20	(6%)

**Geen verschil tussen
randomisatiegroepen**



MEDIASTrial - Protocol mediastinoscopie

Gebaseerd op de richtlijn: *'Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer'* (De Leyn, 2014)

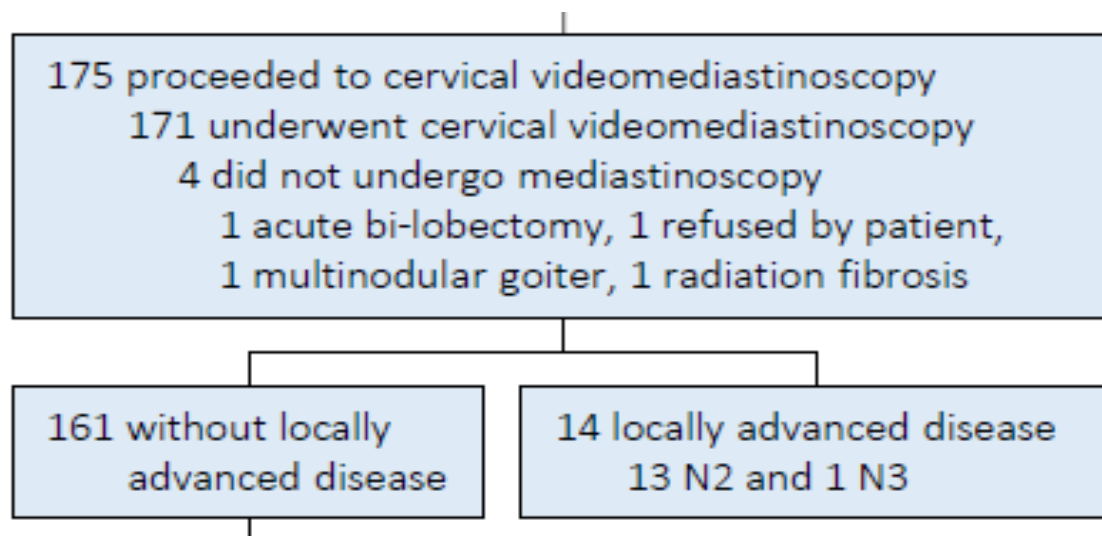
Methode:

- Cervicale videomediastinoscopie
- Rechtszijdige tumor: Sampling van station 2R, 4L, 4R en 7
- Linkszijdige tumor: Sampling van station 4L, 4R en 7
- Contralateraal station 2 alleen samplen als deze makkelijk a vue komt tijdens de procedure
- Adequate sampling: Ten minste 4 chirurgische bipten (minimale diameter biopteur 5mm) per station of 1 volledige lymfeklier per station
- Als er geen lymfeklierweefsel gevonden wordt door de patholoog wordt de mediastinoscopie niet herhaald maar wordt er een resectie met lymfekliersampling gedaan

Mediastinoscopie



- Cervicale mediastinoscopie 171 (98%)
- Stations beoordeeld 4 (IQR 4-5)
- Complete procedure 161 (94%)



→ 14/175 = 8% N2

9 van de 14 uit cN1 groep

Anatomische resectie + lymfklierdissectie



MEDIASTrial - Protocol anatomische resectie en lymfeklierdissectie

Gebaseerd op: *“Report on the international workshop on intrathoracic staging”* (Goldstraw, 1996) en *“ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer”* (Lardinois, 2006) en *“NCCN small cell and non-small cell lung cancer Clinical Practice Guidelines”* (Ettinger, 2005).

Methode:

- Resectie van het aangedane deel van de long aangevuld met longkwab specifieke mediastinale lymfeklier dissectie
- Station 12 wordt ‘en bloc’ gereseceerd, station 10 en 11 worden bij alle kwabben gereseceerd
- Resectie van tenminste 3 mediastinale lymfeklierstations, waaronder altijd station 7

Anatomische resectie



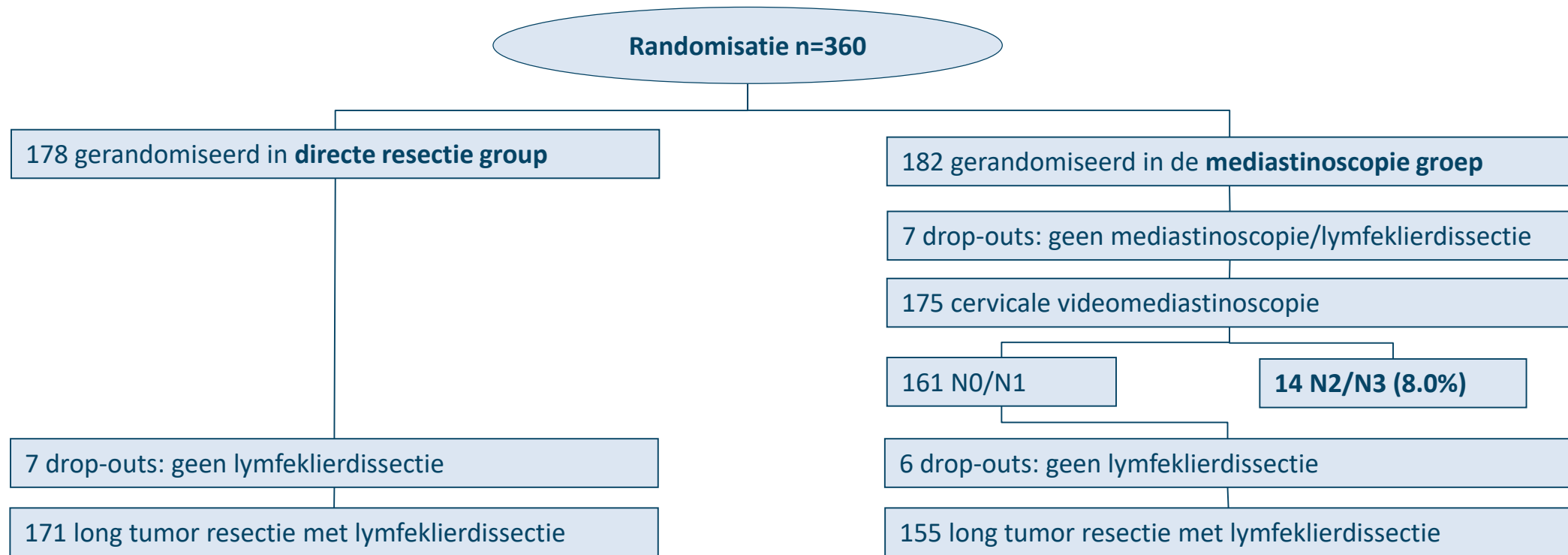
	Immediate resection group n=171	Mediastinoscopy group n=155	
Thoracoscopic surgery, No. (%)	135 (79)	111 (72)	.13
Conversion to thoracotomy, No. (%)	22 (17)	24 (22)	.30
Surgery duration, median (IQR) minutes	154 (125-198)	164 (122-205)	.66
Resection type			
Lobectomy, No. (%)	147 (86)	128 (82)	.52
Bilobectomy, No. (%)	12 (7)	15 (10)	
Pneumonectomy, No. (%)	12 (7)	12 (8)	

Lymfeklierdissectie



	Immediate resection group n=171	Mediastinoscopy group n=155	
Mediastinal LN stations dissected, median (IQR)	3 (3-4)	3 (3-4)	.36
Complete mediastinal LN dissection†, No. (%)	166 (97)	145 (94)	.13

Unforeseen N2 - ITT

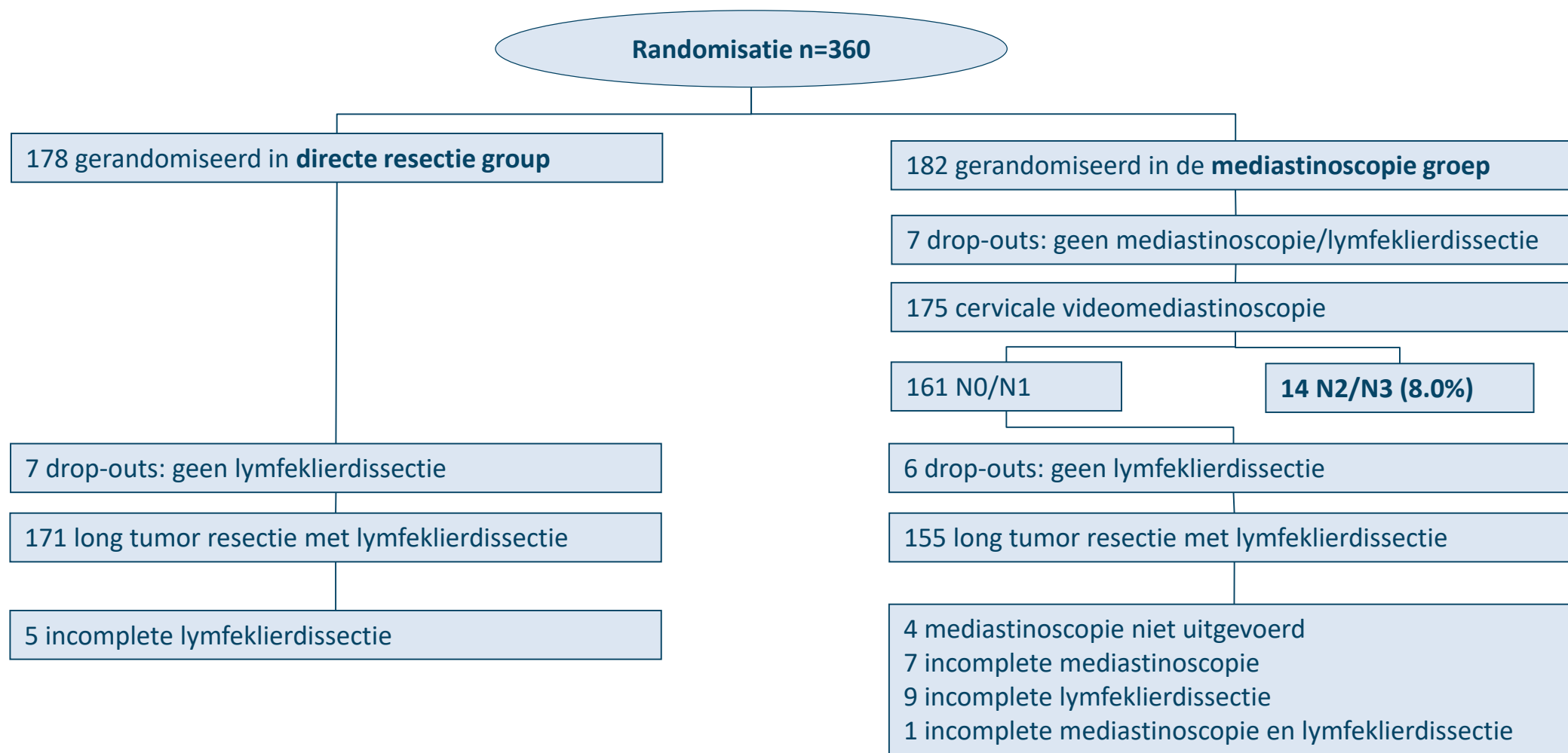


uN2: **8.8%** (15/171, 95%-CI: 5.4-14.0)

uN2: **7.7%** (12/155, 95%-CI: 4.5-13.0)

ITT: Δ :1.03%, UL 95%-CI Δ : 7.2%, $P_{\text{non-inferior}}$ =.014

Unforeseen N2 - PP

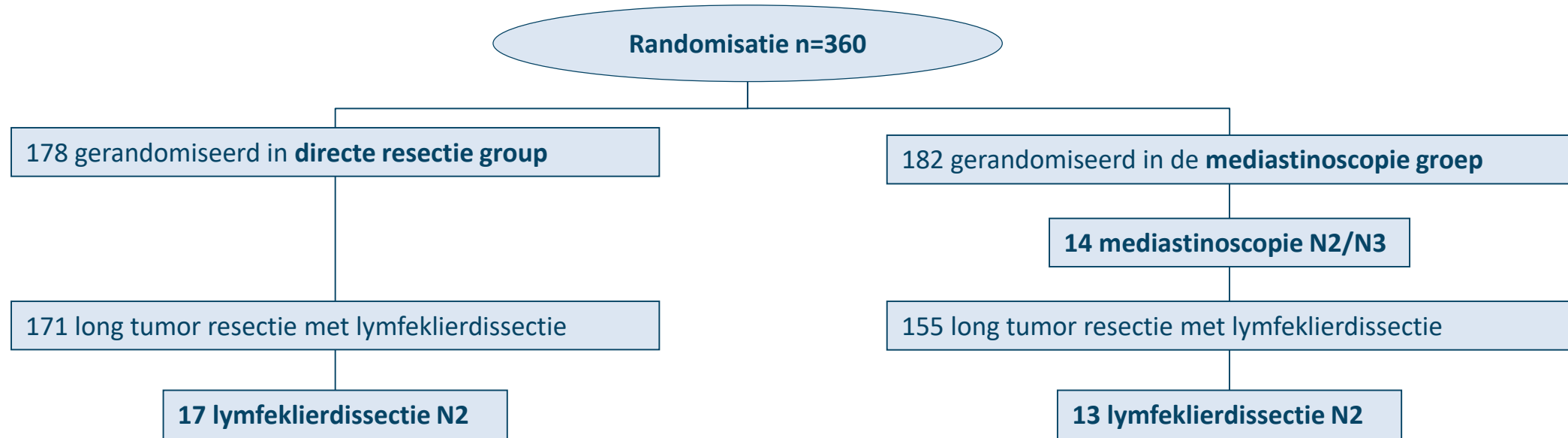


uN2: 15/166 = **9.0%** (95%-CI: 5.6-14.4)

uN2: 11/134 = **8.2%** (95%-CI: 4.7-14.1)

Δ :0.83%, UL 95%-CI Δ : 7.3%, $P_{\text{non-inferior}}$ =.016

N2 prevalentie



N2 prevalentie: **9.9%** (17/171)

N2 prevalentie: **15.4%** (27/175)

(p=.10)

uN2 details



Immediate
resection group
n=15

Mediastinoscopy
group
n=12

Single level (TNM 9 – N2a)

80%

80%

Multi level (TNM 9 – N2b)

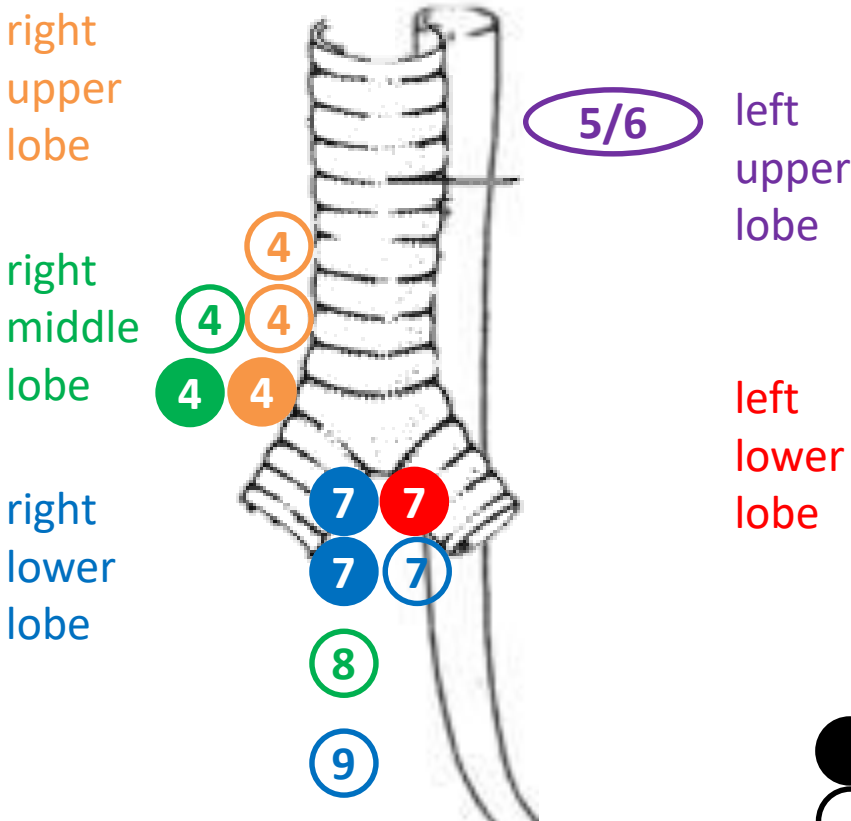
20%

20%

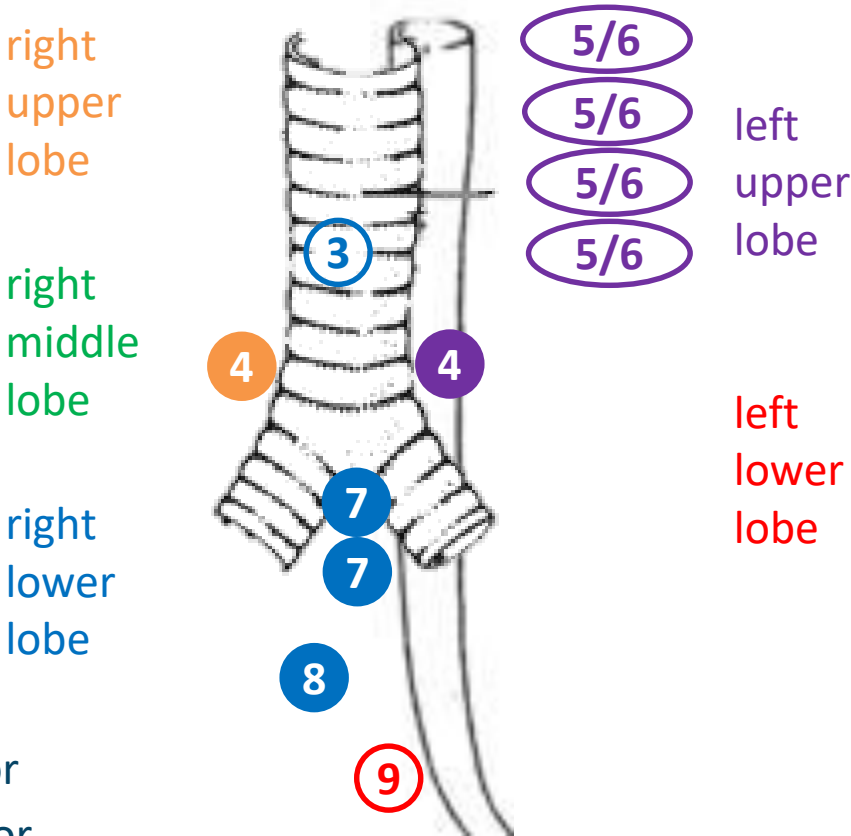
uN2 single-level



Immediate resection group
uN2 n=12 (80%)



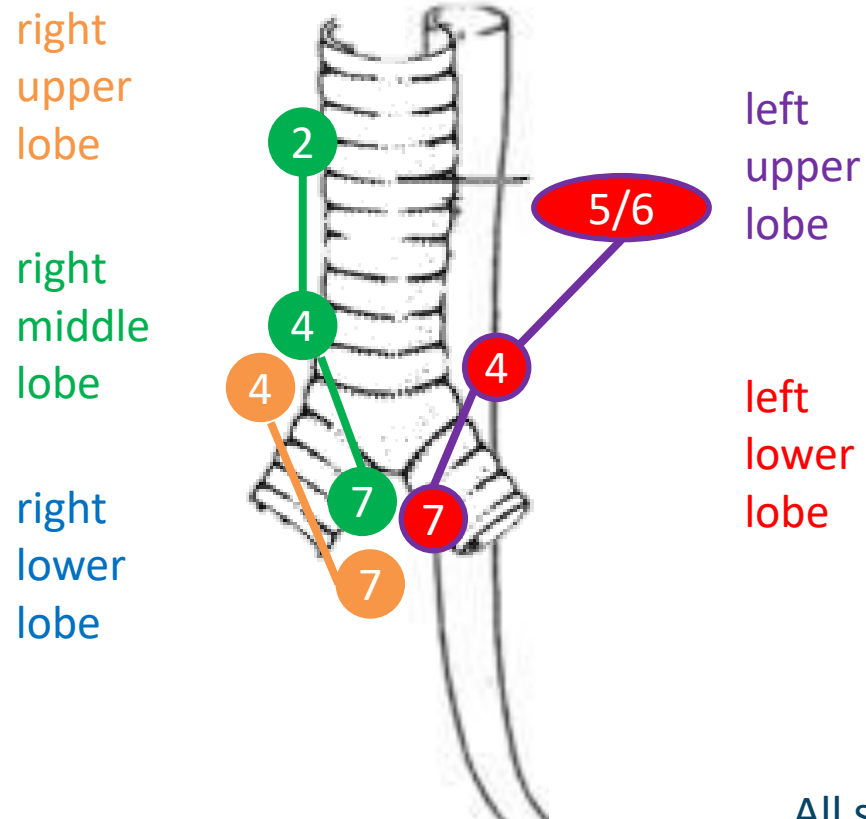
Mediastinoscopy group
uN2 n=11 (92%)



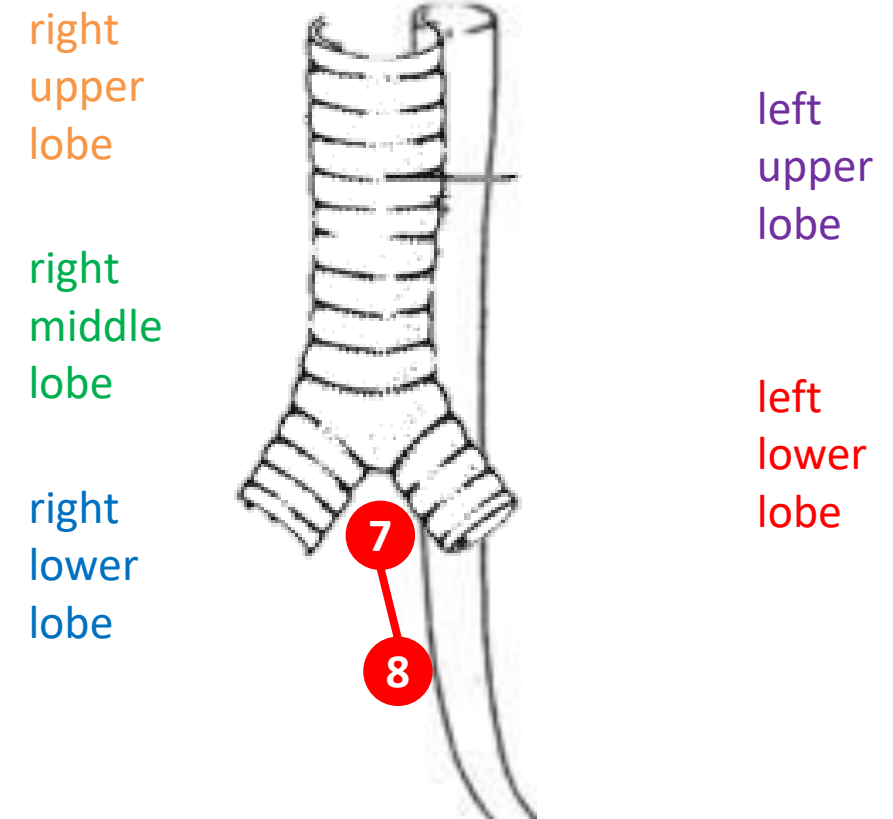
uN2 multi-level



Immediate resection group
uN2 n=3 (20%)



Mediastinoscopy group
uN2 n=1 (8%)



All sampling errors

Morbidity en 30-dagen mortaliteit



Table 4. Morbidity and 30-day mortality (Intention-To-Treat analysis)

	<i>Clavien-Dindo grade</i>	<i>Immediate lung tumor resection group</i> <i>n=171</i>	<i>Mediastinoscopy group</i> <i>n=175</i>	<i>P value</i>
<i>Overall</i>				
Major morbidity, No. (%)	3-4	20 (12)	22 (13)	.80
30-day mortality, No. (%)	5	2 (1)	5 (3)	.27
<i>Cervical videomediastinoscopy</i>				
Minor complications, No. (%)	1-2		8 (5)	
Major complications, No. (%)	3-4		3 (2)	-
30-day mortality, No. (%)	5		1 (1)	
<i>Surgical resection</i>				
Minor complications, No. (%)	1-2	54 (32)	48 (31)	
Major complications, No. (%)	3-4	20 (12)	20 (13)	.48
30-day mortality, No. (%)	5	2 (1)	4 (3)	

Conclusie – primaire uitkomst



Gebaseerd op de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge van unforeseen N2, kan een bevestigende mediastinoscopie na een negatieve, systematisch uitgevoerde, endosonografie achterwege gelaten worden bij patienten met resectabel NSCLC en cN1-3 of een centrale, FDG-non-avide of perifere tumor groter dan 3 centimeter.



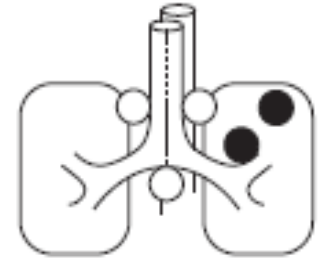
MEDIASTrial

Subgroepen



Prospectieve studie (n=100):

- 25% pN2
- 38% sensitiviteit endosonografie (lobe-specific)
- 73% sensitiviteit endosonografie + mediastinoscopie



Peripheral lung cancer
Normal mediastinum
Ipsilateral hilar node
Tumour <3 cm

- mediastinoscopie N2: 7/75 = 9.3%

- unforeseen N2: 6/67 = 8.9%

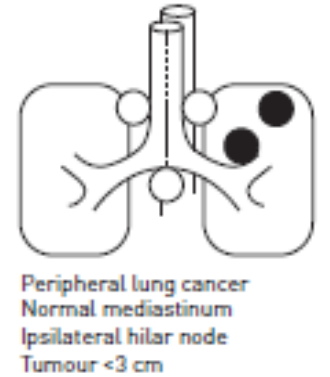
9 van de 13 EUS bereikbaar

cN1 – Leuven Lung Cancer Group



Prospectieve studie (n=105):

- 25% pN2
- 73% sensitiviteit primair VAMLA
- VAMLA N2: $20/105 = 19\%$
- VAMLA complicaties: 4%



Resectie na VAMLA N2: $6/81 = 7.4\%$ unforeseen N2 -> 4 van de 6 bereikbaar

cN1 – prospectieve studie Call et al.



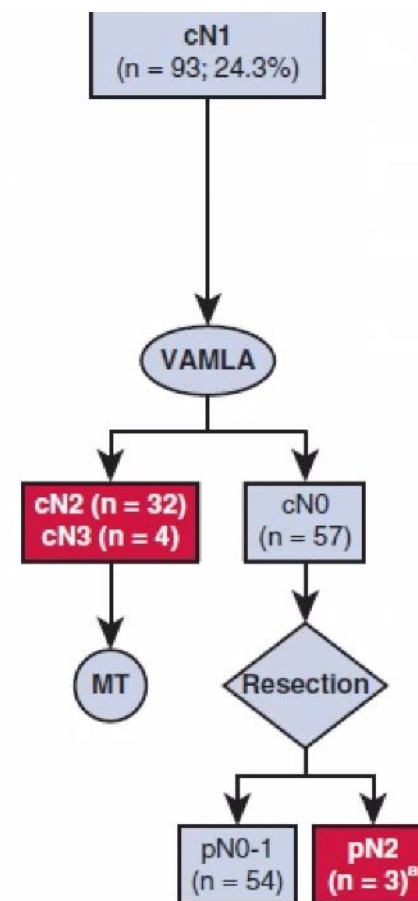
Prospectief observationeel single-center

VAMLA van 2010-2022

n=383 cN0/1

n=93 cN1

VAMLA N2/3
 $36/93 = 39\%$



Unforeseen N2
 $3/57 = 5.2\%$



jelle.bousema@mmc.nl
frankvanden.broek@mmc.nl
j.t.annema@amsterdamumc.nl

