



Federatie
Medisch
Specialisten

Colorectaal carcinoom (CRC)

Inhoudsopgave

Colorectaal carcinoom (CRC)	1
Inhoudsopgave	2
Colorectaal Carcinoom	5
Diagnostiek bij colorectaal carcinoom (CRC)	9
Coloscopie/ biopsie/ tatoeage bij colorectaal carcinoom (CRC)	10
CT-cografie bij colorectaal carcinoom (CRC)	18
Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom	22
Locoregionale stadiëring coloncarcinoom	30
Detectie synchrone metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)	39
Aanvullende beeldvorming bij aangetoonde metastasen op afstand bij colorectaal carcinoom (CRC)	43
Communicatie en besluitvorming bij colorectaal carcinoom (CRC)	50
Informatieverstrekking en besluitvorming bij colorectaal carcinoom (CRC)	51
Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen bij colorectaal carcinoom (CRC)	58
Pathologie bij colorectaal carcinoom (CRC)	65
Vereiste klinische gegevens voor pathologie-aanvragen bij colorectaal carcinoom (CRC)	66
Minimale rapportage in standaard pathologieverslag voor colorectale preparaten met primaire tumor bij colorectaal carcinoom (CRC)	69
TNM bij colorectaal carcinoom (CRC)	75
Definities en bepalingen van histologische parameters bij colorectaal carcinoom (CRC)	78
Lymfeklieren	81
Radicaliteit en kwaliteit van het resectiepreparaat	102
Histologische risicofactoren bij T1 CRC	121
MMR/ MSI-onderzoek bij colorectaal carcinoom (CRC)	135
Moleculaire analyses bij colorectaal carcinoom (CRC)	148
Beoordeling metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)	155
Primaire behandeling coloncarcinoom bij colorectaal carcinoom (CRC)	157
Endoscopische of chirurgische lokale excisie vroegcarcinoom colon	158
Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom colon	168

Uitgebreidheid van de resectie voor coloncarcinoom	179
Laparoscopische chirurgie coloncarcinoom	187
Acute presentatie coloncarcinoom	194
Neoadjuvante therapie T4 coloncarcinoom	204
Adjuvante systemische therapie coloncarcinoom	209
Primaire behandeling rectumcarcinoom	221
Lokale endoscopische of chirurgische excisie vroegcarcinoom rectum	222
Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom rectum	237
Neoadjuvante of inductitherapie bij het vroege rectumcarcinoom (RC)	251
Neoadjuvante radio- en/of chemotherapie intermediair stadium carcinoom cT1-3 (MRF-)N1	258
Neoadjuvante therapie bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom	265
Restadiëring na neoadjuvante therapie voor rectumcarcinoom	274
Uitgebreidheid van de resectie bij rectumcarcinoom (CRC)	281
Perineale wondsluiting na abdomino-perineale resectie	290
Reconstructie na resectie RC	295
Laparoscopische primaire resectie RC bij CRC	301
Anastomose en deviërend stoma na rectumresectie	308
IORT primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom	317
Intraoperatieve radiotherapie primair rectumcarcinoom	324
Adjuvante systemische therapie bij rectumcarcinoom (CRC)	325
Locale behandeling kleine tumorrest na neoadjuvante (chemo)radiotherapie	329
Watchful waiting na neoadjuvante therapie met resectie als aanvankelijke intentie bij colorectaal carcinoom (CRC)	334
Locoregionaal recidief rectumcarcinoom bij colorectaal carcinoom (CRC)	342
Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (CRC)	343
Lokale therapie mCRC lever bij colorectaal carcinoom (CRC)	344
Longmetastasen	365
Lokale therapie peritoneale metastasen	372
Lokale therapie mCRC lymfekliermetastasen	382
Inductiebehandeling bij initieel niet - maar potentieel wel lokaal behandelbare metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)	383

Systemische therapie bij niet lokaal behandelbare metastasen bij colorectaalcarcinoom (CRC)	389
Neoadjuvante therapie rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen	402
Perioperatieve zorg bij colorectaalcarcinoom (CRC)	409
(Preoperatief) in kaart brengen van kwetsbaarheid en andere risicofactoren	410
Prehabilitatie	418
Ijzersuppletie bij colorectaalcarcinoom (CRC)	427
Behandelkeuzes en interventies ter preventie van LARS na behandeling van het rectumcarcinoom (RC)	432
Versneld postoperatief herstel programma (ERAS) bij colorectaalcarcinoom (CRC)	437
Preventie postoperatieve infectieuze complicaties	444
Tromboseprofylaxe bij colorectaalcarcinoom (CRC)	449
Geriatrische medebehandeling	454
Follow-up bij colorectaalcarcinoom (CRC)	461
Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom	462
Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom	470
Follow-up na oncologische resectie CC en RC	478
Follow-up na rectumsparende behandeling met neoadjuvante therapie	485
Nazorg en nacontrole bij colorectaalcarcinoom (CRC)	490
Signalering en behandeling van de gevolgen van colorectaalcarcinoom (CRC)	491
Ondersteunende zorg	495
Darmfunctiestoornissen na rectumcarcinoom behandeling	500
Blaasfunctiestoornissen bij colorectaalcarcinoom (CRC)	504
Seksuele functiestoornissen na rectumcarcinoom behandeling	506
Organisatie van zorg bij colorectaalcarcinoom (CRC)	509
De diagnostische fase bij colorectaalcarcinoom (CRC)	510
De behandelfase bij colorectaalcarcinoom (CRC)	513
Nazorgfase bij colorectaalcarcinoom (CRC)	517

Colorectaal Carcinoom

Belangrijkste wijzigingen (juli 2024)

TWEE GEPÜDATETE MODULES JULI 2024

Module 4.6 Radicaliteit en kwaliteit van het resectiepreparaat

Wat is nieuw?

- De module is geüpdatet: er zijn deelvragen toegevoegd, waarbij meer expliciet op de macroscopische beoordeling van kwaliteit en radicaliteit van colorectale resecties, op de transversale en radiaire snijvlakken en de microscopische beoordeling hiervan ingegaan wordt.

Module 10.2 Ondersteunende zorg

Wat is nieuw?

- Stomazorg is toegevoegd in de module.

VIER NIEUWE MODULES JULI 2024

Module 6.12 IORT primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom

- De module geeft aan wat de toegevoegde waarde is van intraoperatieve radiotherapie bij de behandeling van het primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom.

Module 8.1 (Peroperatief) in kaart brengen van kwetsbaarheid en andere risicofactoren

- In de module (Preoperatief) in kaart brengen van kwetsbaarheid en andere risicofactoren worden en aanbevelingen gedaan over de onderwerpen die in kaart gebracht moeten worden en welke instrumenten daarvoor gebruikt kunnen worden. Daarnaast worden er aanbevelingen gedaan over de aanvullende risicofactoren die van belang zijn bij in de preoperatieve fase bij ouderen en andere kwetsbare patiëntgroepen met colorectaal carcinoom.

Module 8.6 Preventie postoperatieve infectieuze complicaties

- De module Preventie postoperatieve infectieuze complicaties sluit aan bij de module Darmvoorbereiding van de richtlijn Postoperatieve wondinfecties en bevat enkele CRC-specifieke overwegingen.

Module 8.8 Geriatrische medebehandeling

De module geriatrische medebehandeling bespreekt de bewijslast ten aanzien van geriatrische betrokkenheid in het zorgpad colorectaal carcinoom.

Achtergrond

Colorectaal carcinoom, of darmkanker, is een belangrijk gezondheidsprobleem in Nederland. In 2019 werden 12.826 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd, waarvan 3.915 gelokaliseerd in de endeldarm. Tot 2015 werd een stijging in de incidentie gezien, maar sindsdien neemt de incidentie af (www.cijfersoverkanker.nl). Mogelijk speelt het bevolkingsonderzoek darmkanker wat in 2014 van start is gegaan hierin een rol. Colorectaal carcinoom komt iets meer bij mannen voor en wordt veelal boven de leeftijd van 55 jaar vastgesteld. Er komen steeds meer behandelingsmogelijkheden, en bestaande behandelingen worden steeds verder verfijnd. Ook wordt steeds duidelijker dat colorectaal carcinoom eigenlijk uit verschillende vormen bestaat. Samen met de verschillen die er tussen patiënten zijn is de zorg voor darmkanker daarom steeds complexer geworden. De richtlijn darmkanker wordt sinds 2018 gefaseerd volledig modulair herzien, en speelt in op de trend naar geïndividualiseerde zorg. Daarbij wordt zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de huidige stand van de wetenschap en praktijk.

Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn colorectaal carcinoom richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met darmkanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Welke onderzoeken patiënten moeten ondergaan bij (verdenking op) darmkanker.
- Alle vormen van behandeling voor patiënten met darmkanker.
- De behandeling van eventuele uitzettingen bij darmkanker.
- De nacontrole en nazorg van patiënten met darmkanker.
- De organisatie van zorg rond patiënten met darmkanker.

Afbakening van de richtlijn

Om welke patiëntengroep gaat het?

Patiënten met een colorectaal carcinoom in de tweede en derde lijn. Omdat het coloncarcinoom en rectumcarcinoom eigenlijk beschouwd moeten worden als twee aparte entiteiten, is in de richtlijn zoveel mogelijk onderscheid gemaakt tussen deze hoofdgroepen op basis van locatie van de tumor. Verder onderscheid in type colorectaal carcinoom en stadium wordt per module gemaakt op basis van relevantie voor het te bespreken onderwerp. Onderscheid op basis van patiëntkenmerken wordt voor zover dit beleids- of organisatorische consequenties heeft gemaakt per module. Door de richtlijn heen wordt specifiek de oudere, kwetsbare patiëntengroep beschreven, met aandacht voor begeleiding en behandeling van deze patiënten die een colorectaal carcinoom hebben naast comorbiditeiten en bij verminderde fysieke conditie.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

Omdat het om een oncologische aandoening gaat, zijn belangrijke uitkomstmaten voor de behandeling van het colorectaal carcinoom het locoregionale recidief, de ziektevrije overleving, de ziekte-specifieke overleving en de totale overleving. Niet voor elke uitgangsvraag zijn alle uitkomstmaten echter relevant. Ook de mate waarin specifieke oncologische uitkomstmaten belangrijk zijn verschilt afhankelijk van de vraagstelling.

Overleving is lange tijd vrijwel de enige belangrijke uitkomstmaat geweest binnen de oncologie, maar omdat overleving voor veel tumorsoorten sterk is verbeterd, zijn steeds meer de gevolgen van kankerbehandeling en kwaliteit van leven belangrijk geworden in het evalueren van zorg voor kankerpatiënten. Daarbij spelen ook de concurrerende doodsoorzaken een belangrijke rol in de relatief oudere populatie met colorectaal carcinoom.

Verbetering van overleving van colorectaal carcinoom is nog steeds een belangrijke doelstelling, ook vanuit het patiëntenperspectief. Maar zeker voor de vroegere stadia waar deze overleving niet veel meer verbeterd kan worden, is het accent verschoven naar morbiditeit en toxiciteit, zowel op de korte als de lange termijn. In toenemende mate is er aandacht voor specifieke functionele uitkomst na behandeling van colorectaal carcinoom, in het bijzonder rectumcarcinoom. Het gaat daarbij om darmfunctiestoornissen, blaasdysfunctie, en seksuele dysfunctie. In de populatie ouderen gaat het dan ook over zelfredzaamheid en cognitief functioneren. Ook het hebben van een stoma is in het bijzonder bij rectumcarcinoom een belangrijk onderdeel in de evaluatie van de consequenties van behandeling, zowel voor wat betreft een tijdelijk stoma als een permanent stoma. In dit kader is orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom een belangrijke ontwikkeling, die ook in deze richtlijn ruime aandacht krijgt.

Complicaties van behandeling en functionele beperkingen kunnen een belangrijke impact hebben op kwaliteit van leven in algemenere zin of binnen specifieke domeinen. Ook na ongecompliceerde behandeling zonder aantoonbare functionele beperkingen kan de kwaliteit van leven veranderd zijn.

Tot slot zijn kosten ook tot op zekere hoogte belangrijk bij sommige uitgangsvragen, met name indien er sprake is van vergelijkbare effectiviteit en morbiditeit van bepaalde behandelingsopties. Maar ook voor nieuwe behandelingen met hoge kosten moet soms op een afgewogen manier de meerwaarde van deze zorg worden geëvalueerd.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom in de tweede en derde lijn.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom in de tweede en derde lijn.

Voor patiënten

De richtlijn 'colorectaal carcinoom' gaat over diagnostiek, behandeling en nazorg bij mensen met (verdenking op) darmkanker. De richtlijn bespreekt darmkanker (coloncarcinoom) en endeldarmkanker (rectumcarcinoom), inclusief eventuele uitzaaiingen naar de lever, de longen en het buikvlies die veroorzaakt zijn door darmkanker. In deze richtlijn is een woordenlijst opgenomen waarin een aantal medische termen en afkortingen worden uitgelegd (zie 'Algemene inleiding'). Er kunnen in het behandeltraject behandelingen gegeven worden met (ernstige) bijwerkingen. Het is belangrijk dat u samen met uw arts de voor- en nadelen van de behandelingen afweegt en dat u samen met uw arts beslist.

Meer informatie over darmkanker is te vinden op Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/darmkanker>

Meer informatie over het patiëntenplatform van stichting Darmkanker is te vinden op:

www.darmkanker.nl

Meer informatie over samen beslissen is te vinden via de Patiëntenfederatie Nederland:

<https://www.patientenfederatie.nl/themas/samen-beslissen/>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. De richtlijn is opgesteld door een gemanageerde multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, de Nederlandse Vereniging voor Radiologie, de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Stichting Darmkanker (eerder de werkgroep Darmkanker, Stomavereniging, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties) in de commentaarfase.

Status van de richtlijn

De richtlijnwerkgroep is op initiatief van de Nederlandse Vereeniging voor Heelkunde (NVvH) in 2017 gestart met de continue modulaire herziening van de richtlijn uit 2014. De richtlijn uit 2014 werd onderverdeeld in modules, zodat een modulaire herziening tot stand kon komen. De richtlijnupdates worden opgesteld door een multidisciplinaire richtlijnwerkgroep van medisch specialisten en verpleegkundigen. Reeds bestaande richtlijnmodules kunnen in de toekomst worden geüpdatet of ingetrokken. Ook kunnen nieuwe modules aan de richtlijn worden toegevoegd wanneer er relevante nieuwe ontwikkelingen hebben plaatsgevonden of wanneer dit anderzijds belangrijk werd geacht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostiek bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Coloscopie / biopsie / tatoeage
- CT cografie
- Locoregionale stadiëring CC
- Locoregionale stadiëring RC
- Detectie synchrone metastasen
- Aanvullende beeldvorming afstandsmetastasen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Coloscopie/ biopsie/ tatoeage bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Op welke manier wordt een primair colorectaal carcinoom gediagnosticeerd bij colonscopie en wat is de rol van tatoeage?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is er altijd noodzaak tot het verkrijgen van histologische bevestiging?
2. Wat is de timing van het afnemen van biopten van een carcinoom?
3. Dient een carcinoom altijd te worden gemarkeerd?
4. Welke synchrone poliepen dienen te worden verwijderd, en wanneer?

Aanbeveling

Streef naar histologische bevestiging van de maligniteit. Biopten moeten worden genomen van het optisch meest afwijkende gebied.

Herevalueer een poliep met intercollegiaal overleg indien histologie van de biopten de optische diagnose carcinoom niet ondersteunt, met het eventueel opnieuw afnemen van biopten.

Neem de biopten af nadat de endoscopische markering (bijvoorbeeld tatoeage) is aangebracht. Overweeg ook eventuele synchrone poliepen voorafgaand aan de biopten te verwijderen.

Verwijder alle synchrone poliepen uit het colon en rectum bij de indexcoloscopie, tenzij er sprake is van grote complexiteit of bij aanwezigheid van contra-indicaties.

Indien de histologische uitkomst de omvang en de aard van de segmentresectie kan beïnvloeden dienen ook complexe poliepen voor de resectie te worden verwijderd.

Verwijder synchrone poliepen die nabij de toekomstige anastomose liggen voorafgaand aan de resectie, maar laat synchrone poliepen gelokaliseerd in het segment welke met chirurgie wordt verwijderd in situ.

Markeer endoscopisch laesies die verdacht zijn voor carcinoom door middel van submucosale circumferentiële injectie (op 2 tot 3 locaties op tegenovergestelde zijden van de darmwand), 2 tot 3 cm distaal van de meest distale tumor. Beschrijf het aantal blebs en de locatie van de markering in het endoscopie verslag.

Breng bij synchrone afwijkingen, waarbij de inschatting is dat beide door middel van een segmentresectie kunnen worden verwijderd, een markering aan 2 tot 3 cm proximaal van de meest proximale afwijking en 2 tot 3 cm distaal van de meest distale afwijking zijn gelegen. Uitzondering hierop zijn synchrone poliepen

gelegen in het colon proximaal van de flexura hepatica waarbij coecum en/of klep van Bauhin betrouwbaar zijn geïdentificeerd en CRC en synchrone poliep/CRC met een hemicolectomie rechts kunnen worden verwijderd. Overleg zonodig met een chirurg.

Markeer niet bij tumoren in het distale rectum of tumoren die evident in het coecum zijn gelokaliseerd.

Injecteer de markeringsvloeistof in een submucosale bleb met fysiologisch zout ter preventie van transmurale injectie van de markeringsvloeistof

Verricht een re-scopie met markering van het litteken indien er onverwacht invasief carcinoom gevonden wordt in een verwijderde poliep

Overwegingen

Het belang van het pre-operatief verkrijgen van histologische bevestiging van een carcinoom Hoewel er geen gerandomiseerde studies bestaan naar het nut van pre-operatieve biопten, wordt toch in verschillende richtlijnen aangenomen dat histologische bevestiging nodig is alvorens over te gaan tot een chirurgische behandeling of andere ingrijpende behandeling met kans op toxiciteit (radiotherapie, chemotherapie). Dit zou met name voor het rectum gelden. Anderzijds wordt soms endoscopisch een overduidelijk beeld van een maligniteit gezien, en in bepaalde gevallen kan dan het macroscopisch beeld in combinatie met de radiologische bevindingen reeds doorslaggevend zijn voor het beleid. Over het aantal biопten dat afgenoomen dient te worden is geen consensus, maar veelal wordt een aantal van tenminste 6 biопten gehanteerd. Te weinig biопten kan resulteren in vertraging in de diagnostiek met noodzaak tot rescopie.

Het niet afnemen van histologie heeft een aantal risico's zoals het overschatten van de kans op maligniteit in grote niet-invasieve poliepen op basis van optische kenmerken door de endoscopist, met name in het proximale colon. Er zijn verschillende studies die hebben laten zien dat een significant aantal poliepen direct voor chirurgie worden gestuurd vanwege een overschatting van het maligniteitsrisico, en dit geldt zeker voor poliepen in het rectum (Bronzwaer, 2017; Nimwegen, 2017). Daarnaast zijn er ook alternatieve diagnoses mogelijk zoals lymfoom, neuro-endocrine tumor (NET), of focale ernstige inflammatie, welke elk een andere stadiering en/of behandeling behoeven dan het colorectaal carcinoom. Ook een CT-colonografie kan niet betrouwbaar onderscheid maken tussen een advanced adenoom en een colorectaal carcinoom. Derhalve lijkt het afnemen van biопten uit de primaire tumor zinvol. Indien de biопten negatief zijn voor carcinoom, maar er wel een sterk verdenking op maligniteit bestaat dient consultatie plaats te vinden, waarbij de endoscopische beelden aan een collega met specifieke ervaring in colorectale neoplasieën kan worden voorgelegd. Op basis hiervan kan besloten worden tot een rescopie met herbeoordeling door een MDL-arts met specifieke expertise, waarbij eventueel nieuwe biопten kunnen worden afgenoomen. Dit kan de kans op overbehandeling met chirurgische resectie reduceren.

Timing van het afnemen van biопten tijdens een coloscopie

Recent onderzoek toonde aan dat het werkanaal van een colonoscoop besmet raakt met vitale tumorcellen na het afnemen van biопten. Derhalve wordt aangeraden de biопten af te nemen aan het eind van de procedure, en derhalve pas na het aanbrengen van een endoscopische submucosale tatoeage (Backes, 2019; Uehara, 2019; Yamazaki, 2019; Sun, 2020). In afwachting van verder onderzoek lijkt het op dit moment het

veiligst om geen synchrone poliepen te verwijderen ná het nemen van biopten van CRC. De endoscopist dient dan te kiezen voor tweemaal op en neer te gaan of een nieuwe coloscopie te plannen, waarbij een obstruerende tumor, grootte van synchrone poliepen, aantal poliepen, en toestand van de patiënt in overweging kunnen worden genomen.

Correcte lokalisatie van het carcinoom ten behoeve van chirurgische behandeling

Er is overtuigend bewijs dat een endoscopische submucosale markering leidt tot een correcte lokalisatie van de tumor tijdens een minimaal invasieve segmentresectie van het colon. De techniek voor het aanbrengen van de markering is het maken van een submucosale bleb met fysiologisch zout gevolgd door injectie van de koolstofpartikels in deze bleb. Transmurale injectie van de markeringvloeistof moet worden voorkomen (tumorimplantatie en matige visualisatie door intraperitoneale inktdepositie). Voor goede herkenning wordt een inktmarkering aangebracht op 2 tot 3 tegenover elkaar gelegen delen van de darmwand. Bij voorkeur wordt de markeringen 2 tot 3 cm distaal van de meest distale tumor aangebracht. Het moet worden voorkomen dat de inkt onder de poliep terechtkomt omdat die een endoscopische resectie (vooral ESD) kan belemmeren (Ono, 2009). Bij voorkeur worden de markeringen alleen distaal aangebracht zodat geen verwarring kan ontstaan tussen de lokalisatie van de markeringen als er maar een markering wordt gedetecteerd en de markering zowel proximaal als distaal zijn aangebracht. Alleen bij synchrone afwijkingen die beide in aanmerking komen voor resectie dient zowel een inktmarking proximaal van de meest proximale afwijking en distaal van de meest distale afwijking te worden aangebracht. De locatie, en het aantal locaties en de relatie met de primaire tumor dienen te worden vastgelegd in het endoscopieverslag. Indien er peroperatief toch twijfel bestaat over de lokalisatie of de tatoeage toch niet (goed) zichtbaar is, dan kan peroperatief een endoscopie gedaan worden.

Synchrone poliepen die samen met een primair colorectaal carcinoom worden gevonden kunnen de uitgebreidheid van de chirurgische resectie beïnvloeden. Daarom wordt geadviseerd om poliepen die zich buiten het te reseceren segment bevinden zoveel mogelijk te verwijderen. In het geval van sessiele en vlakke poliepen > 2 cm, of anderszins poliepen met een hoge complexiteit, wordt aanbevolen om hiervoor een aparte procedure te plannen met specifiek informed consent. Of deze procedure nog plaats moet vinden voorafgaand aan de resectie van het colorectaal carcinoom zal afhangen van de kans dat de uiteindelijk histologie een maligniteit toont. Bij hoge verdenking op een invasieve component dient dit wel preoperatief te worden gepland, terwijl anders deze poliectomie tot na de resectie kan worden uitgesteld.

Indien het carcinoom past tijdens histologische evaluatie van het poliepectomie preparaat wordt vastgesteld wordt markering van het litteken nadien aanbevolen voor correcte identificatie tijdens segment resectie of van het litteken tijdens follow-up. Dit betreft vooral poliepen < 20 mm (Shahidi, 2021). Er is geen duidelijke aanwijzing voor de maximale termijn, maar het litteken moet als zodanig nog te herkennen zijn tijdens coloscopie wat afhankelijk is van de aard van de verwijdering en de omvang van de poliep. Derhalve is voor poliepen kleiner dan 10 mm een periode van maximaal 2 tot 3 weken aan te bevelen.

Complexe poliepen

Complexe poliepen betreft poliepen met een hoger dan gemiddeld risico op incomplete resectie, optreden van recidief en/of complicaties. In het hoofdstuk voor Endoscopische poliepectomie in colon rectum (Moons, 2019) wordt een definitie gegeven voor complexe poliepen.

Daarnaast vallen poliepen die met een andere techniek dan liscoagulatie en/of EMR moeten worden verwijderd (ESD, eFTR, TAMI, TEM) onder de categorie met complexe poliepen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

In een Nederlands cohort werd aangetoond dat het afnemen van biopten van de tumor voorafgaand aan het manipuleren van de darmwand later (poliepectomie, biopten) kan leiden tot een metachrone tumor op de locatie van de manipulatie (Backes, 2019). Op basis hiervan wordt geadviseerd om pas biopten te nemen van de primaire tumor als de inktmarkering is aangebracht en alle synchrone neoplasieën reeds zijn verwijderd. Het niveau van bewijs laat echter geen harde aanbeveling toe ten aanzien van de volgorde van poliepectomie, zoals eerder toegelicht.

In een Nederlandse case-control studie van 305 patiënten (95 met tatoeage en 210 zonder tatoeage) in de periode 2005 tot 2009 werden meer lymfklieren waargenomen in de mensen die een tatoeage hadden gekregen (15 (IQR 10 tot 20) versus 12 IQR (9 tot 16) (Bartels, 2012).

Onderbouwing

Achtergrond

De algemeen aanvaarde standaard voor het diagnosticeren van een colorectaal carcinoom is coloscopie. Openstaande vragen zijn of er altijd histologisch bewijs moet zijn op basis van een endoscopisch bipt om tot behandeling over te gaan, en hoe dit bipt idealiter moet worden afgenoem. Indien synchrone poliepen aanwezig zijn is het de vraag of die allemaal of selectief verwijderd moeten worden, en wat de timing daarvan zou moeten zijn. Daarnaast speelt coloscopie een belangrijke rol in het markeren van met name kleinere afwijkingen die niet duidelijk op beeldvorming te lokaliseren zijn, en/of moeilijk te lokaliseren zijn bij een (laparoscopische) operatie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Afnemen van biopten voor histologische bevestiging

De ASGE richtlijn adviseert tijdens de coloscopie alle synchrone neoplasieën te verwijderen indien geen technische expertise is vereist en geen contra-indicaties bestaan voor verwijdering Fisher (2013).

De richtlijn van de The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) stelt dat histologische bevestiging de voorkeur heeft, maar bij hoge waarschijnlijkheid op basis van klinische presentatie en beeldvorming (CT-colonografie) is histologische bevestiging niet noodzakelijk. Voor het rectum wordt gesteld dat histologische bevestiging altijd noodzakelijk is.

Zowel de ESMO, ASGE en ESGE adviseren het afnemen van biopten van de primaire tumor tijdens de coloscopie waarbij de kanker wordt gediagnosticererd (Fisher, 2013; Labianca, 2013; Hassen, 2019).

Het aanbrengen van een endoscopische markering

In twee European society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) richtlijnen (Ferlitsch, 2017; Hassan, 2019) wordt een endoscopische markering (tatoeage) geadviseerd voor afwijkingen die gelokaliseerd moeten worden tijdens chirurgische ingrepen of bij endoscopische follow-up.

De techniek van endoscopisch tatoeëren is bij voorkeur de formatie van een submucosale bleb met fysiologisch zout gevolgd door injectie van de tatoeage-vloeistof in deze bleb. De tatoeage moet 2 tot 3 cm distaal van de tumor worden geplaatst in 2 tot 3 verschillende injecties op tegenovergestelde locaties in de wand om de kans op lokalisatie gedurende chirurgie te verhogen. Endoscopie en chirurgie teamleden moeten overeenstemming hebben over de locatie. De details over waar en hoeveel injecties er zijn aangebracht dient te worden vastgelegd in het geschreven verslag als ook te worden vastgelegd met endoscopie foto's. De Nederlandse richtlijn Endoscopische Poliepectomie volgt de ESGE richtlijn (Moons, 2019).

In de gecombineerde richtlijn van de ESGE en European Society Digestive Oncology (ESDO) (Hassan, 2019) (Hassan, Wysock, 2019) wordt geadviseerd bij synchrone afwijkingen een 2 tot 3-tal markeringen 2 tot 3 cm proximaal van de meest proximale afwijking, en 2 tot 3 markeringen 2 tot 3 cm distaal van de meest distale afwijking aan te brengen. Poliepen buiten het segment welke met chirurgie wordt verwijderd dienen bij de baseline endoscopie te worden verwijderd. Uitgezonderd complexe poliepen waarvoor expertise of een andere endoscopische resectietechniek is vereist.

De Italian society of colorectal surgery (SICCR) (Bianco, 2015) adviseert het gebruik van voorverpakte steriele koolstof partikels als submucosale markering distaal van de afwijking. Het wordt geadviseerd de inktmarkering op enige afstand, (afstand wordt niet in cm gespecificeerd) aan te brengen om te voorkomen dat de inktmarkering onder een afwijking komt die eventueel nog met EMR of ESD kan worden verwijderd.

In de ACPGBI richtlijn wordt geadviseerd om twee tot drie tatoeages 2 tot 5 cm distaal van de meest belangrijke afwijking (maar niet het rectum) aan te brengen. De afstand tot de afwijking en het aantal injecties moet worden vermeld in het verslag. De aangeraden techniek betrof injectie van de tatoeage in een bleb van fysiologisch zout. Rectumafwijkingen moeten niet worden gemarkeerd (Cunningham, 2017).

In de Nederlandse richtlijn Endoscopische Poliepectomie worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van het verwijderen van kleine poliepen (< 2 cm), grote poliepen (> 2 cm), en poliepen met hoge complexiteit (> 4 cm, locatie, SMSA score 4), met bijbehorende adviezen ten aanzien van planning van de procedure en technische aspecten. Specifiek voor het scenario dat de poliepen gelijktijdig worden gedetecteerd met een primair CRC worden geen aanbevelingen gedaan.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (leidt histologische bevestiging tot minder foutieve behandelingen)

Er bestaan geen meta-analyses of systematische reviews over de kans op een verkeerde behandeling bij het niet afnemen van biopten bij de verdenking CRC.

PICO 2 (wat is de beste timing van het afnemen van biopten gedurende de coloscopie)

Er bestaan geen meta-analyses of systematische reviews naar het geschikte moment van afname biopten.

PICO 3 (markering leidt tot frequenter correcte lokalisatie van het carcinoom gedurende laparoscopie)

Er is een meta-analyse verricht door (Acuna, 2017) waarbij data zijn gebruikt van 38 niet-gerandomiseerde en observationele studies met in totaal 2578 patiënten met een conventionele coloscopie en 643 met endoscopische tatoeage. Een foutieve lokalisatie werd gedefinieerd als dat de tumor zich in een ander colon segment bleek te bevinden dan op basis van beeldvorming of coloscopie was verwacht, of niet werd geïdentificeerd tijdens de resectie (non-lokalisatie). Er was sprake van foutieve lokalisatie bij 15.4% in de conventionele groep (95%CI 12.0 tot 18.7) en bij 9.5% (95%CI 5.7 tot 13.3) in de groep met een endoscopische markering. De twee studies die direct beide technieken met elkaar vergeleken toonden een OR voor een lokalisatiefout met tatoeage van respectievelijk 0.09 (95%CI 0 tot 1.75) en 0.17 (95%CI 0.04 tot 0.72) ten opzichte van lokalisatie tijdens conventionele coloscopie. De studie toonde ook aan dat zowel een circumferentiële injectie, als ook injectie van de markering in een bleb van fysiologisch zout de kans op een foute lokalisatie verkleinde. Transmurale injectie van de markeringsvloeistof in het peritoneum werd waargenomen in gemiddeld 7% van de patiënten binnen een range van (1 tot 14%). Deze meta-analyse deed geen uitspraak over alternatieve markeringstechnieken zoals met een clip, omdat het aantal studies te klein was om deze te kunnen evalueren. Complicaties van een tatoeage waren zeldzaam (abces formatie, peritonitis, reactieve lymfklieren).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Sensitiviteit voor het colorectaal carcinoom, proportie incorrecte behandelingen, correcte lokalisatie van de tumor tijdens laparoscopie, lymfklieropbrengst, proportie patiënten met een lymfkliermetastase, complicaties.

PICO(s)

PICO 1 (leidt histologische bevestiging tot minder foutieve behandelingen)

P: patiënten met colorectaal carcinoom;

I: histologische bevestiging;

C: geen histologische bevestiging;

O: percentage foutieve diagnoses, verandering van het chirurgisch plan.

PICO 2 (wat is de beste timing van het afnemen van biopten gedurende de coloscopie)

P: patiënten met een colorectaal carcinoom;

I: biopten aan het eind van de coloscopie;

C: biopten direct bij detectie;

O: proportie tumor seeding, peritoneale metastasen.

PICO 3 (rol van endoscopische markering ten behoeve van (laparoscopische) resectie)

P: patiënten met een colorectaal carcinoom;

I: endoscopische markering;

C: geen endoscopische markering;

O: percentage goed gelokaliseerde carcinomen, percentage conversie naar open chirurgie voor lokalisatie van het carcinoom.

PICO 4 (welke synchrone poliepen verwijderen)

Voor deze vraagstelling werd geen PICO opgesteld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Acuna SA, Elmi M, Shah PS, Coburn NG, Quereshy FA. Preoperative localization of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Jun;31(6):2366-2379. doi: 10.1007/s00464-016-5236-8. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27699516.
- Backes Y, Seerden TCJ, van Gestel RSFE, Kranenburg O, Ubink I, Schiffelers RM, van Straten D, van der Capellen MS, van de Weerd S, de Leng WWJ, Siersema PD, Offerhaus GJA, Morsink FH, Ramphal W, Terhaar Sive Droste J, van Lent AUG, Geesing JMJ, Vleggaar FP, Elias SG, Lacle MM, Moons LMG. Tumor Seeding During Colonoscopy as a Possible Cause for Metachronous Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2019 Nov;157(5):1222-1232.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.062. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419435.
- Bartels SA, van der Zaag ES, Dekker E, Buskens CJ, Bemelman WA. The effect of colonoscopic tattooing on lymph node retrieval and sentinel lymph node mapping. *Gastrointest Endosc.* 2012 Oct;76(4):793-800. doi: 10.1016/j.gie.2012.05.005. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22835497.
- Bianco F, Arezzo A, Agresta F, Coco C, Faletti R, Krivocapic Z, Rotondano G, Santoro GA, Vettoretto N, De Franciscis S, Belli A Romano GM; Italian Society of Colorectal Surgery. Practice parameters for early colon cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol.* 2015 Oct;19(10):577-85. doi: 10.1007/s10151-015-1361-y. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26403233.
- Bronzwaer MES, Koens L, Bemelman WA, Dekker E, Fockens P; COPOS study group. Volume of surgery for benign colorectal polyps in the last 11 years. *Gastrointest Endosc.* 2018 Feb;87(2):552-561.e1. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.032. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29108978.
- Cunningham C, Leong K, Clark S, Plumb A, Taylor S, Geh I, Karandikar S, Moran B. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Diagnosis, Investigations and Screening. *Colorectal Dis.* 2017 Jul;19 Suppl 1:9-17. doi: 10.1111/codi.13703. PMID: 28632312.
- Erlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspati G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017 Mar;49(3):270-297. doi: 10.1055/s-0043-102569. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212588.
- Fisher DA, Shergill AK, Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Evans JA, Fanelli RD, Foley KO, Fonkalsrud L, Hwang JH, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2013 Jul;78(1):8-12. doi: 10.1016/j.gie.2013.04.163. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Gastrointest Endosc.* 2013 Sep;78(3):559. PMID: 23664162.
- Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro M, Brandão C, Regula J, Frazzoni L, Pellise M, Alfieri S, Dekker E, Jover R, Rosati G, Senore C, Spada C, Gralnek I, Dumonceau JM, van Hooft JE, van Cutsem E, Ponchon T. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy.* 2019 Mar;51(3):266-277. doi: 10.1055/a-0831-2522. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30722071.
- Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72. doi: 10.1093/annonc/mdt354. PMID: 24078664.

Nederlandse Richtlijn Endoscopische Poliepectomie van het colon.

https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richlijnen/Nederlandse%20Richtlijn%20Endoscopische%20poliepectomie-definitief_0.pdf.

Ono S, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Omata M. Endoscopic submucosal dissection for colonic laterally spreading tumors is difficult after target tattooing. Gastrointest Endosc. 2009 Mar;69(3 Pt 2):763-6. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.024. PMID: 19251026.

Shahidi, N., Gupta, S., Whitfield, A., Vosko, S., McKay, O., Cronin, O.,... & Bourke, M. J. (2021). Simple optical evaluation criteria reliably identify the post-endoscopic mucosal resection scar for benign large non-pedunculated colorectal polyps without tattoo placement. Endoscopy, (AAM).

Sun B. Endoscopic tattooing: a risk for tumor implantation. Int J Colorectal Dis. 2020 Mar;35(3):571-574. doi: 10.1007/s00384-019-03495-9. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897649.

Uehara H, Yamazaki T, Iwaya A, Hirai M, Komatsu M, Kubota A, Aoki M, Shioi I, Yamaguchi K, Miyagi Y, Kobayashi K, Sato D, Yokoyama N, Hashidate H, Kuwabara S, Otani T. A rare case of peritoneal deposits with carbon pigmentation after preoperative endoscopic tattooing for sigmoid colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2019 Feb;34(2):355-358. doi: 10.1007/s00384-018-3189-1. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397743.

van Nimwegen LJ, Moons LMG, Geesing JMJ, Arensman LR, Laclé M, Broeders IAMJ, Viergever PP, Groen JN, Kessels K, Schwartz MP. Extent of unnecessary surgery for benign rectal polyps in the Netherlands. Gastrointest Endosc. 2018 Feb;87(2):562-570.e1. doi: 10.1016/j.gie.2017.06.027. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28713061.

CT-colografie bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van CT-colografie bij de detectie van colorectale neoplasma's bij symptomatische patiënten?

Aanbeveling

Gebruik CT-colografie bij patiënten met symptomen verdacht voor colorectaal carcinoom en met contraindicaties voor coloscopie.

Verricht bij een incomplete pre-operatieve coloscopie bij voorkeur postoperatief een complementerende coloscopie. Een pre-operatieve CT-colografie is dan niet geïndiceerd.

Overwegingen

CT-colografie is een accurate techniek voor het vaststellen van een colorectaal carcinoom en grote poliepen bij patiënten met symptomen verdacht voor colorectaal carcinoom, indien de leercurve is doorlopen (Liedenbaum, 2011 en Atkin, 2013). Het onderzoek kan met beperkte darmvoorbereiding worden uitgevoerd wat de belasting beperkt (Liedenbaum, 2010 en von Wagner, 2012).

Hoewel CT-colografie een accurate techniek is voor colorectaal carcinoom en grote poliepen en minder patiëntbelasting dan coloscopie, is het niet de techniek van voorkeur bij alle symptomatische patiënten omdat er geen biopten en poliepectomieën mogelijk zijn en er beperkingen zijn bij kleinere poliepen (Stoker, 2013). Dat laatste zal minder van belang zijn bij oudere patiënten, terwijl juist bij deze patiënten en bij kwetsbare patiënten de lagere belasting van CT-colografie een voordeel is. Dit maakt dat CT-colografie soms een goed alternatief kan zijn bij oudere en kwetsbare patiënten (Keeling, 2010). Echter, indien CT-colografie wordt overwogen omdat patiënt te kwetsbaar lijkt voor colonoscopie, is het belangrijk voorafgaand aan diagnostiek te overwegen wat de eventuele consequenties van de uitkomst van diagnostiek zullen zijn en of dit opweegt tegenover de belasting.

Hoewel vaak geadviseerd wordt om bij incomplete coloscopie al preoperatief een CT-colografie te doen, lijkt dit op basis van een zeer kleine kans op beleidswijziging in de praktijk niet standaard noodzakelijk. Derhalve is geadviseerd om in voorkomende gevallen de coloscopie postoperatief te herhalen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen Nederlandse studies specifiek naar symptomatische oudere of kwetsbare patiënten of bij incomplete coloscopie. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de internationale gegevens niet op de Nederlandse situatie van toepassing zouden kunnen zijn.

Wel is er een retrospectieve Nederlandse studie met 1360 symptomatische patiënten waarbij bij follow-up (kankerregistratie) de miss rate van CT-colografie 5,7% was (Simons, 2013).

Onderbouwing

Achtergrond

Coloscopie is de techniek van voorkeur voor de detectie van colorectaal carcinoom (CRC) bij symptomatische patiënten vanwege de hoge accuratesse en mogelijkheid tot biопten en poliepectomie. Duidelijkheid is gewenst over de rol van CT-colografie als alternatieve techniek voor de detectie van colorectaal carcinoom bij specifieke groepen patiënten met klachten verdacht voor colorectaal carcinoom. Hierbij gaat het om patiënten met (relatieve) contraindicaties voor coloscopie en om patiënten met een incomplete coloscopie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de 2011 NICE richtlijn over de diagnostiek en behandeling van colorectaal carcinoom (met partiële updates tot juli 2018) wordt aangegeven dat CT-colografie overwogen moet worden als alternatief voor coloscopie en sigmoïdoscopie. Bij verdenking op een colorectaal carcinoom bij CT-colografie moet – als er geen contraindicaties zijn – coloscopie met biopsie worden aangeboden voor bevestiging van de bevinding. Bij incomplete coloscopie moet de coloscopie herhaald worden of een CT-colografie worden verricht.

In de SIGN richtlijn (2011, revisie 2016) wordt geconcludeerd dat CT-colografie een sensitief en veilig alternatief is voor coloscopie voor de diagnose colorectaal carcinoom en dat de patiëntbelasting lager is dan voor coloscopie. In kwetsbare ouderen dient een CT colografie met de minste belasting (beperkte darmvoorbereiding) te worden gebruikt.

De European Society of Gastrointestinal Endoscopy en de European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology concluderen dat bij symptomatische patiënten met contraindicaties voor coloscopie of waarbij een coloscopie niet kan worden uitgevoerd, CT-colografie een acceptabele en vergelijkbaar accurate test is (Spada, 2014).

Bij incomplete coloscopie kan deze herhaald worden als de darmvoorbereiding inadequaat was. Bij moeilijke anatomie of obstructie als oorzaak van incomplete coloscopie kan CT-colografie worden toegepast.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Meta analyse van diagnostische accuratesse studies laat zien dat CT-colografie net zo accuraat is als coloscopie voor de detectie van colorectaal carcinoom (Pickhardt, 2011). In een systematische review was er (in vergelijking met coloscopie) bij CT-colografie binnen 3 tot 5 jaar geen toename in post CT-colografie colorectaal carcinoom (Obaro, 2018).

Meta-analyses over poliepen laten zien dat voor grote poliepen($\geq 10\text{mm}$) de accuratesse op patiënt-basis hoog is, voor poliepen 6 tot 9mm ligt dit lager (Halligan 2005; Chaparro, 2009).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde voor detectie CRC en voor poliepen ($\geq 10\text{mm}$, 6 tot 9mm), patiënt belasting, verandering chirurgisch beleid.

PICO

P: Symptomatische patiënten met verdenking op colorectale neoplasma's

I: CT-colografie

C: coloscopie

O: Sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde voor detectie CRC en voor poliepen ($\geq 10\text{mm}$, 6 tot 9mm), patiënt belasting, verandering chirurgisch beleid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Halligan S; SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1194-202. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62186-2. Epub 2013 Feb 14. PubMed PMID: 23414650.
- Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. Digestion. 2009;80(1):1-17. doi: 10.1159/000215387. Epub 2009 May 4. Review. PubMed PMID: 19407448.
- Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, Atkin W. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. Radiology. 2005 Dec;237(3):893-904. Review. PubMed PMID: 16304111.
- Keeling AN, Slattery MM, Leong S, McCarthy E, Susanto M, Lee MJ, Morrin MM. Limited-preparation CT colonography in frail elderly patients: a feasibility study. AJR Am J Roentgenol. 2010 May;194(5):1279-87. doi: 10.2214/AJR.09.2896. PubMed PMID: 20410415.
- Liedenbaum MH, Bipat S, Bossuyt PM, Dwarkasing RS, de Haan MC, Jansen RJ, Kauffman D, van der Leij C, de Lijster MS, Lute CC, van der Paardt MP, Thomeer MG, Zijlstra IA, Stoker J. Evaluation of a standardized CT colonography training program for novice readers. Radiology. 2011 Feb;258(2):477-87. doi: 10.1148/radiol.10100019. Epub 2010 Dec 21. PubMed PMID: 21177395.
- Liedenbaum MH, de Vries AH, Gouw CI, van Rijn AF, Bipat S, Dekker E, Stoker J. CT colonography with minimal bowel preparation: evaluation of tagging quality, patient acceptance and diagnostic accuracy in two iodine-based preparation schemes. Eur Radiol. 2010 Feb;20(2):367-76. doi: 10.1007/s00330-009-1570-8. Epub 2009 Aug 26. PubMed PMID: 19707769; PubMed Central PMCID: PMC2814044.
- Obaro AE, Plumb AA, Fanshawe TR, Torres US, Baldwin-Cleland R, Taylor SA, Halligan S, Burling DN. Post-imaging colorectal cancer or interval cancer rates after CT colonography: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 May;3(5):326-336. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30032-3. Epub 2018 Feb 19. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 May;3(5):e2. PubMed PMID: 29472116.
- Park SH, Lee JH, Lee SS, Kim JC, Yu CS, Kim HC, Ye BD, Kim MJ, Kim AY, Ha HK. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosizing colorectal cancer. Gut. 2012 Dec;61(12):1716-22. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301135. Epub 2011 Nov 23. PubMed PMID: 22115824.
- Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. Radiology. 2011 May;259(2):393-405. doi: 10.1148/radiol.11101887. Epub 2011 Mar 17. Review. PubMed PMID: 21415247.
- Simons PC, Van Steenbergen LN, De Witte MT, Janssen-Heijnen ML. Miss rate of colorectal cancer at CT colonography in average-risk symptomatic patients. Eur Radiol. 2013 Apr;23(4):908-13. doi: 10.1007/s00330-012-2679-8. Epub 2012 Oct 20. PubMed PMID: 23085864.
- Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, De Haan MC, Dumonceau JM, Ferlitsch M, Halligan S,

Helbren E, Hellstrom M, Kuipers EJ, Lefere P, Mang T, Neri E, Petruzzello L, Plumb A, Regge D, Taylor SA, Hassan C, Laghi A; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy*. 2014 Oct;46(10):897-915. doi: 10.1055/s-0034-1378092. Epub 2014 Sep 30. PubMed PMID: 25268304.

Stoker J, Dekker E. CT-colografie in de dagelijkse praktijk (CT colonography in daily practice). *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(44):A6477. Review. Dutch. PubMed PMID: 24168847.

von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, Morton D, Atkin W, Wardle J; SIGGAR Investigators. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology*. 2012 Jun;263(3):723-31. doi: 10.1148/radiol.12111523. Epub 2012 Mar 21. PubMed PMID: 22438366.

Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Welke beeldvormende modaliteiten zijn geïndiceerd voor locoregionale stadiëring van een rectumcarcinoom en volgens welke criteria dienen ze te worden beoordeeld en gerapporteerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is er naast MRI als standaard modaliteit nog plaats voor endo-echografie en bij welke patiënten?
2. Wat is het optimale beeldvormende protocol voor primaire stadiering van het rectumcarcinoom?
3. Hoe wordt het rectum gedefinieerd op MRI, en op basis van welke criteria wordt een tumor geklassificeerd als rectumcarcinoom?
4. Hoe wordt invasie in (een deel van) de anus gestadieerd?
5. Welke criteria worden gehanteerd voor de N-stadiëring op MRI?
6. Welke criteria worden gehanteerd voor MRF-invasie en EMVI op MRI?
7. Heeft MRI met diffusion weighted imaging (DWI) een rol bij de primaire stadiëring?
8. Welke items dienen in een gestructureerd verslag te worden opgenomen?

Aanbeveling

Gebruik voor primaire locoregionale stadiering van rectumcarcinomen MRI met 2D T2-gewogen series in 3 richtingen (coupedikte ≤ 3 mm) met DWI (b -waarde $\geq b800$).

Definieer het rectum op basis van de 'sigmoid take-off' en benoem tumoren waarvan de onderrand distaal van dit niveau is gelegen als rectumcarcinoom.

- Vermeld dit in het radiologisch verslag en de conclusie.

Overweeg een endorectale echografie (ERUS) als toevoeging aan MRI voor differentiatie tussen cT1 en cT2 stadium bij beschikbare expertise.

Noem een mesorectale fascie vrij als op MRI de afstand tussen tumor en mesorectale fascie > 1 mm is.

Hanteer bij mesorectale lymfeklieren op MRI de volgende criteria om deze als verdacht voor metastase te classificeren:

- Een lymfklier met een korte as diameter van 5 tot 9 mm, gecombineerd met minstens 2 van de volgende maligne morfologische kenmerken:
 - een irreguliere begrenzing;
 - heterogene textuur;
 - ronde vorm.
- Een lymfklier met korte as diameter < 5 mm, gecombineerd met alle drie maligne morfologische kenmerken.
- Een lymfklier met een korte as diameter van ≥ 9 mm.

Hanteer de volgende criteria voor het vaststellen van het cN-stadium op basis van MRI:

- **cN0** - Afwezigheid van lymfklieren in het mesorectum en extramesorecta *of* klieren < 5 mm zonder maligne morfologische kenmerken.
- **cN1** - De aanwezigheid van maximaal 3 voor metastase verdachte lymfklieren op basis van genoemde criteria.
- **cN2** - De aanwezigheid van minstens 4 voor metastase verdachte lymfklieren op basis van genoemde criteria.
- **cNX** - Alle overige gevallen (bijvoorbeeld indien geen beeldvorming is verricht).

**Bij twijfel tussen N0 en N1 stadium ken dan het laagste stadium (N0) toe.*

Beschouw laterale klieren in de obturatorloge of a. iliaca interna regio als verdacht als ze een korte-as diameter hebben ≥ 7 mm.

Volg voor de verslaglegging het template of een checklist met items zoals gepubliceerd in de [ESGAR-consensus guideline \(2018\)](#), aangevuld met de relatie van tumor met sigmoid take-off.

Overwegingen

Endo-echografie

Men moet zich realiseren dat de resultaten van ERUS studies enigszins beïnvloed zijn door het feit dat er een selectiebias kan zijn opgetreden waarbij voornamelijk hoge en stenosende, voor ERUS moeilijk toegankelijke tumoren, niet zijn bestudeerd. Veel ERUS-studies zijn verricht in expertcentra. Uit de studie van Marusch (2002) blijkt dat de ERUS-resultaten afhankelijk zijn van de expertise van het centrum (Marusch, 2002), waarbij betere resultaten worden verkregen in expertcentra ten opzichte van non-expertcentra.

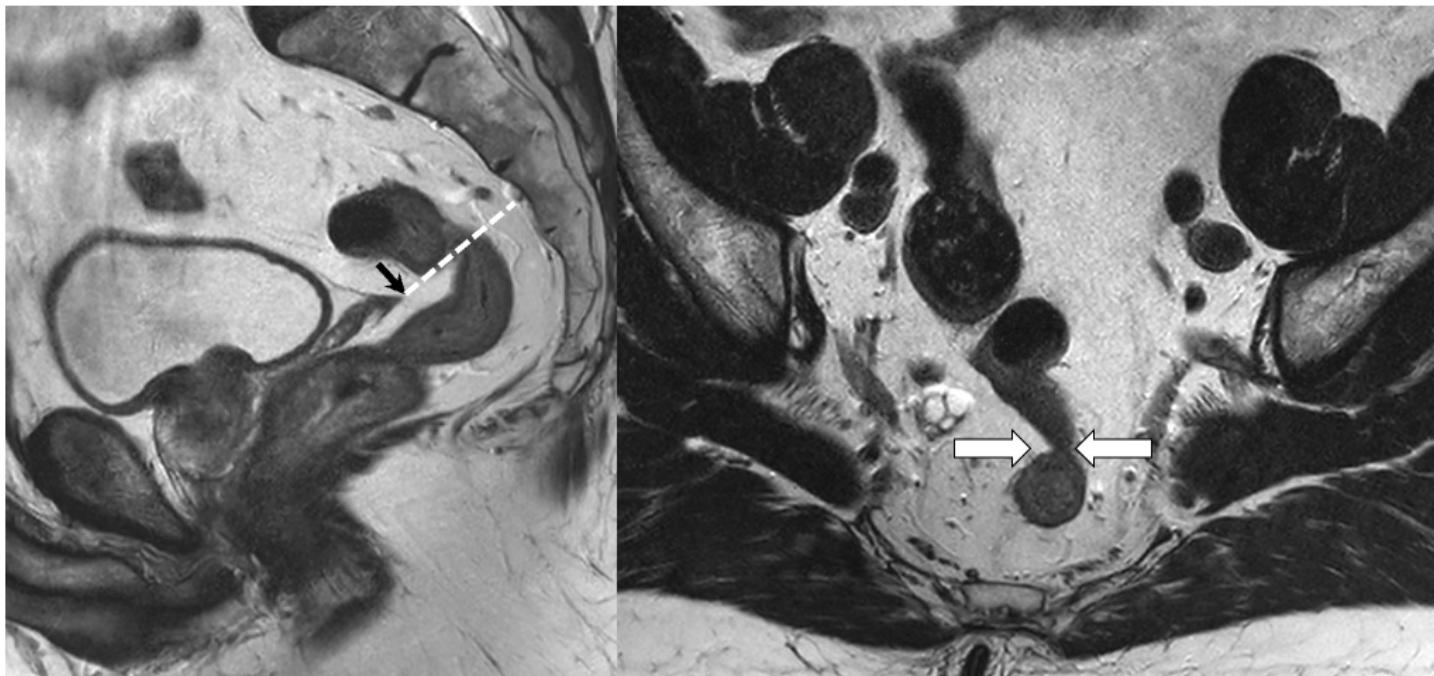
DWI

Diffusie-gewogen MRI wordt standaard geadviseerd bij primaire stadiering. Het helpt met name voor het identificeren van de tumor als deze moeilijk zichtbaar is op T2-gewogen MRI en kan als uitgangssituatie gebruikt worden ter vergelijking na neoadjuvante therapie. Voor primaire stadierung van de tumor of klierstatus is DWI niet van waarde (Beets-Tan, 2018).

Definitie van het rectum

Voor eenduidigheid in interpretatie van de richtlijn, dagelijkse praktijkvoering, kwaliteitsregistratie en wetenschappelijk onderzoek is het van belang een gestandaardiseerde definitie te hebben van het rectum. Vervolgens kan op basis van deze definitie worden bepaald wat beschouwd wordt als een rectumcarcinoom. In het verleden werd vaak de afstand van de onderrand tot de anus gehanteerd op basis van endoscopie (tot 15 cm), maar dit is onbetrouwbaar en respecteert ook niet de anatomische variatie tussen patiënten. In analogie aan de klinische TNM stadiëring was er binnen de groep van experts consensus dat beeldvorming ook voor de definitie van het rectum de modaliteit van voorkeur is. Uiteindelijk werd consensus verkregen over de zogenaamde 'sigmoid take-off' op MRI of CT om het onderscheid tussen colon en rectum te maken (D'Souza, 2019). Binnen deze consensus meeting werd geen uitspraak gedaan hoe dit vertaald moet worden

naar de definitie van een rectumcarcinoom. De werkgroep heeft een rectumcarcinoom gedefinieerd als een tumor waarvan de onderrand distaal van het niveau van de 'sigmoid take-off' ligt. Figuur 1 toont hoe de sigmoid take-off kan worden bepaald.



Sigmoid take-off. Sagittaal (links) en axiaal (rechts) T2-gewogen beeld. Links is met een zwarte pijl de omslagplooï aangegeven. De sigmoid take-off bevindt zich in sagittale richting waar het sigmoïd afbuigt naar horizontaal ten opzichte van het rectum. Dit is aangegeven met de witte stippellijn. Rechts in axiale richting is de sigmoid take-off aangegeven met de witte pijlen, waar het sigmoïd naar ventraal afbuigt ten opzichte van het rectum.

cT-stadium en lokale doorgroei

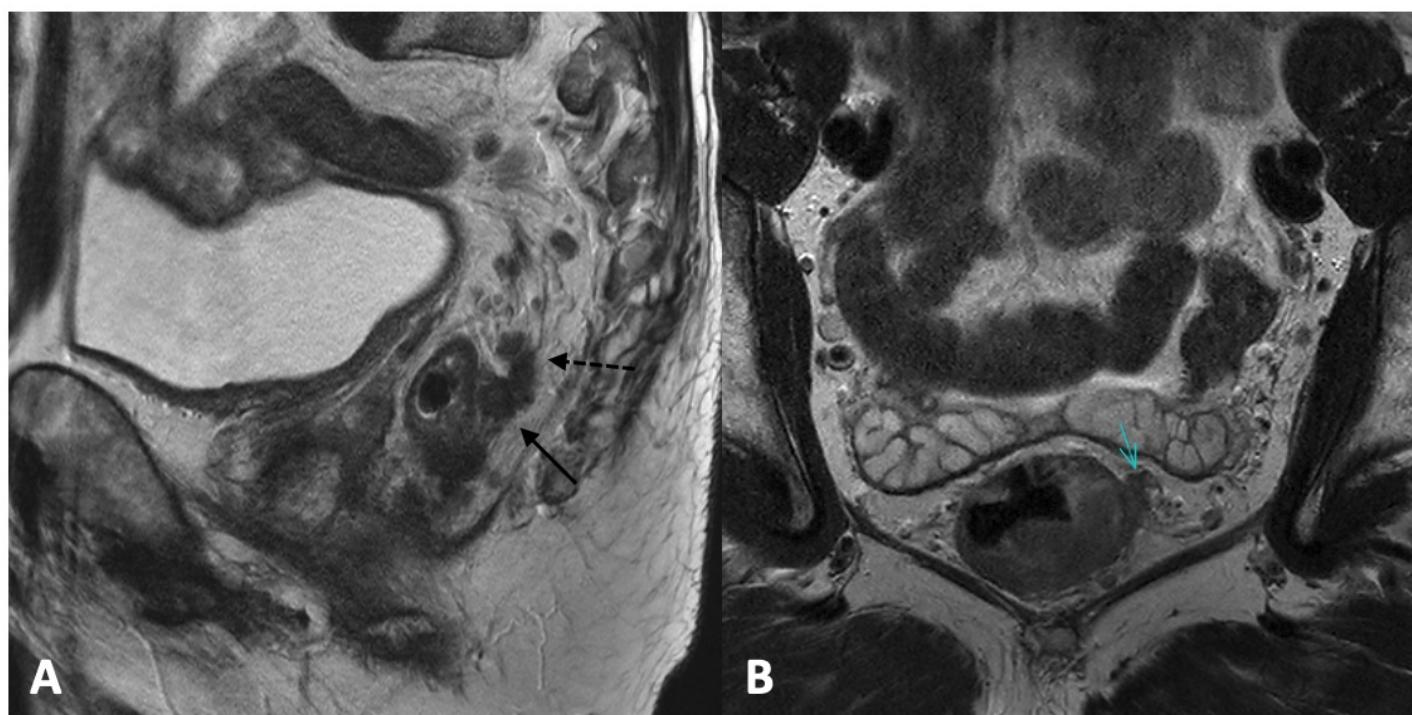
Met betrekking tot het T-stadium is het van belang om op te merken dat bij MRF invasie er sprake is van tenminste een cT3 tumor. Bij een kortste afstand van de tumor van ≤ 1 mm wordt de MRF als betrokken geduid. Bij invasie van de omslagplooï is er sprake van een cT4a tumor. De omslagplooï is tegen de rectosigmoid overgang aan gelegen, aldus moet er zichtbare doorgroei in de omslagplooï zijn om een tumor als cT4a te kunnen classificeren. Een tumor zonder doorgroei ter hoogte van de omslagplooï is geen cT4a tumor.

Bij distale tumoren is sphincter invasie moeilijk te vangen in een cT-stadium. In de ESGAR consensus guideline wordt geadviseerd om ingroei in de interne sphincter als cT3 te classificeren. Er is echter geen bewijs hiervoor. De TNM classificatie specificeert dit ook niet. Om de relatie met de sphincter te beoordelen kan het nuttig zijn om een aanvullende coronale T2-gewogen serie bij te maken exact parallel aan het anale kanaal. Het is met name van belang voor het chirurgische behandelplan om de relatie met de sphincter te beschrijven. Hierbij wordt geadviseerd om de diepte van de invasie te beschrijven (interne sphincter, intersphincterische ruimte en externe sphincter). Ook is het van belang om te beschrijven in welk deel van het anale kanaal er tumoruitbreiding is (proximale, middelste, distale 1/3 deel).

In verband met een kans op overstadiëring bij een T1-T2 rectum carcinoom wordt aangeraden de uitkomsten van de MRI bij verdenking op een vroegcarcinoom (T1-T2) te wegen ten opzichte van de bevindingen bij optische diagnostiek. Zie module 6.1 Lokale excisie vroeg stadium RC.

Extramurale veneuze invasie (EMVI)

EMVI is van belang omdat het een belangrijke voorspeller is van slechtere ziektevrije overleving, met name de kans op afstandsmetastasen is hoger bij patiënten met EMVI (Chen, 2021). EMVI is gedefinieerd als directe tumordoorgroeи (met intermediair signaal) in een nabijgelegen vat, waarbij opvulling van het bloedvat met tumor, al dan niet gepaard met expansie van het vat en/of irregulaire begrenzing van het vat (Koh, 2008). Het is van belang om alleen de aanwezigheid van een bloedvat naast de tumor *niet* als EMVI te stadieren.



Extramurale veneuze invasie (EMVI) in 2 verschillende patienten. In figuur A is er sprake van evidente EMVI waarbij er grillige tumordoorgroeи zichtbaar is vanuit de tumor (pijl) waarbij de relatie met de veneuze structuur goed te zien is (gestippelde pijl). In figuur B een meer subtiel beeld van EMVI met een klein gebied van iso-intens tumorsignaal in een bloedvat naast de tumor (blauwe pijl).

Lymfeklierstatus

Tot op heden is er geen betrouwbare methode om de lymfeklierstatus preoperatief te bepalen. Bij primaire stadierung is de grootte van de klieren op beeldvorming matig voorspellend. Er bestaat geen betrouwbare cut-off diameter voor maligniteit. Wel is bekend dat wanneer een klier een korte as diameter heeft ≥ 9 mm, de kans op tumorinvasie 93% bedraagt (Wang, 2005). Een lymfeklier die op de MRI tussen 2 en 5 mm groot is, is in 50% een kliermetastase. Andere morfologische criteria zoals irregulaire begrenzing, heterogene textuur en ronde vorm van de klier zijn meer voorspellend voor maligniteit, ongeacht de kliergrootte (Kim, 2004).

Het is echter zo dat deze morfologische criteria niet altijd goed te beoordelen zijn op MRI, vooral bij kleinere klieren (≤ 5 mm diameter). De combinatie van grootte en maligne morfologische criteria geeft een hogere voorspellende waarde.

Het onderscheid tussen N1 en N2 is niet accuraat te maken met MRI, gezien de lage accuratesse voor het detecteren van kleine metastatische klieren.

In 2019 hebben Ogura (2019) een grote multicentrische studie gepubliceerd over laterale klieren. In 741 patiënten werden de diameters van laterale klieren gemeten en later gecorreleerd aan uitkomsten op de lange termijn (lokaal recidief kans). Er werd geconcludeerd dat bij klieren primair ≥ 7 mm (korte as) de kans hoog is op lateraal klierrecidief (zeker als de klier niet krimpt tot 4 mm of kleiner na neoadjuvante therapie). Daarom worden klieren met korte-as diameter ≥ 7 mm op primaire MRI nu als maligne beschouwd. Opvallend was verder de bevinding dat met name klieren in de regio van de a. iliaca interna een hogere kans geven op lateraal klierrecidief ten opzichte van klieren in de obturatorloge. In het artikel van [Ogura \(2019\)](#) is een anatomische atlas als supplement toegevoegd waarin de klierregio's op verschillende niveaus worden weergegeven.

Tumordeposities:

Een aparte categorie betreffen de tumordeposities. Het gaat hierbij om tumoreuze nodules (doorgaans met irreguliere begrenzing) waarbij geen sprake lijkt te zijn van een maligne lymfeklier. Tumordeposities liggen vaak in of naast vasculaire structuren, daarom wordt ook wel geponeerd dat het mogelijk een vorm is van EMVI (Lord 2020). Met MRI is het niet mogelijk om de origine van het weefsel vast te stellen en derhalve kan een irreguliere nodus toch een pathologische klier zijn, maar ook een nodus van vasculaire invasie of perineurale invasie zijn. Indien er sterke verdenking bestaat op alleen tumordeposities is er sprake van N1c stadium (dan zijn er geen verdachte klieren). In de overige gevallen wordt geadviseerd om de tumordeposities mee te tellen in het cN-stadium (Lambregts 2022).

Items in een verslag

Bij de beoordeling van het rectumcarcinoom op MRI zijn de volgende items van belang:

- locatie (rectum versus sigmoid op basis van sigmoid take-off);
- locatie in het rectum (bijv. anterieur);
- morfologie (polypoid, (semi)circulair, mucineus (deels of geheel));
- cT stadium (inclusief subclassificatie cT3a, cT3b, cT3c, cT3d, hierbij wordt geadviseerd om eveneens te vermelden waar het punt van diepste invasie zich bevindt) en bij cT4b specificatie in welk orgaan er invasie is;
- sphincter invasie: interne sphincter, intersphincterische ruimte, externe sphincter en welk deel van de anus (proximale, middelste of distale 1/3 deel);
- MRF-invasie: kortste afstand van tumor tot MRF en locatie hiervan (vrij > 1 mm, ≤ 1 mm betrokken);
- peritoneale omslaginvasie (cT4a);
- cN-stadium (incl. apart vermelden of er suspecte laterale klieren zijn);
- extramurale veneuze invasie;
- aanwezigheid van en aantal tumor deposits.

Onderbouwing

Achtergrond

Accurate locoregionale stadiering van het rectumcarcinoom is van belang omdat de stadiering bepaalt wat de beste behandelstrategie is op basis van het risico op lokaal recidief. Dit risico wordt ingeschat op basis van verschillende parameters die worden beoordeeld op de preoperatieve beeldvorming. MRI is de modaliteit van keuze bij primaire stadiëring van rectumcarcinenomen. MRI biedt het voordeel van een groot field of view om alle relevante structuren af te beelden, hoog contrast tussen de weefsels en hoge spatiële resolutie. Van belang is een gestandaardiseerde beoordeling van MRI van het rectumcarcinoom met gestructureerde verslaglegging, hetgeen van belang is voor de kwaliteit van zorg, registratie en wetenschappelijk onderzoek.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de ESGAR consensus guideline (Beets-Tan, 2018) wordt geadviseerd om MRI als standaard modaliteit te gebruiken voor stadiëring, eventueel aangevuld door endo-echografie voor oppervlakkige tumoren om cT1 van cT2 tumoren te onderscheiden. Een MRI protocol dient tenminste te bestaan uit: 2D T2-gewogen series in 3 richtingen (coupedikte ≤ 3 mm) en een diffusie-gewogen serie (met b-waarde $\geq b800$). In de ESGAR guideline is een MRI Proforma gepubliceerd met de items die in een verslag moeten worden gerapporteerd. Criteria voor MRF invasie en N-stadierung zijn ook benoemd in deze guideline.

Een internationale, expert-based Delphi consensus is bereikt over de definitie van het rectum (D'Souza, 2019). Op CT of MRI wordt het rectum gedefinieerd vanaf de anorectale overgang tot aan de sigmoid take-off. Deze kan worden geïdentificeerd op axiale en sagittale opnamen. Axiaal is de ventrale projectie van het sigmoid, daar waar het bovenste mesorectum vasthangt aan het sacrum bij de rectosacrale/prefasciale fascie, de transitie naar het mesocolon. Sagittaal kan deze projectie worden geïdentificeerd als de horizontale knik in het colon (figuur 1).

Figuur 1



Sigmoid take-off. Sagittaal (links) en axiaal (rechts) T2-gewogen beeld. Links is met een zwarte pijl de omslagplooij aangegeven. De sigmoid take-off bevindt zich in sagittale richting waar het sigmoid afbuigt naar horizontaal ten opzichte van het rectum. Dit is aangegeven met de witte stippelijn. Rechts in axiale richting is de sigmoid take-off aangegeven met de witte pijlen, waar het sigmoid naar ventraal afbuigt ten opzichte van het rectum.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

MRI en ERUS gaven in een meta-analyse van Li (2016) gelijke overall gepoolde sensitiviteit en specificiteit. Echter bij het gebruik van hoge resolutie MRI-techniek en 3.0T MRI was er een significant verschil met ERUS (respectievelijk, $p=0.01$ en 0.04) ten voordele van MRI (Li, 2016).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Sensitiviteit en specificiteit, PPV, NPV, accuratesse.

PICO(s)

Voor deelvraag 2, 3, 4, 5, 6 en 8 werd geen PICO opgesteld.

PICO 1: Rol endo-echografie naast MRI

- P:** patiënten met diagnose rectumcarcinoom;
- I:** endo-echografie stadiering rectumcarcinoom;
- C:** MRI voor stadiering rectumcarcinoom;
- R:** pathologie van het resectiepreparaat;
- O:** sensitiviteit en specificiteit, PPV, NPV, accuratesse voor cT-stadiering.

PICO 2: Rol DWI bij MRI

- P:** patiënten met diagnose rectumcarcinoom;
- I:** diffusie-MRI voor stadiering rectumcarcinoom;
- C:** T2-gewogen MRI voor stadiering rectumcarcinoom;
- O:** sensitiviteit en specificiteit, PPV, NPV, accuratesse.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Beets-Tan, R.G.H., Lambregts, D.M.J., Maas, M. et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol. 2018;28:1465–1475. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2>.
- Chen S, Li N, Tang Y, Shi J, Zhao Y, Ma H, et al. The prognostic value of MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) for rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy: a meta-analysis. Eur Radiol. 2021 May 15. doi: 10.1007/s00330-021-07981-z. Epub ahead of print. PMID: 33993333.
- D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d'Hoore A, Tiret E, Xynos E, Beets-Tan RGH, et al. Definition of the Rectum: An International, Expert-based Delphi Consensus. Ann Surg. 2019 Dec;270(6):955-959. doi: 10.1097/SLA.0000000000003251. PMID: 30973385.
- Koh DM, Smith NJ, Swift RI, Brown G. The Relationship Between MR Demonstration of Extramural Venous Invasion and Nodal Disease in Rectal Cancer. Clin Med Oncol. 2008;2:267-73. doi: 10.4137/cmo.s370. Epub 2008 Apr 1. PMID: 21892288; PMCID: PMC3161666.
- Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? Eur J Radiol. 2004 Oct;52(1):78-83. PubMed PMID: 15380850.
- Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary

- expert consensus. Eur Radiol. 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s00330-022-08591-z. Epub ahead of print. PMID: 35254485.
- Li XT, Zhang XY, Sun YS, Tang L, Cao K. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Nov;95(44):e5333. PubMed PMID: 27858916; PubMed Central PMCID: PMC5591164.
- Lord AC, Moran B, Abulafi M, et al. Can extranodal tumour deposits be diagnosed on MRI? Protocol for a multicentre clinical trial (the COMET trial)BMJ Open 2020;10:e033395. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033395
- Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, Pross M, Wierth A, Gastinger I, Lippert H. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. Endoscopy. 2002 May;34(5):385-90. PubMed PMID: 11972270.
- Ogura A, Konishi T, Beets GL, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, et al. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated With Lateral Local Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy. JAMA Surg. 2019 Sep 1;154(9):e192172. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2172. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31268504; PMCID: PMC6613303.
- Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, et al. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. Langenbecks Arch Surg. 2005 Aug;390(4):312-8. Epub 2005 Jun 14. PubMed PMID: 16049726.

Locoregionale stadiëring coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Welke beeldvorming dient gebruikt te worden voor locoregionale stadiëring van het coloncarcinoom?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de accuratesse van preoperatieve beeldvorming voor de differentiatie tussen wel of geen lokaal gevorderd (T3cd-T4) coloncarcinoom en de aanwezigheid van positieve lymfklieren in het algemeen en in het D3 gebied in het bijzonder?
2. Met welke beeldvorming dient de aanwezigheid van positieve lymfklieren in het algemeen en in het D3 gebied in het bijzonder bepaald te worden?
3. Wat dient gerapporteerd te worden in het radiologisch verslag?

Aanbeveling

Gebruik CT voor de locoregionale stadiëring van het coloncarcinoom, maar verricht geen CT scan na lokale excisie van een laag risico T1 carcinoom.

Wees bij sigmoïd carcinomen beducht op overstadiëring van meer centraal gelegen lymfeklieren.

Rapporteer de volgende items in een radiologisch verslag over een colontumor: locatie, lengte, morfologie ((semi)circulair, poliep), cT-stadium, cN-stadium (per regio D1/D2/D3), EMVI, tumor depositie, complicaties van tumor. Formuleer de conclusie volgens TNM.

Overwegingen

De gezamenlijke specificiteit van 70% voor het T3cd-4 stadium bij stadiëring met CT (Nerad, 2016) wil dus zeggen dat de kans op overstadiëring middels CT bij bijna 1/3 van de patiënten optreedt. Dit probleem van vals positieve resultaten wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat minimale pericolische vet stranding door benigne desmoplastische reactie door radiologen wordt geïnterpreteerd als tumor doorgroei. Sommige (kleinere) studies die MRI gebruiken laten wel veelbelovende resultaten zien, al blijft het ook voor MRI uitdagend om desmoplastische reactie te onderscheiden van echte tumor doorgroei.

Pas op bij sigmoïd tumoren om klieren niet te snel als para-aortal af te geven. Klieren bij de origo van de arteria mesenterica inferior zijn nog locoregionaal, en dus geen M1 ziekte (zie Figuur 1) (Storm, 2019).

Wees sowieso ook bij andere colontumoren voorzichtig om pathologische klieren para-aortal te benoemen (dit is dan M1 ziekte met belangrijke klinische implicaties). Aangezien deze para-aortale pathologische klieren erg zeldzaam zijn: bij minder dan 2% van de patiënten komt dit voor (Kim, 2019). Hoewel in Nederland een D3 resectie niet als standaard chirurgische resectie wordt geadviseerd, kunnen duidelijke suspecte D3 lymfklieren een indicatie zijn om alsnog een D3 dissectie te verrichten. Dit wordt dan gedaan met het oog op locoregionale controle en een mogelijke impact op overleving, hoewel hierover door de zeldzaamheid geen goede data ter beschikking zijn.

In de literatuur is veel informatie beschikbaar over cTN status, echter er zijn weinig studies die hebben gekeken naar cT3cd-T4 status. Verder zijn er weinig studies die MRI met CT bij coloncarcinoom hebben vergeleken. De relatief grotere studie van 116 patiënten van Liu uit 2019 die MR met CT heeft vergeleken voor lokale stadiëring van sigmoïd en colon descendens carcinoom heeft gekeken naar cT3-4, EMVI+, N+. Zij laten wel zien dat MRI beter is dan CT om het cT-stadium te bepalen: sensitiviteit van 69,8 % voor MRI (bij 81 van 116 patiënten) versus 56,9 % voor CT. Zij hebben niet gekeken naar cT3cd-T4 status, ook hadden ze geen multi-planar reconstructies voor CT beschikbaar (dit laatste zou de kwaliteit voor CT verbeteren). Mogelijk kan het cT-stadium nauwkeuriger op een CT colonografie worden bepaald door betere distensie van het colon (Nerad, 2016; Horvat, 2019).

CT heeft een lage diagnostische accuratesse voor het bepalen van lymfklier metastasering op basis van diameter (cN+). De sensitiviteit, specificiteit en OR waren respectievelijk 71% (95% CI, 59 tot 81%), 67% (95% CI, 46 tot 83%), en 4,8 (95% CI, 2,5 tot 9,4) (Nerad 2016). Dit laat zien dat de diameter niet een betrouwbare indicator is om pathologische versus niet-pathologische klieren te onderscheiden (Nerad, 2016). Andere parameters kunnen worden meegenomen in de beoordeling (zoals vorm, begrenzing en heterogeniteit), maar zijn evenmin betrouwbaar voor klierdiagnostiek. Om te streven naar meer uniformiteit in de beoordeling van het cN stadium, heeft de werkgroep besloten om toch een afkapwaarde voor de korte as van zichtbare lymfklieren in het mesocolon in te voeren voor cT3-4 tumoren, waarbij suspect gedefinieerd is als $\geq 8\text{mm}$. Wees voorzichtig bij de beoordeling van kliermetastasen bij T2 tumoren. Deze kliermetastasen komen in deze groep veel minder vaak voor. Ook is het belangrijk zich te realiseren dat zelfs bij gevorderde tumoren reactieve klieren van $\geq 8\text{mm}$ zichtbaar kunnen zijn, waarmee er een risico is van overbehandeling indien op basis hiervan bijvoorbeeld een indicatie voor neo-adjuvante chemotherapie zou worden gesteld.

Het is wellicht beter om in de toekomst naast de TNM-stadiering ook naar de extramurale veneuze invasie (EMVI) en tumor deposities te kijken. Dit blijkt onder andere bij een grote studie van 400 patiënten met sigmoïd carcinoom de sterkste prognostische voorspeller voor slechtere ziekte vrije overleving vergeleken met TNM stadium (D'Souza, 2019). Dit wordt ook gezien in een review van MRI bij het rectumcarcinoom (Lord, 2019).

In de literatuur is het nog niet eenduidig wat de beste radiologische criteria zijn om pathologische klieren op te sporen aangezien de meest gebruikte criteria vorm en diameter niet nauwkeurig genoeg zijn. Er zijn veel studies die verschillende criteria uitgeprobeerd hebben (heterogene aankleuring, ADC waarde op MRI, heterogene begrenzing, korte as, lengte as, clusters van klieren, radiomics). Daarbij zijn er ook geen diagnostische studies die gekeken hebben naar exacte locatie van de klieren (D1-D3). In het standaard verslag colon tumor is de definitie van pathologische klieren daarom niet exact bepaald. Opvallend is dat er ook in de literatuur/richtlijnen zeer weinig/geen radiologische gestructureerde standaardverslagen over colon tumoren zijn (Pedersen, 2020). Er zijn vooral gestructureerde verslagen van de MRI bij rectum tumoren gepubliceerd.

Stadiering bij T1 coloncarcinoom

Een CT-abdomen heeft geen meerwaarde bij het inschatten van de mogelijkheid tot een lokale excisie in het colon (Module Lokale excisie vroeg stadium CC). Bij de selectie van colon carcinomen voor een lokale excisie is optische diagnostiek leidend.

Gezien de lage kans op lymfkliermetastasen en synchrone afstands metastasen bij het T1 colon carcinoom zonder histologische risicofactoren (Dang, 2020), wordt geadviseerd alleen een CT-abdomen te verrichten ter stadiering bij een coloncarcinoom met een of meer histologische risicofactoren voor lymfkliermetastasen, of wanneer besloten wordt tot een primaire oncologische segment resectie. Na een lokale excisie is er bovendien kans op vergrote reactieve klieren die foutief voor pathologische klieren kunnen worden aangezien. Daarom wordt geadviseerd om geen CT abdomen te doen na lokale excisie van een laag risico T1 coloncarcinoom.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen relevante populatiestudies gevonden die betrekking hebben op de PICO.

Onderbouwing

Achtergrond

Stadiëring van het coloncarcinoom wordt gedaan middels CT thorax/abdomen. Echter sommige lokaal gevorderde coloncarcinomen komen mede sinds de FOxTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin and Targeted-Receptor pre-Operative Therapy) studie steeds meer in aanmerking voor neoadjuvant chemo(radio)therapie. Met name tumoren die meer dan 5 mm doorgroei door de wand vertonen (T3cd-T4) zouden potentieel voor neoadjuvante therapie in aanmerking kunnen komen. Daarnaast speelt de discussie over uitgebreidheid van de verticale lymfklierdissectie bij het coloncarcinoom. Een complete mesocolische excisie (CME) met centrale vasculaire ligatie (CVL optimale D2 lymfklierdissectie) is de standaard, maar selectieve D3 (=centrale) lymfklierdissectie zou kunnen worden overwogen indien er klinisch verdachte centrale lymfklieren aanwezig zijn op de preoperatieve beeldvorming. Daarom wordt het steeds belangrijker om zo nauwkeurig mogelijk het exacte stadium pre-operatief te bepalen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

SIGN, NICE, en EURECCA geven in het algemeen aan om coloncarcinoom pre-operatief te stadiëren middels CT. Zij maken geen onderscheid tussen lokaal gevorderd T3cd-T4 of niet.

De Japanse Society voor colon- en rectumcarcinoom (JSCCR) richtlijn 2016 raadt aan om de uitgebreidheid van lymfeklier resectie te bepalen op basis van de preoperatieve klinische gegevens, uitgebreidheid van lymfekliermetastase(n) en de tumor doorgroei die intra-operatief wordt bepaald. Als er lymfeklier metastasering op beeldvorming/peroperatief is gezien, dan raden zij aan een D3 dissectie te doen (Watanabe, 2017).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

cT stadium

De meta-analyse over CT van Nerad (2016) toont een sensitiviteit, specificiteit en diagnostische Odds Ratio (OR) voor detectie van tumordoorgroei door de wand van 5 mm of meer (T3cd-T4) van, respectievelijk, 77% (95% CI, 66 tot 85%), 70% (95% CI, 53 tot 83%), en 7.8 (95% CI, 4.2 tot 14.2).

De review van Curvo-Semedo (2019) laat zien dat de rol van MRI bij stadiëring van het coloncarcinoom beperkt is. De diagnostische accuratesse voor identificatie van T3cd-T4 tumoren middels MRI varieert sterk (40 tot 93%: Curvo-Semedo, 2019).

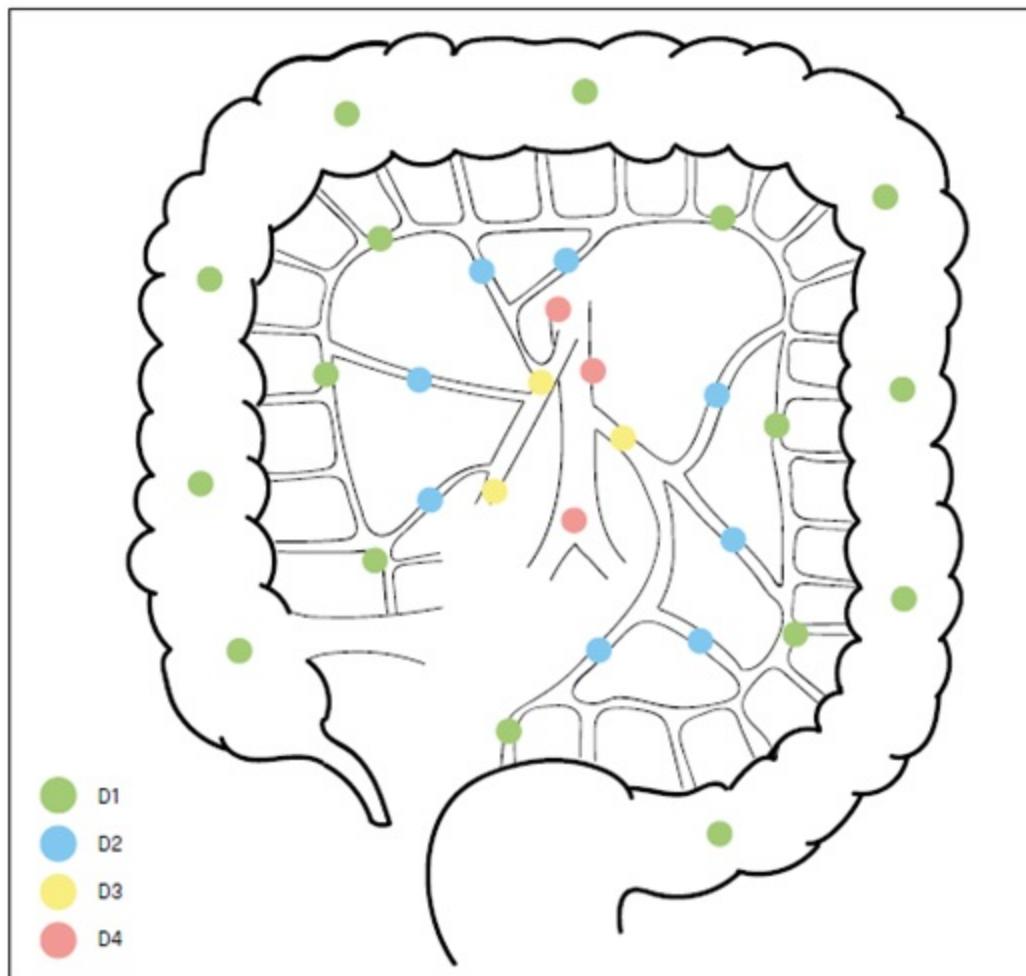
cN stadium

CT heeft een lage diagnostische accuratesse voor het bepalen van lymfklier metastasering op basis van diameter (cN+). De sensitiviteit, specificiteiten OR waren, respectievelijk, 71% (95% CI, 59 tot 81%), 67% (95% CI, 46 tot 83%) en 4.8 (95% CI, 2.5 tot 9.4), (Nerad 2016). Andere parameters kunnen worden meegenomen in de beoordeling (zoals vorm, begrenzing en heterogeniteit), maar zijn evenmin betrouwbaar voor klierdiagnostiek.

De review van Curvo-Semedo (2019) toont dat de diagnostische accuraatheid van MRI voor detectie van pathologische lymfeklieren (cN+) ongeveer 60 tot 82% bedraagt. Een studie van deze review toonde een sensitiviteit en specificiteit van 47 tot 68% en 64 tot 86%. Criteria voor pathologische klieren varieerden tussen deze studies: korte as $\geq 8\text{mm}$, en/of cluster van 3 of meer klieren met diameter van $> 5\text{ mm}$, anderen gebruikten 10 mm of irregulaire begrenzing of heterogeen signaal. Geen enkele van deze studies maakte onderscheid in de locatie van de klieren (D1-D3) (Figuur 1).

In de literatuur zijn er geen systematische review van studies die CT direct met MRI vergelijken.

Figuur 1 Classificatie van lymfeklierstations van het colon (Storm NTVO, 2019)



FIGUUR 1. Classificatie van lymfeklierstations van het colon.

D1 lokaal vlak bij de tumor. D3 klieren liggen centraal langs de oorsprong van de vaatwortels (arteria mesenterica superior en inferior). D2 lymfeklieren liggen mesenteriaal dus tussen D1 en D3 in. D4 zijn para-aortale klieren en deze worden geclasseerd als afstandsmetastasen (M1 ziekte). D3 voor linkszijdige tumoren zijn lymfeklieren centraal langs de origo van de a. mesenterica inferior/of a. colica sinistra. Voor rechtszijdige tumoren zijn dit lymfeklieren langs de a. en v. mesenterica superior. Let op: pathologische klieren van het sigmoïd die bij *de inmonding van de arteria mesenterica inferior* zijn gelegen moeten nog wel locoregionaal worden beschouwd en niet als para-aortale klieren worden benoemd (dus geen M1 ziekte)

Echter de review van Kim (2019) rapporteert dat deze Japanse criteria voor resectie van D1-D3 lymfeklieren nog niet wereldwijd zijn geaccepteerd in de dagelijkse kliniek, gezien wisselende uitkomsten van studies die deze methode al dan niet voor hun beleidsbeslissing hebben gebruikt.

Extramurale vene invasie (EMVI)

In de literatuur is er een trend dat EMVI iets beter op de MRI kan worden beoordeeld dan op CT: de diagnostische accuratesse voor MRI bedraagt 60 tot 77 % versus 54 tot 63 % voor CT. Gezien de relatief lage accuratesse blijft het dus lastig om het verschil te maken tussen daadwerkelijke veneuze invasie en desmoplastische of inflammatoire veranderingen (Curvo-Semedo, 2019). Impact van EMVI op de ziektevrije uitkomst en eventuele verandering in het behandelplan is nog niet bekend.

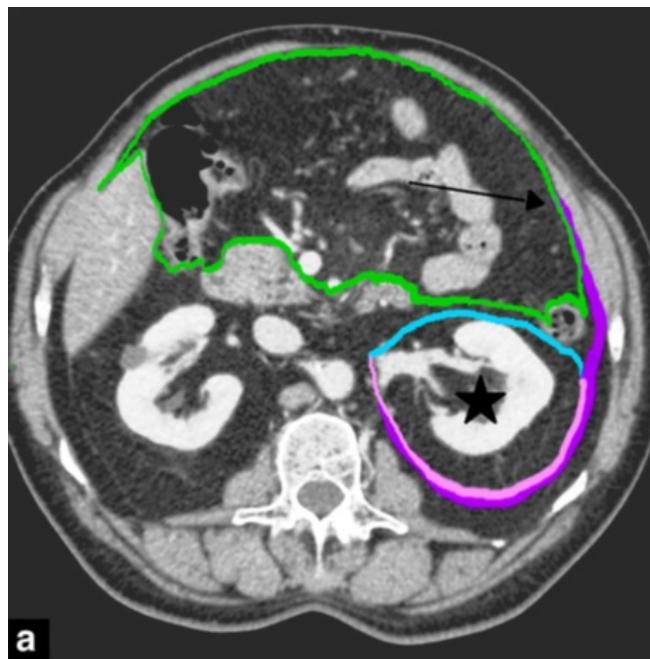
Standaard verslag colon tumor:

Voor het opstellen van het beste behandelplan is het belangrijk om tenminste het volgende in het verslag te zetten. (Dit is gedaan aan de hand van gestructureerde pathologie verslag AJCC Cancer Staging Manual 7th edition, 2016).

Verslag Colontumor:

- Locatie colontumor: (sigmoid, colon descendens, flexura lienalis, colon transversum, flexura hepatica, colon ascendens, caecum).
- Lengte tumor: cm .
- Circulair/ semicirculair/ poliep:
- Tumor doorgroei door de wand:
 - cT1/ T2:
 - c T3a,b: < 5mm.
 - cT3c,d: > 5mm.
 - cT4a: ingroei in peritoneum.
 - cT4b: ingroei in andere structuren/organen.
- Ingroei in peritoneum pariëtale (ventraal gelegen) of posterieur: anterieure renale fascie/ (mesocolische fascie (hierdoor ruimte tussen mesocolische compartiment en peritoneale compartiment) zie figuur 2.
- Pathologische klieren: Peritumoraal: (D1).
- Mesenteriaal: (D2).
- Centraal: (D3).
- Para-aortaal (D4, M-status).
- cN0 = geen pathologische klieren cN=1 tot 3 verdachte klieren en cN2=4 of meer.
- Tumor depositie: ja/nee.
- EMVI (extra murale vene invasie): ja/nee.
- Complicatie: Obstructie dunne of dikke darm/abces/fisteling /perforatie.
- Conclusie: in TNM met toevoeging van extra aanwezige kenmerken.

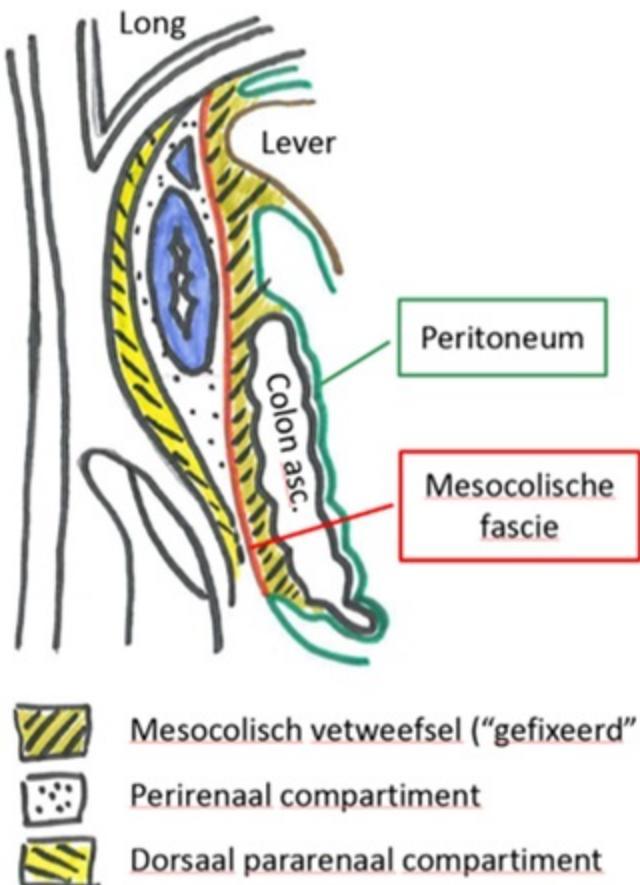
Figuur 2a Anatomie retroperitoneale ruimte (referentie: Coffin, 2015)



Groene lijn = peritoneum parietale

Posteriore peritoneum parietale met de anteriere renale fascie (licht blauw) en lateroconische fascie (paars) loopt door in de posterieve renale fascie (roze)

Figuur 2b Sagitaal anatomie



De anteriere renale fascie wordt ook wel de mesocolische fascie genoemd

Zoeken en selecteren

PICO (accuratesse stadiëring middels beeldvorming)

- P: patiënt met coloncarcinoom;
 I: MRI abdomen;
 C: CT abdomen;
 O: accuratesse cT stadium, accuratesse cN stadium, accuratesse D3 lymfklieren, EMVI, verandering in beleid.

Uitkomstmaten

Accuratesse cT stadium, accuratesse cN stadium, accuratesse D3 lymfklieren, EMVI, verandering in beleid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Coffin A, Boulay-Coletta I, Sebbag-Sfez D, Zins M. Radioanatomy of the retroperitoneal space. *Diagn Interv Imaging.* 2015 Feb;96(2):171-86. doi: 10.1016/j.diii.2014.06.015. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25547251.
- Curvo-Semedo, L. Colon Cancer Staging: When Does High Resolution MRI Have a Role?. *Curr Colorectal Cancer Rep* 15, 170–174 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11888-019-00444-0>.
- Dang H, Dekkers N, le Cessie S, van Hooft JE, van Leerdam ME, Oldenburg PP, et al. Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec 1:S1542-3565(20)31622-0. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.032. Epub ahead of print. PMID: 33271339.
- D'Souza N, Shaw A, Lord A, Balyasnikova S, Abulafi M, Tekkis P, et al. Assessment of a Staging System for Sigmoid Colon Cancer Based on Tumor Deposits and Extramural Venous Invasion on Computed Tomography. *JAMA Netw Open.* 2019 Dec 2;2(12):e1916987. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16987. PMID: 31808924; PMCID: PMC6902773.
- Horvat N, Raj A, Liu S, Matkowskyj KA, Knezevic A, Capanu M, et al. CT Colonography in Preoperative Staging of Colon Cancer: Evaluation of FOxTROT Inclusion Criteria for Neoadjuvant Therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Jan;212(1):94-102. doi: 10.2214/AJR.18.19928. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422707; PMCID: PMC7959265.
- Kim HJ, Choi GS. Clinical Implications of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Ann Coloproctol.* 2019 Jun;35(3):109-117. doi: 10.3393/ac.2019.06.12. Epub 2019 Jun 30. PMID: 31288500; PMCID: PMC6625771.
- Lord, A., D'Souza, N., Shaw, A. et al. The Current Status of Nodal Staging in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 15, 143–148 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11888-019-00441-3>
- Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FC, Beets GL, Beets-Tan RG. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Nov;207(5):984-995. doi: 10.2214/AJR.15.15785. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27490941.
- Pedersen MRV, Dam C, Loft M, Rafaelsen SR. Reporting colon cancer staging using a template. *Eur J Radiol Open.* 2020 Jan 29;7:100213. doi: 10.1016/j.ejro.2020.01.002. PMID: 32021880; PMCID: PMC6994830.
- Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG, Boelens PG, Valentini V, van de Velde CJ, Dieguez A, Brown G. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Apr;40(4):469-75. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.029. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24439446.
- Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018 Feb;23(1):1-34. doi: 10.1007/s10147-017-1101-6. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28349281; PMCID: PMC5809573.
- Storm SL, Boer FC. De waarde van D3 -lymfadenectomie en complete mesocolische excisie bij een colonresectie wegens coloncarcinoom. *NTVO (Nederlands Tijdschrift voor Oncologie).* 2019 Juli; 16(5):176-185.

Detectie synchrone metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van CT-abdomen, CT-thorax, X-thorax, echografie lever, en MRI lever ten tijde van diagnostiek van de primaire tumor om synchrone metastasen te detecteren?

Deelvragen:

1. Welke modaliteit heeft de voorkeur voor detectie van longmetastasen ten tijde van de diagnose van een primair colorectaal carcinoom?
2. Wat te doen bij twijfel over de aard van een leverlaesie op de CT ?

Aanbeveling

Kies voor stadiëring van een gediagnosticeerd primair colorectaal carcinoom een CT-thorax en abdomen met intraveneus contrast.

Beschouw kleine intrapulmonale longnoduli (IPN) vanwege de hoge incidentie als benigne, en boek deze pas uit als longmetastasen bij groei of het ontstaan van nieuwe longlesies. Herhaal CT-thorax na 3 tot 6 maanden. Zorg ervoor dat IPN geen vertraging geven in de work-up.

Maak bij twijfel over de aard van een leverlaesie op CT een target echo of MRI lever.

Overwegingen

Ondanks de hoogste sensitiviteit van MRI voor detectie van levermetastasen wordt dit niet aanbevolen als primair diagnosticum voor stadiëring van een colorectaal carcinoom, omdat bij CT het hele abdomen in kaart wordt gebracht, de sensitiviteit van MRI gevoeliger is voor kwaliteitsverschillen, en de craniale delen van de lever moeilijker met MRI gevisualiseerd kunnen worden.

X-thorax versus CT-thorax bij long metastasen

Ondanks het ontbreken van goede vergelijkende studies is de sensitiviteit voor detectie van longmetastasen van CT-thorax vergeleken een X-thorax vele malen hoger ($> 75\%$ versus 33%) (Kim, 2014). Het probleem is dat de CT-thorax in 4% tot 42% van de patiënten kleine intra pulmonale nodulen (IPN) toont, die verder niet goed te karakteriseren zijn (Parnaby, 2012). De definitie van IPN wisselt in de literatuur, maar meestal wordt een doorsnede van < 1 cm aangehouden. De meeste long noduli op een CT-thorax zullen benigne zijn. Het is daarom belangrijk om kleine IPN op de CT-thorax niet te snel uit te boeken als longmetastasen. In een studie van Kim (2014) werd bij initiële stadiering een CT-thorax verricht bij 319 patiënten met colorectaal carcinoom zonder levermetastasen. Van deze groep hadden 139 (42,6%) patiënten een IPN waarvan uiteindelijk bij 20 (14 % van de 139) patiënten dit een longmetastase bleek te zijn. Dus een IPN mag geen vertraging geven in de work-up (Brent, 2007; Nordholm-Carstensen, 2013).

Samenvattend: Patiënten met levermetastasen, T3 of T4 stadium coloncarcinoom, kliermetastasen, of een rectum carcinoom (Kim, 2014), hebben een verhoogde kans dat gedetecteerde IPN met CT-thorax toch

metastasen zijn. Daarbij zijn meer dan 4 IPN ook meer verdacht (Quyn, 2012). IPN worden meestal pas bij groei of ontstaan van nieuwe longleasies in de literatuur uitgeboekt als zijnde longmetastasen. Verkalkte longnoduli zijn benigne. Een nadeel is dat er soms een lange follow-up nodig is. Een PET-CT heeft gezien hoge fout negatieveën in de literatuur weinig meerwaarde voor differentiatie van deze kleine IPN. Ook biopsie is vanwege kleine afmeting IPN niet wenselijk. Primaire tumor eigenschap zoals ontbreken van het mismatch repair status heeft ook geen relatie met detectie van IPN en longmetastasen (Nordholm-Carstensen, 2016).

Echo of MRI lever als aanvulling op CT-abdomen

Indien target echo van de lever inconclusief is kan een MRI lever met extracellulair gadolinium contrast worden gemaakt. Indien radiologen voorkeur hebben om meteen MRI lever met lever specifieke contrast middelen (Primovist) te maken is dat ook prima. Sommige artikelen waarschuwen dat hemangiomen soms lastiger gekarakteriseerd kunnen worden bij primovist door pseudo washout en minder arteriële aankleuring (Goodwin, 2011 en Thian, 2013). Echter er zijn andere artikelen die zeggen dat je op basis andere MRI kenmerken hier meestal geen last van hebt (Motosugi, 2011 en Zech; 2014). Scan daarom met het contrastmiddel van eigen keuze.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland wordt voor het aantonen of uitsluiten van metastasen op afstand bij de diagnose van een primair colorectaal carcinoom meestal een X-thorax en een spiraal CT van het abdomen gemaakt. Eventueel wordt aanvullend een MRI van de lever of een target echo gemaakt. Per centrum wisselt echter de inzet van een X-thorax of een CT-thorax als eerste onderzoek van keuze.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn beveelt aan om ter stadering van alle patiënten met een colorectaal carcinoom een CT-thorax, abdomen en bekken met contrast te verrichten.

De SIGN richtlijn beveelt ter stadering voor patiënten met een colorectaal carcinoom aan om een CT-thorax/abdomen met contrast te maken. Tenzij toediening van intraveneus jodiumhoudend contrast gecontra-indiceerd is.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

X-thorax versus CT-thorax bij long metastasen

De rol van de CT-thorax blijft in de literatuur omstreden vanwege de lage kans op synchrone longmetastasen bij een colorectaal carcinoom. Over het algemeen hebben patiënten pas longmetastasen nadat ze eerst levermetastasen hebben gekregen. De totale kans op synchrone longmetastasen varieert in de literatuur van 1 tot 6 %. Echter, de kans op longmetastasen is 10 tot 16% bij patiënten met een rectumcarcinoom (zelfs bij afwezigheid van levermetastasen) (Nordholm-Carstensen, 2013; Parnaby, 2012).

Aanvullende beeldvorming bij twijfel aard lever leasie op de CT?

Een MRI lever toont bij meta-analyses en reviews de hoogste sensitiviteit voor de diagnose van levermetastasen vergeleken PET,CT en echo (Floriani, 2010; Choi 2018).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Percentage longmetastasen, percentage fout positieve bevindingen.

PICO 1

P: patiënten met een primaire diagnose van colorectaal carcinoom;
 I: CT-thorax;
 C: X-Thorax;
 O: Percentage longmetastasen, percentage fout positieve bevindingen.

PICO 2

P: patiënten met primaire diagnose CRC en op CT een onduidelijke afwijking in de lever;
 I: MRI lever;
 C: target echo lever;
 O: percentage levermetastasen, percentage fout positieve bevindingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Brent A, Talbot R, Coyne J, Nash G. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis.* 2007 Nov;9(9):816-8. PubMed PMID: 17931171.
- Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, Lee MG. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reason Imaging.* 2018 May;47(5):1237-1250. doi: 10.1002/jmri.25852. Epub 2017 Sep 13. PubMed PMID: 28901685.
- Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reason Imaging.* 2010 Jan;31(1):19-31. doi: 10.1002/jmri.22010. Review. PubMed PMID: 20027569.
- Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics.* 2011 Oct;31(6):1547-68. doi: 10.1148/rg.316115528. Review. PubMed PMID: 21997981.
- Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, Graeter T. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY).* 2016 Jan;41(1):25-32. doi: 10.1007/s00261-015-0605-7. PubMed PMID: 26830608; PubMed Central PMCID: PMC4735268.
- Kim HY, Lee SJ, Lee G, Song L, Kim SA, Kim JY, Chang DK, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Chun HK, Kim YH. Should preoperative chest CT be recommended to all colon cancer patients? *Ann Surg.* 2014 Feb;259(2):323-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182865080. PubMed PMID: 23426347.
- Motosugi U, Ichikawa T, Onohara K, Sou H, Sano K, Muhi A, Araki T. Distinguishing hepatic metastasis from hemangioma

using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011 Jun;46(6):359-65. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182104b77. PubMed PMID: 21427594.

Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jorgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov;20(12):4022-30. doi: 10.1245/s10434-013-3062-y. Epub 2013 Jun 28. Review. PubMed PMID: 23812771.

Nordholm-Carstensen A. Pulmonary nodules and metastases in colorectal cancer. *Dan Med J.* 2016 Jan;63(1):B5190. PubMed PMID: 26726908.

Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, Frizelle FA, Jeffery M, Watson AJ. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis.* 2012 Jun;14(6):660-70. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02601.x. Review. PubMed PMID: 21689294.

Quyn AJ, Matthews A, Daniel T, Amin AI, Yalamarthi S. The clinical significance of radiologically detected indeterminate pulmonary nodules in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2012 Jul;14(7):828-31. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02722.x. PubMed PMID: 21762353.

Thian YL, Riddell AM, Koh DM. Liver-specific agents for contrast-enhanced MRI: role in oncological imaging. *Cancer Imaging.* 2013 Dec 30;13(4):567-79. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0050. Review. PubMed PMID: 24434892; PubMed Central PMCID: PMC3893895.

Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, Jonas E, Ba-Ssalamah A; VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2014 May;101(6):613-21. doi: 10.1002/bjs.9465. Epub 2014 Mar 20. PubMed PMID: 24652690; PubMed Central PMCID: PMC4312911.

Aanvullende beeldvorming bij aangetoonde metastasen op afstand bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van CT thorax, MRI lever en FDG PET-CT bij bepaling van lokale behandelbaarheid van lever-, long-, of peritoneale metastasen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke beeldvorming dient verricht te worden bij aangetoonde levermetastasen ter bepaling van resectabiliteit of indicatiestelling van andere lokale behandelingen?
2. Welke beeldvorming dient verricht te worden bij aangetoonde longmetastasen ter bepaling van resectabiliteit of indicatiestelling van andere lokale behandelingen?
3. Welke beeldvorming dient verricht te worden bij aangetoonde peritoneaal metastasen ter bepaling van resectabiliteit of indicatiestelling van andere lokale behandelingen?

Aanbeveling

Overweeg een MRI lever bij alle patiënten met levermetastasen die in aanmerking komen voor lokale behandeling van de lever.

Maak een MRI lever met DWI opnames, en gebruik standaard contrastmiddel of leverspecifiek contrastmiddel.

Maak niet routinematig FDG PET-CT als aanvulling op CT-thorax abdomen ter detectie van eventuele occulte metastasen bij patiënten die in aanmerking komen voor lokale behandeling van lever, long, of peritoneale metastasen.

Overwegingen

MRI lever als aanvulling op CT

Door de MRI lever worden extra levermetastasen gevonden wat mogelijk leidt tot betere selectie van patiënten die baat hebben bij lokale behandeling, of wat vermindering kan geven van re-resecties. Met name na inductie chemotherapie lijkt dit relevant, omdat de sensitiviteit en specificiteit voor detectie van levermetastasen van de CT daalt na chemotherapie (Choi, 2018). Alhoewel de meeste studies zijn gedaan naar diagnostische accuratesse, zijn er maar enkele (vaak kleinere) studies die ook hebben gekeken naar verandering in chirurgisch beleid. Daarbij is de vraag wat de meerwaarde van MRI nog is als er ook peroperatieve echografie wordt gedaan.

Een sub-analyse uit de meta-analyse van Vreugdenburg uit 2016 toont dat MRI primovist enige verandering geeft op het maken van een behandelplan vergeleken met de CT. Deze meta-analyse heeft maar 4 studies gevonden met totaal 155 patiënten die ook naar de verandering in chirurgisch behandelplan hebben gekeken. Deze studies laten zien dat bij 16,8% (26/155) het chirurgisch behandelplan veranderde door MRI primovist.

Een prospectieve studie van Kim (2014) vindt na toevoeging van MRI lever met primovist na de CT bij patiënten met colorectale levermetastasen een verandering in chirurgisch behandelplan van 8,5% (4/47). Een vergelijkende studie met CT en met MRI primovist bij patiënten die chemotherapie hadden gekregen vanwege colorectale levermetastasen suggereert dat mogelijk de helft van de patiënten een ander behandelplan zou kunnen krijgen door detectie van additionele leverlaesies na MRI (Jahveri, 2017). Echter er lijkt geen winst in algehele overleving (Knowles, 2012).

MRI lever met primovist of met standaard contrastmiddelen?

MRI primovist heeft de hoogste sensitiviteit voor de detectie van levermetastasen en met name voor kleine levermetastasen (< 1 cm) (Floriani, 2016; Jhaveri, 2017; Ko, 2017; Choi 2018). Er zijn echter weinig tot geen studies die MRI primovist en een MRI met standaard contrastmiddelen hebben vergeleken. Dus hier kan geen zekere uitspraak over worden gedaan. De gerandomiseerde studie van Zech (2014) toont wel voordeel van MRI primovist vergeleken met gewone CT lever (Zech ,2014). Ook de retrospectieve studie van Seo (2017) ziet minder snel recidief levermetastasen in de groep van CT+MRI primovist vergeleken met CT+MR gemaakt met standaard contrastmiddelen. Alleen deze laatste studie heeft geen diffusie gewogen opnames (DWI) gebruikt. DWI is heel gevoelig voor detectie van het aantal metastasen. Een andere studie (N=101) laat zien dat intra-operatieve echo met contrast echo in 11 tot 14% van de patiënten het chirurgisch beleid verandert door detectie van extra levermetastasen die niet waren gezien met MRI met primovist/CT (Arita, 2015).

Een valkuil van MRI met primovist is dat de detectie van levermetastasen daalt bij patiënten die een obstructieve sinusoidale obstructie syndroom door chemotherapie ontwikkeld hebben. Hierdoor wordt de opname van primovist en aankleuring van de lever erg heterogeen en zijn levermetastasen moeilijker zichtbaar.

De huidige MRI lever (al dan niet met primovist) heeft veel dunnere coupes en betere diffusie gewogen opnames (DWI) met hogere B-waarden, waardoor de externe validiteit van wat oudere studies beperkt is. Daarom wordt aanbevolen om een MRI lever met i.v. contrast en DWI (met hoge B-waarden tenminste tot B800) te maken.

FDG PET-CT als aanvulling op CT bij levermetastasen

Een recente gerandomiseerde studie liet zien dat er slechts een beperkte waarde is van FDG PET-CT op het chirurgisch beleid bij patiënten met colorectale levermetastasen, waarbij de auteurs concluderen dat er geen meerwaarde is van FDG PET-CT in de preoperatieve work-up (Moulton, 2014).

In de gerandomiseerde studie van Serrano (2016) werd gekeken naar verandering in beleid en kosten bij de diagnostische work-up met en zonder FDG PET-CT. In de FDG PET-CT groep was er in 8% van de gevallen een verandering in chirurgisch beleid en bij 2,7% werd een laparotomie voorkomen. Er werd geen kostenbesparing gevonden door het gebruik van FDG PET-CT.

Aanvullende beeldvorming bij longmetastasen op CT

De meeste patiënten met longmetastasen hebben ook levermetastasen. De minderheid van de patiënten (2 tot 7% coloncarcinoom en rond 14% bij rectumcarcinoom) hebben alleen longmetastasen (Tan, 2009). Het is vooral prognostisch van belang hoeveel longmetastasen, lymfekliermetastasen en metastasen elders er zijn.

Wegens het ontbreken van goede literatuur moet het MDO beslissen of er aanvullende diagnostiek nodig is bij patiënten met colorectaal carcinoom en aangetoonde longmetastasen die in aanmerking komen voor lokale therapie.

Aanvullende beeldvorming bij peritoneale metastasen

CT kan de exacte uitgebreidheid onderschatten volgens de peritonitis carcinomatosa index (PCI), met name bij leasies < 1cm en bij mesenteriale leasies (Dresen, 2019). Als met beeldvorming betrouwbaar een hoge PCI index (in de literatuur wisselt dit tussen > 16 of > 21) kan worden vastgesteld, kan dit een onnodig diagnostische laparoscopie of exploratieve laparotomie voorkomen. Enkele studies laten zien dat MRI van de hele buik met goede DWI (DW-MRI) opnames en contrast beter de uitgebreidheid kan bepalen dan CT. Een studie van Dresen (2019) (N=60 patiënten) toont een hogere sensitiviteit en specificiteit van DW-MRI (97,8% en 93,2%) vergeleken met CT (43,2% en 95,6%). De DWI-MRI detecteerde correct bij 16/17 patiënten een te hoge PCI index, en dit was maar 2/17 bij CT. Ook in de studie van 't Sant (2018) (N=56 patiënten) lijkt MRI beter te zijn dan CT om de PCI te bepalen.

Er ontbreken goede studies die de waarde van FDG PET-CT voor het bepalen van de PCI hebben onderzocht en beschikbare PET-studies hebben vaak op patiënt niveau in plaats van per anatomische regio gekeken (Low, 2019; Dresen, 2018). Vooral mucineuze metastasen en leasies op de darmen zijn lastiger te detecteren met FDG PET-CT. Bij het ontbreken van bewijs is de werkgroep van mening dat FDG PET-CT niet als routine geïndiceerd is in de work-up voor CRS-HIPEC, conform de huidige praktijkvoering in Nederland.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen Nederlandse populatie data die op dit gebied van belang zijn voor de onderbouwing van de aanbeveling.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij de primaire diagnose of tijdens de follow-up van een colorectaal carcinoom kunnen op een CT thorax en/of abdomen long, lever, peritoneal of andere metastasen worden gevonden. Om de behandelingsmogelijkheden en de intentie van behandeling vast te stellen kan er een indicatie zijn voor aanvullende beeldvorming zoals een MRI van de lever of een FDG PET-CT. De rol van specifieke aanvullende beeldvorming voor het identificeren van de juiste patiënten voor de juiste behandeling is een actueel onderwerp gezien de toenemende indicaties voor lokale behandeling van colorectale metastasen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn (uit 2011): indien de CT levermetastasen toont moet het multidisciplinaire overleg (MDO) beslissen of extra beeldvorming nodig is. Als de CT mogelijk extra-hepatische metastasen toont dan moet het MDO beslissen of een FDG PET-CT nodig is.

SIGN-richtlijn: Echo en MRI lever zijn van waarde voor karakteriseren van twijfelachtige laesies gevonden op de CT. Daarbij kan een MRI lever accuraat levermetastasen identificeren en is van toegevoegde waarde als een resectie of RFA wordt overwogen.

Een FDG PET-CT kan worden overwogen voor de start van chemotherapie bij patiënten met lever- of longmetastasen (primair of bij follow up) die in aanmerking komen voor resectie. De identificatie van occulte metastasen kan namelijk het beleid van de patiënt veranderen.

Expert consensus voor de multidisciplinaire behandeling van long metastasen (Li, 2019):

Voor de diagnose van longmetastasen is het aanbevolen om een hoge resolutie CT thorax of een CT thorax met contrast te maken (deze laatste voor detectie van mediastinale /hilaire kliermetastasen). Bij patiënten die alleen levermetastasen als extrapulmonaire metastasen hebben zou een CT van het hele abdomen en een MRI lever moeten worden gemaakt voor de beoordeling van resectabiliteit van de levermetastasen.

FDG PET-CT moet alleen worden verricht indien het onduidelijk is wat de origine van de long en extrapulmonaire afwijkingen zijn. FDG PET-CT is vooral van waarde bij longlaesies > 1cm.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

De systematische review van Choi (2018) toont dat de MRI lever met primovist de hoogste sensitiviteit voor de diagnose van levermetastasen heeft vergeleken met FDG PET-CT en CT. Deze meta-analyse toont een sensitiviteit voor CT, MRI en FDG PET/CT van respectievelijk 82,1%, 93,1% en 74,1%. MRI en FDG PET-CT hadden een gelijkwaardige specificiteit namelijk 87,3% voor de MRI en 93,9% voor de FDG PET-CT versus 73,5% voor de gewone CT.

Het review artikel van Daza (2019) onderzocht de impact van FDG PET(-CT) in vergelijking met conventioneel onderzoek op disease free survival (DFS), OS, veranderingen in chirurgisch beleid en het aantal futiele resecties in deze patiëntengroep. Er was geen meerwaarde voor de genoemde uitkomstwaarden gevonden wanneer een FDG PET(-CT) werd verricht.

Er zijn geen recente systematische reviews of meta-analyses beschikbaar over de waarde van aanvullende beeldvorming bij aangetoonde longmetastasen die op basis van CT in aanmerking komen voor lokale behandeling.

Er zijn geen meta-analyses over de waarde van aanvullende beeldvorming bij peritoneale metastasen van een colorectaal carcinoom op CT abdomen die in aanmerking komen voor chirurgische behandeling (CRS/HIPEC). De meta-analyses die er zijn gaan over peritoneal metastasen in het algemeen, met heterogene inclusie van verschillende primaire tumoren (ovarium, appendix, et cetera.)

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Veranderingen in beleid, progressie vrije overleving, totale overleving, kosten.

PICO(s)

PICO 1a

P: patiënten met een colorectaal carcinoom en aangetoonde levermetastasen op CT abdomen die kandidaat zijn voor lokale behandeling;

I: MRI lever met DWI en primovist of standaard contrastmiddel;

C: alleen aanvullende CT thorax (indien nog niet verricht);

O: percentage veranderingen in beleid (preoperatief afzien van resectie, aanvullende peroperatieve behandeling, peroperatief afzien van resectie), progressie vrije overleving, totale overleving, kosten.

PICO 1b

P: patiënten met een colorectaal carcinoom en aangetoonde levermetastasen op CT abdomen die kandidaat zijn voor lokale behandeling;

I: FDG PET-CT;

C: alleen aanvullende CT thorax (indien nog niet verricht);

O: percentage veranderingen in beleid (preoperatief afzien van resectie, aanvullende peroperatieve behandeling, peroperatief afzien van resectie), progressie vrije overleving, totale overleving, kosten.

PICO 2

P: patiënten met een colorectaal carcinoom en aangetoonde longmetastasen op CT thorax die kandidaat zijn voor lokale behandeling;

I: FDG PET-CT;

C: alleen aanvullende CT abdomen (indien nog niet verricht);

O: percentage veranderingen in beleid, progressie vrije overleving, totale overleving, kosten.

PICO 3a

P: patiënten met een colorectaal carcinoom met aangetoonde peritoneaal metastasen op CT abdomen die kandidaat zijn voor lokale behandeling;

I: MRI abdomen met DWI;

C: alleen aanvullende CT Thorax (indien nog niet verricht);

O: percentage veranderingen in beleid (achterwege laten laparoscopie ter bepaling PCI, afzien van CRS/HIPEC op basis van peroperatief te hoge PCI), progressie vrije overleving, totale overleving, kosten.

PICO 3b

P: patiënten met een colorectaal carcinoom met aangetoonde peritoneaal metastasen op CT abdomen die kandidaat zijn voor lokale behandeling;

I: FDG PET-CT;

C: alleen aanvullende CT Thorax (indien nog niet verricht);

O: percentage veranderingen in beleid, progressie vrije overleving, totale overleving, kosten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Matsueda K, Saiura A. Routine Preoperative Liver-specific Magnetic Resonance Imaging Does Not Exclude the Necessity of Contrast-enhanced Intraoperative Ultrasound in Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. Ann Surg. 2015 Dec;262(6):1086-91. doi: 10.1097/SLA.0000000000001085. PubMed PMID: 26010441.
- Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, Lee MG. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2018 May;47(5):1237-1250. doi: 10.1002/jmri.25852. Epub 2017 Sep 13. PubMed PMID: 28901685.
- Daza JF, Solis NM, Parpia S, Gallinger S, Moulton CA, Belley-Cote EP, Levine MN, Serrano PE. A meta-analysis exploring the role of PET and PET-CT in the management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2019 Aug;45(8):1341-1348. doi: 10.1016/j.ejso.2019.03.025. Epub 2019 Mar 21. Review. PubMed PMID: 30928334.
- Dresen RC, De Vuysere S, De Keyzer F, Van Cutsem E, Prenen H, Vanslembrouck R, De Hertogh G, Wolthuis A, D'Hoore A, Vandecaveye V. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. Cancer Imaging. 2019 Jan 7;19(1):1. doi: 10.1186/s40644-018-0187-z. PubMed PMID: 30616608; PubMed Central PMCID: PMC6322317.
- Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2010 Jan;31(1):19-31. doi: 10.1002/jmri.22010. Review. PubMed PMID: 20027569.
- Jhaveri KS, Fischer SE, Hosseini-Nik H, Sreeharsha B, Menezes RJ, Gallinger S, Moulton CE. Prospective comparison of gadoxetic acid-enhanced liver MRI and contrast-enhanced CT with histopathological correlation for preoperative detection of colorectal liver metastases following chemotherapy and potential impact on surgical plan. HPB (Oxford). 2017 Nov;19(11):992-1000. doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.014. Epub 2017 Jul 29. PubMed PMID: 28760631.
- Kim HJ, Lee SS, Byun JH, Kim JC, Yu CS, Park SH, Kim AY, Ha HK. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. Radiology. 2015 Mar;274(3):712-22. doi: 10.1148/radiol.14140390. Epub 2014 Oct 3. PubMed PMID: 25286324.
- Knowles B, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Detailed liver-specific imaging prior to pre-operative chemotherapy for colorectal liver metastases reduces intra-hepatic recurrence and the need for a repeat hepatectomy. HPB (Oxford). 2012 May;14(5):298-309. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00447.x. Epub 2012 Feb 28. PubMed PMID: 22487067; PubMed Central PMCID: PMC3384849.
- Ko Y, Kim J, Park JK, Kim H, Cho JY, Kang SB, Ahn S, Lee KJ, Lee KH. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. PLoS One. 2017 Dec 15;12(12):e0189797. doi: 10.1371/journal.pone.0189797. eCollection 2017. PubMed PMID: 29244853; PubMed Central PMCID: PMC5731738.
- Li J, Yuan Y, Yang F, Wang Y, Zhu X, Wang Z, Zheng S, Wan D, He J, Wang J, Ba Y, Bai C, Bai L, Bai W, Bi F, Cai K, Cai M, Cai S, Chen G, Chen K, Chen L, Chen P, Chi P, Dai G, Deng Y, Ding K, Fan Q, Fang W, Fang X, Feng F, Fu C, Fu Q, Gu Y, He Y, Jia B, Jiang K, Lai M, Lan P, Li E, Li D, Li J, Li L, Li M, Li S, Li Y, Li Y, Li Z, Liang X, Liang Z, Lin F, Lin G, Liu H, Liu J, Liu T, Liu Y, Pan H, Pan Z, Pei H, Qiu M, Qu X, Ren L, Shen Z, Sheng W, Song C, Song L, Sun J, Sun L, Sun Y, Tang Y, Tao M, Wang C, Wang H, Wang J, Wang S, Wang X, Wang X, Wang Z, Wu A, Wu N, Xia L, Xiao Y, Xing B, Xiong B, Xu J, Xu J, Xu N, Xu R, Xu Z, Yang Y, Yao H, Ye Y, Yu Y, Yu Y, Yue J, Zhang J, Zhang J, Zhang S, Zhang W, Zhang Y, Zhang Z, Zhang Z, Zhao L, Zhao R, Zhou F, Zhou J, Jin J, Gu J, Shen L. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). J Hematol Oncol. 2019 Feb 14;12(1):16. doi: 10.1186/s13045-019-0702-0. Review. PubMed PMID: 30764882; PubMed Central PMCID: PMC637665.

- Low RN, Barone RM, Rousset P. Peritoneal MRI in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: History, clinical applications, and implementation. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Feb 28. pii: S0748-7983(19)30303-8. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.030. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 30852063.
- Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1863-9. doi: 10.1001/jama.2014.3740. PubMed PMID: 24825641.
- Seo N, Park MS, Han K, Lee KH, Park SH, Choi GH, Choi JY, Chung YE, Kim MJ. Magnetic Resonance Imaging for Colorectal Cancer Metastasis to the Liver: Comparative Effectiveness Research for the Choice of Contrast Agents. *Cancer Res Treat.* 2018 Jan;50(1):60-70. doi: 10.4143/crt.2016.533. Epub 2017 Mar 14. PubMed PMID: 28292007; PubMed Central PMCID: PMC5784623.
- Serrano PE, Gafni A, Gu CS, Gulenchyn KY, Julian JA, Law C, Hendler AL, Moulton CA, Gallinger S, Levine MN. Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) Versus No PET-CT in the Management of Potentially Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases: Cost Implications of a Randomized Controlled Trial. *J Oncol Pract.* 2016 Jul;12(7):e765-74. doi: 10.1200/JOP.2016.011676. Epub 2016 Jun 21. PubMed PMID: 27328792.
- Tan KK, Lopes Gde L Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg.* 2009 Apr;13(4):642-8. doi: 10.1007/s11605-008-0757-7. Epub 2008 Dec 11. PubMed PMID: 19082673.
- Thian YL, Riddell AM, Koh DM. Liver-specific agents for contrast-enhanced MRI: role in oncological imaging. *Cancer Imaging.* 2013 Dec 30;13(4):567-79. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0050. Review. PubMed PMID: 24434892; PubMed Central PMCID: PMC3893895.
- van 't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, Kok NFM, Woensdregt K, Lambregts DMJ, Shanmuganathan S, Beets-Tan RGH, Aalbers AGJ, Lahaye MJ. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Surg.* 2019 Mar;106(4):491-498. doi: 10.1002/bjs.10989. Epub 2018 Oct 24. PubMed PMID: 30353920.
- Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016 Nov;31(11):1739-1749. Epub 2016 Sep 29. Review. PubMed PMID: 27682648.
- Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiet W, Jonas E, Ba-Ssalamah A; VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2014 May;101(6):613-21. doi: 10.1002/bjs.9465. Epub 2014 Mar 20. PubMed PMID: 24652690; PubMed Central PMCID: PMC4312911.

Communicatie en besluitvorming bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Informatieverstrekking en besluitvorming
- Besluitvorming in oudere en kwetsbare groepen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Informatieverstrekking en besluitvorming bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Waaruit dient de informatievoorziening en communicatie bij patiënten met een colorectaal carcinoom te bestaan om te komen tot gedeelde besluitvorming?

Deelvragen:

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking):

Welke informatie dient minimaal verstrekt te worden aan de patiënt in het besluitvormingsproces rond de behandeling van een colorectaal carcinoom?

- Voor deze deelvraag heeft er geen systematische literatuur zoekactie en literatuur selectiefase plaats gevonden. De deelvraag leent zich in mindere mate om beantwoord te worden op basis van internationale wetenschappelijke literatuur. De werkgroep beantwoordt deze vraag op basis van andere bronnen.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming):

Wat zijn de voorwaarden om te komen tot gedeelde besluitvorming?

- Voor deze deelvraag heeft er geen systematische literatuur zoekactie en literatuur selectiefase plaats gevonden. De deelvraag leent zich in mindere mate om beantwoord te worden op basis van internationale wetenschappelijke literatuur. De werkgroep beantwoordt deze vraag op basis van andere bronnen.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen):

Is er meerwaarde van het gebruik van keuzehulpmiddelen in de gedeelde besluitvorming (bij patiënten met een colorectaalcarcinoom)?

Aanbeveling

Informeer elke patiënt met een colorectaal carcinoom gedurende het hele zorgtraject eerlijk, volledig en op een voor de patiënt begrijpelijke wijze over zijn/haar ziekte en over:

- de aard en het doel van het diagnostische onderzoek of de behandeling;
- alternatieve methoden van onderzoek of behandeling die in aanmerking komen, inclusief klinische trials en uitsluitend best supportive care;
- de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelingsmogelijkheden op korte en langere termijn.

Verduidelijk aan de patiënt gedurende het hele zorgtraject wie op welk moment de hoofdbehandelaar is; bij voorkeur wordt de patiënt hierover zowel mondeling als schriftelijk geïnformeerd. Maak daarnaast voor de patiënt duidelijk wie de casemanager is.

Geef de patiënt de tijd om over de behandelbeslissing na te denken.

Draag zorg voor uniformiteit in de patiënteninformatie en -voorlichting. Zorg ervoor dat informatie van verschillende zorgverleners op elkaar afgestemd is, bij voorkeur gedoseerd wordt aangereikt, en geen tegenstrijdigheden bevat.

Verwijs patiënten die behoefte hebben aan aanvullende informatie en ondersteuning in hun besluitvorming naar erkende websites zoals thuisarts.nl of naar een patiëntenvereniging. Eventueel kan ook gebruik worden gemaakt van een keuzehulpmiddel.

Streef naar gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt en diens behandelend specialist. Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces;
- zowel patiënt als arts wisselen informatie uit;
- zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen;
- er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen.

Overwegingen

Informatieverstrekking

Voor het verkrijgen van 'informed consent' moet in de eerste plaats de arts de patiënt op een begrijpelijke en zo volledig mogelijke wijze informeren over de voorgestelde behandeling. Onder behandeling worden alle medische verrichtingen verstaan die de arts uitvoert, inclusief onderzoek en nazorg. Duidelijk moet zijn wat de aard en het doel zijn van de behandeling, wat de diagnose en prognose zijn voor de patiënt, welke risico's aan de behandeling verbonden zijn en welke alternatieven mogelijk zijn.

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de behoeften en problemen van patiënten, waarbij ook de verwerkingsstrategieën dienen te worden betrokken. De behoeft aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen soms onderschat (Jenkins, 2001). De arts wordt door patiënten gezien als de meest belangrijke informatiebron.

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben varieert en wordt onder andere beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de ziekte (Kane, 2014). Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen (Gilligan, 2017). Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief bij het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie (Austin, 2015). Als positief neveneffect blijkt het gebruik van audiovisuele middelen de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Het heeft de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt welke zorgverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt en dat voor de patiënt steeds duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is en (indien betrokken) wie de casemanager.

Besluitvorming

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'gezamenlijke besluitvorming' ('samen beslissen', of 'shared decision making', 'SDM'). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals kanker, in situaties waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijk ongewenste effecten bestaan of waarbij de wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarderen sterk kan variëren (Müller-Engelman, 2011). Het is belangrijk dat de patiënt voldoende tijd en ruimte ervaart om tot een behandelbesluit te komen.

Bij elke significante verandering in het ziekteproces dienen de prioriteiten en voorkeuren van patiënt opnieuw geëvalueerd te worden en meegewogen worden in het behandelplan. De proportionaliteit van de behandeling is hierbij een belangrijke afweging. Keuzehulpmiddelen kunnen arts en patiënt hierbij ondersteunen. Er is echter nog onvoldoende evidence om een specifiek keuzehulpmiddel te adviseren of ontraden in de gedeelde besluitvorming bij colorectaalcarcinoom. Bovendien zijn niet alle in wetenschappelijke literatuur beschreven keuzehulpmiddelen online beschikbaar. Voor besluitvorming over chemotherapie bij gemitastaseerd coloncarcinoom heeft de Maag Lever Darm Stichting een online keuzehulpmiddel ontwikkeld (<https://mlds.keuzehulp.nl/>). Eventueel kan een patiënt ook via de patiëntenverenigingen meer informatie krijgen.

Een ander aspect dat van belang is bij het proces van besluitvorming, is het anticiperend handelen en informeren. Op basis van de diagnose, ziektebeloop, comorbiditeit en prognose dient de arts een inschatting te maken van de te verwachten symptomatologie. Door hierop te anticiperen, wordt het vertrouwen in de behandeling vergroot en wordt de kwaliteit van leven verbeterd.

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten uit sommige, vooral niet-westerse, culturen. De waarden en normen van deze groep over de autonomie van de patiënt en het recht op volledige informatie verschillen van dat wat in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de besluitvorming. In sommige, vooral niet-westerse, culturen kan het vertellen van de waarheid als bedreigend en onverantwoord worden ervaren, in plaats van als eerlijk en principieel. Voor meer informatie wordt verwezen naar de Handreiking Palliatieve zorg aan mensen met een niet westerse achtergrond en de website van Pharos.

Onderbouwing

Achtergrond

De communicatie tussen arts en patiënt is een integraal onderdeel van de zorg voor een patiënt. Adequate voorlichting draagt eraan bij dat patiënten een helder beeld vormen van wat de ziekte en behandeling inhouden en maakt het mogelijk dat de patiënt en arts de voor- en nadelen van verschillende behandelopties tegen elkaar afwegen om zo samen te komen tot een passend behandelplan. In de module 'Besluitvorming in oudere en kwetsbare groepen' zal uitgebreider ingegaan worden op de besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen.

Samenvatting literatuur

Nederlandse Wet- en regelgeving:

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking)

De Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst stelt dat de hulpverlener de patiënt op duidelijke wijze, en desgevraagd schriftelijk dient in te lichten over het voorgenomen onderzoek en de voorgestelde behandeling en over de ontwikkelingen omtrent het onderzoek, de behandeling en de gezondheidstoestand van de patiënt. Het gaat daarbij om datgene wat de patiënt redelijkerwijze dient te weten ten aanzien van:

- a. de aard en het doel van het onderzoek of de behandeling die noodzakelijk wordt geacht en van de uit te voeren verrichtingen;
- b. de te verwachten gevolgen en risico's daarvan voor de gezondheid van de patiënt;
- c. andere methoden van onderzoek of behandeling die in aanmerking komen;
- d. de staat van en de vooruitzichten met betrekking tot diens gezondheid voor wat betreft het terrein van het onderzoek of de behandeling.

Indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, blijft het verstrekken daarvan achterwege, behoudens voor zover het belang dat de patiënt daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming)

Er werd geen wet- en regelgeving besproken voor deze deelvraag.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen)

Er werd geen wet- en regelgeving besproken voor deze deelvraag.

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking)

Er werden geen internationale richtlijnen en/of consensusdocumenten geselecteerd voor deze deelvraag.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming)

De American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Patient-Clinician Communication (Gilligan, 2017) stelt als voorwaarden voor gedeelde besluitvorming dat:

- a. het doel van de behandeling voor patiënt duidelijk is, zodat realistische verwachtingen ontstaan van de mogelijke uitkomsten en in hoeverre deze aansluiten bij de prioriteiten van de patiënt;
- b. informatie gegeven moet worden over de potentieel winst en belasting van de verschillende behandelopties, waarbij steeds geverifieerd moet worden of patiënt één en ander voldoende heeft begrepen;
- c. alle behandelopties aan bod dienen te komen, inclusief de mogelijkheid van klinische trials als ook de optie van uitsluitend best supportive care.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen)

Er werden geen internationale richtlijnen en/of consensusdocumenten geselecteerd voor deze deelvraag.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Deelvraag 1 (minimale informatieverstrekking)

Er werden geen systematische reviews en/of meta-analyses geselecteerd voor deze deelvraag.

Deelvraag 2 (voorwaarden voor gedeelde besluitvorming)

Kane (2014) stellen in hun kwalitatieve review dat, voordat gedeelde besluitvorming kan plaatsvinden, eerst erkend moet worden dat er een keuze gemaakt moet worden, daarnaast moet er zowel bij patiënt als arts bereidheid zijn tot het nemen van een beslissing. Dit vraagt om informatieverstrekking ten aanzien van gezondheidswinst, risico's en onzekerheden van elke behandeloptie. Hierna dient de arts de patiënt te ondersteunen bij, en tijd te geven voor het wegen van de behandelopties, uitgaande van hun prioriteiten en doelen.

Deelvraag 3 (keuzehulpmiddelen)

Een Cochrane review (Stacy, 2017) laat zien dat door het gebruik van keuzehulpmiddelen, patiënten beter op de hoogte zijn van hun mogelijkheden, zich beter geïnformeerd voelen en duidelijker voor ogen hebben wat voor hen de belangrijkste afwegingen zijn in een behandelbeslissing. Zij hebben accuratere verwachtingen van de winst en risico's van behandelopties en zijn waarschijnlijk actiever betrokken bij de besluitvorming (zie Summary of findingstable).

Een systematisch review over keuzehulpmiddelen bij gedeelde besluitvorming in geval van ernstige ziekte toont aan dat het gebruik hiervan de kennis en het bewustzijn van de patiënt ten aanzien van behandelopties doet toenemen (Austin, 2015). Dit betrof hulpmiddelen voor het bespreken van de behandeldoelen, advance care planning en palliatieve zorg. Geen van deze keuzehulpmiddelen was specifiek ontwikkeld voor patiënten met colorectaalcarcinoom en daarom is deze studie niet uitgewerkt in een summary of findingstable.

Currie (2014) beschrijft acht gevalideerde instrumenten bedoeld om de patiëntvoorgeurten ten aanzien van een bepaald aspect van de behandeling van colorectaalcarcinoom te verhelderen. De review geeft geen beschrijving of vergelijking van de meerwaarde van deze instrumenten, waarvan de meerderheid niet online beschikbaar is maar uitsluitend in de betreffende artikelen uit de review terug te vinden. Deze kwalitatieve review is niet uitgewerkt in een summary of findingstable.

Engelhardt (2017) beschrijft in hun systematische review 14 instrumenten – bijvoorbeeld een nomogram – ter ondersteuning van behandelbeslissingen bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom. Zij stellen dat er te weinig evidence is ten aanzien van het discriminerend vermogen als ook de kalibratie van deze instrumenten om routinematiig gebruik in de klinische praktijk te adviseren.

Zoeken en selecteren

PICO's

PICO 1 (keuzehulpmiddelen)

P: volwassenen patiënten met colorectaalcarcinoom die keuzes moeten maken over behandelopties of follow-up;

I: keuzehulp (dat wil zeggen: interventie specifiek ontworpen om te ondersteunen bij het maken van specifieke en bewuste keuzes);

C: gebruikelijke zorg, algemene informatie, klinische richtlijn, placebo, geen interventie;

O: eigenschappen van de gemaakte keuze (zoals kennis, accurate risicoperceptie, et cetera) en

eigenschappen van de besluitvorming (zoals het geïnformeerd zijn over de keuzes en de voor- en nadelen, duidelijk zijn over wat voor hen de belangrijkste eigenschappen zijn), proceseigenschappen, gedrag, gezondheidswinst, uitkomstmaten van belang voor de gezondheidszorg in het algemeen (kosteneffectiviteit, tijdwinst).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Arora NK, McHorney CA. Patient preferences for medical decision making: who really wants to participate? *Med Care.* 2000 Mar;38(3):335-41. PubMed PMID: 10718358.
- Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, Smith AK, Hanson LC. Tools to Promote Shared Decision Making in Serious Illness: A Systematic Review. *JAMA Intern Med.* 2015 Jul;175(7):1213-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1679. Review. PubMed PMID: 25985438; PubMed Central PMCID: PMC4794743.
- Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med.* 1999 Sep;49(5):651-61. PubMed PMID: 10452420.
- Currie A, Askari A, Nachiappan S, Sevdalis N, Faiz O, Kennedy R. A systematic review of patient preference elicitation methods in the treatment of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2015 Jan;17(1):17-25. doi: 10.1111/codi.12754. Review. PubMed PMID: 25155838.
- Engelhardt EG, Révész D, Tamminga HJ, Punt CJA, Koopman M, Onwuteaka-Philipsen BD, Steyerberg EW, Jansma IP, De Vet HCW, Coupé VMH. Clinical Usefulness of Tools to Support Decision-making for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Mar;17(1):e1-e12. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.007. Epub 2017 Jun 24. PubMed PMID: 28734786.
- Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, Berry DL, Bohlke K, Epstein RM, Finlay E, Jackson VA, Lathan CS, Loprinzi CL, Nguyen LH, Seigel C, Baile WF. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 1;35(31):3618-3632. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2311. Epub 2017 Sep 11. Review. PubMed PMID: 28892432.
- Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psychooncology* 2006;15:9-19.
- Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer.* 2001 Jan 5;84(1):48-51. PubMed PMID: 11139312; PubMed Central PMCID: PMC2363610.
- Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, Treiman KA, McCormack LA. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin.* 2014 Nov-Dec;64(6):377-88. doi: 10.3322/caac.21245. Epub 2014 Sep 8. Review. PubMed PMID: 25200391.
- Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient Educ Couns.* 2006 Jun;61(3):319-41. Epub 2005 Dec 20. Review. PubMed PMID: 16368220.
- Klein Poelhuis EH, Schadé E, Kiezebrink ML, Pruyn JFA, Razenberg PPA, Wijnberg AES. Bewaakte overgangen; continuïteit in de zorg voor patiënten met kanker. Eindhoven: IKZ, 1997.
- Müller-Engelmann M, Keller H, Donner-Banzhoff N, Krones T. Shared decision making in medicine: the influence of situational treatment factors. *Patient Educ Couns.* 2011 Feb;82(2):240-6. doi: 10.1016/j.pec.2010.04.028. Epub 2010 Jun 12. PubMed PMID: 20542403.
- Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 12;4:CD001431. doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. Review. PubMed PMID: 28402085.

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ. 1995 May 1;152(9):1423-33.
PubMed PMID: 7728691; PubMed Central PMCID: PMC1337906.

Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Hoe komt men tot een weloverwogen besluit over de behandeling van colorectaal carcinoom bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen en welke mogelijkheden zijn er om deze besluitvorming te ondersteunen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke informatie is nodig voor een weloverwogen besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen met colorectaal carcinoom
2. In welke opzichten verschilt het gedeelde besluitvormingsproces bij ouderen en andere kwetsbare patiënten ten opzichte van andere patiënten met een colorectaal carcinoom?
3. Is er meerwaarde van een geriatrische evaluatie/expertise in de besluitvorming bij oudere of kwetsbare patiënten met colorectaal carcinoom?
4. Is er meerwaarde van structurele aanwezigheid van een geriater/internist ouderengeneeskunde bij het multidisciplinair overleg?

Aanbeveling

Overweeg om voor de besprekking van behandelopties voor ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen met colorectaal carcinoom een multidisciplinair beoordelingsteam samen te stellen waarin zowel oncologische als geriatrische expertise wordt samengebracht.

Verzamel, naast de gebruikelijke tumorgerichte factoren, informatie over de somatische, psychische, cognitieve, sociale en functionele toestand van de patiënt,, om de winst en risico's van de verschillende behandel mogelijkheden op korte en lange termijn zo goed mogelijk in te schatten evenals de levensverwachting met en zonder behandeling. Betrek hierbij zo mogelijk ook de huisarts. Vraag een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde om beoordeling van de patiënt indien binnen het gebruikelijke oncologisch team onvoldoende expertise en/of capaciteit hiervoor beschikbaar is.

Formuleer en bespreek bij de besluitvorming over behandeling van ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen met colorectaal carcinoom systematisch en zo precies mogelijk wat de behandeling toevoegt aan de levensverwachting, wat de behandeling bijdraagt aan de vermindering van de klachten, wat de nadelen (lasten) zijn van de behandeling en welke andere behandel mogelijkheden er zijn (inclusief best supportive care)

Bespreek alvorens een behandelbeslissing wordt genomen eerst met de patiënt en/of een mantelzorger de levensvisie, beleving en persoonlijke behandel doelen van de patiënt

Beoordeel in hoeverre een patiënt in staat is om een weloverwogen keuze in de gegeven situatie te maken door het (laten) vaststellen van de wilsbekwaamheid.

Schakel, afhankelijk van het ordeelsvermogen van de patiënt, een mantelzorger of wettelijke vertegenwoordiger in om de gedeelde besluitvorming te ondersteunen of geheel over te nemen.

Overwegingen

In elke situatie rond besluitvorming is het noodzakelijk een inschatting te maken in hoeverre de patiënt in staat is om een weloverwogen keuze in de gegeven situatie te maken (richtlijn comprehensive geriatric assessment, 2021). Elke BIG geregistreerde behandelaar mag deze inschatting maken. Wanneer de behandelaar zich hier niet bekwaam toe acht, moet een collega of andere behandelaar worden gevraagd dit te doen. In de praktijk zal hier vaak een psychiater of klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde voor worden gevraagd. Een bekende manier om tot inschatting van de besluitvaardigheid te komen, is volgens de criteria van Appelbaum en Grisso (KNMG). Kort samengevat komen deze erop neer dat de patiënt in kwestie wilsonbekwaam wordt geacht als hij/zij in staat is een keuze te maken en te uiten, de geboden informatie kan begrijpen, de informatie kan waarderen voor de eigen situatie en hierbij logisch kan redeneren. Omdat een wilsonbekwame patiënt niet zelfstandig een geneeskundige behandelovereenkomst kan aangaan en de rechten en plichten die uit die overeenkomst voortvloeien niet zelfstandig kan uitoefenen, moet een vertegenwoordiger dat voor hem of haar doen. De vertegenwoordiger treedt namens de wilsonbekwame patiënt op en behartigt dienst belangen zo goed mogelijk. De volgende personen kunnen (in rangorde) als vertegenwoordiger optreden: een door de rechter benoemde curator of mentor; een schriftelijk door de patiënt gemachtigde; de echtgenoot, geregistreerd partner of andere levensgezel; de ouder, kind, broer of zus.

Artsen moeten vertegenwoordigers informeren en om toestemming vragen en desgevraagd ook inzage en afschrift van het medisch dossier geven voor zover dat noodzakelijk is voor het geven van informed-consent. In de praktijk bestaat veel onduidelijkheid over de manier waarop wilsonbekwaamheid moet worden vastgesteld en hoe moet worden omgegaan met vertegenwoordigers van een wilsonbekwame patiënt. De KNMG heeft daarvoor een stappenplan opgesteld (*Stappenplan bij beoordeling wilbekwaamheid*).

Voor het vormgeven van een gestructureerde beoordeling van de somatische, psychische, cognitieve, sociale en functionele toestand van de patiënt zijn diverse instrumenten beschikbaar (Richtlijn Comprehensive geriatric assessment 2021). Het kan zinvol zijn om deze beoordeling in samenspraak met een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde in te richten. Ook voor het inschatten van de resterende levensverwachting zijn verschillende instrumenten beschikbaar; de meeste hiervan zijn samengebracht op de website van Eprognosis (eprognosis.ucsf.edu). De resterende levensverwachting is met name van belang voor het inschatten van de time-to-benefit van een behandeling.

In het bespreken van de persoonlijke voorkeuren en behandeldoelen van de patiënt is het goed te realiseren dat deze zich op verschillende vlakken kunnen afspelen. Naast ziekte- of symptoomgerichte doelen, worden - zeker bij ouderen, patiënten met multimorbiditeit en andere kwetsbare patiëntengroepen - patiëntgerichte doelen vaak heel belangrijk gevonden (Vermunt 2017). Dit betreft bijvoorbeeld behoud van zelfredzaamheid en cognitieve functies, of zelfstandig kunnen blijven wonen. Overkoepelend zijn fundamentele doelen, die betrekking hebben op hoe een patiënt in het leven staat; welke kernwaarden, onderwerpen en relaties zijn van betekenis voor de kwaliteit van leven van het individu (Vermunt, 2017). Door deze explicet bespreekbaar

te maken in het besluitvormingsproces, wordt de kans vergroot dat de uiteindelijke behandeling aansluit bij datgene wat door de patiënt het meest relevant gevonden wordt. De richtlijn Comprehensive geriatric assessment (2021) bevat handvatten voor het uitvragen van patientvoorkeuren.

Een laatste belangrijke afweging in het besluitvormingsproces is de externe validiteit van de evidence waarop behandelrichtlijnen worden gebaseerd. Het is belangrijk ervan bewust te zijn dat de uitkomsten voor patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van klinische trials, vaak anders zijn dan wat in een trial werd gevonden. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek van Mol (2013) uit de CAIRO-trial naar chemotherapie bij colorectaal carcinoom, waarbij trialuitkomsten werden vergeleken met real-life patiënten die dezelfde behandeling ondergingen. Voor patiënten die niet aan de trial hadden deelgenomen, maar wel voldeden aan de inclusiecriteria, werd een vergelijkbare behandelwinst gezien (HR 1.03, p=0.70). Echter, voor patiënten die niet aan de inclusiecriteria voldeden, werd bij dezelfde behandeling een significante slechtere uitkomst gezien (HR voor overlijden 1.70, p<0.01). In het beoordelen van de mogelijke winst en risico's van een behandeling is het van belang zorgvuldig te beoordelen of de beschikbare evidence van toepassing is op deze specifieke patiënt.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen Nederlandse populatie data die op dit gebied van belang zijn voor de onderbouwing van de aanbeveling.

Onderbouwing

Achtergrond

Op dit moment is meer dan 50% van de patiënten met een colorectaal carcinoom bij diagnose ouder dan 70 jaar en ook het aantal patiënten met significante comorbiditeit neemt toe. Hoewel de exacte definitie van "ouderen" ontbreekt, kunnen we wel stellen dat ouderen een heterogene populatie vormen, met grote verscheidenheid in vitaliteit, zelfredzaamheid, fysiologische reserves en comorbiditeit. Hierdoor is veelal zorg op maat nodig, mede omdat door beperkte deelname van ouderen in klinische trials de evidence beperkt is ten aanzien van de optimale behandeling in deze heterogene groep. Ook is weinig bekend over de lange termijneffecten van oncologische behandeling ten aanzien van zelfredzaamheid en cognitief functioneren, uitkomsten die voor ouderen vaak belangrijk meewegen bij behandelbeslissingen.

De meeste zorgprofessionals kennen het verschijnsel waarbij een kleine verstoring een patiënt met verminderde reserves (door ouderdom of onderliggend lijden) fysiek en mentaal uit balans brengt. Het is belangrijk om realiseren dat verlies aan reserves van vitale functies ook kan spelen zonder overduidelijk falen van een orgaansysteem. Dat maakt het niet altijd gemakkelijk om deze kwetsbaarheid te onderkennen noch om consensus te bereiken over een eenduidige definitie ervan.

In de module Informatieverstrekking en besluitvorming werd het algemene proces van informatieverstrekking en besluitvorming bij patiënten met colorectaal carcinoom besproken. Deze module zal uitgebreider ingaan op het gedeelde besluitvormingsproces voor die patiënten waarbij leeftijd, kwetsbaarheid en/of comorbiditeit een significante rol hebben in de besluitvorming, het verwachte beloop van de behandeling van colorectaal carcinoom of de uitkomsten hiervan.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Deelvraag 1: informatie nodig voor besluitvorming ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen

De Nederlandse richtlijn *Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie* (2017) stelt dat de volgende vragen beantwoord dienen te worden om tot een weloverwogen besluitvorming te komen ten aanzien van de behandeling van colorectaal carcinoom bij kwetsbare ouderen:

- Is er een (harde) indicatie voor behandeling?
- Wat zou de levensverwachting van de patiënt zijn geweest als hij deze ziekte (de indicatie voor de behandeling) niet had gehad?
- Wat is de levensverwachting met de ziekte als er geen behandeling plaatsvindt?
- Wat is de last van de ziekte als er geen behandeling plaatsvindt?
- Wat voegt de behandeling toe aan de levensverwachting?
- Wat draagt de behandeling bij aan vermindering van de klachten?
- Wat is de last van de behandeling (bijvoorbeeld opnameduur, complicaties, ziekenhuisbezoeken, maar ook langetermijneffecten zoals verlies van zelfredzaamheid)?
- Wat zijn de andere mogelijkheden voor behandeling (inclusief palliatieve behandeling en best supportive care)?
- Wat zijn de doelen (levensvisie), verwachtingen en voorkeuren van de patiënt?

Voor de beantwoording van deze vragen is naast de gebruikelijke informatie over de tumor, die wordt verkregen tijdens de work-up, ook informatie nodig over de somatische, psychische, cognitieve, sociale en functionele toestand van de patiënt. Deze kan gebruikt worden om een zo goed mogelijke inschatting te maken van de winst en risico's van verschillende behandel mogelijkheden op korte en langere termijn.

De Internationale richtlijn *Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology consensus recommendations* (2013) adviseert om bij oudere patiënten met een indicatie voor colorectale chirurgie, voor de volgende uitkomsten een inschatting te maken: directe postoperatieve morbiditeit, dertig dagen postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, ligduur, ontslag naar een verpleeghuis, éénjaars mortaliteit, korte en lange termijn functionele uitkomsten en zelfredzaamheid, kwaliteit van leven op korte en lange termijn, overall overleving. Voor chemotherapie gaat het om de volgende uitkomsten: toxiciteit, voltooiingen van chemotherapie, kwaliteit van leven, functionele status en behoud hiervan, progressie, samengestelde uitkomsten zoals overall treatment utility).

Deelvraag 2: Gedeelde besluitvormingsproces bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen

De Nederlandse richtlijn *Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie* (2017) adviseert om voorafgaand aan het gedeelde besluitvormingsgesprek met de patiënt een aantal voorbereidende stappen te doorlopen.

Hierbij dient aandacht te zijn voor de historie (welke behandelbeslissingen zijn in het verleden genomen) en de huidige situatie van de patiënt (zijn alle problemen voldoende in kaart gebracht). Afhankelijk van het oordeelsvermogen van de patiënt, kunnen mantelzorgers ondersteunend zijn in de gedeelde besluitvorming (supported decision-making) of deze geheel overnemen (substituted decision-making). Het is belangrijk voorafgaand aan de gedeelde besluitvorming de gesprekspartner duidelijk te definiëren. Ten slotte moet

inzicht worden verkregen in de levensvisie en beleving van de patiënt en in zijn of haar behandeldoelen. Ook adviseert de richtlijn tenminste eenmaal met de huisarts of specialist ouderengeneeskunde van de patiënt te overleggen om de informatie verkregen bij de (hetero)anamnese en de aannames van het behandelteam te toetsen en zo nodig aan te passen. De huisarts/specialist ouderengeneeskunde kent de achtergrond en situatie van de patiënt over het algemeen beter dan de behandelaren in het ziekenhuis.

Deelvraag 3: Meerwaarde geriatrisch assessment/expertise

De Nederlandse richtlijn *Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie (2017)* stelt dat geriatrische expertise zinvol kan zijn om een goede probleeminventarisatie te verkrijgen, inclusief beoordeling van de somatische, psychosociale, functionele domeinen, het oordeelsvermogen en wilsbekwaamheid.

De *International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients with Cancer (2014)* stelt dat een geriatrische evaluatie (verricht door een geriatrisch specialist of door een professional binnen het gebruikelijke oncologische behandelteam) meerwaarde kan hebben bij oudere oncologische patiënten voor het vaststellen van beperkingen die in de gebruikelijke work-up niet aan het licht gekomen zijn, voor het voorspellen van behandlings-gerelateerde complicaties en toxiciteit, voor het voorspellen van overleving en van invloed kan zijn op keuzes ten aanzien van behandlingsmodaliteiten en intensiteit. De richtlijn adviseert om in elk geval functionele status, comorbiditeit, cognitie, geestelijk functioneren, vermoeidheid, sociaal netwerk, voedingsstatus en de aanwezigheid van geriatrische syndromen (vallen, incontinentie, delier) mee te nemen in de geriatrische evaluatie.

De ASCO-richtlijn *Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy (2018)* stelt dat patiënten ouder dan 65 jaar een geriatrische evaluatie zouden moeten ondergaan om kwetsbaarheden op te sporen die niet worden meegenomen in de oncologische work-up. Deze evaluatie zou ten minste de volgende onderdelen moeten omvatten: fysiek functioneren, comorbiditeit, vallen, depressie, cognitie en voedingsstatus. Deze evaluatie kan worden uitbesteed aan een geriatrisch specialist maar kan ook door professionals binnen het gebruikelijke oncologische behandelteam worden uitgevoerd.

De Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology and American College of Surgeons Commision on Cancer (2018) stelt dat binnen het multidisciplinair overleg gegevens over de kwetsbaarheid en reservecapaciteit van een oudere patiënt evenveel aandacht zouden krijgen als de bevindingen bij pathologie of stadiëringsonderzoek.

Deelvraag 4: meerwaarde geriatrische betrokkenheid MDO

De Nederlandse richtlijn *Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie (2017)* adviseert om voor kwetsbare, oudere patiënten zowel medische als verpleegkundige geriatrische expertise toe te voegen aan het multidisciplinaire oncologische behandelteam. Daarbij is het advies de werkwijze van het multidisciplinair behandelteam - waarbij ook medische als verpleegkundige geriatrische expertise - zo in te richten dat het behandelteam bij voorkeur ten minste eenmaal voor de start van behandeling fysiek bij elkaar komt om de overwegingen en besluitvorming voor een individuele patiënt te bespreken.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Deelvraag 3: Meerwaarde geriatrisch assessment/expertise

Hamaker (2018) verrichtte een systematische review naar het effect van een geriatrisch evaluatie op de oncologische en niet-oncologische behandeling van ouderen (> 70 jaar) met kanker. Daarbij werden 36 publicaties uit 35 studies geïncludeerd. Bij mediaan 28% (spreiding 8 tot 45%) van de oudere patiënten met kanker werd op basis van de gegevens van de geriatrische evaluatie het oncologische behandelplan aangepast. Daarnaast werd in mediaan 72% van de patiënten (spreiding 26 tot 100%) één of meer niet-oncologische interventies ingezet gericht op het verbeteren van de uitgangspositie van de patiënt. Het uiteindelijke effect op de behandeluitkomsten was wisselend, waarbij vaker de ingestelde behandeling kon worden gegeven (positief effect in 75% van de studies) en er minder behandelings-gerelateerde complicaties of toxiciteit ooptrad (positief effect in 55% van de studies).

Fagard (2016) verrichtte een systematische review naar de impact van kwetsbaarheid op postoperatieve uitkomsten in patiënten ouderen dan 65 jaar die electieve colonchirurgie ondergaan. Dit leverde 4 artikelen op met in totaal 486 patiënten. Patiënten die kwetsbaar waren (ongeacht de definitie) hadden een verhoogd risico op matig-ernstige tot ernstige complicaties, langere ligduur, meer heropnames en verminderde lange termijn overleving.

Deelvraag 4: meerwaarde geriatrische betrokkenheid MDO

Over deze deelvraag werden geen systematische reviews gevonden.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Behandelkeuzes, complicaties van behandeling, voltooiien van behandeling, overleving, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid.

PICO(s)

Van deelvraag 1 en 2 is geen PICO geformuleerd, en heeft er geen systematische literatuurzoekactie en literatuur selectiefase plaats gevonden. Deze deelvraag leent zich in mindere mate om beantwoord te worden op basis van internationale literatuur. De werkgroep beantwoord deze vraag op basis van andere bronnen.

PICO 3 (meerwaarde geriatrische evaluatie)

P: oudere of kwetsbare patiënten met een colorectaal carcinoom;

I: geriatrische evaluatie;

C: geen geriatrische evaluatie;

O: behandelkeuzes, complicaties van behandeling, voltooiien van behandeling, overleving, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid.

PICO 4 (geriatrische betrokkenheid in multidisciplinair overleg)

P: oudere of kwetsbare patiënten met colorectaal carcinoom;

I: geriatrische betrokkenheid in MDO;

C: geen geriatrische betrokkenheid in MDO;

O: behandelkeuzes, complicaties van behandeling, voltooiien van behandeling, overleving, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bolle S, Smets EMA, Hamaker ME, Loos EF, van Weert JCM. Medical decision making for older patients during multidisciplinary oncology team meetings. *J Geriatr Oncol.* 2019 Jan;10(1):74-83. doi: 10.1016/j.jgo.2018.07.016. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30213454.

Eagard K, Leonard S, Deschoudt M, Devriendt E, Wolthuis A, Prenen H, Flamaing J, Milisen K, Wildiers H, Kenis C. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2016 Nov;7(6):479-491. doi: 10.1016/j.jgo.2016.06.001. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27338516.

Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018 Sep;9(5):430-440. doi: 10.1016/j.jgo.2018.03.014. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29631898.

Lane HP, McLachlan S, Philip JAM. 'Pretty fit and healthy': The discussion of older people in cancer multidisciplinary meetings. *J Geriatr Oncol.* 2019 Jan;10(1):84-88. doi: 10.1016/j.jgo.2018.06.001. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29936076.

Lowenstein LM, Volk RJ, Street R, Flannery M, Magnuson A, Epstein R, Mohile SG. Communication about geriatric assessment domains in advanced cancer settings: "Missed opportunities". *J Geriatr Oncol.* 2019 Jan;10(1):68-73. doi: 10.1016/j.jgo.2018.05.014. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29884597; PMCID: PMC6281774.

Mol L, Koopman M, van Gils CW, Ottevanger PB, Punt CJ. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in The Netherlands. *Acta Oncol.* 2013 Jun;52(5):950-5. doi: 10.3109/0284186X.2013.777158. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23517248.

Richtlijn Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie 2017

Richtlijn Comprehensive geriatric assessment 2021

Vermunt NP, Harmsen M, Elwyn G, Westert GP, Burgers JS, Olde Rikkert MG, Faber MJ. A three-goal model for patients with multimorbidity: A qualitative approach. *Health Expect.* 2018 Apr;21(2):528-538. doi: 10.1111/hex.12647. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193557; PMCID: PMC5867317.

Pathologie bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Klinische gegevens pathologie-aanvragen
- Minimale rapportage PA verslag primaire tumor
- TNM
- Definities en bepalingen histologie
- Lymfeklieren
- Resectiemarges en kwaliteit van het specimen
- Beoordeling metastassen
- MMR / MSI-onderzoek
- Moleculaire analyses

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Vereiste klinische gegevens voor pathologie-aanvragen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts worden aangeleverd?

Deelvragen:

1. Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts bij segmentale colorectale resectie worden aangeleverd?
2. Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts bij lokale excisie (TEM, EMR, ESD, poliepectomie, et cetera) worden aangeleverd?
3. Welke minimaal vereiste gegevens moeten door de aanvragend arts bij metastasectomie (lever, long, peritoneum, etc.) of recidief chirurgie worden aangeleverd?

Aanbeveling

De onderstaande aanbevelingen zijn voornamelijk gebaseerd op de Nederlandse CRC richtlijn van 2014 en adviezen in andere richtlijnen.

Lever bij segmentale colorectale resectie de volgende minimaal vereiste gegevens aan als aanvragend arts:

1. type ingreep;
2. lokalisatie van tumor(en);
3. en bloc meegereseceerde structuren wegens adhesie/nauwe relatie met tumor, bijvoorbeeld buikwand, omentum majus, fragment prostaat, et cetera;
4. hechtmrkingen. De chirurg markeert preparaat en vermeldt betekenis van hechtmrking(en):
 - a. meegereseceerde structuren indien niet heel duidelijk, bijvoorbeeld peritoneumvlies van laterale buikwand, meerdere darmlijnen, fragment prostaat of vesicula seminalis, et cetera;
 - b. lokalisatie van bedreigde marge richting CRM of retroperitoneale klievingsvlak;
 - c. distale uiteinde, indien niet direct te herkennen.
5. intactheid van preparaat; relevante iatrogene fragmentatie, scheur, laceratie of perforatie;
6. neoadjuvante therapie en type;
7. klinisch obstructie of perforatie;
8. erfelijk kankersyndroom of polyposis, indien bekend of vermoeden op;
9. inflammatoire darmziekte, indien bekend;
10. verdenking afstandsmetastasen, ook in het preparaat (peritoneaal, omentum).

Lever bij locale excisie de volgende minimaal vereiste gegevens aan als aanvragend arts:

1. type ingreep (bijvoorbeeld TEM, EMR, et cetera);
2. lokalisatie van tumor (darmsegment/afstand vanaf anus);
3. oriëntatie en betekenis van (hecht)markering(en), indien aanwezig;

4. intactheid van preparaat; relevante fragmentatie, scheur, et cetera;
5. neoadjuvante therapie en type;
6. erfelijk kankersyndroom of polyposis, indien bekend of vermoeden op;
7. inflammatoire darmziekte, indien bekend.

Lever bij metastasectomie/recidiefchirurgie de volgende minimaal vereiste gegevens aan als aanvragend arts:

1. type ingreep (per inzending, indien verschillend);
2. geresecceerde structuren/anatomische lokalisatie, per inzending;
3. (Hecht)markeringen. De chirurg markeert preparaat en vermeld betekenis van hechting(en):
 - a. meegeresecceerde structuren indien niet heel duidelijk;
 - b. lokalisatie van bedreigde marge.
4. neoadjuvante therapie en type.

Overwegingen

In de Verenigde staten hoort voldoende klinische informatie op een PA-aanvraagformulier tot de groep van pre-analytische kwaliteitsindicatoren (Nakhleh, 2006; Nakhleh, 1996). Uit zeer beperkt aantal studies is gebleken dat voldoende klinische informatie noodzakelijk voor tijdig pathologieverslag zonder fouten is (Nakhleh, 1996). Voorts is achteraf gecommuniceerde informatie een belangrijke oorzaak van wijziging van pathologieverslagen (Ali, 2018). Wijzigingen van pathologieverslagen komen vaker voor in het kader van resectieparaten, bij maligniteiten en bij voorbehandeling (Nakhleh, 1999). Onvoldoende klinische informatie kan leiden tot verkeerde verwerking en interpretatie van een PA-preparaat. Verkeerde interpretatie kan vervolgens invloed op de behandeling hebben. Achteraf gekomen vragen kunnen soms niet worden beantwoord, omdat reconstructie soms na uitsnijden niet meer mogelijk is.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen relevante studies beschikbaar voor deze uitgangsvraag.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor een goede interpretatie van aangeleverd weefsel voor pathologisch onderzoek is het belangrijk dat de patholoog beschikking heeft over alle relevante klinische gegevens.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van richtlijnen en consensusdocumenten

In nationale richtlijnen (Groot Brittannië, Denemarken, Australië, Canada) (Loughtey, 2017; DCCG, 2017; Chan, 2017; Smith, 2008) waar dit onderwerp besproken wordt, worden de volgende items genoemd (maar niet alle items in elke richtlijn): type operatie (en subtype/omvang, oner andere open/laparoscopisch/robotic, type lymfklierdissectie, vlak van dissec tie), lokalisatie tumor, informatie over markeringen (voor onderscheid proximaal/distaal, plaats van krappe tumorvrije marge, meegeresecceerde structuren), in het kader van bevolkingsonderzoek ja/nee, histologisch type (indien bekend), klinisch stadium inclusief aan- of afwezigheid

van afstandsmetastasen en hun lokalisaties, curatief/palliatief ingreep, preoperatieve behandeling (type, naam geneesmiddelen, schema), chirurgische beoordeling van radicaliteit van de procedure, aanwezigheid van IBD, aanwezigheid van polyposis of erfelijke kanker.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen systematische reviews noch meta-analyses over dit onderwerp.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Optimale pathologische beoordeling, optimale risico-inschatting.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ali SMH, Kathia UM, Gondal MUM, Zil-E-Ali A, Khan H, Riaz S. Impact of Clinical Information on the Turnaround Time in Surgical Histopathology: A Retrospective Study. Cureus. 2018 May 8;10(5):e2596. doi: 10.7759/cureus.2596. PubMed PMID: 30009108; PubMed Central PMCID: PMC6037332.

Chan C, Chapuis P, Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Accessed at 26-08-18 from: from https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Clinical_input_staging.

DCCG (Danish Colorectal Cancer Group). DCCGs Nationale retningsliner for diagnostik og behandling af kolorektal cancer: Makroskopisk undersogelse af tarmresektar med adenokarcinoom. Version 2.1, accessed at 01-04-2017 from: https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/08/2017_pat_makro_ver2.1.pdf.

Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. 2017. From: <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>.

Nakhleh RE, Gephardt G, Zarbo RJ. Necessity of clinical information in surgical pathology. Arch Pathol Lab Med. 1999 Jul;123(7):615-9. PubMed PMID: 10388918.

Nakhleh RE, Zarbo RJ. Surgical pathology specimen identification and accessioning: A College of American Pathologists Q-Probes Study of 1 004 115 cases from 417 institutions. Arch Pathol Lab Med. 1996 Mar;120(3):227-33. PubMed PMID: 8629896.

Nakhleh RE. What is quality in surgical pathology? J Clin Pathol. 2006 Jul;59(7):669-72. Review. PubMed PMID: 16803945; PubMed Central PMCID: PMC1860419.

Smith AJ, Driman DK, Spithoff K, McLeod R, Hunter A, Rumble RB, et al. Optimization of surgical and pathological quality performance in radical surgery for colon and rectal cancer: margins and lymph nodes. Driman D, Kennedy E, Kellett S, Brown J, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Apr (ENDORSED 2016 Nov 19). Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 17-4 Version 2 ENDORSED. From: <https://archive.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34416>.

Minimale rapportage in standaard pathologieverslag voor colorectale preparaten met primaire tumor bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?

Deelvragen:

1. Segmentale resecties: welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?
2. Lokale excisies: welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?
3. Biopen: welke informatie dient het pathologieverslag tenminste te bevatten?
4. Wat is de waarde van standaard verslaglegging?

Aanbeveling

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag voor segmentale resectie:

Macroscopie:

- lokalisatie van de tumor;
- maximale tumordiameter;
- afstand tot het dichtstbijzijnde resectievlak (proximaal, distaal, circumferentieel/retroperitoneaal klievingsvlak);
- tumor perforatie;
- kwaliteit van chirurgie (niveau van resectie).

Microscopie:

- histologische typering van de tumor;
- differentiatiegraad;
- invasiediepte (T-stadium);
- intramurale en extramurale veneuze invasie;
- lymfatische invasie;
- perineurale groei;
- marges tot resectieranden;
- aantal onderzochte en positieve lymfklieren (N-stadium);
- aanwezigheid en aantal tumor deposits;
- bepaling respons op neoadjuvante behandeling;
- histologisch geverifieerde metastasen op afstand;
- immunohistochemische mismatch repair (MMR) of MSI status (voor patiënten onder de 70).

Optioneel is informatie over:

- groeipatroon (tumor border configuratie);

- tumor budding;
- tumor infiltrerende lymfocyten;
- macroscopische beschrijving van de tumor;
- mutatie-status voor relevante genen.

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag voor lokale excisie:

Macroscopie:

- lokalisatie van de tumor;
- maximale tumordiameter;
- intactheid van het preparaat.

Microscopie:

- histologische typering van de tumor;
- differentiatiegraad;
- invasiediepte (T-stadium, Haggitt bij gesteelde poliepen, Kikuchi bij sessiele poliepen; als alternatief kan invasiediepte in mm van de lamina muscularis mucosae worden gegeven);
- intramurale veneuze invasie;
- lymfatische invasie;
- tumor budding;
- marges tot resectieranden (mucosaal en diep);
- immunohistochemische mismatch repair (MMR) of MSI status (voor patiënten onder de 70).

Optioneel is informatie over:

- groeipatroon (tumor border configuratie);
- tumor infiltrerende lymfocyten;
- macroscopische beschrijving van de tumor;
- bepaling respons op neoadjuvante behandeling;
- mutatie-status voor relevante genen.

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag voor biopten:

- lokalisatie van de tumor;
- histologische typering van de tumor;
- differentiatiegraad;
- immunohistochemische mismatch repair (MMR) of MSI status (voor patiënten onder de 70).

Optioneel is informatie over:

- mutatie-status voor relevante genen.

Gebruik een standaardverslag voor biopten, lokale excisies en segmentale resecties.

Overwegingen

Er is voldoende bewijs dat het gebruik van gestandaardiseerde verslaglegging leidt tot betere kwaliteit van pathologieverslagen. Voor dergelijke verslagen zijn door nationale en internationale organisaties lijsten met aanbevolen items samengesteld. In 2020 komt de ICCR (International Organisation for Cancer reporting) met een uitgebreide evidence based lijst van deze items. Dan zal deze module aan de hand van die lijst worden gereviseerd.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

In een nationale studie met 72,859 CRC patiënten is aangetoond dat de introductie van synoptische verslaglegging de compleetheid van pathologieverslagen vergroot, maar dat dit ook leidt tot meer onderzochte lymfklieren, meer adequate rapportage van extramurale vasculaire invasie, meer adequate voorschrijving van adjuvante chemotherapie en een betere overleving (Sluijter, 2019).

Onderbouwing

Achtergrond

Voor een optimale evaluatie van de ingreep en planning van eventuele vervolgbehandeling van een patiënt met een colorectaal carcinoom is het essentieel dat alle relevante aspecten bij pathologisch onderzoek worden geëvalueerd. Het onderzoek moet vervolgens worden gerapporteerd op basis van erkende definities, en op een gestandaardiseerde wijze.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de World Health Organization Classification of Tumors 2019 (Nagtegaal, 2019) wordt het rapporteren van de volgende essentiële factoren geadviseerd, alsmede wenselijke factoren (*):

Histologische subtype	
Differentiatiegraad	Goed/matig gedifferentieerd versus slecht gedifferentieerd
Invasiediepte	Volgens TNM
Aanwezigheid van (lymph-)angioinvasie	Intra- en extramurale veneuze invasive en lymfevatinvasie.
Perineurale groei	Aanwezig/afwezig
Resectiemarges (proximal, distal, circumferentieel)	Positief, negatief, afstand in cm
Diameter van de tumor	
Lokalisatie van de tumor	
Kwaliteit van operatie	Mesorectum, anale kanaal, mesocolon
Aantal onderzochte en positieve lymfklieren	
Aantal tumor deposits	
Aanwezigheid van respons op voorbehandeling	Ja/nee, indien ja: mate van respons
Microsatellietstatus of immunohistochemische mismatch repair (MMR) status (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Microsatelliet stabiel of instabiel, immunohistochemische aanwezigheid of afwezigheid van individuele mismatch repair eiwitten
Tumor budding status*	
Immune response*	
Aanwezigheid en afwezigheid van relevante mutaties*	

In de Engelse richtlijn (Loughrey, 2017) van 2017 zijn deze factoren verplicht voor segmentale resecties: type preparaat, type operatie, lokalisatie van tumor, maximale tumordiameter, afstand tot dichtstbijzijnde resectievlakken, tumor perforatie, relatie tumor tot peritoneale reflectie, gradering van het niveau van de resectie, afstand van de tumor tot de linea dentata, histologisch tumor type, differentiatiegraad, invasiediepte (pT en afstand van de muscularis propria), tumorregressiegraad, lymfklierstatus (aantal onderzocht, aantal positief, status van de hoogste lymfklier), tumor deposits, veneuze invasie, lymfatische invasie, perineurale groei, eventuele metastase op afstand, overige afwijkingen.

Niet verplicht in de Engelse richtlijn zijn: afmeting van preparaat, precieze tumorlokalisatie in rectum (kwadrant), groeiwijze, tumor budding, peritumorale ontsteking, tumor stroma ratio.

Voor lokale excisies zijn in de Engelse richtlijn deze factoren verplicht: type preparaat, locatie tumor, afmeting van preparaat, tumor type, differentiatiegraad, lokale invasiediepte (Haggitt, Kikuchi), veneuze invasie,

lymfatische invasie, perineurale invasie, aanwezigheid van precursor, resectiemarges, vrije diepe marge in mm, pT, MSI/MMR status.

Deze parameters worden in de College of American Pathologists (CAP) richtlijn van 2017 (Kakar, 2017) geadviseerd:

Resectie: procedure, tumor lokalisatie, tumor grootte, tumor perforatie, gradering van het mesorectum, tumor type, differentiatiegraad, invasiediepte, resectiemarges (proximaal, distaal en circumferentieel), therapie-effect, lympatische invasie, vasculaire invasie, perineurale groei, tumor budding, precursor laesies, tumor deposits, aantal onderzochte en positieve lymfklieren, additionele bevindingen.

Lokale excisie of biopt: tumor locatie, compleetheid van het preparaat, grootte van de poliep, configuratie van de poliep, grootte van de invasieve tumor, histologische type, differentiatiegraad, invasiediepte, resectiemarge (diepe marge, mucosale marge), lympatische invasie, veneuze invasie, tumor budding, precursor laesie, andere bevindingen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Sluitjer (2016): in een systematische review van 14 studies over CRC laten alle studies een toename in compleetheid van de verslagen zien, meest uitgesproken in voor behandelevaluatie belangrijke factoren zoals circumferentiele resectiemarge, vasculaire invasie en het aantal lymfklieren.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Volledigheid en klinische relevantie van het pathologieverslag.

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten met colorectaalcarcinoom;

I: standaard verslaglegging;

C: niet gestandaardiseerde verslaglegging;

O: compleetheid van verslag.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Hill KA, Jessup J, Krasinskas AM, Washington MK. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Version: Colon Rectum 4.0.0.1. Protocol Posting Date: Juni 2017. From: <http://www.cap.org>.

Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting

of colorectal cancer. 2017. Van: <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>.

Nagtegaal I, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Nagtegaal et al, eds. WHO classification of tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2019. In press.

Sluijter CE, van Lonkhuijzen LR, van Slooten HJ, Nagtegaal ID, Overbeek LI. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch.* 2016 Jun;468(6):639-49. doi: 10.1007/s00428-016-1935-8. Epub 2016 Apr 21. Review. PubMed PMID: 27097810; PubMed Central PMCID: PMC4887530.

Sluijter CE, Van Workum F, Wiggers T, Van de Water C, Visser O, Van Slooten H, Overbeek LIH, Nagtegaal ID. Improvement of care in colorectal cancer patients: influence of the introduction of standardized structured reporting for pathology. *JCO Clin Cancer Informatics* 2019; In press.

TNM bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Hoe moet colorectaal carcinoom gestadieerd worden?

Deelvragen:

1. Welke editie van de TNM dient te worden gebruikt?
2. Hoe dienen tumordeposities te worden gerapporteerd?

Aanbeveling

Gebruik voor de pathologische stadiering van resecties van een colorectaal carcinoom de 8e editie van TNM (UICC).

Vermeld naast het aantal lymfkliermetastasen ook het aantal tumordeposities.

Overwegingen

In stadium III CRC hebben tumordeposities ook in de aanwezigheid van lymfkliermetastasen onafhankelijke prognostische waarde. Om deze reden wordt aanbevolen om dit naast de TNM8 te rapporteren.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

1. Er zijn geen populatiestudies of nationale datastudies voor de eerste deelvraag.
2. Er zijn vier studies die de rol van tumordeposities in stadium III colorectaal carcinoom hebben onderzocht (Wong-Chong, 2018; Mirkin, 2018; Landau, 2018; Li, 2018) met in totaal meer dan 80.000 patiënten. De studies laten zien dat patiënten met zowel lymfkliermetastasen en tumor deposits een significant slechtere prognose hebben in vergelijking met patiënten met alleen lymfkliermetastasen.

Onderbouwing

Achtergrond

Sinds 1997 is in Nederland de 5^e editie van de TNM (UICC) in gebruik geweest. De problemen met veranderende definities van lymfkliermetastasen, die niet door enig bewijs waren ondersteund, vormden de basis hiervoor. Echter, ook andere aspecten van de TNM classificatie zijn sindsdien aan verandering onderhevig geweest. Dit maakt het noodzakelijk om nu de overstep te maken naar een nieuwe versie van de TNM classificatie. De TNM8 is per 1 januari 2018 in Nederland reeds ingevoerd en nu ook in de richtlijn bekragtigd.

De discussie over de definities van lymfkliermetastasen is gespitst op de rol van tumordeposities . In deze module beschrijven we het bewijs voor een adequate verslaglegging van deze prognostische marker.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum, June 2017: 8th edition, AJCC Royal College of Pathologists. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer, December 2017: 8th edition, UICC. Hierbij wordt de aantekening gemaakt dat de status van tumordeposities verduidelijkt is in de 8e editie van TNM, maar dat de voorgestelde stagering op basis hiervan nog steeds suboptimaal is en in de toekomst nog aangepast zou moeten worden.

ESMO guidelines for rectal cancer. Update May 2017 (Glynne-Jones, 2017): 8th edition, UICC

Andere richtlijnen dateren van voor de 8e editie van TNM. Samengevat wordt in andere nationale en internationale richtlijnen de 8^e editie van TNM voorgescreven, zonder dat daar bewijs of argumentatie voor wordt gegeven. Er is geen speciale aandacht voor de omgang met tumordeposities in de verschillende richtlijnen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

1. Er zijn geen systematische reviews en meta-analyses voor de eerste deelvraag geselecteerd.
2. Tumordeposities: Tumordeposities zijn geassocieerd met een slechte uitkomst, maar dit is niet beperkt tot patiënten die geen lymfkliermetastasen hebben bij presentatie. Juist met de combinatie van tumor depositions en lymfkliermetastasen wordt een groep met een heel slechte prognose geselecteerd (Nagtegaal, 2017).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Ziekte-vrije en totale overleving.

PICO's

PICO 1 (vermelding tumor deposits)

P: patiënten met colorectaal carcinoom;

I: TDs ook vermelden in de aanwezigheid van LNM;

C: lymfeklier stagering volgens TNM classificatie systeem;

O: ziektevrije en totale overleving.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi:

10.1093/annonc/mdx224. PubMed PMID: 28881920.

Kakar S, Shi C, Berho ME. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum (V4. 0.0. 1). College of American Pathologists (CAP) website. <http://www.cap.org/cancerprotocols>.

Landa MA, Zhu B, Akwuole FN, Pai RK. Histopathological Predictors of Recurrence in Stage III Colon Cancer: Reappraisal of Tumor Deposits and Tumor Budding Using AJCC8 Criteria. Int J Surg Pathol. 2018 Jul 1;1066896918787275. doi: 10.1177/1066896918787275. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29992847.

Li X, An B, Zhao Q, Qi J, Wang W, Zhang D, Li Z, Qin C. Impact of tumor deposits on the prognosis and chemotherapy efficacy in stage III colorectal cancer patients with different lymph node status: A retrospective cohort study in China. Int J Surg. 2018 Aug;56:188-194. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.06.029. Epub 2018 Jun 21. PubMed PMID: 29936197.

Mirkin KA, Kulaylat AS, Hollenbeak CS, Messaris E. Prognostic Significance of Tumor Deposits in Stage III Colon Cancer. Ann Surg Oncol. 2018 Aug 6. doi: 10.1245/s10434-018-6661-9. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30083832.

Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1119-1127. doi: 10.1200/JCO.2016.68.9091. Epub 2016 Dec 28. Review. PubMed PMID: 28029327.

Wong-Chong N, Motl J, Hwang G, Nassif GJ Jr, Albert MR, Monson JRT, Lee L. Impact of Tumor Deposits on Oncologic Outcomes in Stage III Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2018 Sep;61(9):1043-1052. doi: 10.1097/DCR.0000000000001152. PubMed PMID: 30086053.

Definities en bepalingen van histologische parameters bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?

Aanbeveling

De aanbevelingen in deze module zijn overgenomen uit de 2014 richtlijn en in 2019 door de werkgroep beoordeeld als actueel. De aanbevelingen zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd.

Gebruik de volgende definities in het PA verslag:

Colon

Tumor type

De meest voorkomende types zijn adenocarcinoom n.o.s., mucineus carcinoom en zegelringcelcarcinoom. Als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door slijmmeren spreken we van mucineus carcinoom, als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door zegelringcellen spreken we van zegelringcelcarcinoom.

Differentiatiegraad

Een tweedeling in goed of matig versus slecht of ongedifferentieerd heeft de voorkeur. In een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom moet in elk geval enige buisvorming dan wel mucusproductie aanwezig zijn. De tumor wordt gegradeerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten.

Rectum

Tumor type

De meest voorkomende types zijn adenocarcinoom n.o.s., mucineus carcinoom en zegelringcelcarcinoom. Als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door slijmmeren spreken we van mucineus carcinoom, als meer dan 50% van de tumor wordt ingenomen door zegelringcellen spreken we van zegelringcelcarcinoom.

Differentiatiegraad

Een tweedeling in goed of matig versus slecht of ongedifferentieerd heeft de voorkeur. In een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom moet in elk geval enige buisvorming dan wel mucusproductie aanwezig zijn. De tumor wordt gegradeerd op het slechtst gedifferentieerde gebied; de invasieve rand van de tumor moet echter buiten beschouwing worden gelaten.

Vasculaire of lymfatische invasie

Aanwezigheid van tumor binnen een met endotheel beklede ruimte of tumor omgeven door een lamina elastica. De anatomische locatie dient te worden aangegeven als intramuraal of extramuraal. Er hoeven geen speciale kleuringen of immunohistochemie gebruikt te worden voor het aantonen van vaso-invasieve groei. Voor het beoordelen van de aan- of afwezigheid van vaso-invasieve groei moeten 3 tot 5 coupes door de tumor worden onderzocht.

Standaard bewerking voor rectumcarcinoom

De standaardbewerking van het rectumcarcinoom vindt plaats volgens de methode van Quirke. Het preparaat moet vers naar de patholoog toe en niet op de OK al behandeld worden met formaline. Van het vers ontvangen preparaat wordt allereerst de buitenzijde beoordeeld voor de compleetheid van het mesorectale oppervlak. Vervolgens wordt dit oppervlak geïnkt en het preparaat, dat opengeknipt kan worden tot nabij het niveau van de tumor, wordt gefixeerd; bij voorkeur minimaal 48 uur. Na fixatie wordt het gebied van de tumor gelamelleerd en worden coupes uitgenomen, met aandacht voor invasiediepte, lymfklieren en tumor deposits, vaatinvasie, circumferentiële en distale marge. Speciale technieken (lymfklierretrieval, immunohistochemie) worden in het algemeen niet toegepast.

Overwegingen

Minder goed onderbouwd maar wel opgenomen in de meeste standaarden zijn de tumorgrootte, de afstand van de tumor tot de distale (of dichtstbijzijnde) resectierand en de lengte en macroscopische beschrijving van het preparaat.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Het doel van een pathologie verslag is drieledig:

1. Het verschaffen van voldoende informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt.
2. Het verschaffen van voldoende prognostische informatie.
3. Het verschaffen van voldoende informatie voor een eventuele audit van medisch handelen.

Uit diverse studies is gebleken dat het gebruik van standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie verbetert (1; 2). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, die nodig is voor bovengenoemde 3 punten.

De minimale dataset opgesteld door de Royal College of Pathologists in 1998 bestaat uit informatie over het T-stadium, type en gradering van de tumor, invasiediepte, aantal geëxcideerde en aangedane lymfklieren, resectiemarges en macroscopische beschrijving van de tumor. In de NICE richtlijn wordt tevens geadviseerd om de grootte van de tumor op te nemen.

Bij het opstellen van criteria voor verslaglegging kunnen verschillende doelen worden nagestreefd.

Onderscheid kan worden gemaakt tussen kenmerken/items die van belang zijn voor de kankerregistratie en kenmerken/items ten behoeve van het bepalen van het beleid voor de individuele patiënt. In het tweede geval is het verslag uitgebreider dan in het eerste geval. De bijlage bevat een overzicht van alle items die werden genoemd in de acht artikelen die melding maakten van een standaard. Compton heeft geen aanbevelingen gegeven voor de verslaglegging maar de bewijskracht bepaald van alle factoren die van belang zijn voor de prognose van patiënten met colorectaal carcinoom. De meeste hiervan hebben betrekking op eigenschappen van de tumor en zijn dus ook relevant voor het pathologieverslag. Het bewezen prognostisch belang is toegevoegd in de bijlage. Uit de bijlage wordt duidelijk dat de 10 items uit de minimale dataset van de Engelse Royal College of Pathologists goed onderbouwd zijn en door vrijwel alle

auteurs worden ondersteund (zie kenmerken standaard pathologieverslag).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Lankshear S, Srigley J, McGowan T, Yurcan M, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Nov;137(11):1599-602. doi: 10.5858/arpa.2012-0656-OA. Epub 2013 Feb 21.

King PM, Blazeby JM, Gupta J, et al. Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards with minimum datasets. *J Clin Pathol*. 2004 Jul;57(7):702-5. PubMed PMID: 15220361; PubMed Central PMCID: PMC1770360.

Lymfeklieren

Uitgangsvraag

Hoe wordt de lymfeklierstatus in colorectale resectiepreparaten onderzocht, vastgelegd en geïnterpreteerd?
De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het nagestreefde minimaal aantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?
2. Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?
3. Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extra regionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?
4. Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extra regionale lymfeklieren geclassificeerd?
5. Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?
6. Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?
7. Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?
8. Hoe wordt naar regionale lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?
9. Wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?
10. Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?
11. Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder en bij status na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?
12. Hoe worden lymfeklieren met directe tumorgroei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?
13. Wordt het gebruik van immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen voor het vaststellen van pN-status geadviseerd?

Aanbeveling

Aantal lymfeklieren en macroscopie

Zoek naar alle regionale lymfeklieren in resectiepreparaten met daarin een (litteken van) primaire tumor, en streef daarbij naar minimaal twaalf, ongeacht voorbehandeling.

Overweeg om opnieuw naar lymfeklieren te zoeken mochten er in het eerste onderzoek minder dan twaalf tumor-negatieve klieren gevonden zijn.

Sluit alle niet evident positieve lymfeklieren compleet in.

Gebruik niet routinematig specifieke lymfeklieronthullende oplossingen.

Zoek indien mogelijk bij synchrone tumoren voor elke tumor apart naar de bijbehorende lymfeklieren.

Optimaliseer op laboratoriumniveau het proces van zoeken naar lymfeklieren door terugkoppeling van beschikbare kwaliteitsparameters (mediaan aantal gevonden lymfeklieren, percentage casuïstiek met twaalf of meer gevonden lymfeklieren; separaat voor colon en rectum).

Regionale versus extraregionale lymfeklieren

Gebruik TNM-definities met betrekking tot regionale en extraregionale lymfeklieren.

Laterale pelviene lymfeklieren bij rectumcarcinoom: Beschouw in overeenstemming met het TNM-systeem de iliaca interna lymfeklieren als regionaal en de iliaca externa en iliaca communis lymfeklieren als extraregionaal. Beschouw de obturator lymfeklieren, die niet specifiek in het TNM genoemd worden, als regionale lymfeklieren.

Microscopie

Gebruik TNM-definities voor geïsoleerde tumorcellen, micrometastasen en macrometastasen en tel lymfeklieren met uitsluitend geïsoleerde tumorcellen niet mee als positief, ongeacht of voorbehandeling wel of niet gegeven werd. Tel lymfeklieren met micrometastasen mee als positieve lymfeklieren.

Vermeld tumor deposits apart en classificeer ze onder N-categorie volgens de geldende editie van TNM.

Beschouw lymfeklieren met acellulair slijm als positief wanneer er geen neoadjuvante therapie werd gegeven, en beschouw deze als negatief na neoadjuvante therapie.

Beschouw lymfeklieren met directe tumorinvloed vanuit de primaire tumor als positief.

Gebruik immunohistochemie of diepere doorsnijdingen niet als routinematige werkwijze voor microscopisch onderzoek van regionale lymfeklieren.

Overwegingen

Aantallen lymfeklieren

PICO 1 Wat is het nastreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?

Er is een relatie tussen het aantal onderzochte lymfeklieren en de prognose van de patiënt. Er zijn echter een groot aantal factoren die mede het aantal onderzochte lymfeklieren bepalen. Bepaalde eigenschappen van de patiënt (BMI, leeftijd, geslacht, immuunrespons), eigenschappen van de tumor (grootte, pT-stadium, differentiatiegraad, ontstekingsreactie, lokalisatie), chirurgische karakteristieken (kwaliteit en uitgebreidheid van de resectie, ervaring van chirurg, operatietechniek), pathologiefactoren (inspanning/tijdsinvestering, toewijding, fixatietijd, zoektechniek), instituut-karakteristieken (caseload, type ziekenhuis) en neoadjuvante

therapie spelen hierbij een rol (Veen, 2013; Willaert, 2013; Märkl, 2015). De gevonden correlatie tussen hoger aantal onderzochte lymfeklieren en betere overleving heeft dus geen eenvoudige verklaring en is niet causaal, dat wil zeggen daar spelen vele confounders mee.

In het TNM-systeem wordt sinds de 5^e editie in 1997 (UICC TNM 5^e editie) het advies van minimum twaalf lymfeklieren voor het adequaat vaststellen van het pN-stadium gehanteerd. Dit werd door TNM naar voren gebracht als een streefnorm en geen eis (Sabin, 2001) alhoewel het advies daarna vaak in sommige richtlijnen (Nelson, 2001) en in de praktijk als een eis werd beschouwd. De keuze van dit getal was arbitrair, achteraf onderbouwd door literatuur (voornamelijk bij geen voorbehandeling) maar zonder harde criteria.

Er wordt in de literatuur op twee manieren onderzoek naar het minimaal aantal gevonden lymfeklieren verricht, dat wil zeggen door (1) het aantal gevonden lymfeklieren te correleren met frequentie van positieve lymfeklieren en (2) door het aantal gevonden lymfeklieren te correleren met overleving. Zoals boven genoemd hebben vele confounders invloed op de gevonden correlatie tussen hoger aantal onderzochte lymfeklieren en overleving. Daarom zijn studies, waar het aantal gevonden lymfeklieren met de frequentie van positieve lymfeklieren gecorreleerd worden, iets meer eenduidig te interpreteren. Bij deze type studies ontstaat wel de vraag of tumorpositieve lymfeklieren gemiddeld groter zijn en kunnen daardoor makkelijker worden gevonden? Daarmee zou de diameter van tumorpositieve lymfeklieren een confounding factor zijn. Studies laten echter zien dat het verschil in diameter tussen negatieve en positieve lymfeklieren beperkt is (Mönig, 1999: 3,9 versus 5,9 mm, $p<0,0001$; Cserni, 2002: 4,3 versus 4,7 mm, $p<0,01$; Märkl, 2012: bijna identieke diameter-distributie). Volgens Märkl (2012) komen ongeveer 50% van alle lymfekliermetastasen in lymfeklieren met diameter van 1 tot 5 mm. Aan de andere kant, de grootste tumorpositieve lymfeklier per casus is meestal groter dan 5 mm. Märkl (2012) schatte dat met name tumorpositieve lymfeklieren met diameter van < 5 mm gemist kunnen worden. Verder kwam naar voren in de studie van Märkl (2012) dat minuscule lymfeklieren (< 1 mm) slechts in zeer beperkte mate metastase bevatten en kunnen als beperkt relevant worden beschouwd. Zie ook overwegingen bij PICO 13.

Zonder voorbehandeling

In meerdere studies naar colorectaal carcinoom zonder neoadjuvante behandeling is getoond dat het aantal onderzochte lymfeklieren correleert met overleving (Chang, 2007; Märkl, 2015; Lykke, 2019; Wu, 2021). De correlatie tussen het aantal onderzochte lymfeklieren en percentage van positieve lymfeklieren bij coloncarcinoom (pN0 versus pN1-2) is in een aantal populatiestudies onderzocht. In deze studies (Maurel, 1998; Kelder, 2009; Baxter, 2010; Lykke, 2020) werd meestal saturatie in de frequentie van positieve lymfeklieren vanaf 12 onderzochte lymfeklieren aangetoond (zie details onder "Samenvatting van nationale data en populatiestudies").

Met (chemo)radiatie als voorbehandeling

In meerdere studies is aangetoond dat door neoadjuvante behandeling bij rectumcarcinoom minder lymfeklieren gevonden worden (Mechera, 2019). De trends die in grote studies beschreven worden komen meestal overeen met de situatie waarbij geen neoadjuvante therapie is gegeven: een hoger aantal lymfeklieren is geassocieerd met een betere prognose van de patiënt (Gill, 2015; Hall, 2015; Han, 2016; Xu, 2016; Cox, 2017; Lee, 2018; Wang, 2019; Tan, 2020; Yeo, 2020; Lin, 2021). In andere studies wordt dit echter niet ondersteund (Degiuli, 2018; Wang, 2019; Detering, 2021). Het is de vraag of er sprake is van een directe causale relatie.

De correlatie tussen het aantal onderzochte lymfeklieren en percentage van positieve lymfeklieren bij neoadjuvant behandeld rectumcarcinoom (ypN0 versus ypN1-2) is in een beperkt aantal studies onderzocht (Gao, 2018; Lykke, 2015; Bhangu, 2014). In deze drie studies kwam een minimum van 10, 12 en 16 onderzochte lymfeklieren naar voren (zie details onder "[Samenvatting van nationale data en populatiestudies](#)").

Samenvatting voor PICO 1

In de Nederlandse CRC-richtlijn van 2014 was het nagestreefde minimaal aantal onderzochte lymfeklieren 10, waarbij gekozen is voor het destijds laagste internationale advies (in relatie met de hoog-risico stadium II definitie). Mede gezien het lage mediane aantal lymfeklieren in de dagelijkse praktijk destijds, was dit een verstandig besluit. Anno 2022 ontstond de vraag of we dit minimaal aantal niet moesten aanpassen aan de huidige internationale richtlijnen? Om dit te beantwoorden zijn er meerdere factoren die meewegen:

- Internationale richtlijnen, inclusief het TNM-systeem, adviseren om te streven naar een minimum van twaalf lymfeklieren.
- De kans op het vinden van positieve lymfeklier(en) per aantal onderzochte lymfeklieren, zonder of met voorbehandeling.
- Op basis van de praktijk lijkt neoadjuvante chemotherapie of immuuntherapie geen effect op het aantal onderzochte lymfeklieren te hebben.
- Praktisch gezien is er een voorkeur voor één streef-minimaal aantal voor zowel colon als rectum, ongeacht van wel/geen en type voorbehandeling, voor de dagelijkse praktijk.
- Het belang van minimum 10 versus 12 onderzochte lymfeklieren bij rectumcarcinoom bij status na neoadjuvante chemoradiotherapie is niet duidelijk.
- De lymfeklierstatus bij rectumcarcinoom heeft geen impact op keuze van nabehandeling maar is wel prognostisch en belangrijk voor correlatie met beeldvorming waarop keuze van voorbehandeling wordt gebaseerd.
- Het lymfeklieraantal bij stadium II coloncarcinoom wordt niet meer als criterium voor adjuvante chemotherapie gehanteerd.
- Het aantal onderzochte lymfeklieren in Nederland ligt hoger dan tijde van de vorige richtlijn waarbij twaalf of meer lymfeklieren bij het merendeel van de gevallen worden gevonden, zowel bij colon als rectum (zie PALGA-data onder rubriek "[Samenvatting van nationale data en populatiestudies](#)").

Mede gezien het bovenstaande wordt gestreefd naar een minimum aantal van twaalf onderzochte lymfeklieren, ongeacht of voorbehandeling wel of niet gegeven werd. Verder is het van belang dat laboratoria inzicht in eigen werkwijze hebben, dat wil zeggen hoe vaak het streefgetal gehaald wordt, om processen rondom het zoeken naar lymfeklieren te optimaliseren.

PICO 2 Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?

In een beperkt aantal onderzoeken is de bijdrage van "second look", "re-examination" of "resampling" zonder lymfekleronthullende oplossingen bij 11 of minder gevonden negatieve lymfeklieren in de eerste ronde op pN-status onderzocht. In deze studies is aangetoond dat het opnieuw zoeken resulteert in upstaging van N0 naar N+ in 4-13% van de gevallen (Greco, 2006; Fan, 2011; Lisovsky, 2017; Hamza, 2018;

Tran, 2020). Deze onderzoeken geven aan dat opnieuw onderzoeken wel relevant kan zijn, met name wanneer de methode die bij de eerste ronde van zoeken gebruikt werd structureel suboptimaal is, bijvoorbeeld door weinig tijdsinvestering, onervarenheid, laag gemiddeld aantal gevonden lymfeklieren als basis, et cetera (Märkl, 2015).

In de praktijk kan het opnieuw zoeken naar lymfeklieren al in de uitsnijkamer als standaardprocedure worden ingebouwd; als het na de eerste ronde van zoeken al duidelijk is dat het aantal minder dan twaalf is, dan kan meteen door een tweede medewerker naar lymfeklieren worden gezocht. Soms wordt dit echter pas na microscopisch onderzoek duidelijk.

Regionale versus extraregionale lymfeklieren

PICO 3 Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extraregionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?

Over dit onderwerp zijn er enkele principes die in het TNM-systeem aanbevolen worden. Zie hiervoor "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten".

PICO 4 Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extraregionale lymfeklieren (respectievelijk N of M categorie) geklassificeerd?

In de praktijk zijn er regelmatig vragen over de classificatie van metastasen in laterale pelviene lymfeklieren, dat wil zeggen obturator, iliaca interna, iliaca externa en iliaca communis (Yahya, 2018; Ogawa, 2021). Dit heeft onder andere te maken met dat in westerse richtlijnen er onvoldoende aandacht voor dit onderwerp is geweest (Sluckin, 2021). In het TNM-systeem is er geen uitspraak over de classificatie van obturator lymfeklieren. Verder is er een discrepantie tussen de Japanse richtlijn, waarbij iliaca externa en communis lymfeklieren als regionaal worden beschouwd, terwijl deze lymfeklieren in het TNM-systeem worden gezien als extraregionaal (Otero de Pablos, 2020). In de Nederlandse praktijk worden ook niet alle laterale pelviene lymfeklieren als extraregionaal gezien (Sluckin, 2021). Uit internationale studie van het Lateral Node Study Consortium (Ogura, 2019) is naar voren gekomen dat de prognostische betekenis (recidief lokaal, lateraal lokaal en op afstand) van metastasen in obturator lymfeklieren vergelijkbaar is met metastasen in iliaca interna lymfeklieren. In dezelfde studie was de kans op afstands metastasen na metastasen in iliaca externa lymfeklieren groter. Alhoewel er beperkt onderzoek op dit gebied bestaat suggereren deze data dat obturator lymfeklieren bij het rectumcarcinoom beter als regionaal (zoals iliaca interna lymfeklieren) dan extraregionaal kunnen worden beschouwd. Zie ook module 2.4 Locoregionale stadiering rectumcarcinoom waar dit ook wordt behandeld.

Macroscopie

PICO 5 Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?

In de verschillende richtlijnen wordt benadrukt dat het niet de bedoeling is te stoppen met zoeken naar lymfeklieren wanneer het minimumaantal is bereikt (zie "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten").

De grootste kans op het vinden van positieve lymfeklieren is in epi-/peri-/paracolische lymfeklieren (D1 klieren) nabij de primaire tumor maar positieve klieren worden ook in D2-D3 lymfeklieren (intermediair tot apicaal ter hoogte van onderbinding) gevonden alsook in D1 klieren tot 5 tot 10 cm afstand proximaal en

distaal van de primaire tumor (Bertelsen, 2016; Cserni, 2001; Grinnel, 1966; Hashiguchi, 2011; Langman, 2015; Lisovski, 2017; Pusztaszeri, 2008).

PICO 6 Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?

Er ontbreekt onderzoek over dit onderwerp. Gezien het belang van exacte pN-stadiering met betrekking tot prognose en adjuvante chemotherapie wordt geadviseerd om lymfeklieren geheel in te sluiten, om geen kleine metastasen te missen. Dit advies is in overeenstemming met een stellig advies hieromtrent in de richtlijn van de College of American Pathologists van 2020 (Lawrence, 2020).

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?

In een reviewpaper van 2014 (Horne, 2014) werd literatuur over verschillende lymfeklieronthullende oplossingen bij colorectaal carcinoom samengevat (zie ook rubriek "Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses"). De conclusie was dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om het gebruik van lymfeklieronthullende oplossingen als standaard in alle laboratoria te adviseren. Wat hier ook meeweegt is dat bij standaard verwerking van hoge kwaliteit meestal ruim voldoende aantal lymfeklieren worden geleverd. In die context is de bijdrage van lymfeklieronthullende oplossingen niet duidelijk.

Onderzoek heeft laten zien dat factoren die aan een standaard hoge kwaliteit bijdragen onder andere goede fixatie (over 2 nachten), kennis, ervaring en voldoende tijdsinvestering zijn. (Crucitti, 1992; Poller, 2000; Horne, 2016). Omdat de literatuur en behandeling van colorectaal carcinoom vooral gebaseerd is op standaard verwerking, dat wil zeggen zonder specifieke lymfeklieronthullende oplossingen, wordt het toepassen van deze techniek als optioneel beschouwd.

PICO 8 Hoe wordt naar lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?

Synchrone tumoren komen voor in 2 scenario's; (a) binnen hetzelfde preparaat, (b) in separate preparaten. De voorkeur gaat uit naar het apart onderzoeken en vermelden van de lymfeklierstatus per tumor. Wanneer er zich twee tumoren in een preparaat bevinden, kan soms een arbitraire splitsing worden gemaakt. Als de tumoren zich in separate preparaten bevinden is het zoeken naar lymfeklieren separaat eenvoudiger en vanzelfsprekend. Bij tumoren met een verschillend histologisch subtype wordt het onderscheid uiteraard naar subtype gemaakt.

Microscopie

PICO 9 wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?

Zie "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten". Voor overeenkomst met internationale data worden de definities van UICC/TNM in deze richtlijn overgenomen.

PICO 10 Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?

Tumor deposits worden volgens de TNM-8 apart vermeld en niet samen met positieve lymfeklieren meegeteld. Dit heeft de volgende redenen: (1) tumor deposits hebben een ander biologisch betekenis dan lymfekliermetastasen; (2) tumor deposits zijn geassocieerd met slechte prognose onafhankelijk van

lymfeklierstatus (Lord, 2021). In de gestandaardiseerde verslaglegging van PALGA worden tumor deposits apart vermeld.

PICO 11 Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder en na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?

Na neoadjuvante behandeling is de consensus dat lymfeklieren waarin slijm zonder tumorcellen (acellulair slijm) wordt aangetroffen worden beschouwd als negatief (UICC: Brierley, 2016; TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019).

Acellulair slijm komt zeer sporadisch voor zonder dat er neoadjuvante behandeling gegeven is, met name bij MMR deficiënte tumoren. In een USCAP abstract van 2018 werd twaalf gevallen beschreven (Lapinski, 2018). In een correspondentie van 2016 worden er twee gevallen beschreven (Foong, 2016). Dit onderwerp wordt ook kort besproken in een paar papers die gaan over problemen in stadierung van colorectaal carcinoom (Yantiss, 2017; Karamchandani, 2020). Door UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) worden deze lymfeklieren met acellulair slijm maar zonder neoadjuvante voorbehandeling arbitrair als positief beschouwd. Dat is in overeenstemming met de aanwezigheid van acellulair slijm bij primaire colorectale tumoren zonder neoadjuvante behandeling bij het bepalen van pT-stadium en status van snijvlakken. Alhoewel er data over dit zeldzame scenario ontbreekt wordt het advies van UICC ten behoeve van uniformiteit in deze richtlijn overgenomen.

PICO 12 Hoe worden lymfeklieren met directe tumorinvloei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?

Zie "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten". De benadering van UICC in het TNM-systeem hieromtrent (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) is arbitrair en voor colorectaal carcinoom is geen literatuur te vinden. Voor uniformiteit en reproduceerbaarheid wordt het advies van het TNM-systeem in deze richtlijn overgenomen.

PICO 13 Wordt het gebruik van immunohistochemie of diepere doorsnijdingen geadviseerd?

Er zijn een aantal onderzoeken die laten zien dat bij diepere doorsnijdingen, vaak met additionele immunohistochemie, meer lymfekliermetastasen worden gevonden (Sasaki, 1997; van Wyk, 2000; Yasuda, 2001; Palma, 2003; Rosenberg, 2004; Verrill, 2004; Messerini, 2006; Stojadinovic, 2007; Park, 2008; Bilchik, 2010; Hata, 2011; Märkl, 2013; Sloothaak, 2017). In deze studies betreft het micrometastasen, die in 0,5% tot 34% (median 4%) van voormalige stadium I en/of II colorectaal carcinomen worden gevonden. Occulte macrometastasen worden in deze studies beperkt vermeld en kunnen dus als weinig voorkomend worden beschouwd. Upstaging van N1 naar N2 is ook aangetoond bij 3% van stadium III tumoren (Verrill, 2004). Wegens grote variatie in methodiek in deze studies, die ook vaak kleinschalig en meestal retrospectief zijn, is het lastig om eenduidige conclusies te trekken. In richtlijnen worden daarom diepere doorsnijdingen en extra immunohistochemische kleuringen beschouwd als niet nodig om lymfeklierstatus vast te stellen (zie "Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten"). Voor uniformiteit en reproduceerbaarheid wordt het advies van het TNM-systeem in deze richtlijn overgenomen. Hier weegt ook mee dat de literatuur en behandeling van colorectaal carcinoom vooral gebaseerd is op standaard verwerking, dat wil zeggen zonder standaard aanvullende immunohistochemie of diepere doorsnijdingen.

Onderbouwing

Achtergrond

Lymfeklierstatus is een van de belangrijke componenten van het TNM-systeem en een belangrijke prognostische parameter met therapieconsequenties. Voor adequate bepaling van lymfeklierstatus is het aantal onderzochte lymfeklieren van belang. Er is veel onderzoek gedaan naar het minimale aantal lymfeklieren dat onderzocht dient te worden, maar er is geen definitieve consensus, met name over aantallen na neoadjuvante therapie. Andere discussiepunten in de dagelijkse praktijk zijn de methodes voor identificatie en onderzoek van lymfeklieren, de definities voor positiviteit en extra-regionale klierstations.

Lymfekliermetastasen zijn geen noodzakelijke stap voor het vormen van afstandsmetastasen, andere vormen van locoregionale verspreiding zoals peritoneale doorgroei, veneuze invasie en tumor deposits kunnen ook een rol spelen (Hu, 2019; Zhang, 2020). De aanwezigheid van lymfekliermetastasen kan ook gezien worden als een biomarker, onder andere voor potentie tot vorming van afstandsmetastasen, gemiddeld slechter biologisch gedrag en gevorderde ziekte (hoger ziektestadium bij hoger aantal positieve klieren) (Brouwer, 2020).

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Aantal lymfeklieren

PICO 1a en 1b Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?

Door UICC (TNM, 8^e editie van 2016) wordt een minimum van 12 onderzochte lymfeklieren geadviseerd, ongeacht of er wel of geen voorbehandeling gegeven werd (Brierley, 2016; Wittekind, 2019). Dit arbitrair gekozen getal bestaat in de TNM-literatuur sinds 1997 (UICC TNM 5^e editie), onderbouwd door literatuur maar zonder harde criteria. In een verder uitleg over de keuze van dit getal werd benadrukt dat dit niet een eis maar advies betreft (Sobin, 2001). In verschillende internationale (ESMO voor rectumcarcinoom: Glynne-Jones, 2017; ESMO voor coloncarcinoom: Argilés, 2020) en nationale richtlijnen wordt dit advies overgenomen (College of American Pathologists, CAP: Lawrence, 2020; Royal College of Pathologists, RCPPath: Loughrey, 2018; International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR: Loughrey, 2020; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) voor coloncarcinoom, 2021; NCCN voor rectumcarcinoom, 2021; Duitsland, 2019; Denemarken: Klarskov, 2016; Zweden, 2021)

Minder dan twaalf onderzochte lymfeklieren wordt steeds door de richtlijnen van ESMO (Argilés, 2020) en NCCN (NCCN, 2021) als belangrijke negatieve prognostische marker bij stadium II coloncarcinoom beschouwd maar de consequentie voor wel of niet geven van adjuvante chemotherapie is afhankelijk van de gehanteerde richtlijn (zie hiervoor desbetreffend module in deze richtlijn).

PICO 2 Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) adviseert het overwegen van opnieuw zoeken naar meer lymfeklieren bij zowel colon- als rectumcarcinoom als er minder dan twaalf lymfeklieren zijn gevonden. In deze richtlijn wordt niet gespecificeerd of dat bij alle gevallen met 11 of minder lymfeklieren zou moeten worden overwogen of vooral bij bepaalde situaties.

In de richtlijn van NCCN voor coloncarcinoom uit 2021 wordt het advies van CAP omtrent opnieuw zoeken naar lymfeklieren overgenomen (NCCN, 2021).

In de richtlijn van NCCN voor rectumcarcinoom uit 2021 wordt het advies van CAP omtrent opnieuw zoeken naar lymfeklieren overgenomen (NCCN, 2021). Er wordt echter in deze richtlijn ook genoemd dat het aantal gevonden lymfeklieren bij rectumcarcinoom na neoadjuvante behandeling gemiddeld lager is dan bij coloncarcinoom en dat het minimumaantal onderzochte lymfeklieren voor adequate pN-stadierung bij dit scenario onbekend is.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

Regionale versus extra regionale lymfeklieren

PICO 3 Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extra regionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?

In het TNM-systeem wordt door UICC (TNM 8^e editie: Brierley, 2016) aanbevolen welke lymfeklierstations per darmsegment/anatomische tumorlokalisatie als regionaal beschouwd zouden moeten worden. Lymfekliermetastasen buiten het regionale lymfekliercompartiment, bijvoorbeeld para-aortal en inguinaal, worden als pM1 beschouwd. Zie hiervoor de TNM 8^e editie of TNM Atlas. Enkele andere richtlijnen nemen het advies van TNM over (NCCN, 2021; voor colon; NCCN, 2021 voor rectum; College of American Pathologists: Lawrence, 2020).

In het TNM-systeem adviseert UICC (TNM 8^e editie: Brierley, 2016; TNM-supplement: Wittekind, 2019) dat wanneer tumorpositieve extra regionale lymfeklieren het gevolg zijn van verspreiding na doorgroei van de primaire tumor in een aangrenzend orgaan deze worden beschouwd als regionaal. Bijvoorbeeld bij een laag rectumcarcinoom met ingroei in de anus worden inguinale klieren beschouwd als regionaal.

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) adviseert om onderscheid te maken tussen regionale en extra regionale lymfeklieren in grote darmparaten.

PICO 4 Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extra regionale lymfeklieren (respectievelijk N of M categorie) geclassificeerd?

Laterale pelviene lymfeklieren is een verzamelnaam voor extramesorectale lymfeklieren in de volgende vier anatomische lokalisaties van het bekken: iliaca interna, iliaca externa, obturator en iliaca communis (Yahya, 2018). In het TNM-systeem beveelt UICC (TNM 8^e editie: Brierley, 2016) aan dat iliaca interna lymfeklieren als regionale lymfeklieren bij rectumcarcinoom geclassificeerd worden. In het TNM-supplement van 2019 wordt ook genoemd dat iliaca externa klieren als extraregionale geclassificeerd worden (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019). In de 8^e editie van TNM van AJCC staat dat zowel iliaca externa als iliaca communis lymfeklieren als extraregionale geclassificeerd zullen worden (Amin, 2017). In de richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) worden iliaca externa en iliaca communis lymfeklieren ook als extraregionale beschouwd. Over de obturator lymfeklieren wordt geen uitspraak in de TNM-literatuur gemaakt.

In de 3^e editie van de Japanse richtlijn voor colorectaal carcinoom, in 2019 in het Engels uitgegeven, worden lymfekliermetastasen in alle laterale pelviene lymfeklieren als regionaal geclassificeerd (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, 2019).

Macroscopie

PICO 5: Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) adviseert het zoeken naar zoveel mogelijk regionale lymfeklieren voor het vaststellen van de pN-status. In de richtlijn van Royal College of Pathologists uit 2018 (Loughrey, 2018) en de Deense richtlijn uit 2016 (Klarskov, 2016) wordt hetzelfde advies gegeven.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 6 Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?

De richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) schrijft voor dat regionale lymfeklieren volledig ingesloten moeten worden, dat wil zeggen niet de helft of een deel, tenzij de lymfeklier macroscopisch evident positief is. In de Deense CRC richtlijn van 2016 wordt ook het volledig insluiten van lymfeklieren aanbevolen (Klarskov, 2016).

In de richtlijn van Royal College of Pathologists uit 2018 (Loughrey, 2018) wordt de mogelijkheid gegeven om lymfeklieren deels in te sluiten, indien 5 mm of groter - maar indien uitsluitend geïsoleerde tumorcellen worden gevonden moet de rest van de partieel gesampelde klieren alsnog worden ingesloten.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?

In de richtlijn van Royal College of Pathology van 2018 (Loughrey, 2018) wordt het gebruik van specifieke lymfeklieronthullende oplossingen als optioneel en niet standaard geadviseerd, met name als er gemiddeld relatief weinig lymfeklieren in het laboratorium worden gevonden of bij specifieke casussen. In dezelfde richtlijn wordt het standaard fixeren van colorectale resectiepreparaten over minimum van 2 nachten ter bevordering van lymfeklerdetectie geadviseerd. In de richtlijn van College of American Pathologists (CAP) uit 2020 (Lawrence, 2020) wordt het gebruik van lymfeklieronthullende oplossingen als optioneel gesuggereerd als er minder dan twaalf lymfeklieren worden gevonden.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 8 Hoe wordt naar lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?

In de richtlijn van International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) van 2020 (Loughrey, 2020) wordt dit advies gegeven: Als de tumoren zich binnen hetzelfde preparaat bevinden is het wenselijk om lymfeklieren van de regio van iedere tumor separaat te samplen en vermelden. In de richtlijn van ICCR wordt geadviseerd

om pN-status separaat per synchrone tumor te vermelden indien gelegen in separate segmenten.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

Microscopie

PICO 9 wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?

Door UICC (TNM, 8^e editie, Brierley, 2016; TNM-supplement, Wittekind 2019) worden de volgende definities voor geïsoleerde tumorcellen, micrometastasen en macrometastasen gehanteerd. Geïsoleerde tumorcellen (ICT) worden gedefinieerd als solitaire tumorcellen of celclusters van ≤ 0,2 mm, onafhankelijk van de detectiemethode (HE of IHC). Lymfekliermetastasen van > 0,2 mm en ≤ 2,0 mm worden micrometastasen genoemd en lymfekliermetastasen van > 2,0 mm zijn macrometastasen. Zowel micrometastasen als macrometastasen worden als positieve lymfeklieren beschouwd en meegeteld voor pN-stadierung. Bij uitsluitend aanwezigheid van micrometastase(n) kan de pN1-2 status met "(mi)" worden genuanceerd, dat wil zeggen pN1-2(mi). Lymfeklieren met geïsoleerde tumorcellen worden *niet* meegeteld als positieve lymfeklieren, ook niet bij aanwezigheid van micro- of macrometastasen in andere lymfeklieren. Bij status na neoadjuvante behandeling is dit advies minder goed onderbouwd maar wordt nog steeds door TNM gehanteerd. (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) Wel wordt door UICC geadviseerd om het aantal lymfeklieren met geïsoleerde tumorcellen te benoemen in het verslag. Bij aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen maar geen micro- of macrometastasen is de lymfeklierstatus pN0 en kan optioneel worden weergegeven als pN0(i+).

In de richtlijn van College of American Pathologists (Lawrence, 2020) wordt hetzelfde advies overgenomen.

PICO 10 Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?

In de 8^e editie van het TNM-systeem (Brierley, 2016) wordt door UICC aanbevolen hoe met tumor deposits om te gaan. Volgens de 8^e TNM-editie worden tumor deposits apart vermeld en *niet* samen met positieve lymfeklieren meegeteld. Wanneer er alleen tumor deposits aanwezig zijn en geen positieve lymfeklieren is er sprake van een pN1c. (Brierley, 2016; TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) In de richtlijn van International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) van 2020 (Loughrey, 2020) en de richtlijn van Royal College of Pathologists van 2018 (Loughrey, 2018) wordt hetzelfde advies overgenomen.

Radiologisch is het onderscheid tussen lymfekliermetastasen en tumor deposits lastig. Daarom werd in een recente consensuspaper over de radiologische stadierung van rectumcarcinoom aanbevolen dat bij radiologische stadierung de tumor deposits voorlopig wel in de N-categorie worden meegenomen, dat wil zeggen anders dan bij de pathologische stadierung volgens de 8^e TNM-editie (Lambregts, 2022).

PICO 11 Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder en na neoadjuvante behandeling geclassificeerd?

Bij status na neoadjuvante therapie worden lymfeklieren met uitsluitend slijm (zonder tumorcellen) door UICC (Brierley, 2016, TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) als tumornegatief beschouwd. Als er geen neoadjuvante behandeling verricht is, dan worden deze lymfeklieren door UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) als tumorpositief beschouwd.

PICO 12 Hoe worden lymfeklieren met directe tumor ingroei vanuit de primaire tumor geclassificeerd?

Directe ingroei van primaire tumor tot in een lymfeklier wordt in het TNM-systeem volgens UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) als positieve lymfeklier beschouwd.

In de overige richtlijnen en consensusdocumenten wordt hierover geen advies gevonden.

PICO 13 Wordt het gebruik van immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen geadviseerd?

Volgens UICC (TNM-supplement, FAQ: Wittekind, 2019) zijn geen extra immunohistochemische kleuringen noch diepere doorsnijdingen nodig om lymfeklierstatus vast te stellen. In de richtlijn van Royal College of Pathologists (Loughrey, 2018) en de richtlijn van College of American Pathologists (Lawrence, 2020) wordt hetzelfde advies gegeven.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses**PICO 1a Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder voorbehandeling?**

In een systematische review van 2007 (Chang, 2007) werd aangetoond dat bij coloncarcinoom zonder voorbehandeling het aantal gevonden lymfeklieren met overleving geassocieerd is.

PICO 1b Wat is het nagestreefde minimumaantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium na voorbehandeling?

In een systematische review en meta-analyse van 2019 (Mechera, 2019) werd aangetoond dat radiotherapie of chemoradiotherapie bij patiënten met rectumcarcinoom resulteert in mediane reductie van respectievelijk 2 en 4 gevonden lymfeklieren.

In een systematische review en meta-analyse van 2020 (Tan, 2020) werd aangetoond dat twaalf of meer onderzochte lymfeklieren bij patiënten met status na neoadjuvante behandeling van rectumcarcinoom associatie had met betere survival (ten opzichte van elf of minder klieren).

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaat met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?

In een reviewpaper van 2014 (Horne, 2014) werd 30 jaar van literatuur over verschillende lymfeklieronthullende oplossingen bij colorectaal carcinoom samengevat. Het gebruik van deze oplossingen was geassocieerd met significant meer onderzochte en positieve lymfeklieren, maar er was sprake van bias in de studies, en in de controle groep of eerste ronde was sprake van suboptimale methodiek bij het zoeken van lymfeklieren. De conclusie was dan ook dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om het gebruik van lymfeklieronthullende oplossingen als standaard in alle laboratoria te adviseren.

Voor vergelijking van verschillende lymfeklieronthullende detectiemethoden wordt naar een systematische review van 2021 (Athanasious, 2021) verwezen.

PICO 10 Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?

Een recente systematische review met individuele casus meta-analyse (Nagtegaal, 2017) laat zien dat het meetellen van tumor deposits met het aantal lymfekliermetastasen een betere voorspelling geeft van het

ziektebeloop van de patiënt dan de huidige TNM-advisering. Juist de patiënten die zowel tumor deposits als lymfekliermetastasen hebben, hebben een slechte overlevingskans. In de nieuwe versie van TNM (in ontwikkeling) wordt dit vermoedelijk aangepast.

PICO 2-6, 8-9, 11-13:

Voor deze PICO's zijn geen systematische reviews noch meta-analyses gevonden.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

PICO 1 Wat is het nagestreefde minimaal aantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder en met voorbehandeling?

Bij analyse van recente landelijke PALGA-data in 2019 bleek de mediaan van het aantal onderzochte lymfeklieren bij coloncarcinoom 20 (IQR 14 tot 28). In dat jaar werden in 11,7% van de gevallen minder dan twaalf klieren gevonden/onderzocht. Het landelijke mediaan van aantal onderzochte lymfeklieren bij rectumcarcinoom was in 2019 15 (IQR 12 tot 22) en bij 24,5% van de gevallen werden minder dan twaalf klieren gevonden/onderzocht. Deze data laten zien dat bij het merendeel van zowel colon- als rectumcarcinomen twaalf of meer lymfeklieren worden gevonden.

In het spiegelrapport van PALGA voor 2019 kwam naar voren dat er verschillen zijn tussen laboratoria in de frequentie van patiënten lymfeklier-positieve colorectaal carcinoom (zonder correctie van case mix). Voor stadium I-IV coloncarcinoom was het landelijk gemiddelde aantal lymfeklierpositieve gevallen 42% en de range was van 30% tot 54%. Er ontbreekt onderzoek naar de oorzaken van deze gevonden verschillen. Het nagestreefde minimaal aantal onderzochte lymfeklieren voor het optimaal bepalen van lymfeklierstatus bij coloncarcinoom zonder neoadjuvante behandeling (pN0 versus pN+) is in een nationale studie uit Denemarken onderzocht (Lykke, 2020). De frequentie van pN+ was 22% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 34% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 39% bij 12 tot 17 gevonden lymfeklieren en 40% bij 18 of meer gevonden lymfeklieren. In een studie op basis van SEER-data was de frequentie van pN+ 34% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 42% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 44% bij 12 tot 17 gevonden lymfeklieren en 44% bij 18 of meer gevonden lymfeklieren (Baxter, 2010). In een Nederlandse populatiestudie van 2009 was de frequentie van pN+ 24% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 36% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 41% bij 12 tot 15 gevonden lymfeklieren en 41% bij 16 of meer gevonden lymfeklieren (Kelder, 2009). In een Franse populatiestudie was de frequentie van pN+ 19% bij 1-3 gevonden lymfeklieren, 34% bij 4 tot 7 gevonden lymfeklieren, 42% bij 8 tot 11 gevonden lymfeklieren, 38% bij 12 tot 15 gevonden lymfeklieren en 50% bij 16 of meer gevonden lymfeklieren (Maurel, 1998).

Het minimaal aantal onderzochte lymfeklieren voor het optimaal bepalen van lymfeklierstatus bij rectumcarcinoom na neoadjuvante behandeling (ypN0 versus ypN+) is in een nationale studie uit Denemarken onderzocht (Lykke, 2015). De frequentie van ypN+ was 17% bij 0 tot 5 gevonden lymfeklieren, 32% bij 6 tot 11 gevonden lymfeklieren, 39% bij 12 tot 17 gevonden lymfeklieren en 38% bij 18 of meer gevonden lymfeklieren. In een studie op basis van SEER-data kwam naar voren dat 16 onderzochte lymfeklieren nodig waren om positieve lymfeklieren te detecteren (Bhangu, 2014). In een andere studie op basis van SEER-data werd een minimum van 10 lymfeklieren voorgesteld (Gao, 2018).

PICO 4 Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extraregionale lymfeklieren geclassificeerd?

In een nationale studie uit Japan van Akiyoshi (2012) werd geconcludeerd dat laterale pelviene lymfeklieren als regionaal kunnen worden beschouwd bij laag rectumcarcinoom.

PICO 2-3, 5-13

Voor deze PICO's zijn geen nationale data noch populatiestudies gevonden.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Accuratesse en uniformiteit in het bepalen van lymfeklierstatus, overleving, medisch beleid.

PICO's

Aantal lymfeklieren

PICO 1a Wat is het nagestreefde minimaal aantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium zonder voorbehandeling?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij lymfeklierstatus kan worden vastgesteld;
- I: minimaal aantal onderzochte lymfeklieren van 12 in overeenstemming met internationale richtlijnen;
- C: minimaal aantal onderzochte lymfeklieren 10 volgens de Nederlandse CRC richtlijn van 2014;
- O: invloed op en accuratesse van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 1b Wat is het nagestreefde minimaal aantal lymfeklieren voor het vaststellen van het pN0-stadium na voorbehandeling?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij lymfeklierstatus kan worden vastgesteld;
- I: minimaal aantal onderzochte lymfeklieren van 12 in overeenstemming met internationale richtlijnen;
- C: minimaal aantal onderzochte lymfeklieren 10 volgens de Nederlandse CRC richtlijn van 2014;
- O: invloed op en accuratesse van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 2 Is het noodzakelijk om bij 11 of minder gevonden regionale lymfeklieren opnieuw het preparaat te onderzoeken?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij lymfeklierstatus kan worden vastgesteld;
- I: opnieuw zoeken naar lymfeklieren bij 11 of minder gevonden lymfeklieren;
- C: één keer zoeken naar lymfeklieren;
- O: invloed op en accuratesse van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

Regionale versus extra regionale lymfeklieren

PICO 3 Wat zijn de algemene regels over het onderscheid tussen regionale en extra regionale lymfeklieren en wat is de invloed op pN-status?

Niet van toepassing.

PICO 4: Worden lateraal gelegen extramesorectale lymfeklieren in het bekken (laterale pelviene lymfeklieren) als regionale of extra regionale lymfeklieren (respectievelijk N of M categorie) geclassificeerd?

- P: patiënten met lymfekliermetastasen in laterale pelviene lymfeklieren (iliaca interna, iliaca externa, obturator, iliaca communis) bij rectumcarcinoom;
- I: iliaca interna en obturator als regionaal classificeren; iliaca externa en iliaca communis als extraregionaal classificeren;
- C: iliaca interna als regionaal classificeren, overige 3 stations als extraregionaal;
- O: reproduceerbaarheid.

Macroscopie

PICO 5 Moeten alle vindbare regionale lymfeklieren worden onderzocht of kan gestopt worden met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
- I: stoppen met zoeken naar lymfeklieren bij bepaald aantal of uitsluitend in de directe omgeving van de tumor;
- C: macroscopisch zoeken naar alle regionale lymfeklieren;
- O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 6 Kan de helft of een deel van een gevonden regionale lymfeklier worden ingesloten in plaats van deze geheel in te sluiten?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
- I: helft of een deel van een gevonden regionaal lymfeklier insluiten;
- C: regionale lymfeklieren geheel insluiten;
- O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 7 Wordt het voorbehandelen van darmresectiepreparaten met specifieke lymfeklieronthullende oplossingen geadviseerd om meer regionale lymfeklieren te vinden?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
- I: lymfeklieronthullende oplossingen toepassen om meer regionale lymfeklieren te vinden;
- C: zoeken naar regionale lymfeklieren zonder specifieke lymfeklieronthullende oplossingen;
- O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 8 Hoe wordt naar regionale lymfeklieren gezocht bij synchrone tumoren?

Niet van toepassing.

Microscopie

PICO 9 wat zijn de definities van macrometastasen, micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen en wat is de impact op pN-status?

Niet van toepassing.

PICO 10: Worden tumor deposits meegeteld als positieve lymfeklieren?

- P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;
- I: tumor deposits samen met positieve lymfeklieren tellen;
- C: volgens het TNM-systeem tumor deposits separaat van positieve lymfeklieren classificeren en vermelden;

O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 11a Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm zonder neoadjuvante behandeling geklassificeerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;

I: classificatie als negatieve lymfeklieren;

C: volgens TNM als positieve lymfeklieren classificeren;

O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 11b: Hoe worden regionale lymfeklieren met uitsluitend acellulair slijm bij status na neoadjuvante behandeling geklassificeerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;

I: classificatie als positieve lymfeklieren;

C: volgens TNM als negatieve lymfeklieren classificeren;

O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 12 Hoe worden lymfeklieren met directe tumoringroei vanuit de primaire tumor geklassificeerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;

I: classificatie als negatieve lymfeklieren;

C: volgens TNM als positieve lymfeklieren classificeren;

O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

PICO 13 Wordt bij het gebruik van immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen voor het vaststellen van pN-status geadviseerd?

P: patiënten met colorectaal carcinoom waarbij pN-status kan worden vastgesteld;

I: immuunhistochemie of diepere doorsnijdingen (standaard) gebruiken;

C: lymfeklierstatus op basis van HE-coupes, zonder standaard diepere doorsnijdingen, bepalen;

O: accuratesse/reproduceerbaarheid van pN-stadium bepaling, overleving, medisch beleid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, Kotake K, Muto T, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? Ann Surg. 2012 Jun;255(6):1129-34. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182565d9d. PMID: 22549752.
- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1291-1305. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.

Athanasiou C, Hafiz F, Tsigka A, Hernon J, Stearns A. Comparative effectiveness of pathological techniques to improve lymph node yield from colorectal cancer specimens: a systematic review and network meta-analysis. *Histopathology*. 2021 Nov 18. doi: 10.1111/his.14600. Epub ahead of print. PMID: 34792803.

Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SM, Daisuke F, Gögenur I. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum*. 2016 Dec;59(12):1209-1221. doi: 10.1097/DCR.0000000000000658. PMID: 27824707.

Bhangi A, Kiran RP, Brown G, Goldin R, Tekkis P. Establishing the optimum lymph node yield for diagnosis of stage III rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2014 Aug;18(8):709-17. doi: 10.1007/s10151-013-1114-8. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24515286.

Bilchik A, Nissan A, Wainberg Z, Shen P, McCarter M, Protic M, et al. Surgical quality and nodal ultrastaging is associated with long-term disease-free survival in early colorectal cancer: an analysis of 2 international multicenter prospective trials. *Ann Surg*. 2010 Sep;252(3):467-74; discussion 474-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f19767. PMID: 20739847; PMCID: PMC4364760.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2016.

Burgart LJ, Kaka S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Version: Colon and Rectum Resection 4.1.0.0.

<https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf>

Brouwer NPM, Hugen N, Nagtegaal ID. More extensive lymphadenectomy in colon cancer; how far are we willing to go for a biomarker? *Tech Coloproctol*. 2020 Jul;24(7):761-764. doi: 10.1007/s10151-020-02239-0. Epub 2020 May 25. PMID: 32451806; PMCID: PMC7297704.

Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):433-41. doi: 10.1093/jnci/djk092. PMID: 17374833.

Cox ML, Adam MA, Shenoi MM, Turner MC, Sun Z, Mantyh CR, Migaly J. Resected irradiated rectal cancers: Are twelve lymph nodes really necessary in the era of neoadjuvant therapy? *Am J Surg*. 2018 Sep;216(3):444-449. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.014. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28890055.

Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, Sofo L, Bossola M, Ratto C, et al. Accurate specimen preparation and examination is mandatory to detect lymph nodes and avoid understaging in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1992 Nov;51(3):153-7; discussion 157-8. doi: 10.1002/jso.2930510305. PMID: 1434640.

Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol*. 2002 May;55(5):386-90. doi: 10.1136/jcp.55.5.386. PMID: 11986347; PMCID: PMC1769647.

Cserni G, Tarján M, Bori R. Distance of lymph nodes from the tumor: an important feature in colorectal cancer specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2001 Feb;125(2):246-9. doi: 10.5858/2001-125-0246-DOLNFT. PMID: 11175643.

Degiuli M, Arolfo S, Evangelista A, Lorenzon L, Reddavid R, Staudacher C, et al. Number of lymph nodes assessed has no prognostic impact in node-negative rectal cancers after neoadjuvant therapy. Results of the "Italian Society of Surgical Oncology (S.I.C.O.) Colorectal Cancer Network" (SICO-CCN) multicentre collaborative study. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Aug;44(8):1233-1240. doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.007. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29705284

Detering R, Meyer VM, Borstlap WAA, Beets-Tan RGH, Marijen CAM, Hompes R, et al. Prognostic importance of lymph node count and ratio in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: Results from a cross-sectional study. *J Surg Oncol*. 2021 Sep;124(3):367-377. doi: 10.1002/jso.26522. Epub 2021 May 14. PMID: 33988882.

Fan L, Levy M, Aguilar CE, Mertens RB, Dhall D, Frishberg DP, Wang HL. Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes? *Colorectal Dis*. 2011 Dec;13(12):1377-83. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02472.x. PMID: 20969717.

Foong KS, Mishra A, Guy R, Wang LM, Shepherd NA. How do we stage acellular mucin in lymph nodes of colorectal cancer specimens without neo-adjuvant therapy? *Histopathology*. 2016 Sep;69(3):527-8. doi: 10.1111/his.12970. Epub 2016 May 5. PMID: 26993265.

Gao P, Song Y, Yang Y, Zhao S, Sun Y, Sun J, Chen X, Wang Z. What Is the Minimum Number of Examined Lymph Nodes After Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer? *J Gastrointest Surg*. 2018 Jun;22(6):1068-1076. doi: 10.1007/s11605-018-3717-x. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29468556.

German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1, 2019, AWMF registrationnumber: 021-007OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom. (cited: 08/08/2021)

- Gill A, Brunson A, Lara P Jr, Khatri V, Semrad TJ. Implications of lymph node retrieval in locoregional rectal cancer treated with chemoradiotherapy: a California Cancer Registry Study. *Eur J Surg Oncol.* 2015 May;41(5):647-52. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.037. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25800934; PMCID: PMC4406634.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct;29 Suppl 4:iv263. PMID: 28881920.
- Greco P, Andreola S, Magro G, Belli F, Giannone G, Gallino GF, Leo E. Potential pathological understaging of pT3 rectal cancer with less than 26 lymph nodes recovered: a prospective study based on a resampling of 50 rectal specimens. *Virchows Arch.* 2006 Dec;449(6):647-51. doi: 10.1007/s00428-006-0313-3. Epub 2006 Nov 8. PMID: 17091252.
- Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1966 Feb;163(2):272-80. doi: 10.1097/00000658-196602000-00020. PMID: 5906618; PMCID: PMC1477074.
- Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, Fakih MG, Kim J, Wong JY, et al. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22 Suppl 3:S580-7. doi: 10.1245/s10434-015-4585-1. Epub 2015 May 9. PMID: 25956577.
- Hamza A, Sakhi R, Khawar S, Alrajjal A, Edens J, Khurram MS, et al. Role of "Second Look" Lymph Node Search in Harvesting Optimal Number of Lymph Nodes for Staging of Colorectal Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Apr 2;2018:1985031. doi: 10.1155/2018/1985031. PMID: 29805441; PMCID: PMC5902050.
- Han J, Noh GT, Yeo SA, Cheong C, Cho MS, Hur H, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(38):e4891. doi: 10.1097/MD.0000000000004891. PMID: 27661032; PMCID: PMC5044902.
- Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 2011 Aug;98(8):1171-8. doi: 10.1002/bjs.7518. Epub 2011 May 10. PMID: 21560120.
- Hata M, Machi J, Mamou J, Yanagihara ET, Saegusa-Beecroft E, Kobayashi GK, et al. Entire-volume serial histological examination for detection of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancers. *Pathol Oncol Res.* 2011 Dec;17(4):835-41. doi: 10.1007/s12253-011-9390-y. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21494849; PMCID: PMC4117211.
- Horne J, Bateman AC, Carr NJ, Ryder I. Lymph node revealing solutions in colorectal cancer: should they be used routinely? *J Clin Pathol.* 2014 May;67(5):383-8. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202146. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24493650.
- Horne J, Carr NJ, Bateman AC, Kandala N 2nd, Adams J, Silva S, et al. A comparison of formalin and GEWF in fixation of colorectal carcinoma specimens: rates of lymph node retrieval and effect on TNM staging. *J Clin Pathol.* 2016 Jun;69(6):511-7. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203281. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26621110.
- Hu Z, Ding J, Ma Z, Sun R, Seoane JA, Scott Shaffer J, et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2019 Jul;51(7):1113-1122. doi: 10.1038/s41588-019-0423-x. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209394; PMCID: PMC6982526.
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition (Secondary Publication). *J Anus Rectum Colon.* 2019 Oct 30;3(4):175-195. doi: 10.23922/jarc.2019-018. PMID: 31768468; PMCID: PMC6845287.
- Karamchandani DM, Chetty R, King TS, Liu X, Westerhoff M, Yang Z, Yantiss RK, Driman DK. Challenges with colorectal cancer staging: results of an international study. *Mod Pathol.* 2020 Jan;33(1):153-163. doi: 10.1038/s41379-019-0344-3. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383959.
- Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. *Dis Colon Rectum.* 2009 Feb;52(2):260-7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181979164. PMID: 19279421.
- Klarskov L, Lindebjerg J. Danish Colorectal Cancer Group's National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. 2016. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/08/2016_pat_dMMR.pdf
- Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol.* 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s00330-022-08591-z. Epub ahead of print. PMID: 35254485.
- Langman G, Patel A, Bowley DM. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens. *Dis Colon Rectum.* 2015 Apr;58(4):406-14. doi: 10.1097/DCR.0000000000000321. PMID: 25751797.
- Lapinski J, Khorana A, Srivastava A, Rybicki L, McNamara M, Patil DT. 777 Clinical Significance of Acellular Mucin in Lymph

Nodes Isolated From Treatment-Naive Colorectal Cancer Resections. USCAP abstract 2018

Lee CHA, Wilkins S, Oliva K, Staples MP, McMurrick PJ. Role of lymph node yield and lymph node ratio in predicting outcomes in non-metastatic colorectal cancer. *BJS Open.* 2018 Aug 8;3(1):95-105. doi: 10.1002/bjs5.96. PMID: 30734020; PMCID: PMC6354193.

Lin YM, Chou CL, Kuo YH, Wu HC, Tsai CJ, Ho CH, Chen YC, Yang CC, Lin CW. Optimal Lymph Node Yield for Survival Prediction in Rectal Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Cancer Manag Res.* 2021 Oct 24;13:8037-8047. doi: 10.2147/CMAR.S328666. PMID: 34729022; PMCID: PMC8554321.

Lisovsky M, Schutz SN, Drage MG, Liu X, Suriawinata AA, Srivastava A. Number of Lymph Nodes in Primary Nodal Basin and a "Second Look" Protocol as Quality Indicators for Optimal Nodal Staging of Colon Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Jan;141(1):125-130. doi: 10.5858/arpa.2015-0401-OA. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27681330.

Lord A, Brown G, Abulafi M, Bateman A, Frankel W, Goldin R, et al. Histopathological diagnosis of tumour deposits in colorectal cancer: a Delphi consensus study. *Histopathology.* 2021 Aug;79(2):168-175. doi: 10.1111/his.14344. Epub 2021 May 17. PMID: 33511676.

Loughrey MB, Arends M, Brown I, Burgart LJ, Cunningham C, Flejou JF, et al (2020). Colorectal Cancer Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-01-6.

<http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Digestive-Tract/Colorectal/ICCR-CXC-1st-edn-v1-0-bookmark.pdf>

Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA; Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. September 2018. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/c8b61ba0-ae3f-43f1-85ff3ab9f17cfe6/G049-Dataset-for-histopathological-reporting-of-colorectal-cancer.pdf> (cited: 08/08/2021)

Lykke J, Jess P, Roikjaer O; Danish Colorectal Cancer Group. A minimum yield of twelve lymph nodes in rectal cancer remains valid in the era of neo-adjuvant treatment : results from a national cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Mar;30(3):347-51. doi: 10.1007/s00384-015-2145-6. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25652878.

Lykke J, Roikjaer O, Jess P, Rosenberg J; Danish Colorectal Cancer Group. Identification of Risk Factors Associated With Stage III Disease in Nonmetastatic Colon Cancer: Results From a Prospective National Cohort Study. *Ann Coloproctol.* 2020 Oct;36(5):316-322. doi: 10.3393/ac.2019.03.03. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32079050; PMCID: PMC7714378.

Märkl B. Stage migration vs immunology: The lymph node count story in colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 21;21(43):12218-33. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12218. PMID: 26604632; PMCID: PMC4649108.

Märkl B, Herbst C, Cacchi C, Schaller T, Krammer I, Schenkirsch G, Probst A, Spatz H. Prognostic significance of histologically detected lymph node micrometastases of sizes between 0.2 and 2 mm in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Jul;28(7):977-83. doi: 10.1007/s00384-012-1636-y. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23314824.

Märkl B, Rößle J, Arnholdt HM, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Jähnig H, Schenkirsch G, Spatz H, Anthuber M. The clinical significance of lymph node size in colon cancer. *Mod Pathol.* 2012 Oct;25(10):1413-22. doi: 10.1038/modpathol.2012.92. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22684222.

Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daudé H, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study. *Cancer.* 1998 Apr 15;82(8):1482-6. PMID: 9554524.

Mechera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 Feb;72:84-94. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.031. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027520.

Messerini L, Cianchi F, Cortesini C, Comin CE. Incidence and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. *Hum Pathol.* 2006 Oct;37(10):1259-67. doi: 10.1016/j.humpath.2006.04.023. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16949928.

Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schröder W, Lindemann DG, Dienes HP, Hölscher AH. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 1999 Sep;6(6):579-81. doi: 10.1007/s10434-999-0579-1. PMID: 10493627.

Nasjonal faglig retlingslinje. 2019. IS-2849. Nasjonalt handlingsprogram med rettingslijner for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm en endetarm. Zweedse richtlijn voor dikke darmkanker.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer Version 2.2021; National Comprehensive Cancer Network.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer Version 2.2021; National Comprehensive Cancer Network.

Nationellt vardprogram. Tjock- och andtarmscancer. 2021-06-22. Version: 3.0.

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nationellt-vardprogram-tjock-andtarmscancer.pdf> (cited: 08/08/2021)

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):583-96. doi: 10.1093/jnci/93.8.583. PMID: 11309435.

Ogawa S, Itabashi M, Inoue Y, Ohki T, Bamba Y, Koshino K, et al. Lateral pelvic lymph nodes for rectal cancer: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol.* 2021 Oct 15;13(10):1412-1424. doi: 10.4251/wjgo.v13.i10.1412. PMID: 34721774; PMCID: PMC8529924.

Ogura A, Konishi T, Beets GL, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, et al. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated With Lateral Local Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy. *JAMA Surg.* 2019 Sep 1;154(9):e192172. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2172. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31268504; PMCID: PMC6613303.

Otero de Pablos J, Mayol J. Controversies in the Management of Lateral Pelvic Lymph Nodes in Patients With Advanced Rectal Cancer: East or West? *Front Surg.* 2020 Jan 17;6:79. doi: 10.3389/fsurg.2019.00079. Erratum in: *Front Surg.* 2020 Jul 22;7:41. PMID: 32010707; PMCID: PMC6979275.

Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH, Simão AB, Godoy AC. Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. *Colorectal Dis.* 2003 Mar;5(2):164-8. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00414.x. PMID: 12780907.

Park SJ, Lee KY, Kim SY. Clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and II colon cancer. *Cancer Res Treat.* 2008 Jun;40(2):75-80. doi: 10.4143/crt.2008.40.2.75. Epub 2008 Jun 30. PMID: 19688052; PMCID: PMC2697481.

Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Dec;26(8):758-62. doi: 10.1053/ejso.2000.0999. PMID: 11087641.

Pusztaszeri M, Matter M, Kuonen A, Bouzourene H. Nodal staging in colorectal cancer: should distant lymph nodes be recovered in surgical specimens? *Hum Pathol.* 2009 Apr;40(4):552-7. doi: 10.1016/j.humpath.2008.08.016. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19144378.

Rosenberg R, Friederichs J, Gertler R, Hoos A, Mueller J, Nahrig J, et al. Prognostic evaluation and review of immunohistochemically detected disseminated tumor cells in peritumoral lymph nodes of patients with pN0 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Sep;19(5):430-7. doi: 10.1007/s00384-003-0559-z. Epub 2004 Jan 10. PMID: 14716495.

Sloothaak DAM, van der Linden RLA, van de Velde CJH, Bemelman WA, Lips DJ, van der Linden JC, et al. Prognostic implications of occult nodal tumour cells in stage I and II colon cancer: The correlation between micrometastasis and disease recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Aug;43(8):1456-1462. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.012. Epub 2017 May 5. PMID: 28576463.

Sasaki M, Watanabe H, Jass JR, Ajioka Y, Kobayashi M, Matsuda K, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in "node-negative" colorectal cancer. *J Gastroenterol.* 1997 Dec;32(6):758-64. doi: 10.1007/BF02936951. PMID: 9430013.

Sluckin TC, Hazen SJA, Kusters M. From "East versus West" towards international multidisciplinary collaboration: An appraisal of lateral lymph nodes in rectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021 Aug 9;5(6):731-737. doi: 10.1002/agrs.3.12490. PMID: 34755004; PMCID: PMC8560594.

Sabin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer.* 2001 Jul 15;92(2):452. doi: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<452::aid-cncr1342>3.0.co;2-b. PMID: 11466702.

Sabin LH, Wittekind CH (eds). UICC TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss: New York. 1997

Stojadinovic A, Nissan A, Protic M, Adair CF, Prus D, Usaj S, et al. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study GI-01. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):846-57. doi: 10.1097/01.sla.0000256390.13550.26. PMID: 17522508; PMCID: PMC1876962.

Tan L, Liu ZL, Ma Z, He Z, Tang LH, Liu YL, Xiao JW. Prognostic impact of at least 12 lymph nodes after neoadjuvant therapy in rectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Dec 15;12(12):1443-1455. doi: 10.4251/wjgo.v12.i12.1443. PMID: 33362914; PMCID: PMC7739152.

Tran C, Howlett C, Driman DK. Evaluating the impact of lymph node resampling on colorectal cancer nodal stage. *Histopathology.* 2020 Dec;77(6):974-983. doi: 10.1111/his.14209. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32654207.

Veen T, Nedrebø BS, Stormark K, Søreide JA, Kørner H, Søreide K. Qualitative and quantitative issues of lymph nodes as

prognostic factor in colon cancer. *Dig Surg.* 2013;30(1):1-11. doi: 10.1159/000349923. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23595092.

Verrill C, Carr NJ, Wilkinson-Smith E, Seel EH. Histopathological assessment of lymph nodes in colorectal carcinoma: does triple levelling detect significantly more metastases? *J Clin Pathol.* 2004 Nov;57(11):1165-7. doi: 10.1136/jcp.2004.018002. PMID: 15509677; PMCID: PMC1770482.

Wang Y, Zhou M, Yang J, Sun X, Zou W, Zhang Z, Zhang J, Shen L, Yang L, Zhang Z. Increased lymph node yield indicates improved survival in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med.* 2019 Aug;8(10):4615-4625. doi: 10.1002/cam4.2372. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31250569; PMCID: PMC6712464.

Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. *Cancer Treat Rev.* 2014 Apr;40(3):405-13. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.013. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24126120.

Wittekind C, Brierley JD, Lee A, van Eycken E. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use (5th ed). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2019.

Wu Q, Zhang Z, Chen Y, Chang J, Jiang Y, Zhu D, Wei Y. Impact of Inadequate Number of Lymph Nodes Examined on Survival in Stage II Colon Cancer. *Front Oncol.* 2021 Sep 20;11:736678. doi: 10.3389/fonc.2021.736678. PMID: 34616683; PMCID: PMC8489731.

Xu Z, Berho ME, Becerra AZ, Aquina CT, Hensley BJ, Arsalanizadeh R, Noyes K, Monson JRT, Fleming FJ. Lymph node yield is an independent predictor of survival in rectal cancer regardless of receipt of neoadjuvant therapy. *J Clin Pathol.* 2017 Jul;70(7):584-592. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203995. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27932667.

Yantiss RK. Persistent Problems in Colorectal Cancer Reporting. *Surg Pathol Clin.* 2017 Dec;10(4):961-976. doi: 10.1016/j.path.2017.07.010. PMID: 29103542.

Yahya JB, Herzig DO, Farrell MJ, Degnin CR, Chen Y, Holland J, et al. Does a fine line exist between regional and metastatic pelvic lymph nodes in rectal cancer-striking discordance between national guidelines and treatment recommendations by US radiation oncologists. *J Gastrointest Oncol.* 2018 Jun;9(3):441-447. doi:10.21037/jgo.2018.02.05. PMID: 29998009; PMCID: PMC6006036.

Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Kitano S. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001 May;8(4):300-4. doi: 10.1007/s10434-001-0300-5. PMID: 11352302.

Yeo CS, Syn N, Liu H, Fong SS. A lower cut-off for lymph node harvest predicts for poorer overall survival after rectal surgery post neoadjuvant chemoradiotherapy. *World J Surg Oncol.* 2020 Mar 20;18(1):58. doi: 10.1186/s12957-020-01833-8. PMID: 32197615; PMCID: PMC7085151.

Zhang C, Zhang L, Xu T, Xue R, Yu L, Zhu Y, et al. Mapping the spreading routes of lymphatic metastases in human colorectal cancer. *Nat Commun.* 2020 Apr 24;11(1):1993. doi: 10.1038/s41467-020-15886-6. PMID: 32332722; PMCID: PMC7181746.

Radicaliteit en kwaliteit van het resectiepreparaat

Uitgangsvraag

Op welke wijze wordt de kwaliteit en de radicaliteit van een colorectale resectie vastgesteld?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van een totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom (a) en van een oncologische colonresectie (b) beoordeeld te worden?
2. Dient het radiaire snijvlak te worden geïnkt?
3. Dienen de transversale resectievakken aan het proximale en distale darmuiteinde voor microscopisch onderzoek ingesloten te worden, indien deze macroscopisch vrij van tumor zijn?
4. Is het voldoende om een ruime tumorvrije marge tot het proximale of distale uiteinde van het darmpreparaat als 1,0 cm of groter zonder een precieze afmeting in het verslag te vermelden?
5. Wanneer wordt een snijvlak als tumorpositief beschouwd en hoe wordt hierbij omgegaan met:
 - a. Tumor (directe betrokkenheid primaire tumor, "tumorbalk")
 - b. Tumordepositie of tumorpositieve lymfklier
 - c. (lymf)angio-invasie
 - d. Perineurale groei
 - e. Acellulair slijm met/zonder neoadjuvante therapie

Aanbeveling

Bepaal bij een rectumresectie het niveau van de resectie en gebruik hierbij de volgende onderverdeling: muscularis propria, mesorectale vet of mesorectale fascie.

In het geval van een abdominoperineale resectie kan bovendien het niveau ter plaatse van het anale deel van het preparaat bepaald worden: submucosa/perforatie, sfincters, extralevator.

Bepaal bij oncologische colonresectie preparaten het niveau van de resectie en gebruik hierbij de volgende onderverdeling: muscularis propria, intramesocolisch, mesocolische fascie.

Inkt de circumferentiële snijvlakken van resectieparaten van het rectum.

Inkt de radiaire snijvlakken van colonparaten (tegenover de tumor) wanneer de tumor zich in het colon ascendens, flexura hepatica, flexura lienalis, colon descendens of sigmoid-rectum overgangszone bevindt.

Sluit van een colonresectiepreparaat het dichtstbijzijnde transversale snijvlak routinematiig in. Het insluiten van het tegenoverliggende transversale snijvlak is optioneel, tenzij de tumor is ontstaan in het kader van inflammatoire darmziekte (IBD).

Sluit van een totale of partiële mesorectale excisie (TME, PME) het distale snijvlak routinematiig in voor microscopisch onderzoek. Indien het proximale snijvlak op ruime afstand is van de tumor ($>3,0$ cm) kan overwogen worden om af te zien van het insluiten van het proximale snijvlak.

Sluit donuts alleen in voor microscopisch onderzoek, indien het betreffende resectievlak positief is.

Bepaal de marge van een colorectaal carcinoom tot het dichtstbijzijnde transversale snijvlak tot op de millimeter precies.

Beschouw een snijvlak als tumorpositief bij een marge van ≤ 1 mm.

Specificeer bij de vermelding van een tumorpositief snijvlak, waardoor het snijvlak tumorpositief is, indien het geen directe betrokkenheid van de primaire tumor betreft, zoals een tumordepositie, intravasculair, in lymfaten of perineuraal gelegen tumorcellen, een tumorpositieve lymfklier (met of zonder kapseldoorbraak) of acellulair slijm. Naast deze marge dient in dat geval ook de afstand van de primaire tumor tot het snijvlak gerapporteerd te worden.

Beschouw snijvlakken met alleen acellulaire slijmmeren als tumornegatief, indien neoadjuvante therapie gegeven is.

Overwegingen

Wat is er nieuw?

De module is geüpdatet: er zijn deelvragen toegevoegd, waarbij meer expliciet op de macroscopische beoordeling van kwaliteit en radicaliteit van colorectale resecties, op de transversale en radiale snijvlakken en de microscopische beoordeling hiervan ingegaan wordt.

Overwegingen

Uitgangsvraag 1a. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom beoordeeld te worden?

Het macroscopische vastgestelde niveau van een resectiepreparaat na totale mesorectale excisie (TME) is gerelateerd aan de circumferentiële resectiemarge (CRM) en beïnvloedt, ook onafhankelijk van de CRM, het risico op recidief en de overleving (Quirke, 2009; Garcia, 2009; Leite, 2011; Nagtegaal, 2002; Bosch, 2012; Maslekar, 2007). Chirurgische vaardigheid beïnvloedt het niveau van de resectie, hoewel ook patiënt- en tumorgerelateerde factoren een rol spelen. Terugkoppeling aan de chirurg vormt een belangrijk onderdeel van kwaliteitscontrole om de chirurgische techniek en oncologische uitkomsten te verbeteren (Quirke, 2009; Garcia-Granero, 2009; Bosch, 2012). Het beoordelen van het niveau van de resectie door de patholoog is in alle (internationale) richtlijnen opgenomen, waarbij dezelfde gradering wordt gebruikt. Wel wisselt de terminologie van kwaliteit, compleetheid en niveau van de resectie. In het Verenigd Koninkrijk en in Nederland verdient een objectieve omschrijving de voorkeur en is derhalve gekozen voor "niveau van de resectie".

Wat betreft het niveau van de resectie met betrekking tot het anale deel van een abdominoperineale resectie (APR) is de prognostische waarde en ook het effect van terugkoppeling onvoldoende bewezen. Echter, aangezien de extra-levator APR oncologisch superieur is, kan worden overwogen om het niveau van deze resectie en of deze resectie dus optimaal uitgevoerd is wel vast te leggen. Het zou een kans zijn voor feedback (Martijnse, 2011).

Uitgangsvraag 1b. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van een oncologische colonresectie beoordeeld te worden?

Het niveau van resectie bij coloncarcinoom is minder uitgebreid onderzocht dan bij rectumcarcinoom. Er zijn slechts observationele data zonder eenduidige resultaten beschikbaar. Volgens een observationele studie van West (2008) was de vijfjaarsoverleving van stadium III coloncarcinoom patiënten beter, indien het mesocolon intact was met een resectieniveau ter hoogte van de mesocolische fascie (West, 2008). Echter, een andere studie laat zien dat bij sigmoidresecties het door de patholoog vastgestelde resectievak geen voorspellende waarde had met betrekking tot de oncologische uitkomst (Sakjah, 2022). Bovendien bestaat bij het beoordelen van het mesocolische vlak in colonresectiepreparaten een significante interobserver variabiliteit tussen pathologen (Munkedal, 2016). Mogelijk wordt dit veroorzaakt, doordat pathologen minder ervaring hebben met deze macroscopische beoordeling ten opzichte van de macroscopische beoordeling van totale mesorectale excisies.

Ondanks de beperkte evidence, wordt toch gekozen om de beoordeling van het chirurgische vlak in een oncologische colonresectiepreparaat in de richtlijn op te nemen. Al meer dan 10 jaar wordt getracht de oncologische uitkomsten van de chirurgische behandeling van coloncarcinoom net zoals het rectumcarcinoom te verbeteren door standaardisatie van de operatie (den Dulk, 2008). Complete mesocolische excisie (met centrale vasculaire ligatie) leidt tot significant betere oncologische uitkomsten (Seow-En, 2022). Een meetbaar substraat in het resectiepreparaat is van belang voor terugkoppeling aan de chirurg. Wanneer het resectieniveau structureel wordt beoordeeld, zal mogelijk de betrouwbaarheid van deze bepaling ook toenemen. Wel is het zo dat beoordelen van het niveau van resectie vooral relevant lijkt voor de colonsegmenten welke deels niet intraperitoneaal gelegen zijn, dat wil zeggen het colon ascendens, flexura hepatica, flexura lienalis en colon descendens. Bij resecties van het colon transversum en sigmoid, welke wel volledig intra-peritoneaal gelegen zijn en waarbij dus geen radiair dissectievak te beoordelen is, zouden alleen eventuele defecten in het peritoneum van het mesenterium beoordeeld kunnen worden. Hiervoor bestaat geen bewezen relevantie en dit wordt in deze richtlijn niet overgenomen.

Uitgangsvraag 2. Dient het radiaire snijvlak te worden geïnkt?

De marge tot het circumferentiële snijvlak van rectumresectiepreparaten (CRM) is een sterke voorspeller van lokaal recidief en overleving, ook na neoadjuvante behandeling (Birbeck, 2002; Nagtegaal, 2008). De voorspellende waarde van een positief radiair snijvlak in colonresectiepreparaten is minder uitgebreid onderzocht. Volgens enkele retrospectieve studies was een positief radiair snijvlak in colonresecties gerelateerd aan een hogere kans op recidief (Amri, 2015; Scott, 2008; Bateman, 2005). Een positief radiair snijvlak komt volgens de landelijke registratie bij minder dan 5% van colon- en rectumresecties voor (Amri, 2015; jaarrapport DCRA 2019). Dit betreft voor colonresecties waarschijnlijk een onderschatting, omdat hierbij het radiaire snijvlak vaak niet routinematig wordt beoordeeld. Op basis van bovenstaande gegevens is microscopische beoordeling van de radiaire snijvlakken van zowel colon- als rectumresecties relevant. Wat betreft colonpreparaten is alleen bij resecties van het colon ascendens, flexura hepatica, flexura lienalis en colon descendens sprake van een relevant snijvlak, omdat deze deels niet intraperitoneaal gelegen zijn en alhier tezamen met de mesocolische fascie van het retroperitoneum worden los geprepareerd. Het

identificeren van het radiaire snijvlak ter plaatse van het mesocolon transversum en mesocolon sigmoideum is niet aangetoond relevant. Deze is doorgaans op ruime afstand van de tumor en wordt ook niet standaard microscopisch onderzocht.

Het inkten van de radiaire snijvlakken helpt bij het betrouwbaar vaststellen van het reële snijvlak bij microscopisch onderzoek. Bij colonpreparaten kan worden volstaan met het inkten van het radiaire snijvlak ter hoogte van de tumor, zonder dit gehele vlak te inkten. Dit is in overeenstemming met de internationale richtlijnen.

Uitgangsvraag 3. Dienen de transversale darmresectievlakken aan het proximale en distale uiteinde ingesloten te worden indien deze macroscopisch vrij van tumor zijn?

Voor een succesvolle oncologische operatie dient de maligniteit radicaal met tumorvrije resectiemarges verwijderd te zijn. Op basis van retrospectieve data leidt een tumorpositief proximaal of distaal resectievlak van een colorectale resectie tot een verhoogd recidiefrisico (Floyd, 1966; Rocha, 2016; Zeng, 2017). De vraag is of microscopisch onderzoek van macroscopisch vrije marges noodzakelijk is. In hoeverre is de macroscopische beoordeling van de transversale resectievlakken betrouwbaar? Daarnaast rijst dezelfde vraag met betrekking tot het microscopisch onderzoek van de donuts (weefselringen afkomstig van de aanvoerende en afvoerende darmlijn, welke in de stapler achterblijven), indien een anastomose aangelegd wordt (meestal bij linkszijdige resecties).

Op basis van de beschreven retrospectieve studies kan geconcludeerd worden dat in 1-1,5% van de colorectale resectiepreparaten tumorpositieve transversale resectievlakken gevonden worden, waarvan de helft macroscopisch wordt herkend. Voor donuts is het percentage maligniteit minder dan 1% (zoals beschreven in de samenvatting van de meta-analyses). Een coloncarcinoom kan 1,2-2,0 cm microscopisch uitbreiden zonder dat dit macroscopisch zichtbaar is (Hughes, 1983; Parfitt, 2007). Daarbij dient opgemerkt te worden dat in studies naar microscopische tumoruitbreiding verschillende momenten van meting gehanteerd werden, terwijl vanaf het moment dat het preparaat verwijderd wordt tot na fixatie in verschillende fases weefselkrimp plaats vindt tot maar liefst 45% (Sternberg, 2008).

Op basis van bovenstaande kan om werk en kosten te besparen ervoor gekozen worden om af te zien van het routinematig insluiten van beide transversale snijvlakken van een colonpreparaat en in plaats daarvan alleen het dichtstbijzijnde snijvlak in te sluiten. Wij bevelen aan om het dichtstbijzijnde snijvlak in elk geval wel routinematig in te sluiten om te voorkomen dat in tweede instantie dit materiaal extra ingesloten moet worden (zie de samenvatting van de richtlijn van de College of American Pathologists). Bovendien kan het dichtstbijzijnde transversale snijvlak dienen als een coupe door normaal colonslijmvlies, welke sowieso uitgenomen dient te worden. In geval van een coloncarcinoom dat ontstaan is in het kader van inflammatoire darmziekte (IBD) dienen beide transversale snijvlakken ingesloten te worden om aanwezigheid van ontsteking en dysplasie in de snijvlakken te kunnen beoordelen, zoals de CAP (College of American Pathologists) adviseert.

Omdat een rectumcarcinoom zich tot 5 cm distaal in het mesorectum kan uitbreiden, wordt geadviseerd bij een partiële of totale mesorectal excisie het distale resectievlak routinematig in te sluiten (Grüter, 2022). Indien het proximale snijvlak niet het dichtst bij de tumor gelegen is kan ervoor gekozen worden om deze

niet in te sluiten.

Er is onvoldoende bewijs voor het insluiten van donuts. Deze dienen alleen ingesloten te worden als de tumor macroscopisch of microscopisch reikt tot aan het transversale snijvlak.

Uitgangsvraag 4. Is het voldoende om een ruime tumorvrije marge tot het proximale of distale uiteinde van het darmpreparaat als 1,0 cm of groter zonder een precieze afmeting in het verslag aan te geven?

Wat de marges tot de transversale snijvlakken betreft, is het chirurgisch van belang dat de snijvlakken tumorvrij zijn. Klinisch is de lengte van de marge niet gerelateerd aan recidiefrisico of overleving (Kiran, 2011; Bujiko, 2012). Met betrekking tot de distale marge van het rectumcarcinoom is er wel een retrospectieve cohortstudie, waarin een slechtere uitkomst werd gezien van tumoren met een distale marge van minder dan 1 mm ten opzichte van marges van 1 mm en groter (Zeng, 2017). In overeenstemming hiermee houdt de Nederlandse kwaliteitsregistratie door de DCRA een tumorvrije marge van 1 mm aan. Omdat microscopische uitbreiding in het mesorectum voorkomt, wordt in geval van een partiële mesorectale excisie (PME), waarbij een deel van het mesorectum behouden blijft, een distale marge van 5,0 cm geadviseerd (Parfitt, 2006). Omdat het tijdens macroscopische beoordeling bij suboptimale klinische gegevens in de aanvraag niet altijd duidelijk is of het preparaat een totale mesorectale excisie (TME) of een PME betreft, kan de lengte van de distale marge bij rectumresecties relevant zijn, ook als deze langer is dan 1,0 cm. Dit is in overeenstemming met de richtlijn van de CAP (College of American Pathologists; Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2). In geval van een colonresectie zijn de marges doorgaans ruimer. Hoewel de ESMO (European Society for Medical Oncology) een marge van tenminste 5,0 cm beiderzijds adviseert, is hier geen evidence voor en zijn er verder geen chirurgische afspraken over na te streven marges (Argilés, 2020).

Het is goed inpasbaar in de praktijk om tijdens de macroscopische beoordeling van zowel rectum- als colonresecties de afstand tot het dichtstbijzijnde transversale snijvlak op te meten en vast te leggen. In het geval van een rectumresectie zal dit vaak de distale marge betreffen.

Tot slot is het van belang bewust te zijn van de continue krimp van resectieparaten vanaf het moment van uitname tot na de fixatie wat de lengte van de gemeten marges kan beïnvloeden (Sternberg, 2008).

Uitgangsvraag 5. Wanneer wordt een snijvlak als positief beschouwd en hoe wordt hierbij omgegaan met: a. Tumor; b. Tumordepositie of tumorpositieve lymfklier; c. (Lymf)angio-invasie; d. Perineurale groei; e. Acellulair slijm met/zonder neoadjuvante therapie.

Wat betreft het circumferentiële snijvlak (CRM) van een totale mesorectale excisie (TME) zijn de internationale richtlijnen eenduidig: wanneer de tumor op afstand van 1 mm of minder van het snijvlak wordt aangetroffen, wordt dit als tumorpositief beschouwd, omdat dit gepaard gaat met een aanzienlijk verhoogd risico op lokaal recidief. Dit wordt ondersteund door de studies, welke in de bovenstaande paragrafen beschreven zijn. Bovendien blijkt uit deze studies dat de afstand tot het snijvlak ook van invloed is op de prognose, zelfs wanneer deze meer dan 1 mm bedraagt. Op basis hiervan wordt aanbevolen om de CRM bij rectumcarcinomen precies tot op de millimeter te vermelden.

Voor de distale marge van een TME is slechts één studie bekend (Zeng, 2017). Deze rechtvaardigt een grenswaarde van 1 mm.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de overige transversale snijvlakken van colorectale resecties en het

radiaire snijvlak van colonresecties. In de kwaliteitsregistratie van de DCRA (Dutch ColoRectal Audit) wordt een marge van 1 mm of minder ook in deze situaties als tumorpositief beschouwd. In deze richtlijn is ervoor gekozen dit over te nemen en dezelfde afkapwaarde te hanteren voor alle resectievlakken.

Behalve directe betrokkenheid van de primaire tumor in het snijvlak, bestaat wat betreft de vorm van betrokkenheid van het snijvlak geen consensus. Zoals hierboven beschreven gaan de internationale richtlijnen wisselend om met tumorpositieve lymfklieren (met of zonder kapseldoorbraak), tumordeposities, (lymf)angio-invasie en perineurale groei in het snijvlak. Hierover zijn weinig data bekend. Op basis van de studie van Birbeck et al. concluderen we dat het snijvlak bij betrokkenheid van de primaire tumor zelf, discontinue tumorgroei in de vorm van tumordeposities, (lymf)angio-invasie, perineurale groei en tumorpositieve lymfklieren als tumorpositief kan worden beschouwd (Birbeck, 2002). Het recidiefpercentage in deze laatste groep was slechts 10,5 %. Echter volgens de richtlijnen van de NCCN (National Comprehensive Cancer Network), RCPPath (Royal College of Pathologists), GGPO (German Guideline Program in Oncology) en ICCR (bij kapseldoorbraak; International Collaboration on Cancer Reporting) wordt deze vorm van tumorpositief snijvlak wel meegenomen (Guideline Rectum Version 4.2022; G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma; Evidence-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019; Loughrey, 2022). Gezien de beperkte hoeveelheid data adviseren wij in deze richtlijn om in geval van een alternatieve vorm van betrokkenheid van het snijvlak dit specifiek te vermelden en daarnaast ook de afstand van het snijvlak tot de bulk van de tumor vast te leggen.

Over de aanwezigheid van acellulaire slijmmeren in het snijvlak worden in de internationale richtlijnen geen uitspraken gedaan en er zijn verder weinig data uit studies bekend. Volgens de UICC (Union of International Cancer Control) worden slijmmeren met tumorcellen als onderdeel van de tumor beschouwd. Echter, als er geen tumorcellen in de slijmmeren aanwezig zijn, worden het T-stadium en het N-stadium niet beïnvloed, wanneer er neoadjuvante therapie gegeven is (Amin, 2016). Er zijn onvoldoende gegevens om te concluderen of het risico op recidief door acellulair slijm in het snijvlak verhoogd wordt. Omwille van de uniformiteit wordt het advies met betrekking tot acellulaire slijmmeren na neoadjuvante therapie bij de beoordeling van de snijvlakken overgenomen.

Onderbouwing

Achtergrond

In navolging van de introductie van totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom, waarbij het aantal recidieven significant verlaagd is, is ook complete mesocolische excisie (CME) inmiddels de standaardoperatie voor coloncarcinoom (Heald, 1995; Seow-En, 2022). Bij beide operatietechnieken is de essentie dat de tumor, tezamen met zowel de regionale lymfklieren, waarop de tumor draineert, als vaten (lymfvaten en bloedvaten) in een intact, door fascie of peritoneum bekleed preparaat verwijderd wordt. De introductie van genoemde operatietechnieken impliceert bepaalde voorwaarden voor de beoordeling van het preparaat door de patholoog. Het vaststellen van het niveau van de resectie is niet alleen een terugkoppeling met betrekking tot de kwaliteit van de operatie, maar ook een prognostische parameter (Bosch, 2012; West 2008). De beoordeling van de kwaliteit (niveau van resectie) van TME en vooral CME preparaten wisselt sterk (Munkedal, 2016). In deze module komen de standaarden aan bod van de beoordeling van de chirurgische kwaliteit. Bovendien rijzen er in de dagelijkse praktijk vragen met betrekking tot het beoordelen van de

radicaliteit van deze preparaten. Met macroscopisch ruime marges aan de proximale en distale darmuiteinden wordt bijvoorbeeld wisselend omgegaan: is het zinvol om deze in te sluiten voor microscopisch onderzoek? Bij microscopie van de snijvlakken worden ook vragen opgeroepen wanneer van tumorpositieve lymfklieren, tumor deposits, perineurale groei, (lymf)angio-invasie, of alleen slijm in de nabijheid van het resectievak sprake is. Deze module gaat in op de betekenis hiervan en op de grenswaarde van de marge voor een tumorpositief snijvlak.

Bij uitgebreide multiviscerale resecties dient de status van de resectievakken van extra verwijderde organen of anatomische structuren beoordeeld en vastgelegd te worden. Hierover is in deze module geen vraagstelling opgesteld.

Deze module beslaat niet de beoordeling van lokale resecties (zoals onder andere poliepectomie, TEM, ESD, EID; zie hiervoor module 4.7 'Histologische riscofactoren bij T1 CRC').

Definities van termen in deze module

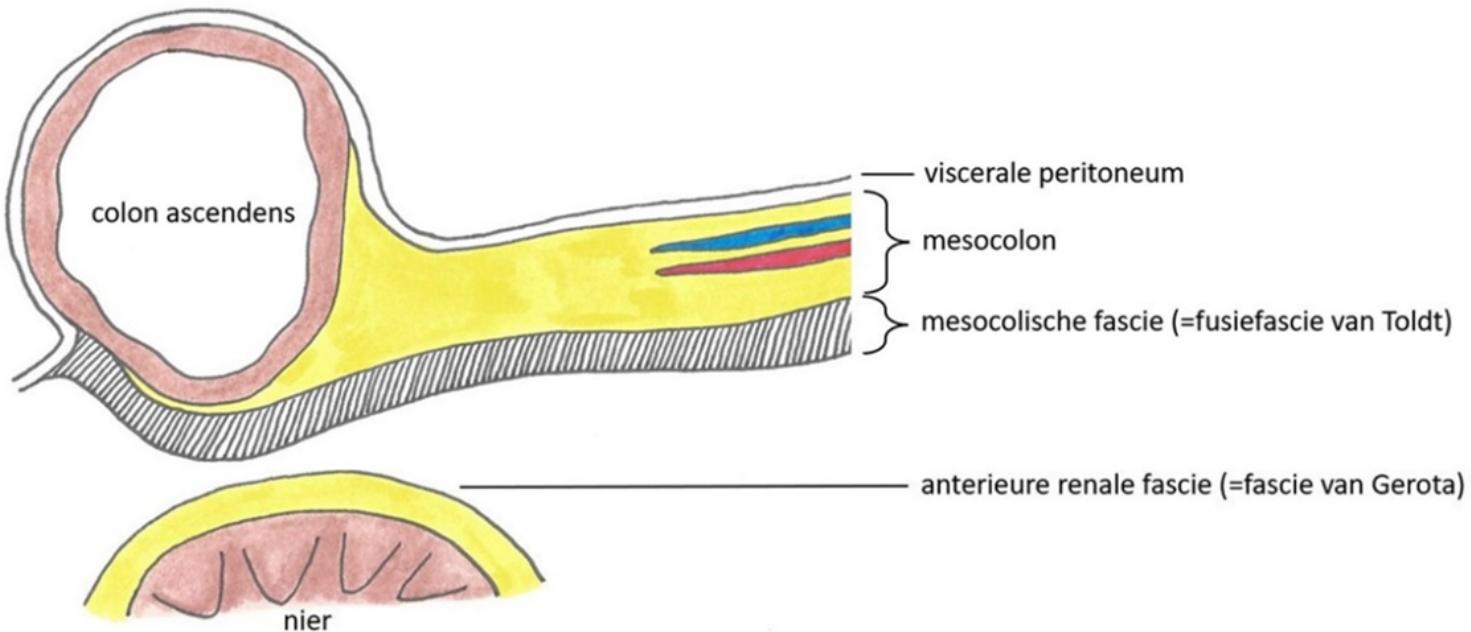
Transversale snijvlakken: met deze snijvlakken worden de snijvlakken aan de proximale en distale uiteinden van de darm bedoeld, welke door de patholoog (meestal) dwars op de lengterichting van de darm worden uitgenomen. Deze snijvlakken worden vaak de mucosale snijvlakken genoemd, hoewel het transmurale snijvlakken betreffen.

Radiaire snijvlak: met dit diepe snijvlak wordt in geval van een rectumresectie het circumferentiële snijvlak (CRM) bedoeld. In geval van een colonresectie wordt het snijvlak richting het retroperitoneum ter plaatse van het colon ascendens, flexura hepatica, flexura lienalis en colon descendens bedoeld. Dit wordt ook wel het mesocolische snijvlak genoemd, hoewel hiermee soms juist het snijvlak ter plaatse van de vasculaire ligatie wordt aangegeven. Daarnaast wordt het radiaire snijvlak van het deels niet intraperitoneaal gelegen colon (vaak omschreven als "deels retroperitoneaal gelegen") ook aangeduid als dissectie- of klievingsvlak in plaats van snijvlak.

Mesocolon en mesorectum: het vetcompartiment van het distale deel van de tractus digestivus, waarin zowel de regionale lymfklieren als de aan-/afvoerende vaten zijn gelegen, heeft verschillende namen afhankelijk van de lokalisatie. Voor de dunne darm, appendix, colon en rectum beginnen deze namen met "mes-" en heten respectievelijk in het volwassen lichaam mesenterium, mesoappendix, mesocolon en mesorectum. Mesenterium wordt soms ook voor het mesocolon gebruikt, met name i.p.v. de formelere terminologie mesocolon transversum en mesocolon sigmoideum voor de onderdelen colon transversum en sigmoideum. Ter voorkoming van verwarring met het mesenterium van de dunne darm wordt het gebruiken van mesocolon voor het gehele "meso" van het colon, conform ook anatomische terminologie, aangeraden.

Mesocolische fascie: het losmazige bindweefsel op de plaats waar het viscerale peritoneum van het mesocolon gefuseerd is met het parietale peritoneum van het retroperitoneum. Dit wordt ook wel de fusiefascie van Toldt genoemd. Dorsaal hiervan bevindt zich ter plaatse van de nier de anterieure renale fascie, meestal de fascie van Gerota genoemd (Wedel, 2023; zie figuur 1).

Figuur 1. (M.M. Lange,2023)



Mesorectale fascie: het losmazige bindweefsel rondom het mesorectum, ook wel de viscerale pelviene fascie genoemd. Deze fascie is analoog aan de mesocolische fascie. De mesorectale fascie wordt vaak als MRF aangekort. Het is belangrijk te beseffen dat MRF en CRM niet hetzelfde is. MRF is een anatomisch structuur terwijl CRM een technisch begrip is, dat wil zeggen het radiaire snijvlak van een resectiepreparaat, gemaakt door de chirurg, en kan zich in de verschillende lagen/compartimenten bevinden.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Uitgangsvraag 1a. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom beoordeeld te worden?

De internationale richtlijn van ESMO (European Society for Medical Oncology) schrijft voor dat de kwaliteit van het TME preparaat in verse toestand wordt beoordeeld en gefotografeerd (Glynne-Jones, 2017; Argilés, 2020). Volgens genoemde richtlijn dient bij deze kwaliteitscontrole de compleetheid van de mesorectale excisie en/of het niveau van de resectie bepaald te worden. Beiden kunnen volgens drie graden (Tabel 1) geëvalueerd worden. Dit fungeert als kwaliteitscontrole en heeft een voorspellende waarde voor recidief en overleving. Zodoende kan het ook gebruikt worden als surrogaat parameter voor oncologische uitkomsten. De kwaliteit van TME wordt beïnvloed door T-stadium, tumorhoogte ten opzichte van de anus, leeftijd, body mass index (BMI), type chirurgie (low anterior resectie versus abdominoperineale resectie) en volume van chirurgische resecties van de betreffende chirurg (Garlipp, 2012; Bosch, 2012).

Tabel 1. Beoordeling kwaliteit van totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom

Niveau van resectie (Quirke, 2009)	Omschrijving
Chirurgisch vlak aan de buitenzijde van de viscerale mesorectale fascie	Intact mesorectum met slechts minimale onregelmatigheden van het gladde mesorectale oppervlak; geen defecten dieper dan 5 mm; geen "coning" (taps toelopen van het preparaat richting distaal)
Intramesorectaal chirurgisch vlak	Redelijke hoeveelheid mesorectum aanwezig maar met onregelmatigheden van het mesorectale oppervlak; matige distale "coning"; geen muscularis mucosa zichtbaar
Chirurgisch vlak in de muscularis propria	Weinig mesorectale massa met defecten tot in de muscularis propria

In de Verenigde Staten onderschrijven zowel de CAP (College of American Pathologists) als het NCCN (National Comprehensive Cancer Network) het belang van kwaliteitscontrole volgens dezelfde methode, waarin de compleetheid van de resectie van het mesorectum door middel van drie graden gescoord wordt (Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2.; Guideline Rectum Version 4.2022). Hierbij wordt opgemerkt dat het minst goede oppervlak van het resectiepreparaat leidend is voor de score.

De richtlijn in het Verenigd Koninkrijk van RCPPath (Royal College of Pathologists) beschrijft dezelfde methode, waarbij over de bepaling van het niveau van de resectie in plaats van compleetheid of kwaliteit van de mesorectale excisie gesproken wordt (G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma). Hierbij wordt verwezen naar een publicatie, waarin voorbeeldfoto's van de drie categorieën getoond worden (Quirke, 2007). In deze richtlijn wordt in geval van een abdominoperineale resectie (APR) ook aanbevolen het niveau van de resectie caudaal van het mesorectum rondom het anale kanaal te bepalen, onderverdeeld in drie niveau's (Tabel 2; Moran, 2014). In de Duitse richtlijn (German Guideline Program in Oncology) zijn deze adviezen overgenomen (Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019).

Tabel 2. Beoordeling van het niveau van resectie ter plaatse van het anale deel van een abdominoperineale resectie (APR)

Niveau van resectie	Omschrijving
Extralevator	Het chirurgische vlak ligt buiten de levator ani spieren. Deze zijn <i>en bloc</i> verwijderd tezamen met het mesorectum en het anale kanaal. Dit resulteert in een cylindrisch gevormd resectiepreparaat. Er zijn geen significante defecten in de sfincter of levator spieren.
Sfincterisch	Er is geen levator spier of slechts een smalle spierkoker aanwezig. Het buitenoppervlak wordt gevormd door de sfincter spieren. Het preparaat toont hierdoor een versmalling. Er zijn geen defecten in de sfincter.
Intrasfincterisch/submucosaal/perforatie	Er is een chirurgisch defect in de sfincter spier of zelfs tot dieper in de submucosa. Ook preparaten met perforaties behoren tot deze categorie.

De overkoepelende ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) adviseert de beoordeling van het niveau van resectie ter plaatse van het mesorectum als verplicht item in de rapportage door de patholoog. Beoordeling van het resectieniveau ter plaatse van het anale deel in geval van een APR wordt vooralsnog niet voor de dagelijkse praktijk aanbevolen (Loughrey, 2022).

Uitgangsvraag 1b. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van een oncologische colonresectie beoordeeld te worden?

De internationale richtlijn van de ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) adviseert het beoordelen van het niveau van de oncologische colonresectie, analoog aan de methode van het rectum, in drie graden (tabel 3; Loughrey, 2022). In Duitsland hanteert de GGPO (German Guideline Program in Oncology) hetzelfde advies (Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019).

Tabel 3. Beoordeling van het niveau van een colonresectie

Niveau van resectie	Omschrijving
Mesocolische fascie	Intacte mesocolische fascie en/of serosa zonder defecten van >5 mm diep.
Intramesocolisch	Onregelmatig mesocolisch oppervlak met defecten van >5 mm diep, echter niet reikend tot in de muscularis propria.
Muscularis propria	Defecten in het mesocolon reikend tot aan/in de muscularis propria.

In de internationale richtlijn van ESMO (European Society for Medical Oncology) wordt geen aanbeveling gedaan betreffende de evaluatie van de kwaliteit van oncologische colonresecties (Argilés, 2020). In de richtlijnen in de Verenigde Staten van zowel de CAP (College of American Pathologists) als het NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en deze in het Verenigd Koninkrijk van de RCPPath (Royal College of Pathologists) worden hier ook geen uitspraak over gedaan (Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2.; Guideline Colon Version 3.2022; G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma).

Uitgangsvraag 2. Dient het radiaire snijvlak te worden geïnkt?

De (inter)nationale richtlijnen van GGPO (German Guideline Program in Oncology), ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting), ESMO (European Society for Medical Oncology), CAP (College of American Pathologists), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en RCPPath (Royal College of Pathologists) schrijven unaniem voor dat de circumferentiële resectiemarge (CRM) in rectumresecties vastgesteld moet worden (Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019; Loughrey, 2022; Argilés, 2020; Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2; Guideline Rectum Version 4.2022; G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma). Volgens de ESMO, NCCN en RCPPath richtlijnen dient ook in colonresectieparaten de radiaire marge onderzocht te worden (Guideline Colon Versions 3.2022).

In enkele richtlijnen wordt het inkten van de relevante snijvlakken ten behoeve van deze beoordeling opgevoerd. In de Amerikaanse richtlijn van de CAP wordt het inkten van colorectale preparaten, waar geen peritoneale bekleding aanwezig is, geadviseerd. Bij het rectum betreft dat het circumferentiële resectievlak (CRM). Bij het colon betreft dat het radiaire snijvlak ter plaatse van het colon ascendens, flexura hepatica, flexura lienalis en colon descendens. Geadviseerd wordt om het deel, dat het dichtst bij de tumor is gelegen, te inkten. Daarnaast is volgens de CAP strikt genomen het transversale mesocolische snijvlak ter plaatse van de vaatsteel ook een radiair snijvlak, waarbij geen advies wordt gegeven over het inkten hiervan.

Door de RCPATH wordt aanbevolen om de radiaire snijvlakken van zowel colon- als rectumpreparaten te inkten. De NCCN adviseert alleen bij rectumpreparaten het circumferentiële snijvlak te inkten en geeft over colonresecties wat dit betreft geen advies.

Uitgangsvraag 3. Dienen de transversale resectievlakken aan het proximale en distale darmuiteinde ingesloten te worden, indien deze macroscopisch vrij van tumor zijn?

Hoewel in alle richtlijnen van GGPO (German Guideline Program in Oncology), ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting), ESMO (European Society for Medical Oncology), CAP (College of American Pathologists), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en RCPATH (Royal College of Pathologists) aangegeven wordt dat de status van de proximale en distale snijvlakken vastgelegd moet worden, wordt alleen door de RCPATH aangegeven of macroscopisch vrije snijvlakken door middel van microscopisch onderzoek bevestigd moeten worden (Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019; Loughrey, 2022; Argilés, 2020; Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2; Guideline Rectum Version 4.2022; Guideline Colon Version 3.2022; G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma). In de richtlijn van de RCPATH wordt het insluiten van de transversale snijvlakken alleen geadviseerd, als de tumor macroscopisch binnen 30 mm van het snijvlak is gelegen. Er worden echter enkele uitzonderingen genoemd, waarbij zowel het proximale als distale uiteinde ingesloten moet worden, ongeacht de macroscopische marge: uitzonderlijk infiltratieve groeiwijze, uitgebreide (lymf)angio-invasie, zegelringcelcarcinoom, hooggradig neuroendocrien of ongedifferentieerd carcinoom. In deze situaties is het daardoor dus volgens RCPATH nodig om in tweede instantie naar aanleiding van het microscopische onderzoek beide uiteinden in te sluiten. Indien donuts zijn aangeleverd, dienen deze volgens RCPATH alleen ingesloten te worden, wanneer de tumor macroscopisch tot aan het transversale snijvlak reikt. Daarnaast adviseert de CAP in geval van colorectaal carcinoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) het proximale en distale uiteinde voor microscopisch onderzoek in te sluiten om de aanwezigheid van ontsteking of dysplasie in de snijvlakken vast te leggen.

Uitgangsvraag 4. Is het voldoende om een ruime tumorvrije marge tot het proximale of distale uiteinde van het darmpreparaat als 1,0 cm of groter zonder een precieze afmeting in het verslag aan te geven?

De richtlijnen van ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en GGPO (German Guideline Program in Oncology) vereisen dat de proximale en distale marges standaard vastgelegd worden (Argilés, 2020; Guideline Rectum Version 4.2022; Guideline Colon Version 3.2022; Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019). Volgens de ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) is het noodzakelijk om bij een marge onder de 1 mm tot op de tiende millimeter precies te zijn, en bij een marge onder de 10 mm tot op de millimeter nauwkeurig (Loughrey, 2022). De RCPATH (Royal College of Pathologists) stelt dat het vastleggen van de dichtstbijzijnde transversale

marge voldoende is (G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma). In de richtlijn van de CAP (College of American Pathologists) wordt dit ondergeschreven, waarbij aangegeven wordt dat bij een coloncarcinoom de exacte afmeting alleen vermeld hoeft te worden, indien deze kleiner is dan 10 mm (Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2). De CAP adviseert echter wel om de afstand tot het distale snijvlak van een rectumcarcinoom standaard te vermelden en de proximale marge slechts dan, als deze het nauwst is.

Uitgangsvraag 5. Wanneer wordt een snijvlak als positief beschouwd en hoe wordt hierbij omgegaan met: a. Tumor; b. Tumordepositie of tumorpositieve lymfklier; c. (Lymf)angio-invasie; d. Perineurale groei; e. Acellulair slijm met/zonder neoadjuvante therapie.

In de (internationale) richtlijnen van GGPO (German Guideline Program in Oncology), ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting), ESMO (European Society for Medical Oncology), CAP (College of American Pathologists), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en RCPPath (Royal College of Pathologists) bestaat er concensus over de circumferentiële resectie marge (CRM) van een totale mesorectale excisie (TME; Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 2019; Loughrey, 2022; Argilés, 2020; Guideline Colon and Rectum resection v4.2.0.2; Guideline Rectum Version 4.2022; Guideline Colon Version 3.2022; G049 Dataset for histopathological reporting of colorectal carcinoma). De CRM wordt beschouwd als tumorpositief, indien de marge 1 mm of kleiner is. Wat betreft de transversale snijvlakken van colorectale resecties wordt geen uitspraak met betrekking tot een afkapwaarde van 0 versus 1 mm gedaan. In het TNM-handboek van de UICC (Union of International Cancer Control) wordt ook voor de transversale snijvlakken dezelfde regel gehanteerd: het snijvlak is negatief indien de marge tenminste groter dan 1 mm is (Amin, 2016). Ook in de Nederlandse kwaliteitsregistratie door de DCRA (Dutch ColoRectal cancer Audit) wordt dezelfde regel aangehouden.

Bovenstaande betreft de afstand tot de tumor in de vorm van directe betrokkenheid van de primaire tumor. De richtlijnen hanteren verschillende benaderingen met betrekking tot tumorpositieve lymfklieren, tumordeposities, (lymf)angio-invasie en perineurale groei in of nabij het snijvlak (tot een afstand van één millimeter). De NCCN, RCPPath, GGPO beschouwen het snijvlak als tumorpositief, indien hierin een tumorpositieve lymfklier gelegen is, waarbij de NCCN en de RCPPath adviseren wel te specificeren dat een lymfkliermetastase de oorzaak is van de irradicaliteit. De ESMO en CAP adviseren een tumorpositieve lymfklier in het snijvlak te vermelden in het verslag, maar beschouwen dit niet als reden voor irradicaliteit. Wel dient volgens de ESMO postoperatieve radiotherapie overwogen te worden, indien extracapsulaire groei dichtbij de mesorectale fascie wordt gezien. De ICCR beoordeelt het snijvlak in deze situatie alleen als tumorpositief, indien de lymfkliermetastase kapseldoornbraak toont.

Tumordeposites in het snijvlak worden door de GGPO en RCPPath als voldoende reden voor een tumorpositief snijvlak gezien. De ICCR geeft aan dat deze situatie apart beschreven dient te worden, omdat onzeker is wat de klinische consequentie is. In de overige richtlijnen wordt hierover geen advies gegeven.

(Lymf)angio-invasie kan volgens de richtlijnen van de GGPO en RCPPath aanleiding voor een tumorpositief snijvlak zijn, waarbij volgens de RCPPath wel gespecificeerd dient te worden dat dit niet door directe betrokkenheid van de tumor veroorzaakt is. In de richtlijn van de CAP is (lymf)angio-invasie onvoldoende om een tumorpositief snijvlak te veroorzaken. De ICCR geeft aan dat (lymf)angio-invasie in het snijvlak mogelijk

het risico op lokaal recidief verhoogt, maar hierbij wordt geen advies gegeven hoe hiermee wordt omgegaan. De ESMO adviseert postoperatieve radiotherapie te overwegen, indien angio-invasie in de nabijheid van de mesorectale fascie wordt gezien.

Wat betreft perineurale groei in het snijvlak wordt alleen advies gegeven in de GGPO, waarbij dezelfde benadering als bij directe betrokkenheid van de tumor gehanteerd wordt. De ESMO adviseert om postoperatieve radiotherapie te overwegen, indien er perineurale groei in de buurt van de mesorectale fascie waargenomen wordt.

In de richtlijnen worden geen uitspraken gedaan met betrekking tot slijmmeren in het snijvlak. In het supplement TNM-handboek van de UICC wordt aangegeven dat tumorgroei in de vorm van slijmmeren alleen het T-stadium beïnvloedt, indien er geen neoadjuvante therapie is gegeven. Slijmmeren zonder tumorcellen na neoadjuvante therapie worden volgens de IUCC niet meegenomen in de stagering, dat wil zeggen als acellulair slijm tot in het snijvlak reikt na neoadjuvante therapie kan het snijvlak als tumorvrij worden geëvalueerd.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1a. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom beoordeeld te worden?

In een meta-analyse van 12 studies met 3209 patiënten is de relatie tussen de kwaliteit van chirurgie bij rectumcarcinoom op de prognose van patiënten onderzocht (Bosch, 2012). Uit deze analyse bleek dat een incomplete totale mesorectale excisie (TME), waarbij het niveau van de resectie intra-mesorectaal of in de muscularis propria was, tot een hoger percentage lokaal recidieven leidde (RR 2.12). Indien het niveau van resectie in de muscularis propria was, werd een relatief risico van 2.72 op lokaal recidief en 1.84 op ziekterugkeer in het algemeen gezien.

Uitgangsvraag 1b. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van een oncologische colonresectie beoordeeld te worden?

Voor deze vraagstelling werden geen systematische reviews of meta-analyses gevonden.

Uitgangsvraag 2. Dient het radiaire snijvlak te worden geïnkt?

Voor deze vraagstelling werden geen systematische reviews of meta-analyses gevonden.

Uitgangsvraag 3. Dienen de transversale resectievlakken aan het proximale en distale darmuiteinde ingesloten te worden, indien deze macroscopisch vrij van tumor zijn?

Voor de vraag of de transversale resectievlakken ingesloten moeten worden voor microscopisch onderzoek werden geen systematische reviews gevonden. Wel zijn er twee systematische reviews gepubliceerd met betrekken tot het onderzoek van de donuts. Deze worden vaak aangeleverd door de chirurg na een operatie, waarbij de continuïteit door middel van een anastomose hersteld is. In een meta-analyse van 8 studies met 1754 patiënten werd in 0,29% een invasieve maligniteit in een van de donuts gevonden, waarbij niet beschreven is of het resectievlak hierbij ook tumorpositief was. In deze studie wordt geconcludeerd dat deze bevinding routinematiig onderzoek van de donuts niet rechtvaardigt (Włodarczyk, 2021). Een andere meta-analyse van 27 studies met 4368 onderzochte donuts kwam uit op 0,34% invasieve maligniteit in een donut en

op basis van deze bevinding op 0,19% aanpassingen in het verdere beleid (Holden, 2022). Hierbij staat niet aangegeven hoe vaak het afgenumen proximale en distale resectievlak tumorpositief was en hoe dit zich tot de macroscopische beoordeling verhoudt. In 1,7% van de donuts werd een niet-maligne afwijking aangetroffen (zoals een divertikel, een adenoom met laaggradige dysplasie of ontsteking), hetgeen geen gevolgen voor het verdere beleid had.

Uitgangsvraag 4. Is het voldoende om een ruime tumorvrije marge tot het proximale of distale uiteinde van het darmpreparaat als 1,0 cm of groter zonder een precieze afmeting in het verslag aan te geven?
Voor deze vraagstelling werden geen systematische reviews of meta-analyses gevonden.

Uitgangsvraag 5. Wanneer wordt een snijvlak als positief beschouwd en hoe wordt hierbij omgegaan met: a. Tumor; b. Tumordepositie of tumorpositieve lymfklier; c. (Lymf)angio-invasie; d. Perineurale groei; e. Acellulair slijm met/zonder neoadjuvante therapie.

In een systematische review en meta-analyse van meer dan 17500 patiënten wordt beschreven dat ten aanzien van de circumferentiële resectiemarge (CRM) in totale mesorectale excisie (TME) preparaten een marge van 1 mm of minder door de meeste studies als een tumorpositief snijvlak (Nagtegaal, 2008) gezien wordt. Het risico op een lokaal recidief neemt af naarmate de marge groter wordt en bij een marge van meer dan 1 mm is dit risico zeer klein. In deze meta-analyse werden zes vormen van aanwezigheid van tumor in het snijvlak gevonden: directe tumordoorgroei, discontinue tumoruitbreiding (tumordeposities), lymfkliermetastase, veneuze en lymphatische invasie en perineurale groei. In meer dan 30% van de patiënten was een combinatie van meerdere van deze vormen aanwezig.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Uitgangsvraag 1a. Volgens welke standaard wordt de kwaliteit van totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom beoordeeld?

Voor deze vraagstelling werden geen nationale data of populatiestudies gevonden.

Uitgangsvraag 1b. Volgens welke standaard wordt de kwaliteit van een oncologische colonresectie beoordeeld?

Voor deze vraagstelling werden geen nationale data of populatiestudies gevonden.

Uitgangsvraag 2. Dient het radiaire snijvlak te worden geïnkt?

Voor deze vraagstelling werden geen nationale data of populatiestudies gevonden.

Uitgangsvraag 3. Dienen de transversale resectievlakken aan het proximale en distale darmuiteinde ingesloten te worden indien deze macroscopisch vrij van tumor zijn?

In enkele retrospectieve studies werd onderzocht wat de meerwaarde is van microscopisch onderzoek van de transversale resectievlakken bij colorectaal carcinoom (en soms ook van de donuts, indien deze door de chirurg na het aanleggen van een anastomose ingestuurd zijn). In een retrospectieve studie werden in 371 colorectale resectiepreparaten 5 tumorpositieve transversale resectievlakken gevonden, waarvan 4 resectievlakken al macroscopisch als tumorpositief werden beoordeeld en waarvan 1 een extramurale depositie betrof bij een patiënt met meerdere positieve lymfklieren (Cross, 1989). Andere bevindingen in de resectievlakken omvatten ontsteking en melanosis coli. In een tweede studie van 100 colorectale

resectiepreparaten werd één tumorpositief transversaal resectievvlak vastgesteld. Er werd echter niet aangegeven hoe dit resectievvlak macroscopisch was beoordeeld. Daarnaast werden enkele goedaardige afwijkingen waargenomen, zoals een hyperplastische poliep, diverticulose en bestralingseffecten (Pollyblank, 2000). In deze studie werden ook de donuts onderzocht, waarbij 3 adenomen werden gevonden, naast andere uitsluitend goedaardige afwijkingen. In een andere studie van 336 resectiepreparaten waren zowel alle transversale resectievvlakken als donuts vrij van tumor (Ng, 2014). Aan de hand van de grootste retrospectieve studie van 594 preparaten werd aangetoond dat er 7 tumorpositieve transversale resectievvlakken waren (1,1%; Morlote, 2016). Van deze 7 tumorpositieve vlakken waren er 3 al macroscopisch als tumorpositief herkend. De overige 4 werden veroorzaakt door directe tumor betrokkenheid op 1,7 cm afstand van de macroscopisch zichtbare tumor bij een patiënt met gemitastaseerde ziekte, (lymf)angio-invasie op afstand van respectievelijk 6 en 7,5 cm van de tumor en door een extramurale depositie op 12,5 cm van de macroscopisch zichtbare tumor.

Uitgangsvraag 4. Is het voldoende om een ruime tumorvrije marge tot het proximale of distale uiteinde van het darmpreparaat als 1,0 cm of groter zonder een precieze afmeting in het verslag aan te geven?

Voor deze vraagstelling werden geen nationale data of populatiestudies gevonden.

Uitgangsvraag 5. Wanneer wordt een snijvlak als positief beschouwd en hoe wordt hierbij omgegaan met: a. Tumor; b. Tumordepositie of tumorpositieve lymfklier; c. (Lymf)angio-invasie; d. Perineurale groei; e. Acellulair slijm met/zonder neoadjuvante therapie.

In een retrospectieve studie van 608 totale mesorectale excise (TME) preparaten werd aangetoond dat bij een marge van 0-1 mm in vergelijking met een marge van >1mm een aanzienlijk verhoogd risico op lokaal recidief bestond (27,8 versus 10,0 procent). Verschillende vormen van betrokkenheid van het snijvlak, zoals (in)directe tumorgroei, perineurale groei, (lymf)angio-invasie en lymfkliermetastase werden in deze patiëntengroep beschreven (Birbeck, 2002). De specifieke vorm van betrokkenheid van de tumor in het snijvlak had in deze studie geen significante invloed op de kanker-specifieke overleving. Echter, het risico op lokaal recidief was het hoogst bij directe tumor betrokkenheid en (lymf)angio-invasie in het resectievvlak, terwijl een lymfkliermetastase in het snijvlak opmerkelijk genoeg met weinig recidieven gecorreleerd was.

Uit een analyse van 1318 patiënten in de Nederlandse TME-studie blijkt eveneens dat het risico op lokaal recidief bij een marge van 1 mm of minder verhoogd is, namelijk 13,1% vergeleken met 8,5% bij een marge van 1-2 mm en 3,3% bij een marge van >2 mm (Nagtegaal, 2002). In deze studie werden lymfkliermetastasen op een afstand van 1 mm of minder van de circumferentiële resectiemarge (CRM) als positieve snijvlakken beschouwd. De specifieke invloed hiervan werd echter niet gerapporteerd.

In een retrospectieve studie van 686 rectumcarcinoom patiënten werd een recidiefpercentage van 22% gevonden bij een positieve CRM versus 5% bij een CRM van >1 mm (Wibe, 2002). In deze studie kon de CRM positief zijn door de primaire tumor zelf en ook door tumordeposities. Een aparte analyse van de invloed van de specifieke vorm van snijvlak betrokkenheid werd niet gerapporteerd.

Wat betreft de distale marge werd in een retrospectieve studie van 6574 patiënten, die een low anterior resectie (LAR) ondergingen, aangetoond dat een marge van 0-1 mm, waarbij geen tumor in het vlak zelf aanwezig is, een sterk verhoogd risico op lokaal recidief oplevert (24%), vergeleken met een distale marge

van meer dan 1 mm (12%) (Zeng, 2017). Hierin wordt niet gespecificeerd welke vormen van betrokkenheid van het snijvlak zijn meegenomen.

Acellulair slijm na neoadjuvante therapie wordt niet meegenomen in het T stadium, zoals beschreven door de UICC (Union of International Cancer Control; Amin, 2016). Het meenemen van acellulair slijm na neoadjuvante therapie beïnvloedt volgens een retrospectieve studie de prognose niet (Shia, 2011). Weinig studies zijn gedaan naar de invloed van acellulaire slijmmeren in het snijvlak. In een retrospectieve studie met 12 patiënten, bij wie acellulair slijm na neoadjuvante therapie in het circumferentiële snijvlak of distale snijvlak van een TME preparaat gezien werd, werd gerapporteerd dat 2 patiënten een lokaal recidief ontwikkelden (Ingle, 2019). De auteurs concludeerden hiermee dat de aanwezigheid van acellulair slijm in het snijvlak het recidiefrisico in deze voorbehandelde patiëntengroep niet verhoogt, maar benadrukkten dat de studie te klein was om definitieve conclusies te trekken.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Prognostische waarde van kwaliteitsbeoordeling (bepaling resectieniveau).
- Uniformiteit in het beoordelen van het niveau van de resectie.
- Accuratesse en reproduceerbaarheid van beoordeling radicaliteit.
- Tumorpositieve transversale snijvlakken bij macroscopisch vrije marge van 1,0 cm of groter.

Uitgangsvragen

1a. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van een totale mesorectale excisie (TME) voor rectumcarcinoom beoordeeld te worden?

1b. Volgens welke standaard dient de kwaliteit van een oncologische colonresectie beoordeeld te worden?

2. Dient het radiaire snijvlak te worden geïnkt?

3. Dienen de transversale darmreseptievlakken aan het proximale en distale uiteinde ingesloten te worden, indien deze macroscopisch vrij van tumor zijn?

4. Is het voldoende om een ruime tumorvrije marge tot het proximale of distale uiteinde van het darmpreparaat als 1,0 cm of groter zonder een precieze afmeting in het verslag te vermelden?

5a. Wanneer wordt een snijvlak als tumorpositief beschouwd?

5b. Wordt een snijvlak als tumorpositief beschouwd, indien hierin een tumordepositie of tumorpositieve lymfklier aanwezig is?

5c. Wordt een snijvlak als tumorpositief beschouwd, indien hierin (lymf)angio-invasie aanwezig is?

5d. Wordt een snijvlak als tumorpositief beschouwd, indien hierin perineurale groei aanwezig is?

5e. Wordt een snijvlak als tumorpositief beschouwd, indien acellulair slijm aanwezig is? Hoe wordt hiermee omgegaan als neoadjuvante therapie toegepast is?

De vraagstellingen in deze module werden door middel van systematisch literatuur onderzoek beantwoord.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC (2016) AJCC cancer staging manual. Springer International Publishing
- Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of Radial Margin Positivity With Colon Cancer. JAMA Surg. 2015 Sep;150(9):890-8. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1525. PMID: 26132363.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.
- Bateman AC, Carr NJ, Warren BF. The retroperitoneal surface in distal caecal and proximal ascending colon carcinoma: the Cinderella surgical margin? J Clin Pathol. 2005;58:426-428.
- Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg. 2002 Apr;235(4):449-57. doi: 10.1097/00000658-200204000-00001. PMID: 11923599; PMCID: PMC1422458.
- Bosch SL, Nagtegaal ID. The Importance of the Pathologist's Role in Assessment of the Quality of the Mesorectum. Curr Colorectal Cancer Rep. 2012 Jun;8(2):90-98. doi: 10.1007/s11888-012-0124-7. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22611342; PMCID: PMC3343235.
- Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. Ann Surg Oncol. 2012 Mar;19(3):801-8. doi: 10.1245/s10434-011-2035-2. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21879269; PMCID: PMC3278608..
- Cross SS, Bull AD, Smith JH. Is there any justification for the routine examination of bowel resection margins in colorectal adenocarcinoma? J Clin Pathol. 1989 Oct;42(10):1040-2. doi: 10.1136/jcp.42.10.1040. PMID: 2584404; PMCID: PMC501860.
- den Dulk M, van de Velde CJ. Time to focus on the quality of colon-cancer surgery. Lancet Oncol. 2008 Sep;9(9):815-7. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70216-X. PMID: 18760238.
- Floyd CE, Stirling CT, Cohn I Jr. Cancer of the colon, rectum and anus: review of 1,687 cases. Ann Surg. 1966 Jun;163(6):829-37. doi: 10.1097/00000658-196606000-00003. PMID: 5933797; PMCID: PMC1477028.
- Garcia-Granero E, Faiz O, Munoz E, Flor B, Navarro S, Faus C et al. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. Cancer 2009;115:3400-3411.
- Garlipp B, Ptak H, Schmidt U et al. Factors influencing the quality of total mesorectal excision. Br J Surg 2012; 99: 714-720.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.
- Grüter AAJ, van Lieshout AS, van Oostendorp SE, Ket JCF, Tenhagen M, den Boer FC, Hompes R, Tanis PJ, Tuynman JB. Required distal mesorectal resection margin in partial mesorectal excision: a systematic review on distal mesorectal spread. Tech Coloproctol. 2023 Jan;27(1):11-21. doi: 10.1007/s10151-022-02690-1. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36036328; PMCID:

PMC9807492.

Heald RJ. Rectal cancer: the surgical options. *Eur J Cancer*. 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1189-92. doi: 10.1016/0959-8049(95)00160-k. PMID: 7577019.

Holden JR, McIntosh P, Johnson GGRJ, Park J, Hochman DJ, Vergis A, Yip B, Helewa RM, Hyun E. Routine pathologic evaluation of circular stapler anastomotic rings is not useful after resection for colorectal cancer: retrospective study and systematic review with meta-analysis. *BJS Open*. 2022 Sep 2;6(5):zrac122. doi: 10.1093/bjsopen/zrac122. PMID: 36221190; PMCID: PMC9553864.

Hughes TG, Jenevein EP, Poulos E. Intramural spread of colon carcinoma. A pathologic study. *Am J Surg*. 1983 Dec;146(6):697-9. doi: 10.1016/0002-9610(83)90320-3. PMID: 6650750.

Ingle P, Bal M, Engineer R, Ostwal V, Desouza A, Saklani A. Do Acellular Mucin Pools in Resection Margins for Rectal Cancer Influence Outcomes? *Indian J Surg Oncol*. 2019 Sep;10(3):515-519. doi: 10.1007/s13193-019-00921-w. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31496602; PMCID: PMC6707992.

Kiran RP, Lian L, Lavery IC. Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy? *Dis Colon Rectum*. 2011 Feb;54(2):157-63. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181fc9378. PMID: 21228662.

Loughrey MB, Webster F, Arends MJ, Brown I, Burgart LJ, Cunningham C, Flejou JF, Kakar S, Kirsch R, Kojima M, Lugli A, Rosty C, Sheahan K, West NP, Wilson RH, Nagtegaal ID. Dataset for Pathology Reporting of Colorectal Cancer: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Ann Surg*. 2022 Mar 1;275(3):e549-e561. doi: 10.1097/SLA.0000000000005051. PMID: 34238814; PMCID: PMC8820778.

Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenborg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, van de Velde CJ, Leer JW; Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Apr 1;55(5):1311-20. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04291-8. PMID: 12654443.

Martijnse IS, Dudink RL, West NP, Wasowicz D, Nieuwenhuijzen GA, van Lijnschoten I, Martijn H, Lemmens VE, van de Velde CJ, Nagtegaal ID, Quirke P, Rutten HJ. Focus on extralevelator perineal dissection in supine position for low rectal cancer has led to better quality of surgery and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):786-93. doi: 10.1245/s10434-011-2004-9. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21861224.

Moran BJ, Holm T, Brannagan G, Chave H, Quirke P, West N et al. The English national low rectal cancer development programme: key messages and future perspectives. *Colorectal Dis* 2014;16:173-178.

Morlote DM, Alexis JB. Is the routine microscopic examination of proximal and distal resection margins in colorectal cancer surgery justified? *Ann Diagn Pathol*. 2016 Aug;23:35-7. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.05.001. Epub 2016 May 7. PMID: 27402222.

Munkedal DL, Laurberg S, Hagemann-Madsen R, Stribolt KJ, Krag SR, Quirke P, West NP. Significant Individual Variation Between Pathologists in the Evaluation of Colon Cancer Specimens After Complete Mesocolic Excision. *Dis Colon Rectum*. 2016 Oct;59(10):953-61. doi: 10.1097/DCR.0000000000000671. PMID: 27602926.

Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenborg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):350-7. doi: 10.1097/00000478-200203000-00009. PMID: 11859207.

Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):303-12. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7027. PMID: 18182672.

Ng CW, Lieske B, Tan KK. Routine histological sampling of doughnuts post oncologic anterior resection is not necessary. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Jul;29(7):843-5. doi: 10.1007/s00384-014-1886-y. Epub 2014 May 7. PMID: 24798632.

Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol*. 2007 Aug;60(8):849-55. doi: 10.1136/jcp.2006.043802. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17046842; PMCID: PMC1994509.

Pollyblank AM, Kirwan C, Rigby HS, Dixon AR. Is routine histological reporting of doughnuts justified after anterior resection for colorectal cancer? *Colorectal Dis*. 2001 May;3(3):198-200. doi: 10.1046/j.1463-1318.2001.00235.x. PMID: 12790989.

Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology* 2007;50:103-112.

Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised

clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-828.

Rocha R, Marinho R, Aparício D, Fragoso M, Sousa M, Gomes A, Leichsenring C, Carneiro C, Geraldes V, Nunes V. Impact of bowel resection margins in node negative colon cancer. *Springerplus*. 2016 Nov 11;5(1):1959. doi: 10.1186/s40064-016-3650-y. PMID: 27933239; PMCID: PMC5106413.

Sakjah S, Olsen ASF, Gundestrup AK, Born PW, Bols B, Ingeholm P, Kleif J, Bertelsen CA. Plane of mesocolic dissection as predictor of recurrence after complete mesocolic excision for sigmoid colon cancer: A cohort study. *Colorectal Dis.* 2022 Aug;24(8):943-953. doi: 10.1111/codi.16125. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35344254; PMCID: PMC9543653.

Scott N, Jamali A, Verbeke C, et al. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis.* 2008;10:289-293. 64.

Seow-En I, Chen WT. Complete mesocolic excision with central venous ligation/D3 lymphadenectomy for colon cancer - A comprehensive review of the evidence. *Surg Oncol.* 2022 Jun;42:101755. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101755. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35405620.

Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, Riedel ER, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash G, Kolosov K, Minsky BD, Wong WD, Klimstra DS. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2011 Jan;35(1):127-34. doi: 10.1097/PAS.0b013e318200cf78. PMID: 21164296.

Sternberg A. Carcinoma of the colon: margins of resection. *J Surg Oncol.* 2008 Dec 15;98(8):603-6. doi: 10.1002/jso.21032. PMID: 19072852.

Wedel T, Heimke M, Fletcher J, Miskovic D, Benz S, Stelzner S, Heinze T. The retrocolic fascial system revisited for right hemicolectomy with complete mesocolic excision based on anatomical terminology: do we need the eponyms Toldt, Gerota, Fredet and Treitz? *Colorectal Dis.* 2023 Apr;25(4):764-774. doi: 10.1111/codi.16436. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36457274.

West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008 Sep;9(9):857-65. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5. Epub 2008 Jul 28. PMID: 18667357.

Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002 Mar;89(3):327-34. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02024.x. PMID: 11872058.

Włodarczyk J, Gaur K, Mertz K, Wickham C, Mirza KL, Hsieh C et al. Do or doughnut: a systematic review and pooled analysis on the utility of pathological evaluation of the anastomotic doughnut in oncological colorectal operations. *Colorectal Dis* 2022;24:8-15

Zeng WG, Liu MJ, Zhou ZX, Wang ZJ. A Distal Resection Margin of ?1?mm and Rectal Cancer Recurrence After Sphincter-Preserving Surgery: The Role of a Positive Distal Margin in Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2017 Nov;60(11):1175-1183. doi: 10.1097/DCR.0000000000000900. PMID: 28991082.

Histologische risicofactoren bij T1 CRC

Uitgangsvraag

Welke histologische risicofactoren hebben een onafhankelijke voorspellende waarde op het krijgen van een recidief na een lokale excisie van een pT1 colorectaal carcinoom (CRC)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Welke histologische risicofactoren zijn geassocieerd met lymfekliermetastasen bij patiënten met pT1 CRC in een gesteelde of sessiele poliep?
- Welke histologische risicofactoren zijn geassocieerd met intramuraal recidief bij patiënten met pT1 CRC in een gesteelde of sessiele poliep?

Aanbeveling

Maak voor het stratificeren van risico op recidief een onderscheid tussen gesteelde en niet-gesteelde poliepen met daarin een pT1 CRC, en vermeldt de macroscopische morfologie van de poliep (gesteeld of niet gesteeld) in de pathologie aanvraag.

Gebruik voor het stratificeren van het risico op lymfekliermetastasen na een lokale excisie van een pT1 CRC de aanwezigheid van de volgende histologische risicofactoren:

- Slechte (hooggradige) differentiatie (G3).
- (Lymf-)angioinvasie.
- Hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3).
- Haggitt level 4 voor gesteelde pT1.

Beschouw een positief (R1) of onbeoordeelbaar (Rx) resectievlak als een risicofactor op intramuraal recidief.

Beschouw (lymf-)angioinvasie als positief indien invasie van tumorcellen in vaten inclusief lymfvaten en/of bloedvaten wordt waargenomen.

Vermeld de aan- of afwezigheid van invasie in kleinere vaten (zowel lymfvat als bloedvat) en aan- of afwezigheid van veneuze invasie (= invasie van tumorcellen in grotere bloedvat omgeven door een spierlaag dan wel lamina elastica) in een pT1 CRC apart.

Gebruik aanvullende kleuringen bij twijfel tussen lymfvatinvasie en retractieartefacten of bij twijfel over de aanwezigheid van veneuze invasie.

Scoor tumor budding zoals beschreven in de aanbeveling van de internationale tumor budding consensus conferentie (ITBCC).

Meet wanneer mogelijk in endoscopische resectieprepares van niet-gesteelde poliepen zonder m. propria de absolute invasiediepte vanaf de muscularis mucosae. Als deze niet aanwezig is, meet de diepste doorgroei vanaf de oppervlakte.

Overweeg de aanwezigheid van slecht gedifferentieerde clusters (PDC's) te beoordelen bij intermediair tumor budding (Bd2) en de aanwezigheid van veel ontsteking in het invasieve front. Gebruik hiervoor de classificatie door Ueno (2014).

Beschouw een resectievlek positief wanneer de resectiemarge < 0,1 mm is. Definieer de resectiemarge als onbeoordeelbaar indien door thermische of mechanische beschadiging de beoordeling niet mogelijk is.

Overwegingen

De beschikbare meta-analyses geven slechts informatie over de voorspelling van lymfekliermetastasen. Voor intramuraal recidief en afstandsmetastasen is niet tot nauwelijks literatuur beschikbaar.

Op basis van de meta-analyses is er voldoende bewijs voor het gebruik van (lymf-)angioinvasie (LVI), slechte differentiatie (G3), hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3) als voorspellers voor lymfekliermetastasen. Gezien de bekende interobserver variatie voor de histologische beoordeling, en de variatie in de huidige gepubliceerde studies, is het belangrijk in Nederland een uniforme benadering na te streven. Om deze reden wordt in de overwegingen vooral ingegaan op de benadering en beoordeling van de individuele histologische risicofactoren.

De macroscopische morfologie is een endoscopische waarneming, en het histologische beeld kan worden vervormd door de wijze van endoscopische resectie en de fixatie. Derhalve wordt het onderscheid gesteeld versus niet-gesteeld gemaakt door de endoscopist, die dit op de aanvraag vermeldt.

Aanvullende opmerkingen bij slechte differentiatie

Slechte differentiatie wordt gediagnosticert bij 2,6% van pT1 colorectale adenocarcinomen in Nederland (Kuijpers, 2016). Differentiatiegraad bij adenocarcinomen geeft een aanduiding van de mate van klierbuisvorming. Traditioneel is er een onderverdeling in drie categorieën: goed, matig en slecht. Goed en matig gedifferentieerde adenocarcinomen worden gegroepeerd tot laaggradig en slecht gedifferentieerde adenocarcinomen (ook weinig gedifferentieerd genoemd) worden daarmee hooggradig genoemd. De aanwezigheid van slechte differentiatie kan variëren van een beperkte component tot een dominant beeld.

De afkapwaarde voor slechte differentiatie varieert in de verschillende edities van de WHO. - In de 2^e editie van 1989 was de aanwezigheid van een slecht gedifferentieerde component ongeacht de hoeveelheid voldoende voor classificatie. Hierbij werd vermeld dat het invasieve front bij het graderen niet zou moeten worden meegenomen (Jass, 1989). In de 3^e en 4^e editie van respectievelijk 2000 en 2010 werd parallel aan de oude definitie beschreven dat bij een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom tenminste 50% van het carcinoom slechte differentiatie moest tonen (Hamilton, 2000; Bosman; 2010). Sinds de 5^e editie is de 50% definitie niet meer aanwezig, alleen de oorspronkelijke definitie (Nagtegaal, 2019). Over een periode van 19 jaar was er dus geen uniforme methode om te graderen. Wat betreft de literatuur over pT1 adenocarcinomen, waar de differentiatiegraad als histopathologische parameter juist van belang is, is het regelmatig onduidelijk welke van de twee definities werd gehanteerd. In de literatuur wordt meestal het graderen op basis van percentage buisvorming gehanteerd volgens de eerdere versies van de WHO (goed (>

95%)/ matig (50% tot 95%) versus slecht (< 50%)/ ongedifferentieerd (geen buisvorming), vaak zonder nadere specificatie. In de studies waarin deze wel verder gespecificeerd wordt, is er tussen de studies die de WHO hebben gehanteerd ook variatie in de nadere specificatie van de methode (Ha, 2017; Han, 2018) (Oh, 2019).

Het risico op lymfekliermetastasen bij een evident slecht gedifferentieerde component kleiner dan 50% bij pT1 CRC is niet duidelijk. Dit scenario lijkt zeldzaam bij pT1 carcinomen gezien het laag aantal slecht gedifferentieerde pT1 CRC's in Nederland, en meer onderzoek is nodig om hierop een antwoord te kunnen geven. Binnen de werkgroep kon geen consensus verkregen worden over de klinische implicatie van een slecht gedifferentieerd component van minder dan 50% (niet predominant), waarbij dit daarom ter bespreking aan de lokale MDOs wordt overgelaten.

Aanvullende opmerkingen bij (lymf-)angioinvasie invasie

(Lymf-)angioinvasie (LVI) wordt gebruikt als overkoepelende term (synoniem: lymfovaskulaire invasie). Hieronder vallen zowel invasie in kleinere bloedvaten en lymfvaten (=small vessel invasion) als veneuze invasie (=large vessel invasion). Voor de definitie voor kleine vaten wordt geadviseerd: kleine dunwandige vaten waarbij het onderscheid tussen lymfvaten en kleinere bloedvaten lastig of niet mogelijk is te maken. Daarom worden deze gegroepeerd onder de naam "invasie van de kleinere vaten". Meestal betreft dit lymfvatinvasie. Voor veneuze invasie wordt de volgende definitie aanbevolen: tumor in een met endotheel bekledde ruimte/vat omgeven door glad spierwand of lamina elastica. Als de vene met tumorgroei gevuld wordt dan is het endotheel regelmatig niet meer aanwezig. Dan is veneuze invasie vooral met extra kleuringen aantoonbaar (elastica-kleuring en/of kleuring voor glad spierweefsel zoals bijvoorbeeld desmine of caldesmon-h).

- Het gebruik van aanvullende immunohistochemische kleuringen wordt overwogen in diverse richtlijnen. Het betreft dan podoplanin/D2-40 voor lymfatinvasie, CD31 of CD34 voor bloedvat invasie en Elastica of Victoria blue voor veneuze invasie. Het gebruik van deze kleuringen verlaagt de interobserver variabiliteit. Er is slechts een meta-analyse gebaseerd op 4 individuele studies die een voordeel laat zien van het gebruik van immunohistochemie voor de voorspelling van lymfekliermetastasen, in vergelijking met HE. Het is aangetoond dat de detectie van LVI sterk stijgt bij een universele inzet van IHC (voor lymfatische invasie ging de detectie omhoog van 14.3% naar 35.7%)(Ervine, 2015). Het is echter onduidelijk of deze extra detectie van LVI via IHC een vergelijkbare voorspellende waarde heeft voor lymfekliermetastasen. Het wordt derhalve aanbevolen IHC in te zetten bij een verdenking op LVI op een HE coupe. De term "suspecte LVI" dient te worden vermeden. Het is beter in deze gevallen de LVI te bevestigen met IHC. Indien LVI niet wordt bevestigd in aanvullende kleuringen, dan zou ook LVI als negatief moeten worden beschouwd.

Aanvullende opmerkingen over tumor budding

Tijdens de International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC,2016) is internationaal consensus bereikt voor een evidence-based, gestandaardiseerd scoring systeem voor tumor budding welke gebruikt kan worden in internationale CRC richtlijnen en in de praktijk (Lugli, 2017). In pT1 CRC zijn Bd2 en Bd3 (respectievelijk 5 tot 9 buds en 10 of meer buds, geteld in 0,785 mm²; 1 bud is 1-4 cellen) geassocieerd met een verhoogd risico op lymfekliermetastasen. Er lijkt geen verschil te bestaan in het risico op lymfekliermetastasen voor Bd2 en Bd3 en daarvoor moeten zij beide als gelijkwaardige voorspellers worden beschouwd.

Aanvullende opmerkingen over diepe submucosale invasie

In de literatuur worden heterogene populaties (zowel gesteelde als niet-gesteeld poliepen) en verschillende meetmethodes met verschillende afkapwaardes gebruikt om invasiediepte in de submucosa in relatie met lymfekliermetastasen te bepalen (Beaton, 2013; Bosch, 2013). Wanneer een relatie wordt gevonden, is deze meestal niet onafhankelijk van andere risicofactoren (Yasue, 2019; Ronnow, 2020) (Nakadoi, 2012; Suh, 2012; Kim, 2016; Shin, 2018; Haasnoot, 2020).

Invasiediepte in niet-gesteelde poliepen

Invasiediepte $\geq 1000 \mu\text{m}$ of Sm2-3 in niet-gesteelde poliepen wordt vaak vermeld als een risicofactor voor het hebben van lymfekliermetastasen. Echter is er onvoldoende bewijs dat een invasiediepte van meer of gelijk aan $1000 \mu\text{m}$ (1 mm) of Sm2-3 een onafhankelijke risicofactor is voor lymfekliermetastasen als dit wordt beoordeeld in combinatie met LVI, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie. Op zijn minst is diepe submucosale invasie een zwakke voorspeller welke gepaard gaat met een risico variërend tussen de 1.3 en 3% (Yasue, 2019; Ronnow, 2020) (Nakadoi, 2012; Suh, 2012; Kim, 2016; Shin, 2018; Haasnoot, 2020). De aanwezigheid van alleen diepe submucosale invasie speelt geen rol in het besluit tot een complementerende resectie, maar kan wel leiden tot een aanpassing in de surveillance strategie in het rectum. Derhalve wordt toch aangeraden de diepte van invasie uit te drukken in mm volgens Ueno (Wang, 2015) indien de m. propria afwezig is. Of in Sm1-2-3 volgens Kudo, indien de m. propria aanwezig is het prepaarat.

Invasiediepte in gesteelde poliepen

T1 CRC's in gesteelde poliepen met een submucosale invasie beperkt tot de kop van de poliep of Haggitt level 1 en 2, hebben een laag risico voor lymfekliermetastasen.

Er kan geen aanbeveling worden gedaan voor T1 CRC's met submucosale invasiediepte Haggitt level 3. Een Haggitt level 4 geeft een verhoogd risico op lymfekliermetastasen.

Aanvullende opmerkingen bij de status van de m. mucosae

Er is nog onvoldoende bewijs dat de status van de m. mucosae gerelateerd is aan lymfekliermetastasen. Verder onderzoek is nodig om de rol van de status van de m. mucosae ten aanzien van de voorspelling van lymfekliermetastasen bij T1 CRC's in de klinische setting te valideren en implementeren. Aangezien een risicopredictiemodel specifiek voor gesteelde poliepen gebruik maakt van de status van de m. mucosae kan deze op indicatie worden aangevraagd (Backes, 2018).

Aanvullende opmerkingen bij vrije resectiemarge in relatie tot lokaal intramuraal recidief

Solide bewijs betreffende de vereiste tumor vrije marge is gelimiteerd. Er is slechts een studie die naar verschillende tumorvrije marges heeft gekeken en deze met elkaar heeft vergeleken (0,1 tot 1 mm en $> 1 \text{ mm}$) (Naqvi, 2012). In deze studie (65 T1 CRC's) wordt geconcludeerd dat een tumorvrije marge, ongeacht de afstand, beschouwd kan worden als laag risico waarbij er kan worden volstaan met een lokale excisie.

Meerdere studies waarbij aangetoond wordt dat een R0 resectie (met verschillende definities) geassocieerd is met een betere uitkomst hebben methodologische beperkingen en nemen geen andere risicofactoren mee in hun analyses (Borschitz, 2006; Chan, 2013) (Cooper, 1983; Gopaul, 2004) (Volk, 1995) (Ueno, 2004).

In alle studies die wel hebben gecorrigeerd voor de aanwezigheid van andere histologische risicofactoren bevestigen de goede uitkomsten na R0 resectie in de groep zonder risicofactoren (Coverlizza, 1989; Netzer, 1997; Heintz, 1998) (Rossini, 1988; Sugihara, 1989; Netzer, 1998; Nakada, 2008; Choi, 2009).

In een studie van Gijsbers (2022) met 171 pT1 CRC's met een tumorvrije resectiemarge tussen de 0,1 en 1 mm in afwezigheid van LVI, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie bleek het risico op lokaal intramuraal recidief even groot als in de groep met een resectiemarge > 1 mm (n=351). Er zijn in de literatuur onvoldoende aanwijzingen dat het aanhouden van een grotere veiligheidsmarge (≥ 1 of ≥ 2 mm) in plaats van tumorvrije marge van > 0 mm (0,1 mm->) van meerwaarde is bij het voorspellen van een slechte uitkomst (residuale/recidief ziekte en/of lymfekliermetastasen) bij een lokaal verwijderde laag risico T1 CRC (geen vaso-invasie of slechte differentiatiegraad). Om deze reden wordt een marge $> 0,1$ mm geadviseerd.

De resectiemarge kan ook onbeoordeelbaar zijn ten gevolge van cauterisatie-artefacten of mechanische beschadiging. Het is belangrijk dat dit als zodanig wordt beschreven.

Aanvullende opmerkingen bij slecht gedifferentieerde clusters

Slecht gedifferentieerde clusters (poorly differentiated clusters, PDC) zijn clusters van 5 of meer tumorcellen (tumor buds zijn 1 tot 4 cellen). Zes studies tonen aan dat de aanwezigheid van PDC's een onafhankelijk voorspellende waarde heeft voor lymfekliermetastasen naast LVI, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie (Barresi, 2014; Ueno, 2014; Yim, 2017; Patel, 2019; Pai, 2021). Voor pT1 CRC's is de afkapwaarde ³ 5 clusters in een x20 objective lens (0.785 mm^2). PDC 2/3 (Ueno, 2014). Voor PDC is ook het gebruik van 3 gradaties vermeld, maar voor pT1 CRC's worden PDC1 vergeleken met PDC2/PDC3. Slecht gedifferentieerde clusters worden nu gebruikt in het voorspelmodel voor de gesteelde T1 CRC's. (Backes, 2018). Mogelijk kan het bepalen van PDC's toegevoegde waarde hebben in gevallen waarin de tumor budding als intermediair wordt gescoord in de omgeving van veel actieve ontsteking.

Onbeoordeelbare risicofactoren

Voor een goede stratificatie van de risicofactoren is het belangrijk dat alle risicofactoren worden beoordeeld in het lokale excisiepreparaat. Het adagium dat er bij ³ 1 risicofactoren reeds een indicatie bestaat voor een complementerende resectie is verlaten (module 5.2 en 6.2). Dit geldt in het bijzonder voor R1/Rx pT1 CRC's waarbij kan worden overwogen een aanvullende littekenexcisie te verrichten in plaats van complementerende chirurgie. Indien door fragmentatie, of door thermische-, en mechanische beschadiging de risicofactoren niet betrouwbaar zijn te beoordelen dient dit in het verslag te worden vermeld. Het valt aan te bevelen in die gevallen een tweede onafhankelijke beoordeling (intern of extern) te laten plaatsvinden.

Interobserver variatie van histologische parameters

Een studie door Harris (2008) laat zien dat wanneer HE coupes van stadium I en II CRC at random worden beoordeeld door 6 verschillende pathologen, de kappa voor invasie in kleine en grotere vaten respectievelijk 0,28 en 0,18 zijn. De kappa verbeterde alleen gering met het gebruik van immunohistochemische kleuringen (CD31 or D2-40) voor het detecteren van invasie in grotere vaten tot een kappa van 0,4 (Harris, 2008).

Ueno (2014) beschreef een interobserver agreement tussen beoordelaars van verschillende instituten van

moderate (kappa 0.48) voor de differentiatiegraad, en fair voor (lymf-)angioinvasie en tumor budding in T1 CRC's (kappa 0.33 and 0.29) (Ueno, 2014). In een studie van Davenpoort (2016) werden HE coupes van 56 cases beoordeeld door 4 GE expertpathologen participerend in de Britse darmkanker screening programma, met hierbij kappa's variërend tussen 0,15 voor de Haggitt level (poor agreement) tot 0,35 voor (lymf-)angioinvasie (fair agreement) en 0,44 voor tumor budding (moderate agreement) (Davenport, 2016). In een Nederlands Cohort van T1 CRC gevonden in de screening, bleek bij revisie van pT1 CRC's door een panel dat 44/83 (53%) een discrepantie vertoonde met het originele verslag, met mogelijk een impact op de behandeling in 30% (Smits, 2021). Daarnaast is er ook een significante variatie in de beoordeling binnen verschillende expert panels aangetoond (Backes, 2017). Het is derhalve belangrijk dat bij de beoordeling van de individuele histologische risicofactoren de onzekerheid hierover in rekenschap wordt genomen, zeker als deze beoordeling belangrijke consequenties heeft voor het te kiezen beleid. Het is derhalve raadzaam bij twijfel of een moeilijke beoordeling, een tweede onafhankelijke beoordeling te laten verrichten (intern of extern) als dit behandelconsequenties heeft (enige risicofactor, littekenexcisie et cetera). Wanneer er (na double reading) enige twijfel blijft bestaan over de aan- of afwezigheid van risico kenmerken, dient een second opinion te worden overwogen.

Onderbouwing

Achtergrond

Na een lokale excisie van een pT1 colorectaal carcinoom (CRC) bestaat er een risico op recidief carcinoom, welke is onder te verdelen in lokaal intramuraal residu/recidief, lymfekliermetastasen en afstandsmetastasen. Er zijn meerdere factoren bekend die van invloed zijn op de kans op een recidief. Dit betreft morfologie van de poliep (gesteeld versus niet-gesteeld), locatie (rectum versus colon), leeftijd en histologische factoren. Voor de klinische besluitvorming ten aanzien van (vervolg)behandeling zijn histologische risicofactoren die voorspellend zijn voor de aanwezigheid van lymfekliermetastasen belangrijk, waarbij er behoefte is aan eenduidige selectie en definitie voor de dagelijkse praktijk. Het risico op intramuraal recidief is minder goed onderzocht, maar kan als aparte entiteit klinische consequenties hebben ondanks grote overlap met de histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen. Afstandsmetastasen kunnen voorkomen bij pT1, maar bepalen niet de aanvullende behandeling, en separaat hiermee geassocieerde histologische risicofactoren zullen daarom niet in deze module besproken worden.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De verschillende richtlijnen houden overwegend dezelfde risicofactoren aan voor het bepalen van het risico op lymfekliermetastasen en lokaal intramuraal recidief. Alhoewel de gebruikte definitie, dan wel de benadering kan verschillen.

Tabel 1: Overzicht van de geselecteerde histologische risicofactoren binnen de verschillende internationale richtlijnen

Risicofactor	ASGE	ESGE	ESMO	APCGBI	JSCCR	NCCN
(Lymf-)angioinvasie	X	X	X	X	X	X
Hooggradige tumor budding (Bd2-Bd3)	X	X	X	X	X	X
Diepe submucosale invasie (≥ 1000 mm/Haggitt 4 $^{\circ}$)	X	X		X*	X	
Slechte differentiatiegraad	X	X	X	X	X	X
Mucineuze differentiatie**						X
Resectie marge <1 mm	X	X		X		X $^{\#}$
Resectie marge*			X		X	

Legenda:

ASGE; American society of Gastrointestinal Endoscopy(Shaukat 2020)

ESGE; European Society of Gastrointestinal Endoscopy(Ferlitsch 2017)

ESMO; European Society of Medical Oncology(Argiles 2020)

APCGBI; The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland(Williams, Pullan et al. 2013)

JSCCR; Japanese Society of cancer of the colon and rectum(Hashiguchi, Muro et al. 2020)

NCCN; National Comprehensive Cancer Network(Benson, Venook et al. 2021)

De NCCN geeft aan dat er voor een positieve resectiemarge meerdere definities worden gegeven, zonder dat zij zich uitspreekt voor een specifieke definitie.

*geen tumorcellen in het gecauteriseerde gebied van de resectiemarge

**mucineuze differentiatie wordt alleen in de JSCCR richtlijn gelijkgesteld aan slechte differentiatie.

%Haggitt classificatie betreft alleen voor gesteelde poliepen.

Slechte differentiatie en (lymf-)angioinvasie

In alle richtlijnen wordt slechte differentiatie (G3) en (lymf-)angioinvasie meegenomen als risicofactor voor lymfekliermetastasen. De ESMO, ESGE, ASGE, NCCN, ASCO nemen G3 differentiatie mee als risicofactor. Zegelringcelcarcinoom wordt ook als G3 beschouwd, maar alleen de JSCCR beschouwt mucineus carcinoom ook als G3.

De prognostische waarde van invasiediepte

Er zijn verschillende methodes om invasiediepte te bepalen, afhankelijk van de vorm van de poliep en de aanwezigheid van m. mucosae en m. propria. In de JSCCR, ESGE en ASGE richtlijn is diepe submucosale invasie (≥ 1000 μ m van de m. mucosae) opgenomen als risicofactor voor lymfekliermetastasen bij niet-gesteelde poliepen. De ESMO richtlijn voor coloncarcinoom, en de ASCO en NCCN richtlijnen nemen diepte van invasie daarentegen niet mee als risicofactor. De ESMO richtlijn voor rectumcarcinoom en de APCGBI beschouwen alleen Sm3 (volgens Kikuchi) als risicofactor voor lymfekliermetastasen. Alle richtlijn beschouwen alleen Haggitt 4 als een teken van diepe invasie.

De prognostische waarde van tumor budding

Tumor budding is opgenomen in alle internationale richtlijnen. De meeste richtlijnen raden aan tumor budding te bepalen volgens de definitie van de International Tumor budding Consensus Conference (ITBCC).

De prognostische waarde van status van de m. mucosae

Geen van de richtlijnen gebruikt de status van de m. mucosae als risicofactor.

De prognostische waarde van een positieve resectiemarge

De internationale richtlijnen verschillen in het gebruik van de definitie voor een positieve resectiemarge. De JSCCR en ESMO, beschouwen tumorcellen in de gecauteriseerde rand als een positieve resectiemarge. De ESGE, ASGE, NCCN en APCGBI beschouwen een marge < 1 mm als een positieve resectiemarge.

De prognostische waarde van slecht gedifferentieerde clusters

Geen van de internationale richtlijnen neemt slecht gedifferentieerde clusters (poorly differentiated clusters, PDC) mee als risicofactor voor lymfekliermetastasen of lokaal intramuraal recidief.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

De waarde van de beschikbare meta-analyses wordt beperkt door gebruik van verschillende definities van histologische risicofactoren in de geïncludeerde studies en de verschillen in combinaties van deze risicofactoren tussen de studies. Hierdoor worden gepoolde en multivariate analyses bemoeilijkt. Veel risicofactoren komen samen voor, waardoor het van groot belang is om juist de voorspellende waarde van risicofactoren te bepalen in een multivariabel model. Alle meta-analyses beperken zich tot de voorspelling van lymfekliermetastasen.

In een meta-analyse van Zwager et al.,[PMID 35436498] is specifiek gekeken naar de onafhankelijke voorspellende waarde van diepe submucosale invasie voor de aanwezigheid van lymfekliermetastasen. In 67 studies met 21.238 patiënten was diepe submucosale invasie geassocieerd met lymfekliermetastase (OR 2.58; 95%CI 2.10-3.18). Echter, in een multivariabele meta-analyse van 8 studies (3621 patiënten) waarin gebruik werd gemaakt van individuele patiëntdata, bleek de voorspellende waarde van diepe submucosale invasie veel lager (OR 1.73; 95%CI 0.96-3.12). In de patiënten met alleen diepe submucosale invasie als risicofactor, was het risico op lymfekliermetastase 2.6%.

In een meta-analyse van Dykstra, betreffende 60 studies met 13522 patiënten, waren diepe invasie > 1500 mm (OR 4.37, 95%CI 2.63 tot 7.25), (lymph-)angioinvasie (pooled OR 6.02, 95%CI 4.86 tot 7.47), vasculaire invasie (OR 2.47, (95%CI 2.01 tot 3.04), perineurale invasie (2.54, 95%CI 1.01 tot 6.37), slechte differentiatie (OR 3.61, 95%CI 2.82 tot 4.64), hooggradige tumor budding (OR 4.99, 95%CI 3.64 tot 6.85) en slecht gedifferentieerde clusters (OR 14.61, 95%CI 1.4 tot 152.6) significant geassocieerd met lymfekliermetastasen. De auteurs gaven zelf aan dat de individuele geïncludeerde studies naar de onafhankelijke toegevoegde waarde van de histologische risicofactoren hebben gekeken, en dat ze derhalve geen uitspraken kunnen doen over het risico in aanwezigheid van meerdere risicofactoren.

Meest recente meta-analyse door Ebbehoj (2021) van 16 observationele studies met in totaal 10181 patiënten, vindt een associatie tussen (lymf-)angioinvasie (odds ratio (OR) 7.42; 95%CI 4.74 tot 11.58), tumor budding (OR 4.00; 95%CI 3.36 tot 4.76), invasiediepte, ≥ 1000 µm (OR 3.53; 95%CI 1.81 tot 6.90) of Sm2-3 (OR 2.12; 1.05 tot 4.28), slechte differentiatie (OR 3.75; 95%CI 1.95 tot 7.20), polypoid groepatroon (OR

1.59; 95%CI 1.03 tot -2.46), en lokalisatie in het rectum (OR 1.36; 95%CI 1.11 tot 1.67) met lymfekliermetastasen. Het verschil tussen Sm1-2 versus Sm3 bleek niet significant in de sensitiviteits analyse (Ebbehoj, 2021).

De meta-analyse door Cappellessö vindt een hele sterke associatie tussen tumor budding en lymfekliermetastasen, wanneer tumor budding-positief vergeleken wordt met tumorbudding-negatief (OR 6.44, P < 0.0001) (Cappellessö, 2017). De associatie was nog significant na correctie voor confounders. De afkapwaarden voor negatief versus positief tussen de studies varieerden tussen wel of niet aanwezig, ≥ 5 buds en ≥ 10 buds.

De meta-analyse van Choi (2015), waarin 13 studies met 7066 patiënten werden bestudeerd, was slechte differentiatie, een invasiediepte van ≥ Sm2 of ≥ 1,000 µm (OR 3.0, 95%CI 1.36 tot 6.62), veneuze invasie (OR 2.7, 95%CI 1.95 tot 3.74), lymfvatinvasie (OR 6.91, 95%CI 5.4 tot 8.85), en tumor budding (OR 4.59, 95%CI 3.44 tot 6.13) geassocieerd met lymfekliermetastasen. In een subgroep analyse van patiënten die secundaire chirurgie hebben ondergaan na een lokale excisie, zijn (lymf-)angioinvasie en slechte differentiatie geassocieerd met lymfekliermetastasen (Choi, Jung, 2015).

In een meta-analyse door Wada (2015) was (lymf-)angioinvasie geïdentificeerd met immunohistochemie onafhankelijk geassocieerd met lymfekliermetastasen in T1 CRC in drie van de vier studies. Slechts een van deze studies heeft (lymf-)angioinvasie op HE en met immunohistochemie vergeleken, waarbij alleen de laatste methode onafhankelijk geassocieerd was met lymfekliermetastasen (Wada, 2015).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten:

- Proportie lymfekliermetastasen.
- Proportie lokaal intramuraal recidief.

PICO(s)

PICO 1a prognostische waarde histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen bij gesteeld pT1 CRC?

P: patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
I: aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Haggit 4), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
C: afwezigheid van risicofactor(en);
O: lymfekliermetastasen.

PICO 1b prognostische waarde histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen bij niet-gesteeld pT1 CRC?

P: patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
I: aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Kikuchi SM2-Sm3/> 1000 µm invasie), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
C: afwezigheid van risicofactor(en);
O: lymfekliermetastasen.

PICO 2a prognostische waarde histologische risicofactoren voor intramuraal recidief bij gesteelde pT1 CRC?

- P:** patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
- I:** aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Haggit 4), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
- C:** afwezigheid van risicofactor(en);
- O:** lokaal intramuraal recidief.

PICO 2b prognostische waarde histologische risicofactoren voor intramuraal recidief bij niet-gesteelde pT1 CRC?

- P:** patiënten met pT1 colorectaal carcinoom;
- I:** aanwezigheid van slechte differentiatiegraad, (lymf-)angioinvasie, diepe invasie (Kikuchi SM2-Sm3/> 1000 µm invasie), hooggradige budding (Bd2-Bd3), m. mucosae type B, positief snijvlak, slecht gedifferentieerde clusters (PDC);
- C:** afwezigheid van risicofactor(en);
- O:** lokaal intramuraal recidief.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Akasaka Y, Uzuki M, Inomata N, Yokoo T, Ishii R, Shimokawa R, Mukai K, Kiguchi H, Suzuki K, Fujiwara M, Ogata K, Niino H, Sugiura H, Ichinose A, Kuroda Y, Kuroda D, Ishii T. Histopathological predictors of regional lymph node metastasis at the invasive front in early colorectal cancer. *Histopathology*. 2011 Sep;59(3):470-81. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03964.x. PMID: 22034887.
- Backes Y, Elias SG, Groen JN, Schwartz MP, Wolfhagen FHJ, Geesing JMJ, Ter Borg F, van Bergeijk J, Spanier BWM, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Kessels K, Seldenrijk CA, Raicu MG, Drillenburg P, Milne AN, Kerkhof M, Seerden TCJ, Siersema PD, Vleggaar FP, Offerhaus GJA, Lacle MM, Moons LMG; Dutch T1 CRC Working Group. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1647-1659. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.023. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29366842.
- Barel F, Cariou M, Saliou P, Kermarrec T, Auffret A, Samaison L, Bourhis A, Badic B, Jézéquel J, Cholet F, Bail JP, Marcorelles P, Nousbaum JB, Robaszkiewicz M, Doucet L, Uguen A. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019 Jun 6;9(1):8342. doi: 10.1038/s41598-019-44894-w. PMID: 31171832; PMCID: PMC6554401.
- Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Jun;28(4):413-7. doi: 10.1053/ejso.2002.1254. PMID: 12099652.
- Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013 Jul;15(7):788-97. doi: 10.1111/codi.12129. PMID: 23331927.
- Berg KB, Telford JJ, Gentile L, Schaeffer DF. Re-examining the 1-mm margin and submucosal depth of invasion: a review of 216 malignant colorectal polyps. *Virchows Arch*. 2020 Jun;476(6):863-870. doi: 10.1007/s00428-019-02711-9. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915959.

- Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum.* 2006 Oct;49(10):1492-506; discussion 1500-5. doi: 10.1007/s10350-006-0587-1. PMID: 16897336.
- Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 2013 Oct;45(10):827-34. doi: 10.1055/s-0033-1344238. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884793.
- Burgart LJ, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Hill KA, Jessup J, Kakkar S, Krasinskas A, Washington MK. Protocol for the Examination of Excisional Biopsy Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. College of American Pathologists. Version: Colon and Rectum Biopsy 4.1.0.0. Protocol Posting Date: February 2020.
- Cappellosso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, De Lazzari F, Pilati P, Farinati F, Realdon S, Solmi M, Fassan M, Rugge M. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol.* 2017 Jul;65:62-70. doi: 10.1016/j.humpath.2017.04.013. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28438617.
- Chan SM, Chiu PW, Hon SF, Lo AW, Ng SS. Controversies on the treatment strategy for rectal submucosal cancer: case series and review of the literature. *Dig Endosc.* 2013 May;25 Suppl 2:2-5. doi: 10.1111/den.12101. PMID: 23617640.
- Chang HC, Huang SC, Chen JS, Tang R, Changchien CR, Chiang JM, Yeh CY, Hsieh PS, Tsai WS, Hung HY, You JF. Risk factors for lymph node metastasis in pT1 and pT2 rectal cancer: a single-institute experience in 943 patients and literature review. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug;19(8):2477-84. doi: 10.1245/s10434-012-2303-9. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22396007.
- Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2009 Mar;52(3):438-45. doi: 10.1007/DCR.0b013e318197e37f. PMID: 19333043.
- Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA; Korean ESD Study Group. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2015 Apr;30(4):398-406. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.398. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25829807; PMCID: PMC4366960.
- Choi PW, Yu CS, Jang SJ, Jung SH, Kim HC, Kim JC. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg.* 2008 Sep;32(9):2089-94. doi: 10.1007/s00268-008-9628-3. Epub 2008 Jun 14. PMID: 18553050.
- Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol.* 1983 Oct;7(7):613-23. doi: 10.1097/00000478-198310000-00002. PMID: 6638257.
- Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn El, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology.* 1995 Jun;108(6):1657-65. doi: 10.1016/0016-5085(95)90126-4. PMID: 7768369.
- Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer.* 1989 Nov 1;64(9):1937-47. doi: 10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1937::aid-cncr2820640929>3.0.co;2-x. PMID: 2477139.
- Ebbenhøj AL, Jørgensen LN, Krarup PM, Smith HG. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg.* 2021 Jul 23;108(7):769-776. doi: 10.1093/bjs/znab168. PMID: 34244752.
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Pasparis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017 Mar;49(3):270-297. doi: 10.1055/s-0043-102569. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212588.
- Gijsbers KM, van der Schee L, van Veen T, et al. Impact of 0.1-mm free resection margins on local intramural residual cancer after local excision of T1 colorectal cancer. *Endosc Int Open.* 2022;10:E282290. doi: 10.1055/a-1736-6960
- Gopal D, Belliveau P, Vuong T, Trudel J, Vasilevsky CA, Corns R, Gordon PH. Outcome of local excision of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2004 Nov;47(11):1780-8. doi: 10.1007/s10350-004-0678-9. PMID: 15622569.
- Ha RK, Han KS, Sohn DK, Kim BC, Hong CW, Chang HJ, Hyun JH, Kim MJ, Park SC, Oh JH. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2017 Nov;93(5):266-271. doi: 10.4174/astr.2017.93.5.266. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29184880; PMCID: PMC5694718.
- Han J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in Submucosal Invasive Colorectal Carcinoma: A New Proposal of Depth of Invasion for Radical Surgery. *World J Surg.* 2018 Aug;42(8):2635-2641. doi:

10.1007/s00268-018-4482-4. PMID: 29352338.

Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2020 Jan;25(1):1-42. doi: 10.1007/s10147-019-01485-z. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31203527; PMCID: PMC6946738.

Heintz A, Mörschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. Surg Endosc. 1998 Sep;12(9):1145-8. doi: 10.1007/s004649900802. PMID: 9716769.

Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 2010 Jul;14(7):1074-80. doi: 10.1007/s11605-010-1206-y. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20431977.

Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I. Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2009 Sep;24(9):1069-74. doi: 10.1007/s00384-009-0699-x. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19387662

Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, Ajioka Y, Ochiai A, Ishiguro S, Shimoda T, Mochizuki H, Kato Y, Watanabe H, Koike M, Sugihara K. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. Mod Pathol. 2015 Jun;28(6):872-9. doi: 10.1038/modpathol.2015.36. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25720321.

Kudo SE, Ichimasa K, Villard B, Mori Y, Misawa M, Saito S, Hotta K, Saito Y, Matsuda T, Yamada K, Mitani T, Ohtsuka K, Chino A, Ide D, Imai K, Kishida Y, Nakamura K, Saiki Y, Tanaka M, Hoteya S, Yamashita S, Kinugasa Y, Fukuda M, Kudo T, Miyachi H, Ishida F, Itoh H, Oda M, Mori K. Artificial Intelligence System to Determine Risk of T1 Colorectal Cancer Metastasis to Lymph Node. Gastroenterology. 2021 Mar;160(4):1075-1084.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.027. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979355.

Kuijpers CC, Sluijter CE, von der Thüsen JH, Grünberg K, van Oijen MG, van Diest PJ, Jiwa M, Nagtegaal ID, Overbeek LI, Willems SM. Interlaboratory Variability in the Histologic Grading of Colorectal Adenocarcinomas in a Nationwide Cohort. Am J Surg Pathol. 2016 Aug;40(8):1100-8. doi: 10.1097/PAS.0000000000000636. PMID: 26975039.

Lee SJ, Kim A, Kim YK, Park WY, Kim HS, Jo HJ, Oh N, Song GA, Park DY. The significance of tumor budding in T1 colorectal carcinoma: the most reliable predictor of lymph node metastasis especially in endoscopically resected T1 colorectal carcinoma. Hum Pathol. 2018 Aug;78:8-17. doi: 10.1016/j.humpath.2018.02.001. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29447923.

Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheahan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017 Sep;30(9):1299-1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46. Epub 2017 May 26. PMID: 28548122.

Miyachi H, Kudo SE, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, Kouyama Y, Kimura YJ, Misawa M, Mori Y, Ogata N, Kudo T, Kodama K, Hayashi T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Kohashi K, Hamatani S. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;31(6):1126-32. doi: 10.1111/jgh.13257. PMID: 26641025.

Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013 Aug;27(8):2692-703. doi: 10.1007/s00464-013-2835-5. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23392988.

Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2002 Feb;45(2):200-6. doi: 10.1007/s10350-004-6147-7. PMID: 11852333.

Nakada I, Tabuchi T, Nakachi T, Shimazaki J, Konishi S, Katano M, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Tabuchi T. Histological factors contributing to a high risk of recurrence of submucosal invasive cancer (pT1) of the colon and rectum after endoscopic therapy. Surg Today. 2008;38(8):675-8. doi: 10.1007/s00595-007-3701-7. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18668308.

Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, Terasaki M, Takata S, Oka S, Yoshida S, Arihiro K, Chayama K. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun;27(6):1057-62. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07041.x. PMID: 22142484.

- Naqvi S, Burroughs S, Chave HS, Branagan G. Management of colorectal polyp cancers. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Nov;94(8):574-8. doi: 10.1308/003588412X13373405387771. PMID: 23131228; PMCID: PMC3954284.
- Naqvi S, Binek J, Hammer B, Lange J, Schmassmann A. Significance of histologic criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps and polypectomy. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Sep;32(9):910-6. doi: 10.3109/00365529709011201. PMID: 9299670.
- Netzer P, Forster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E, Schönegg R, Maurer C, Hüslér J, Halter F, Schmassmann A. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut.* 1998 Nov;43(5):669-74. doi: 10.1136/gut.43.5.669. PMID: 9824349; PMCID: PMC1727330.
- Oh JR, Park B, Lee S, Han KS, Youk EG, Lee DH, Kim DS, Lee DS, Hong CW, Kim BC, Kim B, Kim MJ, Park SC, Sohn DK, Chang HJ, Oh JH. Nomogram Development and External Validation for Predicting the Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019 Oct;51(4):1275-1284. doi: 10.4143/crt.2018.569. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30653743; PMCID: PMC6790837.
- Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg.* 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 1039-40. doi: 10.1016/j.jgassur.2004.09.038. PMID: 15585391.
- Pai RK, Cheng YW, Jakubowski MA, Shadrach BL, Plesec TP, Pai RK. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Mod Pathol.* 2017 Jan;30(1):113-122. doi: 10.1038/modpathol.2016.166. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: *Mod Pathol.* 2017 Mar;30(3):469. PMID: 27713420.
- Rönnow CF, Arthursson V, Toth E, Krarup PM, Syk I, Thorlacius H. Lymphovascular Infiltration, Not Depth of Invasion, is the Critical Risk Factor of Metastases in Early Colorectal Cancer: Retrospective Population-based Cohort Study on Prospectively Collected Data, Including Validation. *Ann Surg.* 2020 Mar 13. doi: 10.1097/SLA.0000000000003854. Epub ahead of print. PMID: 32187031.
- Rossini FP, Ferrari A, Coverlizza S, Spandre M, Risio M, Gemme C, Cavallero M. Large bowel adenomas containing carcinoma--a diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis.* 1988 Mar;3(1):47-52. doi: 10.1007/BF01649684. PMID: 3361224.
- Sugihara K, Muto T, Morioka Y. Management of patients with invasive carcinoma removed by colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum.* 1989 Oct;32(10):829-34. doi: 10.1007/BF02554549. PMID: 2791766.
- Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor AT, Yasuda Y. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009 Nov;33(11):1601-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ae29d6. PMID: 19574884.
- Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, Tatsuta S, Ohtsu N, Hiraga Y, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol.* 1995 Dec;30(6):710-7. doi: 10.1007/BF02349636. PMID: 8963387.
- Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol.* 2010 Aug;23(8):1068-72. doi: 10.1038/modpathol.2010.88. Epub 2010 May 14. PMID: 20473277.
- Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):92-100. doi: 10.1007/s10350-004-0751-4. PMID: 15690664.
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Aug;127(2):385-94. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.022. PMID: 15300569.
- Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol.* 2014 Sep;49(9):1314-23. doi: 10.1007/s00535-013-0881-3. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24065123.
- Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology.* 1995 Dec;109(6):1801-7. doi: 10.1016/0016-5085(95)90746-7. PMID: 7498644.
- Wada H, Shiozawa M, Katayama K, Okamoto N, Miyagi Y, Rino Y, Masuda M, Akaike M. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):727-34. doi: 10.1007/s00535-015-1057-0. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25725617.

- Wada H, Shiozawa M, Sugano N, Morinaga S, Rino Y, Masuda M, Akaike M, Miyagi Y. Lymphatic invasion identified with D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013 Dec;18(6):1025-31. doi: 10.1007/s10147-012-0490-9. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23114785.
- Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, Kitajima M. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):998-1000. PMID: 15239233.
- Yamauchi H, Togashi K, Kawamura YJ, Horie H, Sasaki J, Tsujinaka S, Yasuda Y, Konishi F. Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Surg Today.* 2008;38(10):905-10. doi: 10.1007/s00595-007-3751-x. Epub 2008 Sep 27. PMID: 18820865
- Yasue C, Chino A, Takamatsu M, Namikawa K, Ide D, Saito S, Igarashi M, Fujisaki J. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions. *J Gastroenterol.* 2019 Aug;54(8):708-717. doi: 10.1007/s00535-019-01564-y. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810812.

MMR/ MSI-onderzoek bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Wanneer en met welke testen moet mismatch repair (MMR)/microsatelliet instabiliteit (MSI) onderzoek worden verricht?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat zijn de indicaties voor MMR/MSI bepaling?
2. Welke test verdient de voorkeur (MMR IHC of MSI analyse)?
3. Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (biopt primaire tumor of resectiepreparaat; primaire tumor of metastase)?
4. Wanneer wordt MLH1 promotor hypermethyleringstest en/of BRAF mutatieanalyse uitgevoerd en welk test geniet de voorkeur?
5. Is het screenen/testen met alleen PMS2 en MSH6 IHC voldoende?
6. Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 2 en 4?

Aanbeveling

Voer structureel MMR immunohistochemie bij alle nieuw gediagnosticeerde CRC patiënten onder de leeftijd van 70 uit als screening voor Lynch-syndroom.

Voer ook MMR immunohistochemie uit bij patiënten uit die in aanmerking komen voor (1) adjuvante chemotherapie bij stadium II en III of (2) immuuntherapie bij gemetastaseerde ziekte.

Gebruik bij voorkeur immunohistochemisch onderzoek naar MMR eiwitten. Gebruik MSI analyse bij twijfel over interpretatie van de MMR kleuringen en in de context van klinisch genetische analyse bij suspecte families.

Gebruik bij voorkeur de biopten van de primaire tumor voor de MMR immunohistochemie (en op indicatie MLH1 promotor hypermethyleringsanalyse). Als de MMR status nog niet bekend is, gebruik dan het resectiepreparaat van de primaire tumor indien beschikbaar, en materiaal van een metastase indien het resectiepreparaat van de primaire tumor niet beschikbaar is.

Voer *MLH1*-promotor hypermethyleringstest uit bij afwezigheid van de kernkleuring van zowel *MLH1* als *PMS2*. Wanneer het laboratorium geen *MLH1*-hypermethyleringstest kan verrichten, kan overwogen worden *BRAF*-mutatieanalyse uit te voeren. Bij te weinig tumorweefsel voor moleculaire diagnostiek kan *BRAF*-immunohistochemie worden verricht. Als er *BRAF*-mutatieanalyse verricht is maar geen *BRAF*-V600E mutatie gevonden wordt, voer dan alsnog aanvullende *MLH1*-promotor hypermethyleringsanalyse uit.

Gebruik conform de richtlijn voor erfelijke darmkanker bij voorkeur kleuringen voor alle 4 MMR eiwitten (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* en *MSH6*).

Valideer de MMR immunohistochemie en moleculaire testen volgens gebruikelijke standaarden. Neem deel aan periodieke toetsing in externe kwaliteitsronden.

Overwegingen

Deelvraag 1 Wat zijn de indicaties voor MMR/MSI bepaling?

Mogelijk wordt MMR status belangrijk voor de keuze van neoadjuvante behandeling in de toekomst.

Deelvraag 2 Welke test verdient de voorkeur (MMR IHC of MSI analyse)?

In de huidige screeningspraktijk naar zowel sporadische als erfelijke MMR deficiënte/MSI tumoren zijn de MSI analyse en MMR IHC vergelijkbaar met slechts 0,4% discordantie (Hissong, 2018), wanneer de analyses zorgvuldig en met juiste criteria en interpretatie uitgevoerd zijn (Richtlijn erfelijke darmkanker, 2015). In oudere studies was de discordantie hoger, bijvoorbeeld 3,9% in een publicatie van 2011 (Bartley, 2012) en 2,5% in een publicatie van 2012 (Moreira, 2012).

De nadelen van MMR IHC zijn de volgende: (1) ervaring in de interpretatie van de MMR kleuringen is van belang (Overbeek, 2008), (2) soms zijn de MMR kleuringen niet eenduidig te interpreteren (Shia, 2008). Niet eenduidig te interpreteren MMR kleuringen zijn een belangrijke oorzaak voor discordantie en interobserver variabiliteit (Sarode, 2019). De frequentie van de niet eenduidig te interpreteren MMR kleuringen wordt beïnvloed door de volgende factoren:

- Technische instelling van de IHC kleuringen in combinatie met de gebruikte clones.
- Fixatie- en ischemie-gevoeligheid van de MMR eiwitten (met name MLH1 en PMS2).
- Positieve of deels positieve/heterogene kernaankleuring bij sommige mutaties in MMR genen, terwijl er wel sprake is van MSI. Dit wordt met name bij bepaalde *MSH6* mutaties (Okkels, 2012) en PMS2 mutaties gezien maar kan bij bepaalde *MLH1* kiembaanmutaties ook worden gezien (Mangold, 2005).

Fixatie/ischemie-effect op MMR immunohistochemie

Een gradiënt van weefseloppervlak (waar de fixatie begint) naar binnen, van zowel tumorcellen als de interne controle wijst op een fixatie/ischemie-effect. Op plaatsen waar de interne controle (grotendeels) geen aankleuring heeft wordt het interpreteren van MMR aankleuring in tumorcelkernen minder betrouwbaar.

Positieve kernaankleuring bij sommige mutaties in MMR genen

In circa 3% van de gevallen in de screeningssetting is er sprake van microsatelliet instabiele/MMR deficiënte tumoren, die toch wisselende mate van positieve kleuring laten zien (Sarode, 2019). Deze atypische aankleuringspatronen zijn niet eenduidig te interpreteren, en bestaan meestal uit een wisselende combinatie van een abnormaal zwakke kernaankleuring (ten opzichte van interne controle) en een wisselende hoeveelheid aankleurende cellen. De sterkte van kernaankleuring in tumorcellen is hierbij zwak of heterogeen (zwak tot sterk) ten opzichte van de interne controle. De hoeveelheid van aankleurende cellen is ook variabel, bijvoorbeeld 10% minder (Sarode, 2019), 25% minder (Watson, 2007) of toch aanwezig in een groot deel van de tumorcellen (Watson, 2007). De heterogeniteit kan zowel focaal, patchy als zonaal gezien worden (Watson,

2007). Het is belangrijk dat heterogene/patchy aankleuring vanwege suboptimale fixatie of ischemie herkend wordt en onderscheiden wordt van afwijkende aankleuringspatronen. Afwezige kernaankleuring vanwege fixatie wordt onder andere herkend door correlatie met aankleuring in nabijgelegen stroma (Shia, 2008).

Andere afwijkende scenario's zijn:

- Zwakke dot-like (ook genoemd nucleolar of punctate) kernaankleuring is ook beschreven (Shia, 2013; Chen, 2017). Dit aankleuringspatroon wordt vaker bij bepaalde clones gezien (Dasgupta, 2019). Dot-like MLH1 aankleuring bij verlies van PMS2 kleuring kan als MLH1 verlies worden beschouwd. Dot-like MSH6 aankleuring is ook beschreven bij status na neoadjuvante behandeling (Radu, 2011).
- PMS2 en MSH6: soms gereduceerde/zwakke aankleuring na neoadjuvante behandeling (Chen, 2017).
- Cytoplasmatische aankleuring: cytoplasmatische aankleuring wordt soms gezien en heeft voor zover bekend geen betekenis (Shia, 2008).

MSI analyse

De literatuur omtrent de sensitiviteit van de standaard MSI test zal in de komende jaren veranderen, omdat nuttige microsatellieten met NGS getest kunnen worden. De huidige meest gebruikte MSI analyse is gebaseerd op een moleculair onderzoek naar 5 specifieke mononucleotide microsatellieten. Infrequent zien we MSH6 deficiënte tumoren die microsatelliet instabiliteit in andere gebieden laten zien (Zhang, 2008).

Het voordeel van de MSI analyse is dat de data meestal makkelijk te interpreteren en reproduceerbaar is (Zhang, 2008). Er moet echter wel aandacht zijn voor het tumorcel percentage (Wu, 2019).

Deelvraag 3a Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (biopsie primaire tumor of resectiepreparaat)?

Er is een hoge concordantie in MMR status tussen preoperatieve endoscopische biopsen en het resectiepreparaat (Kumarasinghe, 2010; Warrier, 2011; Shia, 2011). De interpretatie van de MMR kleuringen meer eenduidig als het biopsen betreft (Kumarasinghe, 2010). Dit is vanwege meer uniforme en sterke aankleuring. Bij resectieparaten is de interpretatie soms niet conclusief, vermoedelijk met name vanwege suboptimale fixatie.

Deelvraag 3b Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (primaire tumor of metastase)?

Er zijn geen aanvullende overwegingen.

Deelvraag 4a en b Wanneer wordt MLH1-promotor hypermethyleringstest en/of BRAF-mutatieanalyse uitgevoerd en welk test geniet de voorkeur?

*BRAF*V600E mutatie komt voor in 63,5% van tumoren met *MLH1* promotor hypermethylering of *MLH1/PMS2* deficiëntie (Parsons, 2012). *BRAF*mutatie komt zeer zelden bij Lynch patiënten voor. In een reviewpaper van Parsons (2012) was de frequentie van *BRAF*-mutatie in tumoren bij Lynch patiënten 1,4%. Het betrof 4 patiënten waarvan 2 met *PMS2* kiembaanmutatie, 1 patiënt met *MLH1* kiembaanmutatie en 1 patiënt met *MSH2* kiembaanmutatie (Parsons, 2012). Andere mutaties in het *BRAF*-gen dan de specifieke V600E *BRAF*-mutatie zijn zeldzaam en hebben geen associatie met MSI/MMR status of erfelijkheid (Schirripa, 2019). Deze

zeldzame niet-V600E *BRAF*-mutaties kunnen daarom niet in deze context worden gebruikt. De frequentie van *MLH1*-promotor hypermethylering en de sensitiviteit en specificiteit met betrekking tot Lynch-syndroom is afhankelijk van de gebruikte *MLH1*-hypermethyleringstest (Parsons, 2012).

Deelvraag 5 Is het screenen/testen met alleen PMS2 en MSH6 IHC voldoende?

In enkele studies is het effect van een 2 antilichaam panel (PMS2 en MSH6) onderzocht in vergelijking met een 4 antilichaam panel (*MLH1*, PMS2, MSH2 en MSH6) (Hall, 2010; Mojtahehd, 2011; O'Regan, 2013; Pearlman, 2018; Shia, 2009). De 2 antilichaam panel is met name goedkoper, en de predictieve waarde zou vergelijkbaar zijn. Echter, bij een *MSH2* kiembaanmutatie kan de MSH6 kleuring nog steeds (deels) positief zijn; deze patiënten worden dan dus gemist (Pearlman, 2018). Volgens Niu (2019) heeft dit onder andere met de fixatie-gevoeligheid van de MMR immuno's te maken, dat wil zeggen met sterkere aankleuring in goed gefixeerd materiaal (Niu, 2019). In de setting van populatiescreening naar Lynch syndroom is het onbekend hoe vaak dit probleem voorkomt. Om een definitieve keuze te maken tussen 2 en 4 antilichaam panel is meer onderzoek nodig waaronder kosteneffectiviteitsstudies. In gecontroleerde setting kan een 2 antilichaam panel worden gebruikt als voorselectie waarbij de andere twee antilichamen bij het bestaan van twijfel laagdrempelig toegevoegd moeten worden.

Deelvraag 6 Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 2.

Er zijn geen aanvullende overwegingen.

Onderbouwing

Achtergrond

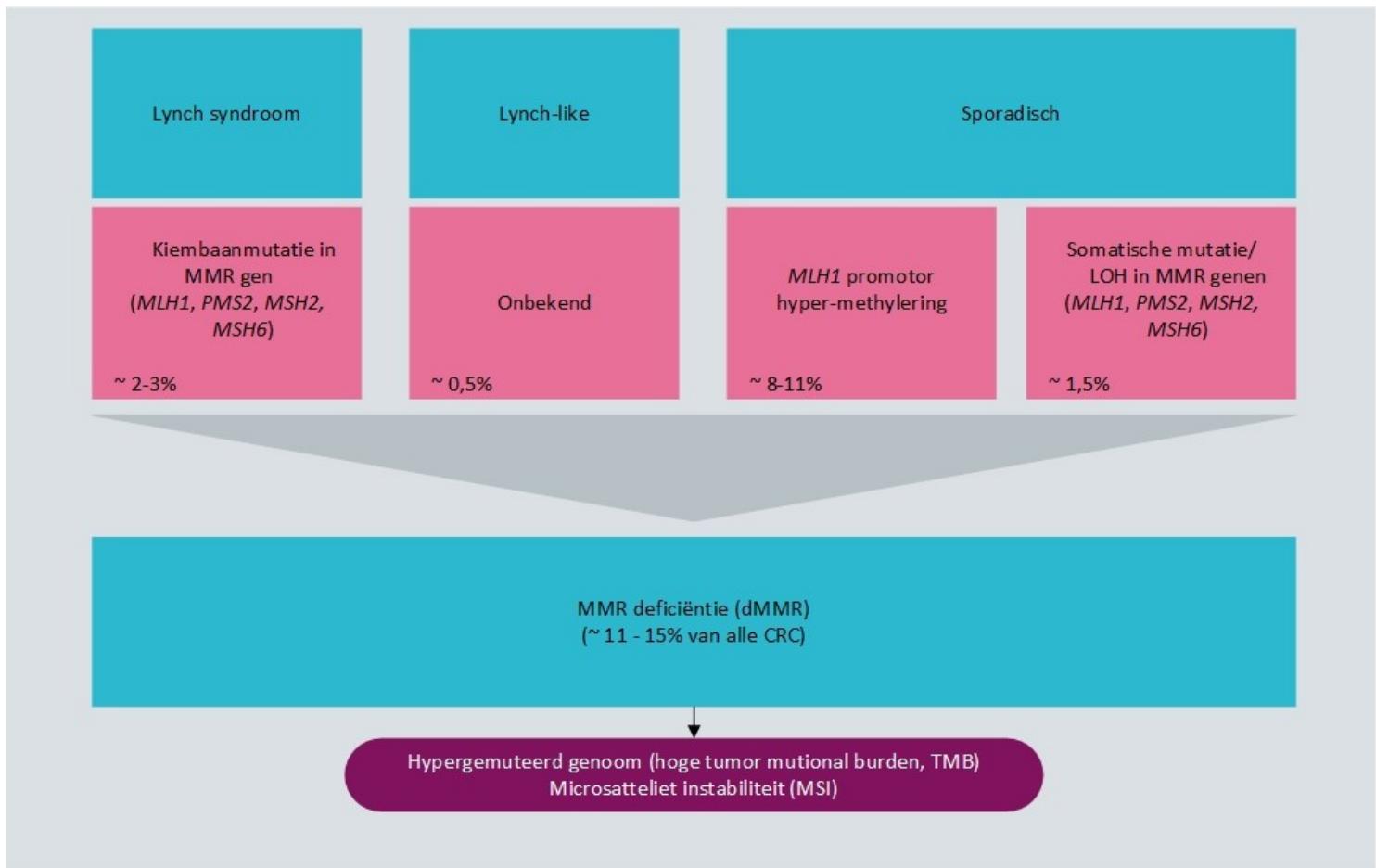
Colorectaal carcinoom kan moleculair in twee hoofdgroepen worden verdeeld: *microsatelliet stabiele (MSS)* en *microsatelliet instabiele (MSI)* tumoren, ook respectievelijk *mismatch repair (MMR) proficiënte* en *MMR deficiënte* tumoren genoemd. Met MSI status en MMR status bepaling wordt in essentie hetzelfde getest, maar op twee verschillende manieren: MSI met DNA analyse en MMR met immunohistochemie (eiwitexpressie). MSI/MMR status bepaling heeft een belangrijke rol bij het opsporen van patiënten met Lynch-syndroom en bij therapiekeuze (zie de relevante modules omtrent therapie).

MSI is het gevolg van inactivatie van één van vier belangrijkste MMR eiwitten (*MLH1*, PMS2, MSH2 en MSH6). MSI wordt gekenmerkt door variatie in lengtes van microsatellieten (kort segment DNA opgebouwd uit herhaalde sequenties) in tumorweefsel door inserties en deleties, die niet meer door de dysfunctionele MMR eiwitten gecorrigeerd worden. Bij instabiliteit in 2 of meer van 5 standaard geteste microsatellieten wordt een tumor als MSI beschouwd.

Een tumor wordt MMR deficiënt (dMMR) genoemd als één of meer van de vier MMR eiwitten immunohistochemisch (IHC) verlies van aankleuring in de tumorcelkernen laat zien. Tumoren met behoud van aankleuring van celkernen in alle vier de kleuringen worden MMR proficiënt genoemd.

Tot ongeveer 15% van alle CRC zijn MSI/dMMR. Het mechanisme daarachter kan sporadisch of erfelijk (Lynch-syndroom) zijn en komt in deze groep voor in respectievelijk circa 80% (12/15*100) en 20% (3/15*100). Lynch-syndroom is een autosomaal dominante aandoening als gevolg van kiembaanmutaties die de mismatch repair

eiwitten aantasten. Sporadische MSI/dMMR tumoren ontstaan door *biallelische somatische* inactivatie van een MMR gen. Dat wordt meestal veroorzaakt door *MLH1* promotor hypermethylering en minder frequent door mutatie of loss of heterozygosity (LOH). Met een *MLH1* promotor hypermethyleringstest kan het onderscheid tussen sporadische en erfelijke origine voor het merendeel van MSI/dMMR tumoren worden bepaald. Dit onderscheid kan ook worden gemaakt door het detecteren van bepaalde somatische mutatie in het *BRAF*-gen (p.Val600Glu, ook beter bekend als V600E). Dit is omdat in 63,5% van de colorectale carcinomen met *MLH1* promotor hypermethylering deze mutatie in het *BRAF*-gen gevonden wordt, en slechts heel uitzonderlijk bij patiënten met Lynch-syndroom (Parsons, 2012).



Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 Wat zijn de indicaties voor MMR/MSI bepaling?

In de Nederlandse landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker (versie 2.0 van 2015) wordt screening naar Lynch-syndroom voor alle colorectaal carcinomen onder de leeftijd van 70 geadviseerd. Vergelijkbare adviezen, dan wel screening ongeacht de leeftijd, worden in andere richtlijnen geadviseerd (EGAPP, 2009; Giardiello, 2014; Klarskov, 2016; NCCN, 2019; NICE , 2017; Palomaki, 2009; Stoffel, 2015; Syngal, 2015; Vasen, 2013).

MMR/MSI status heeft predictieve waarde betreffende respons op zowel adjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium II en III colorectaal carcinoom als immuuntherapie bij patiënten met gemetastaseerde

ziekte. Daarom wordt MMR/MSI bepaling geadviseerd bij keuze van behandeling in die context (NCCN, 2019; Sepulveda, 2017; Stjepanovic, 2019).

PICO 2 Welke test verdient de voorkeur (MMR IHC of MSI analyse)?

Volgens de landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker (versie 2.0 van 2015) heeft MMR immunohistochemie de voorkeur boven MSI analyse. MSI analyse kost namelijk meer tijd, is duurder, kan niet in alle laboratoria worden uitgevoerd en stelt andere eisen aan het weefsel. De MSI analyse moet verricht worden op zowel tumorweefsel als normaal weefsel en het tumorcelpercentage dient minimaal 30% te bedragen. Verder moet bij het aantonen van microsatelliet instabiliteit alsnog MMR immunohistochemie worden verricht in verband met wel of niet verwijzen naar klinisch genetisch. In de NCCN en NICE richtlijn wordt geen voorkeur gegeven voor een van deze technieken (NCCN, 2019; NICE 2017).

Er is geen meerwaarde voor een combinatie van beide methoden in de screeningssetting (Richtlijn erfelijke darmkanker, 2015). Bij twijfel over de interpretatie van de immunohistochemische kleuringen en in de context van een klinisch genetische analyse van suspecte families kan toevoeging van MSI analyse wel van waarde zijn. Sommige inactiverende mutaties kunnen namelijk gepaard gaan met (heterogene) eiwitexpressie, waarbij er wel sprake is van MSI (Richtlijn erfelijke darmkanker, 2015). Zie hieromtrent verder rubriek overwegingen.

PICO 3a Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (biopsie primaire tumor of resectiepreparaat)?

In de Nederlandse landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker (versie 2.0 van 2015) wordt MMR immunohistochemisch onderzoek op voorafgaande endoscopische biopsien van de primaire tumor geadviseerd. In de Deense richtlijn (Klarskov, 2016) en de consensus statement van de US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (Giariello, 2014) wordt dit ook aangeraden. In andere richtlijnen wordt geen voorkeur gegeven.

De genoemde voordelen van het testen op de biopsien voorafgaand aan resectie zijn de volgende: In het geval van erfelijke belasting kan eventueel de uitgebreidheid van chirurgische behandeling worden aangepast (subtotale colectomie versus segmentele resectie). Door de test op het initiële biopsie uit te voeren wordt de test structureel verricht, ook bij patiënten die geen resectie zullen ondergaan en bij patiënten waarbij het resectiepreparaat geen tumorrest bevat (vanwege status na neoadjuvante behandeling/poliepectomie). De interpretatie van de MSH6 kleuring kan door voorbehandeling worden bemoeilijkt. Het is efficiënt als alle screeningsdiagnostiek omtrent de MMR analyse (IHC en eventueel MLH1-hypermethyleringstest/BRAF-mutatieanalyse) klaar is voor het postoperatieve MDO vanwege eventueel verwijfs-advies naar een klinisch genetisch.

De nadelen van het testen op het initiële biopsie zijn:

- Mogelijk onvoldoende materiaal, bijvoorbeeld alleen dysplasie en geen zeker adenocarcinoom.
- Soms te weinig tumorweefsel voor aanvullende moleculaire diagnostiek (MLH1-hypermethyleringstest).
- Hogere kosten als de bepaling op de biopsien niet conclusief is en de test daarom op het resectiepreparaat herhaald moet worden.

PICO 3b Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (primaire tumor of metastase)?

Wat betreft het testen van primaire tumor versus metastase staat in de NCCN-richtlijn (NCCN, 2019) dat vanwege goede concordantie tussen primaire tumor en metastase een metastase getest kan worden wanneer de primaire tumor niet beschikbaar is.

PICO 4a Wat zijn de indicaties voor MLH1-promotor hypermethyleringstest of BRAF-mutatieanalyse?

Volgens de Nederlandse landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker (versie 2.0 van 2015) wordt *MLH1*-promotor hypermethyleringstest of *BRAF*-mutatieanalyse uitgevoerd bij elke patiënt met afwezigheid van de kernkleuring van zowel *MLH1* als *PMS2*. Deze test wordt uitgevoerd voordat een patiënt met een *MLH1/PMS2* deficiënte tumor naar de klinisch geneticus verwezen wordt. Dit is omdat door het aantonen van een *MLH1*-promotor hypermethylering of *BRAF*-V600E mutatie een sporadische oorzaak van de MMR deficiëntie met redelijk grote zekerheid kan worden vastgesteld. Daarmee hoeft de patiënt niet naar een klinisch geneticus te worden verwezen.

PICO 4b MLH1 promotor hypermethyleringstest versus BRAF mutatieanalyse, welk test geniet de voorkeur?

Volgens de Nederlandse landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker en de NCCN richtlijn (NCCN, 2019) heeft *MLH1*-promotor hypermethyleringstest de voorkeur boven *BRAF*-mutatieanalyse. Dit is omdat de afwezigheid van hypermethylering van de *MLH1*-promotor een hogere voorspellende waarde voor Lynch-syndroom heeft dan de afwezigheid van de *BRAF*-V600E mutatie. Bij afwezigheid van een *BRAF*-V600E mutatie moet alsnog een *MLH1*-hypermethyleringstest worden uitgevoerd. Bij te weinig tumorweefsel voor moleculaire diagnostiek kan *BRAF*-immunohistochemie worden verricht (NCCN, 2019). In verschillende richtlijnen wordt geen voorkeur gegeven aan *MLH1*-promotor hypermethyleringstest versus *BRAF*-mutatieanalyse (Giariello, 2014; Stjepanovic, 2019; Stoffel, 2015; Syngal, 2015).

PICO 5 Is het screenen/testen met alleen PMS2 en MSH6 IHC voldoende?

Volgens de Nederlandse landelijke richtlijn voor erfelijke darmkanker verdient IHC van alle vier MMR eiwitten de voorkeur, omdat bij een beperking van dit panel een aantal gevallen zullen worden gemist. Zie verder overwegingen.

PICO 6 Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor PICO 2 en 4?

Voor betrouwbaarheid van de analyses (uitvoering en interpretatie), is validatie en periodieke toetsing in externe kwaliteitsronden belangrijk (Richtlijn erfelijke darmkanker, 2015; Sepulveda, 2017; NICE, 2017).

MMR analyse: In een richtlijn van de Verenigde staten over moleculaire biomarkers voor colorectaal carcinoom (Sepulveda, 2017) wordt verwezen naar een richtlijn van de College of American Pathologists en Laboratory Quality Center van 2014 betreffende validatie van IHC testen (Fitzgibbons, 2014). In die richtlijn zijn er 14 adviezen voor het betrouwbaar valideren van IHC testen waaronder predictieve biomarkers.

MSI analyse, *MLH1*-hypermethyleringstest en *BRAF*-mutatieanalyse: Voor MSI analyse moet rekening gehouden worden met de minimale hoeveelheid tumorcellen, die nodig is voor een betrouwbare analyse (Richtlijn erfelijke darmkanker, 2015).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 Wat zijn de indicaties voor MMR/MSI bepaling?

Geen systemische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 2 Welke test verdient de voorkeur (MMR IHC of MSI analyse)?

In een recent systematisch review van de Britse National Institute for Health Research van 2017 (Snowsill, 2017) varieerde de sensitiviteit van MSI analyse voor het detecteren van Lynch-syndroom van 67% tot 100% en de specificiteit van 61% tot 93%. De geïncludeerde studies waren verschillend wat betreft de methodiek en variatie in panel van microsatellieten. In dezelfde systematische review varieerde de sensitiviteit van MMR analyse voor het detecteren van Lynch-syndroom van 81% tot 100% en de specificiteit was in twee geïncludeerde studies 81% en 92%. De sensitiviteit en specificiteit van de MSI en MMR testen is hoger voor het detecteren van MMR deficiënte/MSI tumoren ongeacht of deze van sporadische of erfelijke origine zijn, maar daarover ontbreken systematische reviews of meta-analyses. Zie hiervoor verder overwegingen.

PICO 3a Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (biopt primaire tumor of resectiepreparaat)?

Geen systemische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 3b Welk materiaal genieert de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (primaire tumor of metastase)?

Er wordt hoge concordantie tussen primaire tumor en metastasen in de meeste studies aangetoond, maar het aantal studies is klein (Bhullar, 2019).

Geen *PICO 4a Wat zijn de indicaties voor MLH1-promotor hypermethyleringstest of BRAF-mutatieanalyse?*

Geen systemische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 4b MLH1-promotor hypermethyleringstest versus BRAF-mutatieanalyse, welk test geniet de voorkeur?

Geen systemische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 5 Is het screenen/testen met alleen PMS2 en MSH6 IHC voldoende?

Geen systemische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 6 Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 2 en 4?

Geen systemische reviews of meta-analyses beschikbaar.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Voor de deelvragen zijn er geen relevante nationale data of populatiestudies beschikbaar.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Sensitiviteit, specificiteit, concordantie tussen testen, haalbaarheid, verandering medisch beleid

PICO(s)

PICO 1 Wat zijn de indicaties voor MMR/MSI bepaling?

- P:** patiënten met colorectaal carcinoom die voor MMR/MSI analyse in aanmerking komen;
- I:** structureel testen bij iedere patiënt met CRC jonger dan 70 en op indicatie bij patiënten ouder dan 70;
- C:** (a) niet structureel/screenend testen jonger dan 70; (b) testen bij alle CRC patiënten;
- O:** detectie van Lynch syndroom, invloed op therapiekeuze.

PICO 2 Welke test verdient de voorkeur (MMR IHC of MSI analyse)?

- P:** patiënten met colorectaal carcinoom die voor MMR/MSI analyse in aanmerking komen;
- I:** MMR immunohistochemie;
- C:** MSI analyse;
- O:** sensitiviteit, specificiteit, kosten, haalbaarheid.

PICO 3a Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (biopt primaire tumor of resectiepreparaat)?

- P:** patiënten met colorectaal carcinoom die voor MMR/MSI analyse in aanmerking komen;
- I:** bipt primaire tumor;
- C:** resectiepreparaat primaire tumor;
- O:** concordantie in MMR/MSI status tussen resectie primaire tumor en voorafgaand endoscopisch bipt, haalbaarheid.

PICO 3b Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses (primairetumor of metastase)?

- P:** patiënten met colorectaal carcinoom die voor MMR/MSI analyse in aanmerking komen;
- I:** metastase;
- C:** primaire tumor;
- O:** concordantie in MMR/MSI status tussen primaire tumor en metastase, haalbaarheid.

PICO 4a Wat zijn de indicaties voor MLH1 promotor hypermethyleringstest of BRAF mutatieanalyse?

- P:** patiënten met MLH1 deficiënt colorectaal carcinoom die voor MLH1 promotor hypermethyleringstest of BRAF mutatieanalyse in aanmerking komen;
- I:** structureel MLH1 promotor hypermethyleringsstatus of BRAF mutatiestatus bij iedere patiënt met MMR deficiënt CRC op basis van MLH1 deficiëntie bepalen;
- C:** niet MLH1 promotor hypermethyleringstest/BRAF mutatieanalyse verrichten;
- O:** detectie van Lynch syndroom.

PICO 4b MLH1 promotor hypermethyleringstest versus BRAF mutatieanalyse, welk test geniet de voorkeur?

- P:** patiënten met MLH1 deficiënt colorectaal carcinoom;
- I:** BRAF-mutatieanalyse;
- C:** MLH1 promotor hypermethyleringstest;
- O:** haalbaarheid, sensitiviteit, specificiteit.

PICO 5 Is het screenen/testen met alleen PMS2 en MSH6 IHC voldoende?

- P:** patiënten met colorectaal carcinoom die voor MMR/MSI analyse in aanmerking komen;

- I:** panel van 2 kleuringen: IHC met PMS2 en MSH6;
C: panel van 4 kleuringen: IHC met MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6;
O: sensitiviteit en specificiteit voor MMR deficiëntie detectie.

PICO 6 Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 2 en 4?

- P:** patiënten met colorectaal carcinoom die voor MMR/MSI analyse in aanmerking komen;
I: gevalideerde MMR IHC/ moleculaire testen;
C: laboratorium zonder kwalificatie;
O: betrouwbare testresultaten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Bartley AN, Luthra R, Saraiya DS, Urbauer DL, Broaddus RR. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Feb;5(2):320-7. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0288. Epub 2011 Nov 15. PubMed PMID: 22086678; PubMed Central PMCID: PMC3273660.
- Bhullar DS, Barriuso J, Mullamitha S, Saunders MP, O'Dwyer ST, Aziz O. Biomarker concordance between primary colorectal cancer and its metastases. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:363-374. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.050. Epub 2019 Feb 4. PubMed PMID: 30733075; PubMed Central PMCID: PMC6413540.
- Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol*. 2017 Mar 4;12(1):24. doi: 10.1186/s13000-017-0613-8. Review. PubMed PMID: 28259170; PubMed Central PMCID: PMC5336657
- Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Groenendijk FH, Stam O, Biermann KE, Doukas M, Dubbink HJ, van Velthuysen MF, Dijnens WNM, Van Bockstal MR. Granular dot-like staining with MLH1 immunohistochemistry is a clone-dependent artefact. *Pathol Res Pract*. 2019 Aug 5:152581. doi: 10.1016/j.prp.2019.152581. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31402167.
- Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med*. 2009 Jan;11(1):35-41. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2ff. PubMed PMID: 19125126; PubMed Central PMCID: PMC2743612.
- Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med*. 2009 Jan;11(1):35-41. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2ff. PubMed PMID: 19125126; PubMed Central PMCID: PMC2743612
- Fitzgibbons PL, Bradley LA, Fatheree LA, Alsabeh R, Fulton RS, Goldsmith JD, Haas TS, Karabakhtsian RG, Loykasek PA, Marolt MJ, Shen SS, Smith AT, Swanson PE; College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. Principles of analytic validation of immunohistochemical assays: Guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Nov;138(11):1432-43. doi: 10.5858/arpa.2013-0610-CP. Epub 2014 Mar 19. PubMed PMID: 24646069
- Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, Church JM, Dominitz JA, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman DA, Robertson DJ, Syngal S, Rex DK. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014

Aug;109(8):1159-79. doi: 10.1038/ajg.2014.186. Epub 2014 Jul 22. PubMed PMID: 25070057

Hall G, Clarkson A, Shi A, Langford E, Leung H, Eckstein RP, Gill AJ. Immunohistochemistry for PMS2 and MSH6 alone can replace a four antibody panel for mismatch repair deficiency screening in colorectal adenocarcinoma. *Pathology*. 2010;42(5):409-413. doi:10.3109/00313025.2010.493871

Hissong E, Crowe EP, Yantiss RK, Chen YT. Assessing colorectal cancer mismatch repair status in the modern era: a survey of current practices and re-evaluation of the role of microsatellite instability testing. *Mod Pathol*. 2018 Nov;31(11):1756-1766. doi: 10.1038/s41379-018-0094-7. Epub 2018 Jun 28. PubMed PMID: 29955148.

Klarskov L, Lindebjerg J. Danish Colorectal Cancer Group's National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. 2016. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/08/2016_pat_dMMR.pdf

Kumarasinghe AP, de Boer B, Bateman AC, Kumarasinghe MP. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material. *Pathology*. 2010;42(5):414-20. doi: 10.3109/00313025.2010.493862. PubMed PMID: 20632816.

Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W, Fischer HP, Merkelbach-Bruse S, Ohlendorf M, Friedrichs N, Aretz S, Buettner R, Propping P, Mathiak M. Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*. 2005 Dec;207(4):385-95. PubMed PMID: 16216036.

Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, Longacre TA, Pai RK. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol*. 2011 Jul;24(7):1004-14. doi: 10.1038/modpathol.2011.55. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21499234.

Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, Hopper JL, Le Marchand L, Gallinger S, Newcomb PA, Haile R, Thibodeau SN, Gunawardena S, Jenkins MA, Buchanan DD, Potter JD, Baron JA, Ahnen DJ, Moreno V, Andreu M, Ponz de Leon M, Rustgi AK, Castells A; EPICOLON Consortium. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555-65. doi: 10.1001/jama.2012.13088. PubMed PMID: 23073952; PubMed Central PMCID: PMC3873721.

National Institute for Health and Care Excellence. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. NICE guideline (DG27), 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg27/chapter/1-Recommendations>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2.2019 – August 8, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2.2019 – May 15, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

Niu BT, Hammond RFL, Leen SLS, Gilks CB, Singh N. Two versus four immunostains for Lynch syndrome screening in endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2019 Sep;75(3):442-445. doi: 10.1111/his.13898. Epub 2019 Jul 26. PubMed PMID: 31077605.

Økkels H, Lindorff-Larsen K, Thorlasius-Ussing O, Vyberg M, Lindebjerg J, Sunde L, Bernstein I, Klarskov L, Holck S, Krarup HB. MSH6 mutations are frequent in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families with normal pMSH6 expression as detected by immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012 Oct;20(5):470-7. doi: 10.1097/PAI.0b013e318249739b. PubMed PMID: 22495361.

O'Regan T, Chau K, Tatton M, Smith T, Parry S, Bissett I. Immunochemistry screening for Lynch syndrome in colorectal adenocarcinoma using an initial two antibody panel can replace a four antibody panel. *N Z Med J*. 2013 Sep 13;126(1382):70-7. PMID: 24154771.

Overbeek LI, Ligtenberg MJ, Willems RW, Hermens RP, Blokx WA, Dubois SV, van der Linden H, Meijer JW, Mlynek-Kersjes ML, Hoogerbrugge N, Hebeda KM, van Krieken JH. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug;32(8):1246-51. PubMed PMID: 18677806.

Pagin A, Zerimech F, Leclerc J, Wacrenier A, Lejeune S, Descarpentries C, Escande F, Porchet N, Buisine MP. Evaluation of a new panel of six mononucleotide repeat markers for the detection of DNA mismatch repair-deficient tumours. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108(10):2079-87. doi: 10.1038/bjc.2013.213. Epub 2013 May 7. PubMed PMID: 23652311; PubMed Central PMCID: PMC3670492.

Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*. 2009 Jan;11(1):42-65. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2db. Review. PubMed PMID: 19125127; PubMed Central PMCID: PMC2743613.

Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing

- strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med.* 2009 Jan;11(1):42-65. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2db. Review. PubMed PMID: 19125127; PubMed Central PMCID: PMC2743613.
- Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012 Mar;49(3):151-7. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100714. Review. PubMed PMID: 22368298.
- Pearlman R, Markow M, Knight D, Chen W, Arnold CA, Pritchard CC, Hampel H, Frankel WL. Two-stain immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer may fail to detect mismatch repair deficiency. *Mod Pathol.* 2018 Dec;31(12):1891-1900. doi: 10.1038/s41379-018-0058-y. Epub 2018 Jul 2. PubMed PMID: 29967423.
- Radu OM, Nikiforova MN, Farkas LM, Krasinskas AM. Challenging cases encountered in colorectal cancer screening for Lynch syndrome reveal novel findings: nucleolar MSH6 staining and impact of prior chemoradiation therapy. *Hum Pathol.* 2011 Sep;42(9):1247-58. doi: 10.1016/j.humpath.2010.11.016. Epub 2011 Feb 21. PubMed PMID: 21334712.
- Sarode VR, Robinson L. Screening for Lynch Syndrome by Immunohistochemistry of Mismatch Repair Proteins: Significance of Indeterminate Result and Correlation With Mutational Studies. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Mar 27. doi: 10.5858/arpa.2018-0201-OA. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30917047.
- Schirripa M, Biason P, Lonardi S, Pella N, Pino MS, Urbano F, Antoniotti C, Cremolini C, Corallo S, Pietrantonio F, Gelsomino F, Cascinu S, Orlandi A, Munari G, Malapelle U, Saggio S, Fontanini G, Rugge M, Mescoli C, Lazzi S, Reggiani Bonetti L, Lanza G, Dei Tos AP, De Maglio G, Martini M, Bergamo F, Zagonel V, Loupakis F, Fassan M. Class 1, 2, and 3 BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Detailed Clinical, Pathologic, and Molecular Characterization. *Clin Cancer Res.* 2019 Jul 1;25(13):3954-3961. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0311. Epub 2019 Apr 9. PubMed PMID: 30967421.
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smolkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017 May 1;35(13):1453-1486. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9807. Epub 2017 Feb 6. Review. PubMed PMID: 28165299.
- Shia J, Holck S, Depetris G, Greenson JK, Klimstra DS. Lynch syndrome-associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry. *Fam Cancer.* 2013 Jun;12(2):241-60. doi: 10.1007/s10689-013-9612-4. Review. PubMed PMID: 23435936.
- Shia J, Stadler Z, Weiser MR, Rentz M, Gonen M, Tang LH, Vakiani E, Katabi N, Xiong X, Markowitz AJ, Shike M, Guillem J, Klimstra DS. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am J Surg Pathol.* 2011 Mar;35(3):447-54. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820a091d. PubMed PMID: 21297438.
- Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, Katabi N, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash GM, Wong WD, Offit K, Klimstra DS. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol.* 2009 Nov;33(11):1639-45.
- Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn.* 2008 Jul;10(4):293-300. doi: 10.2353/jmoldx.2008.080031. Epub 2008 Jun 13. PubMed PMID: 18556767; PubMed Central PMCID: PMC2438196.
- Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, Hyde C. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017 Sep;21(51):1-238. doi: 10.3310/hta21510. Review. PubMed PMID: 28895526; PubMed Central PMCID: PMC5611555.
- Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, Martinelli E. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug 5. pii: mdz233. doi: 10.1093/annonc/mdz233. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31378807.
- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ; American Society of Clinical Oncology; European Society of Clinical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10;33(2):209-17. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1322. Epub 2014 Dec

1. PubMed PMID: 25452455; PubMed Central PMCID: PMC5321096.

Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435. Epub 2015 Feb 3. Review. PubMed PMID: 25645574; PubMed Central PMCID: PMC4695986.

Warrier SK, Trainer AH, Lynch AC, Mitchell C, Hiscock R, Sawyer S, Boussioutas A, Heriot AG. Preoperative diagnosis of Lynch syndrome with DNA mismatch repair immunohistochemistry on a diagnostic biopsy. Dis Colon Rectum. 2011 Dec;54(12):1480-7. doi: 10.1097/DCR.0b013e318231db1f. PubMed PMID: 22067175.

Watson N, Grieu F, Morris M, Harvey J, Stewart C, Schofield L, Goldblatt J, Iacopetta B. Heterogeneous staining for mismatch repair proteins during population-based prescreening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Mol Diagn. 2007 Sep;9(4):472-8. Epub 2007 Jul 25. PubMed PMID: 17652638; PubMed Central PMCID: PMC1975100.

Wu X, Snir O, Rottmann D, Wong S, Buza N, Hui P. Minimal microsatellite shift in microsatellite instability high endometrial cancer: a significant pitfall in diagnostic interpretation. Mod Pathol. 2019 May;32(5):650-658. doi: 10.1038/s41379-018-0179-3. Epub 2018 Nov 15. PubMed PMID: 30443012.

Zhang L. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing. J Mol Diagn. 2008 Jul;10(4):301-7. doi: 10.2353/jmoldx.2008.080062. Epub 2008 Jun 13. PubMed PMID: 18556776; PubMed Central PMCID: PMC2438197.

Moleculaire analyses bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Uitgangsvraag

Welke predictieve en prognostische biomarkers dienen wanneer te worden getest bij een patiënt met afstandsmetastae(n) van een colorectaal carcinoom

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke predictieve (en prognostische) biomarkers horen tot de standaard testen?
2. Wanneer wordt predictief (en prognostisch) biomarkeronderzoek verricht (reflex testen door patholoog versus on demand testen)?
3. Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van deze analyses?
4. Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 1 en 2?
5. Wat zijn de eisen aan het moleculaire verslag?

Aanbeveling

Bepaal de status van de volgende predictieve (en prognostische) biomarkers bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die voor systemische behandeling in aanmerking komen:

- a. *KRAS* mutatiestatus: exon 2: codon 12 en 13; exon 3: codon 59 en 61 en exon 4: codon 117 en 146;
- b. *NRAS* mutatiestatus: exon 2: codon 12 en 13; exon 3: codon 59 en 61; en exon 4: codon 117 en 146;
- c. *BRAF* mutatiestatus: met name V600E.

Vermeld de status van weinig voorkomende of potentieel predictieve biomarkers als deze een onderdeel vormen van de geteste genafwijkingen (in een panel).

Gebruik de primaire tumor of afstandsmetastase voor bepaling van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatus. Indien materiaal van zowel primaire tumor als afstandsmetastase beschikbaar zijn, kies dan voor de (meest relevante) afstandsmetastase en het nieuwste materiaal. Bij testen van de primaire tumor wordt bij voorkeur resectiepreparaat gebruikt. Regionale lymfkliermetastasen dienen niet gebruikt te worden voor bepaling van predictieve biomarkers.

Kies in overleg met een multidisciplinair team voor een teststrategie: reflex of on demand testen.

Valideer de *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatieanalyse volgens gebruikelijke standaarden. Neem deel aan periodieke toetsing in externe kwaliteitsronden.

Volg het meest recente update van de "Richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek in de pathologie" bij verslaglegging van moleculaire data.

Overwegingen

PICO1c: hoort het testen van weinig voorkomende of zogenoemde emerging biomarkers tot de standard testen?

Behandeling op maat is in opkomst. Het aantal therapiemogelijkheden met bijhorende biomarkers neemt toe. Dit betreft meestal behandelingen in trialverband. Voorbeelden van dit soort biomarkers zijn bijvoorbeeld *HER2(ERBB2)* amplificatie, *KRAS* amplificatie, *MET* amplificatie, *EGFR* amplificatie, *PIK3CA* mutaties, *TP53* mutaties, *PTEN* verlies en *NTRK1-3* fusies. Soms worden sommige van deze biomarkers wel in het kader van panels samen met *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* getest. In dat geval is het raadzaam om de uitkomst van de test wel rapporteren. Dit heeft drie redenen: (1) eventuele behandeling/ inclusie in trial kan mogelijk worden gemaakt, (2) eventuele inclusie in een trial kan worden geanticipeerd, (3) het wordt niet nodig om de test te herhalen (vermijden van onnodige en overbodige kosten in de zorg).

HER2 amplificatie/overexpressie wordt bij ongeveer 3% van alle CRC gevonden, vooral bij *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*wild-type tumoren (5 tot 14%). *HER2*bepaling kan met immuunhistochemie, in situ hybridisatie of nieuwe generatie sequencing (NGS) worden verricht (de Cuyper, 2020). Bij aanwezigheid van *KRAS*, *NRAS* of *BRAF*mutatie is *HER2*bepaling (meest waarschijnlijk) niet nodig. Activerende *HER2* mutaties zijn zeldzaam in colorectaal carcinoom maar kunnen theoretisch ook een rol hebben bij gerichte systemische behandeling (de Cuyper, 2020).

*NTRK1-3*fusies worden in 0,2% van alle CRC gevonden (Bebb, 2021). Studies laten zien dat *NTRK1-3*fusies in vooral *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*wild-type CRC gevonden worden. Er is ook een sterke associatie met MMR deficiëntie; 76-89% van CRC met *NTRK1-3*fusies blijken ook MMR deficiënt te zijn. Binnen de subgroep van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*wild type en MMR deficiënte CRC is de frequentie van *NTRK1-3*fusies 5%. De rest bevindt zich binnen de subgroep van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*wild type en MMR proficiente CRC. Het immunohistochemisch screenen naar *NTRK1-3*fusies binnen de *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*wild type subgroep van CRC (en hiervan met name de MMR deficiënte subgroep) kan worden beschouwd als haalbare teststrategie (Bebb, 2021).

PICO3a: Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses: primaire tumor of afstandsmetastase?

In een recente moleculaire analyse op lymfkliermetastasen en afstandsmetastasen bij colorectaal carcinoom werd aangetoond dat lymfkliermetastasen op een andere manier dan afstandsmetastasen ontstaan. In andere woorden; het moleculaire profiel van lymfkliermetastasen is niet goed representatief voor afstandsmetastasen (Reiter, 2020). Daarom dienen lymfkliermetastasen niet te worden gebruikt voor predictieve biomarkeranalyse.

Patiënten met colorectaal carcinoom kunnen resistentie tegen de gebruikte geneesmiddelen ontwikkelen (van der Jeught, 2018). Resistentiemechanismen gaan bijvoorbeeld gepaard met het ontstaan van *KRAS* mutaties. Daarom is voor patiënten die reeds behandeling hebben ondergaan van belang om het meest recente materiaal voor biomarkeranalyse te gebruiken.

PICO4: Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 1 en 2?

Het laboratorium waar de bepalingen worden uitgevoerd en geïnterpreteerd dient te beschikken over adequate faciliteiten en voldoende moleculair biologische expertise. Volgens recente Europese studie

(Dufraing, 2020) komen misclassificaties van *RAS* en *RAF* mutatiestatus minder voor bij NGS-gebaseerde technieken dan bij niet-NGS-gebaseerde technieken.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij therapie op maat voor patiënten met colorectaal carcinoom speelt de moleculaire biologie een belangrijke rol. Een predictieve biomarker is een indicator van hoe waarschijnlijk het is dat een bepaalde behandeling gaat werken. Daarmee heeft de aan- of afwezigheid van een dergelijke biomarker therapeutische consequenties. Een prognostische biomarker correleert met overleving en is dus een indicator van het beloop van de ziekte. Sommige moleculaire biomarkers worden vooral als prognostisch of als predictief beschouwd en andere biomarkers hebben beide rollen.

Deze module gaat over pathologielaboratoriumzaken omtrent moleculaire biomarkers, met name predictieve biomarkers, bij patiënten met afstandsmetastasen van een colorectaal carcinoom. Therapeutische consequenties van de biomarkers worden in separate modules van de colorectaal carcinoomrichtlijn behandeld. MMR/MSI-analyse hoort ook bij predictief biomarkeronderzoek maar wordt in een separate module behandeld.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO1a: hoort het testen van mutaties in het KRAS (exon 2, 3 en 4) en NRAS (exon 2, 3 en 4) gen tot de standard testen?

In verschillende richtlijnen wordt het testen van *KRAS* (exon 2: codon 12 en 13; exon 3: codon 59 en 61 en exon 4: codon 117 en 146) en *NRAS* (exon 2: codon 12 en 13; exon 3: codon 59 en 61; en exon 4: codon 117 en 146) mutatiestatus bij gemitastaseerd colorectaal carcinoom geadviseerd (NCCN 2019, Sepulveda 2017, Klarskov 2016, JSMO 2018).

PICO1b: hoort het testen van mutaties in het BRAF gen (met name V600E) tot de standard testen?

Verschillende richtlijnen adviseren het testen van *BRAFV600E* mutatiestatus tegelijkertijd met *KRAS* en *NRAS* mutatiebepaling bij gemitastaseerd colorectaal carcinoom (NCCN, 2019; Sepulveda, 2017; Klarskov, 2016). In sommige richtlijnen (ASCP, CAP, AMP en ASCO) wordt de *BRAFV600E* mutatiestatus voornamelijk als prognostisch beschouwd en de predictieve waarde als onzeker gezien (Sepulveda, 2017).

PICO1c: hoort het testen van weinig voorkomende of zogenoemde emerging biomarkers tot de standard testen?

In de NCCN-richtlijn van 2019 wordt het testen van *HER2 (ERBB2)* status (amplificatie/overexpressie) bij *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* wild-type gemitastaseerd colorectaal carcinoom geadviseerd (NCCN, 2019). In andere richtlijnen hoort de *HER2* statusbepaling nog tot optionele testen. Het testen van overige weinig voorkomende of emerging biomarkers (*KRAS* amplificatie, *MET* amplificatie, *EGFR* amplificatie, *PIK3CA* mutaties, *TP53* mutaties, *PTEN* verlies, *NTRK1-3*fusies) wordt in verschillende richtlijnen als optioneel of in het kader van klinische trials geadviseerd (van Cutsem, 2016; Sepulveda, 2017; NCCN, 2019).

PICO2: Wanneer wordt predictief (en prognostisch) biomarkeronderzoek verricht (reflex testen door patholoog versus on demand testen)?

De NCCN-richtlijn van 2019 adviseert om *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatus te bepalen bij alle patiënten op het moment van diagnose van de gemetastaseerde ziekte (reflex testen). De vroege bepaling van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatus maakt dat (1) de mogelijkheid van vervolgbehandeling met cetuximab of panitumumab al in vroege fase besproken kan worden en (2) er geen vertraging of haast ontstaat op het moment dat de patiënt voor deze behandeling in aanmerking komt. Andere richtlijnen (Wong, 2014; Sepulveda, 2017; Klarskov, 2016; JSMO, 2018) laten het moment van bepaling vrij, dit kan dus ook op indicatie worden verricht (on demand testen). De reden daarvoor is het vermijden van onnodig testen en kosten. *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatusbepaling heeft geen rol in het vaststellen van een indicatie voor adjuvante behandeling bij hoog risico stadium II of stadium III CRC.

PICO3a: Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses: primaire tumor of afstandsmetastase?

Omdat er grote overeenkomsten zijn in mutatiestatus tussen de primaire tumor en de metastasen (Knijn, 2011) met betrekking tot *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutaties kan het aanwezige materiaal van primaire tumor of afstandsmetastase gebruikt worden voor deze bepaling en is er geen indicatie voor het nemen van nieuwe biopten. Dit wordt ook in meerdere richtlijnen ondersteund (NCCN, 2019; ESMO, 2016; Klarskov, 2016).

Volgens de richtlijn van ASCP, CAP, AMP en ASCO (Sepulveda, 2017) en ACP (Wong, 2014) heeft het testen van metastase of recidief-tumorweefsel voorkeur boven de primaire tumor. Bij de keuze van weefsel voor moleculaire analyse speelt ook rol welk materiaal beschikbaar is en ook of er voldoende materiaal aanwezig is, anders kan de primaire tumor worden getest. Dit is omdat de concordantie tussen de primaire tumor en afstandsmetastasen niet 100% is, daarmee heeft het testen van de metastase volgens deze richtlijnen de voorkeur.

Omdat regionale lymfkliermetastasen vaker een ander mutatieprofiel vertonen, moet dit materiaal **niet** worden gebruikt voor deze test (ESMO, 2016).

PICO3b: Welk materiaal geniet de voorkeur bij testen van materiaal van de primaire tumor: endoscopische biopten of resectiepreparaat?

Volgens de ACP-richtlijn kan zowel endoscopisch bioptmateriaal als materiaal van resectiepreparaat voor moleculaire analyse worden gebruikt maar als allebei beschikbaar zijn geniet het resectiepreparaat de voorkeur (Wong, 2014). Dit is vanwege eventuele heterogeniteit.

PICO4: Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 1 en 2?

Voor betrouwbaarheid van de analyses (uitvoering en interpretatie), is validatie volgens geaccepteerde standaarden en periodieke toetsing in externe kwaliteitsronden belangrijk en verplicht (Sepulveda, 2017; NICE, 2017; van Cutsem, 2016). Verder wordt geadviseerd dat de uitvoering van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatusbepaling door een kwaliteits-gecertificeerd laboratorium uitgevoerd wordt (NCCN, 2019; JSMO 2018).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Voor deze deelvragen werd geen systematische reviews gevonden.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Voor de deelvragen zijn er geen relevante nationale data of populatiestudies beschikbaar.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Sensitiviteit, specificiteit, concordantie tussen testen, haalbaarheid, verandering medisch beleid

PICO(s)

PICO 1a Hoort het testen van mutaties in het KRAS (exon 2, 3 en 4) en NRAS (exon 2, 3 en 4) gen tot de standaard testen?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor predictieve analyse in aanmerking komen;
I: structureel het volgende analyseren: mutaties in *KRAS* (exon 2, 3 en 4) en *NRAS* (exon 2, 3 en 4);
C: niet (structureel) *KRAS* en *NRAS* mutatiestatus in exon 2, 3 en 4 analyseren;
O: invloed op therapiekeuze, haalbaarheid.

PICO1b hoort het testen van mutaties in het BRAF gen (met name V600E) tot de standard testen?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor predictieve analyse in aanmerking komen;
I: structureel het volgende analyseren: mutaties in *BRAF* (met name V600E);
C: niet (structureel) *BRAF* mutatiestatus analyseren;
O: invloed op therapiekeuze, haalbaarheid.

PICO1c Hoort het testen van weinig voorkomende of zogenoemde emerging biomarkers tot de standard testen?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor predictieve analyse in aanmerking komen;
I: structureel het volgende analyseren: *HER2 (ERBB2)* amplificatie, *KRAS* amplificatie, *MET* amplificatie, *EGFR* amplificatie, *PIK3CA* mutaties, *TP53* mutaties, *PTEN* verlies, *NTRK1-3* fusies, *ALK* fusies, *ROS1* fusies;
C: niet (structureel) weinig voorkomende of emerging biomarkers analyseren;
O: invloed op therapiekeuze, haalbaarheid.

PICO2 Wanneer wordt predictief (en prognostisch) biomarkeronderzoek verricht (reflex testen door patholoog versus on demand testen)?

P: patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom;
I: predictieve (en prognostische) biomarkers bij alle patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom analyseren (reflex testen door patholoog);
C: op aanvraag door behandelend arts verrichten (on demand testen);
O: invloed op therapiekeuze, haalbaarheid, snelheid van uitslag.

PICO3a Welk materiaal geniet de voorkeur voor de uitvoering van de analyses: primaire tumor of afstandsmetastase?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor predictieve analyse in aanmerking komen;
I: metastase;

C: primaire tumor;

O: concordantie in *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatus tussen primaire tumor en metastase, haalbaarheid.

PICO 3b Welk materiaal geniet de voorkeur bij testen van materiaal van de primaire tumor: endoscopische biopten of resectiepreparaat?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor predictieve analyse in aanmerking komen;

I: endoscopische biopten primaire tumor;

C: resectiepreparaat primaire tumor;

O: concordantie in *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatus tussen endoscopische biopten en resectiepreparaat.

PICO4 Wat zijn de minimale eisen aan de te gebruiken technieken voor deelvraag 1 en 2?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatieanalyse in aanmerking komen;

I: gevalideerde *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*testen door laboratorium met kwalificatie;

C: niet gevalideerde *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*testen en/of laboratorium zonder kwalificatie;

O: betrouwbare testresultaten.

PICO5 Wat zijn de eisen aan het moleculaire verslag?

P: patiënten met colorectaal carcinoom die voor predictieve analyse in aanmerking komen;

I: verslaglegging volgens Richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek (update 2020)

C: verslaglegging die niet aan de minimumeisen van de Richtlijn verslaglegging moleculaire diagnostiek (update 2020) voldoet;

O: betrouwbare verslaglegging.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, Feilotter H, Hansen AR, Hyrcza M, Krzyzanowska M, Melosky B, Noujaim J, Purgina B, Ruether D, Simmons CE, Soulieres D, Torlakovic EE, Tsao MS. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. Curr Oncol. 2021 Jan 15;28(1):523-548. doi: 10.3390/curoncol28010053. PMID: 33467570; PMCID:PMC7903287.

De Cuyper A, Van Den Eynde M, Machiels JP. HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2020 Jun;19(2):65-72. doi: 10.1016/j.clcc.2020.02.007. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32229076

Dufraing K, Keppens C, Tack V, Siebers AG, Kafatos G, Dube S, Demonty G, Lowe K, Kroese LI, Ligtenberg M, Normanno N, Tembuyser L, Sara VB, van Krieken JH, and Dequeker EMC. Evolution of RAS testing over time: factors influencing mutation rates in metastatic colorectal cancer patients. Colorectal Cancer 2020 9:1

Klarskov L, Lindebjerg J, Lars Henrik Jensen. Danish Colorectal Cancer Group's National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. 2016.

Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, Meijer JW, Tebar M, Riemersma S, van Krieken JH, Punt CJ, Nagtegaal ID. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2011 Mar 15;104(6):1020-6. doi: 10.1038/bjc.2011.26. Epub 2011 Mar 1. PubMed

PMID: 21364579; PubMed Central PMCID: PMC3065268.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2.2019 – August 8, 2019

Reiter JG, Hung WT, Lee IH, Nagpal S, Giunta P, Degner S, Liu G, Wassenaar ECE, Jeck WR, Taylor MS, Farahani AA, Marble HD, Knott S, Kranenburg O, Lennerz JK, Naxerova K. Lymph node metastases develop through a wider evolutionary bottleneck than distant metastases. Nat Genet. 2020 Jul;52(7):692-700. doi: 10.1038/s41588-020-0633-2. Epub 2020 May 25. PMID: 32451459; PMCID: PMC7343611

Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smolkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017 May 1;35(13):1453-1486. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9807. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165299.

Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, Rugge M, Grigioni W, Bencardino K, Lonardi S, Zagonel V, Leone F, Noe J, Ciardiello F, Pinto C, Labianca R, Mosconi S, Graiff C, Aprile G, Frau B, Garufi C, Loupakis F, Racca P, Tonini G, Lauricella C, Veronese S, Truini M, Siena S, Marsoni S, Gambacorta M. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol. 2015 Nov;28(11):1481-91. doi: 10.1038/modpathol.2015.98. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26449765.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235. Epub 2016 Jul 5. PubMed PMID: 27380959.

Van der Jeught K, Xu HC, Li YJ, Lu XB, Ji G. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2018 Sep 14;24(34):3834-3848. doi: 10.3748/wjg. v24.i34.3834. PMID: 30228778; PMCID: PMC6141340.

Wong NA, Gonzalez D, Salto-Tellez M, Butler R, Diaz-Cano SJ, Ilyas M, Newman W, Shaw E, Taniere P, Walsh SV; Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. RAS testing of colorectal carcinoma—a guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. J Clin Pathol. 2014 Sep;67(9):751-7. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202467. PMID: 24996433.

Yamazaki K, Taniguchi H, Yoshino T, Akagi K, Ishida H, Ebi H, Nakatani K, Muro K, Yatabe Y, Yamaguchi K, Tsuchihara K. Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, Third Edition. Cancer Sci. 2018 Jun;109(6):2074-2079. doi: 10.1111/cas.13617. PMID: 29873882; PMCID: PMC5989850.

Beoordeling metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Wat zijn de minimale eisen aan het pathologieverslag van leverresecties?

Aanbeveling

De aanbevelingen in deze module zijn overgenomen uit de 2014 richtlijn en in 2019 door de werkgroep beoordeeld als actueel. De aanbevelingen zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd.

Beschrijf in het pathologieverslag van een resectie voor levermetastasen ten minste de volgende kenmerken:

Macroscopie:

- aantal metastasen;
- maximale tumor diameter;
- afstand tot het dichtstbijzijnde resectievak;
- tumor perforatie door het kapsel.

Microscopie:

- histologische typering van de tumor;
- resectieranden.

Optioneel is informatie over:

- lymfatische invasie;
- galganginvasie;
- vasculaire invasie;
- mogelijke tumor response.

Gebruik een standaardverslag.

Overwegingen

In diverse klinische prognostische modellen, waarvan de Fong-classificatie de bekendste is, worden de grootte en het aantal levermetastasen meegenomen als variabele, daarom dient dit in het verslag te worden aangegeven. Het is van belang om van alle aanwezige tumoren de afstand tot de resectierand aan te geven. Er is op dit moment nog niet voldoende bewijs om verplicht intrahepatische verspreiding en therapiereactie te rapporteren.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

In toenemende mate wordt leverchirurgie verricht voor metastasen van het colorectaal carcinoom. Ten behoeve van de evaluatie van de preoperatieve imaging en het inschatten van de prognose van de patiënt is histologisch onderzoek van het resectiepreparaat noodzakelijk.

De prognose van een patiënt na metastasectomie hangt in belangrijke mate af van de bereikte resectiemarge. Patiënten met een positieve resectiemarge hebben vaker een slechtere uitkomst. In een meta-analyse van 18 studies met 4.821 patiënten blijkt dat een marge van meer dan 1 cm beter is dan een marge van minder dan 1 cm. Het is echter niet mogelijk om een minimale resectiemarge te definiëren op basis van de bestaande literatuur. Een recente moleculaire studie liet zien dat er op 0,4 cm van de tumor in de histologisch normale lever nog tumor-DNA kan worden aangetoond (2).

Verschillende methoden van intrahepatische uitbreiding van tumoren, zoals lymfatische invasie, perineurale groei, veneuze invasie, hebben in kleinere studies een prognostische waarde (1), echter grote studies en multivariate analyses ontbreken.

Er zijn verschillende methoden beschreven die therapierespons in levermetastasen beschrijven (1), echter ook in niet met chemotherapie behandelde tumoren komen necrose en fibrose voor. De reproduceerbaarheid is beperkt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Knijn N, de Ridder JA, Punt CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? Histopathology. 2013 Aug;63(2):149-56. doi: 10.1111/his.12124. Epub 2013 Jun 13.#
Holdhoff M, Schmidt K, Diehl F, et al. Detection of tumor DNA at the margins of colorectal cancer liver metastasis. Clin Cancer Res. 2011 Jun 1;17(11):3551-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3087. Epub 2011 Apr 29.

Primaire behandeling coloncarcinoom bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Aanvullende resectie na poliepectomie T1 CC
- Uitgebreidheid primaire resectie CC
- Laparoscopische primaire resectie CC
- Obstructief CC
- Neoadjuvante therapie cT4M0 CC
- Adjuvante systemische therapie CC

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Endoscopische of chirurgische lokale excisie vroegcarcinoom colon

Uitgangsvraag

Wanneer en op welke wijze dient een lokale excisie van een verdachte poliep in het colon verricht te worden?
De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke verdachte poliepen komen wel of niet in aanmerking voor een en bloc lokale excisie?
2. Welke lokale excisie techniek dient te worden toegepast?
3. Hoe dient het preparaat na de lokale excisie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

Aanbeveling

Algemeen

Maak **geen** CT abdomen alvorens een lokale excisie te verrichten van een verdachte poliep.

Lever het resectiepreparaat van een verdachte poliep altijd georiënteerd aan voor optimale histologische beoordeling.

Gesteelde poliepen

Verwijder altijd gesteelde poliepen met verdenking op submucosale invasie met een en bloc lokale excisie in verband met het lage risico op lokaal recidief en metastasering.

Niet-gesteelde poliepen

Maak een inschatting van de aanwezigheid en de diepte van submucosale invasie van een verdachte poliep door middel van (virtuele) chromoendoscopie voorafgaand aan een lokale excisie.

Maak een inschatting van de aanwezigheid en de diepte van submucosale invasie van een verdachte poliep door middel van (virtuele) chromoendoscopie voorafgaand aan een lokale excisie.

Verricht geen piecemeal resectie van een verdachte poliep.

Verwijder een verdachte poliep op basis van optische diagnostiek, met een *en bloc* lokale excisie techniek die leidt tot vrije resectiemarges voor zowel het laterale als ook het diepe resectievlak. Maak de keuze voor een lokale excisietechniek voor niet-gesteelde poliepen op basis van de verwachte diepte van invasie, de omvang van de poliep, en de locatie in het colon.

Bespreek de strategie voor de behandeling (lokale excisie of primair oncologische resectie) van een potentieel diep-submucosale invasieve verdachte poliep in een multidisciplinair overleg, en bespreek dit ook met de patiënt. Laat hierin de individuele behandeldoelen, patientvoordeuren en risico's meewegen.

Overwegingen

Er is een balans tussen het behalen van het maximaal oncologische effect en het effect van deze oncologische behandeling op de kwaliteit van leven. Een oncologische segment resectie met meenemen van de drainerende lymfeklieren (D2 resectie) is de meest effectieve oncologische ingreep met de laagste kans op recidief coloncarcinoom. Echter, de mortaliteit van colonchirurgie van T1 coloncarcinoom is vergelijkbaar tussen de verschillende T stadia (Vermeer, 2019). De meerwaarde van een primaire oncologische resectie ten opzichte van een lokale excisie dient te worden gewogen tegen de nadelen van een oncologische resectie. Met de patiënt dienen deze overwegingen te worden besproken alvorens tot een behandeladvies te komen. Voor de individuele behandeldoelen, patientvoordeuren, en risico's bij kwestbare patiënten wordt verwezen naar module 3.2.

Gesteelde poliepen met een T1 coloncarcinoom

Ongeveer 35% tot 40% van alle T1-coloncarcinomen heeft een gesteelde morfologie (Kessels, 2019). Verschillende studies hebben aangetoond dat gesteelde poliepen een lager risico hebben op een lokaal recidief en metastasen, en dat deze poliepen veelal met liscoagulatie radicaal zijn te verwijderen (Kessels, 2019). Derhalve is kans op een pT1 zonder histologische risicofactoren hoog en dienen alle verdachte gesteelde poliepen eerst endoscopisch te worden verwijderd met liscoagulatie (Shaukat, 2020). Als de omvang van de poliep te groot is voor liscoagulatie is het doornemen van de steel met ESD techniek een goed alternatief (Chiba, 2020).

Niet-gesteelde verdachte poliep in het colon

Wanneer een lokale excisie

In een studie van Currie (2016) in een Markov analyse werd oncologische resectie vergeleken met een endoscopische resectie. Hierbij werd complementerende chirurgie na een endoscopische resectie vergeleken met direct een oncologische resectie. Het model werd doorgerekend voor 2 verschillende leeftijd categorieën en met of zonder co-morbiditeit. De conclusie was dat een endoscopische resectie te prefereren was voor de T1 coloncarcinoom met laag risico op lymfekliermetastasen (laag risico T1 coloncarcinoom), en ook voor groepen met een hoog risico op lymfekliermetastasen, bij groepen met co-morbiditeit en leeftijd > 80 jaar. Daarnaast hebben verschillende studies inmiddels aangetoond dat de strategie met primair een lokale excisie gevolgd door een complementerende chirurgie eenzelfde oncologische uitkomst kent als primair een chirurgische resectie (Overwater, 2018; Nian, 2021; Oh, 2021; Tian, 2021). Hierbij dient wel onderscheid te worden gemaakt tussen een verdachte poliep met verdenking op oppervlakkige submucosale invasie versus diepe submucosale invasie. Bij oppervlakkige submucosale invasie is de kans op een pT1 zonder histologische risicofactoren > 70% (Fuccio, 2017) hetgeen bij verdenking diepe invasie eerder 45 tot 50% is.(Zwager, 2021; Moons, 2022).

Selectie van verdachte poliep voor een lokale excisie

Beeldvorming met CT-Abdomen

Door de zeer matige sensitiviteit en vooral specificiteit van een CT-Abdomen voor het bepalen van de diepte van invasie in de wand (T stadium) alsook de aan- of afwezigheid van lymfekliermetastasen (N-stadium), wordt niet geadviseerd voorafgaand aan een lokale excisie een CT-Abdomen te verrichten, maar de optische diagnostiek te gebruiken voor het inschatten van de diepte van invasie en daarmee de voorkleur voor een

primaire chirurgische resectie dan wel eerst een lokale excisie. De kans op synchrone lever-, of long metastasen bij een T1 CRC is 0.5% en treedt vooral op bij T1 CRCs met histologische risicofactoren voor lymfekliermetastasen. Dit rechtvaardigt daarmee niet uitgebreide stadiering voorafgaand aan een lokale excisie. Zeker daar een aanzienlijke proportie van de verdachte poliepen geen pT1 coloncarcinoom zal bevatten. Voor een uitgebreide toelichting voor het gebruik van de CT-Abdomen bij stadium I coloncarcinoenen wordt verwezen naar module 2.3.

(Virtuele) Chromoendoscopie

Voor het inschatten van het T stadium is in het colon (virtuele) chromoendoscopie beschikbaar. Door gebruik te maken van (virtuele) chromoendoscopie kan een onderscheid worden gemaakt tussen oppervlakkige invasie en diepe invasie. Op basis van deze inschatting moet de juiste techniek worden gekozen voor een lokale excisie van het T1 coloncarcinoom, dan wel de keuze om primair een oncologische segment resectie te verrichten. Voor een diepgaande bespreking van de virtuele chromoendoscopie bij verdenking T1 carcinoom wordt verwezen naar de richtlijn poliepectomie in het colon en rectum ([link](#)) Bij verdenking op $\geq T2$ invasie wordt aangeraden primair een chirurgische resectie te verrichten.

Keuze van een resectietechniek

EMR (ook onderwater EMR met een grotere kans op een R0 resectie) verkrijgt onvoldoende vaak een R0 resectie bij een verdachte poliep, en dient derhalve vermeden te worden (Backes, 2019; Fukuda, 2021). De diepte van invasie is bepalend voor de keuze voor resectie techniek. Alhoewel er een hoog percentage R0 resectie wordt verkregen met ESD bij beperkte invasie in de submucosa ($< 1000 \mu\text{m}$, Sm1), neemt deze af bij diepere invasie in de submucosa (T1b; Sm2-Sm3) af tot 40-65% (Watanabe, 2018; Spadaccini, 2022). Een Sm3 is niet met ESD radicaal te verwijderen (Spadaccini, 2022). Derhalve moet bij verdenking op diepe submucosale invasie worden gekozen voor een full thickness excisie. Voor een full thickness lokale excisie zijn twee technieken beschikbaar (eFTR en CELS) die beide nog niet uitvoerig zijn geëvalueerd op lange termijn oncologische uitkomsten. eFTR is een recent nieuwe endoscopie techniek, met korte leercurve, waarbij een endoscopische full thickness resectie kan worden verricht. De R0 resectie neemt echter bij afwijkingen groter dan 15 mm snel af tot een R0 resectie van 60% boven de 20 mm (Schmidt, 2018; Kuellmer, 2019; Zwager, 2020; Didden, 2022). Voor afwijkingen groter dan 20 mm wordt aangeraden te kiezen voor primair een oncologische resectie dan wel een lokale excisie met CELS. Bij afwijkingen tussen de 15 en 20 mm is het afhankelijk van de bereikbaarheid, en de verwachte kans de poliep in zijn geheel in de cap te trekken (afhankelijk van fixatie aan de wand, en verwachte diepte van invasie) om te kiezen voor eFTR dan wel CELS. De keuze voor een techniek is tevens afhankelijk van de aanwezigheid van lokale expertise met de verschillende technieken. Er zijn geen vergelijkende studies die superioriteit van de verschillende technieken heeft onderzocht.

Verdachte poliepen met oppervlakkige invasie kunnen zowel met eFTR of met ESD worden verwijderd indien $< 15-20 \text{ mm}$. Indien groter dan 20 mm, moet worden gekozen voor een ESD. Bij poliepen met een verdenking op diepe invasie kunnen met eFTR worden verwijderd indien $< 15 \text{ tot } 20 \text{ mm}$. Voor poliepen $< 30 \text{ mm}$ is een CELS het alternatief voor een endoscopische lokale full thickness excisie. Bij diepe submucosale invasieve T1 coloncarcinoom $> 30 \text{ mm}$ is het beter primair een oncologische segment resectie te verrichten

vanwege de lage kans op een R0 resectie. Technieken met een full thickness resectie waarbij er een toegang ontstaat tot de vrije buikholte (zogenaamde exposed full thickness resectie) moet worden vermeden in verband met de kans op peritoneale verspreiding.

Aanleveren en verwerking van het resectieprepaaat

De prevalentie van T1 coloncarcinenomen in poliepen kleiner dan 10 mm is heel laag ten opzichte van poliepen van 10 mm of groter, en het overgrote deel is niet diep invasief (Gupta, 2012; Sakamoto, 2013). Uit praktische overwegingen wordt ervoor gekozen om fotografisch te documenteren en te inkten bij georiënteerd aangeleverde poliepectomie preparaten vanaf 10 mm of bij endoscopisch poliepen verdacht voor T1 coloncarcinoom.

In de huidige aanbeveling wijken we af van de Engelse richtlijnen (Royal College of Pathologists, 2017; NHS, 2018) en oorspronkelijke beschrijving van Burroughs en Williams (2000), in de zin dat we het meest bedreigde resectievlak leidend laten zijn voor de oriëntatie van de lamellen. Dit om te voorkomen dat er kleine niet te oriënteren restant driehoekjes ontstaan die de beoordeling van het resectievlak compromitteren.

In de Europese richtlijn (Quirke, 2011) staat aanbevolen om bij de histologische beoordeling standaard meerdere niveaus te snijden van blokken van neoplastische laesies. De winst die hiermee te behalen is, is onzeker en het proces is arbeidsintensief, mede gezien de huidige aanbeveling om de neoplastische laesies reeds totaal in te sluiten. Deze aanbeveling is daarom vooralsnog niet overgenomen.

Voor een uitgebreide beschrijving van het aanleveren van het prepaat voor behoud van oriëntatie van gesteelde en niet gesteelde poliepen voor maximale histologische beoordeling verwijzen we naar de betreffende module in de richtlijn poliepectomie van het colon en rectum.

Onderbouwing

Achtergrond

Elke poliep, onafhankelijk van de omvang, met optische kenmerken voorspellend voor de aanwezigheid van submucosale invasie (T1 carcinoom) worden beschouwd als een verdachte poliep. In de definitie van een verdachte poliep voor het colon, is omvang niet meegenomen, omdat de omvang van de poliep van onvoldoende voorspellende waarde is voor de aanwezigheid van een T1 colon carcinoom. Het grootste gedeelte van de T1 coloncarcinenomen is kleiner dan 20 mm. Voor een uitgebreide toelichting op welke optische kenmerken de aanwezigheid van een T1 coloncarcinoom voorschrijven, wordt naar de richtlijn poliepectomie in colon en rectum verwezen.

Een T1 coloncarcinoom leent zich bij uitstek voor een lokale excisie door het relatief lage risico op lokaal recidief en metastasering naar de lymfeklieren. Er zijn inmiddels verschillende technieken voor een lokale mucosale excisie beschikbaar zoals Endoscopische Mucosale resecties (EMR), Endoscopische Submucosale Dissectie (ESD), en voor een volledige wand (full thickness) excisie met endoscopische full thickness resectie (eFTR) en een gecombineerde laparoscopische endoscopische lokale excisie (CELS).

De belangrijkste vragen zijn wanneer een lokale excisie zinvol is en wanneer primair voor een oncologische resectie moet worden gekozen, en welke modaliteit lokale excisie (mucosale excisie versus full thickness excisie) de voorkeur heeft bij een verdachte poliep van het colon.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1

De ESMO guideline (Argiles, 2020) adviseert een lokale complete en bloc excisie van alle poliepen met verdenking op een carcinoom (zowel intramucosaal als submucosaal invasief) als de morfologie van de poliep het toelaat.

De JSCCR richtlijn (Hashiguchi, 2020) adviseert een complete en bloc excisie voor elke poliep met verdenking op een carcinoom met slechts oppervlakkige invasie in de submucosa. De indicatie voor een lokale excisie wordt bepaald door de voorspelde diepte van invasie met (virtuele) chromoendoscopie en de haalbaarheid van een complete en bloc lokale excisie. De lokale excisie heeft als doel zowel diagnostisch als curatief te kunnen zijn.

De ACPGBI richtlijn (Williams, 2013) adviseert een complete *en bloc* lokale excisie voor poliepen verdacht voor submucosale invasie indien een complete lokale resectie haalbaar is.

De ESGE richtlijnen stelt dat poliepen verdacht voor oppervlakkige submucosale invasie worden verwijderd met een complete en bloc excisie. De verdenking op submucosale invasie en de diepte van submucosale invasie wordt bepaald aan de hand van morfologische kenmerken in combinatie met (virtuele) chromoendoscopie (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017; Bisschops, 2019).

PICO 2

De ESMO richtlijn doet geen uitspraak over de modaliteit van eerste keuze voor de complete en bloc excisie van de poliep met verdenking op carcinoom.

Vroegcarcinomen tot 20 mm zonder kenmerken van diepe invasie kunnen met endoscopische mucosale resectie (EMR) worden verwijderd. Alle vroegcarcinomen zonder tekenen van diepe invasie, ongeacht omvang, kunnen met endoscopische submucosale dissectie (ESD) worden verwijderd (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017). DE JSCCR en ESGE doen geen uitspraken overfull thickness resectie technieken (eFTR of CELS).

ACPGBI richtlijn (Williams, 2013) spreekt zich uit tegen een piecemeal resectie van een poliep verdacht voor submucosale invasie vanwege de problemen met histologische beoordeling van de risicofactoren en de hoge kans op lokaal recidief. De ACPGBI adviseert een techniek te kiezen met de grootste kans op zowel vrije laterale als verticale snijranden.

De ASGE richtlijn adviseert een complete en bloc lokale excisie van alle gesteelde poliepen, en van niet-gesteelde poliepen met een non-granulaire morfologie, met een depressie, of een granulaire poliepen met een dominante nodule (Shaukat, 2020). Hierin wordt niet specifieke een voorkeur uitgesproken voor een

specifieke en bloc lokale excisietechniek.

PICO 3

Alleen de ACPGBI en de ESGE stellen dat zowel de verrichter van de lokale excisie als de patholoog beide verantwoordelijk zijn voor een optimale histologische beoordeling van het preparaat. De verrichter dient informatie over de omvang, locatie en morfologie (gesteeld, sessiel of vlak), de aard van de excisie (en bloc of piecemeal), macroscopische beoordeling van de compleetheid, en de verdenking op maligniteit te verschaffen in de aanvraag. De poliep moet bij verdenking op maligniteit bij voorkeur worden opgespeld (kurk of paraffine). De naalden worden geplaatst aan de periferie van het preparaat met de mucosale zijde naar boven. De naald moet niet door een verdacht gebied worden geplaatst, en het preparaat moet bij het opspelen niet worden opgerekt om inscheuren te voorkomen(Pimentel-Nunes, 2015) (Ferlitsch, 2017).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn enkele meta-analyses beschikbaar van observationele cohorten, veelal retrospectief, die hebben gekeken naar percentage en bloc resecties, R0-resecties, curatieve resecties, percentage lokaal recidieven en 3-, en 5-jaars overleving. De individuele onderzoeken zijn echter vaak een mix van invasieve en niet-invasieve poliepen, onderhevig aan een significante selectiebias, en verschillen van de fase waarin de techniek wordt geïntroduceerd. Derhalve lijkt een echte vergelijking tussen technieken niet goed mogelijk.

PICO 1

Recent zijn er twee meta-analyses uitgevoerd naar optische kenmerken die geassocieerd zijn met de aanwezigheid van een T1 carcinoom en een voorspelling van de invasiediepte in de submucosa (Backes, 2017; Zhang, 2017). In de meta-analyse van Backes (2017), had NBI een sensitiviteit van 0.85 (95%CI 0.75 tot 0.91), chromoendoscopie 0.90 (95%CI 0.83 tot 0.94), en morfologische kenmerken alleen een sensitiviteit tussen de 0.21- en 0.46. Voor de optische diagnose voor diepe submucosale invasie (Sm2-Sm3/ > 1000 µm), had NBI een sensitiviteit van 0.77 (95%CI 0.68 tot 0.84), en chromoendoscopie 0.81 (95%CI 0.76 tot 0.87). In de meta-analyse van Zhang (2017) had NBI een pooled sensitivity van 0.74 (95%CI 0.66 tot 0.81), en chromoendoscopie 0.84 (95%CI .76 tot 0.89) voor de diagnose diepe submucosale invasie.

Voor de meta-analyses over de waarde van CT-Abdomen voor het bepalen van het T stadium wordt verwezen naar module 2.3.

PICO 2 Welke lokaal minimaal invasieve resectie techniek dient te worden toegepast

EMR versus ESD

Wang (2016) includeerde in een systematische review 6 case-control studies met in totaal 1642 poliepen (776 ESD en 866 EMR) . ESD was geassocieerd met een hoger en bloc resectie percentage (88% versus 44%), lager lokaal recidief percentage (1% versus 13%) dan EMR (Wang, 2016). De Ceglie (2016) vergeleek studies waarin EMR is verricht (n=11.873 behandelde poliepen) met studies waarin ESD (n=6.077 behandelde poliepen) is verricht (De Ceglie, 2016). ESD was geassocieerd met een hoger percentage en bloc resecties (91% versus 63%), een lager recidief percentage (1% versus 10%). Een meta-analyse van de groep van Arezzo, heeft ESD vergeleken met EMR. Zij betrokken 11 studies, met daarin 4678 patiënten. ESD was geassocieerd met een hoger percentage en bloc resecties (90% versus 35%), hoger R0 resectie percentage (80% versus 36%). Dit review deed geen uitspraken over de kans op een lokaal recidief. Een recente meta-analyse vond een

incidentie van 15.7% voor een submucosaal invasief carcinoom in de poliepen behandeld met ESD (n= 11260 behandelde poliepen) (Fuccio, Repici, 2018). Dit betrof wel studies met een ESD voor alle poliepen > 20 mm strategie, en betrof zowel rectum als colon).

ESD versus full thickness resectie (eFTR of CELS)

Er bestaan geen meta-analyses van studies die ESD versus een full thickness resectie hebben vergeleken.

PICO 3

Er zijn geen meta-analyses verricht naar het optimaal aanleveren van het excisiepreparaat naar de patholoog voor een optimale histologische beoordeling

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Technisch succes.
- R0 resectie.
- Proportie T1/T2 coloncarcinenomen in lokale excisies zonder de histologische risicofactoren lymfovasculaire invasie, hooggradige (BD2-3) tumor budding en slechte (G3) differentiatie. Overleving.
- 3-, of 5 jaar ziektevrije overleving.
- Complicaties.

PICO 1 Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een lokale excisie

P: patiënten met een poliep verdacht voor submucosale invasie in het colon;

I: optische diagnostiek + beeldvorming met CT-abdomen;

C: optische diagnostiek;

O: proportie pT1 CRCs, proportie pT1 CRCs zonder histologische risicofactoren, proportie T1 CRCs zonder lymfekliermetastasen, proportie ³T2 coloncarcinenomen, complicaties.

PICO 2a Op welke wijze dient een lokale excisie van een verdachte poliep te worden verricht?

P: patiënten met een verdachte poliep met verdenking op oppervlakkige submucosale invasie (cT1N0) van het colon;

I: ESD, eFTR, of CELS;

C: EMR;

O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage pT1 coloncarcinenomen zonder histologische risicofactoren, 3-, en 5-jaarsoverleving, ziekte vrije overleving, morbiditeit, kosten, complicaties.

PICO 2b Op welke wijze dient een lokale excisie van een verdachte poliep te worden verricht?

P: patiënten met een verdachte poliep met verdenking op diepe submucosale invasie (cT1N0) van het colon;

I: ESD;

C: eFTR of CELS;

O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage pT1 coloncarcinenomen zonder histologische risicofactoren, 3-, en 5-jaarsoverleving, ziekte vrije overleving, morbiditeit, kosten, complicaties.

PICO 3 Hoe dient het preparaat na de resectie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

- P:** patiënten met een verdachte poliep van het colon met een lokale excisie;
- I:** aanleveren aan de patholoog zonder oriëntatie;
- C:** opspelden van het preparaat voor oriëntatie;
- O:** histologische beoordeelbaarheid, percentage cases met tangentie, percentage R0 resectie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Argiles, G., J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli, D. Arnold and E. G. Committee (2020). "Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up." Ann Oncol.
- Backes, Y., A. Moss, J. B. Reitsma, P. D. Siersema and L. M. Moons (2017). "Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis." Am J Gastroenterol 112(1): 54-64.
- Backes, Y., M. P. Schwartz, F. Ter Borg, F. H. J. Wolphagen, J. N. Groen, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, J. van Bergeijk, J. M. J. Geesing, B. W. M. Spanier, P. Didden, F. P. Vleggaar, M. M. Lacle, S. G. Elias, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2019). "Multicentre prospective evaluation of real-time optical diagnosis of T1 colorectal cancer in large non-pedunculated colorectal polyps using narrow band imaging (the OPTICAL study)." Gut 68(2): 271-279.
- Bisschops, R., J. E. East, C. Hassan, Y. Hazewinkel, M. F. Kaminski, H. Neumann, M. Pellise, G. Antonelli, M. Bustamante Balen, E. Coron, G. Cortas, M. Iacucci, M. Yuichi, G. Longcroft-Wheaton, S. Mouzyka, N. Pilonis, I. Puig, J. E. van Hooft and E. Dekker (2019). "Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019." Endoscopy 51(12): 1155-1179.
- Chiba, H., J. Tachikawa, J. Arimoto, K. Ashikari, H. Kuwabara, M. Nakaoka, T. Goto, T. Higurashi, T. Muramoto, K. Ohata and A. Nakajima (2020). "Endoscopic submucosal dissection of large pedunculated polyps with wide stalks: a retrospective multicenter study." Endoscopy.
- De Ceglie, A., C. Hassan, B. Mangiavillano, T. Matsuda, Y. Saito, L. Ridola, P. Bhandari, F. Boeri and M. Conio (2016). "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review." Crit Rev Oncol Hematol 104: 138-155.
- Didden, P., R. van Eijck van Heslinga, M. P. Schwartz, R. Arensman, F. P. Vleggaar, W. de Graaf, A. D. Koch, M. Doukas, M. M. Lacle and L. M. Moons (2022). "Relevance of polyp size for primary endoscopic full-thickness resection (eFTR) of suspected T1CRCs." Endoscopy.
- Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Pasparatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.
- Fuccio, L., C. Hassan, T. Ponchon, D. Mandolisi, A. Farioli, A. Cucchetti, L. Frazzoni, P. Bhandari, C. Bellisario, F. Bazzoli and A. Repici (2017). "Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis." Gastrointest Endosc 86(1): 74-86 e17.
- Fuccio, L., A. Repici, C. Hassan, T. Ponchon, P. Bhandari, R. Jover, K. Triantafyllou, D. Mandolisi, L. Frazzoni, C. Bellisario, F. Bazzoli, P. Sharma, T. Rosch and D. K. Rex (2018). "Why attempt en bloc resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection." Gut

67(8): 1464-1474.

Eukuda, H., Y. Takeuchi, A. Shoji, M. Miyake, K. Matsueda, T. Inoue, K. Waki, Y. Shimamoto, M. Kono, H. Iwagami, H. Nakahira, N. Matsuura, S. Shichijo, A. Maekawa, T. Kanesaka, S. Yamamoto, K. Higashino, N. Uedo and R. Ishihara (2021). "Curative value of underwater endoscopic mucosal resection for submucosally invasive colorectal cancer." J Gastroenterol Hepatol 36(9): 2471-2478.

Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.

Kessels, K., Y. Backes, S. G. Elias, A. van den Blink, G. J. A. Offerhaus, J. D. van Bergeijk, J. N. Groen, T. C. J. Seerden, M. P. Schwartz, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, M. Kerkhof, P. D. Siersema, P. Didden, J. J. Boonstra, L. A. Herrero, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, A. U. van Lent, J. S. Terhaar Sive Droste, W. L. Hazen, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "Pedunculated Morphology of T1 Colorectal Tumors Associates With Reduced Risk of Adverse Outcome." Clin Gastroenterol Hepatol 17(6): 1112-1120 e1111.

Kuellmer, A., J. Mueller, K. Caca, P. Aepli, D. Dakkak, B. Schumacher, A. Glitsch, C. Schafer, I. Wallstabe, C. Hofmann, A. Erhardt, B. Meier, D. Bettinger, R. Thimme, A. Schmidt and F. s. group (2019). "Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer." Gastrointest Endosc.

Moons, L. M., B. Bastiaansen, M. Richir, W. L. Hazen, J. Tuynman, S. G. Elias, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, E. Dekker, P. Bos, A. Farina Sarasqueta, M. M. Lacle, R. Hompes and P. Didden (2022). "Endoscopic intermuscular dissection (EID) for deep submucosal invasive cancer in the rectum- a new endoscopic approach." Endoscopy.

Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis.

Oh, E. H., N. Kim, S. W. Hwang, S. H. Park, D. H. Yang, B. D. Ye, S. J. Myung, S. K. Yang, C. S. Yu, J. C. Kim and J. S. Byeon (2021). "Comparison of long-term recurrence-free survival between primary surgery and endoscopic resection followed by secondary surgery in T1 colorectal cancer." Gastrointest Endosc.

Overwater, A., K. Kessels, S. G. Elias, Y. Backes, B. W. M. Spanier, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, A. van den Blink, G. J. A. Offerhaus, J. van Bergeijk, M. Kerkhof, J. M. J. Geesing, J. N. Groen, N. van Lelyveld, F. Ter Borg, F. Wolfhagen, P. D. Siersema, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. C. W. G. Dutch (2018). "Endoscopic resection of high-risk T1 colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes." Gut 67(2): 284-290.

Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." Endoscopy 47(9): 829-854.

Schmidt, A., T. Beyna, B. Schumacher, A. Meining, H. J. Richter-Schrag, H. Messmann, H. Neuhaus, D. Albers, M. Birk, R. Thimme, A. Probst, M. Faehndrich, T. Frieling, M. Goetz, B. Riecken and K. Caca (2018). "Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications." Gut 67(7): 1280-1289.

Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." Gastrointest Endosc 92(5): 997-1015 e1011.

Spadaccini, M., M. J. Bourke, R. Maselli, M. Pioche, P. Bhandari, J. Jacques, A. Haji, D. Yang, E. Albeniz, M. F. Kaminski, H. Messmann, A. Herreros de Tejada, S. Sferrazza, B. Pekarek, J. Rivory, S. Geyl, S. Gulati, P. Draganov, N. Shahidi, E. Hossain, C. Fleischmann, E. Vespa, A. Iannone, A. Alkandari, C. Hassan, A. Repici and E. S. D. W. Alliance (2022). "Clinical outcome of non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer." Gut.

Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(3): 457-466.

Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde, K. Peeters and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal

cancer." *BJS Open* 3(2): 210-217.

Wang, S., S. Gao, W. Yang, S. Guo and Y. Li (2016). "Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis." *Tech Coloproctol* 20(1): 1-9.

Watanabe, D., T. Toyonaga, M. Ooi, T. Yoshizaki, Y. Ohara, S. Tanaka, F. Kawara, T. Ishida, Y. Morita, E. Umegaki, T. Matsuda, Y. Sumi, M. Nishio, H. Yokozaki and T. Azuma (2018). "Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD." *Surg Endosc* 32(4): 2123-2130.

Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." *Colorectal Dis* 15 Suppl 2: 1-38.

Zhang, Q. W., L. M. Teng, X. T. Zhang, J. J. Zhang, Y. Zhou, Z. R. Zhou, Y. C. Hou, Z. Z. Ge and X. B. Li (2017). "Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis." *Endoscopy* 49(6): 564-580.

Zwager, L. W., B. Bastiaansen, B. van der Spek, D. Heine, R. M. Schreuder, L. Perk, B. Weusten, J. J. Boonstra, H. van der Sluis, H. J. Wolters, F. Bekkering, S. T. Rietdijk, M. P. Schwartz, W. B. Nagengast, R. Ten Hove, J. S. Terhaar Sive Droste, F. J. Rando Munoz, M. S. Vlug, H. Beaumont, M. Houben, T. C. J. Seerden, T. de Wijkerslooth, E. A. R. Gielisse, Y. Hazewinkel, R. de Ridder, J. A. Straathof, M. van der Vlugt, L. Koens, P. Fockens and E. Dekker (2021). "Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry." *Endoscopy*.

Zwager, L. W., B. A. J. Bastiaansen, M. E. S. Bronzwaer, B. W. van der Spek, G. D. N. Heine, K. J. C. Haasnoot, H. van der Sluis, L. E. Perk, J. J. Boonstra, S. T. Rietdijk, H. J. Wolters, B. Weusten, L. P. L. Gilissen, W. R. Ten Hove, W. B. Nagengast, F. C. Bekkering, M. P. Schwartz, J. S. Terhaar Sive Droste, M. S. Vlug, M. Houben, F. J. Rando Munoz, T. C. J. Seerden, H. Beaumont, R. de Ridder, E. Dekker, P. Fockens and F. T. R. G. Dutch e (2020). "Endoscopic full-thickness resection (eFTR) of colorectal lesions: results from the Dutch colorectal eFTR registry." *Endoscopy* 52(11): 1014-1023.

Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom colon

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende deelvragen

- Wat bepaalt de keuze voor follow-up met salvage chirurgie in het geval er een recidief ontstaat in plaats van complementerende chirurgie?
- Wat bepaalt de keuze voor lokale littekenexcisie en follow-up in plaats van complementerende chirurgie bij een R1/Rx lokale excisie?

Aanbeveling

Algemeen

Bespreek de histologische uitslag van de lokale excisie op een multidisciplinair overleg met tenminste een patholoog, maag-darm-leverarts en een chirurg. Formuleer in dit MDO een voorkeursbehandeling en ook eventuele alternatieven.

Verricht een complete stadiering (CT-Thorax/Abdomen) bij de aanwezigheid van een of meer histologische risicofactoren.

Schat de kans op recidief (lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastasen) op basis van:

- lymfo-angioinvasie;
- hooggradige tumor budding (Bd2-3);
- slechte differentiatie.

Maak hierbij eventueel gebruik van online beschikbare risicocalculators.

Betrek in de overweging tot het verrichten van een oncologische resectie de recidief risico's van zowel complementerende chirurgie als intensieve follow-up. Betrek eveneens de kans op mortaliteit, morbiditeit en kwaliteit van leven bij chirurgie, en de kans op succesvolle salvage chirurgie bij intensieve follow-up. Bespreek deze afwegingen met de patiënt.

Complementerende chirurgie of Follow-up met salvage chirurgie

Verricht geen complementerende chirurgie voor een R0 verwijderde pT1 coloncarcinoom zonder risicofactoren.

Verricht complementerende chirurgie bij patiënten met een \geq pT2 coloncarcinoom na lokale excisie.

Beschouw complementerende chirurgie als voorkeursbehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen op basis van de gelijktijdige aanwezigheid van \geq 1 histologische risicofactoren (anders dan R1/Rx) bij patiënten met een laag tot matig verhoogd operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met slechts één histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een matig verhoogd tot hoog operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met ³ twee histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een hoog tot zeer hoog operatierisico.

Littekenexcisie bij R1/Rx pT1 coloncarcinoom zonder risicofactoren

Overweeg een aanvullende littekenexcisie als alternatief voor complementerende chirurgie voor een R1/Rx resectie van een pT1 coloncarcinoom zonder aanwezigheid van andere histologische risicofactoren ((lymf)angioinvasie, hooggradige tumor budding (Bd2-3), en slechte differentiatie). Voorwaarde is wel dat alle histologische risicofactoren voldoende betrouwbaar te beoordelen zijn door de patholoog.

Overwegingen

De keuze om wel of geen complementerende chirurgie te verrichten is afhankelijk van de ingeschatte kans op lokaal recidief en lymfekliermetastassen, de kans op succesvolle salvage chirurgie indien het recidief optreedt, de kans op terugkeer na een complementerende chirurgie, de verwachte kans op mortaliteit van chirurgie, en de levensverwachting van de kwetsbare patient. Daarnaast speelt de kwaliteit van leven, en de persoonlijke wensen van de patiënt een belangrijke rol. Het is derhalve belangrijk dat de patiënt, in een proces van gedeelde besluitvorming een geïnformeerde beslissing kan nemen voor een specifieke behandelstrategie.

Aanvullende beeldvorming

Indien een lokale excisie is verricht wordt geadviseerd bij een pT1 coloncarcinoom met histologische risicofactoren (module 4.7) waarbij wordt gekozen voor een complementerende resectie, dan wel een intensieve follow-up over te gaan, alsnog CT-thorax-Abdomen te verrichten ter detectie van synchrone metastassen. Het risico op synchrone metastassen is betrekkelijk klein (3/647; 0.5%), maar bepaalt het beleid aanzienlijk (Backes, 2017). Bovendien kan deze beeldvorming gebruikt worden als uitgangs situatie voor de follow-up nadien.

Inschatten van de kans op mortaliteit en morbiditeit van complementerende chirurgie

Uit een analyse verricht naar de resecties voor 5170 pT1 CRC's binnen de DCRA over de periode 2009 en 2016, bleek de kans op mortaliteit van chirurgie gemiddeld 1.7%. Deze mortaliteit bleek afhankelijk van type resectie, mannelijk geslacht (OR 2.21 95%CI 1.76 tot 2.79), ASA score III-IV (OR 1.41 95%CI 1.10 tot 1.81), en of er eerder abdominale chirurgie had plaatsgevonden (OR 1.25 95%CI 1.01 tot 1.56). De kans op mortaliteit verschilde nauwelijks met de mortaliteit van pT2-T3 carcinomen , wat suggereert dat eerder patiëntkarakteristieken, en in veel mindere mate tumorkarakteristieken, in dit vroeg stadium de mortaliteit van chirurgie bepaalt (Vermeer, 2019). Sigmoidresectie betreft de operatie met het minste risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit (6.3% tot 13.9%) afhankelijk van mannelijk geslacht en ASA II/IV score. Een hemicolectomie-links kent de grootste kans op ernstige morbiditeit en mortaliteit, variërend van 6.0 tot 24% afhankelijk van mannelijk geslacht en ASA III/IV score. Colonchirurgie gaat gepaard met significante mortaliteit van gemiddeld 2.7%, en gecompliceerd beloop in 18.3% (van den Bosch, 2021; Warps, 2021). Risicofactoren voor mortaliteit en gecompliceerd beloop na colonchirurgie betrof cardiopulmonale comorbiditeit zoals myocardinfarct, hartklepvervanging, hartfalen, atriumfibrilleren, astma, COPD, longfibrose,

chirurgie van de longen, en in veel mindere mate leverziekte. Tevens werd aangetoond dat het doormaken van een chirurgische en non-chirurgische complicatie ook een verlies van overleving gaf op de lange termijn (Warps, 2021). Hierbij is het niet goed te duiden welk effect dit heeft op pT1 CRCs specifiek. Het lijkt derhalve raadzaam bij patiënten met cardiopulmonale aandoeningen en eindstadium leverziekte, intensief vervolgen te overwegen bij 1 of meerdere histologische risicofactoren.

Inschatten van de kans op recidief na complementerende chirurgie

De kans op recidief ziekte na een complementerende chirurgie is gemiddeld 3.2%, waarbij rectum mogelijk een hoger risico kent (4%) op recidief dan colon (2.5%) (van Oostendorp, 2020; Yeh, 2020; Nian, 2021). Recidief na chirurgie gaat vaak gepaard met metastasen op afstand (Yeh, 2020, Tian, 2021). Een risicofactor voor een recidief na complementerende chirurgie betreft het onvoldoende weghalen van lymfeklieren en lymfovaskulaire invasie. Een deel van de patiënten ontwikkelt afstandmetastasen zonder dat er sprake was van lymfekliermetastasen in het resectiepreparaat. Deze percentages moeten worden meegewogen in de beslissing tot wel of geen complementerende chirurgie, omdat dus een deel van de patiënten een recidief zal ontwikkelen, ondanks dat de lymfeklieren zijn verwijderd tijdens de resectie. In principe geldt dat bij het verrichten van een complementerende resectie een formele oncologische segment resectie dient plaats te vinden (module 5.3: Uitgebreidheid colonresectie).(Backes, 2017).

Kans op lokaal intramuraal recidief en lymfekliermetastasen na een complete endoscopische resectie

De kans op een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastasen is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van histologische risicofactoren (lymfovaskulaire invasie, tumor budding en slechte differentiatie), poliepkarakteristieken (gesteeld versus niet gesteeld), en locatie (rectum versus colon), waarbij een positieve resectie marge bijdraagt aan een hogere kans lokaal recidief. Het absolute risico is op dit moment nog niet betrouwbaar in te schatten, maar neemt toe naar gelang de aanwezigheid van een of meerdere factoren. Ten eerste dient onderscheid te worden gemaakt tussen gesteelde en niet-gesteelde poliepen met een carcinoom. Van alle T1 coloncarcinomen heeft 35 tot 40% een gesteelde morfologie, en komen ze voornamelijk voor in het linkszijdige colon (Kessels, 2018). Gesteelde pT1 carcinomen hebben een lager risico op een lokaal recidief en lymfekliermetastasen dan niet-gesteelde poliepen (Hassan, 2005; Kessels, 2018). Een risico analyse van alleen gesteelde poliepen toonde een variërend risico aan van 0.3 tot 36.8% afhankelijk van de aanwezigheid van 1 of meerdere histologische risicofactoren, waarbij de meerderheid een risico had tussen de 3 en 8.5% (Backes, 2018). Hoewel dit model nog moet worden gevalideerd is dit wel de meest betrouwbare data die op dit moment beschikbaar zijn specifiek voor gesteelde poliepen.

De meta-analyse van Dang (2020) toonde aan dat het risico slechts 0.7% betreft wanneer alle risicofactoren inclusief een submucosale invasie $> 1000 \mu\text{m}/\text{Sm}2-3$ negatief zijn in niet-gesteelde poliepen (Dang, 2020). Een meta-analyse van Zwager (2022) toonde aan dat het risico 2.6% betrof voor niet-gesteelde poliepen, wanneer er sprake was van alleen diepe invasie in de submucosa ($> 1000 \mu\text{m}/\text{Sm}2-3$). Mogelijk is het risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen bij de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor ook beperkt bij niet-gesteelde pT1 coloncarcinomen, alhoewel betrouwbare data hierover ontbreken (Hassan, 2005; Williams, 2013; Kawachi, 2015; Yasue, 2019). Het wordt nu ingeschatt dat wanneer alleen tumor budding of slechte differentiatie aanwezig is, het risico op recidief 5 tot 10% betreft. Het is derhalve te overwegen om bij dergelijke patiënten met een matig verhoogd tot hoog operatierisico, intensieve follow-up in plaats van complementerende chirurgie te overwegen. Het risico op lymfekliermetastase bij alleen LVI in niet-gesteelde

T1 coloncarcinomen wordt geschat op 12-15%, maar is sterk afhankelijk van de toegepaste drempel en de wijze van detectie van de LVI, en is derhalve onderhevig aan significante variatie. Gezien het hogere risico op LNM, moet intensieve follow-up worden afgewogen tegen een hoger operatie risico. Bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren loopt het risico op lokaal recidief en lymfekliermetastasen behoorlijk op, en derhalve lijkt complementerende chirurgie de beste optie te zijn voor patiënten die een laag tot matig verhoogd operatierisico hebben.

Kans op geslaagde salvage chirurgie na een lokaal recidief na intensieve follow-up

In de studie van Dang (2020) bleek 40% van de recidieven gepaard te gaan met CRC specifieke mortaliteit, en kon 60% alsnog curatief worden behandeld. In twee andere studies bleek dit percentage 65 tot 67% te betreffen (Backes, 2017; Gijsbers, 2022). De follow-up in de bestudeerde cohorten was echter wisselend van intensief naar minder intensief, hetgeen mogelijk een impact heeft gehad op een vroege detectie, en daarmee kans op het ontdekken van afstandmetastasen. Het is echter te verwachten dat een intensieve follow-up strategie gepaard zal gaan met een hoger percentage afstandsmetastasen, in vergelijking met een strategie met complementerende chirurgie. Hoe groot deze stijging precies is, en of dit opweegt tegen chirurgie in een groep met co-morbiditeit zal verder moeten worden onderzocht.

Aanvullende littekenexcisie na een lokaal potentieel irradicale resectie (R1/Rx) van een pT1 coloncarcinoom. Na een potentieel irradicale resectie (zoals na een piecemeal EMR) bestaat er een kans op lokaal recidief (Butte, 2012; Backes, 2017). Indien er geen andere histologische risicofactoren aanwezig zijn, zou de kans op lymfekliermetastasen klein zijn, en betreft het vooral het risico op een lokaal recidief. Het is echter gebleken dat door fragmentatie, tangentiele aansnijding, en cauterisatie histologische risicofactoren niet altijd goed te beoordelen zijn. In deze subgroep persisteert een risico op lymfekliermetastasen van 8% (Gijsbers, 2020). Het is derhalve niet alleen belangrijk om te bepalen of de risicofactoren wel of niet aanwezig zijn, maar ook of ze betrouwbaar zijn te bepalen, bij voorkeur door een 2^e onafhankelijke beoordeling (Zie Module 4.7). In een grote Nederlandse studie bleek bij herbeoordeling van R1/Rx verwijderde pT1 coloncarcinomen dat in ongeveer 50% alsnog een risicofactor kon worden aangetoond in de groep afgegeven als R1/Rx maar zonder histologische risicofactoren. In de groep die geen risicofactoren vertoonde ontstond slechts 1 recidief (Gijsbers, 2022). Alle andere 7 recidieven toonden wel een histologische risicofactor. Al met al bleek bij deze strategie ondanks een 9% recidiefkans in de groep met een aanvullende lokale littekenexcisie, dat de totale-, en metastasevrije overleving gelijk was (OS; 95.6% 94.4% en MFS 96.8% versus 92.1%) (Gijsbers, 2022). eFTR is een veilige en effectieve techniek gebleken om het litteken te verwijderen (Kuellmer, 2019; Zwager, 2022) van poliepen die bij oorsprong £30 mm waren, met een litteken diameter £15 mm. Voor littekens van poliepen > 30 mm, of litteken > 15 mm is het beter CELS te gebruiken om het litteken te verwijderen. Ook hierbij is het aan te bevelen om de indicatie te beperken tot een < 50% circumferent litteken.

Het is belangrijk te beseffen dat deze informatie is gebaseerd op retrospectieve cohorten, met tevens een zeer heterogene follow-up, en mogelijk een significante kans op selectiebias. Het is derhalve dan ook sterk aan te bevelen patiënten bij wie wordt gekozen voor de strategie met een lokale littekenexcisie gevolgd door follow-up te laten participeren in de LOCAL studie zodat ook hoog kwalitatieve informatie wordt verkregen over de oncologische uitkomsten van deze strategie op de lange termijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Na een lokale excisie van een T1 coloncarcinoom (T1CC) moet de kans op recidief worden ingeschat. Recidief ziekte kan worden onderverdeeld in lokaal intramuraal recidief, regionale lymfekliermetastasen, en afstandsmetastasen. Een aanvullende oncologische segment resectie beoogt de kans op het ontstaan van metastasen op afstand en de daarmee samenhangende coloncarcinoom gerelateerde mortaliteit te verlagen door het lokaal intramurale recidief en/of lymfekliermetastasen te verwijderen. Een aanvullende oncologische resectie binnen enkele weken na de lokale excisie wordt een complementerende oncologische segmentresectie genoemd (complementerende chirurgie). Een oncologische segmentresectie voor het verwijderen van een intramuraal recidief of lymfekliermetastase welke tijdens follow-up wordt getecteerd wordt een salvage oncologische segment resectie genoemd (salvage chirurgie).

De kans op een lokaal intramuraal of regionaal recidief in het mesocolon op basis van achtergebleven lymfekliermetastasen zijn na de lokale excisie niet exact te bepalen. Derhalve moet op basis van tumor karakteristieken (niet-gesteelde morfologie) en de histologische risicofactoren (lymfovaskulaire invasie, slechte differentiatie, hooggradig tumor budding, en positieve resectiemarge)(module 4) de kans op beide worden ingeschat. Van oudsher werden deze risico's ingedeeld in afwezigheid van alle histologische risicofactoren (laag risico), en aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren (hoog risico). Deze tweedeling betreft echter niet de situatie en de wens van de patiënt, en de individuele variatie in de kans op recidief. Deze risicoinschatting is een belangrijk discussiepunt in de dagelijkse praktijk.

Er zijn verschillende strategieën beschreven voor aanvullende behandeling van een lokale excisie van een coloncarcinoom. Dit betreft een complementerende oncologische resectie, intensief vervolgen met salvage chirurgie indien een recidief optreedt, en een aanvullende littekenexcisie bij patiënten met alleen irradicale snijranden bij histologie (R1/Rx) na lokale excisie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van de internationale richtlijnen consensusdocumenten

Veel van de richtlijnen maken geen onderscheid tussen colon en rectum. Derhalve is zoveel mogelijk gekeken naar specifieke aanbevelingen voor colon, maar kan dit ook rectum betrekken.

Er zijn verschillende internationale richtlijnen die een advies geven over de keuze tot complementerende chirurgie. T1 CRCs worden ingedeeld als hebbende een laag risico op recidief CRC (zonder risicofactoren), en hebbende een hoog risico op recidief CRC bij aanwezigheid van 1 of meerdere histologische risicofactoren. Een overzicht van de geadviseerde risicofactoren wordt weergegeven in tabel 5.2.1.

Tabel 5.2.1

Risk factor	ASGE	ESGE	ESMO	APCGBI	JSCCR
Lymphovascular invasion	X	X	X	X	X
High grade tumor budding ¹	X	X	X	X	X
Deep Submucosal Invasion (> 1 mm)	X	X		X*	X
Poor/mucinous differentiation ²	X	X	X	X	X
Resection margin <1 mm	X	X		X	
Resection margin (< 0.1 mm)			X		X

¹ High grade tumor budding is Bd2+Bd3

² Mucinous differentiation is only considered is risk factor in the JSCCR guideline

*Alleen Sm3 invasie wordt gekenmerkt als risicofactor

De richtlijn van de ASGE, ESGE, JSCCR, APCGBI maken geen onderscheid tussen rectum en colon. Alleen de ESMO heeft een aparte richtlijn voor colon en rectum.

De ASGE stelt dat de aanwezigheid van een histologische risicofactor in principe een indicatie is voor een complementerende oncologische resectie (Shaukat, 2020). Dit geldt ook voor T1 CRCs die piecemeal zijn verwijderd, en niet optimaal zijn te beoordelen door de patholoog ten gevolge van gebrek aan oriëntatie. De keuze voor een complementerende resectie moet worden gewogen ten opzichte van het operatierisico van de patiënt. De ASGE adviseert dat de keuze voor wel of geen complementerende oncologische resectie via een multidisciplinair overleg, en via gedeelde besluitvorming met de patiënt tot stand komt.

De ESGE (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017; Hassan, 2019) stelt dat er bij aanwezigheid van een van de risicofactoren er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie. Bij afwezigheid van deze risicofactoren is het advies patiënt endoscopisch te vervolgen conform de CRC richtlijn (colonoscopie 1 en 3 jaar na resectie) (Hassan, 2019). De ESGE adviseert het gebruik van de 1 mm marge voor een radicale resectie.

De ESMO stelt dat er bij patiënten met een laag of gemiddeld operatierisico er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie bij aanwezigheid van een risicofactor (Glynne-Jones, 2017; Argiles, 2020).

De APCGBI stelt dat het onduidelijk is of chirurgie een betere optie is dan afwachten in patiënten met 1 of meer risicofactoren (Williams, 2013). De keuze voor een complementerende oncologische resectie is een keuze van de patiënt na uitleg van de risico's en meerwaarde van elke strategie. Met een gemiddeld percentage van 10% lymfekliermetastasen in de groep geclassificeerd als hoog risico, zal bij veel mensen geen residuaal CRC meer worden aangetoond in het resectiepreparaat.

De APCGBI adviseert follow-up bij een risico < 5%, en een discussie met de patiënt over intensief vervolgen versus complementerende chirurgie bij een risico tussen de 5 en 10%. Bij een risico > 10% wordt chirurgie geadviseerd, indien patiënt voldoende fit is voor chirurgie (Williams, 2013).

De JSCCR geeft aan dat een complementerende resectie dient plaats te vinden indien er een van de risicofactoren aanwezig is.(Hashiguchi, 2020). De JSCCR maakt wel de kanttekening dat bij alleen diepe invasie, het risico op een lokaal recidief of lymfekliermetastasen waarschijnlijk erg laag is.

Samenvatting van de systematische reviews en meta-analyses

In de beschikbare literatuur wordt niet altijd onderscheid gemaakt tussen rectum en colon. Het is derhalve niet altijd mogelijk om separaat voor colon of rectum de specifieke getallen te extraheren. Waar mogelijk is dit gespecificeerd. Indien dit niet mogelijk bleek is gekozen voor colorectaal carcinoom (CRC).

In een meta-analyse van Yeh (2020) van voornamelijk retrospectief onderzoek, werd gekeken naar de lange termijns uitkomsten van 19.979 patiënten met een gemiddelde follow-up duur van 36 maanden (Yeh, 2020). Dit betreft overwegend T1 coloncarcinenomen (slechts 2121(12%) is rectum). Indien de strategie van eerst een lokale excisie gevuld door complementerende chirurgie bij aanwezigheid van histologische risicofactoren (secundaire complementerende chirurgie) werd vergeleken met primaire chirurgie, dan werden er geen verschillen gezien in algemene overleving (80% versus 82%; HR 1.1; 95%CI 0.84 tot 1.45), recidievrij overleving (96% versus 97%; HR 1.28; 95%CI 0.87 tot 1.88), of ziekte specifieke overleving (95% versus 97%; HR 1.09 95%CI 0.67 tot 1.78). Wel werd een lager aantal complicaties gezien in de groep met eerst een lokale excisie (2% versus 11%). De proportie recidieven (6.6% versus 8.1%), alsook recidief met metastase (2.3% versus 2.6%), verschilden niet tussen beide groepen. In een vergelijking van alleen een lokale excisie versus de groep met chirurgie (secundair dan wel primair), werd een hogere algehele overleving (77% versus 85%; HR 1.52; 95%CI 1.10 tot 2.11) en ziektevrije overleving (88% versus 92%, HR 1.56; 95%CI 1.25 tot 1.94) gezien voor chirurgie. Echter, de ziekte specifieke overleving was niet verschillend (94% versus 96%; HR 0.87; 95%CI 0.48 tot 1.57). De resultaten zijn echter mogelijk gebiased door de selectie van patiënten voor alleen een lokale excisie op basis van patiënt en-, kankerkarakteristieken. Het is derhalve onduidelijk of deze uitkomsten van toepassing zijn op de groep die wel fit genoeg is voor chirurgie.

In een meta-analyse van Dang (2020) werd specifiek gekeken naar de cumulatieve incidentie van lokale recidieven en/of recidieven of afstand, in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan (Dang, 2020). CRC recidieven werden waargenomen bij 209/5167 patiënten (3.3%; 95% CI 2.6 tot 4.3%). CRC gerelateerde mortaliteit werd geobserveerd in 42/2519 (1.7%; 95% CI 1.2 tot 2.2%) patiënten. CRC gerelateerde mortaliteit wanneer een recidief was opgetreden was 42/103 (41%). Dit was bijna volledig te wijten aan het ontstaan van metastasen. Gedifferentieerd voor patiënten met een hoog risico (een of meerdere histologische risicofactoren) versus laag risico (afwezigheid van histologische risicofactoren) op recidief betrof dit 82/1023 (7.0%; 95%CI 4.9 tot 9.9%) en 10/1499 (0.7%; 95%CI 0.4 tot 1.2%). In de hoog risicogroep was de kans op een afstandsmetase 3.5% (95% CI, 1.9% tot 6.1%), en de gepoolde CRC-gerelateerde mortaliteit 4.5%. Omdat het een meta-analyse op vooral retrospectieve studies betreft, is het onduidelijk in hoeverre er een selectie heeft plaatsgevonden naar patiënten met een hoog risico op post-chirurgische mortaliteit, slechte ASA score, dan wel een intermediate (5 tot 10%) risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen. Daarnaast zijn zowel rectum als colon samengenomen, waarbij het rectum een veel hogere kans had op recidief (locoregionaal + afstandsmetastasen) dan colon (0.8 versus 5.7%). Het is derhalve onduidelijk of deze getallen op alle hoog risico T1 coloncarcinenomen van toepassing zijn.

In een meta-analyse van Tian (2021) werd een groep van 993 patiënten met lokale excisies vergeleken met een groep van 1205 patiënten met lokale excisies gevuld door complementerende chirurgie (Tian, 2021). De

groep met een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie had een betere overall survival (OR 0.31; 95%CI 0.18 tot 0.53) en lagere kans op een lokaal recidief (OR 0.29; 95%CI 0.08 tot 1.01), maar er werd geen verschil waargenomen in CRC specifieke overleving, en afstandmetastasen. De hogere survival zou heel goed kunnen passen bij een selectie van patiënten met een hoog operatierisico voor een afwachtend beleid. Ten gevolge van deze co-morbiditeiten is er een hogere kans op competing mortality in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan.

In een meta-analyse van Hassan(2005) werd gekeken naar de parameters positieve resectiemarge, slechte differentiatie en lymphovasculaire invasie in relatie tot de uitkomsten recidief, lymfekliermetastasen, metastasen op afstand, en mortaliteit (Hassan, 2005). Deze meta-analyse toonde aan dat afstand metastasen vaker voorkwamen bij hoog risico patiënten die alleen met endoscopie werden behandeld (5.8 versus 8.9%), maar dit was niet statistisch significant door de lage aantalen (190 complementerende chirurgie versus 78 alleen lokale excisie). In 83/268 hoog risico groep, bleek LVI als enige risicofactor aanwezig. De kans op recidief en lymfekliermetastasen bleek in deze groep 5% te betreffen. Een her-classificatie van de groepen op basis van het klassieke laag risico, als het laag risico inclusief LVI leidde tot een eenzelfde CRC gerelateerde mortaliteit. Op basis van deze meta-analyse werd gesuggereerd dat in de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor, intensief vervolgen mogelijk een valide alternatief zou kunnen zijn. De meta-analyse is echter dermate klein, en gebaseerd op oude studies, dat het onduidelijk is hoe deze data heden ten dage de bestaande praktijk reflecteren.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit.
- Recidiefvrije overleving.
- Metastasevrije overleving.
- Coloncarcinoom specifieke mortaliteit.
- Totale overleving.
- Proportie afstandmetastasen

PICO's

PICO 1 Indicatie complementerende chirurgie

P: patiënt met een lokale excisie van een T1 coloncarcinoom met een of meer histologische risicofactoren;

I: complementerende chirurgie;;

C: follow-up met salvage chirurgie bij recidief

O: ziektevrije overleving, totale overleving, coloncarcinoom specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, postoperatieve complicaties en mortaliteit en morbiditeit.

PICO 2 Indicatie lokale littekenexcisie

P: patiënt met een R1/Rx lokale excisie van een T1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren;

I: complementerende chirurgie;

C: lokale littekenexcisie gevolgd door follow-up met salvage chirurgie bij recidief;

O: ziektevrije overleving, totale overleving, coloncarcinoom specifieke mortaliteit, metastasevrije

overleving, proportie afstandsmetastasen, postoperatieve complicaties en mortaliteit en morbiditeit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., ... & Arnold, D. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 31(10), 1291-1305.
- Backes, Y., W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, J. van Bergeijk, F. Ter Borg, M. P. Schwartz, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, J. N. Groen, F. H. J. Wolfhagen, T. C. J. Seerden, N. van Lelyveld, G. J. A. Offerhaus, P. D. Siersema, M. M. Lacle and L. M. G. Moons (2017). "Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study." Am J Gastroenterol 112(5): 785-796.
- Backes, Y., S. G. Elias, B. S. Bhoelan, J. N. Groen, J. van Bergeijk, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, N. van Lelyveld, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2017). "The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study." BMC Med 15(1): 129.
- Backes, Y., S. G. Elias, J. N. Groen, M. P. Schwartz, F. H. J. Wolfhagen, J. M. J. Geesing, F. Ter Borg, J. van Bergeijk, B. W. M. Spanier, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, K. Kessels, C. A. Seldenrijk, M. G. Raicu, P. Drillenburg, A. N. Milne, M. Kerkhof, T. C. J. Seerden, P. D. Siersema, F. P. Vleggaar, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2018). "Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas." Gastroenterology 154(6): 1647-1659.
- Butte, J. M., P. Tang, M. Gonan, J. Shia, M. Schattner, G. M. Nash, L. K. Temple and M. R. Weiser (2012). "Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp." Dis Colon Rectum 55(2): 122-127.
- Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.
- Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.
- Gijsbers, K. M., Laclé, M. M., Elias, S. G., Backes, Y., Bosman, J. H., van Berkel, A. M., ... & Moons, L. M. (2022). Full-Thickness Scar Resection After R1/Rx Excised T1 Colorectal Cancers as an Alternative to Completion Surgery. The American journal of gastroenterology, 117(4), 647-653.
- Gijsbers, K. M., Z. Post, R. W. M. Schrauwen, T. J. Tang, T. M. Bisseling, D. J. Bac, R. P. Veenstra, R. M. Schreuder, L. S. M. Epping Stippel, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, R. M. E. Slangen, N. van Lelyveld, E. M. Witteman, M. van Milligen de Wit, P. Honkoop, Y. Alderlieste, P. J. C. Ter Borg, R. van Roermund, S. Schmittgens, E. Dekker, I. Leeuwenburgh, R. J. J. de Ridder, A. M. Zonneveld, M. Hadithi, M. E. van Leerdam, M. J. Bruno, F. P. Vleggaar, L. M. G. Moons, A. D. Koch and F. Ter Borg (2020). "Low value of second-look endoscopy for detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal." Gastrointest Endosc 92(1): 166-172.
- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.
- Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T.

- Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." *Int J Clin Oncol* 25(1): 1-42.
- Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." *Endoscopy* 51(3): 266-277.
- Hassan, C., A. Zullo, M. Risio, F. P. Rossini and S. Morini (2005). "Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis." *Dis Colon Rectum* 48(8): 1588-1596.
- Kawachi, H., Y. Eishi, H. Ueno, T. Nemoto, T. Fujimori, A. Iwashita, Y. Ajioka, A. Ochiai, S. Ishiguro, T. Shimoda, H. Mochizuki, Y. Kato, H. Watanabe, M. Koike and K. Sugihara (2015). "A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study." *Mod Pathol* 28(6): 872-879.
- Kessels, K., Backes, Y., Elias, S. G., van den Blink, A., Offerhaus, G. J. A., van Bergeijk, J. D., ... & Dutch T1 Colorectal Cancer Working Group. (2019). Pedunculated morphology of T1 colorectal tumors associates with reduced risk of adverse outcome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(6), 1112-1120.
- Kuellmer, A., Mueller, J., Caca, K., Aepli, P., Albers, D., Schumacher, B., ... & FTRD study group. (2019). Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(6), 1180-1189.
- Nian, J., Tao, L., & Zhou, W. (2021). Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *International Journal of colorectal disease*, 1-9.
- Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." *Endoscopy* 47(9): 829-854.
- Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." *Gastrointest Endosc* 92(5): 997-1015 e1011.
- Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." *Int J Colorectal Dis* 36(3): 457-466.
- van den Bosch, T., A. K. Warps, M. P. M. de Neree Tot Babberich, C. Stamm, B. F. Geerts, L. Vermeulen, M. Wouters, J. W. T. Dekker, R. Tollenaar, P. J. Tanis, D. M. Miedema and A. Dutch ColoRectal (2021). "Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016." *JAMA Netw Open* 4(4): e217737.
- Van Oostendorp, S. E., Smits, L. J. H., Vroom, Y., Detering, R., Heymans, M. W., Moons, L. M. G., ... & Tuynman, J. B. (2020). Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo) radiation, or no additional treatment. *Journal of British Surgery*, 107(13), 1719-1730.
- Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde, K. Peeters and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer." *BJS Open* 3(2): 210-217.
- Warps, A. K., Tollenaar, R. A. E. M., Tanis, P. J., Dekker, J. W. T., & Audit, D. C. (2022). Postoperative complications after colorectal cancer surgery and the association with long-term survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 48(4), 873-882.
- Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." *Colorectal Dis* 15 Suppl 2: 1-38.
- Yasue, C., A. Chino, M. Takamatsu, K. Namikawa, D. Ide, S. Saito, M. Igarashi and J. Fujisaki (2019). "Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions." *J Gastroenterol* 54(8): 708-717.
- Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis."

Clin Gastroenterol Hepatol 18(12): 2813-2823 e2815.

Zwager, L. W., Bastiaansen, B. A., van der Spek, B. W., Heine, D. N., Schreuder, R. M., Perk, L. E., ... & Dekker, E. (2022). Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry. Endoscopy, 54(05), 475-485.

Uitgebreidheid van de resectie voor coloncarcinoom

Uitgangsvraag

1. Wat is de meerwaarde van complete mesocolische excisie (CME)?
2. Hoe uitgebreid dient de lymfklierdissectie in verticale richting te worden uitgevoerd (D2 of D3)?
3. Is er toegevoegde waarde van in vivo of ex vivo 'lymphatic mapping en sentinel node biopsie'?
4. Is er een indicatie voor profylactische adnexextirpatie?
5. Welke implicaties hebben erfelijke predispositie (BRCA of MSH2 kiembaan mutatie) en inflammatoire darmziekten voor de uitgebreidheid van de resectie?
6. Wanneer is een multiviscerale resectie geïndiceerd?

Aanbeveling

Voer een volledige inspectie en zo mogelijk palpatie uit van de buikholte bij aanvang van een geplande colonresectie voor coloncarcinoom ter uitsluiting van synchrone peritoneale metastasen, ovariummetastasen en levermetastasen.

Verricht een colonresectie in de anatomische scheidingsvlakken ter verkrijging van een intact mesenterium volgens het CME principe, met centrale ligate van de segmentele arteriën resulterend in een D2 lymfklierdissectie.

Verricht niet standaard een centrale lymfklierdissecties (D3) over de v. mesenterica superior en lateraal van de a. mesenterica superior.

Voer geen in vivo sentinel node biopsie uit ter vervanging van de mesocolische lymfklierdissectie.

Voer een en bloc multiviscerale resectie uit van aangrenzende structuren die adhesief of door tumor ingroeи verbonden zijn met het colon en vermeld dit in de PA aanvraag.

Voer adnexextirpatie uit bij macroscopisch afwijkend aspect of directe tumor doorgroei. Overweeg profylactische adnexextirpatie bij hoog risico groepen (BRCA of MSH2 kiembaan mutatie) in een gedeeld besluitvormingsproces.

Voer bij Lynch patiënten met een coloncarcinoom tot de leeftijd van 60 jaar een totale colectomie (met behoud van het rectum) uit.

Verricht voor een coloncarcinoom bij Crohnse colitis of Colitis Ulcerosa een sub-totale colectomie of proctocolectomie met centrale vasculaire ligatie binnen gedeelde besluitvorming.

Overwegingen

CME is een initiatief voor standaardisatie van de chirurgische behandeling van het coloncarcinoom. Dissectie in de embryologische scheidingsvlakken mag als standaard worden verondersteld in de huidige colorectale chirurgie en is daarom geen noviteit maar 'good surgical practice'. In een vergelijkende studie van standaard

colon resectie in Leeds met de CME techniek van Erlangen (West, 2010) hadden CME preparaten vaker een intact mesocolon en een groter mesocolisch oppervlakte. De pathologische gradering van het mesocolon, in analogie aan die van het TME preparaat, bleek geassocieerd met overleving (West, 2008).

In de Nederlands praktijk streven we naar CME met een niveau D2 lymfklierdissectie. Mogelijk valt hier nog een kwaliteitsslag te behalen aangezien een Deense studie met postoperatieve beeldvorming (Munkedal, 2017) heeft laten zien dat nog een resterende segmentale arteriële stomp kon worden gevonden met een mediane lengte van 49 mm voor rechtszijdige en 31 mm voor linkszijdige colonresecties. Daarmee blijkt in de praktijk een intentionele D2 vaak uit te monden in een dissectie op het niveau ergens tussen D1 en D2 in. Hoewel er in een beperkt percentage centrale lymfkliermetastasen worden gevonden na een D3 dissectie, is het de vraag of resectie hiervan een onafhankelijke invloed heeft op oncologische uitkomst naast andere kenmerken van een tumor met dergelijke vergevorderde lymfkliermetastasering. Aangezien centrale lymfklierdissectie extra morbiditeit met zich mee kan brengen, met name bij rechtszijdige tumoren (Bertelsen, 2016), en geen doorslaggevend bewijs is geleverd voor de oncologische meerwaarde, wordt aanbevolen om niet routinematig D3 dissecties uit te voeren over de mesenterica superior vaten. Bij klinische verdenking op metastasen in de D3 lymfklieren kan worden overwogen om de verticales dissectie wel uit te breiden tot D3 niveau voor locoregionale controle. Hiervoor lijkt verwijzing naar een centrum met desbetreffende expertise geïndiceerd.

Hoewel met ex vivo sentinel node biopsie een klein extra percentage van micrometastasen kan worden gevonden, is er geen overtuigend bewijs om dit routinematig toe te passen. De beleidsveranderingen ten aanzien van adjuvante chemotherapie en de invloed hiervan op overleving zijn niet onderzocht. Gezien er geen techniek is met een 100% sensitiviteit wordt in vivo sentinel node biopsie niet aanbevolen ter vervanging van de mesocolische lymfklierdissectie.

Preventief verwijderen van extra-intestinale organen gelijktijdig met de resectie van het coloncarcinoom wordt in Nederland voor zover bekend niet toegepast. Voor het uitvoeren van een preventieve adnexextirpatie (ovariectomie inclusief de tubae) worden als argumenten de reductie in kans op ovariële metastasen, reductie in kans op het ontstaan van ovariumcarcinoom, en de minimale chirurgische procedure met kleine kans op chirurgische morbiditeit genoemd. Er is één oude kleine RCT gepubliceerd waarin 155 patiënten met colorectaal carcinoom werden gerandomiseerd tussen wel of niet profylactische ovariectomie (Young-Fadok, 1998). De studie was underpowered om verschil in overleving aan te tonen. Ongeveer 1,3% van de vrouwen ontwikkelt in haar leven ovariumcarcinoom, meestal ontstaan in de tubae. Vanwege zeer langzame vooruitgang in curatie van ovariumcarcinoom, komt steeds meer nadruk op primaire preventie te liggen. Preventief verwijderen van de tubae (zonder ovarium) wordt opportunistiche salpingectomy genoemd. Deze strategie wordt momenteel in Nederland onderzocht (STOPOVCO-project), waarvan de eerste resultaten eind 2019 worden verwacht.

Argumenten tegen preventieve adnexextirpatie zijn de hoge number 'needed to treat', de niet aangetoonde coloncarcinoom specifieke overlevingswinst, en de hormonale verstoring (vooral premenopausaal) met secundaire gevolgen (onder andere hart- en vaatziekten). Bij hoog risico groepen (erfelijke predispositie zoals

BRCA mutatie, MSH2 mutatie) en postmenopauzale vrouwen zou in een gedeelde besluitvorming met patiënten een preventieve adnexextirpatie samen met de electieve resectie van het coloncarcinoom kunnen worden besproken (Berek, 2010).

Indien één ovarium macroscopisch afwijkend is, dient een dubbelzijdige adnexextirpatie te worden uitgevoerd.

Voor resectie van een cT4N0-2M0 coloncarcinoom is, zoals voor iedere oncologische resectie, de R0 status een belangrijke voorspeller voor de overleving. Aangezien tumorinfiltratie peroperatief moeilijk is te onderscheiden van reactieve benigne adhesies wordt geadviseerd om bij twijfel een multiviscerale resectie uit te voeren.

Patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD) die een coloncarcinoom ontwikkelen, hebben een sterk verhoogde kans op lokalisaties van hooggradige dysplasie of zelfs invasieve groei elders in het colon of rectum. Slechts bij uitzondering betreft het een sporadisch carcinoom niet in het kader van IBD. Daarom wordt in de Europese richtlijnen geadviseerd om een protocolectomie te doen. Als alternatief kan worden overwogen om een colectomie met ileo-rectale anastomose te doen bij een relatief weinig aangedaan rectum wat goed endoscopisch te vervolgen is.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Vanuit de Eindhovense kankerregistratie werd gerapporteerd dat het aantal peroperatief gevonden peritoneale metastasen ten tijde van resectie van de primaire tumor 1,4% bedroeg voor laparoscopische resecties, 5,0 % voor open resecties en 3,3% voor geconverteerde resecties (Thomassen, 2014). Ook na correctie voor confounders bleef laparoscopische resectie significant geassocieerd met een lagere kans op het detecteren van peritoneale metastasen (OR 0,42). Derhalve wordt explicet geadviseerd om onafhankelijk van de chirurgische benadering een zorgvuldige inspectie van het abdomen uit te voeren.

Onderbouwing

Achtergrond

Ter verbetering van de oncologische uitkomsten van chirurgie voor het coloncarcinoom is het concept complete mesocolische excisie (CME) geïntroduceerd. Dit is analoog aan totale mesorectale excisie (TME) voor de behandeling van het rectumcarcinoom, waarbij met scherpe dissectie in de embryologische scheidingsvlakken een compleet en intact mesorectum wordt verkregen.

CME is geïntroduceerd samen met een centrale lymfklierdissectie (D3), wat tot veel verwarring in terminologie heeft geleid. CME voor coloncarcinoom omvat de volgende 3 componenten:

1. vrijmaken van het mesocolon door middel van een scherpe dissectie over het retroperitoneum waarbij het viscerale peritoneum intact blijft;
2. centraal ligeren van de segmentele arteriën (a. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. colica sinistra of sigmoidale aftakkingen);
3. resectie van voldoende lengte colon proximaal en distaal van de tumor (tenminste 5 cm) voor het verwijderen van de pericolische lymfklieren (longitudinale disseminatie).

De lymfklierdissectie in verticale richting tot het niveau van de segmentele aftakkingen (D2), als onderdeel van CME, kan worden uitgebreid met een centrale lymfklierdissectie (D3) over de v. mesenterica superior en lateraal van de a. mesenterica superior (rechtszijdig) en over de a. mesenterica inferior tussen de a. colica sinistra en aorta (linkszijdig). De D3 dissectie dient echter los gezien te worden van CME, omdat ook bij TME nooit de D3 dissectie impliciet is meegegenomen in de definitie.

Voor wat betreft uitgebreidheid van de resectie voor coloncarcinoom is er discussie over het preventief meenemen van extra-intestinale organen (zoals de adnexen) om uitgroei van occulte metastasen ter plaatse te kunnen voorkómen. Daarnaast kan de uitgebreidheid bepaald worden door erfelijke predispositie of bijkomende ziekten (Crohn, Colitis Ulcerosa) of door lokale tumordoorgroei in omliggende weefsels.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

CME

Een internationale consensus richtlijn (Sondenaa, 2014) onderschrijft de hypothese dat een radicalere vorm van chirurgie voor het coloncarcinoom door middel van CME de voorkeur verdient boven de conventionele techniek hoewel dit voor stadium I-II niet essentieel lijkt.

De SIGN richtlijn (2016) beveelt aan radicale resectie volgens CME principes aan met 'flush' ligatie van de colische vaten.

Lymfklierdissectie

De consensus richtlijn (Sondenaa, 2014) beschrijft lymfkliermetastasen in de centrale lymfklieren (D3) bij 0%-6% van de coloncarcinomen maar doet geen uitspraak over de indicatie van D2 versus D3 dissectie.

De SIGN richtlijn (2016) doet geen specifieke uitspraak over de uitgebreidheid van de verticale mesocolische lymfklierdissectie.

De ASCRS richtlijn (2017) beschrijft dat er geen aangetoond voordeel is van een D3 dissectie indien er klinisch geen verdenking is op verdachte centrale lymfklieren. Wel wordt aanbevolen om klinisch verdachte D3 lymfklieren te reseceren.

Lymphatic mapping en/of sentinel node biopsie

De ASCRS richtlijn (2017) geeft aan dat sentinel biopsie niet de standaard lymfklierdissectie kan vervangen, maar dat het de kans op onderstadiëring kan verminderen door uitgebreider pathologisch onderzoek van de sentinel node.

Profylactische adnexextirpatie

De ASCRS richtlijn (2017) beveelt alleen ovariectomie aan indien macroscopisch afwijkend of bij directe tumor doorgroei. Routinematige profylactische ovariectomie wordt niet aanbevolen, maar zou wel kunnen worden overwogen bij erfelijke predispositie voor ovariumcarcinoom of postmenopauzale vrouwen.

Erfelijke predispositie en inflammatoire darmziekten

Overwegingen voor segmentele colonresectie of totale colectomie bij patiënten met Lynch syndroom en een

coloncarcinoom staan beschreven in de richtlijn erfelijk darmkanker. Hierbij wordt geadviseerd om een totale colectomie met ileorectale anastomose te doen, behalve boven de 60 jaar. Bij coloncarcinoom in het kader van familiaire adenomatouze polyposis (FAP) is proctocolectomie de voorkeursbehandeling, maar voor de andere polyposis syndromen (atypische familiaire adenomatouze polyposis (AFAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), serrated polyposis) worden geen uitspraken gedaan over de uitgebreid van resectie.

De ECCO-ESCP richtlijn (2018) stelt dat voor patiënten met een coloncarcinoom bij een Crohnse colitis, een proctocolectomie moet worden overwogen, vanwege multifocaliteit van dysplasie en hoge kans op metachrone carcinomen na segmentele resectie. Segmentele resectie kan worden overwogen bij laag gradige dysplasie of hoog operatie risico.

De ECCO richtlijn (2015) adviseert een proctocolectomie met centrale ligatie van alle segmentele vaten voor patiënten met een coloncarcinoom bij colitis ulcerosa. In geselecteerde gevallen kan na gedeelde besluitvorming voor een colectomie worden gekozen, bijvoorbeeld bij een proximaal carcinoom met milde ziekte in het rectum.

Multiviscerale resectie

De ASCRS richtlijn (2017) adviseert een en-bloc resectie van aangrenzende organen indien deze adhesief zijn of macroscopisch geïnfiltreerd door het coloncarcinoom.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (CME versus standaard chirurgie)

Gouvas verrichtte een systematische review van 32 studies (Gouvas, 2016). Er werd geen verschil gezien in postoperatieve morbiditeit en mortaliteit (22% versus 20%, 4,5% versus 4,8%) na CME en conventionele resectie. CME chirurgie liet een langer preparaat zien, een langere vaatsteel, een hoger percentage intact mesocolon, en hoger aantal lymfklieren. Twee studies lieten een langere algehele overleving zien na CME, met name voor stadium I en II.

PICO 2 (D3 dissectie versus D2 dissectie)

Een systematische review van 47 studies (Bertelsen, 2016) concludeert dat er in 1 tot 22% metastasen in centrale lymfklieren werden gevonden voor rechtszijdige resecties, en tot 12% in linkszijdige resecties. De auteurs concluderen dat er geen theoretische verklaring kan worden gegeven voor een betere oncologische uitkomst bij een D3 dissectie consensus moet worden verkegen over anatomische definities en standaardisatie van chirurgische procedures en pathologisch onderzoek.

PICO 3 (lymphatic mapping en/of sentinel node biopsie) ex vivo

Een systematische review van 57 studies (Van der Zaag, 2014) vond een gepoolde sensitiviteit van sentinel node biopsie van 70%; deze was 93% voor T1-2 tumoren en 59% voor T3-4 tumoren. Gemiddeld werd bij verder opsnuiven van de sentinel node en immunohistochemische kleuring bij 19% extra metastasen gevonden, maar dit was 8% voor micrometastasen (pN1mi) na exclusie van geïsoleerde tumorcellen. De auteurs geven aan dat ex vivo sentinel node biopsie met patent blauw kan worden overwogen.

PICO 4 (profylactische adnexextirpatie)

Een meta-analyse van Yoon (Yoon, 2016) laat zien dat dubbelzijdige tubectomie in de algemene populatie leidt tot een afname van 50% tot 70% in het optreden van ovariumcarcinoom. Er werd geen vervroegde overgang gezien vanwege het *in situ* laten van het ovarium.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

1. Kwaliteit van het preparaat uitgedrukt in intakt mesocolon (goed), dissectie in het mesocolische vet (matig) en dissectie in de muscularis propria (slecht).
2. Afstand van de tumor tot het proximale of distale resectievak.
3. Kwaliteit van de verticale lymfklierdissectie uitgedrukt in lengte van de vaatsteel, en het percentage positieve centrale lymfklieren in het geval van een D3 dissectie.
4. Postoperatieve morbiditeit
5. Postoperatieve mortaliteit
6. Locoregionaal recidief
7. Kankerspecifieke overleving
8. Totale overleving

PICOs

PICO 1 (CME versus standaard colonresectie)

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan;

I: complete mesocolische excisie (CME);

C: standaard resectie;

O: kwaliteit van het preparaat, lengte vaatsteel, proximale en distale marge, morbiditeit, mortaliteit, locoregionaal recidief, kanker-specifieke overleving, totale overleving.

PICO 2 (Centrale (D3) versus standaard dissectie (D2))

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan volgens CME principe;

I: centrale lymfklierdissectie (D3);

C: standaard lymfklier dissectie (D2);

O: percentage tumor-positieve centrale lymfklieren (D3), percentage stadium 3, morbiditeit, mortaliteit, locoregionaal recidief, kanker-specifieke overleving, totale overleving.

PICO 3 (lymphatic mapping en/of sentinel node biopsie) *in vivo*

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan volgens CME principe;

I: lymphatic mapping met sentinel node biopsie;

C: geen lymphatic mapping;

O: percentage stadium 3, morbiditeit.

PICO 4 (profylactische adnexextirpatie)

P: patiënten die een chirurgische behandeling van een coloncarcinoom ondergaan;

I: profylactische adnexextirpatie (ovarium en tuba);

C: geen adnexextirpatie;

O: percentage ovariummetastasen, incidentie van ovariumcarcinoom, morbiditeit, kanker-specifieke overleving, totale overleving.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, de Buck van Overstraeten A, Burke JP, Buskens CJ, Colombo F, Dias JA, Eliakim R, Elosua T, Gecim IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho KL, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Shwaartz C, Vaizey C, Yassin N, D'Hoore A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2018 Jan 5;12(1):1-16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061. PubMed PMID: 28498901.
- Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, Berchuck A; Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2010 Sep;116(3):733-43. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ec5fc1. Review. PubMed PMID: 20733460.
- Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SM, Daisuke F, Gögenur I. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. Dis Colon Rectum. 2016 Dec;59(12):1209-1221. Review. PubMed PMID: 27824707.
- Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Wilhelmsen M, Rasmussen LA, Jepsen LV, Kristensen B, Gögenur I; Copenhagen Complete Mesocolic Excision Study (COMES); Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. Br J Surg. 2016 Apr;103(5):581-9. doi: 10.1002/bjs.10083. Epub 2016 Jan 18. PubMed PMID: 26780563. Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nielsen DT, Sommer T, West NP, Laurberg S. Radiological and pathological evaluation of the level of arterial division after colon cancer surgery. Colorectal Dis. 2017 Jul;19(7):O238-O245. doi: 10.1111/codi.13756. PubMed PMID: 28590033.
- Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. Int J Colorectal Dis. 2016 Sep;31(9):1577-94. doi: 10.1007/s00384-016-2626-2. Epub 2016 Jul 28. Review. PubMed PMID: 27469525.
- Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, Marteau P, Zmora O, Kotze PG, Espin-Basany E, Tiret E, Sica G, Panis Y, Faerden AE, Biancone L, Angriman I, Serclova Z, de Buck van Overstraeten A, Gionchetti P, Stassen L, Warusavitarne J, Adamina M, Dignass A, Eliakim R, Magro F, D'Hoore A; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2015 Jan;9(1):4-25. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.012. PubMed PMID: 25304060.
- Søndenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, Brown G, Tudyka V, D'Hoore A, Kennedy RH, West NP, Kim SH, Heald R, Storli KE, Nesbakken A, Moran B. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. Int J Colorectal Dis. 2014 Apr;29(4):419-28. doi: 10.1007/s00384-013-1818-2. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24477788.
- van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ, Ubbink DT, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(11):3449-59. doi: 10.1245/s10434-012-2417-0. Epub 2012 May 30. Review. PubMed PMID: 22644513.
- Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2017 Oct;60(10):999-1017. doi: 10.1097/DCR.0000000000000926. PubMed PMID: 28891842.

West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):272-8. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1448. Epub 2009 Nov 30. PubMed PMID: 19949013.

West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008 Sep;9(9):857-65. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5. Epub 2008 Jul 28. PubMed PMID: 18667357.

Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016 Mar;55:38-46. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.003. Epub 2016 Jan 8. Review. PubMed PMID: 26773418.

Young-Fadok TM, Wolff BG, Nivatvongs S, Metzger PP, Ilstrup DM. Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a randomized, prospective trial. *Dis Colon Rectum.* 1998 Mar;41(3):277-83; discussion 283-5. PubMed PMID: 9514421.

Thomassen, I; van Gestel, YRBM; Aalbers, AGJ; van Oudheusden, TR; Wegdam, JA; Lemmens, VEPP; de Hingh, IHJT
Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014 vol. 40(5) pp. 511-514.

Laparoscopische chirurgie coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van een minimaal invasieve benadering van een coloncarcinoom volgens CME principe ten opzichte van een open benadering in het algemeen?

Deelvragen:

1. Wat is de toegevoegde waarde van een minimaal invasieve benadering van een coloncarcinoom volgens CME principe ten opzichte van een open benadering voor de volgende klinische subgroepen:
 - lokaal gevorderde tumor;
 - afhankelijk van leeftijd en ASA klasse;
 - afhankelijk van de localisatie van de primaire tumor (rechts, transversum, flexura lienalis, links);
 - in het geval van een (semi) spoed operatie voor bijvoorbeeld obstructie of perforatie.
2. Hoe dient de tumor gelokaliseerd te worden voor een laparoscopische resectie van coloncarcinoom?
3. Wat is de techniek van voorkeur voor laparoscopische resectie van colon carcinoom: conventioneel multipoort, single-incision, robot?
4. Is er een voorkeur voor een intracorporele of extracorporele anastomose?
5. Welke extractie site heeft de voorkeur voor wat betreft risico op littekenbreuk?

Aanbeveling

Kies een laparoscopische benadering in combinatie met preoperatieve endoscopische inktmarkering voor resectie van een primair coloncarcinoom.

Kies bij patiënten bij wie een multiviscerale resectie nodig is, bij obstructie of perforatie, en bij transversum/flexura lienalis lokalisatie alleen een laparoscopische benadering bij voldoende expertise.

Verricht bij aanvang van een laparoscopische resectie een volledige inspectie van de buikholte ter inventarisatie van peritoneale, ovarium en levermetastasen.

Kies de conventionele multipoort techniek voor laparoscopische resectie van een coloncarcinoom uit oogpunt van doelmatigheid.

Kies een Pfannenstiel als extractie plaats voor elke colonresectie vanwege het laagste risico op littekenbreuk indien dit technisch mogelijk is.

Overwegingen

De eveneens kortere opnameduur bij enhanced recovery programma's en het additionele effect van minimaal invasieve chirurgie wordt elders in deze richtlijn besproken (zie module 'peri-operatieve zorg'). De Multicenter Nederlandse LAFA-studie heeft evenwel aangetoond dat toepassing van de laparoscopische techniek een belangrijker aandeel in een kortere totale hospitalisatie heeft dan Enhanced Recovery

programma's (Vlug, 2011). De LAFA-studie heeft ook laten zien dat open chirurgie ten opzichte van laparoscopie een verhoogd risico geeft op het ontstaan van een littekenbreuk (OR 2,44) en adhesie gerelateerde dunne darmobstructie (OR 3,70) (Bartels, 2014).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Nederlandse populatiestudies hebben laten zien dat laparoscopie veilig is geïntroduceerd in Nederland (Kolfschoten 2013). Met toegenomen toepassing van laparoscopie voor coloncarcinoom tot gemiddeld 84% in 2015, is de kans op conversie afgangen naar 8,6% (de Neree tot Babberich, 2018). Conversie was geassocieerd met meer complicaties, met name indien peroperatieve complicaties de aanleiding was, maar had geen invloed op mortaliteit. Voor T4 coloncarcinoom wordt laparoscopie nog weinig toegepast met hoge conversie percentages (Klaver, 2017). In gestratificeerde vergelijkingen binnen groepen met een bepaald operatierisico gaat laparoscopie gepaard met een lager kans op postoperatief overlijden, met de grootste absolute risicoreducties bij oudere patiënten met hoge ASA-score (Gietelink, 2016). Hoewel RCT's geen invloed van laparoscopie hebben laten zien op overleving, suggereren Europese populatiedata een overlevingsvoordeel van laparoscopie (Babaei, 2016). Kosten van laparoscopie waren significant lager dan voor open resectie van coloncarcinoom in de Nederlandse situatie (Govaert, 2017).

Vanuit de Eindhovense kankerregistratie (Thomassen, 2014) werd gerapporteerd dat na correctie voor confounders een laparoscopische resectie significant geassocieerd was met een lagere kans op het detecteren van peritoneale metastasen (OR 0,42). Met de transitie van open naar laparoscopische resectie lijkt de peroperatieve abdominale stadiëring in kwaliteit te hebben ingeboed. Derhalve wordt explicet geadviseerd om laparoscopisch een zorgvuldige inspectie van het abdomen uit te voeren bij aanvang van de resectie.

Onderbouwing

Achtergrond

Laparoscopie is de benadering van voorkeur geworden voor het niet lokaal gevorderd coloncarcinoom in Nederland. Nog openstaande vragen zijn wat de rol van laparoscopische resectie is voor specifieke subgroepen, zoals het lokaal gevorderd coloncarcinoom en in de spoedsetting. Daarnaast zijn er enkele technische aspecten van de laparoscopische colonresectie die nog niet volledig zijn uitgekristalliseerd.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Internationale richtlijnen en consensusdocumenten

NICE 2006:

De Nice richtlijn is niet recent geupdate en beveelt laparoscopische resectie voor colorectaal carcinoom aan als open en laparoscopische benadering beiden geschikt worden geacht, dit met de patiënt is besproken, en onder de voorwaarde dat expertise beschikbaar is.

In Internationale consensus bijeenkomst is geformuleerd dat laparoscopie in gelijke mate geschikt lijkt voor resectie volgens complete mesocolische excisie (CME) als open chirurgie (Sondenaa, 2014).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (algemeen)

In een systematische review uit 2006 wordt geconcludeerd dat laparoscopisch resectie veilig is met vele korte termijn voordelen (Tjandra, 2006). Voor wat betreft lange termijn overleving zijn er vergelijkbare uitkomsten op basis van meta-analyse van gerandomiseerde studies, hoewel er mogelijk een verschil in stadium II in het voordeel van open chirurgie werd gezien (Theophilus, 2014). Athanasiou (2016) concludeert dat de laparoscopische techniek tenminste even veilig lijkt voor colon resectie volgens CME met centrale lymfklierdissectie, met vergelijkbare morbiditeit en oncologische uitkomst (Athanasiou, 2016).

PICO 2 (lokaal gevorderd)

Feinberg (2017) concludeert op basis van beschikbare literatuur dat in geselecteerde gevallen laparoscopische resectie van T4 coloncarcinoom oncologisch veilig is, maar dat rekening gehouden moet worden met een aanzienlijke kans op conversie om een en bloc resectie te verrichten (Feinberg, 2017). Klaver (2017) concludeert dat de literatuur beperkt is tot niet-gerandomiseerde vergelijkingen met substantiële allocatie bias, waarbij voorzichtigheid betracht dient te worden bij toepassing van laparoscopie voor multiviscerale resecties van T4b coloncarcinoom (Klaver, 2017).

PICO 3 (leeftijd en ASA-klasse)

Geen systematische review beschikbaar.

PICO 4 (lokalisatie primaire tumor)

Martinez-Pérez (2017) concludeert dat laparoscopie ook voor tumoren van de flexura lienalis betere postoperatieve uitkomsten geeft met minder complicaties (Martinez-Pérez, 2017). Athanasiou (2017) concludeert hetzelfde voor transversum tumoren met daarnaast gelijke oncologische uitkomst (Athanasiou, 2017).

PICO 5 (spoedoperatie)

Betere uitkomsten van laparoscopie bij obstruerend rechtszijdig coloncarcinoom dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd vanwege kleine studies met selectie en publicatie bias, en laag niveau van bewijs (Cirocchi, 2017).

PICO 6 (techniek van laparoscopie)

Systematische review van observationele studies laat zien dat robot geassisteerde laparoscopie in vergelijking met conventionele laparoscopie meer tijd kost, duurder is, maar wel enkele korte termijn voordelen heeft (Trastulli, 2015).

Brockhaus (2016) concludeert dat er een laag niveau van bewijs is voor single-incision laparoscopie voor colonchirurgie, en dat dit nog steeds als experimenteel moet worden beschouwd (Brockhaus, 2016).

PICO7 (intra- of extracorporele anastomose bij laparoscopie)

Meta-analyse suggereert dat intracorporele anastomose de cosmetiek verbetert met beter postoperatief herstel zonder toename van complicaties, maar gerandomiseerde studies zijn nodig om korte en lange termijn uitkomsten te vergelijken met extracorporele anastomose (Wu, 2017).

PICO8 (extractie site bij laparoscopie)

Gepoolde incidentie van littekenbreuk was 10,6% voor midline, 3,7% voor horizontale, en 0,9% voor Pfannenstiel incisies. Midline extracties hadden een significant hoger risico op littekenbreuk dan off-midline incisies, (OR 4,1 (2,0 tot 8,3)) hoewel de data van slechte kwaliteit en heterogeen zijn (Lee, 2017).

PICO9 (lokalisatie tumor bij laparoscopische resectie)

Acuna (2017) concludeert dat conventionele coloscopie een hogere incidentie heeft van lokalisatiefouten dan coloscopische tatoeage, en dat routinematige coloscopische tatoeage moet worden toegepast (Acuna, 2017).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

1. Postoperatief herstel
2. Postoperatieve complicaties
3. Postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen)
4. Radicaliteit van de procedure
5. Lange termijn morbiditeit: adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk
6. Lange termijn overleving
7. Kosten

PICO's

PICO 1 (algemeen)

P: patiënten met een coloncarcinoom die een resectie ondergaan volgens CME;

I: laparoscopische (minimaal invasieve) benadering;

C: open benadering;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 2 (lokaal gevorderd)

P: patiënten met een lokaal gevorderde coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering;

C: open benadering;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 3 (leeftijd en ASA-klasse)

P: patiënten met een coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering in verschillende leeftijds- en ASA-klassen;

C: open benadering in verschillende leeftijds- en ASA-klassen;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 4 (lokalisatie primaire tumor)

P: patiënten met een coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering bij verschillende lokalisaties van de primaire tumor (rechts, transversum, flexura lienalis, links);

C: open benadering bij verschillende lokalisaties van de primaire tumor (rechts, transversum, flexura lienalis, links);

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 5 (spoedoperatie)

P: patiënten met een coloncarcinoom;

I: laparoscopische benadering bij een (semi) spoedoperatie;

C: open benadering bij een (semi) spoedoperatie;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn morbiditeit (adhesie gerelateerde dunne darm obstructie, littekenbreuk), lange termijn overleving, kosten.

PICO 6 (techniek van laparoscopie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: single-incision of robot geassisteerd;

C: conventionele multipoort laparoscopie;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, postoperatieve mortaliteit (< 30 dagen), radicaliteit van de procedure, lange termijn overleving, kosten.

PICO 7 (intra- of extracorporele anastomose bij laparoscopie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: intracorporele anastomose;

C: extracorporele anastomose;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, lange termijn littekenbreuk en cosmetiek, kosten.

PICO 8 (extractie site bij laparoscopische resectie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

I: pfannenstiel extractie;

C: vertical midline incisie, wisselsnede, pararectale extractie;

O: postoperatief herstel, postoperatieve complicaties, lange termijn littekenbreuk en cosmetiek.

PICO 9 (lokalisatie tumor bij laparoscopische resectie)

P: patiënten die een laparoscopische resectie ondergaan voor coloncarcinoom;

- I: preoperatieve endoscopische tatoeage;
- C: andere lokalisatie technieken zoals klips, endoscopie;
- O: correcte lokalisatie peroperatief.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Acuna SA, Elmi M, Shah PS, Coburn NG, Quereshy FA. Preoperative localization of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Jun;31(6):2366-2379. doi: 10.1007/s00464-016-5236-8. Epub 2016 Oct 3. Review. PubMed PMID: 27699516.
- Athanasiou CD, Markides GA, Kotb A, Jia X, Gonsalves S, Miskovic D. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2016 Jul;18(7):O224-35. doi: 10.1111/codi.13385. Review. PubMed PMID: 27187520.
- Athanasiou CD, Robinson J, Yiasemidou M, Lockwood S, Markides GA. Laparoscopic vs open approach for transverse colon cancer. A systematic review and meta-analysis of short and long term outcomes. *Int J Surg.* 2017 May;41:78-85. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.03.050. Epub 2017 Mar 24. Review. PubMed PMID: 28344158.
- Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, Gondos A, Lemmens V, Sjövall A, Brge Johannesen T, Moreau M, Gabriel L, Gonçalves AF, Bento MJ, van de Velde T, Kempfer LR, Becker N, Ulrich A, Ulrich CM, Schrotz-King P, Brenner H. Minimally Invasive Colorectal Cancer Surgery in Europe: Implementation and Outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(22):e3812. doi: 10.1097/MD.0000000000003812. PubMed PMID: 27258522; PubMed Central PMCID: PMC4900730.
- Brockhaus AC, Sauerland S, Saad S. Single-incision versus standard multi-incision laparoscopic colectomy in patients with malignant or benign colonic disease: a systematic review, meta-analysis and assessment of the evidence. *BMC Surg.* 2016 Oct 18;16(1):71. Review. PubMed PMID: 27756272; PubMed Central PMCID: PMC5070079.
- Cirocchi R, Cesare Campanile F, Di Saverio S, Popivanov G, Carlini L, Pironi D, Tabola R, Vettoretto N. Laparoscopic versus open colectomy for obstructing right colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Visc Surg.* 2017 Dec;154(6):387-399. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2017.09.002. Epub 2017 Nov 5. PubMed PMID: 29113714.
- de Neree Tot Babberich MPM, van Groningen JT, Dekker E, Wiggers T, Wouters MWJM, Bemelman WA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit. Laparoscopic conversion in colorectal cancer surgery; is there any improvement over time at a population level? *Surg Endosc.* 2018 Jul;32(7):3234-3246. doi:10.1007/s00464-018-6042-2. Epub 2018 Jan 17. PubMed PMID: 29344789; PubMed Central PMCID: PMC5988765.
- Feinberg AE, Chesney TR, Acuna SA, Sammour T, Quereshy FA. Oncologic Outcomes Following Laparoscopic versus Open Resection of pT4 Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2017 Jan;60(1):116-125. Review. PubMed PMID: 27926565.
- Gietelink L, Wouters MW, Bemelman WA, Dekker JW, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Cancer Audit Group. Reduced 30-Day Mortality After Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Population Based Study From the Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA). *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):135-40. doi:10.1097/SLA.0000000000001412. PubMed PMID: 27272958.
- Govaert JA, Fiocco M, van Dijk WA, Kolfschoten NE, Prins HA, Dekker JT, Tollenaar RAEM, Tanis PJ, Wouters MWJM; Dutch Value Based Healthcare Study Group. Multicenter Stratified Comparison of Hospital Costs Between Laparoscopic and Open Colorectal Cancer Resections: Influence of Tumor Location and Operative Risk. *Ann Surg.* 2017 Dec;266(6):1021-1028. doi: 10.1097/SLA.0000000000002000. PubMed PMID: 27611610.
- Klaver CE, Gietelink L, Bemelman WA, Wouters MW, Wiggers T, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit Group. Locally Advanced Colon Cancer: Evaluation of Current Clinical Practice and Treatment Outcomes at the Population Level. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Feb;15(2):181-190. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28188188.

- Klaver CEL, Kappen TM, Borstlap WAA, Bemelman WA, Tanis PJ. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):4902-4912. doi: 10.1007/s00464-017-5544-7. Epub 2017 Apr 21. Review. PubMed PMID: 28432461; PubMed Central PMCID: PMC5715041.
- Kolfschoten NE, van Leersum NJ, Gooiker GA, Marang van de Mheen PJ, Eddes EH, Kievit J, Brand R, Tanis PJ, Bemelman WA, Tollenaar RA, Meijerink J, Wouters MW. Successful and safe introduction of laparoscopic colorectal cancer surgery in Dutch hospitals. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):916-21. doi:10.1097/SLA.0b013e31825d0f37. PubMed PMID: 22735713.
- Lee L, Abou-Khalil M, Liberman S, Boutros M, Fried GM, Feldman LS. Incidence of incisional hernia in the specimen extraction site for laparoscopic colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):5083-5093. doi: 10.1007/s00464-017-5573-2. Epub 2017 Apr 25. Review. PubMed PMID: 28444496.
- Martínez-Pérez A, Brunetti F, Vitali GC, Abdalla S, Ris F, de'Angelis N. Surgical Treatment of Colon Cancer of the Splenic Flexure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017 Oct;27(5):318-327. doi: 10.1097/SLE.0000000000000419. Review. PubMed PMID: 28796653.
- Søndenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, Brown G, Tudyka V, D'Hoore A, Kennedy RH, West NP, Kim SH, Heald R, Storli KE, Nesbakken A, Moran B. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Apr;29(4):419-28. doi: 10.1007/s00384-013-1818-2. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24477788.
- Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2014 Mar;16(3):O75-81. doi:10.1111/codi.12483. PubMed PMID: 24206016.
- Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis.* 2006 Jun;8(5):375-88. Review. Erratum in: *Colorectal Dis.* 2008 Mar;10(3):305-6. PubMed PMID: 16684081.
- Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, Coratti A, Guarino S, Renzi C, Corsi A, Boselli C, Santoro A, Minelli L, Parisi A. Robotic versus Laparoscopic Approach in Colonic Resections for Cancer and Benign Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 27;10(7):e0134062. doi: 10.1371/journal.pone.0134062. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26214845; PubMed Central PMCID: PMC4516360.
- Wu Q, Jin C, Hu T, Wei M, Wang Z. Intracorporeal Versus Extracorporeal Anastomosis in Laparoscopic Right Colectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017 Apr;27(4):348-357. doi:10.1089/lap.2016.0485. Epub 2016 Oct 21. Review. PubMed PMID: 27768552.
- Thomassen, I; van Gestel, YRB; Aalbers, AGJ; van Oudheusden, TR; Wegdam, JA; Lemmens, VEPP; de Hingh, IHJT Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014 vol. 40(5) pp. 511-514.

Acute presentatie coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de optimale behandeling van een coloncarcinoom met perforatie, en hangt dit af van de oorzaak en lokalisatie van de perforatie?
2. Wat is de optimale behandeling van een klinisch manifeste bloeding (acute Hb daling, hemodynamische instabiliteit) vanuit een coloncarcinoom?
3. Wat is de optimale behandeling van een peritumoraal abces?
4. Wat is de definitie van een (sub)acute obstructie?
5. Wat zijn de indicaties voor een acute resectie of overbruggingsstrategie (stent of stoma) bij een acute obstructie door een **linkszijdig** coloncarcinoom, en is dit afhankelijk van het operatief risico van de patiënt (leeftijd, ASA, klinische conditie), tumor lengte, cT stadium, behandelintentie (curatief versus palliatief), en beschikbare expertise in het ziekenhuis van presentatie?
6. Wat zijn de indicaties voor een acute resectie of overbruggingsstrategie (stent of stoma) bij een acute obstructie door een **rechtszijdig** coloncarcinoom, en is dit afhankelijk van het operatief risico van de patiënt (leeftijd, ASA, klinische conditie), tumor lengte, cT stadium, behandelintentie (curatief versus palliatief), en beschikbare expertise in het ziekenhuis van presentatie?
7. Welk type overbruggingsstrategie heeft de voorkeur, stent of stoma, en welke factoren kunnen bepalend zijn voor de keuze?
8. Welk type stoma heeft de voorkeur bij een acute linkszijdige obstructie?
9. Wat is de optimale duur van het overbruggingsinterval tot electieve resectie, en verschilt dit tussen stent en stoma?

Aanbeveling

Stel de diagnose (sub)acute obstructie op basis van de kliniek en beeldvorming, en niet op basis van endoscopie.

Bepaal bij acute presentatie van een coloncarcinoom de behandelintentie en bespreek de mogelijke behandelopties in een proces van gedeelde besluitvorming. Overweeg bij zeer kwetsbare patiënten de optie om af te zien van invasieve interventies.

Doe een resectie voor een coloncarcinoom vanwege perforatie, bloeding, peritumoraal abces of obstructie volgens oncologische principes.

Overweeg bij bloeding of peritumoraal abces een overbrugging naar electieve resectie met respectievelijk coiling of percutane drainage.

Overweeg bij acute resectie een primaire anastomose, eventueel met deviërend stoma.

Verricht in de acute setting alleen een subtotale colectomie wanneer dit strikt nodig is, zoals bij een beschadigd colon.

Overweeg bij patiënten onder de 70 jaar met een curatief te behandelen linkszijdig obstructief, niet lokaal gevorderd coloncarcinoom een overbrugging naar electieve resectie (stent of stoma) als alternatief voor een acute resectie.

Kies bij patiënten boven de 70 jaar met een curatief te behandelen linkszijdig obstructief coloncarcinoom voor een overbrugging naar electieve resectie (stent of stoma).

Overweeg bij patiënten met een curatief te behandelen rechtszijdig obstructief coloncarcinoom een overbrugging naar electieve resectie (stent of stoma) als alternatief voor een acute resectie.

Neem in de keuze voor de verschillende behandelopties in de curatieve setting de conditie en wensen van de patient en technische geschiktheid en expertise ten aanzien van stenting mee in de overwegingen.

Beschouw in een curatieve setting een stoma als overbrugging naar electieve resectie als eerste keus behandeling wanneer er sprake is van een cT4 obstructief coloncarcinoom die in aanmerking komt voor inductie systemische therapie en/of een uitgebreide Multi viscerale resectie.

Kies als palliatieve behandeling van een obstructief coloncarcinoom voor een stent indien dit technisch mogelijk is en expertise beschikbaar, en leg anders een decomprimerend stoma aan.

Voer na een succesvolle stent de resectie uit na ongeveer 2 weken, en houdt na een decomprimerend stoma een overbruggingsinterval van 2 tot 4 weken aan.

Overwegingen

Over behandeling van coloncarcinoom met perforatie, acute bloeding of een peritumoraal abces bestaat nauwelijks literatuur om aanbevelingen mee te kunnen onderbouwen. Segmentresectie volgens oncologische principes is de basis van de behandeling, ook indien de resectie acuut moet worden uitgevoerd. Bij goede patiëntselectie en chirurgische expertise lijkt een anastomose met of zonder devierend stoma in de spoed setting veilig, en lijkt daarmee de kans op een permanent stoma te worden verkleind.

Een peritumoraal abces wordt vaak beschouwd als bewijs voor tumorperforatie, en daarmee zou het een cT4 stadium kunnen zijn. Histopathologische analyse van het invasieve front laat echter zien dat dit zeker niet altijd het geval is, en een peritumoraal abces eenzelfde prognose heeft als een pT3 tumor, zelfs als tumorcellen in het aangrenzende weefsel worden gevonden (Kim, 2019). Daarmee lijkt percutane drainage een goede optie als voorbereiding op een oncologische resectie, waarbij het risico op entmetastasering mogelijk beperkt is.

Een subacute obstructie reageert op conservatieve behandeling (laxantia) en volgens de ESGE 2020 richtlijn moeten deze patiënten ook niet beschouwd worden als kandidaat voor een colonstent. Een endoscopisch stenosende tumor zonder klachten dient überhaupt niet geclassificeerd te worden als een obstructie. Een

acute obstructie is daarentegen een gecombineerd klinisch en radiologische diagnose.

Behandeling van obstructief coloncarcinoom is complex en afhankelijk van verschillende factoren. Bij patiënten onder de 70 jaar kan een acute resectie nog steeds worden overwogen, met een overbrugging met stent of stoma als alternatief. Bij deze besluitvorming spelen het chirurgisch risico van de patiënt (hoge ASA, comorbiditeit), geschiktheid voor en expertise in stenting, voorkeuren van de patiënt, aantal interventies, en complexiteit van de chirurgie (eerdere laparotomie(n)) een rol. Hoewel in het algemeen een afkapwaarde voor leeftijd arbitrair is, kwam in de analyses van de Nederlandse data over dit onderwerp de leeftijds grens van 70 jaar wel duidelijk naar voren.

Bij palliatieve behandeling is een stent eerste keus indien dit technisch mogelijk is en ook expertise beschikbaar. Dat geeft een betere kwaliteit van leven dan een stoma, en chemotherapie kan veilig gegeven worden na plaatsing van een stent. In de meest recente ESGE guideline is zelfs aangegeven dat het starten van bevacizumab na plaatsing van een stent niet meer strikt gecontra-indiceerd is. Het plaatsen van een stent onder behandeling met bevacizumab wordt wel afgeraden gezien de kans op perforatie. Late complicaties van een palliatieve stent zijn migratie en obstructie, maar die kunnen relatief eenvoudig met opnieuw een endoscopische interventie worden behandeld.

Bij het niet lokaal gevorderd obstructief coloncarcinoom is er steeds meer bewijs voor de voordelen van een overbrugging naar electieve resectie, en wordt bij patiënten >70 jaar een acute resectie ontraden gezien de hoge kans op mortaliteit. Bepalend voor de keuze voor een stent of decomprimerend stoma als overbrugging zijn onder andere geschiktheid van de tumor voor stent, beschikbare expertise in stenting, kans op stentperforatie, concurrerende doodsoorzaken, en patiënt-preferenties ten aanzien van een stoma. Daarnaast kan een eventueel besluit tot inductie systemische therapie een rol spelen, omdat er geen literatuur is over stenting gevolgd door systemische therapie in de curatieve setting; een decomprimerend stoma is dan eerste keus.

Van het decomprimerend colostoma is nu voor het eerst een overlevingsvoordeel aangetoond ten opzichte van acute resectie in een groot Nederlands snapshot onderzoek (Veld, 2020). Ook wordt steeds vaker gekozen om dit stoma ten tijde van de resectie al op te heffen, zodat geen 3-stage procedure nodig is. Een stent is oncologisch veilig gebleken voor de groep als geheel, ondanks dat het kleine aantal patiënten dat een stentgerelateerde perforatie krijgt een slechtere oncologische uitkomst heeft. Het grote voordeel van een stent is de ongeveer 70% kans dat er in het hele behandeltraject geen stoma hoeft te worden geplaatst. Bij minder fitte patiënten waarbij ook de kans klein is dat een stoma later nog zal worden opgeheven is een stent dus een goede optie als dit technisch haalbaar is en expertise beschikbaar. Bovengenoemde is uitvoerig onderzocht voor linkszijdige obstructies, maar het lijkt dat dezelfde behandelprincipes gelden voor rechtszijdige obstructies.

Voor het lokaal gevorderd obstructief coloncarcinoom lijkt een decomprimerend stoma een goede keuze. Dit maakt het mogelijk om eventueel inductiebehandeling met chemotherapie te geven, en kan een Multi viscerale resectie door een optimaal team electief worden gepland.

Bij zeer kwetsbare patiënten zou ook van elke vorm van invasieve interventie kunnen worden afgezien bij een

acute presentatie van een coloncarcinoom. Niet alleen als er eerder is gekozen om niets te doen, maar ook bij comorbiditeit en zeker een (neuro) degeneratieve aandoening waarvan de prognose en verlies van kwaliteit van leven op functioneel en sociaal domein goed te benoemen en bespreken zijn in de gezamenlijke besluitvorming.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er is een groot cross-sectioneel onderzoek gedaan in Nederland naar de chirurgische behandeling van maligne linkszijdige colonobstructie tussen 2009 en 2016 (Amelung, 2019; Veld, 2020; Veld, 2020). In de curatieve setting bij het niet gevorderd coloncarcinoom bleek een decomprimerend stoma in vergelijking met een acute resectie gepaard te gaan met lagere 90-dagen mortaliteit, en dat bleek in subgroep analyse voornamelijk bij patiënten > 70 jaar (3,5% versus 13,7%; p=0,027). Dit vertaalde zich ook in een betere 3-jaars algehele overleving (HR 0,36; 0,20 tot 0,65) en minder permanente stoma's (23,4% versus 42,4%; p<0,001). Stenting resulteerde in vergelijking tot een acute resectie in een vergelijkbare oncologische uitkomst, maar significant minder permanente stoma's (23,9% versus 45,3%; p<0,001), met name boven de 70 jaar (29,0% versus 57,9%; p<0,001). Het percentage stentperforaties was 7,7%, en patiënten met een stentperforatie hadden slechtere oncologische uitkomsten dan patiënten met een stent zonder perforatie, hoewel niet significant verschillend. De vergelijking tussen stent en stoma als overbruggingsstrategie toonde dat een stoma tot meer primaire anastomoses en minder majeure complicaties leidde, maar anderzijds tot meer reïnterventies (inclusief opheffen stoma), terwijl de oncologisch uitkomsten vergelijkbaar waren. Ten aanzien van het interval tussen stent en electieve resectie bleek dat een interval van 11 tot 17 dagen een goede balans geeft tussen optimalisatie van de patiënt en chirurgische condities en kans op stent gerelateerde complicaties, terwijl na een decomprimerend stoma de kans op laparoscopische resectie en primaire anastomose optimaal wordt bij een interval van 2 tot 4 weken, met de laagste ligduur (Veld, 2021). Overbruggingsinterval bleek niet geassocieerd met oncologische uitkomst.

Voor rechtszijdige maligne colonobstructies zijn populatiedata met korte termijn resultaten gepubliceerd, waarbij bleek dat in Nederland slechts een overbruggingsstrategie met een stent of stoma in elk ongeveer 2,5% werd toegepast (Amelung, 2016). In deze sterk geselecteerde subgroepen was de mortaliteit lager dan na acute resectie.

Onderbouwing

Achtergrond

Perforatie, klinisch manifeste bloeding, peritumoraal abces en obstructie zijn de acute presentatievormen van een coloncarcinoom. Standaard diagnostiek bij dergelijke presentaties is een CT abdomen, waarbij bevindingen zoals vrij lucht, vrij vocht, afgekapselde collectie, contrast extravasatie, tumor lokalisatie en lengte, doorgroei in omliggende structuren of organen, en aanwezigheid/uitgebreidheid van metastasen cruciaal zijn voor het verdere beleid. In deze module is conform de geldende definitie sprake van een coloncarcinoom indien de onderrand van de tumor boven het niveau van de sigmoid take-off ligt op beeldvorming.

Bij een vrije perforatie naar de buikholte ter hoogte van de primaire tumor met peritonitis is de algemeen geaccepteerde behandeling een acute resectie van het aangedane darmsegment, al dan niet met een stoma,

hoewel in een terminale fase ook van chirurgische behandeling kan worden afgezien. Dit geldt ook voor iatrogene tumorperforaties (bijvoorbeeld door coloscopisch biopt of stent). Bij een perforatie proximaal van de tumor door blow-out wordt vaak voor een acute subtotal colectomie gekozen, maar zou ook een segmentale resectie van de perforatie met uitleiden van een dubbeloops stoma proximaal van de tumor een optie kunnen zijn. Een gedekte perforatie kan eventueel ook aanvankelijk met een deviërend stoma worden behandeld.

Bij een klinisch manifeste bloeding zijn coiling door de interventieradioloog of een acute resectie mogelijke behandelopties. Een peritumoraal abces wordt doorgaans behandeld met percutane drainage, waarbij het onduidelijk is of dit de kans op tumor spill vergroot en of de principes van een en bloc resectie moeten worden gevolgd, met radicaal meenemen van het draintraject en abceskapsel. Dit hangt samen met de vraag of een peritumoraal abces op een tumorperforatie en/of een cT4 stadium duidt.

Obstructie kan worden onderverdeeld in acute en subacute obstructie. Subacute obstructie gaat gepaard met milde symptomen, die reageren op conservatieve behandeling (laxantia) en waarbij geplande behandeling veelal mogelijk is. Een acute obstructie wordt daarentegen gekenmerkt door typische klachten (afwezige ontlasting sinds minimaal 2 dagen, verminderde intake, braken) en bevindingen bij lichamelijk onderzoek (bolle buik). Samen met een voor coloncarcinoom verdachte afwijking op CT en proximale dilatatie van de darm wordt een acute maligne colonobstructie gediagnosticeerd.

Over het obstructief coloncarcinoom is de meeste literatuur beschikbaar, maar dit is daarmee ook het meest controversiële onderwerp in deze module. Belangrijke afwegingen zijn of er sprake is van curatieve of palliatieve setting, en of het om een resectabele of lokaal gevorderd obstructief coloncarcinoom gaat. Een acute resectie kan in hoog risico groepen gepaard gaan met relatief hoge kans op morbiditeit, mortaliteit en permanent stoma. Overbrugging met een stent of decomprimerend stoma naar een electieve resectie zijn dan ook valide opties, maar over de specifieke indicatiegebieden en oncologische veiligheid van een colonstent bestaat discussie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In een consensus richtlijn van de World Society of Emergency Surgery (WSES) wordt onderscheid gemaakt tussen tumorperforatie met veelal afgekapselde locale peritonitis, en perforatie proximaal van een coloncarcinoom wat zich veelal presenteert met faecale peritonitis (Pisano, 2018). Er wordt aanbevolen om de acute resectie voor 'source control' volgens oncologische principes uit te voeren. Voor een tumorperforatie wordt een resectie met of zonder anastomose, en met of zonder stoma geadviseerd. De aanbeveling voor proximale perforatie is een oncologische resectie van de tumor en behandeling van de perforatie, met indicatie voor subtotal colectomie bij slechte conditie van de darmwand van het proximale colon. Vanwege lage kans van opheffen van eindstandige stoma's wordt aangegeven dat een anastomose met eventueel deviërend stoma overwogen dient te worden.

Voor linkszijdige obstructie worden segmentresectie met anastomose bij laag risicotatiënten en Hartmann procedure bij hoog risico patiënten aanbevolen boven een decomprimerend stoma, en een subtotal colectomie dient alleen bij serosa scheuren, perforatie of ischaemie te worden uitgevoerd. 'Tube'

decompressie wordt genoemd als overbruggingstrategie, en stent als voorkeur boven decomprimerend stoma bij palliatieve intentie.

De ASCRS richtlijn (2017) beveelt aan om bij acute bloeding op basis van een coloncarcinoom initieel niet-chirurgisch (endoscopisch, angiografie met coiling) te behandelen, en bij noodzaak tot acute resectie, deze volgens oncologische principes uit te voeren. Bij perforatie wordt een resectie volgens oncologische principes geadviseerd met lage drempel voor gefaseerde procedure. Bij obstructie en curatieve intentie kunnen zowel acute resectie als stent met uitgestelde resectie worden overwogen, en deze aanbeveling wordt zowel voor links- als rechtszijdige obstructie gegeven.

In de NICE richtlijn (Jan, 2020) wordt aanbevolen om bij acute linkszijdige colonobstructie in een palliatieve setting een stent te overwegen, en in een curatieve setting een stent of acute chirurgie.

De ESGE richtlijn (update 2020) beveelt bij linkszijdig obstructief coloncarcinoom in een curatieve setting aan om een stent als alternatief voor acute resectie te bediscussiëren binnen gedeelde besluitvorming, en stent als voorkeursbehandeling te beschouwen ter palliatie. Een vergelijkbare zwakke aanbeveling wordt gedaan voor rechtszijdige obstructie. Bij stent als overbrugging naar resectie wordt een interval van 2 weken gesuggereerd. Het wordt aanbevolen om stenting te laten uitvoeren of superviseren door iemand met aangetoonde competentie in coloscopie en fluoroscopische technieken, die dit op regelmatige basis doet. Wanneer een overbruggingsstrategie het beste is, maar een tumor niet voor stenting in aanmerking komt, of wanneer de ervaring ontbreekt, wordt een decomprimerend stoma als alternatief gesuggereerd.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1, 2, en 3

Er werden geen relevante systematische reviews gevonden.

PICO 4 (definitie obstructie)

Een systematische review van Veld (2021) toonde dat er in de literatuur over colonobstructie in de meerderheid geen definitie wordt gegeven, met een vergelijkbaar percentage tussen prospectieve cohort studies en RCT's (Veld, 2021). RCT's met een definitie gebruikten vaker radiologische criteria dan cohort studies met een definitie.

PICO 5a (acute linkszijdige obstructie, curatief)

Stent werd met acute chirurgie vergeleken voor linkszijdige obstructie in een systematische review op basis van 21 vergelijkende studies (Amelung, 2018), waarbij geen verschil in 3- en 5-jaars ziektevrije (OR 0,96 (0,73 tot 1,26) en OR 0,86 (0,54 tot 1,36)) en algehele overleving (OR 0,85 (0,68 tot 1,08) en OR 1,04 (0,68 tot 1,57)) werd gevonden, en ook geen verschil in lokaal recidief (OR 1,32 (0,78 tot 2,23)). Wel resulteerde een stent in significant minder permanente stoma's (OR 0,49 (0,32 tot 0,74)).

PICO 6a (acute rechtszijdige obstructie, curatief)

Voor rechtszijdige obstructie (Amelung, 2015) werd op basis van 14 studies gevonden dat een stent tot lagere mortaliteit (0% versus 10,8% (8,1 tot 18,5)) en lagere majeure morbiditeit (0,8% (0 tot 4,8) versus 23,9% (9,3 tot 35,6)) leidde, en ook tot minder naadlekages (0% versus 9,1%) en permanente stoma's (0%

versus 1,0%). Daarbij werd wel aangegeven dat het om studies van laag niveau van bewijs gaat, en stenting van rechtszijdige tumoren technisch lastig is. Daarbij is er ook risico op selectie bias, met een gunstiger uitgangssituatie van patienten die stenting ondergingen.

PICO 5b en 6b (acute obstructie, palliatief)

In een systematische review van 18 studies (Veld, 2020) bleek een palliatieve stent ten opzichte van een spoedoperatie gepaard te gaan met lagere mortaliteit (3,9% versus 9,4%; OR 0,44 (0,28 tot 0,69)), minder complicaties (13,6% versus 25,5%; OR 0,46 (0,29 tot 0,74)), en minder stoma's (14,3% versus 51,4%; OR 0,17 (0,09 tot 0,31)). Wel waren er meer late complicaties na stent (23,3% versus 9,8%; OR 2,55 (1,70 tot 3,83)), veelal stentobstructie. Geconcludeerd werd dat stent de voorkeursbehandeling is in de palliatieve setting.

PICO 7, 8 en 9

Er werden geen relevante systematische reviews gevonden.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Voor de deelvragen zijn er geen relevante nationale data of populatiestudies beschikbaar.

Zoeken en selecteren

Morbiditeit (inclusief overbruggingsinterventie), post-procedurele mortaliteit, laparoscopische resectie, locoregionaal recidief, afstandsmetasen, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma-gerelateerde operaties), opnameduur, start en interval tot systemische vervolgbehandeling, stomavrij behandeltraject, permanent stoma, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1: (proximale perforatie)

P: patiënten met een perforatie proximaal van een obstructief coloncarcinoom en peritonitis in de curatieve setting;

I: segmentele resectie van de perforatie, al dan niet met anastomose/ deviërend stoma;

C: subtotale colectomie, al dan niet met anastomose / deviërend stoma;

O: morbiditeit, mortaliteit, laparoscopische resectie, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma gerelateerde operaties), permanent stoma.

PICO 2: (acute bloeding)

P: patiënten met een klinisch manifeste bloeding vanuit een primair coloncarcinoom (acute Hb daling, hemodynamische instabiliteit);

I: coiling door de interventieradioloog;

C: acute oncologische resectie;

O: morbiditeit, mortaliteit, laparoscopische resectie, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma gerelateerde operaties), permanent stoma.

PICO 3: (peritumoraal abces)

P: patiënten met een primair coloncarcinoom en een peritumoraal abces;

I: percutane drainage en electieve resectie;

- C:** acute oncologische resectie;
- O:** morbiditeit, mortaliteit, laparoscopische resectie, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma gerelateerde operaties), permanent stoma.

PICO 4

Voor deze uitgangsvraag werd geen PICO opgesteld.

PICO 5a: (acute linkszijdige obstructie, curatief)

- P:** patiënten met een acute linkszijdige obstructie door een coloncarcinoom in de curatieve setting, al dan niet lokaal gevorderd;
- I:** overbrugging naar electieve resectie (stent of stoma);
- C:** acute oncologische resectie;
- O:** technisch en klinisch succes, morbiditeit (inclusief overbruggingsinterventie), post-procedurele mortaliteit, laparoscopische resectie, locoregionaal recidief, afstandsmetastasen, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma gerelateerde operaties), opnameduur, start en interval tot systemische vervolgbehandeling, stomavrij behandeltraject, permanent stoma, kwaliteit van leven.

PICO 5b: (acute linkszijdige obstructie, palliatief)

- P:** patiënten met een acute linkszijdige obstructie door een coloncarcinoom in de palliatieve setting;
- I:** zelf-expanderende metalen colonstent (al dan niet bedekt);
- C:** decomprimerend stoma;
- O:** technisch en klinisch succes, morbiditeit (korte en lange termijn), post-procedurele mortaliteit, aantal reïnterventies, opnameduur, start en interval tot systemische vervolgbehandeling, stoma, kwaliteit van leven.

PICO 6a: (acute rechtszijdige obstructie, curatief)

- P:** patiënten met een acute rechtszijdige obstructie door een coloncarcinoom in de curatieve setting, al dan niet lokaal gevorderd;
- I:** overbrugging naar electieve resectie (stent of stoma);
- C:** acute oncologische resectie;
- O:** technisch en klinisch succes, morbiditeit (inclusief overbruggingsinterventie), post-procedurele mortaliteit, laparoscopische resectie, locoregionaal recidief, afstandsmetastasen, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma gerelateerde operaties), opnameduur, start en interval tot systemische vervolgbehandeling, stomavrij behandeltraject, permanent stoma, kwaliteit van leven.

PICO 6b: (acute rechtszijdige obstructie, palliatief)

- P:** patiënten met een acute rechtszijdige obstructie door een coloncarcinoom in de palliatieve setting;
- I:** zelf-expanderende metalen colonstent (al dan niet bedekt);
- C:** decomprimerend stoma;
- O:** technisch en klinisch succes, morbiditeit (korte en lange termijn), post-procedurele mortaliteit, aantal reïnterventies, opnameduur, start en interval tot systemische vervolgbehandeling, stoma, kwaliteit van leven.

PICO 7: (stent of stoma)

P: patiënten die in aanmerking komen voor overbrugging naar electieve resectie bij een acute links- of rechtszijdige obstructie door een coloncarcinoom;

I: zelf-expanderende metalen colonstent (al dan niet bedekt);

C: decomprimerend stoma (blow-hole of dubbeloops transversostoma, ileostoma);

O: morbiditeit (inclusief overbruggingsinterventie), post-procedurele mortaliteit, laparoscopische resectie, locoregionaal recidief, afstandsmetasen, ziektevrije overleving, totale overleving, aantal reïnterventies (inclusief stoma gerelateerde operaties), opnameduur, start en interval tot systemische vervolgbehandeling, stomavrij behandeltraject, permanent stoma, kwaliteit van leven.

PICO 8: (type stoma)

P: patiënten met een acute linkszijdige obstructie door een coloncarcinoom die een overbrugging krijgen naar electieve resectie door middel van een deviërend stoma;

I: blow hole;

C: dubbeloops colostoma;

O: morbiditeit, kwaliteit van leven, reïnterventies.

PICO 9: (overbruggingsinterval)

P: patiënten met een status na stent of stoma en klinisch succesvolle decompressie die in de wachttijd zijn voor electieve resectie van een coloncarcinoom;

I: interval < 2 weken;

C: interval 2 tot 4 weken;

O: morbiditeit (tijdens het interval en post-resectie), laparoscopische resectie, post-resectie mortaliteit, ziektevrije overleving, totale overleving, opnameduur, permanent stoma.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Amelung FJ, de Beaufort HW, Siersema PD, Verheijen PM, Consten EC. Emergency resection versus bridge to surgery with stenting in patients with acute right-sided colonic obstruction: a systematic review focusing on mortality and morbidity rates. Int J Colorectal Dis. 2015 Sep;30(9):1147-55. doi: 10.1007/s00384-015-2216-8. Epub 2015 May 3. PMID: 25935448.

Amelung FJ, Borstlap WAA, Consten ECJ, Veld JV, van Halsema EE, Bemelman WA, et al. Propensity score-matched analysis of oncological outcome between stent as bridge to surgery and emergency resection in patients with malignant left-sided colonic obstruction. Br J Surg. 2019 Jul;106(8):1075-1086. doi: 10.1002/bjs.11172. Epub 2019 May 10. PMID: 31074507.

Amelung FJ, Burghgraef TA, Tanis PJ, van Hooft JE, Ter Borg F, Siersema PD, Bemelman WA, Consten ECJ. Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer; a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Nov;131:66-75. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.003. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30293707.

Amelung FJ, Consten ECJ, Siersema PD, Tanis PJ. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon: Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3660-3668. doi: 10.1245/s10434-016-5247-7. Epub 2016 May 24. PMID: 27221360; PMCID: PMC5009151.

Kim SW, Kim J, Hong SM, Yoon YS, Park IJ, Yu CS, Kim J. Detailed pathological analysis of the advancing edge of the tumour can effectively stratify clinical T4b colorectal cancer patients. *Histopathology*. 2019 May;74(6):883-891. doi: 10.1111/his.13820. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30609091.

Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. World J Emerg Surg. 2018 Aug 13;13:36. doi: 10.1186/s13017-018-0192-3. eCollection 2018. PMID: 30123315

van Hooft JE, Veld JV, Arnold D, Beets-Tan RGH, Everett S, Götz M, van Halsema EE, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 May;52(5):389-407. doi: 10.1055/a-1140-3017. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32259849.

Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, Eise van Halsema E, Consten ECJ, Siersema PD, et al. Changes in Management of Left-Sided Obstructive Colon Cancer: National Practice and Guideline Implementation. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Dec;17(12):1512-1520. doi: 10.6004/jnccn.2019.7326. PMID: 31805533.

Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, van Halsema EE, Consten ECJ, Siersema PD, et al. Comparison of Decompressing Stoma versus Stent as a Bridge to Surgery for Left-Sided Obstructive Colon Cancer. *JAMA Surg*. 2020 Mar 1;155(3):206-215. doi: 10.1001/jamasurg.2019.5466. Erratum in: *JAMA Surg*. 2020 Mar 1;155(3):269. PMID: 31913422; PMCID: PMC6990965.

Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, van Halsema EE, Consten ECJ, Dekker JWT, et al. Decompressing Stoma as Bridge to Elective Surgery is an Effective Strategy for Left-sided Obstructive Colon Cancer: A National, Propensity-score Matched Study. *Ann Surg*. 2020 Nov;272(5):738-743. doi: 10.1097/SLA.0000000000004173. PMID: 32833768.

Veld JV, Beek KJ, Consten ECJ, Ter Borg F, van Westreenen HL, Bemelman WA, et al. Definition of large bowel obstruction by primary colorectal cancer: A systematic review. *Colorectal Dis*. 2021 Apr;23(4):787-804. doi: 10.1111/codi.15479. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33305454; PMCID: PMC8248390.

Veld JV, Kumcu A, Amelung FJ, Borstlap WAA, Consten ECJ, Dekker JWT, et al. Time interval between self-expandable metal stent placement or creation of a decompressing stoma and elective resection of left-sided obstructive colon cancer. *Endoscopy*. 2021 Sep;53(9):905-913. doi: 10.1055/a-1308-1487. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33339059.

Veld J, Umans D, van Halsema E, Amelung F, Fernandes D, et al. Self-expandable metal stent (SEMS) placement or emergency surgery as palliative treatment for obstructive colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Nov;155:103110. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103110. Epub 2020 Sep 22. PMID: 33038693.

Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):999-1017. doi: 10.1097/DCR.0000000000000926. PMID: 28891842.

Neoadjuvante therapie T4 coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van neoadjuvante behandeling bij het cT4N0-2M0 coloncarcinoom?

Deelvragen:

1. Welke indicaties zijn er voor neoadjuvante (chemo)radiotherapie?
2. Wat is het radiotherapie schema van voorkeur?
3. Welke indicaties zijn er voor neoadjuvante systemische therapie?
4. Welke systemische therapie heeft de voorkeur en met welke duur?
5. Wat is de modaliteit van keuze en optimale timing voor restadiëren na neoadjuvante therapie?
6. Rol van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij niet fitte/oudere patiënten?

Aanbeveling

Overweeg neoadjuvante systemische therapie bij het cT4bN0-2M0 coloncarcinoom, waarbij chemoradiatie als alternatief kan worden gekozen bij localisatie in het (recto)sigmoïd.

Kies bij neoadjuvante chemoradiatie voor een schema met 45 tot 50 Gy gecombineerd met 5-FU of afgeleide zoals Capecitabine.

Verricht restadivering na neoadjuvante therapie met een CT-abdomen. Doe de restadiëring aansluitend na 3 kuren systemische therapie of 6 tot 8 weken na afronding van de chemoradiatie.

Overwegingen

Om preoperatief vast te stellen of een tumorresectie met tumorvrije marges verkregen kan worden dient ter stadiëring een CT-scan van het abdomen gemaakt te worden, gevolgd door bespreking van de patiënt in een multidisciplinair team.

Deze preoperatieve beoordeling is essentieel voor:

- het stellen van een eventuele indicatie voor neoadjuvante therapie;
- de chirurgische planning ten aanzien van noodzakelijke expertise (uroloog, gynaecoloog, HPB chirurg, oesofagus-maag chirurg, plastisch chirurg).

(Chemo)radiotherapie als neoadjuvante therapie

Er zijn enkele niet gerandomiseerde studies die laten zien dat het aantal R0 resecties kan toenemen na neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij het cT4N0-2M0 coloncarcinoom.

In een populatiestudie van Hawkins (2018) van totaal 15207 patiënten met cT4N0-2M0 coloncarcinoom, ondergingen 195 patiënten neoadjuvante radiotherapie (meeste 45 Gy in 25 fracties). Na neoadjuvante radiotherapie was het percentage R0 resecties hoger (87% versus 80%) en de 5-jaars overleving langer (62%

versus 46%).

Een retrospectieve studie van Krishnamurty (2018) uit een tertiair centrum welke een groep patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom met (n=23) en zonder (n=108) preoperatieve chemoradiatie vergeleek toonde een niet significant verschil in R0 resectie (96% versus 88%) en lokaal recidief (4% versus 16%) (Krishnamurty, 2018).

In een cohort met 33 patiënten met primair niet resectabel locally advanced coloncarcinoom (Cukier, 2012) werd na neoadjuvante chemoradiatie, 45 tot 50,4 Gy in 25 fracties gecombineerd met continu 5-FU, bij alle patiënten een R0 resectie bereikt, was het aantal > graad 3 toxiciteit van de neoadjuvante therapie 9%, het aantal postoperatieve complicaties 36%, en de 3-jaars ziekte vrije en total overleving bedroegen respectievelijk 74% en 86%.

Systemische therapie als neoadjuvante therapie

In de FOXROT-studie (Foxtrot collaborative group, 2012) zijn patiënten met high risk cT3 of cT4 coloncarcinoom 1:2 gerandomiseerd tussen 24 weken oxaliplatin bevattende adjuvante chemotherapy met panitumumab bij RAS wild type (controle), en 6 weken van deze chemotherapy al dan niet met panitumumab neoadjuvant, waarna adjuvant continueren tot een totaal van 24 weken (experimenteel). De gerandomiseerde fase 2 studie met 150 patiënten toonde goede tolerantie van neoadjuvante chemotherapy, substantiële downstaging en downsizing en significant hoger percentage R0 resecties (96% versus 80%). Inclusie tot een totaal van 1053 patiënten in de aanvullende fase III studie is in december 2016 afgerond. In 2019 worden resultaten verwacht van de primaire uitkomst 2-jaar ziektevrije overleving.

Dezelfde conclusie qua haalbaarheid kwam uit een Deense fase II studie van Jakobsen (2015). Een recente cohortstudie van Dehal (2018) vergeleek patiënten met een cT4b coloncarcinoom die preoperatieve chemotherapy en resectie ondergingen (n=921) met patiënten die resectie en adjuvante chemotherapy kregen (n=26654) (Dehal, 2018). De studie toonde verschil in 3-jaars overleving met een voordeel voor de patiënten die preoperatief behandeld werden (HR 0,77, 95% BI 0,60 tot 0,98). Dit verschil werd niet gezien in patiënten met een cT4a tumor.

Neoadjuvante therapie bij ouderen/niet fitte patiënten

Er kan op basis van de beschikbare literatuur geen specifieke uitspraak gedaan worden over de rol van inductiebehandeling voor het cT4 coloncarcinoom bij ouderen. Indien een multiviscerale resectie wordt overwogen, is in het algemeen de klinische conditie van de patiënt ook toereikend voor inductiebehandeling. Gezien het oncologische belang van een R0 resectie lijkt daarom op voorhand geen uitzondering te moeten worden gemaakt voor ouderen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Vanuit de Dutch Colorectal Audit (DCRA) werden 6918 patiënten die een resectie ondergingen voor locally advanced coloncarcinoom geanalyseerd (Klaver, 2017), waarvan er 3385 een multiviscerale resectie ondergingen tussen 2009 en 2014. Het percentage (chemo)radiotherapie en systemische therapie voor cT4

was respectievelijk 6,2% en 4,0%. In de multiviscerale resectie groep was het percentage R0 87% met een significant hoger percentage in hoog volume centra (91% versus 86%). Het percentage gecompliceerd beloof was 27% en 30-dagen mortaliteit 5,4%.

In een Nederlands-Belgische multicenter cohort studie werd de overleving van in opzet curatieve resectie van pT4 coloncarcinoom onderzocht in 420 patiënten tussen 2000 en 2014, waarvan 40% een multiviscerale resectie. In totaal had 39% één of meerdere postoperatieve complicaties, 13% een infectieuze complicatie en onderging 48% geen adjuvante chemotherapie. Infectieuze complicaties en R1 resecties waren significante voorspellers voor (peritoneaal) recidief en adjuvante chemotherapie was geassocieerd met een significant betere recidief-vrije en totale overleving.

Deze data tonen dat er ruimte is voor verbetering van behandeling van het lokaal gevorderd coloncarcinoom in Nederland. Het relatief hoge percentage R1/2 resecties, de grote kans op complicaties na uitgebreide chirurgie en het voor de helft niet toekomen aan adjuvante chemotherapie suggereert samen met de beschikbare literatuur dat neoadjuvante therapie een plaats zou kunnen hebben.

Onderbouwing

Achtergrond

Het cT4N0-2M0 coloncarcinoom is een kleine subgroep binnen de colorectaal carcinomen. De relatieve zeldzaamheid en de uitgebreidheid van de problematiek vergt vaak een multimodale aanpak door een gespecialiseerd team. De meest optimale combinatie van modaliteiten is nog grotendeels onduidelijk. Maar analoog aan het rectumcarcinoom en andere gastrointestinale tumoren is er een internationale trend naar neoadjuvante behandeling voor downstaging en downsizing.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn betreffende het colorectaal carcinoom is niet recent bijgewerkt betreffende dit onderwerp. De meest recente versie (2011 met update in 2014) doet geen uitspraken over de toepassing van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij het coloncarcinoom. Betreffende neoadjuvante systeemtherapie wordt de aanbeveling gedaan dit enkel toe te passen in studieverband.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen systematische reviews beschikbaar over dit onderwerp.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

1. Radicaliteit van operatie
2. Graad ≥ 3 behandel-gerelateerde complicaties
3. Locoregionale ziektevrije overleving
4. Lange termijn overleving (5-jaar overall, 3-jaar disease-free)
5. Kwaliteit van leven

6. Kosten

PICO's

PICO1 (indicatie neoadjuvante (chemo)radiatie)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: neoadjuvante (chemo)radiotherapie gevolgd door resectie;

C: alleen resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 2 (bestralingsschema)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom: Neoadjuvante radiotherapie gevolgd door resectie;

I: neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door resectie;

C: neoadjuvante radiatie gevolgd door resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 3 (indicaties neoadjuvante systemische therapie)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: neoadjuvante systemische therapie gevolgd door resectie;

C: alleen resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 4 (soort neoadjuvante systemische therapie)

P: patiënten met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: combinatie chemotherapie met targeted agent;

C: combinatie chemotherapie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

PICO 5 (niet fitte patiënten / ouderen)

P: niet fitte patiënten / ouderen met een cT4N0-2M0 coloncarcinoom;

I: neoadjuvante therapie gevolgd door resectie;

C: alleen resectie;

O: radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kosten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chu W, Chung H, Fenech D, Herschorn S, Ko Y, Rowsell C, Soliman H, Ung YC, Wong CS. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. Eur J Surg Oncol. 2012 aug;38(8):677-82. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.001. Epub 2012 May 24. PubMed PMID: 22632848.
- Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, Fischer T, Klempner SJ, Chang SC, Grunkemeier GL, Bilchik AJ, Goldfarb M. Neoadjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients with Clinical T4b Colon Cancer. J Gastrointest Surg. 2018 Feb;22(2):242-249. doi: 10.1007/s11605-017-3566-z. Epub 2017 Sep 20. PubMed PMID: 28933016.
- Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Nov;13(11):1152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0. Epub 2012 Sep 25. PubMed PMID: 23017669; PubMed Central PMCID: PMC3488188.
- Hawkins AT, Ford MM, Geiger TM, Hopkins MB, Kachnic LA, Muldoon RL, Glasgow SC. Neoadjuvant radiation for clinical T4 colon cancer: A potential improvement to overall survival. Surgery. 2018 Jul 14. pii: S0039-6060(18)30326-X. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.015. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30017250.
- Jakobsen A, Andersen F, Fischer A, Jensen LH, Jørgensen JC, Larsen O, Lindebjerg J, Pløen J, Rafaelsen SR, Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. Acta Oncol. 2015 Nov;54(10):1747-53. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007. Epub 2015 Apr 29. PubMed PMID: 25920359.
- Klaver CE, Gietelink L, Bemelman WA, Wouters T, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit Group. Locally Advanced Colon Cancer: Evaluation of Current Clinical Practice and Treatment Outcomes at the Population Level. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Feb;15(2):181-190. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28188188.
- Klaver CEL, Wasmann KATGM, Verstegen M, van der Bilt JDW, Nagtegaal ID, van Ramshorst B, Tanis PJ, Wolthuis AM, van Santvoort HC, de Wilt JHW, D'Hoore A. Postoperative abdominal infections after resection of T4 colon cancer increase the risk of intra-abdominal recurrence. Eur J Surg Oncol. 2018 Dec;44(12):1880-1888. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.016. Epub 2018 Oct 18. PubMed PMID: 30360990.
- Krishnamurty DM, Hawkins AT, Wells KO, Mutch MG, Silviera ML, Glasgow SC, Hunt SR, Dharmarajan S. Neoadjuvant Radiation Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: a Cohort Analysis. J Gastrointest Surg. 2018 May;22(5):906-912. doi: 10.1007/s11605-018-3676-2. Epub 2018 Feb 9. PubMed PMID: 29427227.

Adjuvante systemische therapie coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Welke indicaties zijn er voor adjuvante chemotherapie, met welk schema en met welke duur bij stadium II en III coloncarcinoom?

Deelvragen:

1. Bij welke hoogrisico histologische parameters en mismatch repair status is er meerwaarde van adjuvante oxaliplatin bevattende combinatie chemotherapie of fluoropyrimidine monotherapie voor stadium II coloncarcinoom?
2. Welke keuze van chemotherapeutica en met welke duur heeft de voorkeur bij adjuvante chemotherapie voor hoog-risico stadium II coloncarcinoom?
3. Welke keuze van chemotherapeutica en met welke duur heeft de voorkeur bij adjuvante chemotherapie voor stadium III coloncarcinoom, afhankelijk van mismatch repair status, oncologisch risico, leeftijd en comorbiditeit?
4. Wat is de optimale timing van start van adjuvante chemotherapie na resectie van coloncarcinoom?
5. Welke indicatie is er voor S-1 bij capecitabine geïnduceerd hand-voet syndroom tijdens adjuvante chemotherapie?
6. Wat is de meerwaarde van DPYD genotypering voorafgaande aan behandeling met een fluoropyrimidine?

Aanbeveling

Bespreek bij patiënten met een hoog-risico stadium II coloncarcinoom adjuvante chemotherapie in de vorm van 3 maanden CAPOX alleen bij stadium pT4N0M0, MSS. Geef voor deze indicatie geen fluoropyrimidine monotherapie.

Behandel laag-risico stadium III coloncarcinoom (pT1-3N1M0) met 3 maanden CAPOX of FOLFOX.

Behandel hoog-risico stadium III coloncarcinoom (pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0) met 3 maanden CAPOX.

Kies bij een contraindicatie voor oxaliplatin voor 6 maanden fluoropyrimidine monotherapie als adjuvante behandeling bij stadium III MSS coloncarcinoom, maar niet voor MSI coloncarcinoom.

Start adjuvante chemotherapie bij voorkeur binnen 4 tot 8 weken na operatie.

Vervang capecitabine door S-1 bij optreden van klachten van coronairspasmen of ernstige klachten van handvoetsyndroom.

Bepaal DPYD genotypering voorafgaande aan de behandeling met een fluoropyrimidine.

Overwegingen

DYPD genotyping

Omdat met de nu beschikbare testen slechts een deel van de patiënten met DYPD deficiëntie is op te sporen, dient specifieke aandacht te zijn voor onverwacht ernstige toxiciteit tijdens de eerste kuur (Henricks, 2018)

Hoogrisicoparameters stadium II

De MOSAIC studie toont voor hoog-risico stadium II een winst in 6-jaars overleving van slechts 2.7% (Tournigand, 2012) en in 10-jaars overleving van 3.7% (André, 2015) voor FOLFOX ten opzichte van 5FU/LV.

Stadium II-III coloncarcinoom (keuze)

De standaardbehandeling bestaat uit een combinatie van een fluoropyrimidine (oraal capecitabine of 46-uurs infusie 5-FU) met oxaliplatin (André, 2004; Haller, 2011; Sanoff, 2012; Schmoll, 2014). Bij contraindicatie voor oxaliplatin is fluoropyrimidine monotherapie een optie (Wilkinson, 2010; Twelves, 2005).

In geval van een MSI-tumor is er bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom geen indicatie voor adjuvante chemotherapie (Ribic, 2003; Des Guetz, 2009; Sargent, 2010; Sinicrope, 2011), en bij stadium III coloncarcinoom alleen een indicatie voor oxaliplatin-bevattende adjuvante chemotherapie (Ribic, 2003; Gavin, 2012; André, 2015; Tougeron, 2016; Zaanan, 2018).

Stadium II-III coloncarcinoom (duur)

De aanbeveling is gebaseerd op een gepoolde analyse (IDEA) van 6 studies met in totaal 12.834 patiënten met stadium III coloncarcinoom waarin werd gerandomiseerd tussen 3 versus 6 maanden adjuvante oxaliplatin-bevattende chemotherapie (Grothey, 2018). De keuze tussen CAPOX en FOLFOX werd per studie bepaald, en hiervoor werd niet gerandomiseerd. Het eindpunt was de 3-jaars ziekte-vrije overleving, waarbij de bovengrens van de HR voor non-inferiority was vastgesteld op 1,12. Non-inferiority werd niet aangetoond voor de totale studiepopulatie (3-jaars ziekte-vrije overleving 74,6% voor 3 maanden en 75,5% voor 6 maanden, HR 1,07, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-1,15), maar wel voor de subgroep die behandeld was met CAPOX en voor de subgroep met laag-risico stadium III (T1-3,N1). De absolute winst in 3-jaars ziektevrije overleving voor behandeling van 6 ten opzichte van 3 maanden was zowel voor de totale populatie als in alle subgroepanalyses zeer beperkt (variërend van – 1,1% tot 3,3%). Deze verschillen kunnen als klinisch niet relevant worden beschouwd, zeker ten opzichte van het verminderd optreden van graad ≥ 2 neuropathie bij een behandelingsduur van 3 maanden (afname van 47,7% tot 16,6% voor behandeling met FOLFOX en van 44,9% tot 14,2% voor CAPOX).

De grootste winst voor 6 maanden therapie werd waargenomen in de subgroep van hoog-risico stadium III (T4 en/of N2 tumoren) bij behandeling met FOLFOX, maar deze winst bedroeg slechts 3,2% (64,7% versus 61,5%). Ter vergelijking: met CAPOX was het resultaat in deze subgroep respectievelijk 64,0% versus 64,1%. Er zijn nog geen gegevens over resultaten van de invloed van moleculaire markers en locatie van de primaire tumor.

Er is geen sluitende verklaring voor het verschil in uitkomst tussen behandeling met CAPOX en FOLFOX. Mogelijke voordelen van behandeling met CAPOX zijn een langere duur van behandeling met fluoropyrimidine en een hogere dosis-intensiteit van oxaliplatin gedurende het begin van de behandeling.

In 2 studies (TOSCA Iveson, 2018; SCOT Sobrero, 2018) waren ook patiënten met een hoog-risico stadium II carcinoom opgenomen: in TOSCA 1253 patiënten (waarvan 296 met een pT4 tumor) en in SCOT 1100 patiënten. De criteria voor hoog-risico waren in beide studies vrijwel gelijk. In TOSCA werd voornamelijk FOLFOX gebruikt (64% van de patiënten), in SCOT voornamelijk CAPOX (68%). In de SCOT studie had 18% van de patiënten een rectumcarcinoom en werd er voor hoog-risico stadium II geen opgave gedaan voor het aandeel rectum versus coloncarcinomen.

Gezien het resultaat van IDEA van een beter effect voor een behandelingsduur van 3 maanden bij laag-risico stadium III dan bij hoog-risico stadium III, zou verwacht mogen worden dat een behandelingsduur van 3 maanden niet inferieur zou zijn aan een duur van 6 maanden. De resultaten van TOSCA bij hoog-risico stadium II zijn echter onverwacht: er was een absolute winst in 3-jaars recidief-vrije overleving voor behandeling van 6 ten opzichte van 3 maanden van 5,6% (HR 1,41, 1,05 tot 1,89), terwijl er in dezelfde studie geen significant verschil was bij stadium III (HR 1,07, 0,91 tot 1,26). Voor patiënten met een pT4N0 tumor was de HR 1,35 (0,83 tot 2,19). In de SCOT-studie was er echter wel een lagere HR voor hoog-risico stadium II ten opzichte van stadium III (respectievelijk 0,988 (0,75 tot 1,31) versus 1,02 (0,91 tot 1,13)). Er is voor de uitkomst bij hoog-risico stadium II tumoren in de TOSCA-studie geen goede verklaring, maar deze resultaten zijn dus niet bevestigd in de SCOT-studie. In de SCOT-studie was 3 maanden behandeling met CAPOX, maar niet met FOLFOX, niet inferieur ten opzichte van 6 maanden behandeling. Mogelijk speelt het verschil in gebruik van CAPOX en FOLFOX een rol in de verschillende uitkomst van de TOSCA en SCOT-studies bij het hoog-risico stadium II coloncarcinoom.

Een kosten-effectiviteitsanalyse van de SCOT studie toonde dat behandeling met 3 maanden gepaard gaat met minder kosten en een (niet significante) winst van de kwaliteit van leven (Robles-Zurita, Br J Cancer, 2018).

Opmerkingen

1. In Nederland wordt de waarde van adjuvante therapie beoordeeld op het effect op de totale overleving, niet op ziekte-vrije overleving. Resultaten van eerdere adjuvante studies hebben nooit een winst in mediane OS getoond die groter was dan de winst in mediane DFS. De enige adjuvante studie bij het coloncarcinoom waarin dit niet het geval was, is de NO16968 studie (CAPOX versus 5FU/LV) waarin het verschil in mediane 3-jaars DFS 4,4% bedroeg en in 7-jaars mediane OS 6%, beiden in het voordeel van CAPOX. In deze studie was er echter een verschil in de keuze van de fluoropyrimidine en dit kan een rol hebben gespeeld (in de adjuvante studie monotherapie capecitabine versus 5FU/LV was capecitabine iets beter). Mogelijk speelt dit ook een rol bij de analyses CAPOX vs FOLFOX in IDEA. Dit alles maakt het onwaarschijnlijk dat de uitkomsten van de OS in IDEA tot andere conclusies zullen leiden en is er geen reden om met aanpassing van de richtlijn te wachten tot de resultaten van OS bekend zijn.
2. In geen van de publicaties is vermeld welke TNM of AJCC stadiëring is gebruikt, maar meest waarschijnlijk zijn patiënten met micrometastasen (0,2 tot 2 mm) geclassificeerd als N1, en dus ook in de IDEA studie opgenomen. Er zijn geen gegevens over het percentage patiënten met micrometastasen in IDEA. In de meest recente 8^e editie van TNM worden patiënten met

micrometastasen als N1 geclassificeerd, gezien hun slechte prognose op grond van recente gegevens (Sloothaak, 2017; Rhabari, 2012; Reggiani Bonetti, 2011; Mirkin, 2018). Hoewel de waarde van adjuvante chemotherapie bij patiënten met micrometastasen in regionale lymfeklieren formeel niet is aangetoond, lijkt een voordeel wel waarschijnlijk. Het advies is om ook deze categorie patiënten te behandelen met 3 maanden adjuvante chemotherapie.

	Non-inferiority 3 versus 6 mnd (HR tot 95% CI 1.12)	Non-inferiority bereikt	Absolute verschil 3-jaars DFS 3 versus 6 mnd
Totale studie	1.07 (1.00-1.15)	Nee	-0.9% (74.6% versus 75.5%)
T1-3 N1	1.01 (0.90-1.12)	Ja	-0.2% (83.1% versus 83.3%)
FOLFOX	1.10 (0.96-1.26)	Nee	-1.6% (81.9% versus 83.5%)
CAPOX	0.85 (0.71-1.01)	Ja	+1.9% (85.0% versus 83.1%)
T4 en/of N2	1.12 (1.03-1.23)	Nee	-1.7% geen data per arm
FOLFOX	1.20 (1.07-1.35)	Nee	-3.2% (61.5% versus 64.7%)
CAPOX	1.02 (0.89-1.17)	Nee	+0.1% 64.1% versus 64.0%

DYPD genotyping

DYPD*2A genotyping identificeert 25% van patiënten met een DPD deficiëntie, is sterk geassocieerd met ernstige toxiciteit van fluoropyrimidines, en leidt tot meer veilige behandeling, en is kosten-effectief (Deenen, 2016).

Prospectieve DPD genotyping is haalbaar in de dagelijkse praktijk, en DPD genotype-gebaseerde dosisreducties verhogen de patiënt-veiligheid van fluoropyrimidine therapie (Henricks, 2018).

Ouderen en/of kwetsbare patiënten

Er zijn meerdere studies gedaan naar de toegevoegde waarde van oxaliplatin aan een fluoropyrimidine bij de adjuvante behandeling van stadium III colon carcinoom (Hsiao, 2011; Sanoff, 2012; McCleary, 2013a; McCleary, 2013b); Kim, 2014; Van Erning, 2017; Brungs, 2018). Alle studies waren retrospectief van opzet en verschillen sterk in het aantal patiënten (variërend van een paar honderd tot duizenden patiënten) en in afkapwaarde van leeftijd (65, 70, 75 en 80 jaar). De uitkomsten ten opzichte van jongere patiënten varieerden van het ontbreken van een toegevoegde waarde, een minder groot voordeel, tot een persisterend voordeel. Enkele studies waarin een winst werd waargenomen vermelden wel een hogere toxiciteit bij de oudere ten opzichte van de jongere patiënten. In al deze studies bedroeg de voorgenomen duur van adjuvante

behandeling 6 maanden en is de toxiciteit met de huidige duur van 3 maanden duidelijk minder. Samenvattend kan uit deze gegevens geen duidelijke conclusie ten aanzien van het gebruik van oxaliplatin in de adjuvante setting bij de oudere patiënt worden getrokken. Bij de oudere en/of kwetsbare patiënt dient de mogelijke winst van adjuvante chemotherapie afgewogen te worden tegen de mogelijke belasting van de behandeling, waarbij conditie en comorbiditeit belangrijkere criteria zijn dan leeftijd.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Hoogrisicoparameters stadium II

Retrospectieve, population-based studies laten wisselende resultaten zien voor de winst van adjuvante chemotherapie bij stadium II, hoog vs laag risico (Casadaban, 2016; Booth, 2016; O' Connor, 2011; McKenzie, 2011).

Analyse van 889 stadium II en III coloncarcinoom patiënten: pT4 heeft vergelijkbare slecht-prognostische waarde als positieve regionale lymfeklieren; differentiatiegraad en lymfevat invasie zijn bij stadium II prognostisch niet van belang (Snaebjornsson, 2014).

Analyse van 860 stadium II coloncarcinoom patiënten: alleen pT4 is geassocieerd met slechte prognose (Kim, 2015).

Retrospectieve analyse van 1286 patiënten met hoog-risico stadium II coloncarcinoom toont alleen voor pT4 stadium een consistente associatie van adjuvante chemotherapie met winst in recidief-vrije-, ziekte-specifieke, en totale overleving (OS: HR, 0,50, p=0,02) (Kumar, 2015).

Retrospectieve analyse van 1937 patiënten met stadium II pT4 laat overlevingswinst zien voor adjuvante chemotherapie (OS p<0,001; RFS p=0,0008) (Teufel, 2015)

Retrospectieve analyse van 4940 hoog-risico stadium II patiënten in NL liet alleen voor pT4 (n=995) een overlevingswinst zien (HR 0,43) voor adjuvante chemotherapie (Verhoeff, 2016).

Analyse van 5160 patiënten met stadium II coloncarcinoom liet zien dat adjuvante chemotherapie alleen geassocieerd was met een overlevingswinst bij pT4 als enige hoog-risico factor (HR 0,51) of bij pT4 in combinatie met andere hoog-risico factoren (HR 0,31) (Babcock 2018).

Beleid bij capecitabine-geïnduceerde toxiciteit

Bij de meerderheid van patiënten met ernstig handvoetsyndroom ten gevolge van capecitabine die verder behandeld worden met S-1 treed een duidelijke verbetering of zelfs verdwijnen van de symptomen op (Kwakman, 2017). Coronairspasmen zijn een relatief zeldzame bijwerking van capecitabine en continue infusie van 5FU, maar zijn niet beschreven bij behandeling met S-1 (Kwakman, 2017). Hoewel de effectiviteit van S-1 in de adjuvante setting minder goed is onderzocht bij Westerse patiënten en in een Aziatische studie niet non-inferior was ten opzichte van capecitabine bij adjuvante behandeling stadium III coloncarcinoom voor de 3-jaars DFS (met overigens vrijwel geen verschil in 3-jaars OS) (Hamaguchi, 2017), weegt de eventueel iets

mindere effectiviteit van S-1 niet op tegen het volledig moeten staken van de adjuvante behandeling met CAPOX. Cardiotoxiciteit treedt meestal al op tijdens de 1^e cyclus, handvoetsyndroom meestal pas later waardoor S-1 in geval van HFS bij de duur van 3 maanden adjuvante therapie minder aan de orde is.

Onderbouwing

Achtergrond

Adjuvante chemotherapie is wereldwijd standaardbehandeling na in opzet curatieve resectie van een stadium III coloncarcinoom. Er is internationaal wel discussie over de waarde bij stadium II coloncarcinoom, aangezien de absolute winst kleiner is. Daarom wordt adjuvante chemotherapie bij stadium II coloncarcinoom beperkt tot hoog risico groepen, maar de definitie van 'hoog risico stadium II' is controversieel. Recentelijk is gebleken dat de duur van adjuvante chemotherapie veilig kan worden gehalveerd, maar onduidelijk is of dit voor alle patiënten geldt. Ook zijn er nog enkele openstaande vragen voor wat betreft keuze van het schema, dit mede afhankelijk van immunohistochemische bepaling van de zogenaamde mismatch repair status. Ook heeft gedeelde besluitvorming een belangrijke rol bij adjuvante behandeling, zeker als het gaat om ouderen en patiënten met comorbiditeit, waarbij concurrerende doodsoorzaken een rol spelen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er is geen internationale consensus over de definitie van hoog-risico factoren bij het stadium II coloncarcinoom. De meest gebruikte factoren zijn: pT4 stadium, minder dan 10 regionale klieren onderzocht, slecht/ongedifferentieerde tumor, presentatie met obstructie/perforatie, en extramurale vasculaire invasie. Bij de MOSAIC studie zijn 3 van deze factoren gebruikt voor de definitie van hoog-risico stadium II coloncarcinoom: pT4 stadium, perforatie, en minder dan 10 regionale klieren onderzocht.

De aanbevelingen zijn overeenkomstig de NCCN guidelines colon cancer (Benson, 2018).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Hoogrisicoparameters stadium II

Er werden geen systematische reviews voor hoogrisicoparameters stadium II geselecteerd.

Stadium II-III coloncarcinoom (timing)

Een meta-analyse van 17645 patiënten met een stadium II-III colorectaalcarcinoom toont dat adjuvante chemotherapie bij voorkeur binnen 8 weken maar niet later dan 12 weken na de operatie dient te worden gestart (Des Guetz, 2010) hetgeen in een Nederlandse retrospectieve studie bij 6620 patiënten met een stadium III coloncarcinoom werd bevestigd (Bos, 2015). Een systematische review en meta-analyse van 15410 patiënten met een stadium II-III colorectaalcarcinoom toont een afname van 14% in de relatieve totale overleving voor elke 4 weken uitstel van adjuvante chemotherapie na de operatie en een overlevingswinst lijkt na een uitstel van 4 tot 5 maanden niet waarschijnlijk (Biagi, 2011). Een retrospectieve studie (Sun, 2016) van 7794 patiënten met een stadium II-III coloncarcinoom toont een hogere mortaliteit indien adjuvante chemotherapie later dan 6 weken na de operatie wordt gestart.

Stadium II-III coloncarcinoom (duur)

Er werden geen systematische reviews voor de duur van adjuvante chemotherapie geselecteerd.

DPYD genotypering

Met een genotypering van 4 DPYD varianten (DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G en c.1236G>A) is ongeveer de helft van patiënten met een DPD deficiëntie op te sporen. Deze varianten zijn eveneens klinisch relevante predictoren van ernstige toxiciteit van fluoropyrimidines (Meulendijks, 2015).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten

1. 3-jaars ziekte-vrije overleving (3 versus 6 maanden) (cruciaal)
2. 5- en 10-jaars Totale overleving (cruciaal)
3. Toxiciteit (belangrijk)
4. Kosten
5. Kwaliteit van leven

PICO(s)

PICO voor deelvraag 2 (keuze/duur adjuvante chemotherapie hoog risico stadium II)

P: status na curatieve resectie T4N0M0 MSS coloncarcinoom;

I: 3 maanden CAPOX;

C: 6 maanden CAPOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel a) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **laag** risico stadium III MSS coloncarcinoom (pT1-3N1M0);

I: 3 maanden FOLFOX;

C: 6 maanden FOLFOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel b) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **laag** risico stadium III MSS coloncarcinoom (pT1-3N1M0);

I: 3 maanden CAPOX;

C: 6 maanden CAPOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

- PICO voor deelvraag 3 (onderdeel c) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **hoog** risico stadium III MSS en MSI coloncarcinoom (pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0);

I: 3 maanden FOLFOX;

C: 6 maanden FOLFOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel d) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie **hoog** risico stadium III coloncarcinoom (pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0);

I: 3 maanden CAPOX;

C: 6 maanden CAPOX;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO voor deelvraag 3 (onderdeel e) (keuze/duur adjuvante chemotherapie stadium III)

P: status na curatieve resectie stadium III MSS coloncarcinoom met contraindicatie voor oxaliplatin;

I: 3 maanden fluoropyrimidine monotherapie;

C: 6 maanden fluoropyrimidine monotherapie;

O: overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2343-51. PubMed PMID: 15175436.

André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, Scriva A, Hickish T, Tabernero J, Van Laethem JL, Banzi M, Maartense E, Shmueli E, Carlsson GU, Scheithauer W, Papamichael D, Möehler M, Landolfi S, Demetter P, Colote S, Tournigand C, Louvet C, Duval A, Fléjou JF, de Gramont A. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4176-87. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238. Epub 2015 Nov 2. PubMed PMID: 26527776.

Babcock BD, Aljehani MA, Jabo B, Choi AH, Morgan JW, Selleck MJ, Luca F, Raskin E, Reeves ME, Garberoglio CA, Lum SS, Senthil M. High-Risk Stage II Colon Cancer: Not All Risks Are Created Equal. Ann Surg Oncol. 2018 Jul;25(7):1980-1985. doi: 10.1245/s10434-018-6484-8. Epub 2018 Apr 19. PubMed PMID: 29675762.

Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2335-42. doi: 10.1001/jama.2011.749. Review. PubMed PMID: 21642686.

Booth CM, Nanji S, Wei X, Peng Y, Biagi JJ, Hanna TP, Krzyzanowska MK, Mackillop WJ. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: Practice Patterns and Effectiveness in the General Population. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Jan;29(1):e29-e38. doi: 10.1016/j.clon.2016.09.001. Epub 2016 Sep 20. PubMed PMID: 27663601.

Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, Lemmens VE. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2553-61. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.016. Epub 2015 Sep 7. PubMed PMID: 26360411.

Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, Carolan M, Clingan P, Rose J, Ranson M. Safety and Efficacy of Oxaliplatin Doublet Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2018 Sep;17(3):e549-e555. doi: 10.1016/j.clcc.2018.05.004. Epub 2018 May 31. PubMed PMID: 29861156.

Casadaban L, Rauscher G, Akilu M, Villenes D, Freels S, Maker AV. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. Cancer. 2016 Nov 15;122(21):3277-3287. doi: 10.1002/cncr.30181. Epub 2016 Jul

15. PubMed PMID: 27417445; PubMed Central PMCID: PMC5073024.

Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, Smits PH, Rosing H, Mandigers CM, Soesan M, Beijnen JH, Schellens JH. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 20;34(3):227-34. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1325. Epub 2015 Nov 16. PubMed PMID: 26573078.

Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Apr;46(6):1049-55. doi: 10.1016/j.ejca.2010.01.020. PubMed PMID: 20138505.

Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(10):1890-6. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.018. Epub 2009 May 6. Review. PubMed PMID: 19427194.

van Erning FN, Janssen-Heijnen ML, Creemers GJ, Pruijt JF, Maas HA, Lemmens VE. Recurrence-free and overall survival among elderly stage III colon cancer patients treated with CAPOX or capecitabine monotherapy. *Int J Cancer.* 2017 Jan 1;140(1):224-233. doi: 10.1002/ijc.30423. Epub 2016 Sep 22. PubMed PMID: 27615021.

Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, Kim C, Taniyama Y, Kim SI, Choi HJ, Blackmon NL, Lipchik C, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Wolmark N, Paik S, Pogue-Geile KL. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res.* 2012 Dec 1;18(23):6531-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0605. Epub 2012 Oct 8. PubMed PMID: 23045248; PubMed Central PMCID: PMC4273673.

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1177-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709. PubMed PMID: 29590544.

Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1465-71. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6297. Epub 2011 Mar 7. PubMed PMID: 21383294.

Hamaguchi T, Shimada Y, Mizusawa J, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Takiguchi N, Yatsuoka T, Takii Y, Ojima H, Masuko H, Kubo Y, Mishima H, Yamaguchi T, Bando H, Sato T, Kato T, Nakamura K, Fukuda H, Moriya Y. Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicenter trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;3(1):47-56. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30297-2. Epub 2017 Oct 24. PubMed PMID: 29079411.

Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, Creemers GJ, Baars A, Dezentjé VO, Imholz ALT, Jeurissen FJF, Portielje JEA, Jansen RLH, Hamberg P, Ten Tije AJ, Droogendijk HJ, Koopman M, Nieboer P, van de Poel MHW, Mandigers CMPW, Rosing H, Beijnen JH, Werkhoven EV, van Kuilenburg ABP, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Oct 18. pii: S1470-2045(18)30686-7. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7.(Epub ahead of print) PubMed PMID: 30348537.

Hsiao FY, Mullins CD, Onukwuga E, Pandya N, Hanna N. Comparative effectiveness of different chemotherapeutic regimens on survival of people aged 66 and older with stage III colon cancer: a "real world" analysis using Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Sep;59(9):1717-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03501.x. Epub 2011 Aug 10. PubMed PMID: 21831168.

Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, Haydon A, Glimelius B, Harkin A, Allan K, McQueen J, Scudder C, Boyd KA, Briggs A, Waterston A, Medley L, Wilson C, Ellis R, Essapen S, Dhadda AS, Harrison M, Falk S, Raouf S, Rees C, Olesen RK, Propper D, Bridgewater J, Azzabi A, Farrugia D, Webb A, Cunningham D, Hickish T, Weaver A, Gollins S, Wasan HS, Paul J. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr;19(4):562-578. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30093-7. PubMed PMID: 29611518; PubMed Central PMCID: PMC5883334.

Kim CA, Spratlin JL, Armstrong DE, Ghosh S, Mulder KE. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. *Clin Colorectal Cancer.* 2014 Sep;13(3):199-206. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.002. Epub 2014 Jun 26. PubMed PMID: 25088184.

- Kim JE, Hong YS, Kim HJ, Kim KP, Lee JL, Park SJ, Park IJ, Kim CW, Yoon YS, Yu CS, Kim JC, Hoon KJ, Kim TW. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22 Suppl 3:S630-7. doi: 10.1245/s10434-015-4807-6. Epub 2015 Aug 14. PubMed PMID: 26271397.
- Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, Speers C, Cheung WY. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. Cancer. 2015 Feb 15;121(4):527-34. doi: 10.1002/cncr.29072. Epub 2014 Oct 20. PubMed PMID: 25332117.
- Kwakman JJM, Baars A, Boot H, Pruijt JFM, Winther SB, Pfeiffer P, Punt CJA. Tolerability of the oral fluoropyrimidine S-1 after hand-foot syndrome-related discontinuation of capecitabine in western cancer patients. Acta Oncol. 2017 Jul;56(7):1023-1026. doi: 10.1080/0284186X.2016.1278459. Epub 2017 Jan 19. PubMed PMID: 28102094.
- Kwakman JJM, Baars A, van Zweeden AA, de Mol P, Koopman M, Kok WEM, Punt CJA. Case series of patients treated with the oral fluoropyrimidine S-1 after capecitabine-induced coronary artery vasospasm. Eur J Cancer. 2017 Aug;81:130-134. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.022. Epub 2017 Jun 15. PubMed PMID: 28623776.
- McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, O'Connell M, Twelves CJ, Saltz LB, Haller DG, Sargent DJ. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2600-6. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6638. Epub 2013a Jun 3. PubMed PMID: 23733765; PubMed Central PMCID: PMC3699725.
- McCleary NJ, Odejide O, Szymonifka J, Ryan D, Hezel A, Meyerhardt JA. Safety and effectiveness of oxaliplatin-based chemotherapy regimens in adults 75 years and older with colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2013b Mar;12(1):62-9. doi: 10.1016/j.clcc.2012.09.001. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 23102897; PubMed Central PMCID: PMC3802549.
- McKenzie S, Nelson R, Mailey B, Lee W, Chung V, Shibata S, Garcia-Aguilar J, Kim J. Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer. Cancer. 2011 Dec 15;117(24):5493-9. doi: 10.1002/cncr.26245. Epub 2011 Jun 20. PubMed PMID: 21692068.
- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, Largiadèr CR, Jennings BA, Marinaki AM, Sanderson JD, Kleibl Z, Kleiblova P, Schwab M, Zanger UM, Palles C, Tomlinson I, Gross E, van Kuilenburg AB, Punt CJ, Koopman M, Beijnen JH, Cats A, Schellens JH. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1639-50. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7. Epub 2015 Oct 23. Review. PubMed PMID: 26603945.
- O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3381-8. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3426. Epub 2011 Jul 25. PubMed PMID: 21788561; PubMed Central PMCID: PMC3164243.
- Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Büchler MW, Koch M, Weitz J. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2012 Jan 1;30(1):60-70. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9504. Epub 2011 Nov 28. Review. PubMed PMID: 22124103.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 17;349(3):247-57. PubMed PMID: 12867608; PubMed Central PMCID: PMC3584639.
- Robles-Zurita J, Boyd KA, Briggs AH, Iveson T, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, Segelov E, Glimelius B, Harkin A, Allan K, McQueen J, Pearson S, Waterston A, Medley L, Wilson C, Ellis R, Essapen S, Dhadda AS, Hughes R, Falk S, Raouf S, Rees C, Olesen RK, Propper D, Bridgewater J, Azzabi A, Farrugia D, Webb A, Cunningham D, Hickish T, Weaver A, Gollins S, Wasan HS, Paul J. SCOT: a comparison of cost-effectiveness from a large randomised phase III trial of two durations of adjuvant Oxaliplatin combination chemotherapy for colorectal cancer. Br J Cancer. 2018 Nov;119(11):1332-1338. doi: 10.1038/s41416-018-0319-z. Epub 2018 Nov 13. PubMed PMID: 30420616.
- Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, McCleary NJ, Meyerhardt JA, Niland J, Kahn KL, Schymura MJ, Schrag D. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2624-34. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1140. Epub 2012 Jun 4. PubMed PMID: 22665536; PubMed Central PMCID: PMC3412313.

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3219-26. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1825. Epub 2010 May 24. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4664. PubMed PMID: 20498393; PubMed Central PMCID: PMC2903323.

Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S, Sargent DJ. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jun 8;103(11):863-75. doi: 10.1093/jnci/djr153. Epub 2011 May 19. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 2;103(21):1639. Kim, George P (added). PubMed PMID: 21597022; PubMed Central PMCID: PMC3110173.

Sloothaak DAM, van der Linden RLA, van de Velde CJH, Bemelman WA, Lips DJ, van der Linden JC, Doornewaard H, Tanis PJ, Bosscha K, van der Zaag ES, Buskens CJ. Prognostic implications of occult nodal tumour cells in stage I and II colon cancer: The correlation between micrometastasis and disease recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Aug;43(8):1456-1462. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.012. Epub 2017 May 5. PubMed PMID: 28576463.

Snaebjornsson P, Coupe VM, Jonasson L, Meijer GA, van Grieken NC, Jonasson JG. pT4 stage II and III colon cancers carry the worst prognosis in a nationwide survival analysis. Shepherd's local peritoneal involvement revisited. *Int J Cancer.* 2014 Jul 15;135(2):467-78. doi: 10.1002/ijc.28676. Epub 2014 Jan 10. PubMed PMID: 24347179.

Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, Scartozzi M, Banzi M, Zampino MG, Pasini F, Marchetti P, Cantore M, Zaniboni A, Rimassa L, Ciuffreda L, Ferrari D, Zagonel V, Maiello E, Barni S, Rulli E, Labianca R; TOSCA Investigators. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15):1478-1485. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2187. Epub 2018 Apr 5. PubMed PMID: 29620994.

Sun Z, Adam MA, Kim J, Nussbaum DP, Benrashid E, Mantyh CR, Migaly J. Determining the Optimal Timing for Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Resection for Stage II and III Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016 Feb;59(2):87-93. doi: 10.1097/DCR.0000000000000518. PubMed PMID: 26734965.

Teufel A, Gerken M, Hartl J, Itzel T, Fichtner-Feigl S, Stroszczynski C, Schlitt HJ, Hofstädter F, Klinkhammer-Schalke M. Benefit of adjuvant chemotherapy in patients with T4 UICC II colon cancer. *BMC Cancer.* 2015 May 20;15:419. doi:10.1186/s12885-015-1404-9. PubMed PMID: 25985893; PubMed Central PMCID: PMC4451874.

Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, Des Guetz G, Lécaille C, Artru P, Sickersen G, Cauchin E, Sefrioui D, Boussaha T, Ferru A, Matysiak-Budnik T, Silvain C, Karayan-Tapon L, Pagès JC, Vernerey D, Bonnetain F, Michel P, Taïeb J, Zaanan A. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Feb 1;108(7). doi: 10.1093/jnci/djv438. Print 2016 Jul. PubMed PMID: 26839356.

Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 20;30(27):3353-60. doi: 10.1200/JCO.2012.42.5645. Epub 2012 Aug 20. PubMed PMID: 22915656.

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulias V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2696-704. PubMed PMID: 15987918.

Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, de Wilt JH, Pruijt JF. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):187-93. doi: 10.1002/ijc.30053. Epub 2016 Mar 12. PubMed PMID: 26914273.

Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, Costantino JP, Petrelli NJ, Wolmark N. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol.* 2010 Apr;17(4):959-66. doi: 10.1245/s10434-009-0881-y. PubMed PMID: 20082144; PubMed Central PMCID: PMC2935319.

Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, Julie C, Zawadi A, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Van Laethem JL, Le Malicot K, Sargent DJ, Laurent-Puig P, Sinicrope FA. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in

Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):379-383. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2899. PubMed PMID: 28983557; PubMed Central PMCID: PMC5784452.

Primaire behandeling rectumcarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Lokale chirurgie na poliepectomie T1 RC
- Neoadjuvante therapie vroeg stadium RC
- Neoadjuvante therapie intermediair stadium RC
- Neoadjuvante therapie lokaal gevorderd RC
- Re-stadiëring na neoadjuvante therapie RC
- Uitgebreidheid primaire resectie RC
- Reconstructie na resectie RC
- Laparoscopische primarie resectie RC
- Continuiteitsherstel na resectie RC
- Intraoperatieve radiotherapie bij primair RC
- Adjuvante systemische therapie RC
- Primaire locale excisie RC
- Kleine tumorrest na (C)RT voor RC
- Watch & wait na intentie (C)RT en resectie RC
- Locoregionaal recidief RC

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Lokale endoscopische of chirurgische excisie vroegcarcinoom rectum

Uitgangsvraag

Wanneer en op welke wijze wordt een lokale excisie van een verdachte poliep in het rectum verricht?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke verdachte poliepen komen in aanmerking voor een en bloc lokale excisie, en wat zijn de uitkomsten in vergelijking met een TME resectie voor de verschillende risicogroepen?
2. Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een en bloc lokale excisie?
3. Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?
4. Is er een rol voor full thickness excisie van het litteken na een eerdere potentieel irradicale endoscopische excisie van T1 met laag risico op lymfekliermetastasen?
5. Hoe dient het preparaat na de lokale excisie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

Aanbeveling

Selectie van verdachte rectumpoliepen voor lokale excisie

Verwijder alle verdachte rectum poliepen met een maligne kenmerk bij (virtuele) chromoendoscopie door middel van een *en bloc* lokale excisie met een techniek die leidt tot vrije resectiemarges voor het horizontale (zij-/mucosaal) als ook het diepe resectievlak.

Overweeg sessiele of vlakke poliepen > 20 mm in het rectum zonder aanwezigheid van een maligne kenmerk bij (virtuele) chromoendoscopie, uitgezonderd de homogeen granulaire poliepen, met een en bloc resectie techniek te verwijderen, die leidt tot vrije resectiemarges voor het horizontale (zij-/mucosaal) als ook het diepe resectievlak.

Vervaardig alleen een MRI (eventueel aangevuld met ERUS) bij een verdachte poliep met verdenking op diepe submucosale invasie alvorens een vorm van lokale excisie te verrichten.

Neem niet routinematig biopten van een verdachte poliep die nog in aanmerking komt voor een lokale excisie.

Bespreek de strategie voor de behandeling van een verdachte poliep met verdenking op diepe submucosale invasie (lokale excisie of primair oncologische resectie) en de keuze van techniek in een MDO ter voorkoming van over- en onderbehandeling.

Keuze lokale excisie techniek

Maak een inschatting van de aanwezigheid en de diepte van submucosale invasie van een verdachte poliep door middel van (virtuele) chromoendoscopie voorafgaand aan een interventie.

Maak de keuze voor een lokale excisietechniek voor niet-gesteelde verdachte poliepen op basis van de verwachte diepte van invasie, de omvang van de poliep, en de locatie in het rectum.

Kies alleen voor het submucosale vlak bij verdenking op oppervlakkige submucosale invasie, of afwezigheid van maligne kenmerken bij (virtuele) chromoendoscopie.

Verricht bij verdenking op diepe invasie in de submucosa een full thickness resectie of een intermusculaire resectie.

Verricht bij voorkeur geen full thickness excisie bij een verdachte rectumpoliep met verdenking op diepe submucosale invasie in een gebied met weinig mesorectum.

Histologische beoordeling

Lever het resectiepreparaat van een lokale excisie altijd georiënteerd aan voor optimale histologische beoordeling.

Overwegingen

Lokale excisie dan wel primair oncologische resectie

Zeker in het rectum is er een balans tussen het behalen van optimale oncologische uitkomst en het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven. In studies is gebleken dat de strategie met eerst een lokale excisie gevolgd door TME na een niet-curatieve lokale excisie, geen negatief effect heeft op het risico op lymfekliermetastasen, recidief ziekte na resectie, en overleving (Kidane, 2015; Lu, 2015; Chiniah, 2016; Yeh, 2020; Nian, 2021). Daarnaast is aangetoond dat een T1 rectumcarcinoom welke met een R0 resectie lokaal is verwijderd en geen histologische risicofactoren vertoont bij histologie, een zeer laag risico heeft op lokaal recidief en afstandsmetastasen (Lu, 2015; van Oostendorp, 2020). Het percentage lokale excisies zonder histologische risicofactoren varieert per subgroep; van 65 tot 80% bij oppervlakkig submucosaal invasieve rectumcarcinomen, tot 30 tot 50% bij diep invasieve rectumcarcinomen (Ikematsu, 2013; Spadaccini, 2022). In een retrospectieve studie van Kiriyama (2012) werd ESD in het rectum vergeleken met laparoscopische resectie van rectumcarcinomen. Hierbij bleek een endoscopische resectie met ESD een vergelijkbare 3-jaars overleving te hebben als segment resectie (99.2% versus 99.5%) zonder de co-morbiditeit van rectum chirurgie (Kiriyama, 2012). In deze studie werd echter wel uitgegaan van 80% kans op een curatieve ingreep met ESD, hetgeen alleen het geval kan zijn als alleen oppervlakkige T1 CRC's (T1a) en poliepen zonder invasief carcinoom (HGD of LGD) worden behandeld. Met toenemende invasie in de submucosa neemt ook de waarneming van histologische risicofactoren toe. Ondanks dat diepe invasie alleen geen sterke risicofactor is voor lymfekliermetastasen, zal het percentage resecties zonder risicofactoren dalen bij diepe invasie in de submucosa. Vooralsnog lijkt de kans op orgaan preservatie voldoende groot (40 tot 45%) om ook een T1 rectumcarcinoom met verdenking op diepe submucosale invasie met een lokale excisie te verwijderen.

Selectie van verdachte poliep voor een lokale excisie

De selectie van rectumpoliepen voor een *en bloc* resectie moet worden gemaakt op basis van een > 10% kans

op een carcinoom met submucosale invasie (T1). Het is bekend dat het merendeel van de T1 rectumcarcinomen niet als zodanig wordt herkend (Meulen, 2020; Vleugels, 2020). Recente studies hebben aangetoond dat zelfs in ervaren handen, 10 tot 16% van de als benigne afgegeven poliepen een maligniteit wordt aangetroffen (Burgess, 2017; Barendse, 2018; D'Amico, 2020). Juist deze T1 rectumcarcinomen hebben baat bij een radicale lokale excisie door de veelal afwezigheid van histologische risicofactoren. Het is derhalve aanbevolen om alleen bij hoge zekerheid van de benigne aard (Paris IIa poliep met een homogeen granulair oppervlakte) (Vosko, 2021) een piecemeal EMR te verrichten en in alle andere gevallen een *en bloc* resectie door middel van ESD, EID, eFTR, of TEM/TAMIS. Er is een specifieke subgroep van rectumpoliepen met een omvang tussen de 20 tot 40 mm, met een gemixed nodulair aspect (Paris IIa + IIs) welke in afwezigheid van een maligne kenmerk een risico kent van 8% (D'Amico, 2020). Hierbij kan naar gelang de aanwezigheid van lokale expertise ook gekozen worden voor een piecemeal EMR, alhoewel een *en bloc* resectie de voorkeur geniet. Een lokale excisie is niet meer zinvol bij invasie in en voorbij de m. propria (>T2) of indien er sterke aanwijzingen zijn voor lymfekliermetastasen op beeldvorming (klier > 9 mm, of 5 tot 8 mm klier met tenminste 2 verdachte morfologische kenmerken). Het streven is om ten hoogste een pT1 carcinoom te vinden in de lokale excisie.

Om te bepalen of een lokale excisie nog zinvol is moet bij verdenking op diepe invasie, gebaseerd op optische diagnostiek, een beoordeling worden gemaakt van het T-stadium en het N-stadium met MRI en/of ERUS. De optische diagnostiek is een relatief betrouwbare techniek om de aanwezigheid van maligniteit in te schatten en een onderscheid te maken tussen oppervlakkige submucosale invasie (Sm1) en diepe invasie (Sm2-3 of meer) (Backes, 2017; Zhang, 2017). Onderscheid tussen T1 en T2 invasie kan niet betrouwbaar worden gemaakt met (virtuele) chromoendoscopie. Zowel MRI als ERUS kennen beide een grote kans op overstadiëring. Een Nederlandse populatie studie van 5539 patiënten van cT1-T2 rectumcarcinomen liet zien dat een preoperatieve MRI van vroegcarcinomen leidt tot significante overstadiëring voor zowel het T als het N stadium. Hierdoor werd een groot deel van de vroegcarcinomen niet orgaansparend behandeld (Detering, 2020). Ditzelfde beeld werd gezien in een studie uit de UK, waarin 44.8% inaccuraat werd gestadieerd met ERUS. 32.7% werd ondergestadieerd en 12.1% werd over gestadieerd (Ashraf, 2012). In individuele studies heeft ERUS een hoge accuratesse, maar deze wordt in de dagelijkse praktijk vaak niet gehaald (Detering, 2020) (Ashraf, 2012). ERUS heeft derhalve alleen toegevoegde waarde indien voldoende expertise beschikbaar is. Geen van de individuele modaliteiten (ERUS, MRI of optische diagnostiek) heeft een voldoende accuratesse voor het inschatten van het T stadium, en met name het discrimineren van T1 versus T2. De kans op overschatting van het lymfekliermetastase risico met MRI en ERUS is groot. Alleen bij een lymfeklier > 9 mm is de kans op een lymfekliermetastase erg groot, en zou derhalve afgewezen moeten worden van een lokale excisie. Derhalve is het raadzaam ook de bevinding van een pathologische klier met een diameter van 5 tot 9 mm af te wegen ten opzichte van de bevindingen bij (virtuele) chromoendoscopie. Het lijkt derhalve het meest waardevol zowel de uitkomsten van (virtuele) chromoendoscopie en MRI met/zonder ERUS in ervaren handen in een multidisciplinair team te wegen en een keuze te maken voor wel of geen lokale excisie en de techniek van 1^e keus. Omdat een lokale excisie de oncologische uitkomst van aanvullende oncologische resectie niet in de weg staat, moet een lokale excisie worden beschouwd als een finaal stadierend onderzoek met curatieve intentie.

Afneme van biopten

Het afnemen van biopten van een verdachte poliep in het rectum voorafgaand aan een lokale excisie is niet

nodig maar niet noodzakelijkerwijs ongewenst. Er is conflicterende data over het effect van biopten op het ontstaan van submucosale fibrose leidend tot non-lifting en moeilijkere lokale excisies (Moss, 2011). In een retrospectieve studie die specifiek gekeken heeft naar het effect van pre-operatieve biopten op het percentage *en bloc* resecties en complicaties kon geen verschil aangetoond worden tussen de geboopteerde en niet geboopteerde poliepen (Lee, 2019). Wel is gebleken dat de diagnostische waarde van biopten op het voorspellen van invasie in de submucosa of de mate van differentiatie erg matig is (Petrelli, 1999; Absar and Haboubi, 2004; Gondal, 2005). Het lijkt derhalve niet waardevol de keuze voor wel of geen lokale excisie te laten afhangen van de histologie van pre-operatieve biopten.

Gesteelde versus niet-gesteelde poliepen

Ongeveer 40% van alle T1-carcinomen heeft een gesteelde morfologie. Verschillende studies hebben aangetoond dat gesteelde poliepen een lager risico hebben op een lokaal recidief en metastasen, en dat deze poliepen veelal met liscoagulatie radicaal zijn te verwijderen. Derhalve is kans op een curatieve resectie hoog en dienen alle verdachte gesteelde poliepen eerst endoscopisch te worden verwijderd. Omdat optische diagnostiek voor gesteelde poliepen erg lastig is ten gevolge van de ischemie die door tractie kan optreden aan het oppervlakte van de gesteelde poliep, kan optische diagnostiek ter beoordeling van een mogelijk T1-CRC betrouwbaarder worden toegepast op niet-gesteelde, sessiele of lateraalspreidende, poliepen. Als het technisch niet mogelijk blijkt de verdachte gesteelde poliep en bloc te verwijderen met liscoagulatie, is het doornemen van de steel met ESD techniek een goed alternatief.

Keuze voor een resectie techniek

De diepte van invasie is bepalend voor de keuze voor resectie techniek. Alhoewel er een hoog percentage R0 resectie wordt verkregen met ESD bij beperkte invasie in de submucosa (< 1000 µm, Sm1), neemt deze af bij diepere invasie in de submucosa (T1b; Sm2-Sm3) snel af (Yamada, 2017; Watanabe, 2018; Spadaccini, 2022). Een Sm3 is niet met ESD radicaal te verwijderen. Derhalve moet bij verdenking op diepe submucosale invasie worden gekozen voor een full thickness excisie, dan wel een excisie tussen de circulaire en longitudinale spierlaag van de m. propria (intermusculaire dissectie). De techniek waarmee de meeste ervaring is opgedaan voor deze excisies betreft de TEM of TAMIS. Daarbij wordt veelal een full thickness uitgevoerd, maar bij deze technieken kan ook een intermusculaire dissectie worden uitgevoerd. Daarnaast kan ook via een endoscopische ingreep met ESD materialen een intermusculaire dissectie worden uitgevoerd (EID).

De keuze tussen een intermusculaire dissectie of een full thickness excisie moet worden gemaakt met het oog op een complementerende TME en is derhalve afhankelijk van de locatie. Bij een groot gedeelte van de lokale excisies van een verdacht diep submucosale invasief rectumcarcinoom zal alsnog een complementerende TME noodzakelijk zijn. Bij een intermusculaire dissectie vindt slechts beperkte beschadiging van het mesorectum plaats en wordt het toekomstig vlak voor de complementerende TME niet compromitterd. Dit is wel het geval bij een full thickness excisie. Derhalve is het aan te raden om voor een intermusculaire dissectie te kiezen in plaats van een full thickness excisie in gebieden met weinig mesorectum zoals ventraal en distaal gelegen rectumcarcinomen.

Omvang van de poliep speelt ook een belangrijke rol. eFTR is een recent nieuwe endoscopie techniek, met korte leercurve, waarbij een endoscopische full thickness resectie kan worden verricht. Het percentage R0 resecties is gerelateerd aan de omvang en mobiliteit van de poliep, en is 63% bij poliepen > 20 mm

(Kuellmer, 2019; Zwager, 2021; Didden, 2022). Of de maximale omvang 20 of 15 mm betreft moet nog verder worden uitgezocht. Bij £ 15 mm poliepen lijkt eFTR een hoog R0 percentage te verkrijgen (Kuellmer, 2019; Zwager, 2021; Didden, 2022). Tussen de 15 en 20 mm rectumcarcinomen is dit afhankelijk van de diepte van invasie, locatie in het rectum, en volume van de poliep (Didden, 2022). Een distale locatie van de clip kan lastig zijn bij een complementerende TME. Patiënten met een vermoedelijk T1 carcinoom met een maximale grootte van 15mm (gezien in algemeen iets dikkere rectumwand), en niet gelegen < 5cm van de anorectale overgang zouden mogelijk effectief kunnen worden verwijderd met eFTR. Echter concurrerende technieken als EID/TAMIS bieden vermoedelijk een hogere kans op R0 resectie, gezien betere controle over zowel lateraal als basaal resectievlek.

Opspelen van het preparaat

Een en bloc resectie van een verdachte poliep heeft als voordeel dat de patholoog het preparaat goed kan beoordelen op compleetheid, radicaliteit en de aanwezigheid van histologische risicofactoren. Hiervoor is behoud van optimale oriëntatie heel belangrijk. Poliepen die en bloc zijn verwijderd en een kans hebben op submucosale invasie dienen dan ook georiënteerd te worden door de verrichter. Dit gebeurt meestal via het opspelen van het preparaat met de mucosale zijde boven, waarbij geen naalden door het verdachte gebied worden geplaatst en het scheuren van het preparaat wordt voorkomen. Het verdient aanbeveling om dit proces af te stemmen met de eigen pathologie afdeling.

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van het opspelen en verwerken van een poliep met potentieel een T1 CRC wordt verwezen naar de richtlijn: "poliepectomie in het rectum en colon".

Onderbouwing

Achtergrond

Een T1 rectumcarcinoom leent zich bij uitstek voor een lokale excisie door het relatief lage risico op lokaal recidief en metastasering ten opzichte van meer gevorderde rectumcarcinomen. Hierdoor kan de morbiditeit zoals gerelateerd aan TME/PME chirurgie worden voorkomen. Er zijn inmiddels verschillende technieken voor een lokale excisie beschikbaar zoals Endoscopische Mucosale resecties (EMR), Endoscopische Submucosale Dissectie (ESD), endoscopische intermusculaire dissectie (EID), endoscopische full thickness resectie (eFTR), transanale endoscopische microchirurgie (TEM), en transanale minimaal invasieve chirurgie (TAMIS). De belangrijkste vragen zijn welke patiënten in aanmerking komen voor een lokale excisie van een tumor in het rectum die sterk verdacht is voor invasieve groei of al bewezen adenocarcinoom, en welke modaliteit de voorkeur heeft. Omdat de doelgroep zowel bewezen rectumcarcinomen kan betreffen als poliepen met een hoge verdenking op de aanwezigheid van een T1 rectumcarcinoom, zal verder worden gesproken over verdachte poliepen. Verdachte poliepen worden gedefinieerd als alle rectum poliepen > 20 mm en elke poliep, onafhankelijk van de omvang, met kenmerken passend bij een T1 CRC (Rutter, 2019). Voor een uitgebreide beschrijving verwijzen we naar het specifieke hoofdstuk over herkenning van maligne poliepen in de richtlijn Poliepectomie van rectum en colon ([link](#)).

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 Welke verdachte poliepen komen in aanmerking voor een en bloc lokale excisie, en wat zijn de uitkomsten in vergelijking met een TME resectie voor de verschillende risicogroepen?

Alle richtlijnen (ESMO, JSCCR, ACPGBI, ASGE, EAES, SICCR en ESGE) adviseren om poliepen met verdenking op een T1 rectumcarcinoom met een laag risico op een lokaal recidief en metastasering eerst met een lokale excisie te behandelen teneinde rectum preservatie mogelijk te maken. De richtlijn verschillen echter in de selectiecriteria voor de poliepen die voor een lokale excisie in aanmerking komen.

Daarnaast stelt de ACPGBI als enige richtlijn dat de balans tussen mogelijk verlies van oncologische effectiviteit en behoudt van kwaliteit van leven bij een lokale excisie op voorhand met de patiënt moet worden besproken.

Zowel de ESGE, JSCCR en de ACPGBI zien geen oncologisch nadeel van een lokale excisie gevuld door een TME in een later stadium, waardoor een lokale excisie kan worden gezien als een stadiërend excisie biopt met zowel diagnostische als ook curatieve intentie (Williams, 2013) (Hashiguchi, 2020).

De ASGE beschouwt vooral gesteelde poliepen met verdenking op een carcinoom als een laag risico op lokaal recidief en metastasering. Zij adviseren primair een oncologische resectie voor niet-gesteelde poliepen (Committee, 2013).

De JSCCR (Hashiguchi, 2020) en de ESGE (Pimentel-Nunes, 2015) selecteren de vroege rectumcarcinomen op basis van morfologische kenmerken in combinatie met (virtuele) chromoendoscopie. Beiden adviseren een *en bloc* lokale excisie voor verdachte poliepen met kenmerken van oppervlakkige invasie in de submucosa, en adviseren primair een oncologische resectie voor niet-gesteelde poliepen met tekenen van diepe invasie.

De ACPGBI (Williams, 2013; Gollins, 2017), SICCR (Arezzo, 2015) en EAES (Morino, 2015) adviseren een lokale excisie te verrichten bij alle poliepen > 20 mm met een significant risico op submucosale invasie en waarbij geen invasie dieper dan de submucosa ($\geq T2$) op MRI en ERUS is vastgesteld. Tevens mogen er ook geen aanwijzingen zijn voor lymfekliermetastasen op de MRI. Daarnaast stelt de ACPGBI dat bij poliepen groter dan 30 mm de kans op curatie erg klein wordt, en voegt derhalve een maximale grootte van 30 mm toe als criterium. Elk cT1N0 rectumcarcinoom na stadierung, ongeacht de verwachte diepte van invasie in de submucosa komt in aanmerking voor een lokale minimaal invasieve excisie volgens zowel de ACPGBI en de ESMO richtlijn (Glynne-Jones, 2017).

Alleen de EAES adviseert niet routinematig biopten te nemen van poliepen die mogelijk nog via een lokale excisie kunnen worden verwijderd, daar dit geen of nauwelijks effect heeft op de besluitvorming en mogelijk een nadeel kan hebben door het ontstaan van submucosale fibrose.

De ESMO en de ACPGBI richtlijn (Glynne-Jones, 2017) adviseren elk vroegcarcinoom te bespreken in een multidisciplinaire besprekking met radiologen, pathologen en chirurgen met aangetoonde ervaring met rectum preservatie en tevens met volledige stadierung voorafgaand.

De SICCR spreekt zich uit tegen een complementerende full thickness resectie in het rectum na een lokale endoscopische excisie met een positief diep snijvlak in verband met het onduidelijke risico op lymfekliermetastasen en lokaal recidief (Arezzo, 2015).

PICO 2 Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een en bloc lokale excisie?

De ESGE en ESMO (Pimentel-Nunes, 2015; Glynne-Jones, 2017) adviseren het verrichten van een EUS met of zonder MRI van rectum poliepen met endoscopisch kenmerken van submucosale invasie. MRI zou meerwaarde kunnen hebben voor het bepalen van de N-status.

De ESGAR guideline adviseert voor het onderscheiden van T1 van T2 stadium EUS te gebruiken in plaats van MRI. MRI zou een meerwaarde kunnen hebben bij het bepalen van de N-status.

De ACPGBI stelt dat MRI en ERUS onvoldoende betrouwbaar zijn om voorafgaand aan de lokale excisie het T stadium te bepalen en de keuze voor een lokale excisie te bepalen.

PICO 3 Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?

Alle richtlijnen (ESMO, JSCCR, ACPGBI, ASGE, EAES, SICCR en ESGE) spreken zicht uit tegen een piecemeal resectie van poliepen verdacht voor submucosale invasie. In verband met de moeilijke dan wel onmogelijke histologische beoordeling op compleetheid en histologische risicofactoren nadien.

De JSCCR en de ESGE adviseren verdachte poliepen in het rectum *en bloc* radicaal te verwijderen. Vroegcarcinomen tot 20 mm zonder kenmerken van diepe invasie kunnen met endoscopische mucosale resectie (EMR) worden verwijderd. Alle vroegcarcinomen zonder tekenen van diepe invasie, ongeacht omvang, kunnen met endoscopische submucosale dissectie (ESD) worden verwijderd (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017).

Door de ACPGBI wordt geadviseerd om bij verdenking op een vroegcarcinoom met submucosale invasie te streven naar een *en bloc* lokale excisie met vrije diepe en laterale resectie marges door middel van ESD, TEM of TAMIS (Williams, 2013; Gollins, 2017). De SICCR adviseert een techniek te kiezen die een resectie marge geeft van > 1 mm. De SICCR adviseert TEM boven TAMIS in verband met afwezigheid van vergelijkende studies, en het hoge converse percentage naar een laparoscopie voor het sluiten van peritoneale defecten.

Alle richtlijn stellen dat vroegcarcinomen die buiten de selectiecriteria vallen primair met een oncologische resectie moeten worden behandeld. De selectie criteria verschillen echter tussen de verschillende richtlijnen. De ASGE, ESGE, JSCCR stellen dat aanwijzingen voor diep submucosale invasie reeds een exclusie criterium is voor een lokale excisie. De ESMO en ACPGBI stellen dat verdenking op invasie in de m. propria of MRI dan wel suspecte lymfeklieren een exclusie criterium zijn voor een lokale excisie.

PICO 4 Hoe dient het preparaat na de resectie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

Alleen de ACPGBI en de ESGE stellen dat zowel de verrichter van de lokale excisie als de patholoog beiden verantwoordelijk zijn voor een optimale histologische beoordeling van het preparaat. De verrichter dient informatie over de omvang, locatie en morfologie (gesteeld, sessiel of vlak), de aard van de excisie (*en bloc* of

piecemeal), macroscopische beoordeling van de compleetheid, en de verdenking op maligniteit te verschaffen in de aanvraag. De poliep moet bij verdenking op maligniteit bij voorkeur worden opgespeld (zoals onder andere op kurk, schuimrubber, of paraffine). De naalden worden geplaatst aan de periferie van het preparaat met de mucosale zijde naar boven. De naald moet niet door een verdacht gebied worden geplaatst, en het preparaat moet bij het opspelden niet worden opgerekt om inscheuren te voorkomen (Pimentel-Nunes, 2015) (Ferlitsch, 2017).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1

Een meta-analyse van Chiniah (2016) maakte gebruik van 3 redelijk kleine RCT's die TEM vergeleken met TME voor cT1-T2 rectumcarcinenomen. Uit deze analyse van in totaal 210 patiënten bleek dat er niet-significant vaker lokaal recidief werd waargenomen na lokale excisie na 1 jaar RR 3.75 (95%CI 0.63 tot 22.41) en 5 jaar RR 1.6 (95%CI 0.44 tot 5.84). Er werd geen verschil gevonden in het percentage afstandmetastasen na 1 jaar (RR 1.55 95%CI 0.26 tot 9.31) en 5 jaar RR 0.73 95%CI 0.15 tot 3.62). De 1- en 5-jaars overleving en kankervrije overleving waren niet verschillend tussen beide groepen. Het percentage stoma was wel aanzienlijk lager in de lokale excisie groep.

In een meta-analyse van 12 observationele studies en 1 RCT van Kidane (2015) werden 2855 patiënten met een T1N0M0 rectumcarcinoom geanalyseerd. Lokale excisie was geassocieerd met een lagere 5-jaars overleving (72 meer doden per 1000 patiënten; 95%CI 30-120). In een subgroep analyse bleek dit vooral voor transanale lokale excisie en niet voor TEM. Lokale excisie bleek geassocieerd met een hoger percentage lokaal recidief, maar met minder peri-operatieve mortaliteit, en minder majeure post-operatieve morbiditeit, en minder noodzaak tot het aanleggen van een permanent stoma. De conclusies van de meta-analyse waren dat een lokale excisie niet dezelfde oncologische controle geeft als radicale chirurgie. Maar dat dit geen effect heeft op de overleving.

PICO 2

Recent zijn er twee meta-analyses uitgevoerd naar optische kenmerken die geassocieerd zijn met de aanwezigheid van een T1 carcinoom en met een betrouwbare voorspelling van de invasiediepte in de submucosa (Backes, 2017; Zhang, 2017). In de studie van Backes (2017) haalde zowel het gebruik NBI als Magnifying chromoendoscopy (MCE) een hogere sensitiviteit voor het vaststellen van de aanwezigheid van een carcinoom (NBI 0.85 (95%CI 0.75 tot 0.91) en MCE 0.90 95%CI 0.83 tot 0.94)) dan een beoordeling op alleen morfologische kenmerken (Paris classificatie, locatie, non-granulariteit, aanwezigheid van een depressie en samentrekken van plooien) (sensitiviteit tussen de 0.21 tot 0.46). Ook voor het voorspellen van diepe invasie (> 1000mm) in de submucosa gaven NBI en MCE een hogere sensitiviteit dan beoordeling op morfologische kenmerken (NBI: 0.77 95%CI 0.68 tot 0.84, MCE: 0.8195%CI 0.75 tot 0.87, morfologische kenmerken: tussen de 0.18 tot 0.88). De conclusie van deze studie was dat advanced imaging technieken zoals NBI of chromoendoscopie zouden moeten worden gebruikt voor het beoordelen van submucosale invasie en voor het inschatten van de diepte van submucosale invasie. De studie van Zhang (2017) concludeerde dat NBI een lagere sensitiviteit voor diepe submucosale invasie kent (0.74 95%CI 0.66 tot 0.81) dan voor MCE (0.84 95%CI 0.76 tot 0.89).

6.1.1 Table of meta-analysis on the staging of depth of invasion in rectal cancer

META-ANALYSES	Design		Number of subjects	Intervention	Control	Outcome	Results
Al-Sukhni 2012	meta-analysis	19 studies	1,986	MRI	Histopathology	Overall	sensitivity 87%
						T stage	specificity 75%
Gall 2014	meta-analysis	10 studies	642 colon and rectal	mini probe EUS	Histopathology	T1	sensitivity 91%
			tumors combined				specificity 98%
						T2	sensitivity 78%
							specificity 94%
Zhang 2016	meta-analysis	30 studies	858	MRI	Histopathology	T1	sensitivity 58%
							specificity 97%
			1,878	MRI	Histopathology	T2	sensitivity 62%
							specificity 81%

6.1.2 Table of meta-analysis on the staging of lymph node metastasis in rectal cancer

META-ANALYSES	Number of studies	Number of subjects	Intervention	Control	Outcome	F
Al-Sukhni 2012	12 studies	986	MRI	Histopathology	N1	sens
						spec
Gall 2014	10 studies	642 colon and rectal tumors combined	mini probe EUS	Histopathology	N1	sens
						spec
Lahaye 2005	54 datasets	3,358	EUS	Histopathology	N1	diagnc
Li 2015	46 studies	?	≤1.5T MRI	Histopathology	N1	sens
						spec
Zhou 2014	14 studies	1,583	EUS	Histopathology	N1	sens
						spec

PICO 3

ESD versus EMR

Wang (2016) includeerde in een systematische review 6 case-control studies met in totaal 1642 poliepen (776 ESD en 866 EMR). ESD was geassocieerd met een hoger *en bloc* resectie percentage (88% versus 44%), lager lokaal recidief percentage (1% versus 13%) dan EMR (Wang, 2016). De Ceglie (2016) vergeleek studies waarin EMR is verricht (n=11.873 behandelde poliepen) met studies waarin ESD (n=6.077 behandelde poliepen) is verricht (De Ceglie, 2016). ESD was geassocieerd met een hoger percentage *en bloc* resecties (91% versus 63%), een lager recidief percentage (1% versus 10%). Een meta-analyse van de groep van Arezzo (2014) heeft ESD vergeleken met EMR. Zij betrokken 11 studies, met daarin 4678 patiënten. ESD was geassocieerd met een hoger percentage *en bloc* resecties (90% versus 35%), hoger R0 resectie percentage (80% versus 36%). Dit review deed geen uitspraken over de kans op een lokaal recidief. Een recente meta-analyse vond een incidentie van 15.7% voor de aanwezigheid van een submucosaal invasief carcinoom in met ESD behandelde poliepen (n= 11260 behandelde poliepen) (Fuccio, 2018). Dit betrof wel studies met een ESD voor alle poliepen > 20 mm strategie, en betrof zowel rectum als colon).

ESD versus TEM

Er is een systematische review van ESD versus TEM (Arezzo, 2014). Er werden 11 ESD cohorten (n=536 patiënten) en 10 TEM cohorten (n=1541 patiënten) met elkaar vergeleken. TEM was geassocieerd met een hoger percentage *en bloc* resecties (88% versus 99%), en hoger percentage R0 resecties (75% versus 89%). Er was wel sprake van een duidelijk verschil in case mix met beduidend meer carcinomen in de ESD groep (66% in de ESD groep versus 10% in de TEM groep).

EMR versus TEM/TAMIS

Er is een gerandomiseerde studie van Nederlandse bodem die piecemeal EMR heeft vergeleken met TEM voor rectum poliepen (Barendse, 2018). Inclusie criterium was een rectumpoliep > 20 mm zonder verdenking op een submucosaal invasief carcinoom. In deze studie bleken desondanks 27 patiënten (13%) een carcinoom te hebben. Het recidief percentage in EMR groep was 15% versus 11 % in de TEM groep. Er was geen statistisch significant verschil in complicaties. EMR bleek kosten effectiever dan TEM, waarbij echter wel in beschouwing moet worden genomen dat 3% van de recidieven in de EMR groep een maligniteit bleek te zijn. Dit bleek niet significant. Een meta-analyse van cohorten met EMR werden vergeleken met cohorten met TEM. In totaal 68 studies, met 3890 patiënten, werden vergeleken (20 EMR ; 48 TEM). Het recidief percentage was hoger voor EMR (11.2% versus 5.4%), met een hogere kans op complicaties bij TEM (3.8% versus 13%).

eFTR

Er zijn 2 meta-analyses naar klinische uitkomsten van eFTR voor poliepen in het colon (Brigic, 2013; Brewer Gutierrez, 2020; Li, 2020). Dit is echter een zeer heterogene groep van indicaties (behandeling recidief na eerder poliepectomie, subepitheliale tumoren, non-liftende poliepen, en verdenking carcinoom). Een hele recente meta-analyse heeft onderzoek gedaan naar eFTR specifiek voor T1 CRC's. Hierin werd een gepoold technisch succes gevonden van 85.2% (95%CI 71.0 tot 93.1) en een R0 resectie percentage van 83% (95% 77.3 tot 87.5) bij 213 patiënten uit 3 individuele studies. Laesies > 20 mm waren evident geassocieerd met een lagere R0 resectie percentage (OR 3; 95% CI 2 tot 6). Er wordt in deze meta-analyse geen specifiek onderscheid gemaakt tussen rectum en colon.

PICO 4

Er zijn geen meta-analyses verricht naar het optimaal aanleveren van het excisiepreparaat naar de patholoog voor een optimale histologische beoordeling

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Technisch succes.
- R0 resectie.
- Percentage aanvullende oncologisch resectie.
- Complicaties.
- 3- en 5-jaars ziektevrije en totale overleving, lokaal recidief.

PICO'S

PICO 1 Welke verdachte poliepen komen in aanmerking voor een en bloc lokale excisie, en wat zijn de uitkomsten in vergelijking met een TME resectie voor de verschillende risicogroepen?

P: patiënten met een verdachte poliep (cT1-2N0) van het rectum;

I: locale excisie;

C: TME chirurgie;

O: lokaal recidief, 3 en 5 jaar ziektevrije overleving, overleving, complicaties, morbiditeit, % completerende TME, stoma free survival.

PICO 2 Hoe dienen verdachte poliepen te worden geselecteerd voor een en bloc lokale excisie?

P: patiënten met een verdachte poliep van het rectum op basis van endoscopische inspectie met of zonder biopt;

I: MRI en/of EUS;

C: geen beeldvorming maar alleen endoscopische beoordeling;

O: R0 resectie, percentage T2 rectumcarcinenen, percentage niet invasieve poliepen, completerende TME, aanvullende behandeling, percentage lymfekliermetastasen.

PICO 3a Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?

P: patiënten met een verdachte poliep (cT1N0) van het rectum;

I: Technieken die snijden door de submucosa (EMR, ESD);

C: Technieken die de gehele spierlaag meenemen (TEM/TAMIS, eFTR);

O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage aanvullende oncologische resectie, 3-, en 5-jarige overleving en ziekte vrije overleving, complicaties, percentage stoma, kosten.

PICO 3b Welke lokale excisie techniek heeft de voorkeur naargelang de verwachte diepte van submucosale invasie, omvang van de poliep, en lokalisatie in het rectum?

P: patiënten met een verdachte poliep van het rectum;

I: technieken die snijden door de intermusculaire ruimte (EID, TEM/TAMIS);

C: technieken die de gehele spierlaag meenemen (TEM/TAMIS, eFTR);

O: R0 resectie, percentage lokaal recidief, percentage aanvullende oncologische resectie, 3-, en 5-jarige overleving en ziekte vrije overleving, complicaties, percentage stoma, kosten.

PICO 4 Hoe dient het preparaat na de resectie te worden aangeleverd voor optimale histologische analyse?

P: patiënten met een verdenking op een verdachte poliep van het rectum met een lokale excisie;

I: opspelden van het preparaat voor oriëntatie;

C: aanleveren aan de patholoog zonder oriëntatie;

O: histologische beoordeelbaarheid, percentage cases met tangentie, percentage R0 resectie, percentage aanvullende behandelingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Absar, M. S. and N. Y. Haboubi (2004). "Colonic neoplastic polyps: biopsy is not efficient to exclude malignancy. The Trafford

experience." *Tech Coloproctol* 8 Suppl 2: s257-260.

Arezzo, A., F. Bianco, F. Agresta, C. Coco, R. Faletti, Z. Krivocapic, G. Rotondano, G. A. Santoro, N. Vettoretto, S. De Franciscis, A. Belli, G. M. Romano and S. Italian Society of Colorectal (2015). "Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Societa Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines." *Tech Coloproctol* 19(10): 587-593.

Arezzo, A., R. Passera, Y. Saito, T. Sakamoto, N. Kobayashi, N. Sakamoto, N. Yoshida, Y. Naito, M. Fujishiro, K. Niimi, T. Ohya, K. Ohata, S. Okamura, S. Iizuka, Y. Takeuchi, N. Uedo, P. Fusaroli, M. A. Bonino, M. Verra and M. Morino (2014). "Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions." *Surg Endosc* 28(2): 427-438.

Ashraf, S., R. Hompes, A. Slater, I. Lindsey, S. Bach, N. J. Mortensen, C. Cunningham, B. Association of Coloproctology of Great Britain and C. Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (2012). "A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer." *Colorectal Dis* 14(7): 821-826.

Backes, Y., A. Moss, J. B. Reitsma, P. D. Siersema and L. M. Moons (2017). "Narrow Band Imaging, Magnifying Chromoendoscopy, and Gross Morphological Features for the Optical Diagnosis of T1 Colorectal Cancer and Deep Submucosal Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Am J Gastroenterol* 112(1): 54-64.

Barendse, R. M., G. D. Musters, E. J. R. de Graaf, F. J. C. van den Broek, E. C. J. Consten, P. G. Doornbosch, J. C. Hardwick, I. de Hingh, C. Hoff, J. M. Jansen, A. W. M. van Milligen de Wit, G. P. van der Schelling, E. J. Schoon, M. P. Schwartz, B. Weusten, M. G. Dijkgraaf, P. Fockens, W. A. Bemelman, E. Dekker and T. S. group (2018). "Randomised controlled trial of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas (TREND Study)." *Gut* 67(5): 837-846.

Brewer Gutierrez, O. I., V. S. Akshintala, Y. Ichkhanian, G. G. Brewer, Y. Hanada, M. P. Truskey, A. Agarwal, G. Hajiyeva, V. Kumbhari, A. N. Kalloo, M. A. Khashab and S. Ngamruengphong (2020). "Endoscopic full-thickness resection using a clip non-exposed method for gastrointestinal tract lesions: a meta-analysis." *Endosc Int Open* 8(3): E313-E325.

Brigic, A., N. R. Symons, O. Faiz, C. Fraser, S. K. Clark and R. H. Kennedy (2013). "A systematic review regarding the feasibility and safety of endoscopic full thickness resection (EFTR) for colonic lesions." *Surg Endosc* 27(10): 3520-3529.

Burgess, N. G., L. F. Hourigan, S. A. Zanati, G. J. Brown, R. Singh, S. J. Williams, S. C. Raftopoulos, D. Ormonde, A. Moss, K. Byth, H. Mahajan, D. McLeod and M. J. Bourke (2017). "Risk Stratification for Covert Invasive Cancer Among Patients Referred for Colonic Endoscopic Mucosal Resection: A Large Multicenter Cohort." *Gastroenterology* 153(3): 732-742 e731.

Chiniai, M., O. Ganganah, Y. Cheng and S. K. Sah (2016). "Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials." *Int J Colorectal Dis* 31(8): 1501-1504.

Committee, A. S. o. P., D. A. Fisher, A. K. Shergill, D. S. Early, R. D. Acosta, V. Chandrasekhara, K. V. Chathadi, G. A. Decker, J. A. Evans, R. D. Fanelli, K. Q. Foley, L. Fonkalsrud, J. H. Hwang, T. Jue, M. A. Khashab, J. R. Lightdale, V. R. Muthusamy, S. F. Pasha, J. R. Saltzman, R. Sharaf and B. D. Cash (2013). "Role of endoscopy in the staging and management of colorectal cancer." *Gastrointest Endosc* 78(1): 8-12.

D'Amico, F., A. Amato, A. Iannone, C. Trovato, C. Romana, S. Angeletti, R. Maselli, F. Radaelli, G. Fiori, E. Viale, E. Di Giulio, P. Soriani, M. Manno, E. Rondonotti, P. A. Galtieri, A. Anderloni, A. Fugazza, E. C. Ferrara, S. Carrara, M. Di Leo, G. Pellegatta, M. Spadaccini, L. Lamonaca, V. Cravotto, P. J. Bellettratti, C. Hassan, A. Repici and G. Bowell (2020). "Risk of Covert Submucosal Cancer in Patients With Granular Mixed Laterally Spreading Tumors." *Clin Gastroenterol Hepatol*.

De Ceglie, A., C. Hassan, B. Mangiavillano, T. Matsuda, Y. Saito, L. Ridola, P. Bhandari, F. Boeri and M. Conio (2016).

"Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review." *Crit Rev Oncol Hematol* 104: 138-155.

Detering, R., S. E. van Oostendorp, V. M. Meyer, S. van Dieren, A. Bos, J. W. T. Dekker, O. Reerink, J. van Waesberghe, C. A. M. Marijnen, L. M. G. Moons, R. G. H. Beets-Tan, R. Hompes, H. L. van Westreenen, P. J. Tanis, J. B. Tuynman and G. Dutch ColoRectal Audit (2020). "MRI cT1-2 rectal cancer staging accuracy: a population-based study." *Br J Surg*.

Didden, P., R. van Eijck van Heslinga, M. P. Schwartz, R. Arensman, F. P. Vleggaar, W. de Graaf, A. D. Koch, M. Doukas, M. M. Lacle and L. M. Moons (2022). "Relevance of polyp size for primary endoscopic full-thickness resection (eFTR) of suspected T1CRCs." *Endoscopy*.

Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers,

- K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." *Endoscopy* 49(3): 270-297.
- Euccio, L., A. Repici, C. Hassan, T. Ponchon, P. Bhandari, R. Jover, K. Triantafyllou, D. Mandolisi, L. Frazzoni, C. Bellisario, F. Bazzoli, P. Sharma, T. Rosch and D. K. Rex (2018). "Why attempt en bloc resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection." Gut 67(8): 1464-1474.
- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.
- Gollins, S., B. Moran, R. Adams, C. Cunningham, S. Bach, A. S. Myint, A. Renahan, S. Karandikar, V. Goh, D. Prezzi, G. Langman, S. Ahmedzai and I. Geh (2017). "Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Multidisciplinary Management." Colorectal Dis 19 Suppl 1: 37-66.
- Gondal, G., T. Grotmol, B. Hofstad, M. Bretthauer, T. J. Eide and G. Hoff (2005). "Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia." *Endoscopy* 37(12): 1193-1197.
- Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.
- Ikematsu, H., Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, M. Takao, T. Shinohara, Y. Murakami, T. Fujimori, K. Kaneko and Y. Saito (2013). "Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers." *Gastroenterology* 144(3): 551-559; quiz e514.
- Kidane, B., S. A. Chadi, S. Kanters, P. H. Colquhoun and M. C. Ott (2015). "Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis." Dis Colon Rectum 58(1): 122-140.
- Kiriyama, S., Y. Saito, S. Yamamoto, R. Soetikno, T. Matsuda, T. Nakajima and H. Kuwano (2012). "Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis." *Endoscopy* 44(11): 1024-1030.
- Kuellmer, A., Mueller, J., Caca, K., Aepli, P., Albers, D., Schumacher, B., ... & FTRD study group. (2019). Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(6), 1180-1189.
- Lee, S. P., I. K. Sung, J. H. Kim, S. Y. Lee, H. S. Park and C. S. Shim (2019). "Effect of Preceding Biopsy on the Results of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Laterally Spreading Tumor." *Dig Dis Sci* 64(10): 2972-2981.
- Li, P., B. Ma, S. Gong, X. Zhang and W. Li (2020). "Efficacy and safety of endoscopic full-thickness resection in the colon and rectum using an over-the-scope device: a meta-analysis." *Surg Endosc*.
- Lu, J. Y., G. L. Lin, H. Z. Qiu, Y. Xiao, B. Wu and J. L. Zhou (2015). "Comparison of Transanal Endoscopic Microsurgery and Total Mesorectal Excision in the Treatment of T1 Rectal Cancer: A Meta-Analysis." *PLoS One* 10(10): e0141427.
- Meulen, L. W., van de Wetering, A. J., Debeuf, M. E. P., Mujagic, Z., & Mascllee, A. A. (2020). Optical diagnosis of T1 CRCs and treatment consequences in the Dutch CRC screening programme. *Gut*, 69(11), 2049-2051.
- Morino, M., M. Risio, S. Bach, R. Beets-Tan, K. Bujko, Y. Panis, P. Quirke, B. Rembacken, E. Rullier, Y. Saito, T. Young-Fadok, M. E. Allaix, S. European Association for Endoscopic and C. European Society of (2015). "Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference." *Surg Endosc* 29(4): 755-773.
- Moss, A., M. J. Bourke, S. J. Williams, L. F. Hourigan, G. Brown, W. Tam, R. Singh, S. Zanati, R. Y. Chen and K. Byth (2011). "Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia." *Gastroenterology* 140(7): 1909-1918.
- Nian, J., Tao, L., & Zhou, W. (2021). Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 1-9.
- Petrelli, N. J., R. Letourneau, T. Weber, M. E. Nava and M. Rodriguez-Bigas (1999). "Accuracy of biopsy and cytology for the preoperative diagnosis of colorectal adenocarcinoma." *J Surg Oncol* 71(1): 46-49.
- Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek,

- M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meisner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." *Endoscopy* 47(9): 829-854.
- Rutter, M. D., S. Dolwani, J. East, C. Beckett, P. Bhandari, B. McKaig, P. Phull, K. Ragunath, B. Saunders and P. O'Toole (2019). "Defining, recognizing and describing significant polyp and early colorectal cancer lesions." *Colorectal Dis* 21 Suppl 1: 11-13.
- Spadaccini, M., Bourke, M. J., Maselli, R., Pioche, M., Bhandari, P., Jacques, J., ... & Repici, A. (2022). Clinical outcome of non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer. *Gut*.
- van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." *Br J Surg*.
- Vleugels, J. L. A., L. Koens, M. G. W. Dijkgraaf, B. Houwen, Y. Hazewinkel, P. Fockens, E. Dekker and D. s. group (2020). "Suboptimal endoscopic cancer recognition in colorectal lesions in a national bowel screening programme." *Gut* 69(6): 977-980.
- Vosko, S., Shahidi, N., Sidhu, M., van Hattem, W. A., Bar-Yishay, I., Schoeman, S., ... & Bourke, M. J. (2021). Optical evaluation for predicting cancer in large nonpedunculated colorectal polyps is accurate for flat lesions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(11), 2425-2434.
- Wang, S., S. Gao, W. Yang, S. Guo and Y. Li (2016). "Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis." *Tech Coloproctol* 20(1): 1-9.
- Watanabe, D., T. Toyonaga, M. Ooi, T. Yoshizaki, Y. Ohara, S. Tanaka, F. Kawara, T. Ishida, Y. Morita, E. Umegaki, T. Matsuda, Y. Sumi, M. Nishio, H. Yokozaki and T. Azuma (2018). "Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD." *Surg Endosc* 32(4): 2123-2130.
- Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." *Colorectal Dis* 15 Suppl 2: 1-38.
- Yamada, M., Y. Saito, H. Takamaru, H. Sasaki, T. Yokota, Y. Matsuyama, Y. Sato, T. Sakamoto, T. Nakajima, H. Taniguchi, S. Sekine and T. Matsuda (2017). "Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms in 423 cases: a retrospective study." *Endoscopy* 49(3): 233-242.
- Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(12): 2813-2823 e2815.
- Zhang, Q. W., L. M. Teng, X. T. Zhang, J. J. Zhang, Y. Zhou, Z. R. Zhou, Y. C. Hou, Z. Z. Ge and X. B. Li (2017). "Narrow-band imaging in the diagnosis of deep submucosal colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis." *Endoscopy* 49(6): 564-580.
- Zwager, L. W., Bastiaansen, B. A., van der Spek, B. W., Heine, D. N., Schreuder, R. M., Perk, L. E., ... & Dekker, E. (2022). Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry. *Endoscopy*, 54(05), 475-485.

Complementerende oncologische resectie vroegcarcinoom rectum

Uitgangsvraag

Wat bepaalt de keuze voor complementerende chirurgie na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom, ten opzichte van de 3 alternatieve opties in de vorm van:

- adjuvante chemoradiotherapie;
- follow-up met salvage chirurgie in het geval van locoregionaal recidief;
- en een lokale littekenexcisie gevolgd door follow-up.

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat zijn de uitkomsten van complementerende chirurgie in vergelijking met follow-up en salvage chirurgie?
2. Wat zijn de uitkomsten van complementerende chirurgie in vergelijking met adjuvante chemoradiotherapie?
3. Wat zijn de uitkomsten van adjuvante chemoradiotherapie in vergelijking met follow-up en salvage chirurgie?
4. Wat zijn de uitkomsten van complementerende chirurgie in vergelijking met lokale littekenexcisie met salvage chirurgie na een R1/Rx resectie van een pT1 rectumcarcinoom zonder andere histologische risicofactoren?

Aanbeveling

Algemeen

Bespreek de histologische uitslag van de lokale excisie, en de eventuele beeldvorming op een multidisciplinair overleg met tenminste een patholoog, radioloog, maag-darm-leverarts en een chirurg. Formuleer in dit MDO een voorkeursbehandeling en ook eventuele alternatieven.

Verricht alleen complete stadiering (MRI-onderbuik, CT-Thorax/Abdomen) bij de aanwezigheid van een of meer histologische risicofactoren.

Schat de kans op recidief (lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastasen) op basis van:

- (Lymf)-angioinvasie;
- hooggradige tumor budding (Bd2-3);
- slechte differentiatie.

Maak hierbij eventueel gebruik van online beschikbare risicocalculators.

Betrek in de overweging tot het verrichten van een oncologische resectie de recidief risico's van zowel complementerende chirurgie als intensieve follow-up. Betrek eveneens de kans op mortaliteit, morbiditeit en kwaliteit van leven bij chirurgie, en de kans op succesvolle salvage chirurgie bij intensieve follow-up. Bespreek deze afwegingen met de patiënt.

Complementerende chirurgie of Follow-up met salvage chirurgie

Verricht geen complementerende chirurgie voor een R0 verwijderd pT1 rectumcarcinoom zonder risicofactoren.

Verricht complementerende chirurgie bij patiënten met een \geq pT2 rectumcarcinoom na lokale excisie.

Beschouw complementerende chirurgie als voorkeursbehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen op basis van de gelijktijdige aanwezigheid van \geq 1 histologische risicofactoren (anders dan R1/Rx) bij patiënten met een laag tot matig verhoogd operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met slechts 1 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), EN een matig verhoogd tot hoog operatierisico.

Overweeg intensieve follow-up als alternatief voor complementerende chirurgie bij een patiënt met ³ 2 histologische risicofactor (anders dan R1/Rx), en een hoog tot zeer hoog operatierisico.

Verricht geen adjuvante chemoradiotherapie buiten studie-verband (TESAR-trial).

Littekenexcisie bij R1/Rx pT1 rectumcarcinoom zonder risicofactoren

Overweeg een aanvullende littekenexcisie als alternatief voor complementerende chirurgie voor een R1/Rx resectie van een pT1 rectumcarcinoom zonder aanwezigheid van andere histologische risicofactoren ((lymf)angioinvasie, hooggradige tumor budding (Bd2-3), en slechte differentiatie). Voorwaarde is wel dat alle histologische risicofactoren voldoende betrouwbaar te beoordelen zijn door de patholoog.

Overwegingen

De keuze om wel of geen complementerende TME/PME te verrichten is afhankelijk van de ingeschatte kans op lokaal recidief en lymfekliermetastasen, de kans op succesvolle salvage chirurgie indien het recidief optreedt, de kans op terugkeer na complementerende chirurgie, de verwachte kans op mortaliteit en morbiditeit van chirurgie, en de levensverwachting van de kwetsbare patiënt. Daarnaast speelt de kwaliteit van leven, en de persoonlijke wensen van de patiënt een belangrijke rol. Het is derhalve belangrijk dat de patiënt, in een proces van gedeelde besluitvorming een geïnformeerde beslissing kan nemen voor een specifieke behandelstrategie. Hierin moeten ook de alternatieven worden meegenomen met een lagere kans op overleving, maar grotere kans op behoud van kwaliteit van leven. Voor een pT1 na lokale excisie in het rectum betreft dit complementerende chirurgie, intensieve follow-up, adjuvante (chemo)radiotherapie, en lokale littekenexcisie met follow-up.

Inschatten van de kans op mortaliteit en morbiditeit van complementerende chirurgie

Uit een analyse verricht naar de resecties voor 5170 pT1 CRC's binnen de DCRA over de periode 2009 tot 2016, bleek de kans op mortaliteit van chirurgie gemiddeld 1.7% (Vermeer, 2019). Deze mortaliteit bleek afhankelijk van het type resectie, mannelijk geslacht (OR 2.21 95%CI 1.76 tot 2.79), ASA score III-IV (OR 1.41 95%CI 1.10 tot 1.81), en of er eerder abdominale chirurgie had plaatsgevonden (OR 1.25 95%CI 1.01 tot

1.56). De kans op mortaliteit verschilde nauwelijks met de mortaliteit van pT2-T3 carcinomen , wat suggereert dat eerder patiëntkarakteristieken, en in veel mindere mate tumorkarakteristieken, in dit vroeg stadium de mortaliteit van chirurgie bepaalt (Vermeer, 2019). In een recente meta-analyse werd een mortaliteit van 1.2% (95%CI 0.6 tot 2.4%) en 36% (95%CI 32 tot 40%) morbiditeit voor TME chirurgie geobserveerd (Chaouch, 2021). In een andere meta-analyse werd een mortaliteit van 1.1% geobserveerd, met een morbiditeit van 11.4%. In de studie van Vermeer(2019) werd een gecombineerde mortaliteit met ernstige morbiditeit variërend op basis van geslacht en ASA score tussen de 8 en 15% waargenomen na rectum chirurgie (Vermeer, 2019). Risicofactoren voor mortaliteit en gecompliceerd beloop na colonchirurgie betrof cardiopulmonale co-morbiditeit zoals myocardinfarct, hartklepvervanging, hartfalen, atriumfibrilleren, astma, COPD, longfibrose, chirurgie van de longen, en in veel mindere mate leverziekte. Tevens werd aangetoond dat het doormaken van een chirurgische en non-chirurgische complicatie ook een verlies van overleving gaf op de lange termijn (Warps, 2021). Hierbij is het niet goed te duiden welk effect dit heeft op pT1 CRC's specifiek. Het lijkt derhalve raadzaam bij patiënten met cardiopulmonale aandoeningen en eindstadium leverziekte, intensief vervolgen te overwegen bij 1 of meerdere histologische risicofactoren.

Inschatten van de kans op recidief na complementerende chirurgie

De kans op recidief ziekte (locoregionaal /afstandmetastasen) na complementerende chirurgie is gemiddeld 3.2%, waarbij rectum mogelijk een hoger risico op locoregionaal recidief (4.1 tot 5.8%) en afstandmetastase (5.6 tot 6.6%) kent (van Oostendorp, 2020; Yeh, 2020; Nian, 2021; Tian, 2021). Alleen lymfovaskulaire invasie en een verhoogd CEA op baseline, zijn van te voren te bepalen risicofactoren voor een recidief na complementerende chirurgie.

Een meta-analyse van Chiniah (2016) maakte gebruik van 3 redelijk kleine RCT's die TEM vergeleken met TME voor cT1-T2 rectumcarcinen. Uit deze analyse van in totaal 210 patiënten bleek dat er niet-significant vaker lokaal recidief werd waargenomen na lokale excisie na 1 jaar RR 3.75 (95%CI 0.63 tot 22.41) en 5 jaar RR 1.6 (95%CI 0.44 tot 5.84). Er werd geen verschil gevonden in het percentage afstandmetastasen na 1 jaar (RR 1.55 95%CI 0.26 tot 9.31) en 5 jaar RR 0.73 95%CI 0.15 tot 3.62). De 1- en 5-jaars overleving en kanker vrije overleving waren niet verschillend tussen beide groepen. Het percentage stoma was wel aanzienlijk lager in de lokale excisie groep.

In een meta-analyse van 12 observationele studies en 1 RCT van Kidane (2015) 2855 patiënten met een T1N0M0 rectumcarcinoom werden geanalyseerd. Lokale excisie was geassocieerd met een lagere 5-jaars overleving (72 meer doden per 1000 patiënten; 95%CI 30-120) (Kidane, 2015). In een subgroep analyse bleek dit vooral voor transanale lokale excisie en niet voor TEM. Lokale excisie bleek geassocieerd met een hoger percentage lokaal recidief, maar minder peri-operatieve mortaliteit, en minder majeure post-operatieve morbiditeit, en minder noodzaak tot het aanleggen van een permanent stoma. De conclusies van de meta-analyse waren dat een lokale excisie niet dezelfde oncologische controle geeft als radicale chirurgie. Maar dat dit geen effect heeft op de overleving.

Kans op lokaal intramuraal recidief en lymfekliermetastasen na een complete endoscopische resectie

De kans op een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastasen is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van histologische risicofactoren (lymfovaskulaire invasie, tumor budding en slechte differentiatie), poliepkarakteristieken (gesteeld versus niet gesteeld), en locatie (rectum versus colon), waarbij een positieve

resectie marge bijdraagt aan een hogere kans op lokaal recidief. Het absolute risico is op dit moment nog niet betrouwbaar in te schatten naar gelang de aanwezigheid van een of meerdere factoren. Ten eerste dient onderscheid te worden gemaakt tussen gesteelde en niet-gesteelde poliepen met een carcinoom (Kessels, 2019). Gesteelde carcinomen hebben een lager risico op een lokaal recidief en lymfekliermetastasen dan niet-gesteelde poliepen. De meta-analyse van Dang (2020) toonde aan dat het risico slechts 0.7% betreft wanneer alle risicofactoren afwezig zijn en tevens de submucosale invasie < 1000 µm/Sm1 betreft (Dang, 2020). Een meta-analyse van Zwager (2022) toonde aan dat het risico 2.6% betrof voor niet-gesteelde poliepen, wanneer er sprake was van alleen diepe invasie in de submucosa (> 1000 µm/Sm2-3). Mogelijk is het risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen bij de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor ook beperkt tot 8 tot 13% kans op lymfekliermetastasen, alhoewel betrouwbare data hierover ontbreken (Hassan, 2005; Williams, 2013; Kawachi, 2015; Yasue, 2019). Uit de meta-analyse van Oostendorp (2020) bleek de locoregionale recidiekans na alleen een lokale excisie van een pT1 met een of meerdere risicofactoren 13.6% (95%CI 8 tot 22%), en de kans op afstandmetastasen 7.2% (95%CI 3.6 tot 13.9). In de follow-up groep van pT1 rectumcarcinomen met 1 of meer histologische risicofactoren, ontwikkelde uiteindelijk 20/233 (7.2%) een afstandsmetastase. Het is echter onduidelijk hoe de spreiding van de risico's in de groep was op basis van de aanwezigheid van slechts 1 of juist meerdere risicofactoren. Het risico op lymfekliermetastase bij alleen LVI in niet-gesteelde T1 rectumcarcinomen wordt geschat op 12-15%, maar is sterke afhankelijk van de toegepaste drempel en de wijze van detectie van de LVI, en is derhalve onderhevig aan significante variatie. Het is derhalve te overwegen om bij patiënten met een verhoogd operatierisico en/of een grote kans op concurrerende mortaliteit, intensieve follow-up in plaats van complementerende rectumchirurgie te verrichten. Bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren loopt het risico op lokaal recidief en lymfekliermetastasen behoorlijk op (15 tot 42%), (Moons, 2022) en derhalve lijkt complementerende chirurgie de beste optie te zijn voor patiënten die een laag tot matig verhoogd operatierisico hebben.

Kans op geslaagde salvage chirurgie na een lokaal recidief na intensieve follow-up

Het percentage nog curatief te behandelen recidieven in een intensieve follow-up strategie is nog niet betrouwbaar vast te stellen. Uit het nu beschikbare retrospectieve onderzoek blijkt dit steeds 60 tot 65% te zijn (Backes, 2017; Dang, 2020; Gijsbers, 2022), maar de follow-up in deze studies is vaak heel beperkt. In afwezigheid van een uitgekristalliseerde follow-up schema voor intensieve follow-up, en de onbekende impact hiervan op het vroeg detecteren van een lokaal recidief dan wel metastase, is het niet duidelijk of een vroege detectie door middel van een intensiever (frequenter en gecombineerd met beeldvorming) follow-up schema invloed heeft op een gunstig effect op de overleving, ziektevrije overleving na chirurgie, of metastasevrije overleving. In een Delphi meeting (unpublished) is in afwezigheid van een gouden standaard een follow-up schema afgesproken voor de intensieve follow-up van het rectum (zie module 9.1).

Rekenvoorbeeld:

Complementerende rectumchirurgie kent een kans van 5.6% op afstandsmetastasen, en een mortaliteit van 1.2%. Hierbij zullen dus 6 tot 7% van de patiënten een slechte uitkomst kennen. In een intensieve follow-up strategie zal bij een kans van 10% op lymfekliermetastasen, 60% alsnog curatief kunnen worden behandeld indien de ziekte terugkeert. Ook hier zal 4% van de mensen derhalve een negatieve uitkomst hebben. Hierbij opgeteld komt het percentage van ongeveer 2% met afstandsmetastasen zonder dat er sprake was van lymfekliermetastasen. Aangezien slechts een klein gedeelte wordt geopereerd zal chirurgische mortaliteit weinig toevoegen aan de gehele CRC specifieke mortaliteit. Scenario's met een lymfekliermetastase kans van

< 10% betreft R0 verwijderde T1 CRC's met alleen tumor budding, of Sm3, of slechte differentiatie als risicofactor, en R1/Rx verwijderde T1 CRC's met onduidelijke risicostratificatie ten gevolge van fragmentatie en cauterisatie (8%) (Gijsbers, 2020; Gijsbers, 2022; Jones, 2021).

pT2-T3 na een lokale excisie

Met de huidige kennis is niet betrouwbaar vast te stellen welk risico patiënten met een pT2 of pT3 rectumcarcinomen na lokale excisie en zonder andere histologische risicofactoren, hebben op lymfekliermetastasen, intramuraal recidief en afstandsmetastasen. De beschikbare studies tonen echter de mogelijkheid van een hoog risico aan, en derhalve lijkt aanvullende behandeling noodzakelijk (van Gijn, 2013; Cutting, 2018; Leijtens, 2019; van Oostendorp, 2020). Twee systematic reviews tonen aan dat aanvullende chemoradiatie voor T2 CRC onvoldoende effectief is in het verlagen op de kans op recidief (Cutting, 2018; van Oostendorp, 2020). Derhalve wordt sterk aanbevolen bij pT2-pT3 een complementerende resectie te verrichten. Alleen bij kwetsbare patiënten, zou follow-up nog een alternatief kunnen zijn (Leijtens, 2019).

Lokale excisie van het litteken na een potentieel irradicaal verwijderd T1 rectumcarcinoom.

Indien een T1 rectumcarcinoom potentieel irradicaal is verwijderd tijdens een endoscopische poliepectomie kan het zinvol zijn een aanvullende excisie te verrichten van het litteken. Fragmentatie en cauterisatie zijn twee gekende oorzaken voor het niet kunnen beoordelen van het invasieve front (Glynne-Jones, 2017). Dit kan een betrouwbare risicostratificatie in de weg staan. Een systematisch review van De Jong (2020) toonde een recidiefkans van 1% na aanvullende TEM van het litteken bij R1 T1 rectumcarcinomen met een 5-jaars DFS van 96%. Aangezien het grotendeels is gebaseerd op retrospectieve data, is er wel een kans op een indicatie bias. Een meer recente paper, toonde een recidiefkans van 7.5% na een aanvullende TEM van het litteken waarin alleen litteken weefsel werd aangetoond (Jones, 2021). De kans op recidief van carcinoom was beduidend groter in de groep met adenoom in het litteken (17%). In een studie van Juninger (2017) werd bij 3/28 TEM negatieve cases een recidief waargenomen gedurende follow-up. De conclusie van beide studies was dat een lokale littekenexcisie de kans op lokaal recidief niet verkleint, maar dat het vinden van lokaal recidief een groep identificeert met een slechtere prognose. Het advies was niet standaard een lokale excisie van het litteken te verrichten, behoudens als er recidief waarneembaar is bij endoscopische controle van het litteken. In een recente retrospectieve vergelijkende studie tussen complementerende chirurgie en aanvullende littekenexcisie met follow-up, bleek de laatste strategie een vergelijkbare 5-jaars totale en metastasevrije overleving te geven (Gijsbers, 2022). Al met al lijkt een lokale littekenexcisie een goede potentiële oplossing te zijn voor die gevallen waarbij er wel een betrouwbare uitspraak is te doen over de aan-, of afwezigheid van de andere histologische risicofactoren. De excisie op zichzelf is niet zozeer een therapeutische ingreep, maar meer een herstadiering. Een aanvullende littekenexcisie heeft als doel patiënten te herkennen die toch diepere invasie hebben (T2-T3), of een lokaal residu in het litteken, omdat deze patiënten gebaat zijn bij een complementerende resectie (Gijsbers, 2022), vanwege het hoge risico op lymfekliermetastasen. Aangezien fragmentatie leidt tot een minder betrouwbare histologische beoordeling blijft er een risico bestaan op lymfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief. Het wordt aangeraden deze onzekerheid met patiënt te bespreken en patent op te nemen in follow-up met beeldvorming en endoscopische littekeninspectie voor ten minste 5 jaar (zie module 9.1).

Adjuvante chemoradiatie na een R0 resectie van een pT1 rectumcarcinoom in aanwezigheid van 1 of meerdere risicofactoren

Op basis van retrospectief niet-vergelijkend onderzoek geeft adjuvante chemoradiatie na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met risicofactoren voor lymfekliermetastasen een vergelijkbaar kans op recidief ziekte van 4-5.8%. (Cutting, 2018; van Oostendorp, 2020), als complementerende TME. Dit betreft wel een geselecteerde populatie met een hogere kans op concurrerende mortaliteit en een verhoogd operatierisico. Er wordt op dit moment een gerandomiseerde studie verricht naar complementerende TME versus adjuvante chemoradiatie. Het wordt aanbevolen deze studie af te wachten alvorens adjuvante chemoradiotherapie aan te bieden als behandelmodaliteit voor pT1 rectumcarcinomen met risicofactoren.

Onderbouwing

Achtergrond

Na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom moet de kans op recidief worden ingeschat. Recidief ziekte kan worden onderverdeeld in lokaal intramuraal recidief, regionale lymfekliermetastasen, en afstandsmetastasen. Een aanvullende TME of PME beoogt de kans op het ontstaan van metastasen op afstand en de daarmee samenhangende CRC gerelateerde mortaliteit te verlagen. Een aanvullende oncologische resectie aansluitend aan de lokale excisie wordt een complementerende oncologische segmentresectie genoemd (complementerende chirurgie). De term 'salvage resectie' is voorbehouden voor de chirurgische behandeling van een later recidief. De kans op een lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastasen zijn na de lokale excisie niet exact te bepalen. Derhalve moet op basis van tumor karakteristieken (niet-gesteelde morfologie, locatie in het rectum) en histologische risicofactoren (lymfovasculaire invasie, hooggradige tumor budding (Bd2-3), en slechte differentiatie (G3), positieve resectiemarge (module 4.X) de kans op beiden worden ingeschat. Van oudsher werd een groep geïdentificeerd met een laag risico op lokaal intramuraal recidief en/of lymfekliermetastase op basis van afwezigheid van alle histologische risicofactoren. Bij de aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren wordt een pT1 rectumcarcinoom als hoog risico aangemerkt. Deze tweedeling betreft echter niet de situatie en de wens van de patiënt, en de individuele variatie in de kans op recidief.

Voor het rectum zijn 4 strategieën beschreven voor het vervolg na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinomen met risicofactoren voor lymfekliermetastasen. Dit betreft de complementerende chirurgische TME/PME, intensieve follow-up met salvage chirurgie, adjuvante chemoradiotherapie, of lokale littekenexcisie met follow-up.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van de internationale richtlijnen consensusdocumenten

Veel van de richtlijnen maken geen onderscheid tussen colon en rectum. Derhalve is zoveel mogelijk gekeken naar specifieke aanbevelingen voor rectum, maar kan dit ook colon betreffen.

Er zijn verschillende internationale richtlijnen die een advies geven over de keuze tot complementerende chirurgie. pT1 CRC's worden ingedeeld als hebbende een laag risico op recidief CRC (zonder risicofactoren), en hebbende een hoog risico op recidief CRC bij aanwezigheid van 1 of meerdere histologische risicofactoren. Een overzicht van de geadviseerde risicofactoren wordt weergegeven in tabel 6.2.1.

Table 6.2.1

Risk factor	ASGE	ESGE	ESMO	APCGBI	JSCCR
Lymphovascular invasion	X	X	X	X	X
High grade tumor budding ¹	X	X	X	X	X
Deep Submucosal Invasion (> 1 mm)	X	X	X	X*	X
Poor/mucinous differentiation ²	X	X	X	X	X
Resection margin < 1 mm	X	X		X	
Resection margin (< 0.1 mm)			X		X

¹ High grade tumor budding is Bd2+Bd3

² Mucinous differentiation is only considered is risk factor in the JSCCR guideline

*Alleen Sm3 invasie wordt gekenmerkt als risicofactor

De ASGE stelt dat de aanwezigheid van een histologische risicofactor in principe een indicatie is voor een complementerende oncologische resectie (Shaukat, 2020). De keuze voor een complementerende resectie moet worden gewogen ten opzichte van het operatierisico van de patiënt. De ASGE adviseert dat de keuze voor wel of geen complementerende oncologische resectie via een multidisciplinair overleg, en via gedeelde besluitvorming met de patiënt tot stand komt. pT1 RC's die piecemeal zijn verwijderd, en niet optimaal zijn te beoordelen door de patholoog, hebben een indicatie voor complementerende oncologische resectie.

De ESGE (Pimentel-Nunes, 2015; Ferlitsch, 2017; Hassan, 2019) stelt dat bij aanwezigheid van één van de risicofactoren er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie. Bij afwezigheid van deze risicofactoren is het advies patiënt endoscopisch te vervolgen conform de CRC richtlijn (colonoscopie 1 en 3 jaar na resectie) (Hassan, 2019). De ESGE adviseert het gebruik van de 1 mm marge voor een radicale resectie.

De ESMO stelt dat bij patiënten met een laag of gemiddeld operatierisico er een indicatie bestaat voor een complementerende oncologische resectie bij aanwezigheid van tenminste 1 risicofactor (Glynne-Jones, 2017; Argiles, 2020). Voor het rectum voegt de ESMO diepte-invasie voorbij Sm1 (> 1 mm submucosale invasie) toe als risicofactor (Glynne-Jones, 2017).

De APCGBI stelt dat het onduidelijk is of chirurgie een betere optie is dan afwachten in patiënten met 1 of meer risicofactoren (Williams, 2013). De keuze voor een complementerende oncologische resectie is een keuze van de patiënt na uitleg van de risico's en meerwaarde van elke strategie. Met een gemiddeld percentage van 10% lymfekliermetastasen in de groep geclassificeerd als hoog risico, zal bij veel mensen geen residuaal RC meer worden aangetoond in het resectiepreparaat.

De APCGBI adviseert follow-up bij een risico < 5%, en een discussie met de patiënt over intensief vervolgen versus complementerende chirurgie bij een risico tussen de 5 en 10%. Bij een risico > 10% wordt chirurgie geadviseerd, indien patiënt voldoende fit is voor chirurgie (Williams, 2013).

De JSCCR geeft aan dat een complementerende resectie dient plaats te vinden indien er een van de risicofactoren aanwezig is (Hashiguchi, 2020). De JSCCR maakt wel de kanttekening dat bij alleen diepe invasie, het risico op een lokaal recidief of lymfekliermetastasen waarschijnlijk erg laag is.

De SICCR spreekt zich uit tegen een complementerende full thickness resectie in het rectum na een lokale endoscopische excisie met een positief diep snijvlak in verband met het onduidelijke risico op lymfekliermetastasen en lokaal recidief (Arezzo, 2015). De andere richtlijnen spreken zich hier niet over uit.

Samenvatting van de systematische reviews en meta-analyses

In de beschikbare literatuur wordt niet altijd onderscheid gemaakt tussen rectum en colon. Het is derhalve niet altijd mogelijk om separaat voor colon of rectum de specifieke getallen te extraheren. Indien dit niet mogelijk bleek is gekozen voor colorectaal carcinoom (CRC).

Complementerende chirurgie versus intensieve follow-up

In een meta-analyse van Yeh (2020) van voornamelijk retrospectief onderzoek, werd gekeken naar de lange termijns uitkomsten van 19.979 CRC patiënten met een gemiddelde follow-up duur van 36 maanden (Yeh, 2020). De strategie van eerst een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie bij aanwezigheid van histologische risicofactoren (secundaire complementerende chirurgie), werd vergeleken met primair chirurgie. Er werden geen verschillen gezien in algemene overleving (80% versus 82%; HR 1.1; 95%CI 0.84 tot 1.45), recidiefvrije overleving (96% versus 97%; HR 1.28; 95%CI 0.87 tot 1.88), of ziekte specifieke overleving (95% versus 97%; HR 1.09 95%CI 0.67 tot 1.78). Wel werd een lager aantal complicaties gezien in de groep met eerst een lokale excisie (2% versus 11%). De proportie recidieven (6.6% versus 8.1%) en (lokaal) recidief met metastase (2.3% versus 2.6%) verschilden niet tussen beide groepen. In een vergelijking van alleen een lokale excisie versus de groep met chirurgie (secundair dan wel primair), werd een hogere overall survival (77% versus 85%; HR 1.52; 95%CI 1.10 tot 2.11) en ziekte vrije overleving (88% versus 92%, HR 1.56; 95%CI 1.25 tot 1.94) gezien voor chirurgie. Echter, de ziekte specifieke overleving was niet verschillend (94% versus 96%; HR 0.87; 95%CI 0.48 tot 1.57).

Een subgroep van de gehele studiepopulatie betrof 2121 (12%) rectumcarcinomen. In vergelijking met coloncarcinomen werd een toegenomen proportie van lokale recidieven (11.3% versus 2.2%) en metastasen op afstand (4.3% versus 1.2%) waargenomen bij rectumcarcinomen. Het is echter onduidelijk hoe deze waren verdeeld over primaire dan wel complementerende chirurgie. Omdat de arm van complementerende chirurgie ook alleen met lokale excisie behandelde pT1 rectumcarcinomen bevatte, is het ook onduidelijk of mensen met een pT1 met risicofactoren mogelijk alleen zijn vervolgd in plaats van complementerende chirurgie te hebben ondergaan. In dezelfde studie, was het hebben van een pT1 met risicofactoren geassocieerd met een grotere kans op lokaal recidief (6.9% versus 1.6%), maar gelijke kans op metastasen op afstand (2.8% versus 1.1%). Rectumcarcinomen vertonen vaker risicofactoren dan coloncarcinomen (Yeh, 2020).

In een meta-analyse van Dang (2020) werd specifiek gekeken naar de cumulatieve incidentie van lokale recidieven of recidieven of afstand, in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan (Dang, 2020). CRC recidieven werden waargenomen bij 209/5167 patiënten (3.3%; 95%CI 2.6 tot 4.3%). CRC gerelateerde mortaliteit werd geobserveerd in 42/2519 (1.7%; 95%CI 1.2 tot 2.2%) patiënten. CRC gerelateerde mortaliteit

wanneer een recidief was opgetreden was 42/103 (41%). Dit was bijna volledig te wijten aan het ontstaan van metastasen. Gedifferentieerd voor patiënten met een hoog risico (een of meerdere histologische risicofactoren) versus laag risico (afwezigheid van histologische risicofactoren) op recidief of lymfekliermetastasen betrof dit 82/1023 (7.0%; 95%CI 4.9 tot 9.9%) en 10/1499 (0.7%; 95%CI 0.4 tot 1.2%). In de hoog risico groep was de kans op een afstandsmetase 3.5% (95% CI, 1.9% tot 6.1%), en de gepoolde CRC-gerelateerde mortaliteit 4.5%. Omdat het een meta-analyse van vooral retrospectieve studies betreft, is het onduidelijk in hoeverre er een selectie heeft plaatsgevonden naar patiënten met een hoog risico op post-chirurgische mortaliteit, slechte ASA score, dan wel een intermediate risico op lokaal recidief of lymfekliermetastasen. Het is derhalve onduidelijk of deze getallen op alle hoog risico pT1 CRCs van toepassing zijn. Rectumcarcinenomen waren geassocieerd met een hoger risico op recidieven (lokaal en afstandsmetastasen) (5.7%; 95%CI 2.0 tot 15.2%) dan coloncarcinenomen versus (0.8%; 95%CI 0.2 tot 2.8%). Ook hier is het niet duidelijk hoe zich dit verhoudt tot de aan of afwezigheid van histologische risicofactoren en geslacht, tumor morfologie, of type lokale excisie..

In een meta-analyse van Dekkers (2022) werd gekeken naar 2585 pT1 rectumcarcinenomen. De gepoolde proportie recidief was 302/2585 (9.1%; 95%CI 7.3 tot 11.4). Dit ging gepaard met afstand metastasen in 96/288 (33%) recidieven, en een totale CRC gerelateerde mortaliteit van 1.9% (95%CI 0.9 tot 4.2%), en 28.7% mortaliteit specifiek voor de mensen met een recidief. Het risico op recidief kon worden uitgesplitst voor pT1 rectumcarcinenomen met (hoog risico) en zonder histologische risicofactoren (laag risico). Hoog risico had een recidiefkans van 28.2% (20/71 events; 95%-CI 19 tot 39.7%), en laag risico een recidiefkans van 6.6% (51/711 events; 95%-CI 4.4 tot 9.7%). Dit betrof 5.9% (27/406 events, 95%-CI 3.4 tot 10.0%) voor TEM/TAMIS en 3.1% (4/128 events, 95%-CI 1.2 tot 8.0%) voor verwijdering met flexibele endoscopie (EMR/ESD/poliepectomie).

In een meta-analyse van Tian (2021) werd een groep van 993 patiënten met lokale excisies vergeleken met een groep van 1205 patiënten met lokale excisies gevolgd door complementerende chirurgie (Tian, 2021). De groep met een lokale excisie gevolgd door complementerende chirurgie had een betere overall survival (OR 0.31; 95%CI 0.18 tot 0.53) en lagere kans op een lokaal recidief (OR 0.29; 95%CI 0.08 tot 1.01), maar er werd geen verschil waargenomen in CRC specifieke overleving, en afstandmetastasen. De hogere survival zou heel goed kunnen passen bij een selectie van patiënten met een hoog operatierisico voor een afwachtend beleid. Ten gevolge van deze co-morbiditeiten is er een hogere kans op mortaliteit in de groep die alleen een lokale excisie heeft ondergaan.

In een meta-analyse van Hassan (2005) werd gekeken naar de parameters positieve resectiemarge, slechte differentiatie en lymphovasculaire invasie in relatie tot de uitkomsten recidief, lymfekliemetastasen, metastasen op afstand, en mortaliteit (Hassan, 2005). Deze meta-analyse toonde aan dat afstandsmetastasen vaker voorkwamen bij hoog risico patiënten die alleen met endoscopie werden behandeld (5.8 versus 8.9%), maar dit was niet statistisch significant door de lage aantallen (190 complementerende chirurgie versus 78 alleen lokale excisie). In 83 van de 268 patiënten in de hoog risicogroep, bleek LVI als enige risicofactor aanwezig. De kans op recidief en lymfekliermetastasen bleek in deze groep 5% te betreffen. Een her-classificatie van de groepen op basis van het klassieke laag risico, als het laag risico inclusief LVI leidde tot een eenzelfde CRC gerelateerde mortaliteit. Op basis van deze meta-analyse werd gesuggereerd dat in de aanwezigheid van

slechts 1 risicofactor, intensief vervolgen mogelijk een valide alternatief zou kunnen zijn. De meta-analyse is echter dermate klein, als ook gebaseerd op oude studies, dat het onduidelijk is hoe deze data heden ten dage de bestaande praktijk reflecteren.

Complementerende chirurgie versus adjuvant (chemo)radiotherapie

In een meta-analyse van Oostendorp (2020) is gekeken naar de strategie van complementerende chirurgie, adjuvante chemoradiatie en intensieve follow-up na lokale excisie alleen bij 4674 patiënten met een pT1-T2 rectumcarcinoom (van Oostendorp, 2020). Op basis van vooral retrospectieve studies, met een minimale follow-up van 36 maanden, was er geen verschil in lokale recidiefkans na complementerende TME (4.1%; 95%CI 1.7 tot 9.4) en (chemo)radiatie (3.9%; 95%CI 2.0 tot 7.5) voor hoog risico pT1 rectumcarcinomen. Voor pT2 carcinomen was dit 4% (95%CI 1 tot 13%) voor TME en 14.7% (95%CI 11 tot 19%) voor chemoradiatie. De kans op een lokaal recidief na lokale excisie alleen was 13.6% (95%CI 8 tot 22%) voor hoog risico pT1 en 28.9% (95%CI 22 tot 36%) voor pT2 rectumcarcinomen. De auteurs concludeerden dat aanvullende chemoradiotherapie mogelijk even effectief was voor pT1 rectumcarcinomen als complementerende TME, maar niet voor pT2. Gekeken naar het percentage patiënten met afstandsmetastasen is dit 3.4% (95%CI 2.5 tot 4.6%) voor lokale excisie alleen, 4.9% (95%CI 2.4 tot 9.4%) voor complementerende TME, en 5.0% (95%CI 3.0 tot 8.3%) voor adjuvante chemoradiotherapie. In een systematisch review van Cutting (2018) werd gekeken naar de uitkomsten van 804 patiënten (35% T1, 58% T2 en 7% T3) die aanvullend chemoradiatie of radiotherapie hebben gehad na een lokale excisie van een rectumcarcinoom (Cutting, 2018). Met een mediane follow-up van 51 maanden, was de recidiefkans 5.8% (95%CI 3.0 tot 9.5) voor pT1 CRCs en 13.8 (95%CI 10.1 tot 17.9) voor T2 pCRC's. De conclusie van de auteurs was dat adjuvante (chemo)radiotherapie effectief kon zijn voor patiënten met een hoog risico pT1, maar niet voor pT2 rectumcarcinomen.

Aanvullende littekenexcisie bij een R1/Rx verwijderd pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren

Er is een systematische review verricht van 4 case series waarbij aansluitend een lokale littekenexcisie is verricht met TEM na een mogelijk irradicale resectie van een T1 rectumcarcinoom (de Jong and Hugen, 2019). Residuaal carcinoom werd gezien in 8/86 TEM (9%) specimen. 5 patiënten kregen aanvullend een TME. In de resterend groep werd bij 1 patiënt een lokaal maligne recidief waargenomen gedurende de follow-up.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit.
- Recidiefvrije overleving.
- Metastasevrije overleving.
- CRC specifieke mortaliteit.
- Totale overleving.
- Proportie afstandmetastasen.

PICO's

PICO 1 complementerende chirurgie of intensieve follow-up met salvage chirurgie bij een locoregionaal recidief?

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 CRC met risicofactoren (anders dan R1) voor

lymfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief;

I: complementerende chirurgie;

C: follow-up met salvage chirurgie bij recidief;

O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

PICO 2 complementerende chirurgie of adjuvante chemoradiotherapie

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met risicofactoren (anders dan R1) voor lympfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief;

I: complementerende chirurgie;

C: adjuvante chemoradiotherapie;

O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

PICO 3 adjuvante chemoradiotherapie of intensieve follow-up met salvage chirurgie bij een locoregionaal recidief?

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met risicofactoren (anders dan R1) voor lympfekliermetastasen en/of lokaal intramuraal recidief;

I: adjuvante chemoradiotherapie;

C: follow-up met salvage chirurgie bij recidief;

O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

PICO 4 complementerende chirurgie of lokale litteken excisie gevolgd door intensieve follow-up na een irradicale of potentieel irradicale lokale resectie van een laag risico pT1 rectumcarcinoom?

P: patiënt met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom met R1/Rx resectiemarge maar zonder histologische risicofactoren voor lympfekliermetastasen;

I: complementerende chirurgie;

C: aanvullende full thickness littekenexcisie gevolgd door follow-up;

O: ziektevrije overleving, totale overleving, CRC specifieke mortaliteit, metastasevrije overleving, proportie afstandsmetastasen, complicaties, Postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, lokaal recidief.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Arezzo, A., F. Bianco, F. Agresta, C. Coco, R. Faletti, Z. Krivocapic, G. Rotondano, G. A. Santoro, N. Vettoretto, S. De Franciscis, A. Belli, G. M. Romano and S. Italian Society of Colorectal (2015). "Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Societa Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines." Tech

Coloproctol 19(10): 587-593.

Argiles, G., J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli, D. Arnold and E. G. Committee (2020). "Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up." Ann Oncol.

Backes, Y., W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, J. van Bergeijk, F. Ter Borg, M. P. Schwartz, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, J. N. Groen, F. H. J. Wolfhagen, T. C. J. Seerden, N. van Lelyveld, G. J. A. Offerhaus, P. D. Siersema, M. M. Lacle and L. M. G. Moons (2017). "Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study." Am J Gastroenterol 112(5): 785-796.

Chaouch, M. A., J. Khan, T. S. Gill, A. Mehrabi, C. Reissfelder, N. Rahberi, H. Elhadey and H. Oweira (2021). "Early salvage total mesorectal excision (sTME) after organ preservation failure in rectal cancer does not worsen postoperative outcomes compared to primary TME: systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis 36(11): 2375-2386.

Chinia, M., O. Ganganah, Y. Cheng and S. K. Sah (2016). "Transanal endoscopic microsurgery is an oncologically safe alternative to total mesorectal excision for stage I rectal cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials." Int J Colorectal Dis 31(8): 1501-1504.

Cutting, J. E., S. E. Hallam, M. G. Thomas and D. E. Messenger (2018). "A systematic review of local excision followed by adjuvant therapy in early rectal cancer: are pT1 tumours the limit?" Colorectal Dis 20(10): 854-863.

Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol.

de Jong, G. M. and N. Hugen (2019). "Minimally invasive transanal surgery is safe after incomplete polypectomy of low risk T1 rectal cancer: a systematic review." Colorectal Dis 21(10): 1112-1119.

Dekkers, N., Dang, H., van der Kraan, J., le Cessie, S., Oldenburg, P. P., Schoones, J. W., ... & Boonstra, J. J. (2022). Risk of recurrence after local resection of T1 rectal cancer: a meta-analysis with meta-regression. Surgical Endoscopy, 1-13.Ferlitsch, M., A. Moss, C. Hassan, P. Bhandari, J. M. Dumonceau, G. Paspatis, R. Jover, C. Langner, M. Bronzwaer, K. Nalankilli, P. Fockens, R. Hazzan, I. M. Gralnek, M. Gschwantler, E. Waldmann, P. Jeschek, D. Penz, D. Heresbach, L. Moons, A. Lemmers, K. Paraskeva, J. Pohl, T. Ponchon, J. Regula, A. Repici, M. D. Rutter, N. G. Burgess and M. J. Bourke (2017). "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline." Endoscopy 49(3): 270-297.

Gijsbers, K. M., M. M. Lacle, S. G. Backes, J. H. Bosman, A. M. van Berkel, F. Boersma, J. J. Boonstra, P. R. Bos, P. Dekker, P. D. Didden, J. M. J. Geesing, J. N. Groen, K. J. C. Haasnoot, K. Kessels, A. U. G. van Lent, L. van der Schee, R. W. M. Schrauwen, R. M. Schreuder, M. P. Schwartz, T. J. Seerden, M. Spanier, J. S. Terhaar Sive Droste, J. B. Tuyman, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, E. H. L. van Westreenen, F. H. J. Wolfhagen, F. P. Vleggaar, F. Ter Borg, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2021). "Full-thickness scar resection following R1/Rx excised T1 colorectal cancers as alternative to completion surgery." Am J Gastroenterol.

Gijsbers, K. M., Z. Post, R. W. M. Schrauwen, T. J. Tang, T. M. Bisseling, D. J. Bac, R. P. Veenstra, R. M. Schreuder, L. S. M. Epping Stippel, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, R. M. E. Slangen, N. van Lelyveld, E. M. Witteman, M. van Milligen de Wit, P. Honkoop, Y. Alderlieste, P. J. C. Ter Borg, R. van Roermund, S. Schmittgens, E. Dekker, I. Leeuwenburgh, R. J. J. de Ridder, A. M. Zonneveld, M. Hadithi, M. E. van Leerdam, M. J. Bruno, F. P. Vleggaar, L. M. G. Moons, A. D. Koch and F. Ter Borg (2020). "Low value of second-look endoscopy for detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal." Gastrointest Endosc 92(1): 166-172.

Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 28(suppl_4): iv22-iv40.

Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." Int J Clin Oncol 25(1): 1-42.

Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon

(2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." *Endoscopy* 51(3): 266-277.

Hassan, C., A. Zullo, M. Risio, F. P. Rossini and S. Morini (2005). "Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis." *Dis Colon Rectum* 48(8): 1588-1596.

Jones HJS, Al-Najami I, Baatrup G, Cunningham C. Local excision after polypectomy for rectal polyp cancer: when is it worthwhile? *Colorectal Dis.* 2021 Apr;23(4):868-874. doi: 10.1111/codi.15480. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33306264.

Junginger T, Goenner U, Hitzler M, Trinh TT, Heintz A, Bleitner M, Wollschlaeger D. Long-term results of transanal endoscopic microsurgery after endoscopic polypectomy of malignant rectal adenoma. *Tech Coloproctol.* 2017 Mar;21(3):225-232. doi: 10.1007/s10151-017-1595-y. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28251355.

Kawachi, H., Y. Eishi, H. Ueno, T. Nemoto, T. Fujimori, A. Iwashita, Y. Ajioka, A. Ochiai, S. Ishiguro, T. Shimoda, H. Mochizuki, Y. Kato, H. Watanabe, M. Koike and K. Sugihara (2015). "A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study." *Mod Pathol* 28(6): 872-879.

Kessels, K., Y. Backes, S. G. Elias, A. van den Blink, G. J. A. Offerhaus, J. D. van Bergeijk, J. N. Groen, T. C. J. Seerden, M. P. Schwartz, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, M. Kerkhof, P. D. Siersema, P. Didden, J. J. Boonstra, L. A. Herrero, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, A. U. van Lent, J. S. Terhaar Sive Droste, W. L. Hazen, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, M. M. Laclé and L. M. G. Moons (2019). "Pedunculated Morphology of T1 Colorectal Tumors Associates With Reduced Risk of Adverse Outcome." *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(6): 1112-1120.e1111.

Kidane, B., S. A. Chadi, S. Kanters, P. H. Colquhoun and M. C. Ott (2015). "Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis." *Dis Colon Rectum* 58(1): 122-140.

Leijtens, J. W. A., T. W. A. Koedam, W. A. A. Borstlap, M. Maas, P. G. Doornbosch, T. M. Karsten, E. J. Derkx, L. P. S. Stassen, C. Rosman, E. J. R. de Graaf, A. J. A. Bremers, J. Heemskerk, G. L. Beets, J. B. Tuynman and K. L. J. Rademakers (2019). "Transanal Endoscopic Microsurgery with or without Completion Total Mesorectal Excision for T2 and T3 Rectal Carcinoma." *Dig Surg* 36(1): 76-82.

Moons, L. M., B. Bastiaansen, M. Richir, W. L. Hazen, J. Tuynman, S. G. Elias, R. W. M. Schrauwen, F. P. Vleggaar, E. Dekker, P. Bos, A. Farina Sarasqueta, M. M. Lacle, R. Hompes and P. Didden (2022). "Endoscopic intermuscular dissection (EID) for deep submucosal invasive cancer in the rectum- a new endoscopic approach." *Endoscopy*.

Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." *Int J Colorectal Dis.*

Pimentel-Nunes, P., M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon, A. Repici, M. Vieth, A. De Ceglie, A. Amato, F. Berr, P. Bhandari, A. Bialek, M. Conio, J. Haringsma, C. Langner, S. Meissner, H. Messmann, M. Morino, H. Neuhaus, H. Piessevaux, M. Rugge, B. P. Saunders, M. Robaszkiewicz, S. Seewald, S. Kashin, J. M. Dumonceau, C. Hassan and P. H. Deprez (2015). "Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." *Endoscopy* 47(9): 829-854.

Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." *Gastrointest Endosc* 92(5): 997-1015 e1011.

Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." *Int J Colorectal Dis* 36(3): 457-466.

van Gijn, W., V. Brehm, E. de Graaf, P. A. Neijenhuis, L. P. Stassen, J. W. Leijtens, C. J. Van De Velde and P. G. Doornbosch (2013). "Unexpected rectal cancer after TEM: outcome of completion surgery compared with primary TME." *Eur J Surg Oncol* 39(11): 1225-1229.

van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." *Br J Surg.*

Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde and K. Peeters (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer." *BJS Open* 3(2): 210-217.

Vermeer, N. C. A., Y. Backes, H. S. Snijders, E. Bastiaannet, G. J. Liefers, L. M. G. Moons, C. J. H. van de Velde, K. Peeters and T. C. C. W. G. Dutch (2019). "National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal

cancer." *BJS Open* 3(2): 210-217.

Warps, A. K., R. Tollenaar, P. J. Tanis, J. W. T. Dekker and A. Dutch ColoRectal (2021). "Postoperative complications after colorectal cancer surgery and the association with long-term survival." *Eur J Surg Oncol*.

Williams, J. G., R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee, N. Haboubi, B. Association of Coloproctology of Great and Ireland (2013). "Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement." *Colorectal Dis* 15 Suppl 2: 1-38.

Yasue, C., A. Chino, M. Takamatsu, K. Namikawa, D. Ide, S. Saito, M. Igarashi and J. Fujisaki (2019). "Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions." *J Gastroenterol* 54(8): 708-717.

Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(12): 2813-2823 e2815.

Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):174-189. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.010. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35436498.

Neoadjuvante of inductitherapie bij het vroege rectumcarcinoom (RC)

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van (chemo)radiotherapie bij het vroege rectumcarcinoom met de intentie tot orgaansparende behandeling en hoe dient dit te worden uitgevoerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de definitie van een vroege rectumcarcinoom?
2. Is er een indicatie voor (chemo)radiotherapie bij patiënten met een vroeg stadium rectumcarcinoom, die niet in aanmerking komen voor lokale excisie, maar wel orgaansparing willen nastreven en welke overwegingen spelen hierbij een rol (onder andere ouderen en kwetsbare patiënten)?
3. Indien er een intentie is tot orgaansparende therapie, welk bestralingsschema (chemoradiatie of kortdurende radiotherapie) heeft dan de voorkeur?
4. Is er een indicatie voor inductie systemische therapie bij patiënten met een vroeg stadium rectumcarcinoom met als intentie om een rectumresectie te voorkómen?
5. Wat is het optimale tijdsinterval tussen radiotherapie en klinische respons evaluatie bij intentie tot orgaansparende therapie en is dit van het gekozen bestralingsschema afhankelijk?
6. Wat is het doelgebied van bestraling bij intentie tot orgaansparende therapie?

Aanbeveling

Beschouw een tumor met cT1-3b, MRF-, N0 en M0 stadium als een vroege rectumcarcinoom.

Geef geen neoadjuvante therapie voorafgaand aan TME-chirurgie bij patiënten met een vroege rectumcarcinoom.

Geef (chemo)radiotherapie met als intentie orgaanpreservatie voor een vroege rectumcarcinoom bij voorkeur in studieverband.

Evalueer 6 tot 8 weken na het einde van chemoradiatie de respons op therapie. Herevalueer 6 weken later bij patiënten met een (bijna) complete respons. Verricht een rectumresectie bij alle overige patiënten.

Evalueer 10 tot 12 weken na het einde van 5x5 Gy de respons op therapie. Herevalueer 6 weken later bij patiënten met een (bijna) complete respons. Verricht een rectumresectie bij alle overige patiënten.

Gebruik voor bepaling van het klinische doelgebied (CTV) de richtlijnen en atlas van de STARTREC-studie.

Overwegingen

Het vroege rectumcarcinoom wordt gedefinieerd als een tumor die na TME-chirurgie een laag risico geeft op lokaal recidief. Dit betreft de tumoren die beperkte ingroei hebben in of door de rectumwand (cT1-3b), een ruime marge hebben ten opzichte van de mesorectale fascie (MRF-), zonder pathologische lymfeklieren (N0) of metastasen (M0).

Deelvraag 3 (type radiotherapie)

Er zijn geen data die de kans op een cCR of pCR na CRT of kortdurende radiotherapie vergelijken voor patiënten met vroege tumoren die in aanmerking komen voor orgaanpreservatie. In de Stockholm III studie werd in de 5x5 Gy arm met een interval van 6 tot 8 weken een pCR percentage van 10% gevonden (Erlandsson, 2019). Andere studies, meer gericht op orgaanpreservaties laten echter cCR percentages van ongeveer 30% zien (Smart, 2016). Verdere exploratie van dit kortdurende schema ten opzichte van CRT vindt plaats in de STARTREC-studie.

De waarde van intensivering van de chemotherapie bij primaire orgaanpreservatie is onderzocht in een drietal chemoradiatie studies, waarbij een hoger pCR percentage werd gezien. Twee studies hebben echter de behandeling moeten aanpassen vanwege onacceptabele toxiciteit (Rullier, 2017; Bujko, 2013; Garcia-Aguilar, 2015).

Deelvraag 4 (inductie systemische therapie)

Er zijn nog geen data beschikbaar betreffende inductie chemotherapie in het kader van orgaansparende therapie bij vroege rectumcarcinenomen. Een gepubliceerde gerandomiseerde fase 2 studie toonde in locally advanced tumoren dat er meer pCR optrad en wanneer de inductiechemotherapie werd gegeven na de chemoradiatie in plaats van voor de CRT. De meest waarschijnlijke verklaring voor dit verschil is het verschil in het interval van CRT tot chirurgie, wat langer was als gestart werd met CRT. Aangezien dit locally advanced tumoren betrof, valt niets te zeggen over de respons van lagere tumorstadia. Derhalve wordt op dit moment geadviseerd buiten studieverband geen inductie chemotherapie te geven voor patiënten die een orgaansparende behandeling wensen (Fokas, 2019).

Deelvraag 5 (interval)

De meeste data betreffende het interval tussen radiotherapie en chirurgie betreft locally advanced tumoren en daarom zijn deze eigenlijk niet te extrapoleren naar de setting van vroegcarcinenomen.

Uit de literatuur van chemoradiotherapie voor voornamelijk gevorderde rectumcarcinenomen blijkt dat na een interval van ongeveer 11 weken na het einde van de CRT een plateau ontstaat in het aantal gevonden pCRs (Sloothaak, 2013; Probst, 2015; Petrelli, 2016).

Verschillende studies hebben aangetoond dat een langer interval niet leidt tot slechtere oncologische uitkomsten. Gezien het feit dat bij evident slecht responderende patiënten er geen meerwaarde is van langer wachten, wordt geadviseerd een eerste evaluatie 6 weken na einde van de CRT te laten plaatsvinden. Dit dient met rectaal toucher, endoscopie en MRI plaats te vinden (zie watchful waiting module). Definitieve beslissingen tot aanvullende lokale excisie of een watchful waiting traject dienen pas bij de volgende responseevaluatie na 12 weken te worden genomen.

Voor 5x5 Gy zijn er geen data betreffende de optimale timing voor responseevaluatie. Hoewel aannemelijk is dat de respons bij chemoradiatie al start tijdens de therapie, zal dit bij kortdurende schema's niet het geval zijn. Daarom wordt geadviseerd 4 weken langer te wachten met responseevaluaties van 5x5 Gy ten opzichte van chemoradiatie.

Deelvraag 6 (doelgebied radiotherapie)

Een recente publicatie van Socha (2019) heeft de tumoruitbreiding van T2 tumoren onderzocht. Hierbij is gekeken naar distale mesorectale en intramurale uitbreiding en naar het risico op positieve laterale lymfklieren. Daarnaast is rekening gehouden met het regionaal recidief patroon van T2 tumoren. Op basis van deze gegevens wordt een klinisch doelgebied (CTV) voor T2 tumoren geadviseerd: 1,5 cm (bij mesorectale uitbreiding) of 1 cm (bij intramurale uitbreiding) caudaal van de tumor. De craniale grens van het doelgebied ligt bij de S2/S3 overgang. Voor tumoren onder de peritoneale reflectie wordt geadviseerd de laterale lymfklieren in het CTV op te nemen. Deze aanpassing van het CTV levert een 18% relatieve reductie van het PTV op.

Binnen de STARTREC trial is eveneens een literatuurstudie verricht om het doelgebied bij primaire orgaansparing te beperken (Peters, Submitted). De aanbevelingen in deze studie liggen in lijn van bovenstaande adviezen en zijn algemeen geaccepteerd in de deelnemende centra van de STARTREC-trial. Gedetailleerde atlas en adviezen zijn online beschikbaar.

Oudere en/of kwetsbare patiënten

Patiënten met een vroeg rectumcarcinoom die vanwege leeftijd en/of kwetsbaarheid geen TME chirurgie kunnen ondergaan en vanwege tumoruitbreiding geen primaire lokale excisie, is het onduidelijk wat de beste behandeling is op basis van de huidige literatuur. Aanbevelingen zijn zodoende gelijkaardig als de hierboven beschreven aanbevelingen voor de gehele groep.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Deelvraag 4 (interval)

Een Nederlandse populatiestudie (Rombouts, 2016) onderzocht het ypT0 percentage in 217 cT1-3N0 tumoren, behandeld met chemoradiatie bij verschillende tijdsintervallen. Het ypT0 percentage was niet significant verschillend in de verschillende interval groepen: 34,8%, 1,3%, 24,3%, 12,9% en 40% na respectievelijk 5 tot 6 (n=23), 7-8 (n=84), 9-10 (n=74), 11 tot 12 (n=31) en 13 tot 14 (n=5) weken.

Onderbouwing

Achtergrond

Rectumresectie volgens TME-principe zonder neoadjuvante therapie is de standaardbehandeling bij het vroege rectumcarcinoom dat niet in aanmerking komt voor primaire lokale excisie. Door de sterke aandacht voor orgaansparing wordt er in toenemende mate neoadjuvante/inductie therapie gegeven bij het vroege rectumcarcinoom, met als doel een chirurgische resectie te voorkomen. Onduidelijk is nog of het voordeel van orgaansparing opweegt tegen de nadelen van intensievere behandeling wanneer na geen of incomplete respons op neoadjuvante therapie alsnog een rectumresectie moet worden verricht. Dit klinische dilemma is zowel relevant voor de jonge fitte patiënt die mogelijk graag lange termijn gevolgen van een rectumresectie wil voorkómen, als voor de oudere en/of kwetsbare patiënten voor wie een rectumresectie een risicovolle operatie kan betekenen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Nice guidelines (2011, revisie 2014): Er is weinig goed vergelijkend onderzoek voor de verschillende behandelopties bij het stadium I rectumcarcinoom. De verschillende opties moeten met de patiënt besproken worden, waarbij de voor- en nadelen van alle opties aan bod moeten komen. Het heeft de voorkeur patiënten te laten deelnemen aan gerandomiseerde studies.

ESMO guidelines (Glynne-Jones, 2017): Bij cT2N0 tumoren kleiner dan 4 cm kan een lokale excisie na preoperatieve (chemo)radiotherapie als alternatief voor abdominale chirurgie worden beschouwd bij oudere, fragiele patiënten. Voor andere patiënten wordt deze strategie niet geadviseerd buiten de klinische studies.

Bij patiënten met een cT2-3a tumor die een complete respons hebben na neoadjuvante chemoradiotherapie is een watchful waiting beleid of lokale excisie mogelijk, echter gezien de beperkte lange termijn follow-up data wordt dit alleen in prospectieve protocollen geadviseerd.

Doelgebied: Het includeren van regionale kliergebieden lijkt meer van toepassing bij patiënten met advanced tumoren, terwijl bij vroege tumoren kleinere volumes geschikt lijken.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1: (definitie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 2: (indicatie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 3: (type radiotherapie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 4a: (inductie systemische therapie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 4b (totale neoadjuvante therapie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 5a: (tijdsinterval 1^{ste} response evaluatie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 5b: (tijdsinterval 2^{de} response evaluatie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

PICO 6: (doelgebied radiotherapie): Geen systematische review of meta-analyse aanwezig.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Percentage cCR, percentage rectumresectie, toxiciteit, locoregionale ziektevrije overleving, stomavrije overleving, totale overleving, functionele uitkomsten, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO1 (definitie)

Voor deze deelvraag werd geen PICO opgesteld.

PICO 2 (indicatie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die voor orgaansparing in aanmerking willen komen, en waarbij primaire lokale excisie geen optie is;
- I:** (chemo)radiotherapie met orgaansparende intentie;
- C:** TME chirurgie;
- O:** percentage rectumresectie, functionele uitkomst, kwaliteit van leven, locoregionale ziektevrije overleving, stoma vrije overleving, overall survival.

PICO 3 (type radiotherapie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die voor orgaansparing in aanmerking willen komen, en waarbij primaire lokale excisie geen optie is;
- I:** kortdurende radiotherapie;
- C:** chemoradiatie;
- O:** cCR, toxiciteit, percentage rectumresectie, functionele uitkomst, kwaliteit van leven, locoregionale ziektevrije overleving, stoma vrije overleving.

PICO 4a (inductie systemische therapie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom met de intentie tot orgaansparende therapie;
- I:** systemische inductietherapie alleen;
- C:** (chemo)radiotherapie;
- O:** cCR, percentage rectumresecties.

PICO 4b (totale neoadjuvante therapie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom met de intentie tot orgaansparende therapie;
- I:** systemische inductietherapie voorafgegaan of gevolgd door chemoradiotherapie;
- C:** (Chemo)radiotherapie;
- O:** cCR, percentage rectumresecties.

PICO 5a (tijdsinterval 1^{ste} response evaluatie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die chemoradiatie ondergaan;
- I:** evaluatie klinische respons 12 weken na laatste bestraling;
- C:** evaluatie klinische respons 6 tot 8 weken na laatste bestraling;
- O:** cCR, percentage rectumresectie.

PICO 5b (tijdsinterval 2^{de} response evaluatie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die chemoradiatie ondergaan;
- I:** evaluatie klinische respons 12 weken na laatste bestraling;
- C:** evaluatie klinische respons > 12 weken na laatste bestraling;
- O:** cCR, percentage rectumresectie.

PICO 5c (tijdsinterval 1^{ste} response evaluatie)

- P:** patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die kort schema radiotherapie ondergaan;
- I:** evaluatie klinische respons 12 weken na laatste bestraling;

C: evaluatie klinische respons 6 tot 8 weken na laatste bestraling;

O: cCR, percentage rectumresectie.

PICO 5d (tijdsinterval 2^{de} response evaluatie)

P: patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die kort schema radiotherapie ondergaan;

I: evaluatie klinische respons 12 weken na laatste bestraling;

C: evaluatie klinische respons >12 weken na laatste bestraling;

O: cCR, percentage rectumresectie.

PICO 6 (doelgebied radiotherapie)

P: patiënten met een vroeg rectumcarcinoom, die (chemo)radiotherapie ondergaan met de intentie tot orgaansparende therapie;

I: mesorectum alleen;

C: mesorectum met electieve kliergebieden;

O: lokaal recidief, kwaliteit van leven, toxiciteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bujko K, Richter P, Smith FM, Polkowski W, Szczepkowski M, Rutkowski A, Dziki A, Pietrzak L, Kołodziejczyk M, Kuśnierz J, Gach T, Kulig J, Nawrocki G, Radziszewski J, Wierzbicki R, Kowalska T, Meissner W, Radkowski A, Paprota K, Polkowski M, Rychter A. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol*. 2013 Feb;106(2):198-205. doi:10.1016/j.radonc.2012.12.005. Epub 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23333016.

Erlandsson J, Lörinc E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, Martling A. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol*. 2019 Jun;135:178-186. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.016. Epub 2019 Apr 1. PubMed PMID: 31015165.

Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL, Schmiegel W, Jacobasch L, Weitz J, Folprecht G, Schlenska-Lange A, Flentje M, Germer CT, Grützmann R, Schwarzbach M, Paolucci V, Bechstein WO, Friede T, Ghadimi M, Hofheinz RD, Rödel C; German Rectal Cancer Study Group. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019 May 31;JCO1900308. doi: 10.1200/JCO.19.00308. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31150315.

Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL, Schmiegel W, Jacobasch L, Weitz J, Folprecht G, Schlenska-Lange A, Flentje M, Germer CT, Grützmann R, Schwarzbach M, Paolucci V, Bechstein WO, Friede T, Ghadimi M, Hofheinz RD, Rödel C; German Rectal Cancer Study Group. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3212-3222. doi:10.1200/JCO.19.00308. Epub 2019 May 31. PubMed PMID: 31150315.

Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo PA, Marct JE, Medich DS, Johnson CS, Oommen SC, Wolff BG, Pigazzi A, McNevin SM, Pons RK, Bleday R. Organ preservation for clinical T2N0

distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision(ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1537-1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6. Epub 2015 Oct 22. PubMed PMID: 26474521; PubMed Central PMCID: PMC4984260.

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PubMed PMID: 28881920.

Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. Ann Surg. 2016 Mar;263(3):458-64. doi: 10.1097/SLA.0000000000000368. PubMed PMID: 24263329.

Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, Remzi FH, Dietz DW, Monson JR, Fleming FJ; Consortium for Optimizing the Surgical Treatment of Rectal Cancer (OSTRiCh). Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. J Am Coll Surg. 2015 Aug;221(2):430-40. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010. Epub 2015 Apr 23. PubMed PMID: 26206642;PubMed Central PMCID: PMC5014360.

Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Treatment Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer Patients: A Population-Based Study. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3593-3601. doi: 10.1245/s10434-016-5294-0. Epub 2016 Jun 1. PubMed PMID: 27251135; PubMed Central PMCID: PMC5009153.

Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Jafari M, Portier G, Meunier B, Sileznieff I, Prudhomme M, Marchal F, Pocard M, Pezet D, Rullier A, Vendrely V, Denost Q, Asselineau J, Doussau A. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul 29;390(10093):469-479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5. Epub 2017 Jun 7. PubMed PMID: 28601342.

Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. Br J Surg. 2013 Jun;100(7):933-9. doi: 10.1002/bjs.9112. Epub 2013 Mar 27. PubMed PMID: 23536485.

Smart CJ, Korsgen S, Hill J, Speake D, Levy B, Steward M, Geh JI, Robinson J, Sebag-Montefiore D, Bach SP. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. Br J Surg. 2016 Jul;103(8):1069-75. doi: 10.1002/bjs.10171. Epub 2016 May 5. PubMed PMID: 27146472.

Socha J, Kępka L, Michalski W, Paciorek K, Bujko K. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy - A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. 2019 Nov 8;144:1-6. doi: 10.1016/j.radonc.2019.10.009. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 31710938.

Neoadjuvante radio- en/of chemotherapie intermediair stadium carcinoom cT1-3 (MRF-)N1

Uitgangsvraag

Wat is de rol van neoadjuvante (chemo)radiatie bij het intermediair stadium rectumcarcinoom (cT3c-d(MRF-)N0 of cT1-3(MRF-)N1)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke indicaties zijn er voor (chemo)radiotherapie?
2. Welk bestralingsschema heeft de voorkeur?
3. Wat is het doelgebied van bestraling?
4. Wat is het optimale tijdsinterval tot chirurgische resectie of eventuele restadiëring?
5. Wat is de rol van neoadjuvante (chemo)radiotherapie bij niet fitte/oudere patiënten?

Aanbeveling

Bespreek de optie van alleen TME-chirurgie als alternatief voor een neoadjuvant kort schema radiotherapie (5x5 Gy) bij patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom (cT3cdN0 of cT1-3 (MRF-) N1). Neem hierbij lokaal recidief, overleving, toxiciteit, kwetsbaarheid, comorbiditeit en functionele uitkomsten in overweging.

Bespreek samen met patiënt de voor- en nadelen van een verlengd interval (> 6 weken) tussen kort schema radiotherapie en chirurgie (gedeelde besluitvorming). Neem in ieder geval een toegenomen kans op acute radiotherapie toxiciteit, een lagere risico op postoperatieve complicaties en de mogelijkheid tot een eventuele orgaansparende behandeling bij een verlengd interval mee in de overwegingen.

Neem het mesorectum en de electieve kliergebieden para-iliacaal en presacraal mee in het bestralingsgebied. Gebruik voor het aangeven van deze doelgebieden de consensus richtlijn van het landelijk platform GE tumoren van de NVRO.

Herstadiereer bij 5x5 Gy met uitgestelde resectie na 10 tot 12 weken in het kader van mogelijke orgaansparende behandeling. Herevalueer 6 weken later bij een klinisch bijna complete respons.

Overwegingen

Indicatie

Voor patiënten met een intermediair risico rectumcarcinoom is de winst van neoadjuvante radiotherapie vooral gelegen in het verminderen van de kans op het krijgen van een lokaal recidief. De absolute risicoreductie in deze groep is ongeveer 12% op 10 jaar. In de groep met een pathologisch stadium III in de TME trial lijkt er een overlevingswinst te zijn van ongeveer 10% op 10 jaar, maar het is onduidelijk hoe dit te extrapoleren valt naar preoperatieve patiënt selectie op basis van klinische stadiëring met MRI (van Gijn, 2011). Keerzijde van de beschreven winst door neoadjuvante radiotherapie is een verhoogd risico op perineale complicaties bij abdominoperineale resectie na neoadjuvante radiotherapie (Marijnen, 2002).

Daarnaast zijn er verminderde functionele uitkomsten na neoadjuvante radiotherapie met TME chirurgie. Deze lagen vooral op het vlak van meer fecale incontinentie, een hogere defecatiefrequentie en meer seksuele functiestoornissen zoals erectiestoornissen en vaginale droogte ten opzichte van bij behandeling met TME chirurgie alleen (Wiltink, 2014).

Bestralingsschema

Voor het primair resectabel rectumcarcinoom is vanuit de TME-studie 5x5 Gy radiotherapie, met kort interval tot chirurgie, de standaard geworden. Voor wat betreft het verschil tussen 5x5 Gy en chemoradiatie zijn er twee gerandomiseerde trials beschikbaar. In een studie met 312 patiënten met een T3-4 rectumcarcinoom was de acute radiotherapie geassocieerde morbiditeit hoger voor chemoradiatie dan voor 5x5 Gy (18% versus 3%; $p<0,001$), met een vergelijkbaar risico op postoperatieve complicaties (27% versus 21%, $p=0,27$), ernstige late toxiciteit (10% versus 7%; $p=0,36$), zonder significante verschillen in lokale controle of overleving (Bujko, 2005 en 2006). In de TROG-studie waarin 326 patiënten met een T3N0-2 rectumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen 5x5 Gy en chemoradiatie, werd geen verschil in driejaars lokaal recidief (7,5% versus 4,4%; $p=0,24$), 5-jaars algehele overleving (74% versus 70%; $p=0,62$), chirurgische complicaties (53% versus 50%, $p=0,68$) of late toxiciteit (Graad 3 tot 4: 5,8% versus 8,2%; $p=0,53$) gevonden (Ngan, 2012; Ansari 2017). Verschillen werden wel gezien in acute graad > 2 toxiciteit, waarbij na chemoradiatie meer radiatiedermatitis (0% versus 6%, $p=0,003$), proctitis (0% versus 4%, $p=0,016$), misselijkheid (0% versus 3%, $p=0,029$) vermoeidheid (0% versus 4%, $p=0,016$) en diarree (1% versus 14%, $p<0,001$) werd gezien.

Doelgebied

Op basis van data over lokale recidieven bij rectumcarcinomen die behandeld zijn zonder neoadjuvante therapie wordt sinds geruime tijd aanbevolen bij het intermediair stadium rectumcarcinoom het mesorectum en de interne iliacaal en presacrale lymfekliergebieden mee te nemen in het bestralingsveld (Roels, 2006). De definities van deze gebieden zijn recent geupdate in een internationaal consensus guideline (Valentini, 2016). Voor Nederland is er door het landelijk platform GE tumoren van de NVRO een landelijke consensus richtlijn opgesteld op basis van de eerder genoemde richtlijn van Valentini (2016). Hierin zijn beperkte aanpassingen gedaan aan het volume mesorectum wat bestraald wordt en enkele definities van kliergebieden aangepast waardoor het bestraalde volume over het algemeen kleiner wordt dan bij gebruik van de internationale richtlijn.

Tijdsinterval

De onderbouwing van het korte interval tot chirurgie na radiotherapie is beperkt, maar hierover zijn wel de meeste gerandomiseerde data beschikbaar. Vanwege de voordelen van downstaging en gemakkelijke logistiek na 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie wordt dit schema ook buiten trial verband in toenemende mate toegepast. De Stockholm III trial vergelijkt in een 3-armige studie 5x5 Gy met kort interval, 5x5 Gy met uitgestelde chirurgie (4 tot 8 weken) en lang schema zonder chemotherapie met uitgestelde chirurgie (Erlandsson, 2017). Er werd 12,5% complete respons gevonden bij uitgestelde chirurgie (Petterson, BJS 2010). Oncologische uitkomsten waren gelijkwaardig voor de 3 armen in de studie. Verschillen werden wel gezien op gebied van toxiciteit. Een lang interval na 5x5 Gy gaf significant meer hospitalisatie door acute radiotherapie toxiciteit (graad 3 tot 4) ten opzichte van het schema met kort interval (< 1% versus 7%; $p=0,0001$). Het schema met lang interval daarentegen gaf minder kans op postoperatieve complicaties (53%

versus 41%, $p<0,001$). Naast kans op complete respons zijn logistieke aspecten en gelegenheid tot optimalisatie voor chirurgie (pre-habilitatie) mogelijke voordelen van uitgestelde chirurgie na een kort schema radiotherapie. In de praktijk zijn er aldus 3 scenario's: (1) 5x5 Gy snel gevuld door chirurgie, (2) 5x5 Gy met chirurgie na 4 tot 8 weken en (3) 5x5 Gy met restadiëring na 10-12 weken. Scenario 2 volgt uit de trial setting (Stockholm), maar dit wordt niet aanbevolen voor de dagelijkse praktijk. Het niet uitvoeren van een restadiëring in scenario 2 wordt gezien als een gemiste kans om een complete respons te identificeren met kans op overbehandeling. Voor de dagelijkse praktijk zijn dus alleen scenario 1 en 3 relevant, waarbij in scenario 3 restadiëring wordt gedaan ter identificatie van complete responders, waarbij de kans op een (bijna) complete response toeneemt bij een langer interval (grootste kans bij interval > 6 weken).

Bij een klinisch bijna complete respons kan beoordeeld worden of patiënt in aanmerking komt voor een orgaansparende behandeling conform module Re-stadiëring na neoadjuvante therapie RC. In dat geval vindt een herbeoordeling van de respons plaats na een aanvullend interval van 6 weken, waarna definitief beoordeeld kan worden of er sprake is van een klinisch complete respons en de mogelijkheid tot een watchful waiting traject.

Oudere en/of kwetsbare patiënten

Er is weinig tot geen specifiek bewijs voor een aangepaste behandeling bij de groep oudere en/of kwetsbare patiënten met een intermediair risico rectumcarcinoom. Enerzijds kan leeftijd en/of kwetsbaarheid wel meespelen om 5x5 Gy achterwege te laten om de morbiditeit te beperken tot alleen de TME chirurgie, en anderzijds kan het een overweging zijn om juist 5x5 Gy te geven met als intentie om zo mogelijk rectumresectie te vermijden bij goede respons.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Ten aanzien van het interval tot chirurgie na kort schema radiotherapie is er op basis van Nederlandse data gekeken naar de kans op anastomose problemen wanneer de operatie langer of korter dan 4 dagen na het afronden van de radiotherapie plaatsvond (Sparreboom, 2018). In totaal werden 2131 patiënten bekeken waarvan 1055 < 4 dagen na radiotherapie werden geopereerd en 1076 na 4 dagen of meer. Incidentie van anastomose problemen was groter wanneer < 4 dagen na het einde van de radiotherapie werd geopereerd (10,1% voor < 4 dagen ten opzichte van 7,2% bij 4 dagen of meer, $p=0,018$).

Een Nederlands cohort met stadium II/III rectumcarcinoom patiënten ≥ 75 jaar laat zien dat de lokale controle beter was wanneer patiënten kortdurend preoperatief bestraald werden ten opzichte van chirurgie alleen (98% versus 94%) (Maas, 2013). Er bleken echter meer postoperatieve complicaties in de bestraalde groep te zijn (58% versus 42%), wat vooral berustte op anastomose problemen en abcessen (16% versus 10%). Er werd geen verschil gezien in postoperatieve mortaliteit (8%). Patiënten met ernstige co-morbiditeit toonden meer postoperatieve complicaties en een hogere 30-dagen mortaliteit dan patiënten zonder co-morbiditeit (58% versus 43% en 10% versus 3% respectievelijk).

Onderbouwing

Achtergrond

Het intermediair stadium rectumcarcinoom wordt gedefinieerd als een tumor met een stadium cT3cd(MRF-

)N0M0 (extramurale invasie > 5 mm) of cT1-3(MRF-)N1M0 op basis van MRI. Een kort schema radiotherapie (5x5 Gy) gevuld door resectie enkele dagen nadien is jarenlang de standaardbehandeling voor deze groep tumoren in Nederland geweest. De uiteindelijke keuze voor neoadjuvante radiotherapie is een afweging tussen de absolute risicoreductie in lokaal recidief en anderzijds de morbiditeit en functionele uitkomst. Uitgestelde resectie na 5x5 Gy is een alternatief waarbij ook downstaging optreedt, wat relevant is vanwege de trend tot orgaansparende behandeling. Het optimale interval tussen 5x5 Gy en de resectie staat daardoor ter discussie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

NICE guidelines (2011, revisie in 2014): 5x5 Gy met direct aansluitend chirurgie voor patiënten met intermediair risico rectumcarcinoom (cT3cd (MRF-)N0 of N+ of EMVI+). De NICE aanbeveling luidt: "Overweeg preoperatieve chemoradiotherapie met een interval om tumorrespons en downsizing voor de operatie mogelijk te maken voor patiënten met tumoren die op de grens liggen met de hoog risico tumoren."

ESMO clinical practice guidelines (Glynne-Jones, 2017) adviseren 5x5 Gy of chemoradiatie gevuld door TME-chirurgie. De keuze is afhankelijk van de noodzaak tot regressie van de tumor voor radicale resectie bij patiënten met een intermediair risico rectumcarcinoom (cT3cd of lage lokalisatie met bedreigde levator; cT3cd (MRF-) mid rectum, cN1-N2 (extranodaal), EMVI+ of beperkte cT4aN0).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (indicatie)

Een meta-analyse door Chen (2015) bekijkt de rol van neoadjuvante radiotherapie (5x5 Gy) bij het resectabel rectumcarcinoom. Drie studies ($n=2574$) vergeleken neoadjuvante radiotherapie gevuld door chirurgie met alleen chirurgie. Toevoeging van neoadjuvante radiotherapie verminderde het aantal lokale recidieven (HR = 0,48, 95% CI 0,40 tot 0,58). De invloed op de overleving was minimaal met een HR van 0,90 (95% BI 0,81 tot 1,00). Een verminderd aantal lokale recidieven (HR = 0,44, 95% CI 0,35 tot 0,56) was ook de conclusie uit de analyse van een 3-tal gerandomiseerde studies ($n = 3.682$) die neoadjuvante radiotherapie vergeleken met selectieve postoperatieve chemoradiatie. In deze laatste analyse werd echter geen invloed op de overleving gezien.

PICO 2 (bestralingsschema)

Er zijn meerdere meta-analyses gedaan naar de keuze tussen neoadjuvante radiotherapie of chemoradiatie. De eerder beschreven meta-analyse van Chen (2015) vergeleek ook het korte schema radiotherapie gevuld door chirurgie met neoadjuvante chemoradiatie gevuld door chirurgie op basis van een 2-tal gerandomiseerde trials ($n=638$, TROG 01.04 en Polish trial). Er was geen statistisch significant verschil in lokaal recidief of overleving tussen beide strategieën. Patiënten die 5x5 Gy kregen hadden een lagere graad 3 of 4 acute aan de behandeling gerelateerde toxiciteit (OR = 0,11, 95% CI 0,05 tot 0,22), terwijl er geen verschil in late toxiciteit werd waargenomen. Een uitgebreidere meta-analyse van Zhou (2014) komt tot dezelfde conclusie. Meer pathologische complete response (OR = 0,15, 95% CI 0,08 tot 0,28) en meer graad 3 tot 4 acute toxiciteit bij chemoradiatie (OR = 0,13, 95% CI 0,06 tot 0,28) zonder verschillen in oncologische uitkomsten.

PICO 3 (doelgebied)

Geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 4 (tijdsinterval)

Een systematische review door Bujko (2014) vergeleek neoadjuvante radiotherapie en aansluitend chirurgie met neoadjuvante radiotherapie en uitgestelde chirurgie (meestal 6 tot 8 weken na einde radiotherapie). Chirurgie aansluitend aan de radiotherapie gaf minder acute ernstige radiotherapie toxiciteit. Dit voordeel moet echter afgewogen worden tegen de toename van postoperatieve complicaties in de groep met onmiddellijk chirurgie in vergelijking met een interval. De pathologische complete respons (pCR) was ongeveer 10% hoger in de groep met interval tot chirurgie. Er waren geen verschillen in sfincter sparing en hoeveelheid R0-resecties tussen de twee groepen. Tevens lijkt er geen verschil te zijn in oncologische uitkomsten.

PICO 5 (niet fitte patiënten/ ouderen)

Geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

Zoeken en selecteren**Uitkomstmatten**

1. Kans op orgaansparende therapie: cCR, pCR.
2. Radicaliteit van operatie.
3. Perioperatieve complicaties.
4. Locoregionale ziektevrije overleving.
5. Lange termijn overleving.
6. Functionele uitkomst (darmfunctie, blaasfunctie, seksuele functie).
7. Kosten

PICO(s)**PICO 1: (indicatie)**

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cd(MRF-)N0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: neoadjuvante (chemo)radiatie gevolgd door TME-chirurgie;
C: TME-chirurgie alleen;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 2: (bestralingsschema)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cd(MRF-)N0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door TME-chirurgie;
C: neoadjuvante radiotherapie gevolgd door TME-chirurgie;

O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 3: (doelgebied)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cd(MRF-)N0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: mesorectum alleen;
C: mesorectum en electieve kliergebieden;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 4: (tijdsinterval)

P: patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cd (MRF-)N0 of cT1-3(MRF-)N1;
I: chirurgie > 6 weken na kort schema radiotherapie met eventuele restadiëring;
C: chirurgie direct aansluitend aan kort schema radiotherapie;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 5 (niet fitte patiënten / ouderen)

P: niet fitte/oudere patiënten met een intermediair stadium rectumcarcinoom cT3cd(MRF-)N0 of cT1-3 (MRF-) N1;
I: neoadjuvante (chemo)radiatie gevolgd door TME-chirurgie;
C: TME-chirurgie alleen;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, Heriot A, Joseph D, McLachlan SA, McClure B, Ngan SY. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). Ann Surg. 2017 May;265(5):882-888. doi: 10.1097/SLA.0000000000001987. PubMed PMID: 27631775.
- Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Bebenek M, Kryj M; Polish Colorectal Study Group. Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy versus chemoradiation. Colorectal Dis. 2005 Jul;7(4):410-6. PubMed PMID: 15932569.
- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. 2006 Oct;93(10):1215-23. PubMed PMID: 16983741.
- Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 × 5 Gy): immediate versus delayed surgery. Recent Results Cancer Res. 2014;203:171-87. doi: 10.1007/978-3-319-08060-4_12. Review. PubMed PMID: 25103005.

- Chen C, Sun P, Rong J, Weng HW, Dai QS, Ye S. Short Course Radiation in the Treatment of Localized Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2015 Jun 9;5:10953. doi: 10.1038/srep10953. PubMed PMID: 26055266; PubMed Central PMCID: PMC4460726.
- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallböök O, Syk I, Glimelius B, Martling A. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):336-346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28190762.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D;ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. PubMed PMID: 28881920.
- Maas HA, Lemmens VE, Nijhuis PH, de Hingh IH, Koning CC, Janssen-Heijnen ML. Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer patients aged 75 years and older. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Oct;39(10):1087-93. doi: 10.1016/j.ejso.2013.07.094. Epub 2013 Aug 16. PubMed PMID: 23958151.
- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartopeanu C, Zalcberg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3827-33. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597. Epub 2012 Sep 24. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):399. PubMed PMID: 23008301.
- Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, De Neve W. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):1129-42. Epub 2006 Jun 5. PubMed PMID: 16750329.
- Sparreboom CL, Wu Z, Lingsma HF, Menon AG, Kleinrensink GJ, Nuyttens JJ, Wouters MW, Lange JF; Dutch ColoRectal Audit Group. Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer. *J Am Coll Surg.* 2018 Aug;227(2):223-231. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.034. Epub 2018 Mar 31. PubMed PMID: 29609024.
- Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloiro G, Coco C, Das P, Fanfani F, Joye I, Kachnic L, Maingon P, Marijnen C, Ngan S, Haustermans K. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Aug;120(2):195-201. doi: 10.1016/j.radonc.2016.07.017. Epub 2016 Aug 12. PubMed PMID: 27528121.
- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenborg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3. Epub 2011 May 17. PubMed PMID: 21596621.
- Wiltink LM, Chen TY, Nout RA, Kranenborg EM, Fiocco M, Laurberg S, van de Velde CJ, Marijnen CA. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(14):2390-8. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.020. Epub 2014 Jul 21. PubMed PMID: 25060825.
- Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014 Dec;23(4):211-21. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.003. Epub 2014 Oct 29. Review. PubMed PMID: 25466851.

Neoadjuvante therapie bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van neoadjuvante (chemo)radiatie al dan niet in combinatie met systemische therapie bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de definitie van een lokaal gevorderd rectumcarcinoom?
2. Welke indicaties zijn er voor (chemo)radiotherapie?
3. Welke indicaties zijn er voor systemische therapie voorafgaand aan of volgend op radiotherapie?
4. Welk bestralingsschema heeft de voorkeur?
5. Wat is het doelgebied van bestraling?
6. Wat is het optimale tijdsinterval tot chirurgische resectie?
7. Wat is de behandeling van keus bij de oudere en/of kwetsbare patiënt?

Aanbeveling

Beschouw een tumor met ten minste één van de volgende kenmerken als een lokaal gevorderd rectumcarcinoom: cT4, MRF+, cN2, extramesorectale pathologische klier(en), en EMVI .

Geef als neoadjuvante therapie bij patiënten met een cM0 lokaal gevorderd rectumcarcinoom chemoradiatie waarbij deze therapie bestaat uit een combinatie van radiotherapie (25x2 Gy of 28x1.8 Gy) en Capecitabine (825 mg/m² bid).

Overweeg in gedeelde besluitvorming als alternatief voor neoadjuvante chemoradiatie 5x5 Gy gevolgd door 4 tot 6 cycli CAPOX. Neem bij deze besluitvorming in ieder geval mee de lagere kans op metastasen, niet verbeterde overleving, hogere kans op een pathologische response en hogere kans op graad 3 of meer behandeling geïnduceerde acute toxiciteit.

Overweeg bij cT4a (peritoneale doorgroei) zonder andere risicofactoren chirurgie zonder neoadjuvante therapie in gedeelde besluitvorming.

Overweeg bij cN2 zonder andere risicofactoren een kort schema neoadjuvante radiotherapie in gedeelde besluitvorming.

Neem het mesorectum en de electieve kliergebieden mee in het clinical target volume (CTV). Gebruik voor de selectie van CTV en de begrenzing de consensus richtlijn van het landelijk platform GE tumoren van de NVRO. Neem extra-mesorectale pathologische klieren ($\geq 7\text{mm}$, korte as) mee in het doelgebied.

Evalueer de response op neoadjuvante therapie conform de module restadiëring na neoadjuvante therapie.

Overweeg bij een patiënt met klinische complete respons een orgaansparende aanpak in een centrum met desbetreffende expertise conform module watchful waiting. Verricht een rectumresectie bij alle overige patiënten.

Beschouw het kort schema radiotherapie gevuld door een lang interval (> 6 weken) tot resectie als goed alternatief voor chemoradiatie bij patiënten die door co-morbiditeit of kwetsbaarheid chemoradiatie als neoadjuvante therapie niet aankunnen.

Overwegingen

Het lokaal gevorderd rectumcarcinoom wordt gedefinieerd als een tumor die na chirurgische behandeling een hoog risico geeft op lokaal recidief. Dit betreft onder andere tumoren met betrokkenheid van de mesorectale fascie (MRF+) of andere structuren (cT4b), waarbij de kans op een niet radicale resectie verhoogd is. Bij cT4a, betrokkenheid peritoneum zonder andere kenmerken voor lokaal gevorderde ziekte, kan, wanneer een R0 resectie te verwachten valt, ervoor gekozen worden om van neoadjuvante therapie af te zien. Tevens beschouwen we tumoren met EMVI, een klinisch N2 stadium of met extramesorectale pathologische klieren als lokaal gevorderde tumoren (voor een toelichting over de criteria: zie module 2.4). Voor de keuze om klinisch N2 stadium als lokaal gevorderd rectumcarcinoom te beschouwen is geen bewijs beschikbaar. Het is echter wel lange tijd beschouwd als criterium voor lokaal gevorderde ziekte. Echter, indien sprake is van een cN2 zonder verdere kenmerken van lokaal gevorderde ziekte kan gekozen worden voor een kort schema neoadjuvante therapie in plaats van chemoradiatie, conform de NICE en ESMO-richtlijnen. Voor de extramesorectale pathologische klieren is wel steeds meer bewijs beschikbaar dat aanwezigheid ervan leidt tot hoge lokaal recidief percentages en dat dit kenmerk daarom kan gebruikt worden voor het definiëren van een lokaal gevorderd rectumcarcinoom (Ogura, 2019).

Indicatie

De indicaties in deze module betreffen de niet gemitastaseerde setting. Vrijwel alle beschikbare literatuur beveelt het geven van neoadjuvante chemoradiatie gevuld door een resectie aan bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Hierbij wordt de neoadjuvante therapie gegeven om het tumorvolume voor resectie te verkleinen en zodanig het percentage R0 resecties te verhogen, en om daarnaast het percentage locoregionale recidieven na resectie te verlagen. Dit gaat niet gepaard met een overlevingsvoordeel. Keerzijde van de winst is een aanzienlijke kans op acute toxiciteit, zoals radiatieproctitis, diarree en schade aan de bestraalde huid. Ook is er effect op functionele uitkomsten na de behandeling met chronische diarree en mictieklachten (Sauer, 2004; Sauer, 2012).

Bestralingsschema

Voor wat betreft het verschil tussen het korte schema radiotherapie met directe resectie en chemoradiatie zijn er twee gerandomiseerde trials beschikbaar. In een studie met 312 patiënten met een T3-4 rectumcarcinoom was de acute radiotherapie geassocieerde morbiditeit hoger bij chemoradiatie dan bij 5x5 Gy (18% versus 3%; p<0,001), met vergelijkbare ernstige late toxiciteit (10% versus 7%; p=0,36), zonder significante verschillen in lokale controle of overleving (Bujko, 2001). In de TROG-studie (Ngan, 2012), waarin 326 patiënten met een cT3N0-2 rectumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen 5x5 Gy en chemoradiotherapie, werd geen verschil in 3-jaars lokaal recidief kans (7,5% versus 4,4%; p=0,24), 5-jaars algehele overleving (74% versus 70%; p=0,62), of late toxiciteit (Graad 3 tot 4: 5,8% versus 8,2%; p=0,53) gevonden. Voor wat betreft

het verschil tussen het korte schema radiotherapie met lang interval tot operatie en chemoradiatie is er 1 gerandomiseerde trial beschikbaar. In de studie van Lutkauskas (2016) met 150 patiënten met een stadium II of III rectumcarcinoom werd er een verschil in 3-jaar ziektevrije overleving gezien tussen de 5x5 Gy groep met interval van 6 tot 8 weken tot resectie en de chemoradiatie groep met interval van 6 tot 8 weken tot resectie (59% versus 75%; P = 0.022). Er werden echter geen verschillen gezien in algehele overleving, kans op lokaal recidief, kans op metastasen, kans op een pathologische complete response of toxiciteit (Lutkauskas, 2016). Naast deze gerandomiseerde data is er onder andere nog een Nederlandse populatiestudie die een groot verschil in therapietrespons tussen beide schema's laat zien in de groep lokaal gevorderde tumoren. In deze studie was het aantal complete responders 6,4% na een kort schema met lang interval tot operatie en 16,2% voor chemoradiatie met hetzelfde interval tot operatie (Hoendervangers, 2018). Concluderend lijkt een chemoradiatie schema een meer toxicisch schema te zijn wat leidt tot meer tumorregressie zonder duidelijke verschillen in andere uitkomsten ten opzichte van het korte schema radiotherapie.

Systemische therapie voorafgaand aan of volgend op radiotherapie

Het kort schema radiotherapie kan ook gecombineerd worden met systeemtherapie als neoadjuvante therapie bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Cisel (2019) heeft recent de lange termijn resultaten van een Poolse fase III studie gepubliceerd die voor lokaal gevorderde rectumcarcinomen neoadjuvant chemoradiatie vergeleek met neoadjuvant kort schema radiotherapie gevolgd door 3 cycli FOLFOX4. In de studie werden in totaal 515 patiënten geïncludeerd, die gelijk verdeeld waren over beide behandelarmen. Er werd geen verschil in algehele overleving, ziektevrije overleving, lokale controle en late complicaties aangetoond tussen beide groepen (Cisel, 2019). Inmiddels zijn ook de resultaten van de RAPIDO trial gepubliceerd (Bahadoer, 2021). Deze trial vergelijkt het kort schema radiotherapie gevolgd door systeemtherapie (6 cycli CAPOX of 9 cycli FOLFOX4) met chemoradiatie bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Het primaire eindpunt was 3-jaars ziekte-gerelateerd falen van behandeling, waarbij met een mediane follow-up van 4,6 jaar een verschil van 23,7% versus 30,4% werd gezien ten faveure van de experimentele arm (HR 0,75 (95% CI 0,60 tot 0,95), p = 0,019). Verdere analyses laten een afname zien van de kans op metastasen na 3 jaar (20,0% versus 26,8%; p = 0,005) zonder verschil in het aantal locoregionale recidieven (8,3% versus 6,0%; p = 0,12)). De 3-jaarsoverleving was niet verschillend (89,1% versus 88,8%; p = 0,59)). Men zag wel vaker een pathologische complete response (28% versus 14%; p < 0,0001) in de experimentele arm. Graad 3 of meer toxiciteit gedurende de neoadjuvante behandeling trad op in 48% van de patiënten in de experimentele arm versus 25% in de standaard arm. Er waren geen verschillen in postoperatieve complicaties. Resultaten van late toxiciteit zijn nog niet gepubliceerd.

Ten aanzien van de klinische implicaties lijkt 5x5 Gy radiotherapie gevolgd door systemische therapie een aantrekkelijk alternatief voor chemoradiatie, hoewel er geen overlevingsvoordeel lijkt te zijn. De absolute winst in pathologisch complete respons is mogelijk minder groot als na chemoradiatie langer wordt gewacht en een tweede restadiëring na 12 weken wordt toegepast bij patiënten met een goede respons. Voor de reductie in afstandsmetastasen geldt een NNT van 14,7, en dit blijkt zich niet in een verbetering van de 3-jaars algehele overleving te vertalen. Mogelijk kan dit verklaard worden door effectieve salvage behandeling van metastasen, danwel door een te korte follow-up. Subgroep analyses laten vooralsnog geen richting zien voor specifieke patiëntselectie die baat heeft bij het RAPIDO schema. De uiteindelijke keuze lijkt dan vooral bepaald te worden door meer kans op complete respons ten koste van meer acute morbiditeit. De duur van de systemische therapie is nog een punt van discussie, waarbij mogelijk 4x CAPOX eenzelfde resultaat zou

kunnen opleveren, maar hierover zijn nog geen goede data. De TNT strategie met inductie of consolidatie chemotherapie als toevoeging aan chemoradiatie (Kasi, 2020) lijkt niet van meerwaarde ten opzichte van het RAPIDO schema, en is daarom niet in de aanbevelingen opgenomen.

In de PRODIGE 23 studie wordt de waarde van totale neoadjuvante therapie met gemodificeerde FOLFIRINOX vergeleken met neoadjuvante chemoradiatie en adjuvant FOLFOX. Initiële resultaten laten voor totale neoadjuvante therapie een betere 3-jaars ziektevrije overleving (75,7% versus 68,5% ($p = 0.003$), meer pathologische complete respons (27,5% versus 11,7%) en hogere 3-jaar metastasen vrije overleving (78,8% versus 71,7%; $p < 0.02$) zien, zonder verschil in 3-jaars algehele overleving (90,8% versus 87,7%; $p = 0.077$). Definitieve resultaten zijn echter nog niet gepubliceerd. Het (selectief) achterwege laten van radiotherapie na inductie systemische therapie is mogelijk een toekomstig alternatief, maar daarvoor zijn nog meer studies nodig.

Clinical target volume

Op basis van data over lokale recidieven bij rectumcarcinoenen die behandeld zijn zonder neoadjuvante therapie, wordt sinds geruime tijd aanbevolen om bij het lokaal gevorderd stadium rectumcarcinoom het mesorectum en de interne iliaca en presacrale lymfekliergebieden mee te nemen in het clinical target volume (Roels, 2006). De definities van deze gebieden zijn recent geüpdatet in een internationale consensus richtlijn (Valentini, 2016). Voor Nederland is er door het platform GE tumoren van de NVRO een landelijke consensus richtlijn opgesteld op basis van de eerdergenoemde richtlijn van Valentini. Hierin zijn beperkte aanpassingen gedaan aan het volume mesorectum wat bestraald dient te worden en enkele definities van kliergebieden aangepast waardoor het bestraalde volume over het algemeen kleiner wordt dan bij gebruik van de internationale richtlijn.

Tijdsinterval

Bij een interval van ongeveer 11 weken na het einde van de chemoradiatie ontstaat een plateau in het aantal gevonden pathologische complete responders (Sloothaak, 2013; Probst, 2015; Petrelli, 2016). Verschillende studies hebben aangetoond dat een langer interval niet leidt tot slechtere oncologische uitkomsten (Du, 2017). Gezien het feit dat bij evident slecht responderende patiënten er geen meerwaarde is van langer wachten, wordt geadviseerd een eerste evaluatie 6 tot 8 weken na einde van de chemoradiatie te laten plaatsvinden.

Oudere en/of kwetsbare patiënten

Een kort schema neoadjuvante radiotherapie kan als alternatief gegeven worden voor chemoradiatie bij patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom die vanwege co-morbiditeit of kwetsbaarheid geen chemoradiatie kunnen ondergaan. Hiervoor is, zoals beschreven onder het kopje bestralingsschema, beperkt bewijs voor de gehele groep patiënten met een rectumcarcinoom. Er is echter weinig tot geen prospectief bewijs voor de groep oudere en/of kwetsbare patiënten. Het is te overwegen om de vitaliteit en kwetsbaarheid te laten beoordelen door een geriater, zie de module 'Geriatrische medebehandeling'.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen Nederlandse data die op dit gebied van belang zijn voor de onderbouwing van de aanbeveling.

Onderbouwing

Achtergrond

Neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door resectie is lange tijd de standaardbehandeling geweest voor het lokaal gevorderd rectumcarcinoom zonder metastasen op afstand. Vanwege een relatief grote kans op afstandsmetastasen, wordt neoadjuvante systemische therapie steeds vaker gegeven, zowel in combinatie met chemoradiatie als met een kort schema radiotherapie. Een belangrijk neveneffect hiervan is dat mogelijk meer patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom orgaansparende behandeling kan worden aangeboden.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE-richtlijn (NICE 2011/2014) deelt de indicaties voor neoadjuvante therapie in naar het risico op lokaal recief. Tumoren met een hoog risico op lokaal recidief zijn tumoren met een krappe afstand tot de mesorectale fascie (< 1mm) en lage tumoren die danwel in de intersfincterische ruimte, danwel in de m. levator ani groeien. Alleen voor deze tumoren met een bedreigde chirurgische marge wordt chemoradiatie aanbevolen als neoadjuvante therapie. Alleen het aanwezig zijn van pathologische lymfeklieren wordt bij een verder onbedreigde marge gezien als indicatie voor een neoadjuvant kort schema radiotherapie in plaats van chemoradiatie; dit geldt niet wanneer de pathologische klieren tegen de mesorectale fascie zijn gelegen.

De ESMO-richtlijn (2017) verdeelt de rectumcarcinomen in 5 categorieën, van vroeg stadium tot zeer gevorderd. De lokaal gevorderde tumoren worden op basis van risicofactoren in twee categorieën verdeeld. De ene categorie gevorderde tumoren omvat distale cT3c-d tumoren met bedreigde levator, cT3c-d mid-rectale tumoren zonder bedreigde MRF, cN1-N2 met extranodale uitbreiding, EMVI positieve tumoren en beperkte cT4aN0 tumoren. De neoadjuvante therapie van keuze in deze groep zou ofwel 5x5 Gy ofwel chemoradiatie kunnen zijn waarbij de keuze afhangt van de resectabiliteit en noodzaak tot volumeverkleining voorafgaand aan de chirurgie. De andere categorie lokaal gevorderde tumoren omvat zeer gevorderde tumoren waarondertumoren met bedreigde MRF, cT4a-b of met een pathologische laterale lymfeklier. Bij deze patiënten kan ofwel gekozen voor neoadjuvante chemoradiatie, ofwel voor 5x5 Gy gevolgd door systeemtherapie (FOLFOX of CAPOX). Het genoemde chemoradiatie schema bestaat in deze richtlijn uit radiotherapie tot een dosis van 45 tot 50 Gy in 25 tot 28 fracties gecombineerd met 5-FU i.v. continu infuus of Capecitabine met eventueel een boost van 5.4 Gy in 3 fracties op de primaire tumor bij een bedreigde marge.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 2, 3 en 4 (indicatie/ bestralingsschema / chemoradiatie schema)

De standaard timing van chemoradiatie is sinds vele jaren al neoadjuvant in plaats van adjuvant in verband met betere locoregionale controle en minder toxiciteit (Song, 2017). Ook de toevoeging van een fluoropyrimidine derivaat aan radiotherapie in de neoadjuvante setting voor het lokaal gevorderd rectumcarcinoom is al jaren de standaard, waarbij de combinatie met Capecitabine of met 5-FU i.v. continu infuus oncologisch gelijkwaardig zijn (Zou, 2017). Toevoeging van nog een component aan de chemoradiatie behandeling lijkt tot op heden geen meerwaarde te hebben. Een recente meta-analyse van Huttner (2019) toont bijvoorbeeld geen voordeel van het toevoegen van een platinumderivaat aan het fluoropyrimidine derivaat bij neoadjuvante chemoradiatie voor de algehele overleving, ziektevrije overleving of de kans op

lokaal recidief. Wel was er in deze meta-analyse een klein voordeel in het aantal complete responders na therapie en het aantal afstands metastasen na therapie, maar dit ging in de meeste studies ten koste van een verhoogd risico op graad 3 tot 4 toxiciteit. Het neoadjuvante schema kan ook uitgebreid worden met systemische therapie voor en/of na chemoradiatie, en dit schema wordt wel aangeduid met totale neoadjuvante therapie (TNT). In een systematische review en meta-analyse van Kasi (2020) werden 7 studies geïncludeerd met in totaal 2416 patiënten waarvan 1206 TNT kregen. Het percentage pathologisch complete respons was hoger na TNT (29,9% versus 14,9%; OR 2,44 (1,99 tot 2,98)), zonder verschil in de kans op sfinctersparende behandeling. De ziektevrije overleving was significant hoger in de TNT groep (OR 2,07; 1,20 tot 3,56). Cijfers voor algehele overleving waren helaas niet gecombineerd te rapporteren vanwege verschillende eindpunten in de diverse studies.

PICO 6 (tijdsinterval)

Over het interval na neoadjuvante therapie is een meta-analyse beschikbaar van Du (2017). Deze meta-analyse vergeleek uitkomsten tussen een interval van < 8 en > 8 weken tot resectie na neoadjuvante chemoradiatie. Op basis van 13 studies met 19652 patiënten werd de conclusie getrokken dat een wachttijd van > 8 weken leidt tot een hoger percentage pathologisch complete respons zonder toename van operatietijd of postoperatieve complicaties of verschil in oncologische uitkomsten.

PICO 7 (oudere en/of kwetsbare patiënten)

Geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, kans op orgaansparende cCR, radicaliteit van operaties, perioperatieve complicaties, functionele uitkomsten, kosten.

PICO(s)

PICO 1 (definitie)

Voor deze deelvraag werd geen PICO opgesteld.

PICO 2 (effectiviteit neoadjuvante therapie)

P: patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
I: neoadjuvante (chemo)radiotherapie behandeling;
C: geen neoadjuvante behandeling;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 3a (volgorde neoadjuvante therapie)

P: patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
I: neoadjuvante (chemo)radiotherapie behandeling gevolgd door systemische therapie;
C: alleen neoadjuvante chemoradiatie;
O: cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 3b (volgorde neoadjuvante therapie)

- P:** patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
- I:** neoadjuvante systemische therapie gevolgd door (chemo)radiotherapie;
- C:** alleen neoadjuvante chemoradiatie;
- O:** cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 4a (bestralingsschema)

- P:** patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
- I:** kort schema radiotherapie eventueel gevolgd door systeemtherapie;
- C:** chemoradiatie ;
- O:** cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 4b (chemoradiatie schema)

- P:** patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
- I:** chemoradiatie met fluoropyrimidine en andere component;
- C:** chemoradiatie met fluoropyrimidine;
- O:** cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO5 (doelgebied)

Voor deze deelvraag werd geen PICO opgesteld.

PICO6 (tijdsinterval)

- P:** patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
- I:** chirurgie > 8 weken;
- C:** chirurgie < 8 weken;
- O:** cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

PICO 7 (oudere en/of kwetsbare patiënten)

- P:** oudere en/of kwetsbare patiënten met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom;
- I:** neoadjuvante radiotherapie (5x5 Gy) gevolgd door uitgestelde TME-chirurgie;
- C:** neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door TME-chirurgie;
- O:** cCR, pCR, radicaliteit van operatie, perioperatieve complicaties, locoregionale ziektevrije overleving, lange termijn overleving, functionele uitkomst, kosten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.
- Cisiel B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, Cencelewicz A, Spałek M, Polkowski W, Jankiewicz M, Styliński R, Bębenek M, Kapturkiewicz B, Maciejczyk A, Sadowski J, Zyguńska J, Zegarski W, Jankowski M, Las-Jankowska M, Toczko Z, Żelazowska-Omiotek U, Kępka L, Socha J, Wasilewska-Tesluk E, Markiewicz W, Kładny J, Majewski A, Kapuściński W, Suwiński R, Bujko K; Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019 Jun 13. pii: mdz186. doi: 10.1093/annonc/mdz186. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31192355.
- Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Mar;17(1):13-24. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.012. Epub 2017 Nov 15. PubMed PMID: 29153429.
- Hoendervangers S, Couwenberg AM, Intven MPW, van Grevenstein WMU, Verkooijen HM. Comparison of pathological complete response rates after neoadjuvant short-course radiotherapy or chemoradiation followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Jul;44(7):1013-1017. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.014. Epub 2018 Mar 23. PubMed PMID: 29650419.
- Hüttner FJ, Probst P, Kalkum E, Hackbusch M, Jensen K, Ulrich A, Debus J, Jäger D, Diener MK. Addition of platinum derivatives to fluoropyrimidine-based neoadjuvant chemoradiotherapy for stage II/III rectal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019 May 11. pii: djz081. doi: 10.1093/jnci/djz081. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31077329.
- J Jin, Y Tang, S Liu, Y Zhu, W Wang, G Li, X Wang, J Wang, J Yang, S Li, N Li, W Liu, Y Li, Y Chi, A Zhou, J Huang, X Wang, L Jiang, J Jiang, S Zou, 496P. Short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): a planned interim analysis. *Ann Oncol.* 2018;29(8): 167-167
- Kasi, A., Abbasi, S., Handa, S., Al-Rajabi, R., Saeed, A., Baranda, J., & Sun, W. (2020). Total Neoadjuvant Therapy versus Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 3(12), e2030097-e2030097.
- Latkauskas T, Pauzas H, Kairevici L, Petrauskas A, Saladzinskas Z, Janciauskiene R, et al. Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2016 Dec 1;16(1):927. doi: 10.1186/s12885-016-2959-9. PMID: 27903247; PMCID: PMC5131536.
- Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Beukema JC, Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Wiggers T, Glimelius B. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial. *BMC Cancer.* 2013 Jun 7;13:279. doi: 10.1186/1471-2407-13-279. PubMed PMID: 23742033; PubMed Central PMCID: PMC3680047.
- Ogura A, Konishi T, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, Toda S, Lee IK, Lee HX, Uehara K, Lee P, Putter H, van de Velde CJH, Beets GL, Rutten HJT, Kusters M; Lateral Node Study Consortium. Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 1;37(1):33-43. doi: 10.1200/JCO.18.00032. Epub 2018 Nov 7. PubMed PMID: 30403572; PubMed Central PMCID: PMC6366816.
- Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg.* 2016 Mar;263(3):458-64. doi: 10.1097/SLA.0000000000000368. PubMed PMID: 24263329.
- Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, Remzi FH, Dietz DW, Monson JR, Fleming FJ; Consortium for Optimizing the Surgical Treatment of Rectal Cancer (OSTRiCh). Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy

in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. *J Am Coll Surg.* 2015 Aug;221(2):430-40. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010. Epub 2015 Apr 23. PubMed PMID: 26206642; PubMed Central PMCID: PMC5014360.

Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, De Neve W. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):1129-42. Epub 2006 Jun 5. PubMed PMID: 16750329.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40. PubMed PMID: 15496622.

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836. Epub 2012 Apr 23. PubMed PMID: 22529255.

Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, Vuong T, Artho G, Rasheed S, Tekkis P, Abulafi AM, Brown G. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) versus mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer.* 2017 Jun 6;116(12):1513-1519. doi: 10.1038/bjc.2017.99. Epub 2017 Apr 27. Review. PubMed PMID: 28449006; PubMed Central PMCID: PMC5518867.

Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Audit. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2013 Jun;100(7):933-9. doi: 10.1002/bjs.9112. Epub 2013 Mar 27. PubMed PMID: 23536485.

Song JH, Jeong JU, Lee JH, Kim SH, Cho HM, Um JW, Jang HS; Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer Committee. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol J.* 2017 Sep;35(3):198-207. doi: 10.3857/roj.2017.00059. Epub 2017 Sep 15. PubMed PMID: 29037017; PubMed Central PMCID: PMC5647750.

Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloiro G, Coco C, Das P, Fanfani F, Joye I, Kachnic L, Maingon P, Marijnen C, Ngan S, Haustermans K. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Aug;120(2):195-201. doi: 10.1016/j.radonc.2016.07.017. Epub 2016 Aug 12. PubMed PMID: 27528121.

Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Surg.* 2019 Jul;106(8):979-987. doi: 10.1002/bjs.11171. Epub 2019 May 10. Review. PubMed PMID: 31074508.

Zou XC, Wang QW, Zhang JM. Comparison of 5-FU-based and Capecitabine-based Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Sep;16(3):e123-e139. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.009. Epub 2017 Jan 25. PubMed PMID: 28284574.

Restadiëring na neoadjuvante therapie voor rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wanneer en hoe dient MRI voor locoregionale restadiëring van een rectumcarcinoom verricht te worden, volgens welke criteria dient dit te worden beoordeeld en gerapporteerd, en in welke mate draagt endoscopie bij aan het vaststellen van een klinisch complete respons?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen

1. Wat is de optimale timing van restadiëring?
2. Hoe dient de respons op de primaire tumor en het ycT stadium op MRI te worden vastgesteld?
3. Welke criteria worden gehanteerd voor de ycN-restadiëring op MRI, en verschilt dit voor mesorectale en extramesorectale lymfeklieren?
4. Heeft MRI met DWI een rol bij het vaststellen van een complete respons?
5. Heeft endoscopie een rol bij het vaststellen van een complete respons?

Aanbeveling

Stadiëringsprotocol

- Maak een MRI met DWI voor restadiëring na (chemo)radiatie, aangezien dit consequenties kan hebben voor het te voeren beleid. Hanteer hetzelfde protocol als bij primaire stadierung (Module Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom).
- Verricht bij een lokaal gevorderd rectumcarcinoom bij restadiëring ook een CT thorax en abdomen.
- Verricht voor het vaststellen van een klinisch complete respons na (chemo)radiotherapie naast een DWI-MRI ook rectaal toucher en endoscopische inspectie.

Timing

- Verricht de restadiëring MRI 6-8 weken na einde chemoradiatie of 10 tot 12 weken na kort schema radiotherapie. Herhaal de restadiëring na 6 weken bij intentie tot orgaansparende behandeling met nog niet volledige klinische complete respons.
- Verricht de restadiëring MRI 3 weken na de laatste kuur systemische therapie. Overweeg een tussentijdse restadiëring bij systemische therapie gedurende meer dan 3 maanden.

Aanbevelingen voor de radioloog

- Bepaal op basis van T2-gewogen MRI de respons op de primaire tumor, en maak daarbij onderscheid tussen solide rest, fibrose, en complete normalisatie van de rectumwand.
- Gebruik DWI om te bepalen of er sprake is van tumorrest in de fibrose.
- Wees in het geval van fibrose beducht op overstadiëring, en rapporteer daarbij een maximaal ycT stadium.
- Verricht een complete verdere stadiëring van een eventuele tumorrest met yEMVI status, yMRF status en sfincterbetrokkenheid.
- Hanteer bij restadiëring van mesorectale lymfeklieren na (chemo)radiotherapie op MRI de volgende

criteria:

- ycN0 = geen zichtbare klieren of enkel klieren < 5 mm.
- ycN1-2 = de aanwezigheid van lymfeklieren met een diameter van ≥ 5 mm.
- Beschouw extramesorectale lymfklieren als potentieel verdacht voor metastase indien deze op de MRI voorafgaande aan behandeling ≥ 7 mm (korte as) waren, en nog steeds ≥ 4 mm voor iliaca interna lokalisatie en ≥ 6 mm voor obturator lokalisatie zijn op de re-stadiëring MRI.

Doe de verslaglegging van de restadiëringen MRI volgens een gestructureerd verslag zoals gepresenteerd in de [ESGAR guideline](#).

Als orgaansparende behandeling overwogen wordt op basis van de MRI bevindingen, volg dan de [NVvR handleiding](#).

Overwegingen

Indicatie, timing en modaliteit voor restadiëring na chemoradiatie

Restadiëring na chemoradiatie vindt in Nederland plaats met MRI, meestal 6 tot 8 weken na beëindiging van de CRT. Bij 5x5 Gy komt dit overeen met 10-12 weken interval tussen de laatste bestraling en restadiëring. Indien systemische chemotherapie wordt gegeven na radiotherapie, zoals bijvoorbeeld in het RAPIDO schema, kan de restadiëring korter op de laatste behandeling worden gedaan. Hierbij is een termijn van 3 weken na de laatste kuur gangbaar in de dagelijkse praktijk. Bij schema's met systemische therapie die langer dan 3 maanden duren kan ook nog tussentijds een restadiëring worden gedaan.

Op basis van de restadiëring kunnen patiënten worden geïdentificeerd met een hele goede respons, die potentieel in aanmerking komen voor een rectumsparende behandeling. Het wordt aanbevolen altijd een restadiëring-MRI te maken na neoadjuvante (chemo)radiotherapie, omdat het identificeren van een klinisch complete respons als essentieel wordt beschouwd. Dit biedt de patiënt de kans om goed geïnformeerde een beslissing te nemen over eventueel orgaansparende behandeling. Indien er een bijna klinisch complete respons is en een orgaansparende behandeling gewenst wordt, kan er een extra restadiëring worden ingepland.

Bij zichtbare respons maar nog een evidente tumorrest is het onduidelijk in welke mate deze restadiëring de uitgebreidheid van de rectumresectie zou moeten bepalen. Daarbij zou een minder uitgebreide resectie kunnen worden overwogen bij goede respons, zoals alleen het 'shaven' van de prostaat in plaats van een totale exenteratie, of een restorative procedure in plaats van een APR. Hiervoor wordt verwezen naar de module Uitgebreidheid primaire resectie rectumcarcinoom.

Endoscopie en rectaal toucher (AUC 0.88) zijn accurater dan een DWI MRI (AUC 0.79) voor het bepalen van een cCR, maar de hoogste accuratesse wordt bereikt door deze methoden te combineren (AUC 0.91) en als de beelden worden geïnterpreteerd door radiologen met een ruime ervaring in het beoordelen van rectum MRI (Maas, 2015). Van der Sande et al. hebben aangetoond dat een vlak litteken het meest voorspellend is voor een complete respons (PPV 70-80%) (van der Sande, 2020). Biopsen worden niet routinematiig aangeraden, omdat er een hoge kans is op fout-negatieve bevindingen door sampling error.

Beoordeling van de relatie tot de MRF na (chemo)radiotherapie op MRI

In de studie van Vliegen werden 64 patiënten bestudeerd en vier regressiepatronen op MRI beschreven (Vliegen, 2008):

- a. Fat plane groter dan 2 mm tussen resttumor en MRF;
- b. Aanwezigheid van fibrotische strengen die de MRF invaderen;
- c. Massieve fibrotisch weefsel die de MRF invadeert;
- d. Persisteren van isointens tumoraal weefsel in de MRF.

Overstadiëring van invasie van de MRF daalde van 54% naar 34% door gebruik van deze patronen, onderstadiëring was 0%.

- Bij patroon A tot D bleek bij pathologisch onderzoek een toenemende frequentie van MRF-invasie.
- Bij patroon A en B was de MRF altijd vrij.
- Bij patroon D was er altijd tumorinvasie van de MRF.
- Bij patroon C kon niet accuraat beoordeeld worden of de MRF vrijgekomen is.
- In het laatste geval wordt aanbevolen invasie eerder te overschatten dan te onderschatten.

Beoordeling yT stadium na chemoradiatie op MRI

Standaard T2 gewogen MRI is inaccuraat voor het aantonen van een pCR, maar kan wel duidelijk differentiëren tussen uitgebreide tumorrest en goede respons (forse > 75% volume afname en overwegend fibrose). In combinatie met DWI kan bij goede respons onderscheid gemaakt worden tussen mogelijk complete respons (normalisatie van de rectumwand op T2-MRI of fibrose zonder suspecte DWI foci) of verdenking op een tumorrest (irreguliere en/of heterogene fibrose ongeacht DWI of fibrose met suspecte DWI foci).

De meta-analyse van der Paardt (2013) toont matige resultaten voor restadiëring van ypT status. Wel is bekend uit drie studies dat een hoge PPV (94%) kan worden bereikt voor het selecteren van de groep van tumoren die beperkt zijn tot de rectum wand (ypT0-2), vooral als dit wordt gecombineerd met volumetrie (accuratesse 88%) (Barbaro, 2009; Dresen, 2009; Kuo, 2005).

Beoordeling yN stadium na chemoradiatie op MRI

Restadiëring van klieren met MRI is accurater dan primaire stadiëring. Na chemoradiatie zien we op MRI meer dan 80% van de klieren in grootte afnemen en vooral de kleinere klieren (< 4 mm) verdwijnen. De afwezigheid van mesorectale en extra-mesorectale klieren op een restadiëring-MRI en rest klieren van ≤ 5 mm zijn hoog voorspellend voor een ycN0 status.

Voor wat betreft laterale extra-mesorectale lymfklieren is in een recente, gepoolde, multicenter analyse gekeken naar patiënten met een cT3-4 rectumcarcinoom binnen 8 cm van de anorectale overgang (Ogura, 2019). Bij 703/968 (58%) patiënten was een laterale extra-mesorectale lymfeklier zichtbaar. Bij restadiëring-MRI reduceerde de lange asdiameter van deze klieren van mediaan 7 naar 5 mm. Bij 87 patiënten die ook een lymfeklierdissectie ondergingen waren er minder aangedane lymfeklieren als de lymfeklieren niet meer zichtbaar waren na restadiëring (13% versus 34%, p=0,21), maar had kleiner worden van de lymfeklieren geen

associatie met lymfeklierpositiviteit. Bij patiënten die aanvankelijk laterale lymfklieren van >7 mm hadden en geen laterale lymfeklerdissectie ondergingen, verdwenen deze bij 5 patiënten, werden kleiner in 74 patiënten, en bleven onveranderd in 17 patiënten. Het percentage lateraal klierrecidief was respectievelijk 0%, 17% en 25% ($p=0,440$).

De mate van afname van de diameter van laterale lymfeklieren afhankelijk van de lokalisatie kan helpen bij de indicatiestelling voor een laterale lymfeklerdissectie (Ogura, 2019): indien iliaca interna klier na restadiëring > 4 mm (korte as), dan 52% lateraal recidief wat na laterale klerdissectie daalt naar 9%; indien obturatorklier > 6 mm (korte as), dan 18% lateraal recidief.

- Restadiëring met CT-thorax abdomen voor detectie metastasen

Er zijn verschillende studies gedaan om te evalueren of het toevoegen van een CT-thorax/abdomen bij de restadiëring nodig is om nieuwe metastasen te detecteren. Verschillende studies hebben een diagnostische winst gerapporteerd van 2,2% tot 10% (Ayez, 2013; Davids, 2014; Hanly, 2014; Liu, 2015; Park, 2018). In 0 tot 9% leidde dit tot een verandering van beleid. Liu (2015) suggereerden om in ieder geval CEA te herhalen bij restadierung.

FDG PET-CT heeft geen plaats in de respons evaluatie (ESMO guideline, 2017).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

In een landelijke Nederlandse snapshot studie (Detering, 2019) bleek dat in het cohort van rectumresecties na chemoradiotherapie uit 2011 in 79% een restadiërings MRI verricht werd met een mediaan interval vanaf start CRT van 10 weken (IQR 8 tot 11). Er werd langer gewacht bij cT4 stadium en Multi viscerale resecties. Er was geen duidelijke associatie tussen timing van MRI of resectie en chirurgische of oncologische uitkomsten.

Onderbouwing

Achtergrond

Met name door de optie van rectumsparende behandeling is restadiëring na neoadjuvante therapie belangrijk geworden. MRI is de modaliteit van keuze bij de restadiëring van rectum tumoren. Van belang is een gestandaardiseerde beoordeling van MRI rectum voor het beoordelen van de respons op behandeling, wat bijdraagt aan kwaliteit van zorg, registratie, en wetenschappelijk onderzoek. Naast beeldvorming spelen ook het rectaal toucher en endoscopische evaluatie een rol in het vaststellen van een complete klinische respons, waarvoor verwezen wordt naar de module 6.14 Watchful waiting na neoadjuvante therapie met resectie als aanvankelijke intentie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de ESGAR internationale richtlijn (Beets-Tan, 2018) is consensus verkregen over de items die in een verslag van een restadiërings-MRI voor rectumcarcinoom behoren te staan, en deze zijn in de bijlage 'MRI Proforma' toegevoegd. In deze richtlijn wordt het gebruik van T2-gewogen MRI in combinatie met diffusie-gewogen

MRI aangeraden voor restadiëring na neoadjuvante therapie. Indien orgaansparende behandeling wordt overwogen wordt aangeraden om endoscopie (inclusief rectaal toucher) toe te voegen aan de responseevaluatie.

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie is binnen een SKMS project een handleiding en teaching syllabus geschreven over de MRI diagnostiek bij rectumcarcinoenen in het kader van de watch-and-wait behandeling. Dit document bevat concrete aanbevelingen ten aanzien van de acquisitie, interpretatie en verslaglegging van MRI na neoadjuvante behandeling, met als specifiek focus het identificeren van potentiële kandidaten voor orgaansparende (W&W) behandeling.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

In de meta-analyse van der Paardt (2013) werd de diagnostische waarde van MRI voor restadiëring van pT-, N- en CRM status na preoperatieve chemo- en/of radiotherapie onderzocht in 33 studies. De meta-analyse toonde aan dat restadiëring van de mesorectale fascie met MRI middelmatige resultaten opleverde (gemiddelde sensitiviteit 76%, gemiddelde specificiteit 86%). Dit wordt bevestigd door de meta-analyse van Huang (2014).

Beide meta-analysen laten zien dat voor ycT restadivering na chemoradiotherapie, MRI alleen onvoldoende accuraat is (Van der Paardt, 2013; Huang, 2014). Echter MRI met toevoeging van diffusie opnamen (DWI MRI) verbeterde de resultaten significant, vooral voor het bepalen van een pCR. Toevoeging van DWI aan het conventionele MRI protocol toonde significant betere resultaten voor het aantonen van patiënten die niet gereageerd hadden op de behandeling (non-responders) ($p=0,04$) zonder dat de resultaten voor responders daarbij verslechterde ($p=0,99$). Verder lieten studies met ervaren beoordelaars (> 5 jaar ervaring met het beoordelen van rectum MRI) significant betere resultaten zien ten aanzien van de restadiëring van de ypT-status ($p=0,01$). Klierrestadiëring blijft een uitdaging.

Voor het gebruik van endoscopie bij responseevaluatie na neoadjuvante therapie bestaan geen systematische reviews of meta-analyses.

Zoeken en selecteren

Morbiditeit, mortaliteit, lokaal recidief, positieve CRM, compleetheid TME, ziektevrije overleving, 5-jaars overleving, functionele uitkomsten, kwaliteit van leven.

- PICO(s)

PICO 1, 2, en 3:

Voor deze vraagstellingen werd geen PICO opgesteld.

PICO 4: Wat is de rol van MRI met DWI bij het vaststellen van complete respons?

- P:** patiënten met een lokaal gevorderd rectum carcinoom op MRI na preoperatieve bestraling;
- I:** DWI MRI;
- C:** alleen MRI;
- R:** pathologie/ follow-up bij watchful waiting;
- O:** accuratesse voor het bepalen van klinisch complete respons.

PICO 5: Wat is de rol van endoscopie bij het vaststellen van complete respons?

- P:** patiënten met een locally advanced rectumcarcinoom op MRI na preoperatieve bestraling;
- I:** endoscopie (inclusief rectaal toucher);
- C:** alleen MRI of MRI met DWI; I met DWI;
- R:** pathologie/ follow-up bij watchful waiting;
- O:** accuratesse voor het bepalen van klinisch complete respons.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Ayez N, Alberda WJ, Burger JW, Eggermont AM, Nuyttens JJ, Dwarkasing RS, Willemssen FE, Verhoef C. Is restaging with chest and abdominal CT scan after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer necessary? Ann Surg Oncol. 2013 Jan;20(1):155-60. doi: 10.1245/s10434-012-2537-6. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22875644.
- Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2009;250:730-9.
- Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol. 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17. Erratum in: Eur Radiol. 2018 Jan 10;: PMID: 29043428; PMCID: PMC5834554.
- Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol. 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17. Review. Erratum in: Eur Radiol. 2018 Jan 10;: PubMed PMID: 29043428; PubMed Central PMCID: PMC5834554.
- Davids JS, Alavi K, Andres Cervera-Servin J, Choi CS, Sturrock PR, Sweeney WB, Maykel JA. Routine preoperative restaging CTs after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer are low yield: a retrospective case study. Int J Surg. 2014 Dec;12(12):1295-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.10.033. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25448648.
- Detering R, Borstlap WAA, Broeders L, Hermus L, Marijnen CAM, Beets-Tan RGH, Bemelman WA, van Westreenen HL, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group. Cross-Sectional Study on MRI Restaging After Chemoradiotherapy and Interval to Surgery in Rectal Cancer: Influence on Short- and Long-Term Outcomes. Ann Surg Oncol. 2019 Feb;26(2):437-448. doi: 10.1245/s10434-018-07097-7. Epub 2018 Dec 13. PubMed PMID: 30547330; PubMed Central PMCID: PMC6341052
- Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? Radiology. 2009 Jul;252(1):71-80. doi: 10.1148/radiol.2521081200. Epub 2009 Apr 29. PubMed PMID: 19403847
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tirtet E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.
- Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, McNamara DA, Madoff RD, Winter DC; MERRION Study Group. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. Ann Surg. 2014 Apr;259(4):723-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828f6c91. PMID: 23744576.
- Huang Z, Chu L, Zhao R, Wang H. (Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance in restaging of rectal cancer

after preoperative chemoradiotherapy). *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2014 Mar;17(3):258-63. Chinese. PMID: 24671815.

Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004 Oct;52(1):78-83.

Li X, Zhang X, Sun Y, Tang L, Cao K. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound A meta-analysis *Medicine (Baltimore)* (2016) 95:44(e5333)

Liu GC, Zhang X, Xie E, An X, Cai PQ, Zhu Y, Tang JH, Kong LH, Lin JZ, Pan ZZ, Ding PR. The Value of Restaging With Chest and Abdominal CT/MRI Scan After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(47):e2074. doi: 10.1097/MD.0000000000002074. PMID: 26632714; PMCID: PMC5058983.

Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3873-80. doi: 10.1245/s10434-015-4687-9.

Marusch F, KochA, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2002 May;34(5):385-90.

Ogura A, Konishi T, Beets GL, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, et al. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated With Lateral Local Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy. *JAMA Surg*. 2019 Sep 1;154(9):e192172. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2172. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31268504; PMCID: PMC6613303.

Ogura A, Konishi T, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, Toda S, Lee IK et al. Lateral Node Study Consortium. Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 1;37(1):33-43. doi: 10.1200/JCO.18.00032. Epub 2018 Nov 7. PubMed PMID: 30403572; PubMed Central PMCID: PMC6366816.

Park HJ, Jang JK, Park SH, Park IJ, Kim JH, Baek S, Hong YS. Restaging Abdominopelvic Computed Tomography Before Surgery After Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):259-262. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4596. PMID: 29181529; PMCID: PMC5838575.

Van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):101-12. doi: 10.1148/radiol.13122833. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23801777.

van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J, Breukink SO, van Leerdam ME, Beets GL. Predictive Value of Endoscopic Features for a Complete Response After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2019 Dec 9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003718. Epub ahead of print. PMID: 31851000.

Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 2008;246:454-62.

Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, et al. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:312-8.

Uitgebreidheid van de resectie bij rectumcarcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

1. Welke distale marge dient er te worden aangehouden bij een TME?
2. Wat zijn de indicaties voor intersfincterische, conventionele, extralevatoire en ischioanale APR?
3. Wanneer is er een indicatie voor een multi-viscerale resectie en hoe uitgebreid dient deze te worden verricht?
4. Hoe uitgebreid dient de lymfeklierdissectie in de verticale richting te worden uitgevoerd?
5. Wanneer is een laterale lymfeklier dissectie geïndiceerd, dient deze enkel- of dubbelzijdig te worden uitgevoerd, en wat zijn de anatomische landmarks voor deze dissectie?
6. Welke implicaties hebben een erfelijke predispositie of inflammatoir darmlijden op de uitgebreidheid van de resectie?

Aanbeveling

Streef naar een distale marge van tenminste 1 cm bij een TME, maar beschouw een pathologisch tumorvrije distale marge van > 1.0 mm als radicaal.

Neem voor het bepalen van het type en de uitgebreidheid van een resectie de uitgangs MRI en eventuele restadiërings MRI in overweging, waarbij een tumorvrije resectiemarge van > 1 mm het uitgangspunt is.

Verricht bij voorkeur een 'low tie' met sparen van de a. colica sinistra, en overweeg hierbij de klieren rondom de a. mesenterica inferior mee te nemen.

Overweeg een laterale lymfeklierdissectie bij initieel vergrote laterale klieren ($\geq 7\text{mm}$) indien op de restadiërings MRI de iliaca interna klieren groter dan 4mm, of obturator klieren groter dan 6mm blijven, bij voorkeur in studieverband.

Verricht een proctocolectomie voor een rectumcarcinoom bij een patiënt met familiaire adenomatouze polyposis.

Bepaal in een proces van gedeelde besluitvorming of al dan niet een preventieve colectomie wordt uitgevoerd bij een patiënt met Lynch en een rectumcarcinoom, en neem daarbij de leeftijd, het stadium van de tumor met verwachte prognose, functionele uitkomst en kwaliteit van leven in de overweging mee.

Overwegingen

Voor wat betreft de distale resectie marge bij TME is de 1 cm regel gebaseerd op pathologische data waarbij een significant deel van de patiënten meer dan 1 cm distale murale verspreiding vertonen (Nelson, 2001). Echter, wanneer er naar klinische uitkomsten gekeken wordt, tonen de meta-analyses van Bujko (2012) en Fitzgerald (2011) aan dat met name na neoadjuvante (chemo)radiatie een marge van < 1 cm oncologisch veilig is, zolang de distale resectie marge vrij is. De auteurs merken wel op dat er een niet te corrigeren bias is in de selectie van patiënten voor een LAR, vergeleken met patiënten die een APR ondergaan; de chirurg selecteert eerder de laag-risico tumoren of tumoren met een goede respons op voorbehandeling voor een

LAR, terwijl deze kiest voor een APR bij hoog risico tumoren met matige respons. Er is dus voorzichtigheid geboden en bij twijfel dient een APR uitgevoerd te worden. Het nemen van vriescoupes kan riskant zijn, gezien de lage cel-densiteit in voorbestraalde weefsels (Chmielik, 2006).

In de meta-analyse van Negoi et al kon wel een verschil in perforatie percentage, maar geen verschil aangetoond worden in CRM-betrokkenheid tussen ELAPE en conventionele APR. Andere oudere meta-analyses vonden hetzelfde met betrekking tot perforaties (De Nardi, 2015; Yu, 2014), maar in deze studies werd ook een verschil in CRM-betrokkenheid gevonden ten voordele van de ELAPE. De auteurs verklaren dit verschil in uitkomsten doordat in oude publicaties vooral data van expert-centra werden geïncludeerd, waarbij de ELAPE door ervaren colorectaalc chirurgen werden verricht. In deze meta-analyse werden ook 3 nationale registratie studies meegenomen, waarbij de ELAPE in minder ervaren handen tot meer perforaties en CRM positiviteit leidde, zonder dat er een verschil in tumor-stadium was. Er werd in de meta-analyse van Negoi ook een verschil in kanker-vrij overleving gevonden ten gunste van de ELAPE; dit wordt toegekend aan mogelijk een verschil in neo-adjuvante en adjuvante behandeling. Er was geen verschil in seksuele functiestoornissen in 4 studies tussen beide groepen; wel werd in de ELAPE groep significant meer perineale pijn gerapporteerd. Over blaasfunctie wordt niet gerapporteerd. Uiteindelijk zal voor de APR op basis van de MRI een 'tailored' approach het belangrijkste zijn, waarbij morbiditeit geminimaliseerd kan worden en oncologische uitkomsten gemaximaliseerd; hierbij wordt ook de 'asymmetrische' APR voorgesteld, waarbij alleen de betrokken levator wordt geresecteerd. Hier is echter nog onvoldoende evidence over.

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses over of de multi-viscerale resectie op basis van de uitgangs MRI of op basis van de herstadierings MRI dient te gebeuren. Het enige wat hierover beschreven is een retrospectieve studie van 2 tertiaire verwijscentra in Londen en Bordeaux, waarbij bij een cohort van 5 jaar van de 883 patiënten de 101 cT4b rectumcarcinoom patiënten werden geanalyseerd. Allen ondergingen voorbehandeling en er werden twee groepen bekeken; de 'responders', met een ypT0-3abNx tumor, en de 'non-responders' met ypT3cd-4Nx tumor. Ook werd gekeken of deze groepen uiteindelijk een 'TME' ondergingen, een 'extended-TME', met een partiële excisie van het aangrenzende orgaan, of een 'beyond-TME', inclusief een posteriëre excenteratie, totale excenteratie of een ELAPE. Van de 67 responders onderging 9.0% een R1 resectie en was het 3-jaars lokaal recidief percentage 14%. Bij de 19 patiënten met respons die een TME ondergingen was het R1 percentage 2.1% en er waren geen lokale recidieven na 3 jaar. Non-responders hadden echter 20.6% R1 resecties en bij hen was het 3-jaars lokaal recidief percentage hoger bij de 'extended-TME' dan bij de 'beyond-TME' (39% versus. 22%, $p = 0.04$). De negatief voorspellende waarde van CRM betrokkenheid in deze studie was bijna 90%. Er kan geconcludeerd worden dat een beperkte resectie wel mogelijk is bij forse downstaging; in 10% zijn er echter toch nog tumor fragmenten in de resectie randen. Een poging tot orgaan-sparen door middel van een extended-TME is risicovol, met een bijna 40% lokaal recidief kans. Dit is een klein cohort en in expert-centra met veel expertise in MRI 'tumour regression grading (TRG)' en multi-viscerale resecties. Over verschil in morbiditeit, mortaliteit en kwaliteit van leven is in deze studie niets beschreven.

In de literatuur wordt vaak gerefereerd naar 'high tie' als D3 en 'low tie' als D2. Maar het is ook mogelijk om een D3 klierdissectie te verrichten, waarbij de vaatsteel naar de a. colica sinistra gespaard blijft; daarom worden de termen high en low tie bij voorkeur niet gebruikt. Het is beschreven dat deze techniek de operatietijd niet verlengt, niet tot meer bloedverlies lijdt en dat dit niet complex is voor de ervaren

colorectaal chirurg (Sekimoto, 2011). De meta-analyse van Fan (2018) toont dat er geen meerwaarde is van het doornemen van de a. mesenterica inferior en dat dit zelfs tot meer naadlekkages leidt. De techniek waarbij wel de klieren rondom de a. mesenterica inferior worden meegegenomen, maar de a. colica sinistra gespaard blijft, wordt pas sinds de afgelopen 10 jaar uitgevoerd, dus in dit cohort zal dit bij het merendeel van de patiënten niet gedaan zijn; ondanks dat er geen verschil in oncologische en postoperatieve uitkomsten waren. Geïsoleerde lokale recidieven in dit gebied rondom de a. mesenterica inferior zijn beschreven (Wisselink, 2020), hoewel dit volgens de huidige definitie van het rectum eigenlijk (distale) sigmoidcarcinoenen betroffen. Het valt te overwegen om wel de D3 lymfklieren rondom de a. mesenterica inferior mee te nemen zonder een 'high tie' te doen, aangezien dit nauwelijks lijkt bij te dragen aan de duur van de ingreep of de morbiditeit.

De meta-analyse van Yang et al heeft niet rekening gehouden met de grootte van laterale klieren en de respons; er zitten ook veel patiënten zonder laterale klieren of onverdachte klieren in de nCRT+TME-groep, en respons wordt al helemaal niet meegegenomen. De Lateral Node Study Consortium onderzocht dit wel in een retrospectieve multicenter studie waarbij alle MRI's opnieuw beoordeeld werden volgens een gestandaardiseerd protocol. Hieruit blijkt dat met name klieren van $\geq 7\text{mm}$ op uitgangs MRI een verhoogde kans op lokaal recidief hebben. Dit komt slechts in 16% van alle lage ct3/4 tumoren voor. Ook doet de respons en de locatie van de klier ertoe; interna klieren lijken agressiever met een 52.3% lokaal recidief percentages als deze groter dan 4mm bleven bij herstadiëring, zonder LLND. In de patiënten die een LLND hadden ondergaan bij niet reagerende interna klieren, werd dit percentage gereduceerd tot 8.7%. Obturator klieren leken zich milder te gedragen, waarbij deze tot 6mm grootte bij herstadiëring tot 0% lokaal recidief leidden, terwijl als ze groter bleven, er een 17.8% lokaal recidief was (Ogura, 2019). LLND reduceerde dit getal tot 0%. Dus de locatie van de klier(en) en respons zijn belangrijk in de beoordeling of een LLND noodzakelijk is. Uit deze studie bleek ook dat alleen de verdachte klier resecteren ('node-picking') leidt tot >50% lokaal recidief in hetzelfde compartiment, en dit lijkt dus niet zinvol te zijn. Het betreft hier niet het hoogste niveau van bewijs door methodologische beperkingen, waardoor er een zwakke aanbeveling is gegeven en de beslissing voor LLND genomen zal moeten worden in een proces van shared decision making, waarbij de eventuele extra morbiditeit moet worden afgewogen tegen de reductie van de kans op lokaal recidief. Centralisatie van LLND's in Nederland is sterk aan te raden, aangezien minder dan 100 patiënten per jaar in aanmerking komen voor een LLND en een zenuw-sparende laparoscopische techniek geadviseerd is, om urinaire en seksuele functiestoornissen zo veel mogelijk te voorkomen. De LaNoReC studie gaat in Nederland zorg dragen voor multidisciplinair optimaliseren van de zorg met de focus op laterale lymfklieren.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Distale marge TME

Bij TME wordt in de ASCRS-richtlijn genoemd dat een distale murale resectie marge van 2cm alle microscopische ziekte verwijdert in de meeste gevallen en dat voor zeer distale tumoren een marge van 1cm acceptabel is bij nauwkeurig geselecteerde patiënten na goede preoperatieve work-up.

De NCCN-richtlijn noemt dat bij tumoren tot 5cm vanaf de anale overgang, een distale murale resectie van 1-2cm geaccepteerd kan worden, mits er negatieve vriescoupes van deze marge genomen zijn.

Uitgebreidheid van APR

De ESMO-richtlijn noemt dat wanneer een APR gepland is en de tumor nauw betrokken is met de levators, een cylindrische excisie uitgevoerd moet worden, om een positieve CRM en/of een R1 resectie te voorkomen.

De ASCRS-richtlijn zegt dat bij elke APR een wijde resectie van de levator ani spier moet gebeuren om CRM positiviteit te voorkomen.

In de NCCN-richtlijn wordt genoemd dat een extralevator APR meer voordelen zal hebben vergeleken met de conventionele APR, met betrekking tot minder CRM betrokkenheid en lagere lokaal recidief percentages.

Indicatie en uitgebreidheid multi-viscerale resectie

In de ESMO-richtlijn wordt de beslissing of een multi-viscerale resectie uitgevoerd moet worden gedaan na de herstadiëring middels MRI en adviseert om bij persisterende CRM betrokkenheid om de patiënt te verwijzen naar een gespecialiseerd team om een en bloc resectie uit te voeren. Hierbij wordt echter alleen gerefereerd naar de volgende consensus statement van 'The Beyond TME collaborative' die geen harde uitspraak doet over deze herstadiëringen MRI.

De consensus statement van 'The Beyond TME collaborative' benoemt niet op basis van welke MRI de resectie dient te gebeuren, maar benadrukt het belang van verwijzing naar een gespecialiseerd team met ruime ervaring in multi-viscerale resecties.

De ASCRS-richtlijn doet geen uitspraken of de resectie gebaseerd dient te zijn op de MRI voor of na de voorbehandeling, maar noemt alleen dat de voorbehandeling dient om de kans op een R0 resectie te verhogen. In de NCCN-richtlijn wordt niet genoemd of een resectie voor lokaal gevorderd rectumcarcinoom gebaseerd moet zijn op de MRI voor of na de voorbehandeling.

D2 versus D3; al dan niet medenemen alle klieren ter hoogte van a. mesenterica inferior

In de ASCRS-richtlijn wordt een resectie van deze klieren, wat beschreven wordt als een 'high tie', alleen nodig geacht bij verdachte klieren in deze regio, met evt. nemen van vriescoupes.

De NCCN-richtlijn noemt biopsie of resectie van klieren 'buiten het resectieveld' als het volgens de chirurg nodig is.

De ESMO-richtlijn doet geen specifieke uitspraak over de uitgebreidheid van de mesorectale klerdissectie.

TME versus TME met LLND

De ESMO-richtlijn beveelt een LLND alleen aan wanneer er verdachte klieren zijn op beeldvorming met vergrote klieren die persisteren na neoadjuvante chemoradiatie.

In de ASCRS en de NCCN-richtlijnen adviseren LLND bij de primaire tumor resectie bij klinische evidente verdenking, onafhankelijk van de voorbehandeling. De eerste merkt daarbij op dat er wel toename is van urinaire en seksuele functiestoornissen na LLND.

Erfelijke predispositie of inflammatoir darmlijden

De richtlijn erfelijk darmkanker (2015) adviseert een proctocolectomie bij een Lynch patiënt met een rectumcarcinoom, maar geeft het alternatief van een rectumresectie en coloscopische follow-up in overweging, gezien betere functie en kwaliteit van leven en weinig invloed op de overleving. Bij Lynch patiënten > 60 jaar heeft segmentele resectie de voorkeur, omdat dan de primaire tumor zeer waarschijnlijk de prognose bepaald en niet de profylactische colectomie.

De richtlijn erfelijk darmkanker (2015) adviseert een proctocolectomie bij een patiënt met een rectumcarcinoom en adenomatouze polyposis

De ECCO-ESCP richtlijn (2018) adviseert een proctocolectomie bij combinatie van Crohnse colitis en colorectaal carcinoom, waarbij segmentele resectie en surveillance kan worden overwogen bij hoog risico patiënten.

De ECCO-richtlijn (2015) adviseert een proctocolectomie volgens oncologische principes bij colorectaal carcinoom in combinatie met colitis ulcerosa, gezien het hoge risico op multipele synchrone tumoren en risico op preoperatieve onderstadiëring.

Onderbouwing

Achtergrond

Sinds de introductie van de totale mesorectale excisie (TME), waarbij met scherpe dissectie in de embryologische scheidingsvlakken een compleet en intact mesorectum wordt verkregen, eventueel in combinatie met neoadjuvante behandeling, zijn de oncologische uitkomsten voor het rectum carcinoom aanzienlijk verbeterd. Resectie met een vrije marge (R0 resectie) is essentieel om de kans op lokaal recidief te verkleinen. Met de sigmoid take-off als scheiding tussen het sigmoid en rectum is de indicatie voor een partiële mesorectale excisie (PME) bij het rectumcarcinoom weggevallen. Voor de TME is er nog discussie over de optimale distale marge die aangehouden dient te worden.

Bij een bedreigde mesorectale fascie (MRF) of lokale doorgroei op de MRI, zowel richting de bekkenbodem als andere organen, dient de chirurgische resectie te worden uitgebreid. Dit wordt internationaal ook wel aangeduid als 'beyond-TME'. Richting de bekkenbodem dient er een beslissing te worden genomen over het type abdominoperineale resectie (APR): een intersphincterische APR, de conventionele APR met meenemen van de externe sphincter, een extra-levatoire APR (ELAPE), of een ischioanale APR. De mate waarin de levator wordt meegeresecteerd bij een extra-levatoire APR kan eventueel op basis van de MRI worden bepaald. De uitgebreidheid bij multi-viscerale resecties is afhankelijk van de doorgroei op de MRI. Daarbij is er verschil van mening of je bij goede respons de resectie kunt beperken, of dat de uitgangs MRI leidend moet zijn.

Tevens dient er aandacht te zijn voor lymfogene metastasering; niet alleen omhoog langs de a. rectalis superior, maar ook bij lagere tumoren naar lateraal langs de a. rectalis media richting de iliaca interna en de obturator basins, welke extra-mesorectaal gelegen zijn. Resectie van de iliacaal en obturator klieren wordt een laterale lymfeklier dissectie (LLND) genoemd. Resectie van de meest centrale klieren rond de a. mesenterica inferior wordt ook wel aangeduid als een D3 lymfklerdissectie. De uitgebreidheid van de lymfklerdissectie is internationaal nog steeds onderwerp van discussie.

In deze module wordt uitgegaan van de consensus definitie van het rectumcarcinoom zoals beschreven in de module Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom. Voor de (re)stadiëring van rectumcarcinomen met beeldvorming wordt verwezen naar de modules Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom en Restadiëring na neoadjuvante therapie voor rectumcarcinoom.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De ESMO-richtlijn (Glynne-Jones, 2017) vermeldt dat de winst van adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom kleiner is dan bij het coloncarcinoom, en dat deze winst de ziektevrije overleving betreft en niet de totale overleving.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (Distale marge TME)

Bujko verrichtte een systematische review van 17 studies met totaal 5574 patiënten (Bujko, 2012). Er werd geen verschil gezien in lokaal recidief in patiënten die een LAR ondergingen; deze was 1.0% hoger in de < 1 cm marge groep, vergeleken met de > 1 cm groep (95% CI -0.6 tot 2.7; p = 0.175). Zelfs in de patiënten met een marge van 2mm of kleiner, was het gepoolde lokaal recidief percentage maar 2.7% (95% CI 0 tot 6.4). In slechts 8 van de 17 studies werd er over de overleving gerapporteerd, waarbij er bij 7 geen verschil in overleving was en bij één studie er 18.0% verschil was in 5-jaars overall overleving ten nadele van de < 1 cm groep.

PICO 2 (Uitgebreidheid van APR)

Negoi (2016) verrichtten een systematische review en meta-analyse van 11 studies, waarbij bij 1736 patiënten een ELAPE verricht was en 1320 een conventionele APR uitgevoerd. ELAPE was geassocieerd met een significant lager intra-operatief perforatie risico (OR 0.39; 95% CI 0.22 tot 0.68), maar er was geen verschil in CRM betrokkenheid, R0 resecties en lokaal recidief. Hoewel dit in minder studies gerapporteerd was, was er meer chronische perineale pijn in de ELAPE patiënten, maar geen verschil in seksuele functie of kwaliteit van leven.

PICO 3 (Indicatie en uitgebreidheid multi-viscerale resectie)

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses over of de multi-viscerale resectie op basis van de uitgangs MRI of op basis van de herstadiërings MRI dient te gebeuren.

PICO 4 (D2 versus D3)

Beschikbare meta-analyses voor deze PICO vergelijken het niveau van ligeren van de vaatsteel. Daarbij wordt sparen van de a. colica sinistra (aan de basis doornemen van de a. rectalis superior) veelal gelijkgesteld aan een D2 lymfklierdissectie, maar de D3 lymfklieren kunnen dan losgeprepareerd worden van de a. mesenterica inferior en alsnog worden meegegenomen. Het is dus niet per se noodzakelijk om een 'high tie' van de a. mesenterica inferior te doen voor een D3 lymfklierdissectie. De beschikbare meta-analyses zijn dus beperkt toepasbaar voor deze vraagstelling. In de meta-analyse van Fan (2018) werden 6247 patiënten geïncludeerd uit 17 studies. Preservatie Sparen van de a. colica sinistra was geassocieerd met minder naadlekkage (OR 0.78, 95% CI 0.62 tot 0.98, p = 0.03). Er was geen verschil met patiënten waarbij de a. mesenterica inferior

aan de basis werd doorgenomen met betrekking tot 5-jaars mortaliteit, aantal geresecteerde klieren, aantal patiënten met positieve klieren aan de basis van de a. mesenterica inferior, morbiditeit, mortaliteit, recidief, bloedverlies, operatieduur, infecties of nabloedingen.

PICO 5 (TME versus TME met LLND)

Yang (2020) verrichte een meta-analyse van 8 studies met 1896 patiënten; 1461 na nCRT met TME en 435 na nCRT met TME en LLND. In de laatste groep waren er significant minder laterale lokale recidieven (7.9% in nCRT+TME versus 2.9% in nCRT+TME+LLND, OR 2.99, 95% CI 1.20 tot 7.44, p = 0.01). LLND leidde tot een langere operatietijd en meer blaasfunctiestoornissen. Er was geen verschil in (ziektervrije) overleving, bloedverlies, naadlekkage en infecties.

PICO 6 (erfelijke predispositie of inflammatoir darmlijden)

Er zijn geen systematische reviews beschikbaar over dit onderwerp.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Cirumferentiële resectiemarge (CRM), distale resectiemarge (DRM), radicaliteit van de resectie (R0, R1, R2), tumor/rectumperforatie, kwaliteit van het preparaat (intact mesorectum, dissectie in het mesorectale vet, dissectie in de muscularis propria), totaal aantal onderzochte en positieve lymfeklieren, aantal klieren en aantal positieve klieren na LLND, postoperatieve morbiditeit, postoperatieve mortaliteit, darmdysfunctie (LARS), seksuele en blaasfunctiestoornissen, locoregionaal recidief, ziektervrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO's

PICO 1 (distale marge TME)

P: patiënten met een rectumcarcinoom die een TME ondergaan, al dan niet na voorbehandeling;

I: < 1 cm DRM;

C: ≥ 1 cm DRM;

O: locoregionaal recidief, ziektervrije overleving, totale overleving.

PICO 2 (uitgebreidheid van APR)

P: patiënten met een distaal rectum carcinoom en ingroei in de levator en/of externe sfincter;

I: volledige extralevatoire APR;

C: conventionele APR met alleen externe sfincter of beperkte levator resectie;

O: CRM, percentage R0, tumor/rectumperforatie postoperatieve morbiditeit, postoperatieve mortaliteit, seksuele en blaasfunctiestoornissen, locoregionaal recidief.

PICO 3 (indicatie en uitgebreidheid multi-viscerale resectie)

P: patiënten met een cT4 rectumcarcinoom, al dan niet na voorbehandeling;

I: beperkte en geïndividualiseerde multi-viscerale resectie, eventueel afhankelijk van respons;

C: exenteratieve ingreep op basis van uitgangs MRI;

O: CRM, postoperatieve morbiditeit, postoperatieve mortaliteit, seksuele en blaasfunctiestoornissen, locoregionaal recidief, ziektervrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4 (D2 versus D3; al dan niet met high tie van de a. mesenterica inferior)**P:** patiënten die een TME-resectie ondergaan;**I:** D3 lymfklierdissectie;**C:** D2 lymfklierdissectie;**O:** aantal onderzochte klieren, aantal klieren in het D3 gebied met metastase, postoperatieve morbiditeit, postoperatieve mortaliteit, seksuele en blaasfunctiestoornissen, locoregionaal recidief, ziektevrije overleving, totale overleving.**PICO 5 (TME versus TME met LLND)****P:** patiënten met vergrote laterale klieren op de MRI, al dan niet na voorbehandeling;**I:** TME met LLND;**C:** TME;**O:** aantal extra klieren en aantal positieve klieren na LLND, postoperatieve morbiditeit, postoperatieve mortaliteit, seksuele en blaasfunctiestoornissen, locoregionaal recidief, ziektevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.**PICO 6 (erfelijke predispositie of inflammatoir darmlijden)****P:** patiënten met een rectumcarcinoom en erfelijke predispositie (FAP, Lynch, AFAP, MAP) of inflammatoir darmlijden;**I:** alleen rectumresectie;**C:** proctocolectomie;**O:** metachroon CRC, ziektevrije overleving, totale overleving, darmdysfunctie, kwaliteit van leven.**Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrich E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-Cass DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):874-901. doi: 10.6004/jnccn.2018.0061. PMID: 30006429.

Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. Ann Surg Oncol. 2012 Mar;19(3):801-8. doi: 10.1245/s10434-011-2035-2. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21879269; PMCID: PMC3278608.

Chmielik E, Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Nowacki MP, Kepka L, Sopylo R, Wojnar A, Majewski P, Sygut J, Karmolinski A, Huzarski T, Wandzel P. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of a multicenter randomized clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May 1;65(1):182-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.039. Epub 2006 Mar 10. PMID: 16530338.

De Nardi P, Summo V, Vignali A, Capretti G. Standard versus extralevelator abdominoperineal low rectal cancer excision

- outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015 Sep;22(9):2997-3006. doi: 10.1245/s10434-015-4368-8. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25605518.
- Fan YC, Ning FL, Zhang CD, Dai DQ. Preservation versus non-preservation of left colic artery in sigmoid and rectal cancer surgery: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Apr; 52:269-277. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.054. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29501795.
- Fitzgerald TL, Brinkley J, Zervos EE. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *J Am Coll Surg.* 2011 Nov;213(5):589-95. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.020. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21856181.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct;29 Suppl 4: iv263. PMID: 28881920.
- Negoi I, Hostiuc S, Paun S, Negoi RI, Beuran M. Extralevator versus conventional abdominoperineal resection for rectal cancer-A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2016 Sep;212(3):511-26. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.02.022. Epub 2016 May 11. PMID: 27317475.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):583-96. doi: 10.1093/jnci/93.8.583. PMID: 11309435.
- Ogura A, Konishi T, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, Toda S, Lee IK, Lee HX, Uehara K, Lee P, Putter H, van de Velde CJH, Beets GL, Rutten HJT, Kusters M, Lateral Node Study Consortium. Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients with Low cT3/4 Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 1;37(1):33-43. doi: 10.1200/JCO.18.00032. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403572; PMCID: PMC6366816.
- Sekimoto M, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Laparoscopic lymph node dissection around the inferior mesenteric artery with preservation of the left colic artery. *Surg Endosc.* 2011 Mar;25(3):861-6. doi: 10.1007/s00464-010-1284-7. Epub 2010 Aug 20. PMID: 20725744.
- Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017 Oct;60(10):999-1017. doi: 10.1097/DCR.0000000000000926. PubMed PMID: 28891842.
- Wisselink DD, Klaver CEL, Hompes R, Bemelman WA, Tanis PJ. Curative-intent surgery for isolated locoregional recurrence of colon cancer: Review of the literature and institutional experience. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Sep;46(9):1673-1682. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.021. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32386750.
- Yang X, Yang S, Hu T, Gu C, Wei M, Deng X, Wang Z, Zhou Z. What is the role of lateral lymph node dissection in rectal cancer patients with clinically suspected lateral lymph node metastasis after preoperative chemoradiotherapy? A meta-analysis and systematic review. *Cancer Med.* 2020 Jul;9(13):4477-4489. doi: 10.1002/cam4.2643. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32352659; PMCID: PMC7333827.
- Yu HC, Peng H, He XS, Zhao RS. Comparison of short- and long-term outcomes after extralevator abdominoperineal excision and standard abdominoperineal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Feb;29(2):183-91. doi: 10.1007/s00384-013-1793-7. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24271080.

Perineale wondsluiting na abdomino-perineale resectie

Uitgangsvraag

Welke interventies zijn van toegevoegde waarde voor het verminderen van perineale wondcomplicaties na een abdomino-perineale resectie (APR)?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt het gebruik van een omentumplastiek tot een reductie van perineale wondcomplicaties na een APR?
2. Leidt reconstructie van de bekkenbodem met een biologische mat na een APR tot een reductie van perineale wondcomplicaties?
3. Leidt het gebruik van een transpositie lap tot een reductie van perineale wondcomplicaties na een APR?
4. Leidt het gebruik van negatieve druktherapie op de perineale wond tot een reductie van perineale wondcomplicaties na een APR?

Aanbeveling

Beschouw primaire sluiting van het perineum na APR als standaardbehandeling.

Sluit het perineale defect na een APR zonder additionele resecties met een (spier)weefsel lap bij voorkeur in studieverband.

Overweeg na een extralevatoire APR een reconstructie van het perineum met een biomat ter preventie van een perineale hernia.

Verricht geen omentumplastiek na APR.

Gebruik negatieve druk therapie op perineale wonderen na APR uitsluitend in studieverband.

Overwegingen

Het risico op wondcomplicaties is van meerdere factoren afhankelijk, waaronder patient gerelateerde factoren (vaatlijden, diabetes, roken, immunosuppressie) als ook behandeling gerelateerde factoren (neoadjuvante radiotherapie, uitgebreidheid van de resectie). Voor het ontwikkelen van een perineale hernia zijn specifieke risicofactoren beschreven, zoals een uterusextirpatie. Dit geeft heterogeniteit van de geïncludeerde patiënten in de verschillende studies en ook beperkte vergelijkbaarheid tussen studies. Mogelijk hangt het effect van een specifieke wondsluitingstechniek af van het a priori risico op wondproblemen, maar er is geen literatuur om aparte aanbevelingen te doen voor specifieke subgroepen van patiënten.

Biomat bij APR

De Nederlandse BIOPEX study (Musters, 2017) heeft in een RCT de waarde onderzocht van bekkenbodemreconstructie met een biomat ten opzichte van primaire wondsluiting na extralevatoire APR en neoadjuvante radiotherapie. Er was geen verschil in het percentage ongecompliceerde wondgenezing na 30

dagen (66% primaire wondsluiting, 63% wondsluiting met mesh; RR 1.056; p=0.7461). Wel was er vaker een perineale hernia na 1 jaar in de groep met primaire wondsluiting (27% primaire wondsluiting, 13% wondsluiting met mesh; p=0.0316) Na 5-jaar follow-up was het percentage symptomatische perineale hernia 30% na primair sluiten en 7% na een biomat (p=0.006). Het verschil in perineale hernia reconstructies (13% versus 2%) was niet significant verschillend (p=0.062), en ook wondproblemen, reoperatie voor dunne darmobstructie, kwaliteit van leven en functionele uitkomsten waren niet verschillend (Blok, 2021). Op basis hiervan werd geconcludeerd dat een biomat zou kunnen worden overwogen ter reductie van de kans op een perineale hernia, maar dat primair sluiten met secundaire reconstructie in het geval van een symptomatische hernia ook mogelijk is.

Transpositie lap bij APR

Recent is een gluteale turnover lap als alternatief voor perineale wondsluiting geïntroduceerd (Blok, 2019). Deze techniek is eenvoudig en heeft niet de nadelen van de morbiditeit van de donorplaats zoals gerelateerd aan een rectus abdominis lap. Momenteel worden de uitkomsten van deze techniek in een Nederlandse RCT (BIOPEX-2) onderzocht (Sharabiany, 2020).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Data van de Nederlandse snapshot study beschrijft een serie van 477 patiënten met een niet lokaal gevorderd rectumcarcinoom die een APR ondergingen met primaire wondsluiting. (Blok 2018) Bij 172 patiënten (36%) werd een omentoplastiek verricht. Er werden geen verschillen gezien ten aanzien van wondgenezing, abcessen, reinterventies en ileus tussen de beide groepen. Wel werd een significante toename gezien van het aantal perineale hernia's bij het gebruik van een omentumplastiek (13% versus 7%; OR 2.61 (1.27 tot 5.36). Mede gezien de extra OK-tijd, kosten, langere narcosetijd voor de patiënt en potentieel hoger risico op complicaties wordt het gebruik van een omentoplastiek na APR ontraden.

Onderbouwing

Achtergrond

Na een (extralevatoire) abdomino-perineale resectie (APR) ontstaat een groot wondgebied hetgeen leidt tot een hoog risico op wondproblemen. Deze perineale complicaties zijn onder andere wonddehiscentie, presacraal abces, chronische perineale sinus en perineale hernia. Het gecontamineerde wondgebied, vochtophoping in de dode ruimte en postradiatie effecten zijn hiervan de oorzaak (Musters, 2014). Na primaire resectie zonder neoadjuvante behandeling is de kans op gestoorde wondgenezing 15% en loopt op tot 30 tot 37% na neoadjuvante behandeling (Musters, 2014). Om de perineale wondgenezing te bevorderen zijn diverse technieken beschreven zoals de omentumplastiek, wondsluiting met behulp van een biologische mat, en het gebruik van een transpositie lap (gluteus plastieken/ lotus petal lap). Het is onduidelijk wat de waarde is van deze technieken.

Deze module beperkt zich tot APR voor niet lokaal gevorderd rectumcarcinoom. De verschillende reconstructiemogelijkheden bij exenteratieve resecties worden in een separate module besproken.

Samenvatting literatuur

Samenvatting internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er is alleen een aanbeveling vanuit de Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. (Foster 2018). De auteurs concluderen dat er momenteel onvoldoende bewijs is om een bepaalde techniek aan te bevelen voor het sluiten van perineale wonden.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1

Een systematisch review (Blok 2020) van 14 studies vergeleek de uitkomsten van patiënten die een APR met omentumplastiek ondergingen ($n=839$) met patiënten die alleen een APR ondergingen ($n=1055$). Er werden geen verschillen gezien in perineale wondgenezing, chronische perineale sinus en reoperaties. Wel werd een verhoogd risico gezien voor het ontstaan van een perineale hernia bij het gebruik van een omentumplastiek (RR 1.85, 95%CI 1.26 tot 2.72, het absoluut risico op perineale hernia met omentumplastiek na APR was 10.5% versus 4.8% bij alleen APR). Men vond in dit literatuuronderzoek geen RCT's, maar hoofdzakelijk retrospectieve cohortstudies.

PICO 2+3

In een systematische review met meta-analyse van Buscail (2021) werden primaire perineale sluiting, sluiting met een mesh en sluiting met een rectus abdominis flap onderling vergeleken. Het gebruik van een flap leidde tot een significante reductie van zowel het totaal aantal perineale wondcomplicaties (OR 0.55; $p<0.01$) en het aantal majeure wondcomplicaties (OR 0.49; $p<0.001$) vergeleken met primaire perineale sluiting. Een vergelijkbare reductie werd gezien bij een mesh, maar dit was niet significant. Echter, de studies zijn vooral retrospectieve cohort studies waarbij ook exenteraties zijn betrokken. De morbiditeit van de donorplaats werd niet betrokken in de analyse.

PICO 4

In een systematisch review over het gebruik van negatieve druk therapie op perineale wonden zijn 7 cohort studies geïncludeerd (Meyer, 2021). Negatieve druk therapie leidde tot een 25 tot 30% risico reductie van wondinfectie en wonddehiscentie maar de auteurs merken terecht op dat de kwaliteit van de beschikbare literatuur laag is.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Perineale wondinfecties/abces.
- Chronische perineale sinus.
- Donor site morbiditeit.
- Perineale hernia.
- Pijn.
- Kwaliteit van leven.
- Kosten.

PICO(s)

PICO1: Leidt het gebruik van een omentumplastiek tot een reductie van perineale wondcomplicaties na een APR?

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom die een APR ondergaan;
- I:** APR + omentumplastiek;
- C:** APR;
- O:** primaire wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia.

PICO2: Leidt het gebruik van een biologische mesh voor wondsluiting tot een reductie van perineale wondcomplicaties na een APR?

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom die een APR ondergaan;
- I:** APR + mesh;
- C:** APR;
- O:** primaire wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia.

PICO3: Leidt het gebruik van een transpositie lap tot een reductie van perinealewondcomplicaties na een APR?

- P:** Patiënten met een rectumcarcinoom die een APR ondergaan;
- I:** APR + transpositie lap;
- C:** APR;
- O:** primaire wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia.

PICO4: Leidt het gebruik van negatieve druktherapie op de perineale wond tot een reductie van perineale wondcomplicaties na een APR?

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom die een APR ondergaan;
- I:** APR + negatieve druktherapie op de perineale wond;
- C:** APR;
- O:** primaire wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Blok RD, Hagemans JAW, Burger JWA, Rothbarth J, van der Bilt JDW, Lapid O, et al. Feasibility of a subcutaneous gluteal turnover flap without donor site scar for perineal closure after abdominoperineal resection for rectal cancer. Tech Coloproctol. 2019;23(8):751-9. Epub 2019/08/23. doi: 10.1007/s10151-019-02055-1. PubMed PMID: 31432332; PubMed Central PMCID: PMC76736901.

Blok RD, Hagemans JAW, Klaver CEL, Hellinga J, van Etten B, Burger JWA, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on Omentoplasty for the Management of Abdominoperineal Defects in Patients Treated for Cancer. Ann Surg. 2020;271(4):654-

62. Epub 2019/03/29. doi: 10.1097/sla.0000000000003266. PubMed PMID: 30921047.
- Blok RD, Musters GD, Borstlap WAA, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Snapshot Study on the Value of Omentoplasty in Abdominoperineal Resection with Primary Perineal Closure for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):729-36. Epub 2017/12/14. doi: 10.1245/s10434-017-6273-9. PubMed PMID: 29235007; PubMed Central PMCID: PMCPMC5814519.
- Blok RD, Sharabiany S, Stoker J, Laan ETM, Bosker RJI, Burger JWA, et al. Cumulative 5-year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Biological Mesh with Primary Perineal Wound Closure after Extralevel Abdominoperineal Resection (BIOPEX-study). *Ann Surg.* 2021. Epub 2021/02/04. doi: 10.1097/sla.0000000000004763. PubMed PMID: 33534231.
- Buscail E, Canivet C, Shourick J, Chantalat E, Carrere N, Duffas JP, et al. Perineal Wound Closure Following Abdominoperineal Resection and Pelvic Exenteration for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(4). Epub 2021/02/14. doi: 10.3390/cancers13040721. PubMed PMID: 33578769; PubMed Central PMCID: PMCPMC7916499.
- Foster JD, Tou S, Curtis NJ, Smart NJ, Acheson A, Maxwell-Armstrong C, et al. Closure of the perineal defect after abdominoperineal excision for rectal adenocarcinoma - ACPGBI Position Statement. *Colorectal Dis.* 2018;20 Suppl 5:5-23. Epub 2018/09/06. doi: 10.1111/codi.14348. PubMed PMID: 30182511.
- Meyer J, Roos E, Abbassi Z, Toso C, Ris F, Buchs NC. The role of perineal application of prophylactic negative-pressure wound therapy for prevention of wound-related complications after abdomino-perineal resection: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(1):19-26. Epub 2020/09/05. doi: 10.1007/s00384-020-03732-6. PubMed PMID: 32886194; PubMed Central PMCID: PMCPMC7782377.
- Musters GD, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(9):1129-39. Epub 2014/08/08. doi: 10.1097/dcr.000000000000182. PubMed PMID: 25101610.
- Musters GD, Klaver CEL, Bosker RJI, Burger JWA, van Duijvendijk P, van Etten B, et al. Biological Mesh Closure of the Pelvic Floor After Extralevel Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial (the BIOPEX-study). *Ann Surg.* 2017;265(6):1074-81. Epub 2016/10/22. doi: 10.1097/sla.0000000000002020. PubMed PMID: 27768621.
- Sharabiany S, Blok RD, Lapid O, Hompes R, Bemelman WA, Alberts VP, et al. Perineal wound closure using gluteal turnover flap or primary closure after abdominoperineal resection for rectal cancer: study protocol of a randomised controlled multicentre trial (BIOPEX-2 study). *BMC Surg.* 2020;20(1):164. Epub 2020/07/25. doi: 10.1186/s12893-020-00823-7. PubMed PMID: 32703182; PubMed Central PMCID: PMCPMC7376711.

Reconstructie na resectie RC

Uitgangsvraag

Welke reconstructieve procedures kunnen worden toegepast voor uitgebreide resecties van (recidief) rectumcarcinoom waarbij een groot deel van het perineum, partieel sacrum, segment iliaca vaten, (partieel) vagina-achterwand en/of (partieel) blaas zijn meegenomen bij de resectie? Kan een voorkeur voor eventuele alternatieven binnen bepaalde reconstructies worden aangegeven die een betere uitkomst hebben?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Reduceert een transpositielap de wondcomplicaties bij een uitgebreid perineaal defect al dan niet met sacrumresectie, en welke type transpostielap geeft de beste uitkomsten?
2. Welke type reconstructies na segmentele resecties van de ureter zijn er mogelijk, wat bepaalt de keuze en welke uitkomsten zijn er beschreven?
3. Welk type urinedeviatie na totale exenteratie geeft de beste uitkomsten?
4. Welke opties voor reconstructie van de vagina zijn er afhankelijk van het defect, en welke overwegingen spelen bij deze keuze?
5. Wat zijn de indicaties voor reconstructie na vasculaire resecties van iliaca vaten, welke opties zijn er, en wat bepaalt de keuze?

Aanbeveling

Verricht een exenteratie of uitgebreide multiviscerale resectie voor lokaal gevorderd rectumcarcinoom of lokaal recidief rectumcarcinoom in een centrum met aantoonbare expertise.

Neem in de keuze voor de reconstructie van het perineale defect de morbiditeit van de donorsite mee in de overwegingen.

Reconstrueer een defect in de vagina bij voorkeur met een rectus abdominis-lap vanwege de meeste ervaring met deze techniek, hoewel andere alternatieven overwogen kunnen worden.

Overweeg na sacrumresectie een gluteus transpositie als alternatief voor een rectus abdominis-lap.

Zie af van reconstructie van de a. iliaca interna of iliaca venen.

Hanteer voor reconstructie van de a. iliaca communis of externa de algemene vaatchirurgische principes.

Overweeg als alternatief voor urinedeviatie met een ileumconduit (volgens Bricker) een colon conduit of double barreled wet colostomy, zeker indien er een eindstandig colostoma wordt aangelegd.

Overwegingen

Grote perineale defecten

De literatuur over reconstructie van grote perineale defecten is moeilijk te interpreteren door heterogeniteit

van zowel de studiepopulaties als de gebruikte technieken. Daarom is het niet mogelijk eenduidige aanbevelingen te geven. Een belangrijke overweging voor de keuze is de donorsite morbiditeit, die vaak wordt ondergerapporteerd en substantieel kan zijn voor de RAM lap (15% complicaties, 6% dehiscentie en 3% littekenbreuk) (Radwan, 2021). Daarnaast spelen de aard van het defect met al dan niet ook een vaginaal defect en/of sacrumresectie een rol bij de keuze. Het huideiland van de RAM lap maakt deze transpositie geschikt voor vagina-achterwand reconstructies en sluiting van het perineum waarbij ook relatief veel huid is gereseceerd. Lokale expertise van het plastisch chirurgisch team is ook belangrijk voor de keuze van de plastiek, en uiteraard dient ook de patiënt betrokken te worden in een proces van gedeelde besluitvorming.

Sacrumresecties

Na een sacrumresectie als onderdeel van een resectie voor (recidief) rectumcarcinoom wordt vaak een rectus abdominis spier (RAM) lap gebruikt voor de reconstructie, maar vanuit de (neurochirurgische) literatuur worden ook goede resultaten beschreven met verschillende vormen van gluteus transpositions (VY, gluteal fold, SGAP, IGAP). Overwegingen die de keuze kunnen bepalen zijn het intact willen laten van de rectus musculatuur beiderzijds indien zowel een feces- als urinedeviatie worden aangelegd (dan voorkeur voor een gluteusplastiek), of een gecombineerde vagina-achterwand resectie (dan eventuele voorkeur voor RAM).

Reconstructies van de urinewegen

Na een segmentresectie van de ureter is de eerste voorkeur een directe reimplantatie in de blaas. Als hiervoor onvoldoende lengte is wordt doorgaans een Psoas-Hitch procedure gedaan waarbij de blaas wordt gemobiliseerd en aan unilaterale zijde aan de psoas gefixeerd voor een spanningsloze anastomose. Als alternatief kan een Boari plastiek worden gedaan om een groter defect te overbruggen. Ook het anastomoseren op de contralaterale ureter wordt wel toegepast, maar heeft de kans op strictuurvorming waarbij bilaterale stuwing kan optreden. Indien bovengenoemde overbruggingstechnieken niet volstaan, kan een segment dunne darm tussen de ureter en de blaas worden ingehecht. Er is geen goede literatuur om specifieke aanbevelingen te doen, en de keuze zal afhangen van de individuele situatie en expertise van het behandelend team.

Indien de blaas wordt gereseceerd zijn er verschillende opties voor urinedeviatie, waarbij het ileumconduit volgens Bricker het meest gebruikelijk is, en de voorkeur heeft indien nog een colon anastomose wordt gemaakt. Indien een colostoma wordt aangelegd kan een segment sigmoid voor urinedeviatie worden gebruikt, met als voordeel dat er geen dunne darm anastomose hoeft te worden gemaakt. Ook kan een zogenaamd double-barrelled wet colostomy worden aangelegd, waarbij er een dubbelloops colostoma wordt aangelegd met een korte blind eindigend efferent lisje waarop de ureteren worden ingehecht. Dit heeft als voordeel dat er maar één stoma wordt aangelegd, maar als nadeel dat vermenging van urine en ontlasting verzorgingsproblemen, opstijgende urineweginfectie. Het verzorgingsprobleem is op te lossen door spoelen van het colostoma, en de urineweginfecties lijken na de directe postoperatieve periode zeldzaam op basis van de beperkte ervaring die er met dit type deviatie is.

Vasculaire reconstructie

Studies betreffende vasculaire reconstructies na bekkenexenteraties zijn beperkt tot een enkele caseserie. Een serie uit 2015 laat zien dat bij patiënten die een vasculaire resectie ondergaan de kans op een R0 resectie 38% vergeleken met 78% R0 resecties indien geen vasculaire resectie geïndiceerd is. (Brown 2015) De

doorgankelijkheid was in deze serie 96% na 1 jaar. De auteurs stellen dat ingroei in vaten niet een contra indicatie is voor resectie. Ten aanzien van de reconstructie worden de algemene vaatchirurgische principes gehanteerd.

De a. iliaca interna wordt in de regel niet gereconstrueerd. Ook de iliacaal venen worden doorgaans niet gereconstrueerd, ook niet de v. iliaca communis of externa, aangezien de doorgankelijkheid beperkt is en veneuze stuwing van het been met zwachtelen of steunkous meestal beperkt en van korte duur is met adequate collateraal vorming. Voor een klein segment iliaca communis of iliaca externa kan primaire reconstructie worden overwogen. Grottere segmenten kunnen worden overbrugd met een veneus interponaat of er kan voor een cross over bypass worden gekozen, eventueel voorafgaand aan de resectie. Kunststof is als laatste optie mogelijk.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

In een retrospectieve studie zijn 2 type urinedeviaties vergeleken in twee Nederlandse ziekenhuizen. In totaal werden 259 patiënten onderzocht met een lokaal gevorderd rectumcarcinoom of locaal recidief rectumcarcinoom (Hagemans 2020). Een ileumconduit werd aangelegd bij 214 patiënten en de overige 45 kregen een colonconduit. Naadlekkage van de ileo-ileale anastomose was 4%. Tevens werd een postoperatieve ileus frequenter gezien bij het ileumconduit (21% vs 7%, p=0.024). Het aantal colo-anale anastomoses was hoger in de groep met een ileumconduit (14% vs 2%; p=0.027). Er werd geen verschil gezien tussen beide groepen t.a.v. lekkage van de ureter anastomose, urologische complicatie, majeure morbiditeit en mortaliteit. De auteurs concluderen dat een colonconduit gepaard gaat met minder postoperatieve ileus en een lekkage van de dunne darm anastomose vermeden wordt.

Indien er sprake is van ingroei van de tumor in de ureter zonder ingroei in de blaas kan een blaassparende ingreep worden uitgevoerd. In een Nederlandse serie met 70 patiënten worden de uitkomsten van deze zogeheten psoas bladder hitch techniek beschreven. (van den Heijkant 2017) Hierbij wordt het proximale deel van de doorgenomen ureter geïmplanteerd in de blaas na mobilisatie hiervan. De auteurs beschrijven significante morbiditeit (38,6%) echter de meeste complicaties konden zonder chirurgische reïnterventies worden behandeld.

Onderbouwing

Achtergrond

Chirurgische behandeling van een lokaal gevorderd of lokaal recidief rectumcarcinoom vereist frequent een multiviscerale resectie/exenteratie waardoor uitgebreidere reconstructies nodig zijn. Als de vagina-achterwand is meegenomen kan deze op verschillende manieren gereconstrueerd worden. Bij een totale exenteratie is reconstructie van de urinewegen geïndiceerd. Soms kan ook een partiële sacrumresectie nodig zijn, met consequenties voor de perineale reconstructie. Bij een vasculaire resectie van de vene of arterie iliaca communis/externa dient ook een vaatreconstructie te worden verricht. Het optreden van een lokaal recidief na rectumchirurgie komt niet frequent voor en daarom is de behandeling daarvan gecentraliseerd in een aantal expertise centra in Nederland. Deze tertiare centra zijn ingericht met MDO's met ook betrokkenheid van specialisten met aantoonbare expertise t.a.v. uitgebreide reconstructieve procdureres (Pelix collaborative 2021). In deze module bespreken we de beperkte evidence voor de diverse mogelijkheden van reconstructie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1-5

Geen richtlijnen beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1a

Een systematische review onderzocht het verschil in perineale complicaties na primaire sluiting van het perineale defect of sluiting met huidspierlap (Devulapelli 2016). Deze studie includeerde in totaal 10 studies met in totaal 566 patiënten. Het toepassen van een huidspierlap geeft een reductie van ernstige perineale wondcomplicaties (OR 2.17; 95%CI 1.49 tot 3.15). Een groot deel van de patiënten onderging een abdomino-perineale resectie en een klein deel een exenteratie. Door de heterogeniteit is het extrapoleren van deze data naar exenteratieve chirurgie en specifieke multiviscerale resecties met grote perineale defecten niet mogelijk.

Een systematische review vanuit Nederland heeft 4 verschillende technieken vergeleken voor het sluiten van perineale defecten na een exenteratie (Witte 2021). De 4 technieken werden ingedeeld op basis van donortsite: abdomen, gluteus regio, heup regio, gluteus/perineum regio. Ook in deze review waarin 58 studies zijn geanalyseerd werd een reconstructie voornamelijk verricht met een rectus abdominis lap (91%). De auteurs concluderen dat de beschikbare data van beperkte kwaliteit zijn en dat er geen duidelijke voorkeur voor een techniek is.

Specifiek voor patiënten na sacrectomie is een systematische review gedaan met inclusie van 26 studies (Asaad, 2020). Meest frequent werden de gluteusplastieken gebruikt (50%), gevolgd door rectus abdominis (38%) en vrije latissimus dorsi (5%). Gepoolde lokale wondcomplicatie percentages waren 37% na gluteusplastieken en 50% na RAM. Hoge sacrumresectie en radiotherapie waren risicofactoren voor wondcomplicaties. Verlies van de lap werd incidenteel gerapporteerd.

PICO 3a+3b

In een systematische review worden 5 typen urinedeviaties beschreven, uretero-sigmoidostomie, double-barreled wet colostomy, ileal conduit, continent pouch en ileal neobladder (Martinez-Gomez 2021). Dit review beperkte zich tot exenteraties voor gynaecologische maligniteiten. Op grond van beschikbare literatuur doet dit review geen uitspraak wat de beste vorm van urinedeviatie is en zal de keuze afhangen van type operatie en voorkeur van chirurg.

Uitgangsvraag 4

Een systematische review uit 2012 beschrijft 18 studies waarvan de meerderheid (n=16) retrospectieve cohort studies waren. (McArdle 2012). De reconstructie van de vagina met een huidspierlap van de rectus abdominis wordt het meest verricht en gaat gepaard met minder complicaties dan een huidspierlap van de gracilis spier (necrose van huidspierlap 5% vs 22%; overige complicaties 9% vs 18%). Ondanks uitgebreide reconstructieve mogelijkheden wordt de seksuele activiteit in slechts 50% hervat. Van alternatieve technieken zoals een omentumplastiek + split-thickness skin grafting of spierlap met peritoneum van de rectus abdominis ontbreekt nog onderbouwing om dit als routine ingrepen te gebruiken.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten:

- Perineale wondinfecties/abces.
- Chronische perineale sinus.
- Donorsite morbiditeit.
- Ureterstenose.
- Urineweginfecties/steenvorming.
- Vasculaire patency.
- Perineale hernia.
- Pijn.
- Kwaliteit van leven, seksueel functioneren.
- Kosten.

PICO(s)

PICO1a Reduceert een transpositielap wondcomplicaties bij uitgebreid perineaal defect?

P: patiënten met een rectumcarcinoom die een uitgebreide resectie ondergaan met eventueel distale sacrumresectie waarbij het defect nog primair gesloten zou kunnen worden;

I: primair sluiten;

C: reconstructie d.m.v. fasciocutane of myocutane transpositielap;

O: primaire perineale wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia, donorsite morbiditeit.

PICO1b Welk type transpositielap heeft de voorkeur voor wondsluiting na uitgebreid perineaal defect?

P: patiënten met een rectumcarcinoom die een uitgebreide resectie ondergaan met eventueel sacrumresectie waarbij het perineale defect niet primair gesloten kan worden;

I: andere transpositielappen dan een rectus abdominislap (RAM), zoals gracilis, gluteus, antero-laterale dij lap (ALT), overig);

C: RAM lap;

O: primaire perineale wondgenezing, presacraal abces, perineale hernia, donorsite morbiditeit.

PICO2 Reconstructie na segmentele ureterresectie.

P: patiënten met een (recidief) rectumcarcinoom die een segmentele unilaterale ureterresectie ondergaan;

I: alternatieve reconstructies voor een Psoas Hitch (trans of directe uretero-uretero stomie, Boari plastiek, dunne darm interpositie);

C: ileum/colon conduit;

O: postoperatieve complicaties, ureterstenose, urineweginfecties.

PICO3a Reconstructie urinewegen na totale exenteratie.

P: patiënten met een (recidief) rectumcarcinoom die een totale exenteratie ondergaan;

I: colon conduit;

C: ileum conduit;

O: postoperatieve complicaties, ureterstenose, urineweginfecties.

PICO3b Reconstructie urinewegen na totale exenteratie.

P: patiënten met een (recidief) rectumcarcinoom die een totale exenteratie ondergaan;

- I: double-barrel wet colostomy;
- C: urostoma volgens Bricker of colon conduit;
- O: postoperatieve complicaties, ureterstenose, urineweginfecties.

PICO 4

N.v.t.

PICO 5

N.v.t.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- PelvEx Collaborative. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as neoadjuvant treatment for locally recurrent rectal cancer: study protocol of a multicentre, open-label, parallel-arms, randomized controlled study (PelvEx II). *BJS Open*. 2021 May;7(3):zrab029. doi: 10.1093/bjsopen/zrab029. PMID: 34089596; PMCID: PMC8179511.
- Asaad M, Rajesh A, Wahood W, Vyas KS, Houdek MT, Rose PS, et al. Flap reconstruction for sacrectomy defects: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Feb;73(2):255-268. doi: 10.1016/j.bjps.2019.09.049. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31757686
- Devulapalli C, Jia Wei AT, DiBiagio JR, Baez ML, Baltodano PA, Seal SM, et al. Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016 May;137(5):1602-1613. doi: 10.1097/PRS.0000000000002107. PMID: 26796372.
- Hagemans JAW, Voogt ELK, Rothbarth J, Nieuwenhuijzen GAP, Kirkels WJ, Boormans JL, et al. Outcomes of urinary diversion after surgery for locally advanced or locally recurrent rectal cancer with complete cystectomy; ileal and colon conduit. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jun;46(6):1160-1166. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.021. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32122756.
- van den Heijkant F, Vermeer TA, Vrijhof EJEJ, Nieuwenhuijzen GAP, Koldewijn EL, Rutten HJT. Psoas hitch ureteral reimplantation after surgery for locally advanced and locally recurrent colorectal cancer: Complications and oncological outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Oct;43(10):1869-1875. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.018. Epub 2017 May 26. PMID: 28732671.
- Martínez-Gómez C, Angeles MA, Martinez A, Malavaud B, Ferron G. Urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1136/ijgc-2020-002015. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33229410; PMCID: PMC7803898.
- McArdle A, Bischof DA, Davidge K, Swallow CJ, Winter DC. Vaginal reconstruction following radical surgery for colorectal malignancies: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3933-42. doi: 10.1245/s10434-012-2503-3. Epub 2012 Aug 15. PMID: 23010729.
- Radwan RW, Tang AM, Harries RL, Davies EG, Drew P, Evans MD. Vertical rectus abdominis flap (VRAM) for perineal reconstruction following pelvic surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 Mar;74(3):523-529. doi: 10.1016/j.bjps.2020.10.100. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33317983.
- Witte DYS, van Ramshorst GH, Lapid O, Bouman MB, Tuynman JB. Flap Reconstruction of Perineal Defects after Pelvic Exenteration: A Systematic Description of Four Choices of Surgical Reconstruction Methods. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Jun 1;147(6):1420-1435. doi: 10.1097/PRS.0000000000007976. PMID: 33973948.

Laparoscopische primaire resectie RC bij CRC

Uitgangsvraag

1. Welke (relatieve) contra-indicaties zijn er voor minimaal invasieve TME chirurgie?
2. Is er een algeheel voordeel van raTME ten opzichte van lapTME, en hoe is dit voor specifieke subgroepen op basis van geslacht, BMI, tumor stadium, en afstand van de tumor tot de anus?
3. Is er een algeheel voordeel van taTME ten opzichte van lapTME, en hoe is dit voor specifieke subgroepen op basis van geslacht, BMI, tumor stadium, en afstand van de tumor tot de anus?

Aanbeveling

Voer een TME uit door middel van een minimaal invasieve techniek en beschouw daarbij lokaal gevorderde tumoren en uitgebreide voorafgaande abdominale chirurgie als relatieve contra-indicaties.

Voer een raTME alleen uit in geval van aangetoonde expertise met deze techniek en registreer en evalueer de uitkomsten.

Verricht een taTME alleen in centra die voldoen aan de aanbevelingen zoals geformuleerd door de Werkgroep Coloproctologie (via: <https://www.werkgroepcoloproctologie.nl/wp-content/uploads/2020/11/TaTME-document-WCP-12-nov-2019.pdf>).

Overwegingen

Ondanks nog steeds voortdurende internationale discussie over de waarde van laparoscopie voor TME chirurgie, is in Nederland de lapTME standaard zorg geworden. Dit lijkt ook terecht gezien aangetoonde goede uitkomsten op korte termijn (Gietelink, 2015; Gietelink, 2017). Hoewel de voordelen ten opzichte van open chirurgie op korte termijn beperkt zijn en oncologische uitkomsten vergelijkbaar in de gepubliceerde trials, worden er voor wat betreft lange termijn incidentie van littekenbreuken en adhesie gerelateerde dunne darm obstructie op populatienniveau substantiële voordelen gezien van een minimaal invasieve benadering (Klaristenfeld, 2015; Aquina 2016).

Als mogelijke (relatieve) contra-indicaties voor minimaal invasieve chirurgie bij het rectumcarcinoom kunnen worden genoemd: niet beschikbaar zijn van vereist instrumentarium en expertise, uitgebreide voorafgaande abdominale chirurgie, grote littekenbreuk/status na open buik, en cT4b stadium. Ten aanzien van het T4b stadium is er een beschrijvend review van Akiyoshi (2016), waarin wordt aangegeven dat de literatuur over laparoscopie voor beyond TME beperkt is tot kleine ongecontroleerde series met gebrek aan lange termijn data. Wel wordt aangegeven dat er voordelen kunnen zijn van laparoscopie bij geselecteerde patiënten met cT4b rectumcarcinoom indien uitgevoerd door gespecialiseerde teams, waarbij goede visualisatie en minder bloedverlies. Indien doorgroei in het voorste compartiment lijkt laparoscopie nog wel een rol te hebben, maar bij (uitgebreide) doorgroei naar sacraal of laterale bekkenwand is open chirurgie nog steeds de benadering van voorkeur.

Er zijn twee RCT's gedaan die raTME met conventionele lapTME hebben vergeleken (Jayne, 2017; Kim, 2018), en beide lieten geen significant voordeel zien voor de raTME. Desondanks wordt raTME in

toenemende mate toegepast wereldwijd, en ook in Nederland. Er wordt aangenomen dat bij toename van ervaring met deze techniek mogelijk in de toekomst voordeel kan worden aangetoond. Daarnaast biedt raTME ergonomische voordelen voor de chirurg. De kosten zijn echter hoger. De werkgroep is van mening dat de raTME moet worden toegepast bij aangetoonde ervaring met de techniek en met monitoring van de resultaten, zodat de uitkomsten van deze techniek in de dagelijkse praktijk duidelijk worden.

Momenteel wordt vanuit Nederland één van de twee lopende gerandomiseerde multicenter studies gecoördineerd die de lapTME vergelijkt met de taTME (COLOR III studie, Deijen 2016). De uitkomsten zullen nog jaren op zich laten wachten. Wel is er een internationale taTME registratie waar ook Nederlandse centra aan deelnemen. De eerste 720 taTME procedures, waarvan 634 werden verricht voor rectumcarcinoom, resulteerden in een intact TME specimen in 85% en een R1 resectie bij 2.7% van de patiënten (Penna, 2017). De postoperatieve mortaliteit en morbiditeit waren respectievelijk 0.5% en 32.6%. Een positief CRM percentage van 4% in totaal 2653 patiënten tot januari 2018 is multivariaat geanalyseerd voor wat betreft voorspellende factoren (Roodbeen, 2019), waarbij afstand < 1 cm tot de anorectale overgang, anterieure locatie, cT4 stadium, bedreigde MRF en EMVI voorspellend bleken.

Vanuit Noorwegen zijn zorgen gerezen over het aantal lokaal recidieven na taTME (9.5%) en multifocaliteit en vroeg optreden van de recidieven (Larsen, 2019). Het gestructureerde proctorprogramma in Nederland liet goede korte termijn resultaten zien (Veltcamp Helbach, 2019), maar het locoregionaal recidief percentage was 10% (12/120) met multifocaal patroon in 8/12 op basis van de eerste 10 patiënten in de 12 geproctorde centra (van Oostendorp, 2020).

Participatie in studies zoals de COLOR-III en in internationale registraties is onmisbaar om de exacte rol van taTME te kunnen vaststellen. De centra die in Nederland taTME uitvoeren dienen de aanbevelingen te volgen zoals beschreven door de Werkgroep Coloproctologie.

Patiënten vinden het belangrijk dat zij worden geïnformeerd over de mogelijkheid om in een expertisecentrum behandeld te worden wanneer zij daarvoor in aanmerking komen. De werkgroep is van mening dat daarom per patiënt beoordeeld moet worden of behandeling in een expertisecentrum van toegevoegde waarde kan zijn. Zie ook de module Organisatie van zorg.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Een prospectieve vergelijkende cohortstudie uit Nederland vergeleek 77 raTME met 34 lapTME procedures (Polat, 2019). Conversie (3% versus 9%) en peroperatieve complicaties (2% versus 8%) waren significant lager. Andere uitkomsten waren bij kleine aantallen niet significant verschillend, maar de radicaliteit na raTME was lager (90% versus 94%), en het lokaal recidief na 24 maanden hoger (9,5% versus 5,6%) in vergelijking tot lapTME. Een andere institutionele studie rapporteerde over 105 raTME procedures, met 9% conversie, morbiditeit van 48%, naadlekkage van 9% en 3-jaar lokaal recidief van 7,4% (Hol, 2021).

Er zijn nog geen populatiedata gepubliceerd over de raTME in Nederland.

Op basis van de DCRA registratie werden de eerste resultaten van taTME in Nederland geanalyseerd, en na propensity matching werden 396 procedures vergeleken met 396 lapTME procedures (Detering, 2019).

Conversie was significant lager bij taTME (1,5% versus 8,6%), en radicaliteit (4,3% versus 4,0%) en naadlekkage (16,5% versus 12,2%) waren niet significant verschillend. Een subanalyse van de APPEAL-II studie (een prospectief cohort) heeft de taTME vergeleken met lapTME in elk 48 patiënten na propensity matching (Sparreboom, 2019). De taTME werd even veilig geacht als lapTME met vergelijkbare morbiditeit en CRM betrokkenheid.

Twee Nederlandse centra hebben de lange termijn oncologische uitkomsten in een groep van 159 patiënten die taTME ondergingen geanalyseerd, na een minimale follow-up van 36 maanden (Hol, 2019). Het lokaal recidief na 3 en 5 jaar was respectievelijk 2% en 4%. De ziektevrije overleving was respectievelijk 92% en 81% en de algehele overleving 84% en 77%. Een derde Nederlands centrum heeft in internationaal verband in een cohort van 767 patiënten laten zien dat taTME een aanvaardbaar lokaal recidief heeft van 3% na 2 jaar zonder multifocaal patroon indien uitgevoerd in expertise centra (Roodbeen, 2020).

Onderbouwing

Achtergrond

Resectie van het rectum voor rectumcarcinoom (niet T4b) wordt uitgevoerd volgens de principes van de totale mesorectale excisie (TME) zoals gepopulariseerd door Heald. Aanvankelijk werd dit verricht via een open procedure. De minimaal invasieve chirurgie is in de afgelopen 2 decennia echter de standaard benadering geworden in Nederland. De open procedure wordt nog slechts op indicatie verricht voor bijvoorbeeld lokaal gevorderde tumoren.

De TME wordt momenteel conventioneel laparoscopisch (lapTME), robot geassisteerd (raTME), of via een gecombineerde laparoscopische en transanaal minimaal invasieve procedure verricht (taTME). De nieuwere minimaal invasieve technieken (raTME en taTME) kennen een aantal potentiële voordelen. De raTME verbetert het zicht in het bekken alsmede de manoeuvreer mogelijkheden. Bij de taTME is de dissectie van het meest distale deel van de procedure beter zichtbaar, waarbij onder direct zicht de distale marge kan worden bepaald en ook lage anastomoses kunnen worden gemaakt. Beide nieuwe minimaal invasieve technieken vereisen extra expertise en training, waarbij de taTME in het bijzonder een complexe procedure is gebleken met lange leercurve.

Er is onduidelijkheid over de plaats van raTME en taTME bij de minimaal invasieve resectie van het rectumcarcinoom.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn bespreekt alleen de taTME en beveelt aan dat chirurgen met veel ervaring in de laparoscopische en transanale chirurgie dit zouden moeten uitvoeren na een structurele training. Tevens dienen de data te worden verzameld in een nationale registratie.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 contra-indicaties TME

Er zijn geen systematische reviews over deze vraagstelling.

PICO 2 en 3 raTME, taTME, lapTME

Het systematische review van Simillis (2019) vergelijkt alle 4 de technieken voor TME chirurgie op grond van 29 RCT's en 6237 patiënten. 2350 open, 3276 lapTME, 561 raTME en 50 taTME. Er werden geen verschillen gezien in intra-operatieve morbiditeit, conversie, postoperatieve morbiditeit. Lap TME en raTME leiden tot het minste bloedverlies en een kortere opnameduur. Lap TME leidt tot meer incomplete en near complete TME specimens en CRM betrokkenheid vergeleken met open TME en taTME. Er werden geen verschillen gevonden in lokaal recidief percentage of long term survival.

In een systematische review van Grass (2018) wordt de lapTME met de raTME en de taTME vergeleken op basis van RCT's en (vergelijkende) case series. Er worden 4084 lapTME procedures, 570 taTME procedures en 5758 raTME procedures geïncludeerd. Postoperatieve morbiditeit is niet verschillend voor de 3 technieken. Percentage conversie is voor taTME en raTME geschat op 3% en kan oplopen tot 16% voor lapTME. Risicofactoren hierbij zijn mannelijk geslacht, obesitas en distaal gelegen tumoren. De oncologische uitkomsten zijn vergelijkbaar voor alle technieken met mogelijk een voordeel voor de taTME ten aanzien van de kwaliteit van het preparaat.

Prete (2017) verrichten een systematische review van 5 RCT's die lapTME met raTME vergelijkt. De morbiditeit, aantal verwijderde lymfklieren, lange termijn overleving en functionele uitkomsten waren identiek voor beide technieken. Slechts de operatieduur was langer voor raTME en de conversiekans hoger voor lapTME.

Ten aanzien van de functionele uitkomsten na TME chirurgie laten de 2 meest recente reviews zien dat uitkomsten voor zowel blaas- als seksuele functie vergelijkbaar zijn voor open TME, lapTME en raTME. Voor de taTME zijn er nog geen reviews over blaas- en seksuele functie beschikbaar. In een systematische review door van de Heijden (2020) worden lapTME en taTME vergeleken voor wat betreft darmfunctie, waarbij geen verschil in LARS score werd gevonden (RR 1.13 (0.94 tot 1.35)), maar studies waren heterogeen en baseline data waren sporadisch vorhanden.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten

Morbiditeit, mortaliteit, lokaal recidief, positieve CRM, compleetheid TME, ziektevrije overleving, 5-jaars overleving, functionele uitkomsten, Quality of Life

PICO(s)

PICO 1 (contraindicaties TME)

Voor uitgangsvraag 1 is geen PICO opgesteld.

PICO 2 (raTME versus lapTME)

P: patiënten met rectumcarcinoom die TME chirurgie ondergaan;

I: raTME;

C: conventioneel lapTME;

O: lokaal recidief, kwaliteit TME specimen, CRM positiviteit, ziektevrije overleving 5-jaars overleving, functionele uitkomsten, Quality of Life.

PICO 3 (*taTME versus lapTME*)

P: patiënten met rectumcarcinoom die TME chirurgie ondergaan;

I: taTME;

C: conventioneel lapTME;

O: lokaal recidief, kwaliteit TME specimen, CRM positiviteit, ziektevrije overleving 5-jaars overleving, functionele uitkomsten, Quality of Life.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Akiyoshi T. Technical feasibility of laparoscopic extended surgery beyond total mesorectal excision for primary or recurrent rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):718-26. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.718. Review. PubMed PMID: 26811619; PubMed Central PMCID: PMC4716071.
- Aquina CT, Probst CP, Becerra AZ, Iannuzzi JC, Hensley BJ, Noyes K, Monson JR, Fleming FJ. Missed Opportunity: Laparoscopic Colorectal Resection Is Associated With Lower Incidence of Small Bowel Obstruction Compared to an Open Approach. *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):127-34. doi: 10.1097/SLA.0000000000001389. PubMed PMID: 26421688.
- Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E; COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1324-32. doi: 10.1056/NEJMoa1414882. PubMed PMID: 25830422.
- Celentano V, Cohen R, Warusavitarne J, Faiz O, Chand M. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Nov;32(11):1523-1530. doi: 10.1007/s00384-017-2826-4. Epub 2017 May 11. Review. PubMed PMID: 28497404.
- Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ES, Sietses C, Tuynman JB, Lacy AM, Hanna GB, Bonjer HJ. COLOR III: a multicentre randomized clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc.* 2016 Aug;30(8):3210-5. doi: 10.1007/s00464-015-4615-x. Epub 2015 Nov 4. PubMed PMID: 26537907; PubMed Central PMCID: PMC4956704.
- Detering R, Roodbeen SX, van Oostendorp SE, Dekker JT, Sietses C, Bemelman WA, Tanis PJ, Hompes R, Tuynman JB; Dutch ColoRectal Cancer Audit Group. Three-Year Nationwide Experience with Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer in the Netherlands: A Propensity Score-Matched Comparison with Conventional Laparoscopic Total Mesorectal Excision. *J Am Coll Surg.* 2019 Mar;228(3):235-244.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.016. Epub 2019 Jan 9. PubMed PMID: 30639298.
- Gietelink L, Wouters MW, Bemelman WA, Dekker JW, Tollenaar RA, Tanis PJ; Dutch Surgical Colorectal Cancer Audit Group. Reduced 30-Day Mortality After Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Population Based Study From the Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA). *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):135-40. doi: 10.1097/SLA.0000000000001412. PubMed PMID: 27272958.
- Gietelink L, Wouters MW, Tanis PJ, Deken MM, Ten Berge MG, Tollenaar RA, van Krieken JH, de Noo ME; Dutch Surgical Colorectal Cancer Audit Group. Reduced Circumferential Resection Margin Involvement in Rectal Cancer Surgery: Results of the Dutch Surgical Colorectal Audit. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Sep;13(9):1111-9. PubMed PMID: 26358795.
- Hol JC, van Oostendorp SE, Tuynman JB, Sietses C. Long-term oncological results after transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Tech Coloproctol.* 2019 Oct 10. doi: 10.1007/s10151-019-02094-8. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31599385; PubMed Central PMCID: PMC6791915.

- Hol JC, Dogan K, Blanken-Peeters CFJM, van Ekeren RRJP, de Roos MAJ, Sietses C, Spillenaar Bilgen EJ, Witteman BPL. Implementation of robot-assisted total mesorectal excision by multiple surgeons in a large teaching hospital: morbidity, long-term oncological and functional outcome. Int J Med Robot. 2021 Jan 15. doi: 10.1002/rcs.2227. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 33452726.
- Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, Quirke P, West N, Rautio T, Thomassen N, Tilney H, Gudgeon M, Bianchi PP, Edlin R, Hulme C, Brown J. Effect of Robotic Assisted versus Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Oct 24;318(16):1569-1580. doi: 10.1001/jama.2017.7219. PubMed PMID: 29067426; PubMed Central PMCID: PMC5818805.
- Kim MJ, Park SC, Park JW, Chang HJ, Kim DY, Nam BH, Sohn DK, Oh JH. Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Phase II Open Label Prospective Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2018 Feb;267(2):243-251. doi: 10.1097/SLA.0000000000002321. PubMed PMID: 28549014.
- Klaristenfeld DD, McLemore EC, Li BH, Abbass MA, Abbas MA. Significant reduction in the incidence of small bowel obstruction and ventral hernia after laparoscopic compared to open segmental colorectal resection. Langenbecks Arch Surg. 2015 May;400(4):505-12. doi: 10.1007/s00423-015-1301-3. Epub 2015 Apr 16. PubMed PMID: 25876737.
- Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H; Norwegian Colorectal Cancer Group. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. Br J Surg. 2019
- Luca F, Craig DK, Senthil M, Selleck MJ, Babcock BD, Reeves ME, Garberoglio CA. Sexual and urinary outcomes in robotic rectal surgery: review of the literature and technical considerations. Updates Surg. 2018 Sep;70(3):415-421. doi: 10.1007/s13304-018-0581-x. Epub 2018 Aug 17. Review. PubMed PMID: 30120743.
- Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann Surg. 2018 Jun;267(6):1034-1046. doi: 10.1097/SLA.0000000000002523. PubMed PMID: 28984644.
- Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, Moran B, Hanna GB, Mortensen NJ, Tekkis PP; TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. Ann Surg. 2017 Jul;266(1):111-117. doi: 10.1097/SLA.0000000000001948. PubMed PMID: 27735827.
- Polat F, Willems LH, Dogan K, Rosman C. The oncological and surgical safety of robot-assisted surgery in colorectal cancer: outcomes of a longitudinal prospective cohort study. Surg Endosc. 2019 Nov;33(11):3644-3655. doi: 10.1007/s00464-018-06653-2. Epub 2019 Jan 28. PubMed PMID: 30693389.
- Prete FP, Pezzolla A, Prete F, Testini M, Marzaioli R, Patriti A, Jimenez-Rodriguez RM, Gurrado A, Strippoli GFM. Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann Surg. 2018 Jun;267(6):1034-1046. doi: 10.1097/SLA.0000000000002523. PMID: 28984644.
- Roodbeen SX, de Lacy FB, van Dieren S, Penna M, Ris F, Moran B, Tekkis P, Bemelman WA, Hompes R; International TaTME Registry Collaborative. Predictive Factors and Risk Model for Positive Circumferential Resection Margin Rate After Transanal Total Mesorectal Excision in 2653 Patients With Rectal Cancer. Ann Surg. 2019 Nov;270(5):884-891. doi: 10.1097/SLA.0000000000003516. PubMed PMID: 31634183.
- Simillis C, Lal N, Thoukididou SN, Kontovounisios C, Smith JJ, Hompes R, Adamina M, Tekkis PP. Open Versus Laparoscopic Versus Robotic Versus Transanal Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Surg. 2019 Jul;270(1):59-68. doi: 10.1097/SLA.0000000000003227. PubMed PMID: 30720507.
- Sparreboom CL, Komen N, Rizopoulos D, van Westreenen HL, Doornbosch PG, Dekker JWT, Menon AG, Tuynman JB, Daams F, Lips D, van Grevenstein WMU, Karsten TM, Lange JF, D'Hoore A, Wolthuis AM. Transanal total mesorectal excision: how are we doing so far? Colorectal Dis. 2019 Jul;21(7):767-774. doi: 10.1111/codi.14601. Epub 2019 Mar 26. PubMed PMID: 30844130.
- Van der Heijden JAG, Koëter T, Smits LJH, Sietses C, Tuynman JB, Maaskant-Braat AJG, Klarenbeek BR, de Wilt JHW. Functional complaints and quality of life after transanal total mesorectal excision: a meta-analysis. Br J Surg. 2020 Apr;107(5):489-498. doi: 10.1002/bjs.11566. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32154594; PMCID: PMC7155085.
- van Oostendorp SE, Belgers HJ, Bootsma BT, Hol JC, Belt EJTH, Bleeker W, Den Boer FC, Demirkiran A, Dunker MS, Fabry HFJ, Graaf EJR, Knol JJ, Oosterling SJ, Slooter GD, Sonneveld DJA, Talsma AK, Van Westreenen HL, Kusters M, Hompes R, Bonjer HJ, Sietses C, Tuynman JB. Locoregional recurrences after transanal total mesorectal excision of rectal cancer during implementation. Br J Surg. 2020 Aug;107(9):1211-1220. doi: 10.1002/bjs.11525. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32246472; PMCID: PMC7496604.

Veltcamp Helbach M, van Oostendorp SE, Koedam TWA, Knol JJ, Stockmann HBAC, Oosterling SJ, Vuylsteke RCLM, de Graaf EJR, Doornbosch PG, Hompes R, Bonjer HJ, Sietses C, Tuynman JB. Structured training pathway and proctoring; multicenter results of the implementation of transanal total mesorectal excision (TaTME) in the Netherlands. *Surg Endosc.* 2019 Mar 19. doi: 10.1007/s00464-019-06750-w. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30888498. Aug;106(9):1120-1121. doi: 10.1002/bjs.11287. PubMed PMID: 31304578.

Anastomose en deviërend stoma na rectumresectie

Uitgangsvraag

Wat is het beleid ten aanzien van een anastomose en het al dan niet aanleggen van een deviërend stoma?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt het maken van een anastomose tot verbeterde uitkomsten dan een eindstandig colostoma, en welke factoren bepalen deze uitkomst?
2. Is de keuze van de techniek van de anastomose bepalend voor de uitkomst?
3. Is er een indicatie voor het routinematisch aanleggen van een deviërend stoma, en is dit afhankelijk van neoadjuvante behandeling?
4. Welke type deviërend stoma verdient de voorkeur?
5. Dient het deviërende stoma vroeg te worden opgeheven?
6. Leidt vroege detectie van een naadlekkage tot betere functionele uitkomsten?
7. Is een intersphincterische abdomino-perineale resectie (APR) superieur aan een Hartmann procedure indien wordt afgezien van continuïteitsherstel?
8. Indien er gekozen wordt voor een permanent colostoma, dient er dan profylactisch een mesh te worden geplaatst om een parastomale hernia te voorkomen?

Aanbeveling

Bespreek preoperatief met de patiënt de mogelijkheid voor een anastomose na rectumresectie met de daarbij behorende morbiditeit, de kans op uiteindelijke succesvol continuïteitsherstel en functionele uitkomsten.

Neem in de overweging mee dat een anastomose na TME chirurgie niet perse leidt tot een verbeterde kwaliteit van leven in vergelijking met een permanent colostoma.

Overweeg uitsluitend bij een open benadering om profylactisch een niet-resorbeerbare mesh (retromusculair) te plaatsen rond een permanent colostoma ter preventie van een parastomale hernia.

Maak preoperatief de keuze voor een intersfincterisch APR of een Hartmann procedure indien er geen continuïteitsherstel wordt nagestreefd.

Leg niet routinematisch een deviërend stoma aan.

Licht patiënten in over de morbiditeit gerelateerd aan het hebben en opheffen van een deviërend stoma en de kans dat dit stoma toch permanent wordt, alvorens deze wordt aangelegd.

Streef naar vroege detectie van naadlekkage met behulp van CRP op dag 3 tot 4 postoperatief. Maak bij klinische verdenking en/of verhoogd CRP een CT met intraveneus en rectaal contrast.

Overwegingen

De keuze voor het maken van een anastomose dient plaats te vinden door middel van shared decision making. Overwegingen hierbij zijn onder andere leeftijd en conditie van de patiënt en preoperatieve incontinentie. De inschatting voor het ontwikkelen van LARS kan hierbij meegewogen worden en kan door middel van een online tool preoperatief ingeschat worden (POLARS). De werkgroep is van mening dat het routinematig aanleggen van een deviërend stoma zoals op grond van de meta-analyse wordt aanbevolen nuancering verdient zoals uitgewerkt in de nationale data hieronder.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Deelvraag 1

Analyse van de Nederlandse data uit de Dutch Colorectal Surgery Audit van 4288 patiënten lieten zien dat een resectie volgens Hartmann vergeleken met een low-anterior resectie (met en zonder deviërend ileostoma) met minder complicaties gepaard gaat (OR 0.81, 95% CI 0.66 tot 0.98) (Jonker, 2016).

De rectum snapshot studie waarin alle rectumresecties uit 2011 van 71 Nederlandse ziekenhuizen met gemiddeld bijna 4 jaar follow-up werden geanalyseerd, (Roodbeen unpublished) laat in een serie van 1197 patiënten de oncologische uitkomsten zien van een low-anterior resectie met en zonder primaire anastomose. Het percentage locaal recidief na 3 jaar was 3% met een anastomose en 8% zonder anastomose. Tevens was de disease free en overall survival slechter in de groep zonder anastomose. De auteurs merken terecht op dat een causaal verband niet waarschijnlijk is maar dat het afzien van een anastomose deels gerelateerd kan zijn aan technische problemen tijdens de TME, mogelijk leidend tot een inferieure TME en de daaraan gerelateerde slechtere oncologische uitkomsten.

Deelvraag 3

De lange-termijn resultaten van een primaire anastomose na LAR in Nederland lopen op tot 20% zoals blijkt uit de rectum snapshot studie (Bortslap, 2017). Deviërend ileostoma leidde niet tot een reductie van het percentage naadlekkage (met stoma 19.4% versus zonder stoma 21.9%; p=0.39) Echter, het percentage 30-dagen naadlekkage was hoger voor patiënten zonder stoma (19.2% zonder stoma, 11.4% met stoma p<0.01). Een analyse uit de DCRA over de periode 2009 tot 2012 laat zien dat er bij 76% van de patiënten na een LAR een deviërend stoma kregen (Snijders, 2015). Er werd geen verschil gezien in naadlekkage en mortaliteit tussen ziekenhuizen die restrictief waren (26%) met het aanleggen van een deviërend ileostoma (26%) en ziekenhuizen die laagdrempelig (88%) kozen voor een ileostoma. Goede uitkomsten van het selectief gebruik van een deviërend ileostoma werden eveneens bevestigd in een single-center studie met 90 patiënten (Blok, 2018). Naadlekkage na selectief gebruik van een deviërend ileostoma was 8% vergeleken met 20% bij het routinematige gebruik van een deviërend ileostoma. Tevens leidde selectief gebruik van een deviërend ileostoma tot minder stoma gerelateerde heropnames en reinterventies. Tevens dient op lange termijn het risico op een littekenbreuk in de oude stomaopening, waarvan de incidentie kan oplopen tot 35%, meegevlogen te worden in de keuze voor het aanleggen van een deviërend ileostoma (Amelung, 2018).

Er zijn geen studies gedaan die specifiek naar de toegevoegde waarde hebben gekeken van het aanleggen van een deviërend (ileo)stoma afhankelijk van wel of geen neoadjuvante radiochemotherapie. Een systematic review uit 2017 laat zien dat neoadjuvante behandeling niet resulteert in een verhoogd risico op naadlekkage (Hu, 2017). Hoewel in de dagelijkse praktijk de drempel voor het aanleggen van een deviërend stoma lager is bij neoadjuvante behandeling, is daarvoor geen literatuur te vinden die dit beleid onderbouwt.

Deelvraag 6

De rectum snapshot studie (Borstlap, 2017) heeft laten zien het percentage 30-dagen naadlekkage hoger was voor patiënten zonder deviërrend stoma (19.2% zonder stoma, 11.4% met stoma p<0.01). Latere detectie van de lekkage leidde vaker tot het ontwikkelen van een chronische presacrale sinus. Een meta-analyse van Singh (2014) laat zien dat een CRP-bepaling op dag 3 tot 5 een hoge negatieve voorspellende waarde heeft voor het optreden naadlekkage. De afkapwaarden uit deze review waren: 172 mg/l op dag 3, 124 mg/l op dag 4 en 144 mg/l op dag 5. Vroege detectie van (asymptomatische) naadlekkage met CRP en een CT met rectaal contrast op indicatie maakt een vroege behandeling mogelijk, waarmee mogelijk de uitkomst van de naadlekkage in positieve kan worden beïnvloed (minder kans op permanent stoma en ontwikkelen van presacrale sinus met kans op secundaire complicaties).

Deelvraag 7

De analyse van de rectum snapshot studie laat zien dat na een low-anterior volgens Hartmann of een intersphincterische APR de kans op een presacraal abces gelijk is (17% versus 11, P = 0.352) (Westerduin, 2018). Daarom is een voorkeur voor 1 van beide technieken op grond van deze data niet te geven.

Deelvraag 8

De Nederlandse PREVENT studie, waarbij 150 patiënten gerandomiseerd werd voor een profylactische mesh plaatsing of conventioneel aanleggen colostoma, laat vergelijkbare resultaten zien met de eerder besproken reviews (Brandsma, 2017). De incidentie van PSH was 4.5% in de mesh groep en 24.2% in de non-mesh groep na 1 jaar. Er werd geen verschil gevonden in morbiditeit, kwaliteit van leven en kosten voor beide groepen. Een Zweedse trial met een vergelijkbaar design laat echter geen verschil zien in het optreden van PSH na 1 jaar tussen de mesh en de non-mesh groep (32% versus 34%).(Odensten, 2019) In deze studie werd standaard een CT abdomen gemaakt na 1 jaar wat mogelijk het verschil verklaart met de PREVENT studie. De lange termijn resultaten ontbreken nog. Tevens geeft de beschikbare literatuur nog geen bewijs voor profylactische mesh plaatsing bij een laparoscopische benadering of acute resectie. Een gerandomiseerde studie met slechts 35 patiënten heeft de keyhole techniek vergeleken met een conventioneel colostoma bij een laparoscopische benadering. Er werden verschillen gevonden in het optreden van PSH tussen beide groepen, wel werd er in de non-mesh groep vaker een reinterventie in verband met een PSH verricht (Makarainen-Uhlback, 2020).

Onderbouwing

Achtergrond

Het primaire doel van een resectie voor een rectumcarcinoom is het verkrijgen van een optimaal preparaat en de daaraan gerelateerde beste oncologische uitkomst. Preservatie van de anus en het herstellen van de continuïteit door middel van een anastomose kan worden nagestreefd indien geen concessies worden gedaan aan de oncologische principes. Preoperatief wordt door middel van shared-decision making met iedere individuele patiënt de afweging gemaakt of een anastomose wenselijk is.

Risico's van wel of geen anastomose maken, verwachte functionele uitkomst van een anastomose en

specifieke individuele wensen kunnen sterk van patiënt tot patiënt verschillen. Ook gaat een permanent colostoma gepaard met morbiditeit en kan de incidentie van een parastomale hernia (PSH) oplopen tot 50% (Antoniou, 2018). Een anastomose kan met meerdere technieken worden gerealiseerd, waarvan de side-to-end en de end-to-end configuratie het meest gebruikt worden. Lekkages van de colorectale of coloanale anastomose treden gemiddeld op in 20% van de patiënten (Borstlap, 2017), waarbij een derde van deze lekkages zich pas later (> 30 dagen) openbaart.

Een deviërend ileostoma of colostoma wordt toegepast om de gevolgen van een lekkage te verminderen (Wu, 2014). De vraag is echter of een deviërend stoma ook het optreden van naadlekkage vermindert. Nadelen van een beschermend stoma zijn de noodzakelijke verzorging hiervan en impact op kwaliteit van leven, de complicaties en reïnterventies tijdens het aanwezig zijn van het stoma en het opheffen van het stoma, en de kans dat het stoma permanent wordt in ongeveer 20% (van Westreenen, 2012). Daarmee geeft de keuze voor een anastomose en het al dan niet aanleggen van een deviërend stoma aanleiding tot veel discussie in de dagelijkse praktijk.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 tot en met 7

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar.

PICO 8

De European Society of Hernia beveelt in haar richtlijn aan om bij de aanleg van een permanent colostoma een synthetische, niet resorbeerbare mesh te gebruiken ter preventie van een PSH (Antoniou, 2018).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1

Het review uit de Cochrane database (Pachler, 2012) laat zien dat een permanent stoma na rectumchirurgie mogelijk niet leidt tot een verminderde kwaliteit van leven en dat een anterieure resectie niet superieur is aan een APR in termen van kwaliteit van leven. Men vond in dit literatuuronderzoek geen RCT's, maar een combinatie van prospectief en retrospectief observationeel onderzoek, cohort studies en cross-sectioele studies. Morbiditeit en overleving zijn hierbij niet geanalyseerd.

Uitgangsvraag 2

Een meta-analyse uit 2015 beschrijft de uitkomsten van vier reconstructieve technieken na low anterior resectie (Hüttner, 2015). De vier technieken zijn: side-to-end, end-to-end, J-pouch en de transversale coloplastiek. De meta-analyse is verricht op grond van 1636 patiënten uit 21 RCT's. Er werden geen verschillen in morbiditeit gevonden tussen de verschillende technieken. De functionele uitkomst van de end-to-end colo-anale anastomose was in het eerste postoperatieve jaar slechter vergeleken met de 3 andere technieken. Na het eerste jaar waren er geen verschillen.

Uitgangsvraag 3

De Cochrane meta-analyse (Montedori, 2010) met zes RCT's liet zien dat een deviërend stoma leidt tot minder naadlekkages (RR 0.33; 95%CI (0.21, 0.53)) en minder reïnterventies (RR 0.23; 95%CI (0.12, 0.42)). Dit resulteert niet in een reductie van de mortaliteit.

Een recente meta-analyse includeerde 13 studies, waarvan vier RCT's en komt tot eenzelfde conclusie als de Cochrane meta-analyse (Pisarska, 2018). Een deviërend ileostoma leidt tot minder naadlekkages (RR = 0.43, 95% CI 0.28 tot 0.67) en minder reoperaties (RR = 0.62, 95% CI 0.40 tot 0.94). Wel leidt een deviërend ileostoma tot meer morbiditeit (RR = 1.32, 95% CI 1.05 tot 1.65). De mortaliteit, heropnames binnen 30 dagen en opnameduur waren niet verschillend hoewel de termijn voor het optreden van complicaties niet werd genoemd.

Keane (2019) analyseerden in een systematic review van vier studies, waarvan drie RCT's, de invloed van een deviërend ileostoma op de kwaliteit van leven en functionele uitkomsten. In een gepoolde analyse van 227 patiënten werd een verdubbeling gezien van de kans op major LARS na een deviërend ileostoma. Potentiële confounding door de hoogte van de anastomose kon hierbij niet worden uitgesloten.

Uitgangsvraag 4

De gedateerde Cochrane review (Güenaga, 2007) beschrijft 5 studies met 334 patiënten (168 met een deviërend ileostoma en 166 met een deviërend transversostoma). Alleen de uitkomst stoma prolaps kon worden gepoold, maar met heterogeniteit. Daarom doet deze meta-analyse geen uitspraak welke type deviatie de voorkeur verdient. Een recente meta-analyse (Chudner, 2019) beschrijft de morbiditeit van het zowel het aanleggen als het opheffen van het deviërend ileostoma en colostoma. Men includeerde zes studies (2 RCT's en 4 observationale studies) in de meta-analyse met een totaal van 1063 patiënten (666 ileostoma en 397 colostoma). De morbiditeit voor aanleggen en opheffen was vergelijkbaar voor beiden (15.6% voor het ileostoma en 20.4% voor het colostoma ($p = 0.36$)).

Uitgangsvraag 5

Een systematisch review van 4 RCT's vergelijkt de morbiditeit van het vroeg (< 2 weken) opheffen van een deviërend ileostoma met het uitgesteld opheffen (> 2 weken) (Farag, 2017). In deze analyse van 446 patiënten werden geen verschillen gevonden in het risico op naadlekkage, naadstenose en postoperatieve complicaties. Zowel de functionele uitkomsten als het percentage permanente stoma's werden niet geanalyseerd in deze review.

Uitgangsvraag 6

Geen meta-analyse beschikbaar.

Uitgangsvraag 7

Geen meta-analyse beschikbaar.

Uitgangsvraag 8

Een Cochrane review (Jones, 2018) verrichtte een systematische analyse van 10 RCT's met in totaal 844 patiënten. De incidentie van PSH in de profylactische mesh groep was 22% vergeleken met 41% in de non-mesh groep (RR 0.53 95% CI 0.43 tot 0.66). Er werden geen verschillen in reïnterventies, opname duur en

stoma gerelateerde complicaties gezien.

Het systematische review van Lopez-Cano (2017) includeerde 7 RCT's (451 patiënten) met een minimale follow-up van 12 maanden en louter studies over colostoma's. De incidentie van PSH bij gebruik van een profylactische mesh neemt significant af (RR 0.43 95% CI 0.26 tot 0.71). Wel zijn er verschillen in detectie van PSH door wisselend gebruik van beeldvormend onderzoek. Subanalyse van de operatietechniek laat een reductie zien van PSH indien gebruik wordt gemaakt van een retromusculaire techniek bij een open benadering (RR 0.30 95% CI 0.15 tot 0.59). Bij een laparoscopische benadering en een intraperitoneale mesh plaatsing werd geen significante reductie van de incidentie van PSH gezien (RR 0.62 95% CI 0.36 tot 1.07). Evidence over de uitkomsten per type mat ontbreken.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Naadlekage, reinterventies, stoma-free survival, overall survival, functionele uitkomsten, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1: Leidt het maken van een anastomose tot verbeterde uitkomsten dan een eindstandig colostoma, en welke factoren bepalen deze uitkomst?

- P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan waarbij een anastomose kan worden gecreëerd;
I: primaire anastomose al dan niet met deviërend stoma;
C: permanent colostoma;
O: kwaliteit van leven, functionele uitkomsten, totale overleving.

PICO 2: Is de keuze van de techniek van de anastomose bepalend voor de uitkomst?

- P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan waarbij een anastomose wordt gecreëerd;
I: side-to-end anastomose;
C: end-to-end/J-pouch/transverse coloplasty;
O: morbiditeit, kwaliteit van leven, functionele uitkomsten.

PICO 3: Is er een indicatie voor het routinematisch aanleggen van een deviërend stoma, en is dit afhankelijk van neoadjuvante behandeling?

- P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan, waarbij een anastomose wordt gecreëerd;
I: primaire anastomose zonder deviërend stoma;
C: primaire anastomose met deviërend stoma;
O: morbiditeit, reinterventies, stoma free survival, kwaliteit van leven, functionele uitkomsten, totale overleving.

PICO 4: Welke type deviërend stoma verdient de voorkeur?

- P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan waarbij een anastomose wordt gecreëerd met een deviërend stoma;
I: primaire anastomose met een deviërend ileostoma;
C: primaire anastomose met een deviërend colostoma;

O: morbiditeit, reïnterventies, stoma free survival, kwaliteit van leven, functionele uitkomsten, totale overleving.

PICO 5: Dient het deviërende stoma vroeg te worden opgeheven?

P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan waarbij een anastomose wordt gecreëerd met een deviërend stoma;

I: vroeg opheffen deviërend stoma (< 6 weken);

C: laat opheffen deviërend stoma (> 6 weken);

O: morbiditeit, reïnterventies, stoma free survival, kwaliteit van leven, functionele uitkomsten, totale overleving.

PICO 6: Leidt vroege detectie van een naadlekkage tot betere functionele uitkomsten?

P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan waarbij een anastomose wordt gecreëerd;

I: vroege proactieve diagnostiek van naadlekkage;

C: detectie van naadlekkage op basis van kliniek of als voorbereiding op opheffen stoma;

O: morbiditeit, reïnterventies, stoma free survival, chronische presacrale sinus, kwaliteit van leven, functionele uitkomsten, totale overleving.

PICO 7: Is een intersphincterische APR superieur aan een Hartmann procedure indien wordt afgezien van continuïteitsherstel?

P: patiënten die een TME met anuspreservatie ondergaan waarbij geen anastomose wordt gecreëerd;

I: Hartmann;

C: intersphincterische APR;

O: morbiditeit, kwaliteit van leven, functionele uitkomsten, totale overleving.

PICO 8: Indien er gekozen wordt voor een permanent colostoma, dient er dan profylactisch een mesh te worden geplaatst om een parastomale hernia te voorkomen?

P: patiënten die een TME ondergaan waarbij geen anastomose wordt gecreëerd en een permanent colostoma wordt aangelegd;

I: profylactische mesh plaatsing ter preventie van PSH;

C: aanleg colostoma zonder mesh plaatsing;

O: optreden PSH, reïnterventies voor PSH, kwaliteit van leven, kosten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Antoniou SA, Agresta F, Garcia Alamino JM, Berger D, Berrevoet F, Brandsma HT, et al. European Hernia Society guidelines on prevention and treatment of parastomal hernias. *Hernia*. 2018 Feb;22(1):183-198. doi: 10.1007/s10029-017-1697-5. Epub 2017 Nov 13. Review. PubMed PMID: 29134456.

- Amelung FJ, de Guerre LEVM, Consten ECJ, Kist JW, Verheijen PM, Broeders IAMJ, Draaisma WA. Incidence of and risk factors for stoma-site incisional herniation after reversal. *BJS Open*. 2018 Mar;2(3):128-134. doi: 10.1002/bjs5.48. eCollection 2018 Jun. PubMed PMID: 29951636; PubMed Central PMCID: PMC5989939.
- Blok RD, Stam R, Westerduin E, Borstlap WAA, Hompes R, Bemelman WA, Tanis PJ. Impact of an institutional change from routine to highly selective diversion of a low anastomosis after TME for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Aug;44(8):1220-1225. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.033. Epub 2018 Apr 12. PubMed PMID: 29685761.
- Borstlap WAA, Westerduin E, Aukema TS, Bemelman WA, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg*. 2017 Nov;266(5):870-877. doi: 10.1097/SLA.0000000000002429. PubMed PMID: 28746154.
- Brandsma HT, Hansson BM, Aufenacker TJ, van Geldere D, Lammeren FM, Mahabier C, Makai P, Steenvoorde P, de Vries Reilingh TS, Wiezer MJ, de Wilt JH, Bleichrodt RP, Rosman C; Dutch Prevent Study group. Prophylactic Mesh Placement During Formation of an End-colostomy Reduces the Rate of Parastomal Hernia: Short-term Results of the Dutch PREVENT-trial. *Ann Surg*. 2017 Apr;265(4):663-669. doi: 10.1097/SLA.0000000000001903. PubMed PMID: 27471840.
- Chudner A, Gachabayov M, Dyatlov A, Lee H, Essani R, Bergamaschi R. The influence of diverting loop ileostomy versus colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Mar;404(2):129-139. doi: 10.1007/s00423-019-01758-1. Epub 2019 Feb 12. PubMed PMID: 30747281.
- Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004647. Review. PubMed PMID: 17253517.
- Hu MH, Huang RK, Zhao RS, Yang KL, Wang H. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2017;19(1):16-26. doi:10.1111/codi.13424
- Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, Uhlmann L, Kulu Y, Büchler MW, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015 Jun;102(7):735-45. doi: 10.1002/bjs.9782. Epub 2015 Mar 31. Review. PubMed PMID: 25833333.
- Keane C, Sharma P, Yuan L, Bissett I, O'Grady G. Impact of temporary ileostomy on long-term quality of life and bowel function: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2019 Nov 7. doi: 10.1111/ans.15552. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 31701636.
- Jones HG, Rees M, Aboumarzouk OM, Brown J, Cragg J, Billings P, Carter B, Chandran P. Prosthetic mesh placement for the prevention of parastomal herniation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 20;7:CD008905. doi: 10.1002/14651858.CD008905.pub3. Review. PubMed PMID: 30027652; PubMed Central PMCID: PMC6513624.
- Jonker FH, Tanis PJ, Coene PP, Gietelink L, van der Harst E; Dutch Surgical Colorectal Audit Group. Comparison of a low Hartmann's procedure with low colorectal anastomosis with and without defunctioning ileostomy after radiotherapy for rectal cancer: results from a national registry. *Colorectal Dis*. 2016 Aug;18(8):785-92. doi: 10.1111/codi.13281. PubMed PMID: 26788679.
- López-Cano M, Brandsma HT, Bury K, Hansson B, Kyle-Leinhase I, Alamin JG, et al. Prophylactic mesh to prevent parastomal hernia after end colostomy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia*. 2017 Apr;21(2):177-189. doi: 10.1007/s10029-016-1563-x. Epub 2016 Dec 19. Review. PubMed PMID: 27995425.
- Mäkäräinen-Uhlbäck EJ, Klintrup KHB, Vierimaa MT, et al. Prospective, Randomized Study on the Use of Prosthetic Mesh to Prevent a Parastomal Hernia in a Permanent Colostomy: Results of a Long-term Follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(5):678-684. doi:10.1097/DCR.0000000000001599
- Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD006878. doi: 10.1002/14651858.CD006878.pub2. Review. PubMed PMID: 20464746.
- Ödensten C, Strigård K, Rutegård J, et al. Use of Prophylactic Mesh When Creating a Colostomy Does Not Prevent Parastomal Hernia: A Randomized Controlled Trial-STOMAMESH. *Ann Surg*. 2019;269(3):427-431. doi:10.1097/SLA.0000000000002542.
- Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004323. doi: 10.1002/14651858.CD004323.pub4. Review. PubMed PMID: 23235607.
- Phan K, Oh L, Ctercteko G, Pathma-Nathan N, El Khoury T, Azam H, et al. Does a stoma reduce the risk of anastomotic leak and need for re-operation following low anterior resection for rectal cancer: systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Apr;10(2):179-187. doi: 10.21037/jgo.2018.11.07. PubMed PMID: 31032083; PubMed Central PMCID: PMC6465490.

Roodbeen SX, Blok RD, Borstlap WA, Bemelman WA, Hompes R, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group. Does oncological outcome differ between restorative and nonrestorative low anterior resection in patients with primary rectal cancer? *Colorectal Dis.* 2021 Apr;23(4):843-852. doi: 10.1111/codi.15464. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33245846; PMCID: PMC8247354.

Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014 Mar;101(4):339-46. doi: 10.1002/bjs.9354. Epub 2013 Dec 5. Review. PubMed PMID: 24311257.

Snijders HS, van Leersum NJ, Henneman D, de Vries AC, Tollenaar RA, Stiggelbout AM, et al. Optimal Treatment Strategy in Rectal Cancer Surgery: Should We Be Cowboys or Chickens? *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(11):3582-9. doi: 10.1245/s10434-015-4385-7. Epub 2015 Feb 18. PubMed PMID: 25691277; PubMed Central PMCID: PMC4565862.

Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, et al. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018 Apr 17;9(29):20816-20825. doi: 10.18632/oncotarget.25015. eCollection 2018 Apr 17. PubMed PMID: 29755692; PubMed Central PMCID: PMC5945534.

van Westreenen HL, Visser A, Tanis PJ, Bemelman WA. Morbidity related to defunctioning ileostomy closure after ileal pouch-anal anastomosis and low colonic anastomosis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Jan;27(1):49-54. doi: 10.1007/s00384-011-1276-7. Epub 2011 Jul 15. PubMed PMID: 21761119; PubMed Central PMCID: PMC3249166.

Westerduin E, Aukema TS, van Geloven AAW, Bemelman WA, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group. What to do with the rectal stump during sphincter preserving rectal cancer resection with end colostomy: a collaborative snapshot study. *Colorectal Dis.* 2018 Aug;20(8):696-703. doi: 10.1111/codi.14100. PubMed PMID: 29573105.

IORT primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van intraoperatieve radiotherapie bij de behandeling van het primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom?

Deze vraag bevat de volgende deelvraag:

Is IORT geïndiceerd bij een primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom met een bedreigde mesorectale fascie of cT4b stadium na optimale neoadjuvante therapie en is die indicatie afhankelijk van de peroperatief ingeschatte kans op een positieve circumferentiële resectiemarge?

Aanbeveling

Bespreek patiënten met een reële kans op een R1 resectie ten gevolge van microscopisch positieve CRM, ycT4 of ingroei bekkenwand/presacraal na neoadjuvante therapie met een tertiair verwijscentrum, waar de toevoeging van IORT overwogen kan worden.

Overwegingen

Wat is er nieuw?

De gehele module is nieuw.

Overwegingen

Concept van IORT

Een micro- of macroscopisch positief snijvlak is een van de belangrijkste voorspellers voor een lokaal recidief (Alberda, 2015; Dresen, 2008; Holman, 2017). Allee (1989) beschrijft een dosis-afhankelijke relatie bij postoperatieve radiotherapie en de kans op een lokaal recidief na een irradicaal geresecateerd rectumcarcinoom. Het lokaal recidiefpercentage was 40% in patiënten die na een R1 resectie adjuvant werden behandeld met 50-60 Gy en 11% in patiënten die een dosis van > 60 Gy kregen. Radiotherapie doses boven de 60 Gy gaan echter gepaard met ernstige toxiciteit, ten gevolge van overschrijding van de gezonde weefseltolerantie (Gunderson, 2011; Okunieff, 2011). Daarom werd in de studie van Allee (1989) enkel een hoge "boost" dosis toegepast, indien de dunne darm niet een beperkende factor was. Het voordeel van intra-operatieve radiotherapie (IORT) is de mogelijkheid om een hoge "boost" dosis te geven op een (kleiner) gebied met een verhoogd risico op een microscopisch residu, terwijl gezonde structuren zoals de darm en ureteren meestal uit het bestralingsgebied kunnen worden gehouden (Allee, 1989). Het biologische equivalent van één enkele fractie IORT is gelijk aan 1,5 tot 2,5 maal de dosis die wordt toegediend door conventionele fractionering (Okunieff, 2011). Zodoende zou met behulp van neoadjuvante externe radiotherapie in combinatie met een IORT boost lokaal een cumulatief biologisch equivalent van 65 tot 75 Gy kunnen worden toegediend.

Indicatiestelling en timing

Belangrijk bij de indicatiestelling voor IORT is dat er optimale neoadjuvante behandeling moet zijn gegeven, omdat alleen in deze setting de potentiële meerwaarde van IORT is onderzocht. Deze neoadjuvante behandeling bestaat uit externe radiotherapie, eventueel in combinatie met chemotherapie. Intraoperatieve

radiotherapie alleen of in combinatie met chemotherapie lijkt niet zinvol, aangezien deze dosis onvoldoende is om microscopische ziekte uit te schakelen.

Er zijn geen duidelijke adviezen beschikbaar over het interval tussen chemoradiatie en chirurgie met IORT. Bekend is dat een te kort interval (<6 weken) een minder gunstige downstaging biedt. Echter, in een pooled analysis van twee instituten die IORT gaven werd gezien dat een wachttijd langer dan 8 weken mogelijk zorgt voor een hogere kans op een lokaal recidief. Dit suggereert dat een te lange wachttijd het effect van de IORT zou kunnen verminderen bij R1/2 resecties (Holman, 2016). Dit lijkt ook logisch aangezien de IORT feitelijk onderdeel is van de totale bestralingsbehandeling en hoe langer de onderbreking tussen bestralingen, hoe minder effectief. Echter, langer wachten kan de kans op een R0 resectie verhogen, hetgeen de belangrijkste voorspeller is van een lokaal recidief. Als compromis is daarom het advies om de wachttijd bij voorkeur te beperken tot 3 maanden.

Techniek en dosis bij IORT

IORT kan toegepast worden met elektronen (IOERT), HDR brachytherapie (IOBT) of door middel van een orthovolt apparaat. Deze laatste twee worden minder vaak toegepast en omdat daardoor de hoeveelheid wetenschappelijke data over deze technieken nog minder bewijsvoering geven, worden ze niet meegenomen in de ESTRO/ACROP guidelines (Calvo, 2020). De IORT dosis is doorgaans tussen de 10-20 Gy en wordt gegeven als boost dosis na voorbehandeling met uitwendige (chemo)radiatie. Afhankelijk van de ingeschatte kans op microscopische of macroscopische tumorrest in het risicogebied van de resectieholte, kan tijdens de operatie de dosis afgestemd worden. Recent werd in de ESTRO/ACROP guidelines bij een R0 resectie een dosis van 10-12.5 Gy geadviseerd, voor een R1 resectie 12.5-15 Gy en voor een macroscopisch irradicale resectie (R2) 15-20 Gy. Voor alle dosisniveaus, maar in het bijzonder ook voor de R2 situaties, wordt geadviseerd om te anticiperen op eventuele toxiciteit vanwege de tolerantie van het omgevende (gezonde) weefsel, met name de zenuwen (Calvo, 2020; Haddock, 2017).

Om het effect van IORT bij een R1 resectie te beoordelen, werd recent een paper gepubliceerd die de resultaten van IOERT en IOBT in twee Nederlandse centra voor patiënten met een primair of recidief rectumcarcinoom vergeleek. Voor zowel het primaire- als het recidief rectumcarcinoom werd een betere lokale controle gezien na IOBT. Eén van de mogelijke bijdragende factoren voor dit resultaat is de hogere oppervlaktedosis bij IOBT, vanwege de dosimetrische eigenschappen. Hierdoor is recent de dosis en techniek bij de IOERT in het Catharina ziekenhuis geëscaleerd waardoor dezelfde hoge oppervlakte dosis (15.5-16.5 Gy) gegeven kan worden. Een recente analyse laat zien dat er geen toename van acute toxiciteit (<90 dagen) wordt gezien (Piqueur, 2023).

IORT bij primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom: randomized controlled trials

Er bestaan twee RCT's die de rol van IORT voor lokaal gevorderd rectumcarcinoom onderzoeken. Masaki (2008) includeerden 76 patiënten die in het kader van een laag rectumcarcinoom de in Japan gebruikelijke profylactische laterale klierdissectie ondergingen en daarbij wel of niet een profylactische dosis IORT op de bekkenwand kregen. Aangezien de opzet van deze studie niet aansluit bij de Nederlandse praktijk laten wij deze studie buiten beschouwing.

Dubois (2011) voerden een RCT uit met daarin 142 patiënten met een cT3, cT4 of cN+ rectumcarcinoom,

maar MRI was geen onderdeel van de stadiëring (alleen toucher, endoscopie, echografie en CT). Zij werden voorbehandeld met 40 Gy chemoradiotherapie gevolgd door resectie +/- IORT. Als eindpunt werd uitgegaan van een verschil in lokaal recidiefvrije overleving van 15% (288 patiënten), maar de studie werd halverwege gestaakt. Er waren drie patiënten met R2 resectie (alle drie in controle groep), maar percentages positieve CRM werden niet gerapporteerd. Het lokaal recidiefpercentage was relatief laag in beide groepen; 7,2% in de IORT groep en 8,2% in de niet-IORT groep. Het complicatiepercentage was 30% in de IORT groep en 19% in de niet-IORT groep, maar niet statistisch significant verschillend ($p=0,15$). Deze studie is lastig te interpreteren, aangezien het onduidelijk was hoeveel patiënten R1 resecties hadden of op voorhand MRF+ waren. Daarnaast hadden 90% van geïncludeerde patiënten een T3 status en waren 66% N0.

Een gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van IORT bij R1 resecties lijkt, gezien de relatieve zeldzaamheid van R1 resecties en de onmogelijkheid die R1 resecties preoperatief te voorspellen, niet haalbaar.

Niet gerandomiseerde vergelijkende studies

Niet-vergelijkende series over IORT bij lokaal gevorderd rectumcarcinoom laten goede resultaten zien op gebied van morbiditeit, lokale controle en algehele overleving, maar bieden nauwelijks aanknopingspunten voor een aanbeveling. Een beperkt aantal retrospectieve studies probeert wel een zo valide mogelijke vergelijking te maken tussen patiënten die wel of geen aanvullende IORT ondergingen.

Ferenschild (2006) voerden een retrospectieve analyse uit van 123 patiënten met een primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom in een tertiair verwijscentrum voor cT4 rectumcarcinoom. Bij een R1/R2 resectie leidde de toevoeging van IORT tot een 5-jaars lokaal recidiefvrije overleving van 58% versus 0% bij patiënten die geen IORT kregen. Een probleem is de kleine omvang van de studie: 11 patiënten kregen wel IORT en 8 niet. Bovendien waren de groepen verschillend; redenen om patiënten niet met IORT te behandelen waren bijvoorbeeld eerdere radiotherapie of een slechte conditie.

Willett (1991) lieten zien dat patiënten met een R0 resectie na IORT een betere lokale controle (88% na 5 jaar) hadden dan een vergelijkbare groep die geen IORT kregen (67% na 5 jaar).

In een institutioneel cohort van Valentini (2009) werden 100 patiënten geanalyseerd met een T4 rectumcarcinoom die verschillende regimes neoadjuvante chemoradiotherapie ondergingen. Van de patiënten die een R0 resectie hadden ($n=78$) kreeg een deel IORT ($n=29$) en een ander deel niet ($n=49$). De selectie kwam voort uit het bestaan van twee verschillende teams met verschillende werkmethoden werkzaam binnen één instituut. Na een mediane follow-up van 31 maanden (4 tot 136) was de lokaal recidiefvrije overleving 81% in de groep die geen IORT kreeg en 100% in de groep die wel IORT kreeg ($p=0,014$). Dit verschil bleef in de multivariate analyse overeind. Met het aantonen van toegevoegde waarde van IORT in geval van een radicale resectie is deze studie een uitbijter. Omdat onduidelijk is wat de selectiecriteria en tumorkarakteristieken van de verschillende groepen waren kan deze studie niet worden gebruikt om aanbevelingen op te baseren.

Deze vergelijkende studies en de meta-analyse van Mirnezami (2013), die zich onder andere op deze studies baseert, laten een gunstig effect van IORT op lokale controle zien. Omdat de in de meta-analyse

geïncludeerde studies onderling veel verschillen, is het niveau van bewijs van deze meta-analyse relatief laag. Derhalve blijft het bewijs voor een gunstig effect van IORT op het lokaal recidiefpercentage van niveau 3. Sinds de meta-analyse van Mirnezami (2013) verschenen nog twee vergelijkende studies, beiden uit Nederland:

Alberda (2014) beschrijven 43 patiënten met een krappe/positieve CRM ($\leq 2\text{mm}$), waarvan 21 patiënten wel IORT kregen versus 22 patiënten die geen IORT kregen, waarbij alle patiënten neoadjuvante (chemo)radiotherapie hadden gekregen (5x5 Gy of chemoradiatie). De uitkomst was niet significant verschillend. Bij 31 versus 17 patiënten met een betrokken CRM werd wel een significant verschil in de 5-jaars lokaal recidiefvrije overleving gevonden: 84% in de IORT groep versus 41% in de niet-IORT groep. Ook hier was sprake van duidelijke verschillen tussen beide groepen: zo waren patiënten die geen IORT kregen vaker verwezen voor metastasechirurgie en derhalve hadden zij bij baseline vaker metastasen op afstand en een slechtere overall survival. Patiënten die wel IORT kregen waren vaker specifiek voor IORT verwezen vanwege een verwachte positieve CRM.

De eerder genoemde studie van Voogt (2021) heeft een analyse gedaan naar patiënten die een krappe ($< 2\text{mm}$) of microscopisch irradicale resectie ondergingen voor primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom in twee Nederlandse verwijscentra voor lokaal gevorderd en recidief rectumcarcinoom. In centrum 1 werd IORT met behulp van een lineaire versneller (IOERT) toege diend, in centrum 2 door middel van brachytherapie (IOBT). 151/215 patiënten kregen IOERT en 64/215 IOBT. De lokaal recidiefvrije overleving was significant langer in de IOBT groep, ook na multivariate analyse. Deze studie vergelijkt niet de resultaten van IOERT/IOBT met patiënten die geen IORT kregen. Wel is er sprake van een homogene patiëntengroep met een beperkte selectiebias, wat effectiviteit van tenminste één van beide technieken suggereert.

Onderbouwing

Achtergrond

Lokaal recidieven bij rectumcarcinoom zijn moeilijk te behandelen en veroorzaken vaak invaliderende klachten. In geval van een irradicale resectie is het lokaal recidiefpercentage hoog en de overall survival lager. Daarom is lokale controle een van de belangrijkste doelen van de behandeling van het lokaal gevorderd rectumcarcinoom. Optimale downsizing is hierbij een belangrijke behandelingsstrategie. Neoadjuvante behandeling, meestal in de vorm van chemoradiotherapie, wordt ingezet voor downstaging van de tumor, waarmee de kans op een radicale resectie wordt vergroot en de kans op een lokaal recidief verkleind.

Neoadjuvante en postoperatieve radiotherapie met doses tot 60 Gy kunnen niet compenseren voor een irradicale resectie. Als ondanks optimale neoadjuvante behandeling en 'beyond TME' chirurgie toch een relatief grote kans op irradicaliteit bestaat, lijkt er plaats voor een intensievere behandelingsstrategie. Echter, een uitwendige bestralingsdosis van $> 60\text{ Gy}$ op het standaard bestralingsveld kan tot ernstige toxiciteit leiden. Intra-operatieve radiotherapie kan in deze situatie uitkomst bieden. Met deze techniek is het mogelijk om tijdens de operatie ter plaatse van het gebied met een verhoogd risico op tumorresidu een hoge dosis bestraling toe te dienen. Met behulp van deze lokale "boost" wordt een hogere cumulatieve dosis radiotherapie gegeven, waardoor mogelijk microscopisch tumor residu uitgeschakeld kan worden. Er is echter nog steeds controverse over de rol van IORT voor het primaire rectumcarcinoom.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De ESTRO guideline "ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in primary locally advanced rectal cancer" concludeert dat IORT een goed uitvoerbare, goed getolereerde behandeling is in combinatie met neoadjuvante radiotherapie voor het primaire lokaal gevorderd rectumcarcinoom met een bedreigde circumferentiële resectiemarge (Calvo, 2020). Of IORT daadwerkelijk van toegevoegde waarde is, wordt in de ESTRO/ACROP richtlijn niet geadresseerd. De focus ligt op technische aspecten en gunstige uitkomsten van patiënten die met IORT zijn behandeld. Deze resultaten worden echter niet vergeleken met soortgelijke patiënten die niet met IORT werden behandeld.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Een meta-analyse (Mirnezami, 2013) toonde op het gebied van 5-jaars lokaal recidief, ziektevrije overleving en totale overleving een significant voordeel aan van de toevoeging van IORT ten opzichte van het niet toevoegen van IORT. De in deze meta-analyse meegenomen studie van Sadahiro (Sadahiro, 2004) draagt echter een groot aantal patiënten bij en weegt zwaar mee in de resultaten van deze meta-analyse. In deze studie wordt echter niet alleen de toevoeging van IORT vergeleken; IORT werd enkel aangeboden in combinatie met neoadjuvante chemoradiotherapie (20Gy), terwijl de patiënten die geen IORT kregen niet neoadjuvant behandeld werden. Dit is exemplarisch voor de heterogeniteit binnen de studiepopulaties en de grote verschillen tussen de onderlinge studies. Daarom is het de vraag of deze meta-analyse een hoger niveau van bewijs oplevert op het gebied van oncologische uitkomstmatten dan de individuele studies die erin zijn opgenomen. Relevant is wel de bevinding dat er geen verschil lijkt te bestaan in complicatiepercentages tussen patiënten die wel/geen IORT hebben ondergaan, behoudens een lichte toename in het aantal wondinfecties (Mirnezami, 2013).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten

- Lokaal recidief percentage.
- Ziektevrije overleving.
- Totale overleving.
- Complicatiepercentage.

PICO(s)

P: patiënten met een primair lokaal gevorderd rectumcarcinoom met kans op microscopische irradicaliteit na optimale neoadjuvante behandeling en beyond TME chirurgie;

I: IORT;

C: geen IORT;

O: lokaal recidiefpercentage, lokaal recidiefvrije overleving, ziektevrije overleving, totale overleving, complicatiepercentage.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Alberda, W. J., Verhoef, C., Nuyttens, J. J., Van Meerten, E., Rothbarth, J., De Wilt, J. H. W., & Burger, J. W. A. (2014). Intraoperative Radiation Therapy Reduces Local Recurrence Rates in Patients With Microscopically Involved Circumferential Resection Margins After Resection of Locally Advanced Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 88(5), 1032-1040. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.014>
- Alberda, W. J., Verhoef, C., Schipper, M. E. I., Nuyttens, J. J., Rothbarth, J., de Wilt, J. H. W., & Burger, J. W. A. (2015). The Importance of a Minimal Tumor-Free Resection Margin in Locally Recurrent Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(7), 677-685. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000388>
- Allee, P. E., Tepper, J. E., Gunderson, L. L., & Munzenrider, J. E. (1989). Postoperative radiation therapy for incompletely resected colorectal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 17(6), 1171-1176. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90522-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90522-1)
- Calvo, F. A., Sole, C. V., Rutten, H. J., Poortmans, P., Asencio, J. M., Serrano, J., Aristu, J., Roeder, F., & Dries, W. J. (2020). ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in primary locally advanced rectal cancer. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 25, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.09.001>
- Dresen, R. C., Gosens, M. J., Martijn, H., Nieuwenhuijzen, G. A., Creemers, G.-J., Daniels-Gooszen, A. W., van den Brule, A. J., van den Berg, H. A., & Rutten, H. J. (2008). Radical Resection After IORT-Containing Multimodality Treatment is the Most Important Determinant for Outcome in Patients Treated for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 15(7), 1937-1947. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9896-z>
- Dubois, J.-B., Bussieres, E., Richaud, P., Rouanet, P., Becouarn, Y., Mathoulin-Pélissier, S., Saint-Aubert, B., & Ychou, M. (2011). Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: Results of the French multi-institutional randomized study. *Radiotherapy and Oncology*, 98(3), 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.017>
- Eerenschild, F. T. J., Vermaas, M., Nuyttens, J. J. M. E., Graveland, W. J., Marinelli, A. W. K. S., Van Der Sijp, J. R., Wiggers, T., Verhoef, C., Eggermont, A. M. M., & De Wilt, J. H. W. (2006). Value of Intraoperative Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 49(9), 1257-1265. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0651-x>
- Gunderson, L. L., Calvo, C., F. A., Willett, C. G., & Harrison, L. B. (2011). Rationale and historical perspective of intraoperative irradiation. In *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results* (2nd ed., pp. 3-26). Humana Press.
- Haddock, M. G. (2017). Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: A clinical review. *Radiation Oncology*, 12(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0752-1>
- Holman, F. A., Bosman, S. J., Haddock, M. G., Gunderson, L. L., Kusters, M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., van den Berg, H., Nelson, H., & Rutten, H. J. (2017). Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 43(1), 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.015>
- Holman, F. A., Haddock, M. G., Gunderson, L. L., Kusters, M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., van den Berg, H. A., Nelson, H., & Rutten, H. J. T. (2016). Results of intraoperative electron beam radiotherapy containing multimodality treatment for locally unresectable T4 rectal cancer: A pooled analysis of the Mayo Clinic Rochester and Catharina Hospital Eindhoven. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(6), 903-916. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.07.01>
- Masaki, T., Takayama, M., Matsuoka, H., Abe, N., Ueki, H., Sugiyama, M., Tonari, A., Kusuda, J., Mizumoto, S., & Atomi, Y. (2008). Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 393(2), 173-180. <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0260-8>
- Mirnezami, R., Chang, G. J., Das, P., Chandrakumaran, K., Tekkis, P., Darzi, A., & Mirnezami, A. H. (2013). Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surgical Oncology*, 22(1), 22-35. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2012.11.001>
- Okunieff, P., Sundararaman, S., Metcalfe, S., & Chen, Y. (2011). Biology of large dose per fraction irradiation. In *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results* (2nd ed., pp. 27-47). Humana Press.
- Piqueur, F., Peulen, H., Cnossen, J., Huibregtse, C., Rutten, H., Burger, J., & Verrijssen, A. (2023). Dose adaptation of Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy (IOERT) in patients with Locally Advanced or Recurrent Rectal Cancer: A safety

and toxicity analysis [Submitted].

Sadahiro, S., Suzuki, T., Ishikawa, K., Fukasawa, M., Saguchi, T., Yasuda, S., Makuuchi, H., Murayama, C., & Ohizumi, Y. (2004). Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 30(7), 750-758. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.04.012>

Valentini, V., Coco, C., Rizzo, G., Manno, A., Crucitti, A., Mattana, C., Ratto, C., Verbo, A., Vecchio, F. M., Barbaro, B., Gambacorta, M. A., Montoro, C., Barba, M. C., Sofo, L., Papa, V., Menghi, R., D'Ugo, D. M., & Doglietto, G. (2009). Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: A prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery*, 145(5), 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.01.007>

Voogt, E. L. K., van Rees, J. M., Hagemans, J. A. W., Rothbarth, J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Cnossen, J. S., Peulen, H. M. U., Dries, W. J. F., Nuyttens, J., Kolkman-Deurloo, I.-K., Verhoef, C., Rutten, H. J. T., & Burger, J. W. A. (2021). Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy (IOERT) Versus High-Dose-Rate Intraoperative Brachytherapy (HDR-IORT) in Patients With an R1 Resection for Locally Advanced or Locally Recurrent Rectal Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 110(4), 1032-1043. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.006>

Willett, C. G., Shellito, P. C., Tepper, J. E., Eliseo, R., Convery, K., & Wood, W. C. (1991). Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 9(5), 843-849. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.5.843>

Intraoperatieve radiotherapie primair rectumcarcinoom

Deze module is in ontwikkeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Adjuvante systemische therapie bij rectumcarcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Is er plaats voor adjuvante systemische therapie na in opzet curatieve resectie van het rectumcarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de meerwaarde van adjuvante (chemo)therapie als er geen preoperatieve radiotherapie is geweest?
2. Wat is de waarde van adjuvante (chemo)therapie als er wel preoperatieve radiotherapie is geweest?

Aanbeveling

Geef geen adjuvante chemotherapie na in opzet curatieve resectie van een rectumcarcinoom, ongeacht eventuele voorbehandeling, radicaliteit of klierstatus.

Overwegingen

De Nederlandse SCRIPT-studie en UK CHRONICLE-studie zijn beiden voortijdig gesloten als gevolg van een trage inclusie. De resultaten van beide studies tonen dat adjuvante behandeling met respectievelijk capecitabine en CAPOX geen overlevingswinst oplevert ten opzichte van observatie (Breugom, 2015; Glynne Jones, 2014).

Belangrijk om te benadrukken is dat de aanbeveling geldt voor het rectumcarcinoom zoals gedefinieerd op basis van de nieuwe consensus definitie, waarbij de onderrand van de tumor onder de sigmoid take-off moet liggen op basis van MRI of CT. In de gepoolde analyse van Breugom (2015) was opvallend dat in subgroep analyse de tumoren op 10 tot 15 cm van de anus op basis van endoscopie, zoals destijds in de studies gehanteerd, wel een significante overlevingswinst van adjuvante chemotherapie werd gezien. Naar alle waarschijnlijkheid zijn dit echter tumoren geweest boven de sigmoid take-off, en worden dus nu tot de coloncarcinenomen gerekend. Daarmee hebben dergelijke patiënten wel een eventuele indicatie voor adjuvante chemotherapie volgens de geldende criteria, wat met de patiënt besproken dient te worden.

De enige positieve resultaten van adjuvante chemotherapie zijn verkregen in oudere onderzoeken waarin de chirurgie niet volgens de huidige norm (TME) werd uitgevoerd en preoperatieve bestraling nog niet werd toegepast. Overigens liet een oudere Nederlandse studie ook geen voordeel zien voor adjuvante therapie bij het rectumcarcinoom maar wel bij het coloncarcinoom (Taal, 2001). Optimale TME chirurgie is geassocieerd met een betere prognose. Daarmee wordt dus ook de Cochrane review, die een overlevingswinst van adjuvante chemotherapie van 17% laat zien, beschouwd als niet toepasbaar op de hedendaagse praktijk. Omdat het zeer de vraag is of adjuvante chemotherapie na optimale TME-chirurgie zonder voorbehandeling leidt tot een relevante overlevingswinst, heeft de richtlijnwerkgroep daarom gemeend ook in deze situatie adjuvante chemotherapie niet aan te bevelen.

Een retrospectieve analyse van de EORTC-studie 22921 toonde een mogelijk voordeel aan voor adjuvante chemotherapie bij patiënten met een complete pathologische remissie op neoadjuvante chemoradiotherapie

(Collette, 2007). De uitkomst van deze retrospectieve analyse dient in prospectief onderzoek bevestigd te worden, onder andere omdat niet al deze patiënten met TME-chirurgie waren behandeld.

Een gerandomiseerde fase II studie bij patiënten met na neoadjuvante chemoradiotherapie een ypT3-4N0 of ypTanyN+ rectumcarcinoom toonde wel een significante winst in ziektevrije maar niet in totale overleving voor de toevoeging van oxaliplatin aan 5-fluorouracil (Hong, 2019).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Een retrospectieve analyse van NKR gegevens van patiënten met een rectumcarcinoom waarbij werd afgezien van neoadjuvante (chemo)radiotherapie op basis van een cN0 status op MRI die na resectie een pN+ status bleken te hebben toonde een significante overlevingswinst voor adjuvante chemotherapie (*Demichelis, 2020 in preparation*). Er is een grote kans op selectiebias in dergelijke analyses, omdat afzien van chemotherapie redenen kan hebben die op zichzelf ook geassocieerd zijn met een slechtere uitkomst (comorbiditeit, complicaties na chirurgie). Voorts zijn de NKR gegevens nog niet gecorrigeerd voor de huidige definitie van het rectum (zie eerder). Daarom dienen deze resultaten bevestigd te worden in gerandomiseerde studies.

Onderbouwing

Achtergrond

Er zijn verschillen tussen het colon- en het rectumcarcinoom, hetgeen bijvoorbeeld blijkt uit een iets ander patroon van metastasering, en op genetisch en moleculair niveau uit een ander profiel van genexpressie, prevalentie van microsatelliet instabiliteit en mutaties in RAS en BRAF oncogenen (Tamas, 2015). Op grond hiervan lijken de behandelresultaten van deze 2 tumortypen niet op voorhand uitwisselbaar.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De ESMO richtlijn (Glynne Jones, 2017) vermeldt dat de winst van adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom kleiner is dan bij het coloncarcinoom, en dat deze winst de ziektevrije overleving betreft en niet de totale overleving.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1

Systematische reviews en een meta-analyse tonen geen bewijs voor een verbetering van welke uitkomstmaat dan ook van adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom (Bujko, 2010; Van Breugom, 2015).

PICO 2

Er zijn geen goede gegevens over de waarde van adjuvante chemotherapie bij patiënten die na lokale behandeling met TME-chirurgie zonder voorafgaande radiotherapie toch een stadium III blijken te hebben. Een Cochrane meta-analyse van 21 studies (Petersen, 2012) met adjuvante chemotherapie bij het rectumcarcinoom waarbij er in de grote meerderheid van studies geen preoperatieve behandeling was gegeven, toonde een reductie van 17% in mortaliteit (HR 0,83) voor adjuvante chemotherapie ten opzichte van chirurgie alleen. In de grote meerderheid van deze studies was de chirurgie niet volgens het TME principe uitgevoerd.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

3-jaars ziektevrije overleving, 5-jaars totale overleving, totale overleving, kosten, kwaliteit van leven, toxiciteit.

PICO(s)

PICO 1 (stadium III rectumcarcinoom na neo-adjuvante radiotherapie)

P: status na radicale TME-chirurgie van een pathologisch stadium III rectumcarcinoom na neo-adjuvante (chemo)radiotherapie;

I: adjuvante chemotherapie;

C: observatie;

O: 3-jaars ziektevrije overleving, 5-jaars totale overleving.

PICO 2 (stadium III rectumcarcinoom zonder neo-adjuvante radiotherapie)

P: status na radicale TME-chirurgie van een pathologisch stadium III rectumcarcinoom zonder neo-adjuvante (chemo)radiotherapie;

I: adjuvante chemotherapie;

C: observatie;

O: 3-jaars ziektevrije overleving, 5-jaars totale overleving.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):200-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25589192.

Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund Å, van den Broek CBM, Fokstuen T, Gelderblom H, Kapiteijn E, Leer JWH, Marijnen CAM, Martijn H, Meershoek-Klein Kranenborg E, Nagtegaal ID, Pahlman L, Punt CJA, Putter H, Roodvoets AGH, Rutten HJT, Steup WH, Glimelius B, van de Velde CJH. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2015 Apr;26(4):696-701. doi: 10.1093/annonc/mdu560. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480874.

Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. Ann Oncol. 2010 Sep;21(9):1743-1750. doi: 10.1093/annonc/mdq054. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231300.

Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4379-86. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9685. PMID: 17906203.

Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, Ledermann J, Sebag-Montefiore D.

Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1356-1362. doi: 10.1093/annonc/mdu147. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24718885.

Hong YS, Kim SY, Lee JS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park YS, Park JO, Baek JY, Kim TY, Lee KW, Ahn JB, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Yun SH, Kim JH, Park JH, Park HC, Jung KH, Kim TW. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3111-3123. doi: 10.1200/JCO.19.00016. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593484.

Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;2012(3):CD004078. doi: 10.1002/14651858.CD004078.pub2. PMID: 22419291; PMCID: PMC6599875.

Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA; NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. Br J Cancer. 2001 Nov 16;85(10):1437-43. doi: 10.1054/bjoc.2001.2117. PMID: 11720425; PMCID: PMC2363941.

Tamas K, Walenkamp AM, de Vries EG, van Vugt MA, Beets-Tan RG, van Etten B, de Groot DJ, Hospers GA. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. Cancer Treat Rev. 2015 Sep;41(8):671-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.007. Epub 2015 Jun 28. PMID: 26145760.

Locale behandeling kleine tumorrest na neoadjuvante (chemo)radiotherapie

Uitgangsvraag

Is er een plaats voor lokale excisie of lokaal aanvullende radiotherapie (additionele boost of contacttherapie) indien er na (chemo)radiotherapie voor rectumcarcinoom een kleine tumorrest aanwezig is; wat zijn de selectiecriteria, en wat is de optimale timing van deze interventie?

Deelvragen:

1. Wat zijn de oncologische uitkomsten van lokale excisie van een kleine tumorrest na (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?
2. Wat is de morbiditeit en functionele uitkomst van lokale excisie na (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?
3. Wat zijn de oncologische uitkomsten van aanvullende lokale radiotherapie na uitwendige (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?
4. Wat zijn de morbiditeit en functionele uitkomsten van aanvullende lokale radiotherapie na uitwendige (chemo)radiotherapie in vergelijking met TME?

Aanbeveling

Verricht orgaansparende behandeling van het rectumcarcinoom bij voorkeur in studieverband of binnen de (inter)nationale multicenter prospectieve registraties.

Overweeg pas 3 maanden na afronding van de (chemo)radiotherapie een lokale excisie als alternatief voor TME chirurgie indien nog een klinische verdenking op een kleine tumorrest aanwezig is, daarbij in acht nemend dat dit een eventuele completerende TME bemoeilijkt en met meer morbiditeit gepaard gaat.

Voer een completerende TME uit als na lokale excisie van de kleine tumorrest na (chemo)radiotherapie de snijvlakken irradicaal zijn of bij een >ypT1 stadium.

Overweeg aanvullende lokale radiotherapie bij een patiënt die door kwetsbaarheid inoperabel is en een endoluminale tumorrest heeft na neoadjuvante (chemo)radiotherapie, waarbij de behandeling gericht is op lokale controle.

Overwegingen

Het systematische review van Smith (2017) stelt vast dat de huidige studies over locale excisie na neoadjuvante (chemo)radiotherapie van matige kwaliteit zijn. De TME chirurgie is welomschreven en de kwaliteitseisen zijn gedefinieerd. Ten aanzien van de lokale excisie zijn er geen standaarden beschreven over bijvoorbeeld techniek of histologische verslagleggen (Smith, 2017).

De GRECCAR 2 studie (Rullier, 2017) heeft patiënten met een T2-3N0-1 die neoadjuvante chemoradiotherapie ondergingen en een goede klinische response vertoonden, gerandomiseerd tussen lokale excisie en TME. De 3-jaars oncologische uitkomsten waren aan elkaar gelijk en er werd geen voordeel

voor wat betreft morbiditeit en functionele uitkomsten gezien na lokale excisie. Bij 20% werd na de lokale excisie een ypT0 tumor gevonden waarbij lokale excisie achterwege had kunnen blijven. Het grote aantal completerende TME's na lokale excisie, wat achteraf niet altijd nodig bleek, gingen met veel morbiditeit gepaard (46%).

Bewijs voor aanvullende lokale radiotherapie na neoadjuvante (chemo)radiotherapie is schaars. Aanvullende radiotherapie in de vorm van contacttherapie is een techniek die vooral in Frankrijk sporadisch toegepast werd bij patiënten met een verhoogd operatierisico (Gerard, 2007; Frin, 2017). Sun Myint (2018) beschreef een serie van 83 patiënten met een tumorrest < 3 cm na neoadjuvante chemoradiotherapie. De patiënten waren 'unfit for surgery' of zagen om andere redenen af van chirurgie. Contacttherapie boost (90 Gy) bij kleine tumorrest 4 tot 8 weken na neoadjuvante chemoradiatiel resulteerde in een klinisch complete response van 64%. Lokaal recidief trad bij 11% op en de 5-jaars overleving was 46%. Rijkmans (2017) beschreef een cohort van 38 patiënten inoperabele patiënten die hoge dosis endorectale brachytherapie 6 weken na uitwendige radiotherapie ondergingen. Dit resulteerde in 61% klinisch complete response. Na 2 jaar was de lokale progressie vrije overleving en algehele overleving respectievelijk 42% en 63% (Rijkmans, 2017).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De CARTS-studie includeerde patiënten met een distaal cT1-3N0-1 rectumcarcinoom (Verseveld, 2015). Bij goede response na chemoradiotherapie werd lokale excisie verricht. 47 patiënten ondergingen TEM waarbij in 30 patiënten een ypT0-1N0 tumor werd gezien. Gedurende follow-up werd 1 lokaal recidief gezien na ypT1 en 3 na ypT2 bij patiënten die aanvullende TME hadden geweigerd. De 5-jaars lange termijn resultaten (Stijns, 2018) laten een lokaal recidief kans zien van 7,7% en een ziektevrije overleving van 82%. Na chemoradiotherapie en lokale excisie werd door 50% 'major' Low-anterior resection syndrome (LARS) gerapporteerd, en nog eens 28% had 'minor' LARS.

Onderbouwing

Achtergrond

Neoadjuvante (chemo)radiotherapie met een klinisch goede respons heeft een ontwikkeling van orgaansparende behandeling ingezet. Het vermijden van de morbiditeit van radicale rectumchirurgie met een goede oncologische en functionele uitkomst is hierbij het doel. Indien er klinisch een kleine tumorrest aanwezig is na (chemo)radiotherapie, en er geen aanwijzingen zijn voor pathologische lymfklieren op beeldvorming, is er een mogelijkheid voor lokale behandeling door middel van lokale excisie of additionele lokale radiotherapie (endoluminale brachytherapie /contacttherapie). Bij lokale excisie kan de pathologische respons worden vastgesteld, waarbij deze nogal eens afwijkt van de klinische respons.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn zegt niets over lokale behandeling na radio-en of chemotherapie. De synopsis van gepubliceerde richtlijnen van de European Society of Coloproctology geeft de volgende consensus statements (Borstlap, 2017):

- lokale excisie van het litteken na chemoradiotherapie kan een alternatief zijn voor TME chirurgie indien

het een ypT0-1 tumor betreft, maar wel met strikte follow-up. Ten aanzien van aanvullende lokale radiotherapie worden geen aanbevelingen gedaan.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (uitkomsten na lokale excisie)

Het systematisch review van Shaikh (2015) laat zien dat lokale excisie na neoadjuvante chemoradiotherapie gepaard gaat met hogere kans op lokaal recidief in vergelijking met completerende rectumresectie (OR 1.29 NS) maar de 10-jaars overall survival en 5-jaars ziektevrije overleving zijn gelijk (Shaikh, 2015). Er zijn geen vergelijkende studies geïncludeerd met primaire TME als controle interventie.

Het review van Hallam (2016) bevat geen vergelijkende studies. Gerapporteerde lokaal recidief percentages afhankelijk van het ypT stadium zijn: voor alle \geq ypT1 22%, ypT0 4%, ypT1 12%, ypT2 24%, ypT3 60% na een mediane follow-up van 54 maanden. Ziektevrijoverleving in ypT0 tumoren was 95% en voor ypT1 tumoren 68%. Voor andere ypT categorieën was er onvoldoende data beschikbaar (Hallam, 2016).

Er zijn geen systematisch reviews over morbiditeit of functionele uitkomst van lokale excisie ten opzichte van de gekozen controle interventies.

Hallam (2016) beschrijft een gepoolde morbiditeit van lokale excisie na chemo-radiotherapie van 23% waarbij vooral naad dehiscentie en rectale pijn op de voorgrond staan. De morbiditeit is hoger dan van een primaire lokale excisie die rond de 13% ligt (Shaikh, 2015).

PICO 2 (uitkomsten na aanvullende lokale radiotherapie)

Er is geen systematic review beschikbaar over dit onderwerp.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten

1. Lokoregionaal recidief
2. Algehele overleving
3. Morbiditeit
4. Functionele uitkomst

PICO(s)

PICO1 (deelvraag 1 en2 uitkomsten na lokale excisie na (chemo)radiotherapie)

P: patiënten met rectumcarcinoom die neoadjuvante (chemo)radiotherapie hebben ondergaan met een goede klinische response maar waarbij een kleine tumorrest resteert;

I: lokale excisie van kleine tumorrest;

C: TME chirurgie;

O: lokoregionaal recidief, overall survival, morbiditeit, functionele uitkomst.

PICO 2 (deelvraag 3 en 4 uitkomsten na aanvullende lokale radiotherapie na uitwendige (chemo)radiotherapie)

P: patiënten met rectumcarcinoom die neoadjuvante (chemo)radiotherapie hebben ondergaan met een goede klinische response maar waarbij een kleine tumorrest resteert;

I: aanvullende lokale radiotherapie;

C: TME;

O: lokoregionaal recidief, overall survival, morbiditeit, functionele uitkomst.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Borstlap WAA, van Oostendorp SE, Klaver CEL, Hahnloser D, Cunningham C, Rullier E, Bemelman WA, Tuynman JB, Tanis PJ; research committee of the European Society of Coloproctology. Organ preservation in rectal cancer: a synopsis of current guidelines. Colorectal Dis. 2017 Nov 14. doi: 10.1111/codi.13960. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29136328.
- Erin AC, Evesque L, Gal J, Benezery K, François E, Gugenheim J, Benizri E, Château Y, Marcié S, Doyen J, Gérard JP. Organ or sphincter preservation for rectal cancer. The role of contact X-ray brachytherapy in a monocentric series of 112 patients. Eur J Cancer. 2017 Feb;72:124-136. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.007. Epub 2016 Dec 24. PubMed PMID: 28027515.
- Gerard JP, Chapet O, Ortholan C, Benezery K, Barbet N, Romestaing P. French experience with contact X-ray endocavitary radiation for early rectal cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007 Nov;19(9):661-73. Epub 2007 Sep 5. Review. PubMed PMID: 17822887.
- Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? Dis Colon Rectum. 2016 Oct;59(10):984-97. doi: 10.1097/DCR.0000000000000613. Review. PubMed PMID: 27602930.
- Rijkmans EC, Cats A, Nout RA, van den Bongard DHJG, Ketelaars M, Buijsen J, Rozema T, Franssen JH, Velema LA, van Triest B, Marijnen CAM. Endorectal Brachytherapy Boost After External Beam Radiation Therapy in Elderly or Medically Inoperable Patients With Rectal Cancer: Primary Outcomes of the Phase 1 HERBERT Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Jul 15;98(4):908-917. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.033. Epub 2017 Jan 20. PubMed PMID: 28366579.
- Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Jafari M, Portier G, Meunier B, Sileznieff I, Prudhomme M, Marchal F, Pocard M, Pezet D, Rullier A, Vendrely V, Denost Q, Asselineau J, Doussau A. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul 29;390(10093):469-479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5. Epub 2017 Jun 7. PubMed PMID: 28601342.
- Shaikh I, Askari A, Ourû S, Warusavitarne J, Athanasiou T, Faiz O. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2015 Jan;30(1):19-29. doi: 10.1007/s00384-014-2045-1. Epub 2014 Nov 4. Review. PubMed PMID: 25367179.
- Smith FM, Ahad A, Perez RO, Marks J, Bujko K, Heald RJ. Local Excision Techniques for Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: What Are We Doing? Dis Colon Rectum. 2017 Feb;60(2):228-239. doi: 10.1097/DCR.0000000000000749. Review. PubMed PMID: 28059920.
- Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJME, van Meerten E, Tanis PJ, de Hingh IHJT, van der Schelling GP, Acherman Y, Leijtens JWA, Bremers AJA, Beets GL, Hoff C, Verhoef C, Marijnen CAM, de Wilt JHW; CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. JAMA Surg. 2018 Oct 10. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30304338.

- Sun Myint A, Smith FM, Gollins S, Wong H, Rao C, Whitmarsh K, Sripradam R, Rooney P, Hershman M, Pritchard DM. Dose Escalation Using Contact X-ray Brachytherapy After External Beam Radiotherapy as Nonsurgical Treatment Option for Rectal Cancer: Outcomes From a Single-Center Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Mar 1;100(3):565-573. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.022. Epub 2017 Oct 20. PubMed PMID: 29229327.
- Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, Nagtegaal ID, Nuyttens JJ, Marijnen CA, de Wilt JH; CARTS Study Group. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg.* 2015 Jun;102(7):853-60. doi: 10.1002/bjs.9809. Epub 2015 Apr 2. PubMed PMID: 25847025.

Watchful waiting na neoadjuvante therapie met resectie als aanvankelijke intentie bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Uitgangsvragen

1. Wat is de definitie van een klinisch complete respons?
2. Wat is de definitie van een klinisch bijna complete respons?
3. Is watchful waiting een veilig alternatief voor TME chirurgie bij klinisch complete respons na neoadjuvante therapie?
4. Wat is het succes van behandelingsopties bij een regrowth na watchful waiting voor een klinisch complete respons na neoadjuvante therapie?

Aanbeveling

Definieer een klinisch complete response als afwezigheid van resttumor bij rectaal toucher, endoscopie en MRI ten tijde van restadiëring na neoadjuvante therapie.

Definieer een klinisch bijna complete response als minimale restafwijkingen bij rectaal toucher, endoscopie en MRI in afwezigheid van evidente resterende klierpathologie ten tijde van restadiëring na neoadjuvante therapie.

Verricht responseevaluatie 6 tot 8 weken na de laatste bestraling van chemoradiatie, en doe dit eerder bij verdenking op slechte respons of progressie.

Evalueer in het geval van 5x5 Gy radiotherapie 10 tot 12 weken na het einde van de bestraling de respons op therapie.

Herevalueer middels een extra responseevaluatie bij initiële klinisch bijna complete respons na nogmaals 6 weken wachten. Overleg bij geringe restafwijkingen of twijfel over een klinisch complete respons met een expert centrum.

Bespreek bij een klinisch complete respons watchful waiting als alternatief voor TME chirurgie, waarbij in gedeelde besluitvorming de voor- en nadelen afgewogen dienen te worden.

Voer watchful waiting alleen uit in centra met aantoonbare ervaring, die ook deelnemen aan een prospectieve registratie.

Overwegingen

PICO 1 en 2: definitie klinisch (bijna) complete respons

In de richtlijnen wordt gesproken over afwezigheid van resttumor bij rectaal toucher, endoscopie en MRI. Belangrijk is om hierbij op te merken dat de klierstatus hier ook toe behoort (zoals beoordeelbaar op MRI). De incidentie van resterende pathologische klieren is laag na neoadjuvante therapie. Daarom wordt

geadviseerd om in geval van evidente resterende klierpathologie niet te spreken van een klinisch complete respons. In de overige gevallen zal er enige respons van de klieren zijn en is een additioneel wacht interval meestal mogelijk. Bij twijfel wordt hiervoor ook overleg met een expert centrum geadviseerd.

PICO 3 en 4: Oncologische uitkomst watchful waiting en behandeling regrowth

De gerapporteerde lokale regrowth incidentie tijdens watchful waiting varieert van 16 tot 25% na 2 jaar follow-up, en 63 tot 93% van de regrowths treedt op in het eerste jaar. De overgrote meerderheid betreft een luminaal recidief.

Registratiestudies watchful waiting

Van der Valk (2018) heeft een multicenter registratiestudie uitgevoerd onder 47 instituten vanuit 15 verschillende landen onder 1009 patiënten. In 78 tot 95% van de regrowths kan salvage chirurgie plaatsvinden middels lokale excisie of TME, waarbij het grootste deel van de patiënten een R0 resectie heeft. Een deel van de patiënten ondergaat initieel lokale excisie als salvage behandeling voor een regrowth, waarbij een deel alsnog een aanvullende TME nodig heeft (11% van de salvage TMEs werd voorafgegaan door lokale excisie). De meest voorkomende redenen om geen salvage chirurgie te verrichten zijn weigering van de patiënt, afstandsmetastasen of algehele matige tot slechte conditie van de patiënt. In deze gevallen wordt soms gekozen voor palliatieve brachytherapie of contacttherapie.

De International Watch&Wait Database (IWWD, opgericht in 2014 om alle watchful waiting data centraal te verzamelen) heeft een gepoolde analyse (van der Valk, 2018) gepubliceerd over deels gepubliceerde cohort studies en deels nog niet gepubliceerde data over patiënten geïncludeerd in watchful waiting wereldwijd. De registratie was niet geheel compleet voor alle patiënten. In totaal werden 880 geregistreerde patiënten geanalyseerd met een mediane follow-up van 3.3 jaar (3.1 tot 3.6) en 5% onderging een diagnostische lokale excisie ter bevestiging van complete respons. De regrowth rate na 2 jaar was 25% (22 tot 29%); regrowth werd in 63% van de gevallen in het 1^e jaar en 88% in het 2^e jaar vastgesteld. Slechts 3% had solitaire nodale regrowth. 31% van de regrowths werden behandeld met lokale excisie (waarbij 28% nog aanvullend TME onderging). In totaal ondergingen 78% TME voor hun regrowth (waarbij in 11% voorafgegaan door lokale excisie). 6% had een R1 resectie. Patiënten met een regrowth ontwikkelden meer metastasen dan patiënten met een aanhoudende complete respons (18% versus 5% respectievelijk). Metastasen kwamen voornamelijk synchroon of metachroon voor (> 3 maanden) ten opzichte van de regrowth. 5-jaar ziekte specifieke overleving was 94% en algehele overleving na 5 jaar was 85%.

Oncologische uitkomsten vergelijkende studies

Renehan (2015) heeft een propensity score matched cohort analyse verricht tussen patiënten met watchful waiting bij klinisch complete respons en patiënten met resttumor die TME ondergingen. Er werd een hogere regrowth incidentie dan Dossa (2017) (38% na 3 jaar) gevonden, maar de overige lange termijn uitkomsten na 3 jaar waren niet verschillend.

Li (2015) vergeleek radicale chirurgie met watchful waiting in een cohortonderzoek met 122 patiënten met een klinisch complete respons. Patiënten werden met radicale chirurgie behandeld (controlegroep, n=92) of ondergingen een watchful waiting-beleid met een intensief follow-up protocol (interventiegroep, n=30). Voor de 5-jarige overleving werd er geen significant verschil ($p=0,912$) gevonden tussen watchful waiting (100%

overleving) en een chirurgisch beleid (96% overleving). Ook werd er geen significant verschil ($p=0,932$) in de 5-jarige ziektevrije overleving gevonden tussen watchful waiting (90% ziektevrije overleving) en een chirurgisch beleid (92% ziektevrije overleving). Bij 6% van de watchful waiting patiënten werd een lokaal recidief gevonden, tegenover 2,2% in de chirurgie-groep (p -waarde niet gerapporteerd). Er werd geen significant verschil ($p=0,267$) gevonden voor lokale recidieven na 5 jaar tussen watchful waiting (lokaal recidief 6,7%) en een chirurgisch beleid (lokaal recidief: 2,2%).

Araujo (2015) vergeleek met een retrospectief onderzoek in Brazilië een groep patiënten die chirurgie ontvingen na een pathologisch complete respons op neoadjuvante therapie (controlegroep, $n=69$) met een groep mensen die watchful waiting ondergingen na een klinisch complete respons op neoadjuvante therapie (interventiegroep, $n=42$). Er werd geen significant verschil ($p=0,316$) gevonden tussen een watchful waiting-beleid (72% overleving) en een chirurgisch beleid (90% overleving) voor de 5-jaars overleving. Voor de ziektevrije overleving werd wel een significant verschil ($p=0,011$) tussen de groepen gevonden; de groep die watchful waiting ontving had een ziektevrije overleving van 61%, tegenover 83% in de groep met een chirurgische behandeling. Bij 19% van de deelnemers die watchful waiting ondergingen werd een lokaal recidief gevonden, tegenover 5,8% van de deelnemers met een chirurgisch beleid (geen p -waarde gerapporteerd).

Nasir (2019) hebben resultaten van chirurgie gepubliceerd van 23 patiënten die een regrowth kregen tijdens watchful waiting. De resultaten werden vergeleken met patiënten die geen complete respons hadden en ook chirurgie ondergingen. Patiënten met chirurgie voor regrowth ondergingen vaker een robot-geassisteerde TME en lokale excisie, er werd geen open chirurgie verricht voor regrowths. Er werden meer abdominoperineale resecties verricht, dit is echter te verklaren door een significant lager gelegen tumor bij de patiënten met regrowth. Het TME specimen was vaker suboptimaal na chirurgie voor regrowths. De auteurs verklaren dit door mogelijk meer fibrose en oedeem in het bekken. Verder zijn er geen verschillen gevonden in chirurgische uitkomsten en complicaties.

Quality of life en functionele uitkomsten

Tot nu toe is de focus van de meeste studies het oncologische resultaat geweest. Resultaten met betrekking tot functionele uitkomsten zijn beschreven maar nog relatief beperkt. Hupkens (2017) hebben in een multicentrische matched controlled studie (watchful waiting versus TME) kwaliteit van leven, defaecatieproblemen, urogenitale dysfunctie en seksuele dysfunctie onderzocht bij watchful waiting patiënten. De watchful waiting patiënten hadden een betere fysieke en cognitieve functie, betere emotionele rollen en globale gezondheidsstatus dan patiënten die een TME ondergingen. Defaecatieproblemen, seksuele en urogenitale dysfunctie kwam minder voor bij watchful waiting patiënten. Deze studie bevestigde eerdere preliminaire resultaten uit andere cohorten (Martens, 2016, Maas, 2011).

Twee studies hebben naar de anorectale functie gekeken in patiënten tijdens watchful waiting (Van der Sande, 2019; Habr-Gama, 2016). Van der Sande (2019) hebben ook de resultaten gecorreleerd aan de radiatielvelden. Beide studies hebben niet vergeleken met patiënten die TME ondergingen, waardoor het niet mogelijk is om een uitspraak te doen over eventuele verslechterde anorectale functie ten opzichte van geopereerde patiënten. Ten opzichte van lokale excisie (TEM) hadden watchful waiting patiënten een betere anorectale functie bij manometrie. Er werd een trend gerapporteerd dat een hoge sphincterdosis

radiotherapie ongunstig was voor anorectale functie op de lange termijn. Een derde van de patiënten had majeure klachten in het kader van het low anterior resection syndroom. Dit is duidelijk lager dan eerder gerapporteerd is voor patiënten die TME ondergingen (Hupkens, 2017).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De eerste Nederlandse studie over watchful waiting van Maas et al. kwam uit in 2011 in Journal of Clinical Oncology. Hierin werden 21 patiënten met een klinisch complete respons met watchful waiting behandeld en vergeleken met 20 patiënten die werden geopereerd en een complete respons hadden. De resultaten waren veelbelovend met slechts 1 lokale regrowth en verder geen events in de watchful waiting groep versus 1 overlijden door opheffen stoma in de geopereerde groep. Deze positieve trend werd later door Martens (2016) bevestigd.

- Het International Watch-and-Wait consortium is een (gedeeltelijk) Nederlands initiatief en heeft in 2014 een gepoolde analyse gepubliceerd waarin een lokale regrowth van 25% werd gerapporteerd na 2 jaar follow-up. Een substantieel deel van deze gepoolde analyse bestond uit Nederlandse data (Maas, 2011; Martens, 2016).

Met betrekking tot kwaliteit van leven zijn er enkele Nederlandse studies (Maas, 2011; Martens, 2016; Hupkens, 2017; Van der Sande, 2019). Deze studies hebben aangetoond dat de kwaliteit van leven, anorectale functie en urogenitale functie hoger zijn in het kader van watchful waiting ten opzichte van geopereerde patiënten. Patiënten in het watchful waiting beleid hebben wel in ongeveer 33% klachten van majeure low anterior resection syndrome-klachten (zie Module Darmfunctiestoornissen).

Oudere en/of kwetsbare patiënten

Haak (2020) onderzochten de uitkomsten van watchful waiting in 43 patiënten ≥ 75 jaar (range 75 tot 87 jaar) met minstens 2 jaar follow-up. 12% (5/34) ontwikkelde een regrowth. 3-jaars algehele overleving en stomavrije overleving waren respectievelijk 97% en 93%. Darmfunctie was goed en er werden matige urogenitale klachten gerapporteerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Al langer is bekend dat bij een deel (15 tot 20%) van de patiënten met een rectumcarcinoom die neoadjuvante therapie krijgen geen vitale tumor meer wordt aangetroffen in het preparaat na chirurgie (Maas, 2010). Wanneer bij restadiëring na de neoadjuvante therapie het vermoeden bestaat op een klinisch complete respons, kan gekozen worden voor een 'watchful waiting' strategie. De voordelen van watchful waiting zijn het vermijden van de korte termijn mortaliteit en morbiditeit van de operatie, het vermijden van een eventueel stoma en de lagere kans anorectale en urogenitale dysfunctie op de lange termijn. Gezien het toenemende belang van de kwaliteit van leven na de behandeling is er vanuit het patiënten perspectief een grote interesse in orgaansparende behandeling. Het klinisch vaststellen van een complete respons is uitdagend. Indien er na radio(chemo)therapie toch nog een tumorrest aanwezig is in de darmwand of de klieren en er voor watchful waiting gekozen wordt, zal deze tumorrest na verloop van tijd weer aangroeien.

Dit wordt een lokale regrowth genoemd. Regrowth leidt mogelijk tot een oncologisch nadeel door een verhoogde kans op verlies aan lokale controle in het bekken, en mogelijk ook een verhoogde kans op afstandsmetastasen ontstaan vanuit de regrowth.

In deze module wordt watchful waiting bij klinisch complete responders na neoadjuvante therapie met aanvankelijke intentie tot resectie besproken. De inhoud van deze module overlapt (deels) met de modules 'Neoadjuvante of inductietherapie vroeg rectumcarcinoom', 'Neoadjuvante therapie intermediair risico rectumcarcinoom', 'Neoadjuvante therapie lokaal gevorderd rectumcarcinoom', 'Restadiëring na neoadjuvante therapie rectumcarcinoom' en 'Kleine tumorrest na (C)RT voor rectumcarcinoom'.

Samenvatting literatuur

Samenvatting internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De ESMO clinical practice richtlijn (Glynne-Jones, 2017) definieert een klinisch complete respons als afwezigheid van palpabele tumor of irregulariteit bij rectaal toucher, geen zichtbare laesie bij endoscopie (behalve vlak litteken, teleangiëctasie of wit verkleurde mucosa) met eventueel als aanvullende criteria hierbij afwezigheid van resttumor en (verdachte) klieren op MRI of endorectale echo, gecombineerd met negatieve biopten. De NCCN richtlijn (Benson, 2018) definieert een klinisch complete respons als afwezigheid restziekte bij rectaal toucher, MRI en endoscopie. Beide richtlijnen adviseren pelviene MRI als primaire modaliteit voor restadiering na (C)RT.

De ESMO clinical practice richtlijn adviseert watchful waiting te overwegen bij patiënten met een 'early' tumor die kwetsbaar zijn, een hoog chirurgisch risico hebben of chirurgie afwijzen. Watchful waiting kan in andere patiënten ook worden overwogen als zij een klinisch complete respons verkrijgen na neoadjuvante therapie, mits in een prospectieve studie. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de experimentele status en het mogelijk verhoogde risico op oncontroleerbare pelviene en metastatische ziekte.

De Amerikaanse NCCN richtlijn adviseert dat watchful waiting overwogen kan worden bij een klinisch complete respons als er sprake is van een expert multidisciplinair team en na een zorgvuldige discussie met de patiënt met betrekking tot risico's. Beide richtlijnen onderschrijven het gebrek aan lange termijn follow-up.

Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 en 2: Definitie klinisch (bijna) complete respons

Er is geen systematische review, meta-analyse of RCT beschikbaar.

PICO 3 en 4: Watch and wait versus TME en behandeling regrowths

Dossa (2017) hebben een meta-analyse gedaan met 23 studies (4 geheel prospectief) met totaal 867 patiënten (leeftijd 39 tot 86 jaar). Ze vonden een regrowth percentage na 2 jaar van 16% (95%CI 12 tot 20%). Salvage therapie was mogelijk in 95% van de regrowths. Bij vergelijk met patiënten met een pathologisch complete respons na TME werd er geen significant verschil gevonden in (non-regrowth) ziektevrije overleving of algehele overleving, echter de patiënten aantallen en aantallen events voor deze analyse zijn relatief klein en follow-up duur varieerde substantieel tussen studies (12 tot 68 maanden).

In een systematic review van Kong (2017) werd gekeken naar salvage surgery voor regrowths. Salvage surgery kon in 84% van de 105 patiënten (gemiddelde leeftijd varieerde van 50,6 tot 70 jaar) met regrowth plaatsvinden. De redenen voor onmogelijkheid tot salvage surgery waren: afstandsmetastase, algehele slechte conditie en weigering van chirurgie door de patiënt.

Chadi (2018) publiceerden in een gepoolde analyse van 602 patiënten (mediane leeftijd 59 tot 75 jaar) op basis van individuele patiënten data uit 11 studies een regrowth percentage na 2 jaar van 21% (15 tot 27%). De heterogeniteit tussen studies was hoog. De mediane follow-up bedroeg 38 maanden (IQR 25 tot 59). 93% van de regrowths vond plaats in het eerste jaar na inclusie. 89% van de regrowths onderging salvage surgery, waarvan 98% resulteerde in een R0 resectie. 5-jaars overleving was 87% en non-regrowth ziektevrije overleving na 5 jaar was 81%. In deze meta-analyse werd niet vergeleken met patiënten die TME ondergingen.

Dattani (2018) heeft een systematische review en gepoolde analyse gedaan om naar de oncologische uitkomsten van watchful waiting te kijken en hierbij ook specifiek de uitkomsten na salvage chirurgie meegenomen. Regrowth kwam voor in 22% van de patiënten (n=153, mediane leeftijd 50 tot 71 jaar), 96% werd vastgesteld in de eerste 3 jaar na inclusie. In 130/153 patiënten met regrowth kon salvage chirurgie plaatsvinden (in de overige 23 patiënten werd chirurgie geweigerd, waren er metastasen, was er significante comorbiditeit of werd er contact/brachytherapie gegeven) en 79% had een R0 resectie. Er was een grote spreiding in het succesvolle percentage salvage chirurgie tussen de geïncludeerde studies.

On (2019) heeft in 2019 een systematische review en meta-analyse gepubliceerd waarin de uitkomsten van patiënten met regrowth na watchful waiting werden vergeleken met patiënten die TME ondergingen na CRT. De populatie in deze review was anders dan in de review van Kong (2017). 30/248 geïncludeerde patiënten (leeftijd 54 - 70 jaar) ontwikkelden een lokale regrowth. Na curatieve behandeling van de regrowth (hetgeen niet per se uit chirurgie bestond) kreeg 16% een recidief na salvage therapie. Helaas heeft deze studie lokale regrowth en afstandsmetastase voor enkele uitkomsten gepoold en hierdoor zijn sommige gegevens niet goed te interpreteren.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Locoregionaal recidief/ regrowth (luminaal en nodaal), soorten salvage surgery bij regrowth, uitkomsten van salvage surgery bij regrowth (uitgebreidheid chirurgie, radicaliteit resectie, complicaties), optreden van metastasen, overleving, functionele uitkomsten (kwaliteit van leven, urogenitale functie, seksuele functie, faecale continentie, pijn)

PICO(s)

PICO 1 en 2 (Definitie klinisch (bijna) complete respons)

Voor deze deelvraag werd geen PICO opgesteld.

PICO 3 (Watchful waiting versus TME)

P: patiënten met een rectumcarcinoom die voorbehandeld zijn met neoadjuvante therapie en een klinisch complete respons hebben;

I: watchful waiting;

C: primaire TME chirurgie na neoadjuvante therapie;

O: lokale regrowth (luminaal en nodaal), overleving, functionele uitkomsten.

PICO 4 (Behandeling regrowth)

P: patiënten met een rectumcarcinoom met een klinisch complete respons die in een watchful waiting programma worden geïncludeerd en een luminale en/of nodale regrowth krijgen;

I: salvage surgery;

C: primaire TME chirurgie na neoadjuvante therapie;

O: radicaliteit resectie, uitgebreidheid chirurgie, complicaties.

Op 17-10-2019 is een update uitgevoerd van de zoekstrategie van Dossa (2017). Deze zoekstrategie is uitgevoerd in Medline (OVD) en leverde 308 referenties op.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Araujo RO, Valadão M, Borges D, Linhares E, de Jesus JP, Ferreira CG, Victorino AP, Vieira FM, Albagli R. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. Eur J Surg Oncol. 2015 Nov;41(11):1456-63. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.156. Epub 2015 Aug 29.

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrich E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-Cass DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):874-901. doi: 10.6004/jnccn.2018.0061.

Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, Riley RD, Vaccaro CA, Rossi GL, Daniels IR, Smart NJ, Osborne ME, Beets GL, Maas M, Bitterman DS, Du K, Gollins S, Sun Myint A, Smith FM, Saunders MP, Scott N, O'Dwyer ST, de Castro Araujo RO, Valadao M, Lopes A, Hsiao CW, Lai CL, Smith RK, Paulson EC, Appelt A, Jakobsen A, Wexner SD, Habr-Gama A, São Julião G, Perez R, Renéhan AG. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec;3(12):825-836. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30301-7. Epub 2018 Oct 12.

Dattani M, Heald RJ, Goussous G, Broadhurst J, São Julião GP, Habr-Gama A, Perez RO, Moran BJ. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. Ann Surg. 2018 Dec;268(6):955-967. doi: 10.1097/SLA.0000000000002761.

Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;2(7):501-513. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2. Epub 2017 May 4. Review.

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi:

10.1093/annonc/mdx224.

Haak HE, Maas M, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, Beets GL. Is watch and wait a safe and effective way to treat rectal cancer in older patients? European Journal of Surgical Oncology. 2020; 46.3: 358-362. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.005.

Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, Fernandez LM, Perez RO. Impact of Organ-Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation. Dis Colon Rectum. 2016 Apr;59(4):264-9. doi: 10.1097/DCR.0000000000000543.

Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan RG, Beets GL, Breukink SO. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. Dis Colon Rectum. 2017 Oct;60(10):1032-1040. doi: 10.1097/DCR.0000000000000862. PubMed PMID: 28891846.

Kong JC1, Guerra GR, Warrier SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. Dis Colon Rectum. 2017 Mar;60(3):335-345. doi: 10.1097/DCR.0000000000000754.

Li J, Liu H, Yin J, Liu S, Hu J, Du F, Yuan J, Lv B, Fan J, Leng S, Zhang X. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. Oncotarget. 2015 Dec 8;6(39):42354-61. doi: 10.18632/oncotarget.6093.

Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewé KW, Buijsen J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 10;29(35):4633-40. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176. Epub 2011 Nov 7.

Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Stassen LP, Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, Melenhorst J, Jansen R, Buijsen J, Hoofwijk TG, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2016 Aug 10;108(12). pii: djw171. doi: 10.1093/jnci/djw171

Nasir I, Fernandez L, Vieira P, Parés O, Santiago I, Castillo-Martin M, Domingos H, Cunha JF, Carvalho C, Heald RJ, Beets GL, Parvaiz A, Figueiredo N. Salvage surgery for local regrowths in Watch & Wait - Are we harming our patients by deferring the surgery? Eur J Surg Oncol. 2019 Sep;45(9):1559-1566. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.006. Epub 2019 Apr 13.

On J, Shim J, Aly EH. Systematic review and meta-analysis on outcomes of salvage therapy in patients with tumour recurrence during 'watch and wait' in rectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2019 Sep;101(7):441-452. doi:10.1308/rcsann.2019.0018. Epub 2019 Mar 11. PubMed PMID: 30855163; PubMed Central PMCID: PMC6667951.

Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):174-183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2. Epub 2015 Dec 17.

Van der Sande ME, Hupkens BJP, Berbée M, van Kuijk SMJ, Maas M, Melenhorst J, Beets GL, Breukink SO. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. Radiother Oncol. 2019 Mar;132:79-84. doi: 10.1016/j.radonc.2018.11.017. Epub 2018 Dec 21.

Van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenburg E, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJH; IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. Lancet. 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545

Locoregionaal recidief rectumcarcinoom bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is in ontwikkeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Lokale therapie mCRC lever
- Lokale therapie mCRC long
- Lokale therapie mCRC peritoneaal
- Lokale therapie mCRC overig
- Opnieuw lokale therapie recidief mCRC
- Inductie therapie lokale behandeling mCRC
- Systemische therapie mCRC zonder lokale optie
- Symptomatische behandeling mCRC

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Lokale therapie mCRC lever bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Welke vormen van lokale therapie kunnen worden ingezet bij niet-resectabele levermetastasen?

Aanbeveling

De aanbevelingen in deze module zijn overgenomen uit de 2014 richtlijn en in 2019 door de werkgroep beoordeeld als actueel. De aanbevelingen zijn eventueel tekstueel aangepast, maar inhoudelijk niet veranderd.

Voer een partiële leverresectie uit indien voldaan aan de criteria voor resectabiliteit.

Geef niet standaard perioperatieve of adjuvante chemotherapie bij primair resectabele levermetastasen.

Hanteer de volgende criteria voor resectabiliteit:

- Bij normaal leverparenchym en indien er geen sprake is van neoadjuvante systemische therapie, dient minimaal 20 procent van de lever over te blijven na resectie (=rest volume), indien er uitgebreide resecties worden overwogen,
- Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie zou inductie systemische therapie en/of vena-porta embolisatie en/of "two-stage" resecties moeten worden overwogen.
- Geen absolute contra-indicaties zijn; bilobaire levermetastasen, aantal metastasen, grootte van de metastasen, wel of niet synchroniciteit, extra-hepatische metastasen, stadium primaire tumor, leeftijd en waarde van het serum CEA.
- Geen contra-indicatie is een te verwachten krappe resectiemarge. In centra met veel expertise is er de mogelijkheid om resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaat- en/of galwegstructuren met kleinere marges. Omdat het echter moeilijk is op voorhand de marge te bepalen, wordt een ruime marge van 10 mm geadviseerd.

Overweeg gelijktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen alleen na zorgvuldige selectie en bij voldoende beschikbare expertise bij patiënten met synchrone levermetastasen.

Opereer zo parenchymsparend mogelijk.

Beschouw lokale thermale ablatie als een belangrijke component in de multidisciplinaire behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen van een relatief beperkte omvang (tot 3 cm).

Pas lokale thermale ablatie toe in combinatie met resectie om bij geselecteerde patiënten lokale behandeling mogelijk te maken.

Pas percutane lokale thermale ablatie toe als lokale behandeling bij patiënten met colorectale levermetastasen die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, een ongunstige locatie van de laesie voor resectie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale chirurgie.

MW ablatie is mogelijk een goed alternatief voor RFA, met name bij tumor lokalisaties waarbij een negatief effect van grote bloedvaten is te verwachten (heatsink).

Overweeg radio-embolisatie als salvage therapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever. In een vroegere fase is de waarde ten opzichte van palliatieve systemische therapie onvoldoende bekend.

Overweeg stereotactische radiotherapie voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen waarbij de ligging voor RFA ongunstig is.

Chirurgische behandeling

Iedere patiënt met colorectale levermetastasen dient te worden besproken met een centrum met expertise ten aanzien van leverchirurgie, lokale behandelingstechnieken van de lever en het (gemetastaseerde) colorectale carcinoom.

Partiële leverresectie heeft de voorkeur boven alleen systemische therapie bij patiënten die voldoen aan de criteria voor resectabiliteit.

Leverresecties en combinatiebehandelingen dienen te worden uitgevoerd in centra waar:

- expertise aanwezig is
- geschikte apparatuur beschikbaar is en
- ervaring is opgebouwd met
 - systemische therapie voor het colorectale carcinoom
 - lokale behandelingstechnieken voor de lever (operatieve en percutane behandelingen)
 - intensive care en
 - anesthesie op dit vlak.

Criteria voor resectabiliteit

Bij normaal leverparenchym en indien er geen sprake is van neoadjuvante systemische therapie, dient minimaal 20% van de lever over te blijven na resectie (=rest volume), indien er uitgebreide resecties worden overwogen,

Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie zou inductie systemische therapie en/of vena-portae embolisatie en/of 'two-stage' resecties moeten worden overwogen.

Geen absolute contra-indicaties zijn; bilobaire levermetastasen, aantal metastasen, grootte van de metastasen, wel of niet synchroniciteit, extra-hepatische metastasen, stadium primaire tumor, leeftijd en waarde van het serum CEA.

Geen contra-indicatie is een te verwachten krappe resectiemarge. In centra met veel expertise is er de mogelijkheid om resecties uit te voeren direct grenzend aan grote vaat- en/of galwegstructuren met kleinere marges. Omdat het echter moeilijk is op voorhand de marge te bepalen, wordt een ruime marge van 10 mm geadviseerd.

Gelyktijdig opereren van de primaire tumor en synchrone metastasen is geen standaard bij patiënten met synchrone levermetastasen. De werkgroep is van mening dat deze behandeling na zorgvuldige selectie in centra met veel ervaring op zowel colorectale chirurgie als leverchirurgie kan worden overwogen.

Er dient zo parenchymsparend mogelijk te worden geopereerd.

Bij patiënten met nieuwe levermetastasen na eerdere leverchirurgie, wordt re-resectie geadviseerd indien patiënt voldoet aan de criteria voor resectabiliteit.

De radicaliteit is het belangrijkste en de gewenste marge is afhankelijk van de patiëntgebonden situatie.

Een beperkte marge is geen contra-indicatie voor (het aanbieden van) resectie.

Bij patiënten met beperkte extrahepatische metastase(n) kan een resectie worden overwogen. Dit moet geschieden in expertise centra en het liefst in studieverband.

Leeftijd is geen absolute contra-indicatie voor partiële leverresectie.

Overwegingen

Radio Frequentie Ablatie en Microwave ablatie

Bij patiënten met resectabele levermetastasen blijft chirurgische resectie eerste keus. Bij patiënten die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, ongunstige locatie van de laesie voor resectie, of waar een geschiedenis is van uitgebreide abdominale chirurgie kan bij beperkte tumorload in de lever en afwezigheid van of bij stabiele extra-hepatische ziekte ablatie in de vorm van (percutane) RFA een goede lokale behandelingsoptie zijn met goede klinische uitkomsten. Door chirurgische resectie te combineren met RFA kan het aantal resecties van levermetastasen toenemen.

Trans arteriële chemo embolisatie

Partiële leverresectie is de gouden standaard. TACE voor colorectale levermetastasen moet (nog) gezien worden als experimentele behandeling en dient in studieverband te worden verricht.

De rol van TACE bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken of systemische behandeling moet adequaat onderzocht worden in gerandomiseerde studies. Op dit moment zijn er geen data die de voor- en nadelen van TACE hebben vergeleken met andere, lokale niet-chirurgische technieken en er is te weinig evidence om TACE toe te passen indien er nog systemische behandelingsopties zijn.

Stereotactische radiotherapie

De rol van stereotactische radiotherapie in vergelijking met andere lokale behandeltechnieken als RFA moet onderzocht worden in gerandomiseerde studies. Op dit moment zijn er geen data die de voor- en nadelen van SRT hebben vergeleken met andere, lokale niet-chirurgische technieken.

Onderbouwing

Achtergrond

Indien de colorectale levermetastase(n) primair niet resectabel worden geacht door lokalisatie en dit is niet veranderd na vena portae embolisatie en/of inductie systemische therapie, dan kunnen alternatieve lokale behandelingen van de lever in aanmerking komen. De lokale therapieën kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: Lokaal ablatieve thermale therapie, lokaal vasculaire behandelingen en lokaal niet-vasculaire behandelingen.

Chirurgische behandeling

De behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen (CRLM) heeft zich in de laatste 20 jaar aanzienlijk ontwikkeld. Dit geldt zowel voor de systemische als de lokale behandelmogelijkheden. Momenteel blijft chirurgische resectie de gouden standaard bij patiënten die voldoen aan de criteria voor resectabiliteit. Het merendeel van de patiënten met CRLM is echter geen kandidaat voor resectie. De ontwikkeling van lokale therapieën voor de lever en de verbetering van de effectiviteit van de systemische therapie hebben erin geresulteerd dat het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor primaire of secundaire (na downsizing d.m.v. systemische therapie) resectie is gestegen tot 20%-30%. De selectie, de volgorde en de integratie van interventies dient in een multidisciplinair team plaats te vinden, waarin expertise op alle relevante deelgebieden vertegenwoordigd dient te zijn.

In deze module hoofdstuk worden de momenteel beschikbare en meest gebruikte lokale therapieën voor de lever in Nederland besproken. Voor de opties ten aanzien van de systemische therapieën wordt verwezen naar de betreffende modules.

Conclusies

Radio Frequentie Ablatie en Microwave ablatie

Er is bewijs van lage kwaliteit dat RFA bij open buik, laparoscopisch en percutaan kan worden toegepast. Het is een veilige techniek met een geringe kans op complicaties en een korte opname duur. Er zijn meerdere niet gerandomiseerde studies beschikbaar die laten zien dat RFA een techniek is met een relatief lage local recurrence en een positief effect op de overleving.

Niveau: laag Weng 2012 (57); Cirocchi 2012 (11)

Er is bewijs van matige kwaliteit dat de kans op lokale recidieven na RFA toeneemt bij toename van de grootte van de leverlaesie.

Niveau: matig Solbiati 2001 (48); Solbiati 2001 (50); Berber 2005 (7)

Bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat de toevoeging van RFA op systemische chemotherapie de Progression Free Survival verbetert, zonder een aantoonbaar effect op de Overall Survival.

Niveau: zeer laag Ruers 2012 (42)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat cryotherapie een betere of slechtere lokale controle of overleving heeft dan RFA bij patiënten met colorectale levermetastasen. Cryotherapie is een ablatietherapie waarbij door bevriezing cel dood optreedt en lijkt gepaard te gaan met meer complicaties dan RFA.

Niveau: zeer laag Pathak 2011 (40)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat MW ablatie minder last heeft van ineffektieve ablaties door koeling nabij grote bloedvaten (heatsink). MW ablatie is een veilige thermische ablatie techniek, waarbij nog onvoldoende bewijs is dat het in de praktijk betere lokale controle en overleving geeft dan RFA.

Niveau: zeer laag Pathak 2011 (40); Livraghi 2012 (34)**Geïsoleerde leverperfusie**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat geïsoleerde leverperfusie voor tot de lever beperkte colorectale levermetastasen in een respons percentage bij een geselecteerde groep patiënten resulteert, vergelijkbaar met de moderne chemotherapie.

Niveau: laag Alexander 2000 (4); Bartlett 2001 (6); Rothbarth 2003 (41)**Trans arteriële chemo embolisatie**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat TACE een veilige techniek met een geringe kans op complicaties en een korte opnameduur is.

Niveau: laag Fiorentini 2012 (16)

Er is bewijs van lage kwaliteit dat TACE een hoge kans op lokale controle voor patiënten met niet resectabele colorectale levermetastasen biedt.

Niveau: laag Fiorentini 2012 (16)

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat TACE een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van systemische chemotherapie ten aanzien van de progressie vrije overleving en mogelijk op de algehele overleving bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen.

Niveau: zeer laag Fiorentini 2012 (16)**Stereotactische radiotherapie**

Er is bewijs van matige kwaliteit dat voor patiënten met irresectabele colorectale levermetastasen met beperkte risico's van toxiciteit en zonder een negatieve beïnvloeding in de kwaliteit van leven, stereotactische radiotherapie een hoge kans van lokale controle biedt.

Niveau: matig Van der Pool 2010 (54); Mendez Romero 2008 (60)**Chirurgische behandeling**

Er is een enorme variatie in prognostische factoren voor de overleving na in opzet curatieve resectie van de colorectale levermetastasen. Er bestaan zogenaamde *Clinical Risk Scores* om de prognose in te schatten. Over marges bij de resectie van de colorectale levermetastasen bestaat er geen duidelijkheid.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het medisch beleid bij synchrone levermetastasen en extrahepatische afwijkingen is niet eenduidig. Er is een enorme variatie in uitvoering van resecties (anatomische vs. niet-anatomische, vena cava reconstructie, two-stage, na porta-embolisatie, na inductie systemische therapie, etc.).

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Eenduidige resultaten over de effectiviteit van combinatiebehandelingen met (neo)-adjuvante systemische therapie ontbreken.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Er is geen eenduidigheid over de criteria van resectabiliteit.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Resectie van colorectale levermetastasen leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 25% – 60%.

Niveau 3: C Yin 2013 (39); Li 2013 (26); Slesser 2013 (34)

Als gevolg van lokale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of door aanwezige comorbiditeit komt slechts tot 30% van de patiënten in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie.

Niveau 3: C Yin 2013 (39); Li 2013 (26); Slesser 2013 (34)

Er zijn aanwijzingen dat bij normaal leverparenchym maximaal 80% van het levervolume kan worden verwijderd met beperkt gevaar op postoperatief leverfalen.

Niveau 3: C De Beare 1996 (13); Kokudo 2001 (22); Kubota 1997 (24); Schneider 2004 (32); Abdalla 2006 (1)

Er zijn aanwijzingen dat bij diffuse parenchymafwijkingen zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, het maximaal te verwijderen volume beperkt is en ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie veel kleiner is.

Niveau 3: C Schneider 2004 (32); Abdalla 2006 (1)

Er is geen eenduidig bewijs met betrekking tot marges in relatie tot kans op recidief, progressievrije of totale overleving bij resectie.

Niveau 3: C Andreou 2013 (7)

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben in vergelijking tot patiënten zonder extrahepatische afwijkingen.

Niveau 3: C Chua 2012 (12)

Er zijn aanwijzingen dat een selecte groep van patiënten met extrahepatische ziekten een 5-jaarsoverleving hebben tussen de 19 en 36%.

Niveau 3: C Chua 2012 (12)

Er zijn aanwijzingen dat een oudere leeftijd (>70 en/of 80 jaar) geen absolute contra-indicatie is voor resectie.

Niveau 3: C Adam 2010 (2)

Er zijn aanwijzingen dat synchroniciteit geen contra-indicatie is voor resectie.

Niveau 3: C Lyass 2001 (27); Vogt 1991 (38); Fujita 2000 (17)

Er zijn aanwijzingen dat overleving bij gelijktijdig opereren van primaire tumor en synchrone metastasen vergelijkbaar is met opereren van synchrone levermetastasen na 2 of 3 maanden.

Niveau 3: C Yin 2013 (39); Li 2013 (26); Slesser 2013 (34)

Samenvatting literatuur

Radio Frequentie Ablatie

Principe van de techniek

RFA is een techniek die gebruik maakt van lokale applicatie van hitte door middel van hoogfrequente wisselstroom. Met deze techniek wordt weefsel verhit tot een temperatuur boven de 50°C, waardoor denaturatie van intracellulaire eiwitten en vernietiging van celmembranen (coagulatie necrose) optreedt (35; 13; 48). De tumor wordt aangeprikt met een naald (open buik, laparoscopisch of percutaan). Het aanprikkken van de tumor gebeurt meestal echografisch, maar zo nodig met CT. De naald is een gedeeltelijke geïsoleerde schacht (14-17,5 gauge diameter) met een niet-geïsoleerde distale tip. Er zijn verschillende typen RFA-naalden verkrijgbaar. Zodra de naald correct is gepositioneerd wordt de RFA-procedure gestart waarbij hoogfrequente wisselstroom, vanuit de tip, het omliggende weefsel instromen. Hierdoor vindt de applicatie plaats van thermale energie, totdat een adequate temperatuur wordt bereikt.

Complicaties

Een uitgebreide review van Mulier, waarin 82 artikelen met 3.670 patiënten vanaf 1990 tot 2002 werden geëvalueerd, meldde een morbiditeit van 8,9% en mortaliteit van 0,5% (38). Een systematische review van Decadt, waarin 44 artikelen met 1.931 patiënten vanaf 1995 tot 2003 werden geëvalueerd, meldde vergelijkbare resultaten: morbiditeit in 137 (7,1%) en mortaliteit in 10 patiënten (0,5%) (14).

Er blijken bij RFA significant minder complicaties op te treden dan bij chirurgische resectie (3,9 vs. 18,3%) en een significant kortere opnameduur (3,9 vs. 9,2 dagen).

Lokale controle en overleving

Lokale controle is volgens Solbiati beter te bereiken bij tumoren kleiner dan 3 cm (48). Een andere studie van Solbiati vermeldt ook dat het recidiefpercentage hoger is bij grote laesies (21% bij laesies $\leq 2,5$ cm, 52,8% bij laesies van 2,6- 4,0 cm en 68,4% bij laesies ≥ 4 cm) (50). Dit blijkt ook uit een uitgevoerd prospectieve studie, waarin Berber (2005) een mediane overleving van 38, 32 en 21 maanden voor laesies <3 cm, 3-5 cm en >5 cm rapporteerde.

De meeste studies rapporteren kleine patiëntengroepen [(18; 39; 1; 58) of het betreft studies met gecombineerde data van primaire levertumoren en metastasen van verschillende origine (12; 30; 8; 47; 33; 25). Er zijn een aantal publicaties met lange termijn gegevens over overleving van grote groepen patiënten met colorectale levermetastasen die behandeld zijn met RFA, echter geen gerandomiseerde trials.

In een prospectieve studie van Solbiati, werden 117 patiënten (179 metastasen variërend van 0,6 tot 9,6 cm) gevuld die met RFA voor metachrone colorectale levermetastasen werden behandeld (48). Eventuele lokale

recidieven werden opnieuw met RFA behandeld. In deze studie werd een 1-, 2- en 3-jaars overleving gemeld van respectievelijk 93%, 69% en 46% en een mediane overleving van 36 maanden. Dezelfde auteurs hebben hun data geüpdatet (166 patiënten met 378 metastasen) met een 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van respectievelijk 96%, 64%, 45%, 36% en 22% (49; 32) met 423 patiënten en 615 metastasen, variërend van 0,5 tot 5,0 cm, rapporteerde 1, 2, 3, 4 en 5-jaars overleving van 86%, 63%, 47%, 29% en 24% respectievelijk. Ook Gillams liet vergelijkbare resultaten zien met een 1, 3 en 5-jaars van 91%, 40% en 17% en een mediane overleving van 32 maanden in 167 patiënten behandeld (17).

In een Cochrane review werden 18 studies bekeken waarbij RFA werd vergeleken met andere behandelingsopties bij resectabele en niet-resectabele levermetastasen. Hierbij was er slechts 1 prospectief gerandomiseerde studie waarbij RFA gecombineerd met systemische chemotherapy werd vergeleken met alleen chemotherapy bij 119 patiënten met niet-resectabele levermetastasen. In deze studie vond men een significant betere progressievrije overleving bij 3 jaar van 27,6% voor de combinatie behandeling t.o.v. 10,6% voor chemotherapy alleen (HR 0,60; 95%BI: 0,42-0,95). De 30 maanden OS van 61,7% (95%BI: 48,2-73,9) voor de combinatiebehandeling verschilde echter niet significant met die van chemotherapy alleen (57,6%, 95%BI: 44,1-70,4).

Bij 17 studies was geen sprake van randomisatie, met een sterk verhoogd risico op selectie bias en onvergelijkbaarheid door verschillende inclusiecriteria van de diverse studies. Lokale ablatie wordt in de klinische praktijk veelal toegepast bij patiënten die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie, wat kan resulteren in slechtere uitkomsten. In klinieken met een succesvol RFA-programma wordt bij patiënten met een hoger risico vaak voor een minder invasieve behandeling gekozen, zoals RFA, met een striktere selectie voor chirurgische resectie en betere resultaten tot gevolg.

Circa 20% van de patiënten met colorectale levermetastasen komt in aanmerking voor chirurgische resectie. In de literatuur is geen bewijs dat RFA de chirurgische resectie van colorectale levermetastasen kan vervangen. Chirurgische resectie blijft de gouden standaard bij resectabele ziekte (9; 14; 36; 5; 19) [Laz 2004]. Door hoge leeftijd, comorbiditeit, ongunstige locatie of een geschiedenis van uitgebreide abdominale chirurgie kunnen patiënten minder geschikt zijn voor een leverresectie (10; 23; 27; 31). Bij dergelijke patiënten kan bij beperkte tumorload in de lever en afwezigheid van of stabiele extra-hepatische ziekte ablatie, de vorm van RFA een goede lokale behandelingsoptie zijn met goede klinische uitkomsten (10; 37; 43; 44; 31).

De mogelijkheden van uitgebreidere leverchirurgie nemen toe met de zich verder ontwikkelende chirurgische technieken. RFA kan gebruikt worden als complementaire tool bij resectie van levermetastasen, om meer patiënten chirurgische therapie te kunnen bieden (45; 55; 59). Waar voorheen lokalisatie van metastasen in zowel de linker als rechter leverkwab een contra-indicatie was voor chirurgische resectie kan een patiënt nu, met een (extended) hemihepatectomie en een RFA wel lokaal worden behandeld.

Cryotherapie

Principe van de techniek

Door het bevriezen van cellen vindt formatie van intra- en extracellulaire ijskristallen plaats. Dit heeft schade aan de celmembranen en intracellulaire structuren tot gevolg waardoor celdood optreedt. Dit wordt bereikt door snel vriezen of te vriezen tot een heel lage temperatuur (2; 26; 3). Het plaatsen van een probe vindt

echogeleid plaats. Vervolgens wordt vloeibare stikstof of argon in de tumor gebracht en de tumor wordt bevroren met een marge van 1 cm.

Complicaties

De beschreven complicaties van cryotherapie zijn relatief frequent. Voorbeelden zijn intra-operatieve hypothermie, hartritmestoornissen, scheurvorming in leverkapsel door het uitzetten van het bevroren weefsel, pulmonale complicaties, abcesvorming, galwegfistelvorming en het cryoshock syndroom (3; 46). Ernstige complicaties worden in de literatuur beschreven variërend van 21%-66% (40). In verband met het hoge complicatierisico is cryotherapie door veel gebruikers verlaten en vervangen door andere ablatieve technieken.

Lokale controle en overleving

Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies die cryotherapie vergelijken met andere vormen van ablatieve technieken, chirurgie of systemische behandelingen. Er is geen meta-analyse gedaan naar de resultaten van cryotherapie. In een recente systematische review werd een lokaal recidief percentage variërend van 23%-39% gerapporteerd met een 5-jaars overleving van 0%-44% (40).

Microwave ablatie

Principe van de techniek

Een meer recente ontwikkeling in de thermische ablatietechnieken is de Microwave (MW) ablatie. De techniek is vergelijkbaar met RFA maar maakt gebruik van microgolven (0,9-2,4 GHz). De probe wordt op vergelijkbare wijze als bij RFA in de tumor geplaatst, maar het gebruik van grounding pads is niet nodig. Oscillatie van watermoleculen leidt door wrijving tot lokale verhitting en celdood. MW ablatie heeft een theoretisch voordeel ten opzichte van RFA. Een snellere en effectiever verhitting maakt de techniek minder gevoelig voor het heatsink effect nabij grotere bloedvaten, waardoor een betere ablatie plaats kan vinden nabij deze structuren. Daarnaast is de techniek minder gevoelig voor lokale verdroging en verkoking van het weefsel (40; 22).

Complicaties

Livraghi rapporteerde de complicaties van MW ablatie bij 736 patiënten met 1.037 laesies. Zij concludeerden dat MW ablatie van de lever veilig is met 2,9% majeure complicaties en 7,3% mineure complicaties (23).

Lokale controle en overleving

In een kleine gerandomiseerde prospectieve studie werd MW ablatie vergeleken met chirurgische resectie bij patiënten met resectabele colorectale levermetastasen. Voor de MW groep van 14 patiënten was de 1, 2 en 3-jaars overleving 71%, 57% en 14% met een mediane overleving van 25 maanden. Bij de resectiegroup was dit 69%, 56%, 23% en 23 maanden. In een systematische review werden 13 studies geïncludeerd. De 1, 3 en 5 jaar overleving was 40%-92%, 0%-57% en 14%-32% met een mediane overleving van 21-43 maanden en een lokaal recidief percentage van 2%-13% (58).

Geïsoleerde leverperfusie

De geïsoleerde leverperfusie is ontwikkeld ten tijde van de relatief ineffectieve 'oude' systemische chemotherapie, die een laag responspercentage gaf bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal

carcinoom (55). De huidige systemische therapie is veel effectiever in vergelijking met historische chemotherapie, met dezelfde respons percentages als de geïsoleerde leverperfusie (52). Mede gezien de belasting voor de patiënt, wordt daarom de geïsoleerde leverperfusie voor patiënten met colorectale levermetastasen zelden tot nooit meer toegepast.

Trans arteriële chemo embolisatie

Trans Arteriële Chemo Embolisatie (TACE) is een methode waarbij men de colorectale levermetastase probeert te vernietigen door zowel de bloedtoevoer naar de metastase af te sluiten, als door zeer lokaal in de tumor chemotherapie te geven. Dit gebeurt door chemotherapeutica zeer selectief toe te dienen in de arterie of meerdere arteriën die de metastase(n) van bloed voorziet/voorzien. Recent is hier de TACE DEBIRI bijgekomen; dit is een TACE met zogenaamde 'drug eluting beads of irinotecan'. Tegelijkertijd vindt embolisatie plaats van desbetreffende arterie/arteriën. Hierdoor ontstaat enerzijds een verminderde aanvoer van zuurstof en voeding voor de metastase waardoor de tumorcellen beschadigd raken. Anderzijds vindt er een grotere opname plaats van het chemotherapeuticum door de vertraagde bloedstroom en de hogere directe concentratie. Het effect van de chemotherapie neemt hierdoor toe. In Nederland doet de interventie radioloog dit op een percutane manier.

De literatuur van TACE voor patiënten met colorectale levermetastasen is zeer beperkt. Tot 2013 zijn er 6 case series beschreven en 1 fase 3 trial. De studie van Florentini, randomiseerde 75 patiënten tussen chemo-embolisatie met irinotecan eluting beads (DEBIRI) of FOLFIRI (16). Na 50 maanden was de algehele overleving significant beter in de groep van patiënten die behandeld waren met DEBIRI ten opzichte van de patiënten die behandeld waren met FOLFIRI ($p=0,031$) HR 0,60 (95%BI: 0,37-0,97). De mediane overleving was 22 maanden (95%BI: 21-23), voor DEBIRI en 15 maanden (95%BI: 12-18) voor de FOLFIRI groep. Belangrijkste tekortkoming van de studie was de onduidelijke randomisatie en daardoor de mogelijkheid van een ingeslopen bias.

Yttrium-90-radio-embolisatie

Intra-arteriële Yttrium-90 radio-embolisatie (90Y-RE) is een nieuwe behandeling voor salvage patiënten met colorectale levermetastasen (CRCLM). Het gaat hierbij om patiënten waarbij de uitzaaiingen beperkt zijn tot de lever, de primaire tumor verwijderd is en patiënt progressief is na standaard chemotherapie lijnen (oxaliplatin en irinotecan). Studies waarin CRCLM patiënten in salvage setting worden behandeld met radio-embolisatie rapporteren een mediane overleving van 10,0 maanden (21). De potentiële voordelen van de behandeling met 90Y-RE ten opzichte van best-supportive care, voor de uitkomstenmaat totale overleving zijn onderzocht in 3 gerandomiseerde studies (20; 21; 53). Er zijn geen resultaten uit RCT's beschikbaar die 90Y vergelijken met 1e of 2e lijn chemotherapie. Een dergelijk studie is momenteel wel gaande.

Stereotactische radiotherapie

Bij stereotactische radiotherapie (SRT) wordt hoge bestralingsdoses gegeven met hoge precisie in een klein aantal fracties. Er zijn geen strikte criteria qua aantal metastasen en maximale tumordiameter voor SRT. Kandidaten voor een ablative behandeling met SRT zijn over het algemeen patiënten met één tot vier metastasen, met een maximale tumordiameter van 5 tot 6 cm, in redelijk goede conditie en indien extra-

hepatische ziekte aanwezig is moet deze potentieel behandeld kunnen worden (10; 5; 19; 27; 37; 43; 44; 55; 59; 22; 24; 28; 29; 50). Patiënten die in aanmerking komen voor SRT hebben irresectabele levermetastasen en vaak liggen deze ongunstig voor radiofrequentie ablatie (RFA).

De lokale controle bij 1 en 2 jaar na SRT in gepubliceerde series met alleen colorectale levermetastasen varieerde tussen 67%-100% en 55%-78% (24; 29; 51; 12; 54)*. De overleving bij 1 en 2 jaar varieerde tussen 53-100% en 38-83% (29; 51; 12; 54). De gerapporteerde mediane overleving lag tussen 25 en 34 maanden in twee gepubliceerde series (29; 54). Toxiciteit gerelateerd aan de behandeling met SRT voor levermetastasen is over het algemeen beperkt. Verhoogde geïsoleerde leverenzymen, misselijkheid, vermoeidheid, gastritis en huidtoxiciteit zijn gerapporteerd (19; 31; 44; 54; 24; 54).

Een prospectieve studie heeft de impact geanalyseerd van SRT op de kwaliteit van leven van 28 patiënten met levertumoren, vooral patiënten met levermetastasen (60). Gemiddelde waarden van QoL-5D (EQ-5D) index, EQ-VAS score en EORTC-QLQ C-30 global health status namen toe na de behandeling maar er was geen significant verschil tussen de waarden voor de behandeling en één, drie en zes maanden daarna.

*) Met betrekking tot Hoyer 2006; personal communication over data betreffend lokale controle van levermetastasen op 2 jaar was 78%.

Chirurgische behandeling

Resectie van colorectale levermetastasen leidt in de meer recente studies bij geselecteerde patiëntengroepen tot een 5-jaars overleving van 30% tot 60%, echter slechts 15-30% van de patiënten met levermetastasen zijn uiteindelijk resectabel met curatieve intentie (21). Er zijn geen klinische studies die patiënten randomiseren tussen resectie en systemische chemotherapie. Er zijn ook geen prospectieve studies uitgevoerd waarbij patiënten met een beperkt aantal en resectabele colorectale levermetastasen behandeld zijn met moderne systemische therapie. Voor patiënten met uitgebreide colorectale levermetastasen zijn er een tweetal case-control series beschreven. De grootste serie is van Broquet (2011). Deze vergelijkt 2 groepen patiënten met dezelfde patiënten karakteristieken behandeld met alleen systemische chemotherapie (n=62, groep 1) versus systemische chemotherapie gevolgd door resectie (n=65, groep 2). In groep 1 werden alleen patiënten geïncludeerd die respondeerden op systemische chemotherapie. Beide groepen hadden mediaan 6 colorectale levermetastasen (range 2-18) en waren verder ook vergelijkbaar op alle andere karakteristieken. Groep 2 had een langere overleving (5-jaars overleving 15% vs. 51%)

Ook Kopetz liet een vergelijkbaar resultaat zien in hun retrospectieve serie van patiënten die een resectie hebben ondergaan versus alleen systemische therapie (23). Er is dus geen bewijs van hoog niveau dat lokale therapie een langere overleving oplevert ten opzichte van systemische therapie. De overleving na partiële leverresectie is dermate overtuigend ten opzichte van het resultaat van systemische behandelingen dat dit de behandeling van voorkeur is.

Criteria voor resectabiliteit

Gezien de eventuele toepassing van effectieve systemische chemotherapie, de verbeterde technieken en toegenomen mogelijkheden van lokale therapieën voor patiënten met colorectale levermetastasen en de toegenomen mogelijkheden voor behandeling van het eventuele recidief, zijn de 'klassieke prognostische factoren' niet meer van toepassing (11; 31).

Voldoende rest- leverweefsel na resectie

De mogelijkheid om resectie van een groot deel van het levervolume uit te voeren, zonder risico op postoperatieve insufficiëntie van de restlever, wordt mede bepaald door de kwaliteit van het parenchym. Bij normaal leverparenchym kan maximaal tot 80% van het levervolume worden verwijderd met gering gevaar op postoperatief leverfalen (13; 22; 24; 32; 1). Bij aangedaan leverweefsel na systemische therapie en/of cirrose wordt dit percentage kleiner (1). De normale lever heeft een aanzienlijk vermogen tot regeneratie waardoor de levercapaciteit postoperatief zal toenemen. Echter als het te reseceren deel meer dan 80 procent van het functionerend leverweefsel betreft worden de morbiditeit en mortaliteit duidelijk hoger als gevolg van postoperatieve leverinsufficiëntie. Dit houdt in dat als er uitgebreide resecties worden overwogen waarbij slechts 20% van de lever overblijft na resectie, er een combinatiebehandeling moet worden overwogen. Bij diffuse parenchymafwijkingen, zoals bij cirrose of uitgebreide steatose, is het maximaal te verwijderen volume echter veel beperkter (32). Ook het vermogen tot leverregeneratie en daarmee de mogelijkheid tot herstel van leverfunctie, is veel kleiner.

Een van de mogelijkheden om de toekomstige restleverfunctie te vergroten is het uitvoeren van een preoperatieve selectieve vena portae embolisatie aan de aangedane zijde. Hierdoor wordt hypertrofie geïnduceerd in het contralaterale deel van de lever zodat deze een grotere functionele capaciteit krijgt en de resectie veiliger kan worden verricht. Een van de problemen is dat niet altijd het effect van deze procedure voorspeld kan worden en dat metingen van de werkelijke leverfunctie lastig zijn.

Volumetrie van de lever

Het meten van het volume van de toekomstige lever na resectie gebeurt door middel van volumetrie van de al verkregen diagnostische spiraal CT of MRI data. De minimale grootte van de restlever ten opzichte van het totale volume van een gezonde lever dient 20% te zijn om een veilige leverresectie uit te voeren bij patiënten die niet zijn voorbehandeld met systemische therapie en/of levercirrose. Dit komt ongeveer overeen met een resectie van minder dan 6 leversegmenten. Voor patiënten met een chronische ziekte geldt hiervoor een grens van 50%-60% ofwel 4-5 segmenten. Het volume van de lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn een tweetal technieken om de leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG)-test en hepatobiliaire scintigrafie. Met zowel de ICG-klaringstest als hepatobiliaire scintigrafie meet men uiteraard de functie van de gehele lever. Er bestaat echter tot op heden geen manier om de functie van de toekomstige restlever te bepalen.

Met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve leverinsufficiëntie en de complicaties die daarvan het gevolg zijn wordt een voorspelling gedaan op basis van de volgende gegevens:

- de geschatte functie van de lever,
- het volume van de toekomstige restlever,
- de aan- en afwezigheid van steatose of fibrose,
- de algemene toestand van de patiënt.

De resultaten van re-chirurgie indien het tijdsinterval van hernieuwde metastasen <6 maanden is, lijken slechter dan indien het tijdsinterval >6 maanden is.

Vena portae embolisatie

Mortaliteit en morbiditeit na leverresecties worden voor een belangrijk deel bepaald door de functie van het deel van de restlever. Een te kleine restlever kan leiden tot postoperatieve leverinsufficiëntie. Hierdoor kan de patiënt in een hepatisch coma raken en is de kans op overlijden groot (80%).

Vena portae embolisatie (VPE) is een methode met als doel het vergroten van het volume van de toekomstige restlever voordat de resectie plaatsvindt. De literatuur laat een gemiddelde stijging van het volume van de toekomstige restlever na embolisatie ten opzichte van de toekomstige restlever voor embolisatie van 37,9% (35). Voor patiënten met een normale leverfunctie is een periode van 2-4 weken voldoende om adequate hypertrofie te bereiken. Voor patiënten met een cirrotische lever of met diabetes mellitus geldt hiervoor een periode van 6-8 weken. Vooral cirrose heeft een negatieve invloed op de mate van hypertrofie. Dit geldt in mindere mate voor schade aan de lever door cholestase en chemotherapie (35). Het volume van de lever correleert echter niet altijd goed met de werkelijke functie van de lever. Er zijn tweetal technieken om de leverfunctie te bepalen: Indocyaninegroen (ICG)-test en hepatobiliaire scintigrafie. ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliaire scintigrafie kan worden toegepast om het risico op postoperatief leverfalen in te schatten (15). Op basis van gegevens over de geschatte functie van de lever en het volume van de toekomstige restlever, de aan- en afwezigheid van steatose of fibrose en de algemene toestand van de patiënt wordt een voorspelling gedaan met betrekking tot de kans op het optreden van postoperatieve leverinsufficiëntie en de complicaties die daarvan het gevolg zijn.

De meest toegepaste technieken die worden gebruikt om toegang tot de vena portae te verkrijgen zijn directe cannulatie van de vena ileocolica, de percutane toegangsweg en peroperatief chirurgisch als blijkt dat het te reseceren volume groter is dan preoperatief voorspeld. De percutane techniek kan zowel ipsilateraal als contralateraal worden toegepast en heeft als voordeel dat er geen laparotomie hoeft plaats te vinden met de bijbehorende risico's. Deze techniek minimaliseert het risico van trombose van de vena portae hoofdstam en schade aan de contralaterale vasculatuur.

Er zijn verschillende middelen beschreven waarmee de embolisatie kan worden uitgevoerd zoals n-butyl cyanoacrylaat met ethiodide olie, gelfoam, polidocanol, fibrinlijm, coils, polyvinyl alcohol (PVA), microsferen, ethanol, Amplatzer plugs, of een combinatie van middelen. De optimale (combinatie) van embolisatiemateriaal voor porta-embolisatie is niet duidelijk. Bij tijdelijke (absorbeerbare) materialen bestaat de kans op rekanalisatie met minder hypertrofie als gevolg (36). N-butyl cyanoacrylaat heeft mogelijk het beste effect, echter in een recente meta-analyse werd geen statistisch verschil aangetoond tussen de verschillende embolisatiematerialen (35). De preoperatieve mortaliteit varieert van 0-6,5% voor patiënten zonder cirrose en 6-7% voor patiënten met cirrose. Bij minder dan 15% van de patiënten traden complicaties op. Dit percentage is gelijk aan of lager dan het percentage complicaties na partiële resectie zonder VPE. Een mogelijk nadeel van VPE is dat na resectie, de regeneratieve capaciteit van de restlever is uitgeput en dat een relatief tekort niet meer kan worden gecompenseerd.

Vrij recent is er een nieuwe techniek beschreven waar het leverparenchym wordt doorgenomen en de vena portae wordt geligeerd, maar de leverkwab wordt niet direct gereponeerd (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: ALPPS) (33). Dit gebeurde na mediaan 9 dagen waarbij er een volume toename werd gezien van de 'rest-lever' van 73%. Deze techniek moet gezien worden als experimenteel en heeft nog geen vaste plaats in de behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen.

Tumorvrije marge na resectie metastasen

Over het algemeen wordt een marge van minimaal 10 mm gehanteerd, echter door de technische ontwikkelingen, de ontwikkelingen van de systemische therapie en ervaring van chirurgen is het mogelijk om bij marges van kleiner dan 10 mm te reseceren zonder vitale structuren (vaat/galweg) te bedreigen. Er is geen eenduidige literatuur over de grootte van de marge (retrospectieve series). In het algemeen kan men zeggen dat 1 mm voldoende is bij een gelijke overleving ten opzichte van grotere marges (9). In het tijdperk van moderne/effectieve chemotherapie lijkt een marge van 0 mm te voldoen, afhankelijk van de respons op de chemotherapie (9; 7).

Inductie systemische therapie

Patiënten met primair irresectabele maar potentieel resectabele metastasen dienen behandeld te worden met inductie systemische therapie. Het doel is een zodanige tumorreductie te verkrijgen dat een radicale resectie alsnog mogelijk wordt. Kenmerken van deze inductiebehandeling zijn dat een schema met een zo groot mogelijke kans op een objectieve respons wordt gekozen, en dat de duur van de behandeling wordt beperkt ter voorkoming van chirurgische complicaties. Een resectie dient dus plaats te vinden zodra metastasen resectabel zijn geworden. De bevinding dat metastasen in complete radiologische remissie in de meeste gevallen nog vitale tumorcellen bevatten is een tweede argument om niet de maximale tumorrespons af te wachten (10). Op grond van huidige gegevens kan echter geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken om lokalisatie van radiologisch niet meer aantoonbare metastasen chirurgisch te verwijderen dan wel intact te laten. Voor meer gedetailleerde bespreking van de keuze van systemische therapie wordt verwezen naar de betreffende module.

Extrahepatische tumorgroei (inclusief hilus lymfklieren)

Vele studies laten zien dat patiënten met extrahepatische afwijkingen een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder extrahepatische afwijkingen (12). Meerdere studies laten echter ook zien, dat een lange termijn overleving behaald kan worden bij een selectie van de patiënten. Dit zijn retrospectieve series, waarbij specifieke lokalisaties zeer beperkte overlevingsgetallen laten zien na resectie (bijvoorbeeld bijniermetastasen, para-aortale of truncus coeliacus klieren). Een meta-analyse bij 1.152 patiënten met gelijktijdige extrahepatische metastasen, laat ook zien dat lange termijn overleving behaald kan worden na resectie van hepatische en extrahepatische metastasen (12). Als er metastasen in één extrahepatisch orgaan zijn, lijkt de overleving beter na resectie dan de overlevingsgetallen van patiënten die behandeld zijn met systemische therapie alleen. Indien er metastasen in meer dan één extrahepatisch orgaan zijn, is de toegevoegde waarde van resectie mogelijk zeer beperkt en lijkt de overleving gelijk aan alleen systemische therapie.

Leeftijd

Twee patiëntkenmerken zijn belangrijk voor de bepaling van de operabiliteit: leeftijd en lichamelijke conditie. Om vast te stellen of een patiënt een operatie kan ondergaan, is een preoperatieve evaluatie belangrijk. Zowel de leeftijd als de algemene conditie zullen maatgevend zijn voor risico's op complicaties. Uit meerdere studies blijkt dat bij patiënten ouder dan 70 jaar, en zelfs 80 jaar, een 5 jaars-overleving hebben die conform de jongere leeftijd is (2).

Synchrone vs. metachrone levermetastasen

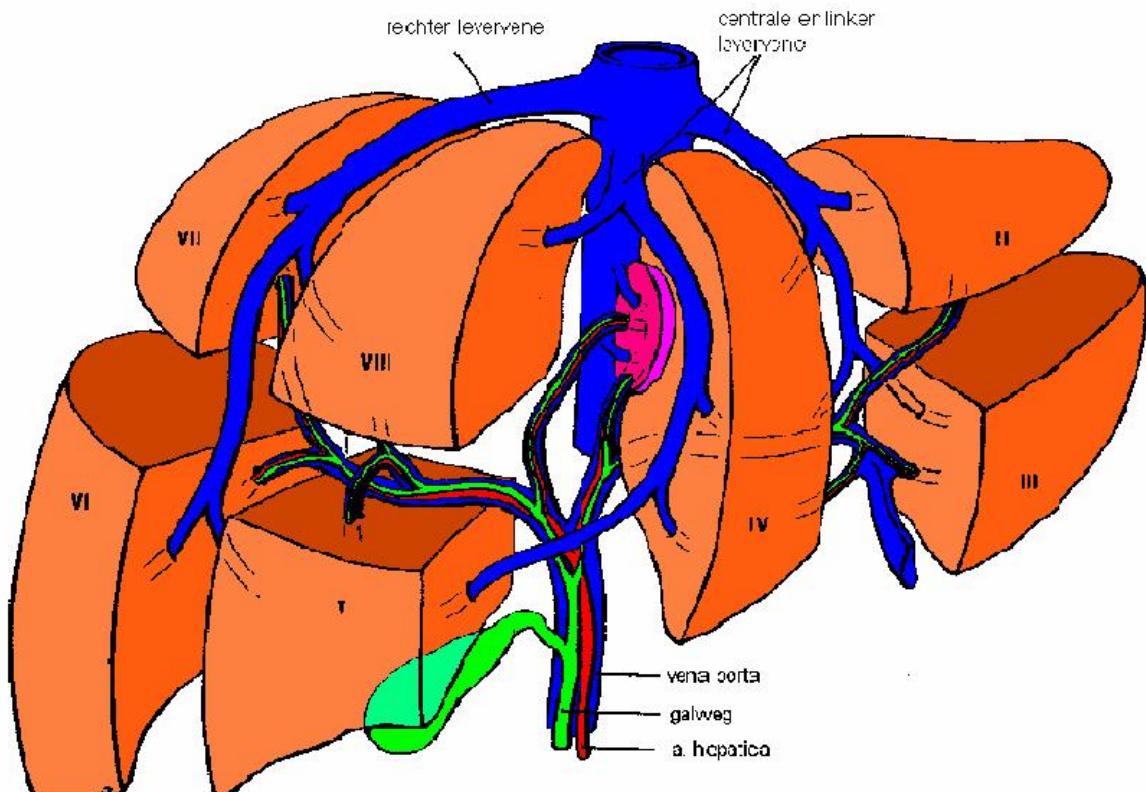
Er zijn geen studies die overleving van patiënten met synchrone levermetastasen vergelijken met patiënten met metachrone levermetastasen in prospectieve setting, rekening houdend met andere factoren zoals: aantal, grootte, uni-of bilobaire locatie, etc. In diverse retrospectieve studies wordt een 5-jaarsoverleving gerapporteerd conform de overleving na resectie van metachrone levermetastasen, ook bij een lokaal uitgebreide primaire tumor (39; 26; 34). Synchroniciteit is daarom geen contra-indicatie voor partiële leverresectie (27; 38; 17).

Verschillende reviews en meta-analyses zijn uitgevoerd ten aanzien van timing van resectie van synchrone levermetastasen (39; 26; 34). Opgemerkt moet worden dat het hier niet gaat om prospectieve of gerandomiseerde studies. De mogelijkheden zijn synchrone resectie van primaire tumor en metastasen of metachrone resectie waarbij de primaire tumor eerst wordt geopereerd en 2 tot 3 maanden later de metastasen.

De laatste jaren is er een opkomst van de 'Liver first approach' waarbij eerst de lever wordt geopereerd en 2 tot 3 maanden later de primaire tumor. De literatuur over de 'Liver first approach' is zeer beperkt, er is een meta-analyse verricht en is er één artikel gepubliceerd met de lange termijns overleving (25; 8; 41). Op basis van de reviews en meta-analyse is er geen absolute voorkeur uit te spreken voor één van deze drie benaderingen. Uit de literatuur is wel te concluderen dat de synchrone resectie wordt uitgevoerd bij patiënten met een beperkt aantal metastasen en een lokaal beperkte tumor. Dit omdat anders wordt verwacht dat morbiditeit en zelfs mortaliteit zal toenemen (3). Timing is afhankelijk van expertise van het centrum.

Chirurgische anatomie van de lever

De functionele, anatomische indeling van de lever in acht segmenten (I-VIII) door de Franse chirurg Couinaud betekende een belangrijke stap voorwaarts in de ontwikkeling van de leverchirurgie. Ieder segment vormt een functionele eenheid met gescheiden arteriële en portale aanvoerende vaten en een eigen galweg. De drie levervenen (respectievelijk de rechter en linker levervenen, en de centrale leverveene) verdelen de lever in vier sagittale sectoren en draineren in de suprahepatisch gelegen vena cava. Het vlak tussen de twee middelste sectoren vormt de anatomische scheiding tussen rechter en linker leversegmenten (het anatomische midden van de lever) en wordt bepaald door de centrale leverveene (zie figuur 1).



Figuur 1. Chirurgische anatomie van de lever

Soorten partiële leverresectie

Een type resectie wordt benoemd naar de segmenten die bij de resectie worden verwijderd. De klassieke, anatomische resecties zijn de rechtszijdige en linkszijdige hemihepatectomie waarbij respectievelijk, de segmenten 5, 6, 7 en 8 of de segmenten 2, 3 en 4 worden geresecateerd. Deze resecties kunnen worden uitgebreid door van de contralaterale zijde, één of twee segmenten extra te reseceren: een uitgebreide (extended) hemihepatectomie rechts omvat dan excisie van de segmenten 5, 6, 7, 8 en 4 (in de Engelstalige literatuur ook wel trisegmentectomy genoemd) terwijl een uitgebreide (extended) hemihepatectomie links excisie van de segmenten 1, 2, 3, 4 en daarbij nog de segmenten 5 en 8 betekent.

Kleinere resecties zijn de bisegmentectomieën zoals een segment 2/3 resectie of segment 6/7 resectie, meestal voor perifeer gelegen tumoren. De keuze van een resectie wordt bepaald door de locatie, aantal en grootte van de tumor(en) als ook de nabijheid van belangrijke vasculaire structuren. Over het algemeen wordt gestreefd naar zo klein mogelijk resecties, met behoud van zoveel mogelijk parenchym. Indien mogelijk zal men segmentele resecties uitvoeren of zelfs een deel van een segment (subsegmentele resectie).

Oppervlakkige gelegen tumoren kunnen lokaal worden geresecateerd (wigexcisie).

Er blijkt geen verschil in overleving te zijn tussen anatomische en niet-anatomische resecties, waarbij het resectievlak door een segment loopt. Bovendien is de morbiditeit en mortaliteit niet hoger in de niet-anatomische groep.

Complicaties na leverresectie

De meest voorkomende complicaties na leverresecties zijn bloedverlies, gallekage, sepsis en insufficiëntie

van de restlever. Vooral de mate van bloedverlies tijdens de operatie en het aantal verwijderde segmenten zijn gecorreleerd met het optreden van complicaties na de ingreep. Veel van de maatregelen die worden toegepast bij leverresecties zijn dan ook gericht op het zoveel mogelijk beperken van het bloedverlies. Overmatig bloedverlies tijdens partiële leverresecties kan worden beperkt door:

- Tijdelijke occlusie van de afferente bloedvaten naar de lever. De Pringle-manoeuvre waarbij zowel de vena portae als de arteria hepatica worden afgeklemd is de klassieke methode om bloedtoevoer naar de lever tijdelijk uit te schakelen. Er zijn twee manieren om dit uit te voeren: intermitterend afklemmen en continue afklemmen.
- Volledige vasculaire exclusie van de lever. Bij resecties waar ook een deel van de vena cava dient te worden verwijderd, kan totale vasculaire exclusie van de lever worden toegepast waarbij naast de Pringle-manoeuvre, ook de vena cava craniaal en caudaal van de lever wordt afgeklemd.
- Het laag houden van de centraal veneuze druk (<4 cm Hg) beperkt het retrograad bloedverlies uit de levervenen en het capillaire bed. Onder deze omstandigheden kunnen de meeste leverresecties zonder groot bloedverlies worden uitgevoerd.

Het toepassen van technieken voor dissectie van het leverparenchym. Voor de parenchymale dissectie kunnen verschillende technieken worden gebruikt om met zo min mogelijk bloedverlies het parenchym te klieven. Er lijkt geen verschil te zijn in uitkomst, tussen de verschillende technieken van parenchymdissectie. Een veel toegepaste methode is de CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) waarbij het parenchym selectief wordt verwijderd zodat kleine bloedvaten en galtakken kunnen worden afgebonden. Het toepassen van hemostatische middelen aan het einde van de operatie lijkt geen invloed te hebben op post operatieve complicaties. Twee RCT's lieten geen verschil zien in het optreden van post-operatieve resectievlek gerelateerde complicaties [Fiqueras 2007] (40).

Re-resecties

Indien patiënten eerder een leverresectie hebben ondergaan en opnieuw levermetastasen ontwikkelen bestaat er een optie voor chirurgische behandeling. Uit series waarin, na zorgvuldige selectie van patiënten (voldoende rest leverparenchym, voldoende tumorvrije marge, afwezigheid van extrahepatische ziekte en klinische toestand van de patiënt) reresectie werd uitgevoerd, bleek dit een veilige procedure met goede lange termijn resultaten, conform de uitkomst van de resectie (6; 4; 16; 19; 28; 29; 30). Ook de mortaliteit en morbiditeit van reresectie blijken beperkt (42). De resultaten van re-chirurgie als het tijdsinterval van hernieuwde metastasen <6 maanden is, lijken slechter dan wanneer het tijdsinterval >6 maanden is (37).

Two stage resections

Patiënten die irresectabele afwijkingen hebben, vanwege bilobaire distributie van tumoren, kunnen in aanmerking komen voor second-stage resectie. Second-stage resectie houdt in complete resectie van de tumor in een helft van de lever, gevolgd door in tweede instantie resectie van de tumor in de contralaterale helft. De bedoeling is om het risico op leverfalen te reduceren door het uitvoeren van een tweede complete resectie nadat regeneratie is opgetreden. Dit kan gecombineerd worden met vena portae embolisatie en/of systemische therapie (18). In combinatie met portae embolisatie wordt in eerste instantie kleine laesies uit de toekomstige restlever verwijderd en in tweede instantie de vena portae embolisatie en resectie worden toegepast (5; 20). Broquet (2011) vergelijkt 2 groepen patiënten, met dezelfde patiënten karakteristieken behandeld, met alleen systemische chemotherapie (n=62, groep 1) versus systemische chemotherapie

gevolgd door second stage resectie (n=65, groep 2). In groep 1 werden alleen patiënten geïncludeerd die respondeerden op systemische chemotherapie. Beide groepen hadden mediaan 6 colorectale levermetastasen (range 2-18) en waren verder ook vergelijkbaar op alle andere karakteristieken. Groep 2 had een evident langere overleving (5-jaars overleving 15% vs. 51%).

Zoeken en selecteren

PICO	P	Patiënten met een stadium IV colorectaal carcinoom en metastasen in de lever
	P	Patiënten met een stadium IV colorectaal carcinoom en metastasen in de longen
	I	Lokale therapie (resectie (long/lever), RFA (lever), RT (long/lever), itriumbulletjes (lever))
	C	Systemische therapie
	O	Lokale controle

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004 Jun;239(6):818-25.
- Adam R, Akpinar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. Ann Surg 1997;225:39-8.
- Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. Arch Surg. 2002 Dec;137(12):1332-9; discussion 1340.
- Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, et al. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. Clin Cancer Res 2000;6:3062-70.
- Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. Anticancer Res 2009 Aug;29(8):3381-4.
- Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, et al. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. Surgery. 2001 Feb;129(2):176-87.
- Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of Survival After Radiofrequency Thermal Ablation of Colorectal Cancer Metastases to the Liver: A Prospective Study. J Clin Oncol 2005;23:1358-1364.
- Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, et al. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. Ann Surg Oncol 2003;10:52-8.
- Blomgren H, Lax I, Göransson H, et al. Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. Journal of Radiosurgery 1998;1(1):63-74.
- Blomgren H, Lax I, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. Acta Oncol 1995;34(6):861-70.
- Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD006317.
- Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. Cancer 2011 Sep 1;117(17):4060-9.

- Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg.* 1999 Jul;230(1):1-8.
- Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(11):2210-8.
- Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol.* 2004;5:550-60.
- Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012 Apr;32(4):1387-95.
- Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol.* 2004;14:2261-7.
- Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000 May;43(5):656-61.
- Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 1;78(2):486-93.
- Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol.* 2001 Dec;12(12):1711-20.
- Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3687-94. doi: 10.1200/JCO.2010.28.5643. Epub 2010 Jun 21.
- Herfarth KK, Debus J. Stereotactic radiation therapy for liver metastases. *Chirurg.* 2005 Jun;76(6):564-9.
- Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):164-70.
- Hoyer M, Roed H, Traberg HA, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):823-30.
- Jiang HC, Liu LX, Piao DX, et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol.* 2002;8:624-30.
- Johnson LB, Krebs TL, Van Echo D, et al. Cytoablative therapy with combined resection and cryosurgery for limited bilobar hepatic colorectal metastases. *Am J Surg.* 1997 Dec;174(6):610-3.
- Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):793-8.
- Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol.* 2006 Apr;16(2):77-84.
- Kim MS, Kang JK, Cho CK, et al. Three-fraction stereotactic body radiation therapy for isolated liver recurrence from colorectal cancer. *Tumori.* 2009 Jul-Aug;95(4):449-54.
- Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery.* 2002 Oct;132(4):605-11; discussion 611-2.
- Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1585-91.
- Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol.* 2004 Nov;39(11):689-97.
- Lencioni R, Donati F, Cioni D, et al. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *MAGMA.* 1998;7:76-87.
- Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, et al; Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Aug;35(4):868-74.
- McGahan JP, Browning PD, Brock JM, et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol.* 1990;25:267-70.
- McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, et al. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2246-52.
- Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol.* 2006;45(7):831-7.

- Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89:1206-22.
- Oshovo A, Gillams A, Harrison E, et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1240-3.
- Pathak S, Jones R, Tang JM, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2011 Sep;13(9):e252-65.
- Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg* 2003;90:1391-7.
- Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und? tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2619-26.
- Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I Dose-Escalation Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1081-7. doi: 10.1245/s10434-010-1405-5. Epub 2010 Nov 3.
- Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1572-8.
- Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Aug 1;62(5):1371-8.
- Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228:201-8.
- Solbiati L, lerace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):195-203.
- Solbiati L, lerace T, Tonolini M, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001;13:149-158.
- Solbiati L, lerace T, Tonolini M. Long-term survival of patients treated with radiofrequency ablation for liver colorectal metastases: improved outcome with increasing experience. *Radiology* 2003 S;229,:411.
- Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):159-66.
- Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, et al. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010 Apr;46(6):1026-32.
- van Iersel LB, Koopman M, van de Velde CJ, et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients: a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1662-7. doi: 10.1093/annonc/mdp589. Epub 2010 Jan 28.
- Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised Phase 2 Trial of SIR-Spheres1 Plus Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Versus Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Alone in Advanced Colorectal Cancer. *J Surg Oncol*. 2004 Nov 1;88(2):78-85.
- Van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010 Mar;97(3):377-82.
- Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e39-47. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.047. Epub 2011 Mar 4.
- Verhoef C, de Wilt JH, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with retrograde outflow in patients with irresectable liver metastases; a new simplified technique in isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2008 May;15(5):1367-74. doi: 10.1245/s10434-007-9714-z. Epub 2008 Feb 1.
- Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45493.
- White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases - initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Dig Surg* 2004;21:314-20.
- Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta*

Oncol 2006;45(7):838-47.

Méndez Romero A, Wunderink W, van Os RM, et al. Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Apr 1;70(5):1447-52. Epub 2007 Nov 8.

Longmetastasen

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor lokale behandeling van longmetastasen, welke behandelmodaliteiten kunnen worden gekozen, en wat bepaalt deze keuze?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de rol van lokale behandeling van synchrone of metachrone longmetastasen zonder extrapulmonale metastasen, in combinatie met suspecte hilaire of mediastinale lymfekliermetastasen, en/of in combinatie met 1 of meerdere lokaal behandelbare extrapulmonale lokalisaties van metastasen, en welke criteria voor aantal metastasen en andere kenmerken (grootte, lokalisatie, mediastinale klieren) spelen hierbij een rol?
2. Welke modaliteit heeft de voorkeur voor lokale behandeling van longmetastasen (chirurgie, radiotherapie of thermale ablatie), en welke factoren bepalen deze keuze?

Aanbeveling

Bespreek met de patiënt dat de verwachte overlevingswinst van lokale behandeling van longmetastasen onzeker is ten opzichte van waakzaam wachten, maar eventueel wel gebruikt kan worden als lokale controle en uitstel tot chemotherapie.

Overweeg lokale behandeling van longmetastasen in een multidisciplinair overleg bij:

- een maximaal aantal van 5;
- lokale behandelbaarheid van alle laesies;
- afwezigheid of beperkte aanwezigheid van lokaal behandelbare extrapulmonale metastasen;
- mogelijkheid tot radicale behandeling van de primaire tumor in het geval van synchrone metastasen.

Beschouw resectie, stereotactische radiotherapie en thermale ablatie als lokale behandelopties voor longmetastasen, en baseer de keuze op lokalisatie en grootte van de metastase(n), verwacht resterende longfunctie, morbiditeit en algeheel functioneren.

Overwegingen

Effectiviteit van lokale behandeling van longmetastasen

De waarde van metastasectomie van longmetastasen bij het colorectaal carcinoom werd onderzocht in de PULMICC trial (Milosevic, 2020). De trial werd voortijdig beëindigd gezien trage inclusie. Tussen 2010 en 2016 werden 93 patiënten gerandomiseerd in 14 centra met 1-6 longmetastasen, mediaan 2,7 jaar sinds primaire tumor resectie en 29% status na eerdere lever metastasectomie. In de controle arm onderging 49% chemo-therapie en in de metastasectomie arm was dit 37%. De rol van chemo-therapie in de behandeling was niet vooraf opgenomen in het studieprotocol. De mediane overleving na metastasectomie was 3,5 jaar (95% CI 3,1 tot 6,6) en in de controle groep 3,8 jaar (95% CI 3,1 tot 4,6). Vijf-jaars overleving in de groep met chirurgische metastasectomie was 38%, en in de groep zonder lokale behandeling 29% (niet significant verschillend). Analyse van een groter prospectief PULMICC cohort van 512 patiënten, waarin ook niet gerandomiseerde patiënten, liet zien dat de keuze voor initiële metastasectomie geassocieerd was met een

beperkt lagere CEA waarde, minder metastasen, minder frequent eerdere lever metastasectomie, betere ECOG status en betere baseline longfunctie (Treasure, 2021). De 5 jaars overleving van de 169 patiënten zonder metastasectomie in het gehele PULMICC cohort was 21.9% (95% CI: 16 tot 29%).

Een internationale multicenter gerandomiseerde fase II studie (SABR-COMET) includeerde 99 patiënten met 1-5 metastasen die geschikt waren voor stereotactische radiotherapie (Palma, 2020). Er werd in een 1:2 ratio gerandomiseerd tussen palliatieve standard-of-care en de toevoeging van stereotactische radiotherapie (SABR). In totaal bevonden 46.6% van de behandelde metastasen zich in de longen en waren 18% van de metastasen van colorectale origine. Het primaire eindpunt was algehele overleving en bedroeg na 5 jaar 18% in de controle groep en 42% in de experimentele groep bij een mediane follow-up van 51 maanden. Er waren geen nieuwe graad 2-5 bijwerkingen, en de kwaliteit van leven was niet verschillend tussen de groepen. Op basis van deze resultaten is de SABR-COMET-3 trial gestart waarin 297 patiënten met 1-3 metastasen van verschillende primaire origine in een identieke studie zullen worden geïncludeerd (Olson, 2020).

De beperkt beschikbare data uit gerandomiseerde studies heeft veel methodologische tekortkomingen en een laag niveau van bewijs. Daarmee is het moeilijk om definitieve conclusies te trekken over mogelijke overlevingswinst van lokale behandeling van colorectale longmetastasen met resectie of stereotactische radiotherapie. Totdat er een hoger niveau van bewijs beschikbaar is lijkt er nog steeds plaats voor lokale behandeling op basis van goede patiëntselectie in een multidisciplinair MDO.

Type lokale behandeling

Een propensity score matched analyse van het MD Anderson Cancer Center vergeleek de behandeling van colorectale longmetastasen van een chirurgische wigexcisie met stereotactische radiotherapie in 381 patiënten van 2006 tot 2016 (Nelson, 2019). Het risico op een lokaal recidief was verhoogd na stereotactische radiotherapie in vergelijking met een chirurgisch wigexcisie (HR 3,28, 95% CI 1,53 tot 7,04). Na propensity matching was het risico per nodule op een lokaal recidief na 2 jaar 14,1% na chirurgische wigexcisie en 29,4% na stereotactische radiotherapie ($p = 0.023$).

Een retrospectieve propensity matched analyse uit Groningen werd verricht naar de behandeling van colorectale longmetastasen middels chirurgische resectie of stereotactische radiotherapie (Lodeweges, 2017). In totaal werden 68 patiënten behandeld middels chirurgische resectie en 42 patiënten behandeld middels stereotactische radiotherapie. De 5-jaars overleving en de ziektevrije overleving was niet significant verschillend, ook na propensity matching waren de verschillen niet significant.

Deze studie vormt de basis voor de lopende gerandomiseerde SABR-SCAN Trial (NCT02414334), waarin patiënten met colorectale longmetastase(n) gerandomiseerd worden om direct of uitgesteld (na 6 maanden) behandeld te worden met stereotactische radiotherapie.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Een analyse van de DLCA-S landelijke registratie van chirurgie voor longmetastasen tussen 2012 en 2017 includeerde 2090 patiënten uit 45 Nederlandse ziekenhuizen, met een colorectale origine in 1087 patiënten (van Dorp, 2020). Het merendeel werd minimaal invasief uitgevoerd (74%) met een conversiepercentage van

4%, en 80% onderging resectie van een solitaire metastase. Een gecompliceerd postoperatief beloop trad op in 3,6% en de 30-dagen mortaliteit was 0,7%.

Een Nederlands centrum analyseerde de resultaten van SBRT bij 327 niet operabele longmetastasen bij 206 patiënten, waarvan 118 met colorectale origine (Sharma, 2019). Bij een mediane follow-up van 26 maanden was de mediane overleving 33 maanden met een 5-jaars overleving van 30%. In multivariate analyse waren synchrone oligometastase(n) (HR 0,56), colorectale origine (HR 0,62) en grootte van de metastase < 3 cm (HR 0,68) onafhankelijk geassocieerd met een betere overleving.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij oligometastasen van colorectaal carcinoom in de long kan de overweging zijn om deze lokaal te behandelen. Hiervoor zijn meerdere technieken, waarvan chirurgische resectie, stereotactische radiotherapie en thermale ablatie de belangrijkste zijn.

Net als voor lokale behandeling van levermetastasen zijn er slechts beperkte data uit gerandomiseerde studies die de toegevoegde waarde van lokale behandeling van longmetastasen voor wat betreft overleving hebben onderzocht. Bij de levermetastasen is er echter zoveel '*circumstantial evidence*' dat lokale behandeling voor deze indicatie algemeen aanvaard is. Echter, de resultaten uit gerandomiseerde studies bij longmetastasen - die van beperkte kwaliteit zijn - tonen geen overtuigend bewijs van het voordeel van lokale behandeling, waardoor dit nog steeds onderwerp van discussie is. Vaak is er sprake van multipele kleine metastasen, en zijn er vaak beperkingen aan lokale behandeling voor wat betreft het resterende functionele longparenchym. Ook het biologisch gedrag lijkt te verschillen van levermetastasen, waarbij sommige patiënten een relatief indolent beloop laten zien met lange tijd nauwelijks progressie van de longmetastasen.

Belangrijke discussiepunten voor de dagelijkse praktijk zijn nog steeds de toegevoegde waarde van lokale behandeling naast alleen systemische therapie, het maximale aantal laesies dat nog voor lokale behandeling in aanmerking komt, de indicatiestelling voor lokale behandeling bij ook extrapulmonale metastasen en het type lokale behandeling van voorkeur. Een laatste discussiepunkt is wat te doen met patiënten die pulmonale metastasen hebben en tevens hilaire dan wel mediastinale lymfekliermetastasen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Uitgangsvraag 1 en 2

De NICE richtlijn uit 2020 concludeert dat er een zeer laag niveau van bewijs is en dat aanbevelingen op klinische ervaring van de commissieleden werden gebaseerd. Voor patiënten met colorectale longmetastasen die geschikt zijn voor lokale behandeling moet chirurgische resectie, ablatie of SBRT worden overwogen. Deze overweging moet gebaseerd zijn op een discussie in een MDO met deelname van een longchirurg en specialist in niet-chirurgische ablatieve technieken. Daarbij moeten morbiditeit van de verschillende behandelingen en kans op overbehandeling in de besluitvorming worden meegenomen. Een biopt kan worden overwogen om optimale behandeling te sturen en primair longkanker uit te sluiten, waarbij de risico's van biopten moeten worden meegewogen (complicaties, entmetastasen).

Een consensusdocument van de internationale vereniging van thoraxchirurgen (Handy, 2019) stelt dat het aantal metastasen niet een directe contra-indicatie is, maar dat metastasectomie meest geschikt is bij 3 of minder longmetastasen. Lymfeklier sampling/dissectie kan worden overwogen vanwege de prognostische waarde. Verder wordt gesteld dat thermale ablatie en stereotactische radiotherapie valide alternatieven zijn, met name bij hoog operatierisico of patiënten die geen resectie willen ondergaan.

De ESMO richtlijn van 2016 beveelt resectie aan voor oligometastasen van de long, met stereotactische radiotherapie en thermale ablatie als alternatieve opties.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1

De eerste meta-analyse naar de chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen (Gonzalez, 2013) analyseerde 25 cohort studies (2000 tot 2011) met hierin 2925 patiënten. Onderzocht werd welke klinische variabelen beschouwd konden worden als prognostische factoren. Een kort ziektevrij interval vanaf de primaire tumor behandeling (5 studies, variërend van < 6 tot < 36 maanden) (HR 1,59, 95% CI 1,27 tot 1,98), de aanwezigheid van meerdere colorectale longmetastasen (HR 2,04, 95% CI 1,72 tot 2,41), hilair en/of mediastinale lymfekliermetastasen (HR 1,65, 95% CI 1,35 tot 2,01) en een verhoogd preoperatief CEA (HR 1,91, 95% CI 1,57 tot 2,32) werden beschouwd als significante prognostische factoren. Een voorgeschiedenis van gereisceerde levermetastasen (HR 1,22, 95% CI 0,91 tot 1,64) werd niet beschouwd als statistisch significant. De 5-jaars overleving na chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen op basis van deze meta-analyse bedroeg 44,4% (95% CI: 40,5 tot 48,7%).

In een systematische review naar chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen werden 21 cohort studies (2005 tot 2015) met meer dan 100 patiënten geïncludeerd (Zellweger, 2018). Totaal betrof het 8361 patiënten die longchirurgie met curatieve intentie ondergingen, met een 5-jaars overleving tussen 24% en 82% en een mediane overleving van 35 tot 70 maanden. De auteurs concluderen dat de meeste series goede resultaten in geselecteerde patiënten laten zien, maar dat lange-termijn ziektevrije overleving uitzonderlijk is.

In een recente systematic review naar de chirurgische behandeling van colorectale longmetastasen met peroperatieve lymfeklerdissectie werden 27 cohort studies geanalyseerd (2000 tot 2020) met hierin 3619 patiënten (van Dorp, 2021). In totaal hadden 690 patiënten (19,1%) lymfeklier metastasen en de 5-jaars overleving voor patiënten met en zonder lymfekliermetastasen was 18,2% en 51,3%, respectievelijk ($p < 0,001$). De patiënten met mediastinale lymfekliermetastasen hadden een 5-jaars overleving van 10,9%. De auteurs concludeerden dat een lymfeklerdissectie ten tijde van de metastasectomie belangrijke prognostische informatie kan opleveren, maar er is geen bewijs voor verbeterde overleving.

Uitgangsvraag 2

Een systematische review includeerde 18 retrospectieve observationele studies met 1920 patiënten naar de rol van stereotactische radiotherapie voor colorectale longmetastasen gebaseerd op lokaal recidief (Jingu, 2018). In vergelijking met SBRT voor longmetastasen van andere primaire origine werd er een significant lagere lokale controle gezien bij colorectale longmetastasen (OR 3,1). Meta-analyse van 8 andere studies waarin dosis escalatie werd onderzocht toonde betere lokale controle bij hogere dosis (OR 0,16).

Delpla en co-auteurs (2021) includeerden 12 cohort studies met meer dan 50 patiënten die thermale ablatie van longmetastasen (gemiddelde diameter tussen 1,0 en 2,1 cm) ondergingen, gepubliceerd tussen 2007 en 2020 (Delpla, 2021). Met een mediane follow-up tussen 12 en 57 maanden varieerde de mediane overleving tussen 33 en 68 maanden en de 5-jaars overleving tussen 30% en 61%. De auteurs concluderen dat thermale ablatie in geselecteerde patiënten met longmetastasen veilig is en goede lokale controle kan bereiken met uitstel van chemotherapie.

Een systematic review werd uitgevoerd naar de behandeling van colorectale longmetastasen middels chirurgische resectie of thermale ablatie. Hierbij werden 23 studies na chirurgische resectie en 4 studies na thermale ablatie geïncludeerd en de studies hadden meer dan 50 patiënten en minimaal 2 jaar follow-up (Schlijper, 2013). De auteurs concludeerden dat er geen vergelijking mogelijk was op basis van de overleving gezien de grote mate van bias en heterogeniteit, echter de behandelingsgerelateerde morbiditeit en complicaties waren sterk verschillend met 22 tot 45% in de thermale ablatie groep en 0 tot 14,5% voor de chirurgische groep.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Recidief ter plaatse van lokale behandeling (lokale controle), intrapulmonaal recidief elders, morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1a

- P:** patiënten met beperkte, lokaal behandelbare, longmetastasen van een colorectaal carcinoom;
I: lokale therapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
C: alleen systemische therapie of watchful waiting;
O: morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 1b

- P:** patiënten met beperkte longmetastasen en suspecte hilarre of mediastinale lymfekliermetastasen van een colorectaal carcinoom;
I: lokale therapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
C: alleen systemische therapie of watchful waiting;
O: morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 1c

- P:** patiënten met beperkte longmetastasen en beperkte lokaal behandelbare extrapulmonale metastasen van een colorectaal carcinoom;
I: lokale therapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
C: alleen systemische therapie;
O: morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2a

- P:** patiënten met beperkte longmetastasen die voor lokale behandeling in aanmerking komen;
- I:** stereotactische radiotherapie;
- C:** chirurgische resectie;
- O:** recidief ter plaatse van lokale behandeling, intrapulmonaal recidief elders, morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2b

- P:** patiënten met beperkte longmetastasen die voor lokale behandeling in aanmerking komen;
- I:** thermale ablatie;
- C:** stereotactische radiotherapie of resectie;
- O:** recidief ter plaatse van lokale behandeling, intrapulmonaal recidief elders, morbiditeit, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380959.
- Delpla A, de Baere T, Varin E, Deschamps F, Roux C, Tselikas L. Role of Thermal Ablation in Colorectal Cancer Lung Metastases. Cancers (Basel). 2021 Feb 22;13(4):908. doi: 10.3390/cancers13040908. PMID: 33671510; PMCID: PMC7927065.
- van Dorp M, Bousema JE, Torensma B, Dickhoff C, van den Broek FJC, Schreurs WH, et al. Pulmonary metastasectomy with lymphadenectomy for colorectal pulmonary metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2022 Jan;48(1):253-260. doi: 10.1016/j.ejso.2021.09.020. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34656390.
- Gonzalez M, Ponctet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2013 Feb;20(2):572-9. doi: 10.1245/s10434-012-2726-3. Epub 2012 Oct 28. PMID: 23104709.
- Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, Detterbeck FC, Fernando HC, Fidias PM, et al. Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. Ann Thorac Surg. 2019 Feb;107(2):631-649. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.028. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476477.
- Jingu K, Matsushita H, Yamamoto T, Umezawa R, Ishikawa Y, Takahashi N, et al. Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Technol Cancer Res Treat. 2018 Jan 1;17:1533033818794936. doi: 10.1177/1533033818794936. PMID: 30145943; PMCID: PMC6111389.
- Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J. Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. J Thorac Oncol. 2017 Sep;12(9):1442-1445. doi: 10.1016/j.jtho.2017.05.015. Epub 2017 May 30. PMID: 28576747.
- Milosevic M, Edwards J, Tsang D, Dunning J, Shackcloth M, Batchelor T, et al. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. Colorectal Dis. 2020 Oct;22(10):1314-1324. doi: 10.1111/codi.15113. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32388895; PMCID: PMC7611567.
- Nelson DB, Tayob N, Nguyen QN, Erasmus J, Mitchell KG, Hofstetter WL, et al. Local failure after stereotactic body radiation therapy or wedge resection for colorectal pulmonary metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Oct;158(4):1234-1241.e16. doi: 10.1016/j.jtcversus2019.02.133. Epub 2019 May 11. PMID: 31395367.

Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2020 May 5;20(1):380. doi: 10.1186/s12885-020-06876-4. PMID: 32370765; PMCID: PMC7201684.

Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.

Schlijper RC, Grutters JP, Houben R, Dingemans AM, Wildberger JE, Van Raemdonck D, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev*. 2014 Feb;40(1):60-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.004. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23768754.

Sharma A, Duijm M, Oomen-de Hoop E, Aerts JG, Verhoef C, Hoogeman M, Nuyttens JJ. Survival and prognostic factors of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol*. 2019 Jan;58(1):74-80. doi: 10.1080/0284186X.2018.1521986. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30280633.

Treasure T, Farewell V, Macbeth F, Batchelor T, Milosevic M, King J, et al. The Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC) burden of care study: Analysis of local treatments for lung metastases and systemic chemotherapy in 220 patients in the PulMiCC cohort. *Colorectal Dis*. 2021 Nov;23(11):2911-2922. doi: 10.1111/codi.15833. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34310835.
Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T, Ris HB, Perentes JY, Gonzalez M. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jul;127:105-116. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.001. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29891107.

Lokale therapie peritoneale metastasen

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de waarde van CRS al dan niet in combinatie met HIPEC ten opzichte van alleen systemische behandeling bij geïsoleerde peritoneale metastasen met beperkte PCI, en wat is de waarde indien er ook beperkte long- of levermetastasen zijn ?
2. Welke tumor- en patiëntgebonden factoren spelen een rol in de selectie voor CRS/HIPEC?
3. Welke rol heeft de diagnostische laparoscopie in patientselectie voor CRS/HIPEC?
4. Wat is de beste strategie indien synchrone peritoneale metastasen worden gevonden ten tijde van een exploratie voor resectie van een primaire colorectaal carcinoom?
5. Wat is het intraperitoneale chemotherapeuticum van voorkeur bij HIPEC?
6. Wat is de rol van neoadjuvante/inductie systemische therapie met de intentie tot CRS/HIPEC?
7. Wat is de rol van adjuvante chemotherapie na CRS/HIPEC?
8. Is er bij geïsoleerd peritoneal recidief na CRS/HIPEC een rol voor opnieuw lokale behandeling (tweede CRS/HIPEC)?
9. Welke locoregionale behandelopties zijn van meerwaarde bij patiënten die niet meer in aanmerking komen voor CRS/HIPEC?

Aanbeveling

Beschouw patiënten met geïsoleerde synchrone of metachrone peritoneale metastasen met een Peritoneal Cancer Index < 20 als potentiële kandidaat voor CRS/HIPEC, en beschouw zegelringceldifferentiatie/zegelringcelcarcinoom (meer dan 50% van tumorcellen volgens WHO), hoge leeftijd (> 80 jaar), uitgebreide comorbiditeit (ASA ≥ 3) en kwetsbaarheid als relatieve contra-indicaties.

Bespreek deze behandeloptie in een proces van gedeelde besluitvorming.

Overweeg, bij voorkeur in studieverband, CRS/HIPEC bij patiënten met beperkte peritoneale metastasen in combinatie met beperkte lever- of longmetastasen.

Overweeg een diagnostische laparoscopie ter bepaling van de Peritoneal Cancer Index en kans op complete cytoreductie bij een patiënt die potentieel voor CRS/HIPEC in aanmerking komt.

Doe geen resectie van de primaire tumor indien bij toeval peroperatief synchrone peritoneale metastasen worden gevonden. Stadieer de buikholte systematisch met videoregistratie, bepaal de PCI, neem biopsieën van peritoneale laesies en leg zo nodig een deviërend stoma aan bij (dreigende) obstructie. Overweeg peroperatief overleg met het HIPEC centrum.

Overweeg als intraperitoneaal chemotherapeuticum mitomycine-C of oxaliplatin bij primaire CRS/HIPEC, en kies mitomycine-C na oxaliplatin bevattende inductie systemische therapie.

Geef inductie systemische therapie bij voorkeur in studieverband bij patiënten met geïsoleerde peritoneale metastasen ($PCI < 20$) die voor CRS/HIPEC in aanmerking komen.

Geef geen adjuvante chemotherapie na in opzet curatieve CRS/HIPEC buiten studieverband.

Overweeg opnieuw chirurgische behandeling van een geïsoleerd peritoneaal recidief na CRS/HIPEC, en neem daarbij het ziektevrije interval, de uitgebreidheid van ziekte, en kans op complete cytoreductie mee in de overweging.

Overwegingen

Waarde van CRS met of zonder HIPEC

Met de introductie van CRS/HIPEC werd voor het eerst lange termijn overleving en zelfs curatie bereikt bij patiënten met peritoneale metastasen. Daarmee is chirurgie een belangrijk onderdeel geworden van de lokale behandeling van peritoneale metastasen. Desondanks is er nog altijd veel discussie over deze behandeling, met name doordat de afzonderlijke componenten (resectie, in plaats van chemotherapie, hyperthermie) niet getest zijn tegen een standaardbehandeling met alleen optimale combinatie systemische therapie. Bovendien is er grote heterogeniteit binnen de gebruikte HIPEC schema's wereldwijd (Helderman, 2019). Dit maakt de interpretatie en bewijsvoering lastig.

Ondanks de zeer beperkte externe validiteit van de Prodigy-7 trial (voorbehandeling met veelal oxaliplatin bevattende i.v. chemotherapie, HIPEC schema met 30 min oxaliplatin), heeft deze trial zelfs zonder peer-reviewed publicatie ervoor gezorgd dat wereldwijd veel HIPEC programma's zijn gestopt. In Nederland is binnen de Dutch Peritoneal Oncology Group (DPOG) geconcludeerd dat deze trial geen uitspraak doet over de waarde van CRS/HIPEC zoals die in Nederland gangbaar is, namelijk als upfront behandeling, zeker niet bij gebruik van mitomycine-C. Belangrijk is ook om te benadrukken dat de Prodigy-7 trial niet de weg moet openen naar cytoreductieve chirurgie zonder HIPEC in centra waar geen ervaring is met chirurgische behandeling van peritoneale metastasen.

Vooralsnog wordt primaire CRS/HIPEC met mitomycine-C in Nederland als standaardbehandeling beschouwd bij patiënten met beperkte peritoneale metastasen, eventueel in combinatie met beperkte lever/long metastasen, met oxaliplatin als alternatief.

Patiëntselectie voor CRS/HIPEC

Initieel worden patiënten geselecteerd voor CRS/HIPEC op basis van de uitgebreidheid van ziekte en de mogelijkheid tot complete cytoreductie. In Nederland wordt een bovenlimiet voor de PCI van 20 gehanteerd, maar elders wordt de indicatie beperkt tot lagere PCI's (bijvoorbeeld < 15). Diagnostische laparoscopie lijkt van meerwaarde voor de indicatiestelling gezien het onderschattingen van de PCI op CT. Daarmee kan het percentage patiënten wat peroperatief alsnog wordt afgewezen voor CRS/HIPEC worden verkleind (Hentzen, 2019), met name bij patiënten waarbij wat uitgebreidere ziekte wordt verwacht ($PCI > 10$ op CT). Mogelijk kan een MRI met DWI de diagnostische laparoscopie vervangen, en dit wordt momenteel in de Nederlandse DISCO trial onderzocht (NCT04231175).

Specifieke lokalisaties van peritoneale metastasen zoals uitgebreide dunne darm betrokkenheid of ingroei in

het ligamentum hepatoduodenale kunnen ook beperkend zijn in de indicatiestelling. Daarnaast is zegelringceldifferentiatie/zegelringcelcarcinoom (volgens WHO meer dan 50% van tumorcellen met zegelringceldifferentiatie) een slechte prognostische factor, en lijkt op basis hiervan een zeer strenge selectie gerechtvaardigd (Simkens, 2017). Een BRAF mutatie wordt niet eenduidig als een slechte prognostische factor beschreven bij patiënten die CRS/HIPEC hebben ondergaan. Er is geen consensus of buikwandmetastasen altijd beschouwd moeten worden als peritoneale metastasen, gezien de verschillende etiologische mechanismen (enting, systemische disseminatie) en de soms solitaire presentatie zonder ander lokalisaties. Daarmee kan besloten worden dat een geïsoleerd buikwandrecidief bij afwezigheid van peritoneale metastasen geen indicatie is voor HIPEC.

Combinatie met lever- en/of longmetastasen is een slechte prognostische factor, en systemische behandeling is daarom in de regel de voorkeursbehandeling bij deze patienten. Maar in geselecteerde gevallen lijkt CRS/HIPEC te overwegen op basis van cohortstudies. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten die voorafgaand reeds in opzet curatief behandeld zijn voor levermetastasen of onder systemische behandeling een langdurige (> 6 maanden) stabilisatie of respons laten zien van een beperkt aantal lever- of longmetastasen. Er is geen literatuur vorhanden die heldere aanbevelingen ten aanzien van de afkapwaardes voor extraperitoneale metastasen kan onderbouwen. In de praktijk wordt vaak een maximum van 3 lever of 3 longmetastasen aangehouden. Ook spelen patiëntfactoren een rol, zoals leeftijd, comorbiditeit, klinische conditie, en behandelvoorkeuren. De waarde van cytoreductie al dan niet in combinatie met ander lokale behandelingen bij patienten met meerdere lokalisaties van metastasen als toevoeging aan systemische therapie wordt in Nederland onderzocht in de ORCHESTRA studie.

HIPEC schema en keuze voor oxaliplatin of mitomycine-C

Met het 90 minuten triple dosing mitomycine-C schema is de meeste ervaring opgebouwd in Nederland, maar sinds enkele jaren is ook ervaring met het Franse HIPEC schema opgebouwd waarin 30 minuten met hoge dosis oxaliplatin en gelijktijdige 5-FU/LV i.v. wordt gespoeld. Er zijn geen RCT's die deze twee chemotherapeutica hebben vergeleken, en de vergelijkende cohort series zijn om methodologische redenen van beperkte kwaliteit (Wisselink, 2019). Na de Prodige-7 trial is het oxaliplatin schema bekritiseerd, en lijkt dit zeker na inductie systemische therapie niet de voorkeur te hebben. Preklinische studies laten zien dat er ook variabiliteit is in respons op verschillende i.p. chemotherapeutica, en dat allerlei beïnvloedbare factoren van het HIPEC schema de effectiviteit potentieel kunnen verhogen (Ubink, 2019; Helderma, 2019).

Toekomstige studies zijn daarom gericht op geïndividualiseerde HIPEC schema's met geoptimaliseerde effectiviteit.

Rol van perioperatieve systemische chemotherapie

Hoewel in het buitenland wegens logistieke redenen (wachtlijsten) veelal gestart wordt met systemische behandeling bij de diagnose peritoneale metastasen, is in Nederland de standaardbehandeling nog steeds CRS/HIPEC. Gepubliceerde resultaten van voorafgaande systemische behandeling gevolgd door CRS/HIPEC zijn doorgaans zeer goed, maar er zijn nauwelijks studies waarbij de uitkomsten zijn bepaald op basis van de intention to treat populatie. Een deel van deze patiënten kreeg inductiechemotherapie bij te uitgebreide ziekte, en kwam alsnog in aanmerking voor CRS/HIPEC door zeer goede respons (conversie), terwijl andere patiënten het als neoadjuvante behandeling kregen bij primair resectabele ziekte. In Nederland loopt de

CAIRO-6 studie (NCT02758951) die perioperatieve systemische behandeling vergelijkt met CRS-HIPEC (Rovers, 2019), en vooralsnog wordt geadviseerd om bij voorkeur perioperatieve systemische therapie in studieverband toe te passen.

Geïsoleerd peritoneaal recidief na CRS/HIPEC

Tussen de 6% en 42% van de patiënten ontwikkelt een geïsoleerd peritoneaal recidief na CRS/HIPEC (van Oudheusden, 2015). In een serie van twee Nederlandse centra (van Eden, 2018) bleek dat 41% opnieuw in aanmerking kwam voor een in opzet curatieve behandeling die in 15 patiënten bestond uit een tweede CRS/HIPEC. In het laatste geval wordt aanbevolen om te switchen van i.p. chemotherapeuticum ten opzichte van de eerste CRS/HIPEC procedure. Bij geselecteerde patiënten kan hiermee een mediane overleving tot zelfs 52 maanden worden bereikt.

Intraperitoneale behandeling bij hoge PCI

Indien een patiënt met geïsoleerde peritoneale metastasen niet in aanmerking komt voor CRS/HIPEC op basis van te hoge PCI, dan is palliatieve systemische therapie de eerste keus van behandeling. In studieverband wordt de rol van intraperitoneale chemotherapie bij deze patiënten onderzocht. Er is initiële ervaring opgedaan met PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) (Lurvink, 2020). Toediening van irinotecan via een peritoneale katheter wordt onderzocht in de INTERACT trial (de Boer, 2019).

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Analyses op basis van gegevens uit de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) liet zien dat de mediane overleving van peritoneale metastasen van CRC origine op populatie niveau verdubbelde van 6 maanden in de periode 1995-2009 tot 12,5 maanden in de periode 2010-2014, en dat deze verdubbeling zowel te zien was voor geïsoleerde peritoneale metastasen als voor de combinatie met hematogene metastasen (Razenberg, 2016). Als systemische therapie en locoregionale behandeling (CRS/HIPEC) werd toegevoegd aan het multivariabele model, verdween deze associatie met jaar van behandeling. Dit geeft indirect steun aan het positieve effect van betere locoregionale en systemische behandeling op de overleving.

Een andere NKR analyse toonde dat het ziekenhuis waar de diagnose peritoneale metastasen was gesteld, van invloed was op het type behandeling en prognose (Rovers, 2017). De kans op het ondergaan van CRS/HIPEC was 33% voor HIPEC centra versus 13% voor verwijss centra, en 17% voor opleidings-/universitaire centra versus 11% voor niet opleidingscentra. Overleving op basis van ziekenhuis van diagnose was mediaan 14 maanden voor HIPEC centra versus 10 maanden voor niet-HIPEC centra.

Een vergelijkende populatiestudie in Nederland liet geen verschil in overleving zien tussen patiënten die CRS/HIPEC met mitomycine-C of met oxaliplatin hadden gehad (Bakkers, 2020). Patiënten die adjuvante chemotherapie hadden gekregen na CRS/HIPEC hadden een betere overleving dan diegenen die dit niet hadden gekregen (Rovers, 2020), maar gezien het grote risico op bias is het desondanks niet gerechtvaardigd om op basis van deze data te concluderen dat adjuvante chemotherapie van meerwaarde is.

Onderbouwing

Achtergrond

Peritoneale metastasen zijn lang beschouwd als een niet curatief te behandelen vorm van gemitastaseerd colorectaal carcinoom. In vergelijking tot long- en levermetastasen is de prognose relatief slecht, zelfs met optimale systemische behandeling. Tot peritoneale metastasen worden ook omentum- en ovariummetastasen gerekend.

Met de introductie van cytoreductieve chirurgie (CRS) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) als combinatiebehandeling is er voor een geselecteerde groep patiënten met peritoneale metastasen nu kans op lange termijn overleving. Wel dient benadrukt te worden dat de kans op curatie nog steeds beperkt is, en dat zorgvuldige afweging en gedeelde besluitvorming belangrijk zijn bij de behandeling van deze patienten.

CRS/HIPEC is destijds als gecombineerde behandeling met 90 minuten mitomycine-C geïntroduceerd, en werd na een RCT waarin CRS/HIPEC superieur was aan palliatieve systemische behandeling met 5-FU reguliere zorg in Nederland. In 2018 zijn de resultaten gepresenteerd van de Franse Prodige-7 trial. Hierin kregen patiënten met peritoneale metastasen systemische therapie, waarna vervolgens gerandomiseerd werd tussen alleen CRS en CRS/HIPEC met 30 minuten i.p. oxaliplatin. Deze studie toonde geen overlevingsvoordeel door de toevoeging van HIPEC aan CRS bij deze geselecteerde groep patiënten na gemiddeld 6 maanden voorafgaande systemische behandeling die meestal oxaliplatin bevatte. Op basis van deze studie zijn sommige landen gestopt met HIPEC voor peritoneale metastasen van colorectal origine. Deze studie heeft een beperkte externe validiteit voor de Nederlandse situatie, doordat primaire CRS/HIPEC de standaardbehandeling is in Nederland (zonder inductie systemische therapie), en er geen vergelijkbare trial is voor HIPEC met mitomycine-C.

Ten aanzien van de diagnostiek van peritoneale metastasen wordt verwezen naar module 2.6 (aanvullende beeldvorming bij aangetoonde metastasen). De uitgebreidheid van de peritoneale metastasen is één van de belangrijkste prognostische factoren en ook bepalend in de therapie keuze. Hiervoor wordt de Peritoneal Cancer Index (PCI) gebruikt, waarbij voor 13 regio's van de buikholte per regio een score van 0 tot 3 wordt gegeven op basis van diameter van de grootste metastase (0=geen metastase, 1=metastase(n) tot en met 0,5 cm, 2=metastase(n) van 0,6 cm tot en met 5,0 cm, 3=metastase(n) van 5,1 cm of groter dan wel meerdere confluerende kleine metastasen).

Openstaande vragen in de huidige klinische praktijk betreffen de indicatiestelling voor CRS/HIPEC, de keuze van het intraperitoneale chemotherapeuticum bij HIPEC, de rol van perioperatieve systemische therapie rondom CRS/HIPEC en intraperitoneale behandeling voor patiënten die niet meer in aanmerking komen voor CRS/HIPEC.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NICE richtlijn (2020) adviseert om bij geïsoleerde peritoneale metastasen systemische chemotherapie te geven, en binnen een MDT verwijzing naar een gespecialiseerde centrum te overwegen voor behandeling met CRS/HIPEC.

Een gecombineerde JMSO-ESMO consensus richtlijn (Yoshino, 2018) stelt dat systemische therapie eerste keus is bij metastasen van CRC origine, en dat CRS/HIPEC kan worden overwogen bij geselecteerde patiënten met beperkte peritoneale metastasen in een gespecialiseerd centrum.

In een systematische analyse van 21 richtlijnen in 2017 (Klaver, 2017) bleek CRS/HIPEC door 15 richtlijnen aanbevolen te worden in geselecteerde patiënten met peritoneale metastasen van CRC origine, en was er ook consensus over het belang van MDT bespreking, en het bereiken van complete cytoreductie (CC0). Over optimale diagnostiek, patientselectie, procedurele aspecten van HIPEC en rol van perioperatieve chemotherapie was geen consensus.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1 (waarde van CRS/HIPEC)

In een systematische review door Mirnezami (2014) werden vier vergelijkende studies, waaronder één RCT, geïncludeerd die CRS/HIPEC vergeleken met alleen systemische chemotherapie. Daarbij werd in gepoolde analyse een superieure 5-jaars overleving gevonden in het voordeel van CRS/HIPEC (OR 4,07; 95% BI 2,17 tot 7,64), maar met de kanttekening van hoge heterogeniteit.

De systematische review van Baratti (2016) includeerde 13 vergelijkende en 19 cohort studies tussen 2010-2015 naar uitkomsten van CRS/HIPEC en rapporteerden een gepoolde mediane algehele overleving van 32 maanden, met een majeure morbiditeit van 33%, en mortaliteit van 2,9%.

In de review van El-Nakeeb (2017) werden 6 studies geïncludeerd waarin CRS/HIPEC werd gecombineerd met curatieve behandeling van levermetastasen, waarbij in geselecteerde patiënten een 5-jaar algehele overleving van 18 tot 28% werd gevonden. Er werden geen vergelijkende studies met alleen systemische therapie geïncludeerd.

Uitgangsvraag 2 (patientselectie CRS/HIPEC)

Er werden geen relevante systematische reviews gevonden voor deze vraagstelling.

Uitgangsvraag 3 (rol diagnostische laparoscopie)

Er werden geen relevante systematische reviews gevonden voor deze vraagstelling.

Uitgangsvraag 4 (strategie accidenteel peroperatief gevonden peritoneale metastasen)

Er werden geen relevante systematische reviews gevonden voor deze vraagstelling.

Uitgangsvraag 5 (keuze i.p. chemotherapeuticum)

Literatuur over uitkomsten van CRS/HIPEC met oxaliplatin en mitomycine-C werden vergeleken in een systematische review (Wisselink, 2019), waarbij geconcludeerd werd dat essentiële verschillen tussen de studies (onder andere toepassing neoadjuvante systemische therapie) het onmogelijk maakt om een zinnige uitspraak te doen over effectiviteit in termen van (ziektenvrije) overleving.

Uitgangsvraag 6 (rol neoadjuvante chemotherapie)

In een systematische review van Rovers (2017) werd op basis van vier vergelijkende studies van beperkte kwaliteit gesuggereerd dat neoadjuvante systemische therapie voorafgaand aan CRS/HIPEC mogelijk een overlevingsvoordeel geeft, maar dat gerandomiseerde studies nodig zijn om dit vast te stellen.

Uitgangsvraag 7 (rol adjuvante chemotherapie)

De systematische review van Rovers (2017) concludeerde op basis van drie vergelijkende studies van beperkte kwaliteit dat er geen overlevingsvoordeel is van adjuvante chemotherapie na CRS/HIPEC.

Uitgangsvraag 8 (lokale behandeling geïsoleerde peritoneal recidief)

Een systematische review naar de rol van herhaalde CRS (van Oudheusden, 2015) includeerde 17 studies met totaal 190 patiënten, waarbij in deze streng geselecteerde patiënten een mediane overleving tussen de 18 en 56 maanden werd gevonden.

Uitgangsvraag 9 (intraperitoneale behandeling hoge PCI)

Er werden geen relevante systematische reviews gevonden voor deze vraagstelling.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, postoperatieve mortaliteit, intraperitoneal recidief, afstandsmetasen, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1a: (waarde van CRS/HIPEC)

P: patiënten met beperkte ($PCI < 20$) geïsoleerde synchrone of metachrone peritoneale metastasen;
I: cytoreductieve chirurgie met of zonder HIPEC;
C: systemische behandeling;
O: ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, post-operatieve mortaliteit, intraperitoneal recidief, afstandsmetasen, kwaliteit van leven.

PICO 1b: (waarde van CRS/HIPEC)

P: Patiënten met beperkte synchrone of metachrone peritoneale metastasen en beperkte long- of levermetastasen;
I: cytoreductieve chirurgie met of zonder HIPEC;
C: systemische behandeling;
O: ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, post-operatieve mortaliteit, intraperitoneal recidief, afstandsmetasen, kwaliteit van leven.

PICO 2:

Voor deze uitgangsvraag werd geen PICO opgesteld.

PICO 3: (diagnostische laparoscopie)

P: patiënten met beperkte synchrone of metachrone peritoneale metastasen op basis van CT die potentieel voor CRS/HIPEC in aanmerking komen;
I: diagnostische laparoscopie ter bepaling van de PCI en mogelijkheid complete cytoreductie;

- C:** CT thorax/abdomen;
- O:** proportie onnodige laparotomie waarbij is afgezien van CRS/HIPEC door te uitgebreide ziekte.

PICO 4

- P:** patiënten met beperkte synchrone of metachrone peritoneale metastasen die ontdekt worden bij inspectie van de buikholte voorafgaand aan een geplande resectie van een primair colorectaal carcinoom;
- I:** tumor in situ laten, alleen biopten van de peritoneale metastasen;
- C:** resectie primaire tumor;
- O:** ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, post-operatieve mortaliteit, intraperitoneaal recidief, afstandsmetastasen, kwaliteit van leven.

PICO 5: (*keuze i.p. chemotherapeuticum*)

- P:** patiënten die voor CRS/HIPEC in aanmerking komen;
- I:** HIPEC met oxaliplatin;
- C:** HIPEC met mitomycine-C;
- O:** ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, post-operatieve mortaliteit, intraperitoneaal recidief, afstandsmetastasen, kwaliteit van leven.

PICO 6: (*rol neoadjuvante systemische therapie*)

- P:** patiënten die voor CRS/HIPEC in aanmerking komen;
- I:** inductiesystemische therapie, intentioneel gevolgd door CRS/HIPEC;
- C:** upfront CRS/HIPEC;
- O:** ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, post-operatieve mortaliteit, intraperitoneaal recidief, afstandsmetastasen, kwaliteit van leven.

PICO 7: (*rol adjuvante chemotherapie*)

- P:** patiënten die CRS/HIPEC met curatieve intentie hebben ondergaan;
- I:** adjuvante chemotherapie;
- C:** alleen follow-up;
- O:** ziektevrije overleving, totale overleving, morbiditeit, intraperitoneaal recidief, afstandsmetastasen, kwaliteit van leven.

PICO 8: (*lokale behandeling geïsoleerd peritoneal recidief*)

- P:** patiënten met een geïsoleerd intraperitoneal recidief na CRS/HIPEC;
- I:** lokale behandeling (resectie, tweede CRS/HIPEC procedure);
- C:** palliatieve systemische behandeling of best supportive care;
- O:** progressievrije overleving, totale overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven.

PICO 9: (*locoregionale opties bij uitgebreide ziekte*)

- P:** patiënten die niet voor CRS/HIPEC in aanmerking komen op basis van uitgebreidheid van ziekte (PCI>20);
- I:** intraperitoneale chemotherapie al dan niet in combinatie met systemische therapie;
- C:** alleen palliatieve systemische therapie;

O: progressievrije overleving, totale overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Bakkers C, van Erning FN, Rovers KP, Nienhuijs SW, Burger JW, Lemmens VE, et al. Long-term survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using mitomycin C or oxaliplatin in colorectal cancer patients with synchronous peritoneal metastases: A nationwide comparative study. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Oct;46(10 Pt A):1902-1907. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.018. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32340819.
- Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Apr;100:209-22. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.017. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26867984.
- El-Nakeeb S, Rashad N, Oweira H, Schmidt J, Helbling D, Giryes A, et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;11(3):249-258. doi: 10.1080/17474124.2017.1284586. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28099818.
- Helderman RFCPA, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken NAPK, et al. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 11;11(1):78. doi: 10.3390/cancers11010078. PMID: 30641919; PMCID: PMC6357036.
- Hentzen JEKR, van der Plas WY, Constansia RDN, Been LB, Hoogwater FJH, van Ginkel RJ, et al. Role of diagnostic laparoscopy in patients with suspicion of colorectal peritoneal metastases to evaluate suitability for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open.* 2019 Sep 18;3(6):812-821. doi: 10.1002/bjs.5.50193. PMID: 31832588; PMCID: PMC6887897.
- Klaver CE, Groenen H, Morton DG, Laurberg S, Bemelman WA, Tanis PJ; research committee of the European Society of Coloproctology. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Dis.* 2017 Mar;19(3):224-236. doi: 10.1111/codi.13593. PMID: 28008728.
- Lurvink RJ, Tajzai R, Rovers KP, Wassenaar ECE, Moes DAR, Pluimakers G, et al. Systemic Pharmacokinetics of Oxaliplatin After Intraperitoneal Administration by Electrostatic Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC) in Patients with Unresectable Colorectal Peritoneal Metastases in the CRC-PIPAC Trial. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jan;28(1):265-272. doi: 10.1245/s10434-020-08743-9. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572849.
- Mirnezami R, Moran BJ, Harvey K, Cecil T, Chandrasekaran K, Carr N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):14018-32. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.14018. PMID: 25320542; PMCID: PMC4194588.
- Razenberg LG, Lemmens VE, Verwaal VJ, Punt CJ, Tanis PJ, Creemers GJ, de Hingh IH. Challenging the dogma of colorectal peritoneal metastases as an untreatable condition: Results of a population-based study. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;65:113-20. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.002. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27497343.
- Rovers KP, Simkens GA, Punt CJ, van Dieren S, Tanis PJ, de Hingh IH. Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: Sufficient evidence for its widespread use? A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Jun;114:53-62. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.028. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28477747.
- Rovers KP, Simkens GA, Vissers PA, Lemmens VE, Verwaal VJ, Bremers AJ, et al. Survival of patients with colorectal peritoneal metastases is affected by treatment disparities among hospitals of diagnosis: A nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* 2017 Apr;75:132-140. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.034. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28222307.

Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res.* 2017 Jun 30;9:259-266. doi: 10.2147/CMAR.S119569. PMID: 28721098; PMCID: PMC5501638.

Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG, Raats DAE, Constantinides A, Peters NA, et al. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2019 Sep;106(10):1404-1414. doi: 10.1002/bjs.11206. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31197820; PMCID: PMC6771632.

van Eden WJ, Elekonawo FMK, Starremans BJ, Kok NFM, Bremers AJA, de Wilt JHW, et al. Treatment of Isolated Peritoneal Recurrences in Patients with Colorectal Peritoneal Metastases Previously Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1992-2001. doi: 10.1245/s10434-018-6423-8. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29671139.

van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, Lemmens VE, Rutten HJ, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1269-77. doi: 10.1016/j.ejso.2015.05.018. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26175345.

Verwaal VJ, Mohamed F, Mirnezami AH. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer.* 2014 Oct 14;111(8):1500-8. doi: 10.1038/bjc.2014.419. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25225906; PMCID: PMC4200082.

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Sep;15(9):2426-32. doi: 10.1245/s10434-008-9966-2. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18521686.

Wisselink DD, Braakhuis LLF, Gallo G, van Grevenstein WMU, van Dieren S, Kok NFM, et al. Systematic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Oct;142:119-129. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.014. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31400583.

Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):44-70. doi: 10.1093/annonc/mdx738. PMID: 29155929.

Lokale therapie mCRC lymfekliermetastasen

Deze module is in ontwikkeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Inductiebehandeling bij initieel niet - maar potentieel wel lokaal behandelbare metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Welke chemotherapeutica en targeted geneesmiddelen, in welke combinatie, en met welke duur hebben de voorkeur van maximale downsizing, afhankelijk van mutatiestatus, zijdigheid primaire tumor bij patiënten die potentieel voor in opzet curatieve lokale behandeling in aanmerking komen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de meerwaarde van triplet chemotherapie boven doublet chemotherapie?
2. Moet chemotherapie gecombineerd worden met een anti-VEGF of anti-EGFR middel.
3. Wanneer en waarmee dient responseevaluatie plaats te vinden?
4. Is er een maximale duur van inductie systemische therapie?
5. Moet de systemische therapie worden gecontinueerd na lokale behandeling?

Aanbeveling

Bespreek met de patient de mogelijke voor- en nadelen van een intensieve inductiebehandelingen met systeemtherapieën.

Bepaal de *KRAS*, *NRAS* en *BRAF*mutatie status en MMR status van de tumor voorafgaand aan de systemische behandeling.

Behandel patiënten met primair niet- maar potentieel wel lokaal behandelbare (lever)metastasen met tenminste doublet chemotherapie en in combinatie met targeted therapie. Ten aanzien van targeted therapie is er bij patiënten met *KRAS*, *NRAS* en *BRAFV600E* wildtype en linkszijdige primaire tumoren geen voorkeur voor de toevoeging van bevacizumab of anti-EGFR therapie aan chemotherapie, bij de overige patiënten is dit bevacizumab.

Doe iedere acht tot negen weken responseevaluatie middels CT-scan (bij levermetastasen eventueel MRI) om zodra het mogelijk is een lokale behandeling uit te voeren.

Overwegingen

Indien resectie van metastasen wordt nagestreefd, is de meerwaarde aangetoond van doublet chemotherapie ten opzichte van monochemotherapie (Folprecht, 2005).

Schema's met triple chemotherapie (FOLFOXIRI), eventueel in combinatie met bevacizumab, tonen een hogere tumorrespons ten opzichte van schema's met doublet chemotherapie (Falcone, 2007; Loupakis 2014; Cremolini, 2016; Tomasello, 2017). Meta-analyse van studies met triple versus doublet chemotherapie bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever tonen weliswaar een verhoogd percentage R0 resecties maar geen significante interactie tussen behandeling met triple chemotherapie en overleving (Cremolini, 2020).

Targeted therapie dient aan chemotherapie te worden toegevoegd omdat de kans op een lokale behandeling op voorhand onzeker is, en targeted therapie kan bijdragen aan een hogere kans op tumorrespons (zie de module Systemische behandeling bij permanent irresectabele metastasen). Toevoeging van cetuximab aan FOLFOX of FOLFIRI chemotherapie bij patiënten met niet-resectabele, KRAS wildtype levermetastasen resulteerde in een hogere tumorrespons en percentage R0 resecties en langere overleving ten opzichte van chemotherapie alleen (Ye, 2013). Een Chinese fase 3 studie bij patiënten met KRAS gemuteerde, niet resectabele levermetastasen toonde een significante winst in percentage R0 resecties, tumorrespons, progressie-vrije overleving en totale overleving voor de toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX (Tang, 2020).

Bij patiënten met een KRAS, NRAS en BRAFV600E wildtype en linkszijdige primaire tumor toont combinatiechemotherapie plus bevacizumab een vergelijkbare tumorrespons ten opzichte van combinatiechemotherapie plus een anti-EGFR antilichaam (Venook, 2017; Heinemann, 2014), en een gerandomiseerde fase 2 studie toont geen verschil in conversiepercentage bij patiënten met initieel niet resectabele levermetastasen ondanks een hogere tumor respons voor FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX plus bevacizumab (Oki, 2019). Een geblindeerde centrale review van een fase 3 studie toonde geen verschil in conversie van metastasen naar resectabiliteit tussen FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab (Modest, 2018).

Systemische therapie kan veilig worden toegediend voorafgaand aan leverchirurgie van metastasen, mits de duur hiervan wordt beperkt. Bij een duur van langer dan 4 tot 6 maanden is de kans op postoperatieve complicaties groter (Aloia, 2006; Karoui, 2006; Kesmodel, 2008; Saif, 2009; Nakano, 2008). De mogelijkheid voor lokale behandeling dient daarom elke 2 maanden te worden geëvalueerd met beeldvorming.

Er zijn geen gegevens over de waarde van adjuvante chemotherapie wanneer na inductie systemische therapie een succesvolle lokale behandeling van metastasen is uitgevoerd. Bij goede tolerantie van de preoperatieve systemische therapie kan worden overwogen om de chemotherapie zonder het targeted geneesmiddel voor een totale duur van 6 maanden toe te dienen (pre- en postoperatieve therapie).

Er zijn nog weinig gegevens over de eventuele meerwaarde van immuuntherapie ten opzichte van chemotherapie plus targeted therapie als inductitherapie bij patiënten met een MSI tumor. De eerste resultaten van een gerandomiseerde studie bij patiënten met een gemitastaseerd, MSI colorectaal carcinoom met pembrolizumab versus doublet chemotherapie met of zonder targeted therapie toonden weliswaar een hogere respons voor pembrolizumab (44% versus 33%) maar ook meer progressieve ziekte als beste respons (29% versus 12%), met nog geen gegevens over resultaten bij patiënten met metastasen beperkt tot de lever (André, 2020). Op grond van deze resultaten kan het gebruik van immuuntherapie in deze setting worden overwogen, maar niet worden aanbevolen en dient te worden besproken met de patient..

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er is een prospectieve fase 3 studie gaande (CAIRO5) die de thans meest optimale systemische inductie schema's onderzoekt bij patiënten met initieel niet resectabele levermetastasen (Huiskens, 2015).

Onderbouwing

Achtergrond

Steeds meer patiënten met metastasen van colorectaal carcinoom komen alsnog in aanmerking voor in opzet curatieve behandeling. Dit komt doordat enerzijds de effectiviteit van systemische behandeling is toegenomen, waardoor bij veel patiënten reductie van de omvang van metastasen kan worden bereikt en daarmee de kans op radicale, in opzet curatieve lokale behandelingen. Anderzijds zijn er steeds meer chirurgische mogelijkheden en andere lokale behandelingsmodaliteiten gekomen die bij goede respons initieel niet lokaal behandelbare metastasen alsnog behandelbaar maken. Bij metastasen die medisch-technisch in aanmerking komen voor een lokale behandeling moet steeds de vraag worden gesteld of dit ook medisch zinvol is. Hiervoor zijn geen eenduidige grenzen aan te geven en dit aspect moet ook duidelijk met de patient worden besproken. In veel studies naar inductiebehandeling van patienten met colorectale metastasen zijn ouderen en andere kwetsbare patienten ondervertegenwoordigd en zullen overweging betreffende de beoogde overlevingswinst en effect op functioneren nadrukkelijk besproken moeten worden zoals beschreven in de module Belsuitvorming in ouderen en kwetsbare groepen. Meestal betreft het metastasen in 1 locatie, de lever, de long of de peritoneaalholte. De resultaten van lokale behandeling van kliermetastasen op afstand zijn doorgaans teleurstellend. Er zijn case series met succesvolle lokale behandelingen van metastasen in meerdere organen, en (systematische) reviews/meta-analyses tonen de haalbaarheid en potentiële impact op de overleving van lokale behandeling van metastasen zowel binnen als buiten de lever (Hwang, 2014; Leung, 2016; Hadden, 2016; Chua, 2012). De vraag is met welk systemisch schema de beste kans kan worden verkregen om een zinvolle lokale behandeling mogelijk te maken.

Voor achtergronden bij de systemische therapie wordt ook verwezen naar de module Systemische behandeling bij permanent irresectabele metastasen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De NCCN-richtlijn adviseert een van de volgende chemotherapie schema's: FOLFOX, CAPOX of FOLFIRI in combinatie met bevacizumab of FOLFOX of FOLFIRI, of eventueel in combinatie met cetuximab of panitumumab indien hiervoor geen contra-indicatie. Een andere mogelijkheid is FOLFOXIRI eventueel in combinatie met bevacizumab. Voor patiënten die in de voorafgaande twaalf maanden adjuvante oxaliplatin-bevattende chemotherapie hebben ondergaan heeft een irinotecan-bevattend schema de voorkeur.

De ESMO-richtlijn suggereert voor patiënten met *KRAS*, *NRAS* en *BRAFV600E* wild-type tumor een chemotherapie doublet in combinatie met cetuximab of panitumumab (indien geen contra-indicatie), of de combinatie FOLFOXIRI met bevacizumab. Voor patiënten met *RAS* gemuteerde tumor wordt een chemotherapie doublet met bevacizumab of FOLFOXIRI met bevacizumab geadviseerd. Er was tevens een toename van het aantal R0 resecties (16.4% versus 11.8%), maar geen significante interactie tussen de behandeling en OS. Volgens de huidige standaard is het gebruik van anti-EGFR therapie beperkt tot patiënten met *KRAS*, *NRAS* en *BRAFV600E* wildtype en linkszijdig primaire tumoren (zie de module Systemische behandeling bij permanent irresectabele metastasen).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Een systematische review (Bolhuis, 2020) van 19 studies (12 studies bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met retrospectieve subgroep analyses van patiënten met niet resectabele metastasen beperkt tot de lever, en 7 prospectieve studies bij patiënten met niet resectabele metastasen beperkt tot de

lever toonde de volgende resultaten. Gezien de ontwikkelingen in de loop van de tijd zijn in deze studies niet altijd dezelfde indicaties voor anti-EGFR therapie gebruikt. Dertien studies vermelden geen criteria waarom patiënten niet resectabel waren, en in de overige studies zijn deze criteria verschillend. In studies met anti-EGFR therapie worden verschillende criteria gebruikt voor het gebruik van deze therapie. Het percentage R0 resecties verschilt sterk tussen de studies, en er is geen systemisch therapieschema van voorkeur. De meerderheid van studies vermelden geen lange termijn uitkomst van de lokale behandeling.

Een systematische review van 18 studies toont een correlatie tussen tumorrespons en conversie naar R0 resecties van metastasen voor chemotherapie met of zonder anti-EGFR therapie; conversie naar R0 resectie tijdens chemotherapie plus anti-VEGF therapie is minder afhankelijk van tumorrespons (Okuno, 2017).

Een meta-analyse van 4 studies toont bij patiënten met niet-resectabele metastasen van een *KRAS* wildtype tumor beperkt tot de lever dat de toevoeging van een anti-EGFR antilichaam aan chemotherapie resulteert in een toename van de tumorrespons, R0 resecties van metastasen, mediane progressie-vrije overleving maar niet van totale overleving (Petrelli, 2012).

Een systematische review en meta-analyse toont chemotherapie-specifieke levertoxiciteit, met steatohepatitis na irinotecan-bevattende schema's en sinusoidale beschadiging na oxaliplatin-bevattende schema's waarbij de toevoeging van bevacizumab aan een oxaliplatin schema de kans op dit laatste vermindert (Robinson, 2012).

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten

Radiologische respons, percentage conversie naar lokale behandeling, progressie vrije overleving, totale overleving, toxiciteit, kosten, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1 (indicatie)

PICO1 (triplet versus doublet chemotherapy)

P: patiënten met potentieel resectabele metastasen;

I: triplet chemotherapie;

C: doublet chemotherapie;

O: respons, conversie naar lokale behandeling, overleving, toxiciteit.

PICO 2 (toevoegen van een VEGF of EGFR remmer)

P: patiënten met potentieel resectabele metastasen;

I: triplet of doublet chemotherapie met een VEGF of EGFR remmer;

C: triplet of doublet chemotherapie;

O: respons, conversie naar lokale behandeling, overleving, toxiciteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators.N Engl J Med. 2020;383:2207-2218.Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4983-90. PubMed PMID: 17075116.

Bolhuis K et al. Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases, a systematic review *Eur J Cancer* 2020 conditionally accepted

Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer.* 2012 Aug;48(12):1757-65. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.034. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22153217.

Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, Masi G, Ongaro E, Hurwitz H, Falcone A, Schmoll HJ, Di Maio M. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225. Epub ahead of print. PMID: 32816630.

Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005 Aug;16(8):1311-9. Epub 2005 May 3. PubMed PMID: 15870084.

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Köhne CH. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):1018-25. doi: 10.1093/annonc/mdu088. Epub 2014 Feb 27. PubMed PMID: 24585720.

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):38-47. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4. Epub 2009 Nov 26. PubMed PMID: 19942479.

Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford).* 2016 Mar;18(3):209-20. doi: 10.1016/j.hpb.2015.12.004. Epub 2016 Feb 1. PMID: 27017160; PMCID: PMC4814625.

Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065-75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25088940.

Huiskens J, van Gulik TM, van Lienden KP, Engelbrecht MR, Meijer GA, van Grieken NC, Schriek J, Keijser A, Mol L, Molenaar IQ, Verhoef C, de Jong KP, Dejong KH, Kazemier G, Ruers TM, de Wilt JH, van Tinteren H, Punt CJ. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases, a study protocol of the randomised phase 3 CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer.* 2015 May 6;15:365. doi: 10.1186/s12885-015-1323-9. PubMed PMID: 25943574; PubMed Central PMCID: PMC4445284.

Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006 Jan;243(1):1-7. doi: 10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3. PMID: 16371728; PMCID: PMC1449955.

Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Curley SA, Feig BW.

Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10;26(32):5254-60. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7857. Epub 2008 Oct 14. PubMed PMID: 18854565.

Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1609-18. doi: 10.1056/NEJMoa1403108. PubMed PMID: 25337750.

Modest DP, Denecke T, Pratschke J, Ricard I, Lang H, Bemelmans M, Becker T, Rentsch M, Seehofer D, Bruns CJ, Gebauer B, Modest HI, Held S, Folprecht G, Heinemann V, Neumann UP. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer.* 2018 Jan;88:77-86. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.028. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29195117.

Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):118-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815774de. PMID: 18156931.

Oki E, Emi Y, Yamanaka T, Uetake H, Muro K, Takahashi T, Nagasaka T, Hatano E, Ojima H, Manaka D, Kusumoto T, Katayose Y, Fujiwara T, Yoshida K, Unno M, Hyodo I, Tomita N, Sugihara K, Maehara Y. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer.* 2019 Jul;121(3):222-229. doi: 10.1038/s41416-019-0518-2. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31285591; PMCID: PMC6738101.

Okuno M, Hatano E, Nishino H, Seo S, Taura K, Uemoto S. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases? A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jun;43(6):1003-1012. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.019. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27624917.

Petrelli F, Barni S; Anti-EGFR agents for liver metastases. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Aug;27(8):997-1004. doi: 10.1007/s00384-012-1438-2. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22358385.

Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4287-99. doi: 10.1245/s10434-012-2438-8. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22766981; PMCID: PMC3505531.

Saif MW. Secondary hepatic resection as a therapeutic goal in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 21;15(31):3855-64. Review. PubMed PMID: 19701965; PubMed Central PMCID: PMC2731247.

Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, Lin Q, Wang X, Wang M, Liang F, Cui Y, Xu J. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 20;38(27):3175-3184. doi: 10.1200/JCO.20.00174. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749938.

Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients with Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13;3(7):e170278. doi: 10.1001/jamaonc.2017.0278. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28542671; PMCID: PMC5824228.

Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB 3rd, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined with Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients with KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2392-2401. doi: 10.1001/jama.2017.7105. PMID: 28632865; PMCID: PMC5545896.

Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):1931-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8308. Epub 2013 Apr 8. PubMed PMID: 23569301.

Systemische therapie bij niet lokaal behandelbare metastasen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Voor welke systemische therapie komt een patiënt met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom zonder lokale behandelopties in aanmerking?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke doelgerichte therapie in welke lijn?
2. Combinatie chemotherapie versus sequentiële chemotherapie?
3. Welke chemotherapie schema in welke lijn?

Aanbeveling

Maak samen met de patiënt een zorgvuldige afweging over de systemische behandeling. Bespreek de wensen en verwachtingen van de patiënt, de te verwachten therapeutische winst. Leg het vast in het dossier.

Bepaal voorafgaand aan de start van systemische behandeling van metastasen de *KRAS* (*exon 2, 3 en 4*), *NRAS* (*exon 2, 3 en 4*) en *BRAF* mutatiestatus als ook de mismatch repair status van de tumor.

Bespreek de optie van het toevoegen van bevacizumab aan chemotherapie in de eerstelijn.

Geef oxaliplatin niet langer dan 6 cycli (3-wekelijks schema) of 8 cycli (2-wekelijks schema) ter voorkoming van ernstige neurotoxiciteit, en bespreek met patient de voor- en nadelen om fluoropyrimidine met of zonder bevacizumab als onderhoudsbehandeling te continueren. Voeg de oxaliplatin weer toe bij progressie indien er geen contra-indicatie is. Geef geen bevacizumab monotherapie.

Overweeg triple chemotherapie (FOLFOXIRI) plus bevacizumab als eerstelijns behandeling bij patiënten met een rechtzijdige primaire tumor en/of KRAS of NRAS gemuteerde tumor. Neem in deze overweging de klinische conditie, leeftijd en de zijdigheid van de tumorlocatie mee.

Geef pembrolizumab als eerstelijns behandeling aan patienten met een gemetastaseerd MSI of dMMR colorectaal carcinoom.

Bespreek de optie van anti-EGFR therapie in tweede lijn in combinatie met chemotherapie of in derde lijn als monotherapie na een bevacizumab-bevattend schema in 1^e lijn bij *KRAS*, *NRAS* en *BRAFV600E* wildtype, linkszijdige primaire tumoren.

Overweeg bij patiënten die geen kandidaten zijn voor combinatie chemotherapie (bijvoorbeeld oudere en/of kwetsbare patiënten) fluoropyrimidine monotherapie + bevacizumab.

Vervang capecitabine of continue 5FU infusie door S-1 bij ernstige klachten van handvoetsyndroom of cardiale klachten.

Geef irinotecan bij voorkeur in combinatie met 5 FU (FOLFIRI) of als monotherapie in 2e lijn na oxaliplatin houdende eerstelijns behandeling.

Geef combinatietherapie met cetuximab en encorafenib bij patiënten met een BRAFV600E-gemuteerde tumor die progressie hebben op een eerstelijns behandeling.

Overweeg trifluridine-tipiracil als laatste lijns behandeling bij patiënten die nog in redelijke conditie zijn.

Overwegingen

Op grond van de thans beschikbare gegevens hebben cetuximab en panitumumab een vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit, en de resultaten van beide geneesmiddelen kunnen dus worden gebruikt om de plaats van anti-EGFR therapie vast te stellen (Price, 2014).

In Nederland wordt het effect van de volgende behandelingen als klinisch onvoldoende relevant beschouwd om als standaardbehandeling te worden toegepast: het continueren van bevacizumab na eerste progressie tijdens 2^e lijns therapie met een irinotecan- of oxaliplatin-bevattend schema, de toevoeging van afibbercept (een "decoy" receptor van VEGF) aan (FOLF)IRI in de 2e lijn na eerdere oxaliplatin-bevattende chemotherapie met of zonder bevacizumab, de toevoeging van ramucirumab (antilichaam tegen de VEGF-receptor2) aan FOLFIRI in 2^e lijn, en behandeling met regorafenib (een tyrosine multikinase inhibitor) in laatste lijn.

Chemotherapie en bevacizumab

De toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie in 1^e lijns behandeling geeft ten opzichte van alleen chemotherapie een winst in één of meerdere eindpunten (tumor respons, progressie-vrije overleving en/of totale overleving) (Hurwitz, 2004; Saltz, 2008, Kabbinavar, 2008; Cunningham, 2013; Tebbutt, 2010). Bij patiënten met KRAS gemuteerde, niet resectabele levermetastasen toonde de toevoeging van bevacizumab aan FOLFOX in een gerandomiseerde fase 3 studie een significante winst in het percentage R0 resecties, tumorrespons, progressie-vrije overleving en totale overleving (Tang, 2020).

Resultaten van een prospectieve en 2 grote observationele studies tonen geen chemotherapie-schema van voorkeur voor combinatie met bevacizumab (Parikh, 2018, Kozloff, 2009; Van Cutsem, 2009).

De interpretatie van de meerwaarde van bevacizumab in eerste lijn wordt bemoeilijkt door heterogeniteit van de gepubliceerde studies. Bij meerdere studies waarin combinatie chemotherapie werd gegeven voldeed de winst niet aan de huidige PASKWIL criteria (Baraniskin 2019). De duur van behandeling met bevacizumab speelde hierin een belangrijke rol. Het belang van de behandelingsduur van bevacizumab is in een prospectieve studie bevestigd (Simkens, 2015) en kan een verklaring zijn voor minder positieve resultaten van eerdere studies (Saltz, 2008).

Behandeling met FOLFOXIRI + bevacizumab toont in een meta-analyse van 5 gerandomiseerde studies in vergelijking met FOLFIRI of FOLFOX + bevacizumab een significante verbetering van de mediane OS (28.9 versus 24.5 maanden, HR 0.81, p<0.001), van de mediane PFS (12.2 versus 9.9 maanden, HR 0.74, p < 0.001)

en response rate (64.5% versus 53.6%, $p < 0.001$) (Cremolini, 2020). In een subgroep analyse werd dit voordeel vooral waargenomen bij patiënten met een rechtszijdige primaire tumor en/of RAS gemuteerde tumor, maar niet bij patiënten met een BRAFV600E gemuteerde tumor. Het merendeel van patiënten had een WHO performance score van 0-1 en een leeftijd < 75 jaar. Behandeling met FOLFOXIRI + bevacizumab veroorzaakte significant vaker graad 3/4 neutropenie (45.8% versus 21.5%), febrile neutropenie (6.3% versus 3.7%) en graad 3/4 diarree (17.8% versus 8.4%). Vanwege de toxiciteit van triple chemotherapie wordt geadviseerd om conform de studies dit schema niet boven de leeftijd van 75 jaar toe te passen in de dagelijkse praktijk.

In verschillende studies is onderhoudsbehandeling met capecitabine +/- bevacizumab bestudeerd. Het geeft een significante verlenging met 3.2 maanden van de mediane PFS ten opzichte van observatie bij patiënten die stabiele ziekte of beter hebben bereikt na 18 weken inductie behandeling met CAPOX + bevacizumab (HR 0.67, $p < 0.0001$), met een trend voor de winst van 3.5 maanden in het secundaire eindpunt van mediane OS (HR 0.83, $p = 0.06$) (Simkens, 2015). De conclusie van een non-inferiority studie met 5FU + bevacizumab onderhoudsbehandeling versus observatie versus bevacizumab na 24 weken inductie FOLFOX + bevacizumab is dat onderhoudsbehandeling met 5FU + bevacizumab de voorkeur heeft (Hegewisch-Becker, 2015). Een gepoolde analyse van beide studies bevestigt de meerwaarde van onderhoudsbehandeling van een fluoropyrimidine + bevacizumab (PFS HR 0.70) (Goey, 2017). In een recente meta-analyse (Bassam Sonbol, 2020) van studies aangaande onderhoudsbehandeling werden recentelijk 12 studies geïncludeerd, alhoewel PFS significant beter was voor onderhoudsbehandeling zoals mag worden verwacht, werd geen OS voordeel gezien (Hazard Ratio, 0.91; 95% CI, 0.83 tot 1.01). De auteurs van deze meta-analyse concludeerden dat een onderhoudsstrategie met een fluoropyrimidine, al dan niet met toevoeging van bevacizumab, de voorkeur heeft, maar dat gezien het ontbreken van een OS-voordeel een therapiepauze te overwegen is in samenspraak met de patient.

Het gebruik van bevacizumab monotherapie heeft geen meerwaarde (Aparicio, 2018; Giantonio, 2007).

Na progressie op 1^e lijns therapie met oxaliplatin en 5FU/LV is het 2 wekelijkse schema met irinotecan + 5FU/LF alswel een driewekelijks schema met irinotecan te overwegen met vergelijkbare OS (hazard ratio (HR) of 0.91 (95% CI: 0.81 tot 1.02), waarbij de PFS in het voordeel van de combinatie werd vastgesteld in een, waarschijnlijk op basis van de heterogeniteit van inclusie, waarbij ongevoelighed voor 5FU/LV (al dan niet in combinatie met oxaliplatin) niet was vereist (HR: 0.68, 95% CI: 0.53 tot 0.87) beschreven in een meta-analyse gebaseerd op 5 klinische studies (Wulaningsih, 2016).

Daarnaast is na progressie op 1^e lijns therapie met irinotecan en 5FU/LV in de E3200 studie een significante winst van 2.1 maanden gevonden voor 2^e lijns FOLFOX + bevacizumab ten opzichte van FOLFOX of bevacizumab monotherapie in het primaire eindpunt van OS (HR 0.75, $p = 0.001$) als ook van 3.9 maanden van de mediane PFS (HR 0.61, $p < 0.0001$) (Giantonio, 2007).

Chemotherapie en EGFR remming

Bij patiënten met een (K)RAS wildtype als ook linkszijdige lokalisatie (flexura lienalis tot en met rectum) van de primaire tumor is een klinisch relevante winst aangetoond van anti-EGFR therapie in 1^e of 2^e lijn in combinatie met chemotherapie of in latere lijn als monotherapie (Tejpar, 2016; Boeckx, 2017; Arnold, 2017;

Holch, 2017; Brulé, 2015). Hoewel de analyses van eerstelijns studies enig voordeel tonen voor behandeling van chemotherapie + anti-EGFR antilichaam ten opzichte van chemotherapie + bevacizumab bij patiënten met linkszijdige tumoren wordt dit resultaat sterk beïnvloed door de FIRE-3 studie (Heinemann, 2014). De FIRE-3 studie (1e lijn FOLFIRI+cetuximab versus FOLFIRI+bevacizumab bij KRAS wildtype tumor) toont geen verschil in response rate (primaire eindpunt) en mediane PFS, wel een winst van 3.7 maanden in mediane OS (HR 0.77, p 0.017) voor FOLFIRI+cetuximab. Deze winst in mediane OS kon niet bevestigd worden door de CALGB 80405 studie (HR 0.92, p 0.34) (Venook, 2017).

De meerwaarde van anti-EGFR therapie bij patiënten met een *BRAFV600E* mutatie is zeer beperkt of afwezig, en is in deze setting niet geïndiceerd (Pietrantonio, 2014; Rowland, 2014). Gemetastaseerde colorectale tumoren met *BRAF*mutaties buiten codon 600 lijken een veel minder ongunstig klinisch beloop te hebben (Cremolini, 2015; Jones, 2017).

In de BEACON-studie wordt bij patiënten met een gemetastaseerd *BRAF-V600E*-gemuteerd CRC bij progressie na een of twee lijnen therapie na een mediane follow-up voor OS van 7,8 maanden een statistisch significant langere overleving gezien na palliatieve behandeling met encorafenib en cetuximab dan na standaardbehandeling met irinotecan of FOLFIRI en cetuximab (HR: 0,60 (95%-BI: 0,45 tot 0,79); p < 0,001). De toevoeging van binimetinib resulterde niet in een verbetering van dit resultaat maar veroorzaakte wel meer bijwerkingen (Kopetz, 2019). Een studie in 1^e lijn is gaande.

Anti-EGFR therapie dient niet te worden gecombineerd met capecitabine vanwege een verhoogde kans op toxiciteit en (waarschijnlijk hiermee samenhangende) verminderde effectiviteit (Maughan, 2011). Er zijn geen gegevens over de combinatie van anti-EGFR-therapie met fluoropyrimidine monotherapie, en er zijn weinig gegevens van anti-EGFR-therapie met triple chemotherapie. Er zijn uit andere studies geen aanwijzingen dat anti-EGFR-therapie minder werkzaam zou zijn na eerdere therapie met bevacizumab (Peeters, 2010; Bennouna, 2018).

Een winst in PFS, maar niet OS, is aangetoond van de toevoeging van anti-EGFR-therapie aan 2^e lijns chemotherapie ten opzichte van alleen chemotherapie (Peeters, 2010; Seymour, 2013), en in PFS en OS in late lijn van anti-EGFR-monotherapie ten opzichte van observatie (Karapetis, 2008; Amado, 2008). Ook voor deze indicaties dient de toediening van anti-EGFR-therapie inmiddels beperkt te worden tot patiënten met een *KRAS*, *NRAS*, *BRAFV600E* wildtype en linkszijdige primaire tumor.

Overige gegevens over chemotherapie

FOLFOX toont vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van FOLFIRI in de eerstelijnsbehandeling (Tournigand, 2004; Colucci, 2005).

FOLFOX toont vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van CAPOX, met vaker optreden van thrombopenie, diarree en handvoetsyndroom bij gebruik van CAPOX en vaker neutropenie bij FOLFOX (Arkenau, 2008). FOLFIRI toont vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van CAPIRI, met vaker optreden van ernstige bijwerkingen tijdens CAPIRI (Fuchs, 2007; Ding, 2015; Souglakos, 2012). Een CAPIRI schema met

gereduceerde dosering van capecitabine en irinotecan geeft minder kans op toxiciteit (Schmiegel, 2013) maar de werkzaamheid van dit schema is in de Westerse populatie niet prospectief vergeleken met FOLFIRI. Capecitabine heeft ook een vergelijkbare effectiviteit in vergelijking met 5-fluorouracil als monotherapie.

In verschillende studies heeft S-1 monotherapie of in combinatie met oxaliplatin met of zonder bevacizumab vergelijkbare werkzaamheid ten opzichte van 5FU of capecitabine (Kwakman, 2016). S-1 +/- bevacizumab toont in Nederlandse patiënten een significant lagere incidentie van handvoetsyndroom ten opzichte van capecitabine +/- bevacizumab (graad 3: 4% versus 21%, p 0.003; alle graderingen 45% versus 73%, p 0.0005, SALTO studie), met vergelijkbare antitumor activiteit (Kwakman, 2017). Bij de meerderheid van patiënten met ernstig handvoetsyndroom ten gevolge van capecitabine die verder behandeld worden met S tot 1 treedt een duidelijke verbetering of zelfs verdwijnen van de symptomen op (Kwakman, 2017). Cardiale toxiciteit (vnl. coronairspasmen) is een zeldzame bijwerking van capecitabine en continue 5FU infusie. Recidief van cardiale toxiciteit wordt bij minder dan 1% van patiënten waargenomen bij wie de behandeling vanwege deze toxiciteit was omgezet naar S-1 (Kwakman, 2017; Österlund, 2020)

Monotherapie met trifluridine-tipiracil toont ten opzichte van placebo een winst in het primaire eindpunt van mediane OS bij patiënten met een ECOG performance status 0 tot 1 die tenminste 2 eerdere systemische behandelingen hadden gekregen en progressief waren of ernstige bijwerkingen hadden die verdere behandeling onmogelijk maakten (Mayer, 2015; Xu, 2017).

Bij patiënten met een MSI gemetastaseerd colorectaal carcinoom toonden niet-gecontroleerde studies van beperkte omvang een positief effect van pembrolizumab (Le, 2015) en nivolumab met of zonder ipilimumab (Overman, 2017; Overman, 2018). Een fase 3 studie met pembrolizumab versus chemotherapie in eerste lijn bij patiënten met een MSI gemetastaseerd colorectaal carcinoom toonde een significante winst in het primaire eindpunt van PFS (16.5 versus 8.2 maanden, HR 0.60 (André, 2020).

Goede resultaten zijn ook getoond voor behandeling met larotrectinib, een selectieve tropomyosine receptor kinase (TRK) inhibitor, bij patiënten met een TRK fusie-positief gemetastaseerd colorectaal carcinoom (Drilon, 2018). TRK remmers zijn in Nederland nog niet geregistreerd voor deze indicaties.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen nationale data en/of populatiestudies geselecteerd voor deze vraagstelling.

Onderbouwing

Achtergrond

Nog altijd ontwikkelen patiënten die behandeld zijn voor een lokaal colorectaal carcinoom metastasen op afstand of hebben deze reeds bij eerste diagnose die niet meer voor lokale therapie toegankelijk zijn. Hiervoor zijn de afgelopen decennia meerdere systemische behandelingen beschikbaar gekomen, bestaande uit chemotherapie en doelgerichte therapie. In deze module wordt getracht een rationele volgorde en combinatie van systemische behandelingen te geven. Uiteraard zullen alle voor-, en nadelen van het starten van een behandeling met palliatieve systeemtherapie voorafgaand met de patiënt moeten worden besproken.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De aanbevelingen ten aanzien van het gebruik van de besproken geneesmiddelen zijn overeenkomstig de ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer (Van Cutsem, 2016), de NCCN guidelines colon cancer (Benson, 2018), en de guidelines van ASCO, American Society for Clinical Pathology, College of Am Pathologists, Association for Molecular Pathology en de American Society of Clinical Oncology (Sepulveda, 2017). Gezien de implicaties voor de keuze van behandeling dient voorafgaand aan de systemische behandeling van metastasen de *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutatiestatus en MMR status van de tumor te worden bepaald (Sepulveda, 2017).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (toegevoegde waarde van anti-EGFR antilichaamtherapie aan chemotherapie)

Een meta-analyse toont meerwaarde voor anti-EGFR therapie bij *KRAS* wildtype tumoren als monotherapie in 3^e lijn en in combinatie met chemotherapie in 1^e en 2^e lijn (Vale, 2012). Meta-analyses tonen weinig tot geen overlevingswinst van anti-EGFR therapie bij patiënten met RAS wildtype, *BRAF V600E* gemuteerde tumoren (Pietrantonio, 2015) (HR PFS 0.88, p=0.33, HR OS 0.91 p=0.63); (Rowland, 2015) (HR PFS=0.86, HR OS=0.97). De locatie van de primaire tumor heeft prognostische, en voor het gebruik van anti-EGFR therapie predictieve waarde (Holch, 2017).

PICO 2 (toegevoegde waarde van bevacizumab aan chemotherapie)

Meta-analyses en systematische reviews tonen meerwaarde aan van de toevoeging van bevacizumab aan 1^e lijns chemotherapie (Welch, 2010; Zhang, 2015; Qu, 2015; Botrel, 2016; Baraniskin, 2019). Heterogeniteit van de gebruikte chemotherapie schema's en wisselende kwaliteit van studies worden bij de interpretatie als complicerende factoren genoemd.

PICO 3 (doublet versus triplet chemotherapie schema's)

Een meta-analyse toont meerwaarde voor eerstelijns triple chemotherapie (FOLFOXIRI) plus bevacizumab ten opzichte van doublet chemotherapie (FOLFIRI of FOLFOX) plus bevacizumab, behoudens bij patiënten met een *BRAFV600E* gemuteerde tumor (Cremolini, 2020).

PICO 4 (oxaliplatin versus irinotecan schema's)

FOLFIRI toont vergelijkbare effectiviteit ten opzichte van CAPIRI, met vaker optreden van diarree bij CAPIRI (Ding, 2015).

Zoeken en selecteren

PICO(s)

PICO 1 (toegevoegde waarde van anti-EGFR antilichaamtherapie aan chemotherapie)

P: patiënten met een gemitastaseerd, niet lokaal behandelbaar colorectaal carcinoom;

I: toevoegen van EGFR antilichaam aan chemotherapie;

C: alleen chemotherapie;

O: progression-free survival, overall survival, toxiciteit.

PICO 2 (toegevoegde waarde van bevacizumab aan chemotherapie)

- P:** patiënten met een gemitastaseerd, niet lokaal behandelbaar colorectaal carcinoom;
- I:** toevoegen van bevacizumab aan chemotherapie;
- C:** alleen chemotherapie;
- O:** progression-free survival, overall survival, toxiciteit.

PICO 3 (doublet versus triplet chemotherapie schema's)

- P:** patiënten met een gemitastaseerd, niet lokaal behandelbaar colorectaal carcinoom;
- I:** triplet chemotherapieschema zoals FOLFOXIRI;
- C:** doublet chemotherapieschema zoals FOLFOX, FOLFIRI of CAPOX;
- O:** progression-free survival, overall survival, toxiciteit.

PICO 4 (oxaliplatin versus irinotecan schema's)

- P:** patiënten met een gemitastaseerd, niet lokaal behandelbaar colorectaal carcinoom;
- I:** irinotecan bevattend doublet chemotherapie schema zoals FOLFIRI;
- C:** oxaliplatin bevattend doublet chemotherapie schema zoals FOLFOX of CAPOX;
- O:** progression-free survival, overall survival, toxiciteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5910-7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7759. Epub 2008 Nov 17. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5859. PMID: 19018087.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1626-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18316791.
- Andre T., Shiu K.-K., Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, Smith DM, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, De La Foucaudiere C, Rivera F, Elez E, Bendell JC, Le DT, Yoshino T, Yamag P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz L, Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 study. *J. Clin. Oncol.* 38, abstr LBA4 (2020). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4
- Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J, Bouché O, Phelip JM, François E, Borel C, Faroux R, Dahan L, Jacquot S, Genet D, Khemissa F, Suc E, Desseigne F, Texereau P, Lepage C, Bennouna J; PRODIGE 9 Investigators. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;36(7):674-681. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2931. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29346040.
- Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, Mackey JR, Paz-Ares L, Baron AD, Okusaka T, Yoshino T, Yoon HH, Das M, Ferry D, Zhang Y, Lin Y, Binder P, Sashegyi A, Chau I. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol.* 2017 Dec 1;28(12):2932-2942. doi: 10.1093/annonc/mdx514. PMID: 28950290; PMCID: PMC5834052.

- Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, Heinemann V. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:37-44. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.009. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476731.
- Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, Liu AJ, Almader-Douglas D, Mody K, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2020 Mar 1;6(3):e194489. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4489. Epub 2020 Mar 12. PMID: 31855256; PMCID: PMC6990730.
- Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, Bouché O, Deplanque G, Borel C, François E, Conroy T, Ghiringhelli F, des Guetz G, Seitz JF, Artru P, Hebbar M, Stanbury T, Denis MG, Adenis A, Borg C. Continuation of Bevacizumab versus Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jan 1;5(1):83-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4465. PMID: 30422156; PMCID: PMC6440242.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Garrido-Laguna I, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Apr;16(4):359-369. doi: 10.6004/jnccn.2018.0021. PMID: 29632055.
- Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard JY, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1862-1868. doi: 10.1093/annonc/mdx119. PMID: 28449055; PMCID: PMC5834073.
- Botrel TEA, Clark LGO, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016 Aug 24;16(1):677. doi: 10.1186/s12885-016-2734-y. PMID: 27558497; PMCID: PMC4997727.
- Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, Tebbutt NC, Underhill C, Yip D, Zalcberg JR, Tu D, Goodwin RA. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(11):1405-14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.015. Epub 2015 May 12. PMID: 25979833.
- Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Cartenì G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E, Montemurro S, Cramarossa A, Lorusso V, Di Bisceglie M, Chiarenza M, Valerio MR, Guida T, Leonardi V, Pisconti S, Rosati G, Carrozza F, Nettis G, Valdesi M, Filippelli G, Fortunato S, Mancarella S, Brunetti C; Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4866-75. doi: 10.1200/JCO.2005.07.113. Epub 2005 Jun 6. PMID: 15939922.
- Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, Masi G, Ongaro E, Hurwitz H, Falcone A, Schmoll HJ, Di Maio M. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225. Epub ahead of print. PMID: 32816630.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lonardi S, Masi G, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Barone C, Vitello S, Longarini R, Bonetti A, D'Amico M, Di Donato S, Granetto C, Boni L, Falcone A. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1188-1194. doi: 10.1093/annonc/mdv112. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25712456.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1077-1085. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24028813.
- Ding HH, Wu WD, Jiang T, Cao J, Ji ZY, Jin JH, Wang JJ, Song WF, Wang LW. Meta-analysis comparing the safety and efficacy of metastatic colorectal cancer treatment regimens, capecitabine plus irinotecan (CAPIRI) and 5-fluorouracil/leucovorin plus irinotecan (FOLFIRI). *Tumour Biol*. 2015 May;36(5):3361-9. doi: 10.1007/s13277-014-2970-1. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25534239.

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasinska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):1023-34. doi: 10.1056/NEJMoa1305275. PMID: 24024839.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasinska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921465.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156; PMCID: PMC5857389.

Euchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4779-86. doi: 10.1200/JCO.2007.11.3357. PMID: 17947725.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305. PMID: 17442997.

Goeij KKH, Elias SG, Hinke A, van Oijen MGH, Punt CJA, Hegewisch-Becker S, Arnold D, Koopman M. Clinicopathological factors influencing outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidine and bevacizumab maintenance treatment versus observation: an individual patient data meta-analysis of two phase 3 trials. *Br J Cancer.* 2017 Dec 5;117(12):1768-1776. doi: 10.1038/bjc.2017.382. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29123255; PMCID: PMC5729483.

Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE, Lange T, Dietrich G, Stoehlmacher J, Tannapfel A, Reinacher-Schick A, Quidde J, Trarbach T, Hinke A, Schmoll HJ, Arnold D. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1355-69. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X. Epub 2015 Sep 8. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Dec;16(16):e589. PMID: 26361971.

Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065-75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25088940.

Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017 Jan;70:87-98. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27907852.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42. doi: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.

Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, Schrock AB, Rankin A, Zhang BY, Kasi PM, Voss JS, Leal AD, Sun J, Ross J, Ali SM, Hubbard JM, Kipp BR, McWilliams RR, Kopetz S, Wolff RA, Grothey A. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 10;35(23):2624-2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394. Epub 2017 May 9. PMID: 28486044; PMCID: PMC5549454.

Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology.* 2008;75(3-4):215-23. doi: 10.1159/000163850. Epub 2008 Oct 14. PMID: 18852492.

- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1757-65. doi: 10.1056/NEJMoa0804385. PMID: 18946061.
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
- Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Purdie DM, Ashby MA, Dong W, Sugrue MM, Grothey A; Investigators of the BRiTE study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist.* 2009 Sep;14(9):862-70. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0071. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19726453.
- Kwakman JJM, Simkens LH, Mol L, Kok WE, Koopman M, Punt CJ. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer.* 2017 May;76:93-99. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.009. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28286287.
- Kwakman JJM, Baars A, Boot H, Pruijt JFM, Winther SB, Pfeiffer P, Punt CJA. Tolerability of the oral fluoropyrimidine S-1 after hand-foot syndrome-related discontinuation of capecitabine in western cancer patients. *Acta Oncol.* 2017 Jul;56(7):1023-1026. doi: 10.1080/0284186X.2016.1278459. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28102094.
- Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, Ten Tije AJ, Creemers GJM, Hendriks MP, Los M, van Alphen RJ, Polée MB, Muller EW, van der Velden AMT, van Voorthuizen T, Koopman M, Mol L, van Werkhoven E, Punt CJA. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Oncol.* 2017 Jun 1;28(6):1288-1293. doi: 10.1093/annonc/mdx122. PMID: 28383633.
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP; MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2103-14. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2. Epub 2011 Jun 5. PMID: 21641636; PMCID: PMC3159415.
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RE COURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
- Osterlund P, Kinos S, Halonen P, Soveri L-M, Kwakman JJ, Salminen T, McDermott RS, Pfeiffer P, Heervä E, Liposits G, Röckert R, Ålgars A, Kallio RS, Sorbye H, Flygare P, Hagman H, Shah C-H A, Van Werkhoven ED, Glimelius B, Punt CJA, Cardioswitsch Group. Feasibility of switching to S-1 after other fluoropyrimidine-related cardiotoxicity during chemotherapy for solid tumors. *Journal of Clinical oncology.* 2020 (7037-7037). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.7037
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledeine JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit with Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29355075.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledeine JM, Maglione GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e510. PMID: 28734759; PMCID: PMC6207072.
- Parikh AR, Lee FC, Yau L, Koh H, Knost J, Mitchell EP, Bosanac I, Choong N, Scappaticci F, Mancao C, Lenz HJ. MAVERICC, a

- Randomized, Biomarker-stratified, Phase II Study of mFOLFOX6-Bevacizumab versus FOLFIRI-Bevacizumab as First-line Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019 May 15;25(10):2988-2995. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1221. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224341.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Culeanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921462.
- Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, Cabiddu M, Iacobelli R, Bossi I, Lonati V, Ghilardi M, de Braud F, Barni S. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(5):587-94. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25673558.
- Price TJ, Townsend AR, Peeters M. FOLFIRI with cetuximab or bevacizumab: FIRE-3. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15(13):e582-e583. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70401-2. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25456374.
- Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, Xu LM. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 28;21(16):5072-80. doi: 10.3748/wjg.v21.i16.5072. PMID: 25945023; PMCID: PMC4408482.
- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, Sorich MJ. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015 Jun 9;112(12):1888-94. doi: 10.1038/bjc.2015.173. Epub 2015 May 19. PMID: 25989278; PMCID: PMC4580381.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008 Jun;26(18):3110. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 Feb 1;27(4):653. PMID: 18421054.
- Saltz LB. Progress in cancer care: the hope, the hype, and the gap between reality and perception. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 1;26(31):5020-1. doi: 10.1200/JCO.2008.17.6198. Epub 2008 Sep 15. PMID: 18794538.
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smolkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017 May 1;35(13):1453-1486. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9807. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165299.
- Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, Seligmann JF, Wadsley J, Maisey N, Chau I, Hill M, Dawson L, Falk S, O'Callaghan A, Benstead K, Chambers P, Oliver A, Marshall H, Napp V, Quirke P. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):749-59. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70163-3. Epub 2013 May 29. PMID: 23725851; PMCID: PMC3699713.
- Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1843-52. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25862517.
- Sougliakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, Xynogalos S, Christophyllakis Ch, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Georgoulias V, Polyzos A. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab versus FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer.* 2012 Jan 31;106(3):453-9. doi: 10.1038/bjc.2011.594. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22240792; PMCID: PMC3273357.
- Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, Lin Q, Wang X, Wang M, Liang F, Cui Y, Xu J. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 20;38(27):3175-3184. doi: 10.1200/JCO.20.00174. Epub 2020 Aug 4.

PMID: 32749938.

Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, Robinson B, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Forgeson G, Cunningham D, Saunders MP, Stockler MR, Chua Y, Zalcberg JR, Simes RJ, Price TJ. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3191-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7723. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516443.

Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, Esser R, Lenz HJ, Heinemann V. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. 2017 Feb 1;3(2):194-201. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797. Erratum in: JAMA Oncol. 2017 Dec 1;3(12):1742. PMID: 27722750; PMCID: PMC7505121.

Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229-37. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113. Epub 2003 Dec 2. PMID: 14657227.

Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):618-25. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.11.002. Epub 2011 Nov 26. PMID: 22118887.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380959.

Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, Fakih M, Montagut C, Peeters M, Yoshino T, Wasan H, Desai J, Ciardiello F, Gollerkeri A, Christy-Bittel J, Maharry K, Sandor V, Schellens JHM, Kopetz S, Tabernero J. Binimedinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients with BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results from the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1460-1469. doi: 10.1200/JCO.18.02459. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30892987; PMCID: PMC7370699.

Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019. PMID: 19339720.

Van Cutsem E, Oliveira J; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009 May;20 Suppl 4:61-3. doi: 10.1093/annonc/mdp130. PMID: 19454465.

Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB 3rd, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined with Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients with KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2392-2401. doi: 10.1001/jama.2017.7105. PMID: 28632865; PMCID: PMC5545896.

Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2010 Jun;21(6):1152-1162. doi: 10.1093/annonc/mdp533. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19942597.

Wulaningsih W, Wardhana A, Watkins J, Yoshuantari N, Repana D, Van Hemelrijck M. Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 12;2:CD008593. doi: 10.1002/14651858.CD008593.pub3. PMID: 26869023.

Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, Guo W, Han SW, Liu T, Park YS, Shi C, Bai Y, Bi F, Ahn JB, Qin S, Li Q, Wu C, Ma D, Lin D, Li J. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):350-358. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3245. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29215955.

Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan 15;8(1):1434-45. PMID: 25785152; PMCID: PMC4358607.

Neoadjuvante therapie rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor neo-adjuvante behandeling bij rectumcarcinoom met lokaal behandelbare metastasen, welke behandelmodaliteiten kunnen worden gekozen en in welke volgorde, en welke patiënt- en tumorkarakteristieken zijn hierop van invloed?

Deelvragen:

1. Wat is de rol van neoadjuvante systemische therapie als eerste behandelmodaliteit, en welke patiënt en tumorkarakteristieken zijn hierop van invloed?
2. Wat is de rol van aanvullende radiotherapie na inductie systemische therapie, en welk schema heeft dan de voorkeur?
3. Wat is de rol van radiotherapie als eerste behandelmodaliteit, en welke patiënt en tumorkarakteristieken zijn op de indicatie en keuze van het schema van invloed?
4. Wat is de rol van neoadjuvante systemische therapie in aanvulling op een kort radiotherapie schema, en welke patiënt en tumorkarakteristieken zijn hierop van invloed?
5. Welk schema systemische therapie heeft de voorkeur als hiervoor wordt gekozen, van welke factoren is dit afhankelijk, en wanneer dient responseevaluatie/restadiëring plaats te vinden?

Aanbeveling

Deze aanbevelingen gaan specifiek over rectumcarcinoom met synchrone lokaal behandelbare metastasen

Overweeg een kort radiotherapieschema zonder systemische therapie bij een niet lokaal gevorderd rectumcarcinoom (MRF-, EMVI-, geen T4b, laterale lymfeklieren < 7 mm) in combinatie met niet complexe levermetastasen (grootste metastase < 5 cm, aantal ≤ 3, geen indicatie voor 2-stage / porta embolisatie) of beperkte longmetastasen (< 5) die voor lokale behandeling in aanmerking komen.

Overweeg 3 maanden systemische therapie, al dan niet voorafgegaan door kort radiotherapieschema, bij een lokaal gevorderd rectumcarcinoom (MRF+, EMVI+, T4b, laterale lymfeklieren ≥ 7 mm) of complexe levermetastasen (grootste metastase > 5 cm, aantal > 3, noodzaak 2-stage / porta-embolisatie) of combinatie van beperkte lever- en longmetastasen die nog voor lokale behandeling in aanmerking komen.

Overweeg bij patiënten die systemische therapie als eerste behandelmodaliteit hebben gekregen om af te zien van radiotherapie indien de primaire tumor niet lokaal gevorderd is (geworden).

Kies combinatie chemotherapie als neoadjuvante systemische therapie bij MSS/pMMR rectumcarcinoom. Overweeg toevoeging van bevacizumab.

Geef immunotherapie als neoadjuvante systemische therapie bij MSI/dMMR rectumcarcinoom. Geef dan niet standaard radiotherapie.

Voer restadiëring met MRI rectum en CT thorax/abdomen uit 10 tot 12 weken na einde kort schema radiotherapie of start van systemische therapie.

Overwegingen

Een verhalende review van Gelsamino (2019) concludeert dat de behandeling van rectumcarcinoom met synchrone metastasen complex en onduidelijk is, en dat sterke evidence-based aanbevelingen ontbreken. In deze review worden 4 scenario's beschreven: (1) resectabele primaire tumor en metastasen, (2) niet-resectabele primaire tumor en resectabele metastasen, (3) resectabele primaire tumor en niet-resectabele metastasen, en (4) niet-resectabele primaire tumor en metastasen. Voor deze module zijn scenario 1 en 2 van toepassing. De auteurs bevelen voor scenario 1 een kort schema radiotherapie en doublet chemotherapie zonder targeted agent aan. Voor scenario 2 worden 3 opties genoemd: (1) kort schema radiotherapie gevolgd door consolidatie chemotherapie, (2) (geïntensiveerde) neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chemoradiatie, en (3) chemoradiatie direct gevolgd door chirurgie voor geselecteerde patiënten met beperkte metastasen. We zullen hieronder verder ingaan op de verschillende therapeutische opties en de overwegingen die hierbij kunnen spelen.

Keuze voor systemische therapie als eerste behandelmodaliteit

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan die de waarde van neo-adjuvante systemische therapie bij lokaal behandelbare synchrone metastasen van een rectumcarcinoom hebben onderzocht. Wel zijn er cohort studies beschreven waarin systemische therapie de eerste behandelmodaliteit was in deze setting. Het voordeel van deze strategie is dat de systemische therapie gebruikt kan worden voor selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij lokale behandeling van de primaire tumor en de metastasen op basis van aangetoonde respons op systemische behandeling of afwezige ziekteprogressie gedurende deze 'test of time'. Een ander voordeel is dat bij progressie de patiënt niet onnodig belast wordt met intensieve locoregionale behandeling. Genoemde nadelen van deze benadering zijn de morbiditeit van systemische behandeling, de kans op 'verdwijnen' van metastasen op beeldvorming met grote kans lokaal opnieuw uit te groeien, en de kans dat bij een niet gevoelige tumor het 'window of opportunity' voor lokale behandeling wordt gemist.

Een Nederlands centrum publiceerde de ervaringen van 129 patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom met synchrone levermetastasen al dan niet in combinatie met extrahepatische ziekte, waarbij niet gedocumenteerd was of in alle gevallen de metastasen bij aanvang lokaal behandelbaar waren (Nierop, 2019). Op basis van restadiëring na 2 tot 3 kuren systemische therapie werd in het MDO besloten of er nog een indicatie was voor radiotherapie. Negentig patiënten (70%) voltooiden de complete behandeling. De mediane overleving van de ITT groep was 35 maanden (IQR 18 tot 92), deze werd niet bereikt na completeren van de behandeling, en was 14 maanden zonder complete behandeling (IQR 8 tot 19). Tien patiënten hadden een (bijna) complete respons (ypT0-1N0) van de primaire tumor: een groep patiënten bij wie een rectum sparrende behandelstrategie gevolgd had kunnen worden.

Aangezien in januari 2021 immunotherapie in Nederland is goedgekeurd voor de behandeling van gemitastaseerd MSI/dMMR colorectaal carcinoom, kan deze behandeling ook in deze setting voor MSI/dMMR tumoren worden overwogen.

Keuze voor radiotherapie

Een kleine minderheid van de patiënten heeft een vroegstadium rectumcarcinoom met synchrone metastasen, en dan zou radiotherapie achterwege gelaten kunnen worden. Toch lijkt ook hier een kort schema radiotherapie van voordeel te zijn als niet primair met systemische therapie wordt gestart, omdat zeker bij kleine tumoren de kans op een klinisch complete respons groot is. In dat geval kan afgezien worden van TME chirurgie bij deze patiënten bij wie de prognose bepaald wordt door de afstandsmetastasen en rectum sparende behandeling een belangrijke bijdrage kan leveren aan de kwaliteit van leven.

Een nadeel van het standaard starten met een kort schema radiotherapie in deze setting is de mogelijke overbehandeling met geassocieerde morbiditeit indien patiënt uiteindelijk progressieve metastasering laat zien. Daarnaast is de overweging dat IORT in zo'n situatie geen meerwaarde kan hebben.

Keuze voor type radiotherapie

Het chemoradiatie schema heeft in het geval van synchrone metastasen het nadeel dat er gedurende langere tijd minder intensieve behandeling plaatsvindt van de metastasen, omdat de capecitabine die als radiosensitizer wordt gegeven een beperkt systemisch effect heeft. Toevoeging van oxaliplatin tijdens de radiotherapie geeft meer toxiciteit, zonder duidelijke oncologische voordelen (Hoendervangers, 2020). Omdat chemoradiatie 4 weken langer duurt en meer toxiciteit geeft dan 5x5 Gy, moet lokale behandeling van lever en/of longmetastasen langer uitgesteld worden. Daarom wordt chemoradiatie in deze setting afgeraad als eerste behandeling, maar zou wel toegepast kunnen worden nadat eerst neo-adjuvante systemische therapie is gegeven. Een overweging daarbij zou een eventuele indicatie voor IORT kunnen zijn.

Het korte radiotherapie schema met uitgestelde chirurgie is een goed alternatief gebleken voor chemoradiatie, waarbij ook downsizing en downstaging optreedt (Ma, 2018). Als dit gevolgd wordt door systemische therapie kan tijdig ook optimale behandeling worden gegeven voor hoog risico metastasen en tegelijkertijd verdere downsizing van de primaire tumor worden bereikt. De RAPIDO studie heeft in de niet gemetastaseerde setting laten zien dat de respons zelfs groter is dan na chemoradiatie, met significant hoger percentage klinisch complete respons, echter zonder verschil in algehele overleving (Bahadoer, 2021).

Toevoeging van systemische therapie aan kort schema radiotherapie

Een Nederlandse multicenter fase II studie heeft laten zien dat een kort schema radiotherapie gevolgd door doublet chemotherapy met bevacizumab een waardevol schema kan zijn op basis van 50 geïncludeerde patiënten met rectumcarcinoom en potentieel lokaal behandelbare metastasen (van Dijk, 2013). Radicale chirurgische behandeling van alle tumorlokalisaties werd in 72% bereikt, met een initieel gerapporteerde 2-jaars overleving van 80% en 2-jaars recidief percentage van 64%. Na mediaan 8 jaar follow-up was nog 32% in leven, met een mediane overleving van 3,8 jaar (Bisschop, 2017). Van de 36 patiënten die radicale lokale behandeling hadden ondergaan, hadden 2 een lokaal recidief ontwikkeld (6%) en 29 een afstandsrecidief (81%). Door verschillende Nederlandse centra is dit schema als standaardbehandeling geïmplementeerd, en een evaluatie van de resultaten is in 2020 gepubliceerd (Kok, 2020). In een groep van 169 patiënten met mediaan 49,5 maanden follow-up bleek 66% de volledige behandeling te doorlopen, inclusief lokale behandeling van alle aanwezige tumor lokalisaties. Drie-jaar progressie vrije overleving was 24%, en 3-jaar algehele overleving 49%.

Er zijn geen cohort series gepubliceerd met alleen kort radiotherapie schema zonder systemische therapie en vervolgens lokale behandeling van alle tumorlokalisaties. Bij gebrek aan vergelijkende literatuur is het dus moeilijk om een aanbeveling voor de praktijk te doen. De EPOC trial is de enige goede RCT die onderzoek heeft gedaan naar de waarde van perioperatieve chemotherapie bij resectabele levermetastasen, en die trial toonde een significant verschil in progressie vrije overleving, maar niet in totale overleving (Nordlinger, 2008). Mogelijk zou er wel een voordeel kunnen zijn van perioperatieve chemotherapie bij patiënten met een hoge risico score (Fong score 3 tot 5) en deze hypothese werd destijds getest in de CHARISMA trial, die helaas door falende inclusie werd afgebroken (Ayez, 2015).

Het besluit om al dan niet systemische therapie toe te voegen aan een kort schema radiotherapie zou kunnen afhangen van enerzijds een hoog risico primaire tumor (conform het RAPIDO schema), en anderzijds hoog risico levermetastasen. Er zijn verschillende risicoclassificaties van levermetastasen, waarbij aantal en diameter van de grootste metastase vaak onderdeel zijn (Chan, 2020). Tevens is extrahepatische ziekte een risicofactor, waardoor de combinatie met beperkte longmetastasen ook als hoog-risico kan worden geïdentificeerd. Op basis hiervan is een expert based aanbeveling gedaan voor de besluitvorming om wel of niet neo-adjuvante systemische behandeling te geven bij rectumcarcinoom met lokaal behandelbare synchrone metastasen, al dan niet in combinatie met voorafgaand kort schema radiotherapie.

Bij patiënten met een MSI/dMMR tumor werd in 100% van de patiënten met stadium II of III ziekte een complete respons gezien na behandeling met dostarlimab anti-PD-1 behandeling zonder chemoradiotherapie in een fase 2 studie met 12 patiënten (Cerck, 2022).

Timing van responsevaluatie/restadiëring

Er zijn geen goede studies die een evidence-based aanbeveling mogelijk maken voor de timing van respons evaluatie of restadiëring. In Nederland wordt na 5x5 Gy radiotherapie voor niet gemetastaseerd rectumcarcinoom met uitgestelde chirurgie een restadiëring geadviseerd 10-12 weken na einde radiotherapie. Dit zou ook voor deze setting kunnen worden geadviseerd, ook indien systemische therapie wordt gegeven na 5x5 Gy. Als gestart wordt met systemische therapie wordt in de regel na ongeveer 3 maanden een responsevaluatie gedaan, waardoor deze 10 tot 12 weken vanaf start eerste kuur ook kan worden aangehouden. Op basis van deze restadiëring kan in het MDO de lokale behandelingsstrategie worden besproken.

De besproken multimodale behandelschema's zijn intensief met kans op aanzienlijke morbiditeit van alle behandelingen samen. In de overwegingen dient dan ook altijd rekening gehouden te worden met leeftijd, comorbiditeit en kwetsbaarheid, hoewel er geen specifieke literatuur is binnen deze setting over aangepaste behandeladviezen bij ouderen en/of kwetsbare patiënten.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De Nederlandse M1 studie en de evaluatie na implementatie zijn reeds hierboven beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

Behandeling van een primair rectumcarcinoom met synchrone lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen is niet eenduidig. Het gaat hier om een heterogene patiëntenpopulatie voor wat betreft locoregionale status van het rectumcarcinoom, de uitgebreidheid van lever- en/of long metastasen en de mate van complexiteit van zowel de behandeling van het rectumcarcinoom als de metastasen.

Algemeen principe van de behandeling van deze patiënten is dat alle zichtbare tumor wordt behandeld door veelal een combinatie van meerdere modaliteiten met curatieve intentie wordt nastreefd. Om dit te bewerkstelligen kan neoadjuvante behandeling van het rectumcarcinoom nodig zijn ter downsizing/downstaging. Tevens kan lokale behandeling van de levermetastasen vereisen dat de behandeling in 2 stappen wordt uitgevoerd. Het risico is dat er gedurende het behandeltraject onvoldoende controle wordt verkregen over de locoregionale situatie enerzijds, of de metastasen anderzijds of beiden. Dit is specifiek het geval indien er complicaties ontstaan van een bepaalde behandeling; bijvoorbeeld na een rectumresectie, waardoor er progressie op afstand kan optreden waarmee de metastasen niet meer lokaal behandelbaar worden. Tot slot is het biologisch gedrag van synchrone metastasen moeilijk te voorspellen, en kunnen er gedurende of kort na de behandeling nieuwe metastasen ontstaan of zichtbaar worden.

Een belangrijk discussiepunt in de dagelijkse praktijk is de keuze voor neoadjuvante behandeling bij lokaal gevorderd rectumcarcinoom, en met name het type neoadjuvante behandeling. In Nederland is in het afgelopen decennium het korte schema radiotherapie (5x5 Gy) met een lang interval tot resectie populair geworden voor deze indicatie. Ook is in Nederland de zogenaamde 'liver first' benadering gebruikelijk geworden, met een beperkte rol voor simultane darm- en leverresectie/ablatie. De grootste controversie betreft het al dan niet geven van neoadjuvante systemische therapie, die zowel als enige inductie therapie of in een bepaalde combinatie met radiotherapie kan worden gegeven.

De indicatiestelling, de vereiste beeldvorming hiervoor en de volgorde en aard van de lokale behandeling van de primaire tumor en metastasen worden in deze module niet besproken. In het geval van een obstructief rectumcarcinoom dient eerst een decomprimerend stoma te worden angelegd, waarna de behandelkeuzes weer conform asymptomatische patiënten zijn. Daarom betreft het hier behandelaanwijzingen ongeacht symptomatologie van de primaire tumor.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Uitgangsvraag 1-5

Er kon geen richtlijn gevonden worden die specifiek aanbevelingen geeft ten aanzien van deze uitgangsvragen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1 en 2

Er zijn geen systematische reviews gevonden.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Succesvolle lokale behandeling van zowel primaire tumor als metastasen, ziektevrije overleving, algehele

overleving, totale behandelduur, totale morbiditeit, kwaliteit van leven

PICO(s)

PICO 1

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen;
- I:** starten met systemische therapie, waarna lokale behandelingen afhankelijk van respons;
- C:** alleen lokale behandelingen van metastasen en primaire tumor, al dan niet met neoadjuvante radiotherapie;
- O:** succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen die initieel neoadjuvante systemische therapie hebben ondergaan;
- I:** alleen preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy) bij cT4/MRF+;
- C:** standaard preoperatieve radiotherapie (5x5 Gy);
- O:** succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 3

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen;
- I:** indicatiestelling neo-adjuvante behandeling conform niet gemetastaseerde setting;
- C:** standaard starten met kort radiotherapie schema (5x5 Gy) met lang interval ongeacht stadium;
- O:** succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen die een kort radiotherapie schema hebben gehad;
- I:** geen aanvullende neo-adjuvante systemische therapie;
- C:** aanvullende neo-adjuvante systemische therapie;
- O:** succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven.

PICO 5

- P:** patiënten met een MSI/dMMR rectumcarcinoom en lokaal behandelbare lever- en/of longmetastasen die neoadjuvante systemische behandeling krijgen;
- I:** immunotherapie;
- C:** combinatie chemotherapie;
- O:** succesvolle lokale behandeling, ziektevrije overleving, algehele overleving, kwaliteit van leven;

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Gelsomino F, Spallanzani A, Garajovà I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jul;139:91-95. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.004. Epub 2019 May 13. PMID: 31132684.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenborg EM, Roodvoets AGH, Nagtegaal ID, Beets-Tan RGH, Blomqvist LK, Fokstuen T, Ten Tije AJ, Capdevila J, Hendriks MP, Edhemovic I, Cervantes A, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH, Hospers GAP; RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.
- Hoendervangers S, Burbach JPM, Lacle MM, Koopman M, van Grevenstein WMU, Intven MPW, Verkooijen HM. Pathological Complete Response Following Different Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2020 Oct;27(11):4319-4336. doi: 10.1245/s10434-020-08615-2. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524461; PMCID: PMC7497700.
- Ma B, Gao P, Song Y, Huang X, Wang H, Xu Q, Zhao S, Wang Z. Short-Course Radiotherapy in Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer. 2018 Dec;17(4):320-330.e5. doi: 10.1016/j.clcc.2018.07.014. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30243484.
- van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, Nagtegaal ID, Rutten HJ, van de Velde CJ, Wiggers T, Hospers GA, Havenga K. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1762-1769. doi: 10.1093/annonc/mdt124. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23524865.
- Bisschop C, van Dijk TH, Beukema JC, Jansen RLH, Gelderblom H, de Jong KP, Rutten HJT, van de Velde CJH, Wiggers T, Havenga K, Hospers GAP. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. Ann Surg Oncol. 2017 Sep;24(9):2632-2638. doi: 10.1245/s10434-017-5897-0. Epub 2017 May 30. PMID: 28560600; PMCID: PMC5539276.
- Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J., Weiss, J., Shia, J., Lamendola-Essel, M., ... & Diaz Jr, L. A. (2022). PD-1 Blockade in Mismatch RepairDeficient, Locally Advanced Rectal Cancer. New England Journal of Medicine.
- Kok END, Havenga K, Tanis PJ, de Wilt JHW, Hagendoorn J, Peters FP, Buijsen J, Rutten HJT, Kuhlmann KFD; Dutch Stage IV Rectal Cancer Group. Multicentre study of short-course radiotherapy, systemic therapy and resection/ablation for stage IV rectal cancer. Br J Surg. 2020 Apr;107(5):537-545. doi: 10.1002/bjs.11418. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32017049.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9. PMID: 18358928; PMCID: PMC2277487.
- Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, Radema SA, van Hillegersberg R, Roumen RM, Vreugdenhil G, Tanis PJ, Punt CJ, Dejong CH, Jansen RL, Verheul HM, de Jong KP, Hospers GA, Klaase JM, Legdeur MC, van Meerten E, Eskens FA, van der Meer N, van der Holt B, Verhoef C, Grünhagen DJ. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. BMC Cancer. 2015 Mar 26;15:180. doi: 10.1186/s12885-015-1199-8. PMID: 25884448; PMCID: PMC4377036.
- Chan G, Chee CE. Perioperative Chemotherapy for Liver Metastasis of Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2020 Nov 26;12(12):3535. doi: 10.3390/cancers12123535. PMID: 33256170; PMCID: PMC7760826.
- Nierop PMH, Verseveld M, Galjart B, Rothbarth J, Nuyttens JJME, van Meerten E, Burger JWA, Grünhagen DJ, Verhoef C. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2019 Apr;45(4):591-596. doi: 10.1016/j.ejso.2018.12.007. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30554788.

Perioperatieve zorg bij colorectaalcarcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Preoperatieve screening
- Prehabilitatie
- Preoperatieve interventies ter preventie LARS
- Versneld postoperatief herstel (ERAS)
- Preventie postoperatieve wondinfecties
- Tromboseprofylaxe
- Geriatrische medebehandeling

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

(Preoperatief) in kaart brengen van kwetsbaarheid en andere risicofactoren

Uitgangsvraag

Waaruit moet de preoperatieve screening bestaan om voldoende informatie te verkrijgen voor een risico-inschatting en om een perioperatief plan te maken voor de individuele patiënt met colorectaalcarcinoom die een indicatie voor chirurgie heeft?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke onderwerpen moeten bij alle patiënten met colorectaalcarcinoom preoperatief in kaart worden gebracht?
2. Welke instrumenten dienen gebruikt te worden bij patiënten met colorectaalcarcinoom om preoperatief een risicoschatting te maken?
3. Welke aanvullende risicofactoren zijn van belang in de preoperatieve fase bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen met colorectaalcarcinoom?

Aanbeveling

Evalueer – naast de standaard oncologische work-up – de volgende punten bij alle patiënten met een colorectaalcarcinoom en een (mogelijke) indicatie voor chirurgische interventie:

- Relevante medische voorgeschiedenis.
- Actueel medicatiegebruik of gebruik medische hulpmiddelen.
- Voorgaande ongebruikelijke reacties op medicamenten.
- Problemen/complicaties bij eerdere anesthesieën bij patiënt of familie.
- Bevindingen van het lichamelijk onderzoek (met name aandacht voor luchtweg, hart en longen en algehele conditie).
- Voedingstoestand
- Volledig bloedbeeld bij alle patiënten; nierfunctie en ECG bij ASA II-IV; orgaanfuncties, stolling, HbA1C alleen op indicatie.
- Risico-inventarisatie (middels gevalideerd instrument) en wat de consequenties hiervan zijn voor de perioperatieve zorg.

Evalueer daarnaast de (aanwezigheid van de) volgende factoren voorafgaand aan de behandelbeslissing bij alle patiënten van ≥70 jaar met een colorectale maligniteit:

- ASA-classificatie.
- Beperkingen in algemeen functioneren (ADL en IADL) en afhankelijkheid van formele of informele hulp.
- Cognitieve stoornissen en dementie.
- Eerder doorgemaakt delier en delierrisico
- Beperkingen in de mobiliteit en loopstoornissen.
- Verlaagde stemming en depressie.
- Verminderde voedingstoestand.
- Alcoholgebruik.

Gebruik voor de evaluatie van geriatrische problematiek een getrapt model van screening op kwetsbaarheid

middels een gevalideerd screeningsinstrument, zoals de VMS screeningsbundel of de G8. Verricht zelf bij een positieve uitslag een uitgebreidere geriatrische evaluatie of verwijst patiënt hiervoor naar de geriatrie/interne ouderengeneeskunde. Zie ook module Geriatrische medebehandeling.

Pas in overleg met de patient het oncologisch en niet-oncologisch/ondersteunend behandelbeleid aan op basis van gesignaleerde problemen tijdens de preoperatieve evaluatie.

Overwegingen

Veel van risicofactoren uit de pre-operatieve screening zijn ook voor andere behandelmodaliteiten van belang, en deze screening kan derhalve ook breder worden ingezet dan alleen bij patienten met colorectaal carcinoom die een indicatie hebben voor chirurgie.

Kwetsbaarheidsscreening bij ouderen

In de basisset Kwaliteitsindicatoren voor medisch specialistische zorg in ziekenhuizen en particuliere klinieken werden door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten en de ziekenhuisverenigingen twee kwaliteitsindicatoren opgenomen voor colonchirurgie bij ouderen. Daarbij werd gesteld dat voor alle patiënten die ouder zijn dan 70 jaar die een indicatie hebben voor colorectale chirurgie (al dan niet in verband met een maligniteit), beoordeeld moet worden of de geplande interventie waarde zal toevoegen aan de kwaliteit van leven, de levensduur en/of verbetering van het functioneren. Hiervoor stelden zij dat bij elke patiënt ouder dan 70 een kwetsbaarheidsscreening moet worden afgenoemt, middels een van de volgende screeningsinstrumenten: Veiligheidsmanagementsysteem screeningsbundel (VMS), ISAR-HP of G8. Voor elke patiënt bij wie werd vastgesteld dat deze verhoogd risico heeft op kwetsbaarheid op basis van het screeningsinstrument, diende vervolgens een beoordeling door een generalistisch specialist met expertise op het gebied van de geriatrie plaats te vinden. Na een aantal jaar monitoring is de IGJ inmiddels gestopt met het uitvragen van deze kwaliteitsindicator, waarmee het verplichte karakter is komen te vervallen. De werkwijze van screening op kwetsbaarheid en vervolgens gerichte doorverwijzing is in de meeste ziekenhuizen gehandhaafd en biedt een goede balans tussen zorgvuldigheid enerzijds en efficiënte inzet van beschikbare middelen anderzijds.

Wat betreft de keuze van het screeningsinstrument blijkt de VMS screeningsbundel - zowel de totaalscore als de domeinen functionele beperkingen, verhoogd delierrisico, en verhoogd valrisico – bij ouderen met colorectaal carcinoom een goede voorspellende waarde te hebben voor postoperatieve mortaliteit (Souwer, 2019). Omdat de screeningsbundel voor alle opgenomen patiënten verplicht is, wordt deze ook in het preoperatieve traject bij oudere patiënten met colorectaalcarcinoom vaak gebruikt voor het selecteren van patiënten voor een uitgebreidere geriatrische beoordeling.

In de geriatrische oncologie is de G8 het meest gebruikte instrument. Dit instrument heeft een goede sensitiviteit voor mogelijke kwetsbaarheid waarbij uitgebreidere geriatrische diagnostiek zinvol is (van Walree, 2019), maar is minder gevoelig voor het voorspellen van postoperatieve mortaliteit (Souwer, 2019).

Recent is – mede ingegeven door de coronacrisis – ook de Clinical Frail Scale (CFS) een veelvuldig gebruikt instrument voor kwetsbaarheidsscreening bij ouderen in het ziekenhuis. Er zijn geen data bekend over de sensitiviteit van CFS in het voorspellen van complicaties en mortaliteit bij colorectale chirurgie.

Rol geriater/internist ouderengeneeskunde

De waarde van het in kaart brengen van de mate van kwetsbaarheid van oudere patiënten in de pre-operatieve work-up staat los van hoe dit wordt vormgegeven. In veel ziekenhuizen wordt er voor gekozen, om een deel hiervan te beleggen bij een geriater/internist-ouderengeneeskunde. Maar het uitvragen van de relevante onderdelen kan voor een belangrijk deel ook binnen het oncologisch team worden gedaan. In de richtlijn Comprehensive geriatric assessment (2022) is een handreiking opgenomen ten aanzien van de elementen uit het standaard geriatrisch onderzoek die door zorgverleners niet gespecialiseerd in de geriatrie of ouderengeneeskunde, uitgevoerd kunnen worden om inzicht te krijgen in de factoren geassocieerd met negatieve uitkomsten. De mogelijkheid en zinvolheid van structurele geriatrische medebehandeling wordt besproken in Module 8.8.

Rol van de huisarts

Ook het betrekken van de huisarts kan van meerwaarde zijn bij het in kaart brengen van kwetsbaarheid en risicofactoren, zeker als de huisarts de patient al langer kent.

Kwetsbaarheid en behandelkeuzes

In de literatuur wordt het in kaart brengen van kwetsbaarheid enerzijds ingezet om tot een gepast oncologisch behandelbeleid te komen, en anderzijds om gerichte niet-oncologische behandelinterventies in te zetten met als doel de gezondheidstoestand en ondersteuning van de patiënt te optimaliseren. De systematische review van Hamaker (2022) toonde aan dat een geriatrische evaluatie vooral meerwaarde heeft voor de patiënt indien de uitkomst meegewogen wordt in de oncologische besluitvorming, waarbij zo nodig de behandeling wordt aangepast. Daarom is het van belang om pas een definitieve behandelbeslissing te nemen nadat mogelijke kwetsbaarheid adequaat in kaart is gebracht.

Uiteraard wil dit niet zeggen dat het optimaliseren van gesignaleerde problemen niet zinvol zou zijn. Indien ervoor gekozen wordt om binnen een zorgpad geen gebruik te maken van geriatrische expertise, laat bovengenoemde review zien dat het zinvol is om een vooraf uitgewerkt interventieplan te maken, omdat anders vaak gerichte interventie uitblijft.

Onderbouwing

Achtergrond

Voorafgaand aan het nemen van een behandelbeslissing is het zinvol om voldoende informatie te verzamelen over de kwetsbaarheid en de veerkracht van de patient en andere mogelijke risicofactoren, zodat op basis van een risico-inschatting een veilig en verantwoord behandelplan voor de individuele patiënt gemaakt kan worden. Deze module beschrijft welke informatie tijdens de pre-operatieve screening verzameld dient te worden en hoe dit in het zorgpad ingebouwd kan worden. Veel van de risicofactoren uit de pre-operatieve screening zijn ook voor andere behandelmodaliteiten van belang. Deze screening kan derhalve ook breder worden ingezet dan alleen bij patienten met colorectaal carcinoom die een indicatie hebben voor chirurgie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 (standaard preoperatieve screening)

De richtlijn Het perioperatieve traject (2019) stelt dat alle patiënten die een interventie ondergaan waarbij anesthesiologische zorg wordt gegeven, preoperatief geëvalueerd moeten worden, waarbij de anesthesioloog eindverantwoordelijk is voor deze evaluatie. Lokaal bepaalt de afdeling anesthesiologie met de operateurs hoe de preoperatieve evaluatie vorm wordt gegeven.

De evaluatie omvat:

- Relevante medische voorgeschiedenis.
- Actueel medicatiegebruik of gebruik medische hulpmiddelen.
- Voorgaande ongebruikelijke reacties op medicamenten.
- Problemen/complicaties bij eerdere anesthesieën.
- Bijzonderheden in de familie bij anesthesieën.
- Bevindingen van het lichamelijk onderzoek (met name aandacht voor luchtweg, hart en longen).
- Laboratoriumonderzoek (orgaanfuncties, anemie)
- Aanvullend onderzoek en consulten (cardioloog, longarts, internist, geriater) indien de uitkomst ervan het anesthesiologisch plan kan wijzigen of als de uitkomst van belang is voor het perioperatief beleid.
- Risico-inventarisatie en consequenties hiervan voor de perioperatieve zorg

De National Institute for Health and Care Excellence (NICE) richtlijn *Perioperative care in adults*(2020) bevat een uitgebreide module over preoperatief onderzoek. Voor majeure of complexe chirurgie, waar colorectale chirurgie overwegend onder zal vallen, adviseren zij de volgende aanvullende onderzoeken routinematig in te zetten, afhankelijk van de comorbiditeit volgens de American Society of Anesthesiology (ASA) classificatie:

- ASA I: altijd volledig bloedbeeld; nierfunctie bij verhoogd risico op nierschade, ECG bij patiënten ouder dan 65 indien geen ECG gemaakt is in de afgelopen 12 maanden.
- ASA II: altijd volledig bloedbeeld, nierfunctie en ECG.
- ASA III en IV: altijd volledig bloedbeeld, nierfunctie en ECG; stolling bij patiënten met chronische leverziekten of antistollinggebruik; longfunctie/bloedgas bij bekende longziekte.
- Aanvullende adviezen: bij patiënten met diabetes HbA1c indien niet gemeten in de afgelopen 3 maanden.
- Er is geen indicatie voor routinematig urinesediment, longfoto.

Daarnaast adviseert deze richtlijn routinematige screening op voedingsstatus bij alle patiënten in het preoperatieve traject.

Afhankelijk van specifieke bevindingen bij de preoperatieve intake door de anesthesist kunnen gericht aanvullende onderzoeken of specialistische consultatie(s) worden aangevraagd.

PICO 2 Risico inschatting

De NVA Leidraad Anesthesiologische zorgverlening in het perioperatieve proces (2017) stelt dat de preoperatieve risicoschatting gemaakt wordt op basis van de ASA-classificatie, leeftijd, complexiteit van de voorgenomen procedure, comorbiditeit en de bevindingen tijdens het preoperatief onderzoek.

De Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations (2018) stellen dat de bewijskracht voor preoperatieve risicoschattingsinstrumenten te laag is om een specifiek instrument aan te bevelen. Globaal richten deze instrumenten zich op functie van hart, longen, nieren, regulatie van bloeddruk, diabetes, ondervoeding en anemie.

De National Institute for Health and Care Excellence (NICE) richtlijn Perioperative care in adults (2020) module geeft de aanbeveling om een gevalideerd instrument te gebruiken voor het inschatten van peri-operatief risico en noemt daarbij POSSUM, N-POSSUM, NSQIP, E-PASS en SRS als betrouwbaar voor het inschatten van peri-operatieve mortaliteit. Voor inschatten van perioperatieve morbiditeit zijn deze instrumenten minder nauwkeurig, maar desondanks nog voldoende informatief om het gebruik te adviseren.

PICO 3 Risico factoren ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen

De Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen (2017) stelt in de module over colorectale chirurgie bij ouderen dat voor alle patiënten van ≥ 70 jaar die wegens een colorectale maligniteit een indicatie voor chirurgische behandeling hebben, preoperatief systematisch de (aanwezigheid van de) volgende factoren in kaart moeten worden gebracht:

- ASA-klasse;
- Beperkingen in algemeen functioneren (ADL en IADL) en afhankelijkheid van formele of informele hulp;
- Cognitieve stoornissen en dementie;
- Beperkingen in de mobiliteit en loopstoornissen;
- Verlaagde stemming en depressie;
- Comorbiditeit (cardiovasculair, pulmonaal, renaal);
- Verminderde voedingstoestand;
- Alcoholgebruik.

De richtlijn benoemt dat dit advies in overeenstemming is met internationale richtlijnen zoals de Best Practice Guideline Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient van de American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) en American Geriatrics Society (AGS) en de Guideline Peri-operative care of the elderly 2014 van de Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI) (ACS, 2012; Association of Anaesthetists, 2014). Deze zijn derhalve niet separaat benoemd.

De richtlijn stelt dat op basis van de risicofactoren een preoperatieve risicoschatting op geriatrische problematiek die de uitkomsten negatief beïnvloedt kan worden gemaakt. De werkwijze kan op verschillende manieren vormgegeven worden, bijvoorbeeld door geriatrische competenties toe te voegen aan de perioperatieve risicoschatting door de anesthesioloog. Ook kan er een getrapt model van screening op kwetsbaarheid worden gebruikt, waarbij een positieve uitslag aanleiding is voor een uitgebreidere geriatrische beoordeling.

Inmiddels is er een update van de [Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen \(2024\)](#). De module specifiek over colorectaalcarcinoom is daar uitgehaald vanwege overlap met de richtlijn colorectaalcarcinoom.

De Nederlandse richtlijn *Comprehensive geriatric assessment (2021)* adviseert implementatie van screeningsinstrumenten om het risico op functionele achteruitgang in te schatten bij oudere patiënten in risicovolle settings zoals opname in de kliniek. Daarnaast dient er ook een risicoschatting voor functionele achteruitgang gemaakt te worden bij patiënten op de polikliniek als er een plan is voor een behandeling met een hoog risico op complicaties of functionele achteruitgang, of als de geplande behandeling potentieel een beperkte opbrengst heeft of als er twijfel is over de belastbaarheid van de patiënt.

Deze richtlijn adviseert om door middel van screenende vragen of instrumenten te inventariseren of een oudere patiënt in aanmerking komt voor uitgebreidere geriatrische evaluatie, waarbij somatische, psychische, sociale en functionele domeinen van belang zijn. Voor patiënten opgenomen in de kliniek adviseert de richtlijn de VMS screeningsbundel te gebruiken, en voor patiënten op de polikliniek de G8 voor het inventariseren van het risico op functionele achteruitgang en de 6CIT voor het risico op cognitieve functiestoornissen.

The International Society of Geriatric Oncology recommendation on Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients (2015) stelt dat screening tools een uitgebreidere geriatrische evaluatie niet kunnen vervangen maar het gebruik wordt wel aangeraden voor het selecteren van oudere oncologische patiënten die een uitgebreidere geriatrische evaluatie met gerichte interventie nodig hebben. Zij stellen dat er verschillende instrumenten beschikbaar zijn, met verschillende diagnostische accuratesse, maar geen van de instrumenten heeft zowel een goede sensitiviteit als specificiteit voor het opsporen van relevante geriatrische problematiek.

Het VMS Veiligheidsprogramma thema Kwetsbare ouderen (2009) heeft een screeningsbundel opgesteld voor alle ouderen (>70 jaar) die opgenomen worden in het ziekenhuis ter preventie van complicaties voortkomend uit het verblijf in het ziekenhuis. Deze bundel dient voor opname of binnen 24 uur na opname ingevuld te worden en omvat delierrisico, valrisico, voedingsstatus en bestaande fysieke beperkingen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

McGovern (2022) schreef een systematische review betreffende 15 studies over de prognostische waarde van frailty screening tools in patiënten die colorectale chirurgie ondergaan. Deze review liet zien dat kwetsbaarheid veel voorkomt bij ouderen die colorectale chirurgie ondergaan. Er lijkt een relatie tussen kwetsbaarheid zoals vastgesteld met een frailty screening tool en postoperatieve complicaties/sterfte, maar dit kon niet in alle studies worden aangetoond. Op basis van deze review kon geen uitspraak worden gedaan over welk screeningsinstrument het best gebruikt kan worden bij patiënten met colorectaalcarcinoom.

Hamaker (2022) schreef een systematische review over de waarde van een geriatrische evaluatie in de zorg voor ouderen met kanker. Belangrijk hierbij is dat de geriatrische evaluatie in de geïncludeerde studies op allerlei manieren kon worden vormgegeven, bijvoorbeeld door het uitvragen van geriatrische problematiek door een medewerker uit het oncologisch team, afname van vragenlijsten, of beoordeling door een geriater of door een multidisciplinair paramedisch team.

Deze review beschreef onder andere 21 studies waarin de uitkomsten van oncologische behandeling werden beschreven met en zonder geriatrische evaluatie. Van de 21 studies beschreven 6 studies (waaronder 4 RCTs) uitkomsten bij patiënten die chirurgisch behandeld werden. Deze studies lieten een afname zien van het risico op postoperatieve complicaties, en mogelijk een afname van opname duur bij de patienten bij wie een geriatrische evaluatie plaatsvond. Er werd geen verschil gezien in mortaliteit of kwaliteit van leven.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Postoperatieve complicaties
- Postoperatieve mortaliteit
- Overleving
- Functioneel herstel

PICO's

PICO 1 (standaard preoperatieve screening)

Over deze vraagstelling werd geen PICO geformuleerd

PICO 2 (preoperatieve risicoschatting)

P: patiënten met een colorectaal carcinoom die hiervoor een operatie zullen ondergaan;

I: verhoogd risico op basis van risicoschattingsinstrument;

C: geen verhoogd risico op basis van risicoschattingsinstrument;

O: postoperatieve complicaties, mortaliteit, functioneel herstel.

PICO 3 (preoperatieve risicofactoren ouderen/kwetsbare patiënten)

P: oudere of kwetsbare patiënten met een colorectaal carcinoom;

I: aanwezigheid preoperatieve risicofactoren;

C: afwezigheid preoperatieve risicofactoren;

O: postoperatieve complicaties, mortaliteit, functioneel herstel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y. PMID: 30426190.

Souwer ETD, Hultink D, Bastiaannet E, Hamaker ME, Schiphorst A, Pronk A, van der Bol JM, Steup WH, Dekker JWT, Portielje JEA, van den Bos F. The Prognostic Value of a Geriatric Risk Score for Older Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019 Jan;26(1):71-78. doi: 10.1245/s10434-018-6867-x. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30362061; PMCID: PMC6338720.

McGovern J, Dolan RD, Horgan PG, Laird BJ, McMillan DC. The prevalence and prognostic value of frailty screening measures in patients undergoing surgery for colorectal cancer: observations from a systematic review. *BMC Geriatr.* 2022 Mar 29;22(1):260. doi: 10.1186/s12877-022-02928-5. PMID: 35351011; PMCID: PMC8962494.

van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, Hamaker ME. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019 Nov;10(6):847-858. doi: 10.1016/j.jgo.2019.04.016. Epub 2019 May 8. PMID: 31078444.

Richtlijn Chirurgie bij kwetsbare ouderen 2024/2017

Hamaker et al PMID: 35545495

Prehabilitatie

Uitgangsvraag

Uitgangsvraag

Wat is de rol van prehabilitatie bij patiënten die een colorectale resectie ondergaan?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van prehabilitatie op de uitkomsten van colorectale chirurgie?
2. Uit welke componenten is een prehabilitatieprogramma opgebouwd?
3. Zijn er specifieke patiëntengroepen aan te wijzen bij wie prehabilitatie wel/geen zin heeft?

Aanbeveling

Adviseer alle patiënten die in afwachting zijn van een colorectale resectie om te blijven bewegen, voldoende en gevarieerd te eten, en te stoppen met roken en verminderen van alcohol.

Verwijs patiënten met een verminderde voedingstoestand preoperatief naar een diëtist(e) voor voedingsinterventie.

Bied uni- of multimodale prehabilitatieprogrammas bij voorkeur aan in onderzoeksverband, gezien vooralsnog onvoldoende duidelijkheid over hoe een dergelijk programma vorm moet gegeven worden en welke patiëntengroepen hiervan kunnen profiteren.

Hoe up-to-date zijn de aanbevelingen?

De werkgroep heeft op 6 september 2022 in de databases Embase en Ovid/Medline met relevante zoektermen gezocht vanaf januari 2019 (de datum van de voorgaande literatuurzoekactie) naar systematische reviews en RCTs over prehabilitatie bij patiënten met colorectaal carcinoom. De werkgroep heeft een recente Cochrane review (Molenaar 2022), daarna gepubliceerde RCTs en de ASCO Guideline: Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment (Ligibel 2022) bekeken, maar deze publicaties gaven geen aanleiding voor een volledige update van de module of aanbevelingen. De aanbevelingen in deze module zijn door de werkgroep in november 2022 daarom actueel bevonden.

Overwegingen

Het onderzoek naar de meerwaarde van prehabilitatie is zeer heterogeen: er zijn verschillende soorten interventies (voeding, beweging, multimodaal), die verschillend zijn vormgegeven qua duur, intensiteit en inhoud, in verschillende doelgroepen met een diversiteit aan uitkomstmaten. Hierdoor is het op dit moment niet mogelijk om zekere conclusies te trekken over de inzet van prehabilitatie in de preoperatieve voorbereiding voor patiënten die een colorectale resectie zullen ondergaan.

Daarbij is in veel studies sprake van inclusie van een groot aantal patiënten die een relatief laag risico hebben op perioperatieve complicaties, bij wie a priori al weinig winst te verwachten is (Thomas 2019). Studies specifiek gericht op niet-fitte patiënten lijken wel een positief effect te tonen van prehabilitatie. Zo vond een

recente trial voor patiënten die grote intra-abdominale chirurgie moesten ondergaan (waarvan ongeveer de helft colorectale chirurgie betrof), een daling van 51% in het aantal patiënten dat postoperatieve complicaties ondervond (Barberan-Garcia, 2018). Naast problemen rond patiëntselectie, is er in veel prehabilitatiestudies onvoldoende monitoring en aanpassing van de intensiteit van de interventie en onvoldoende inpassing in de leefomstandigheden van de patiënt (Thomas, 2019).

Daarnaast is het onderzoek veelal gericht op het vaststellen van een verbetering in bijvoorbeeld de fysieke conditie van de patiënt. Dit heeft echter alleen meerwaarde als het ook leidt tot daadwerkelijk betere uitkomsten, zoals het verminderen van complicaties of het verbeteren van de veerkracht van de patiënt zodat deze minder achteruitgang en een voorspoediger herstel ervaart op het moment dat complicaties optreden. De tot nu toe beschikbare onderzoeken hebben op dit punt geen meerwaarde van prehabilitatie kunnen aantonen.

Wel lijkt duidelijk dat het stoppen met roken en alcohol, en het gericht behandelen van ondervoeding zinvol is. Daarnaast is het belangrijk dat patiënten in afwachting van de operatie voldoende blijven bewegen; soms ontstaat er door het hebben van een ziekte ook onnodig ziektegedrag.

Naar verwachting zal er in de komende jaren veel nieuw onderzoek beschikbaar komen over prehabilitatie bij colorectaal carcinoom; alleen al in Nederland lopen er meerdere studies naar dit onderwerp en ook internationaal is er veel aandacht voor. Totdat meer duidelijk is over de inzet van prehabilitatie bij colorectale chirurgie, adviseert de richtlijn commissie om prehabilitatieprogramma's alleen in onderzoeksverband aan te bieden, bij voorkeur in gerandomiseerde studies zodat de eventuele winst ten opzichte van gebruikelijke zorg goed vastgesteld kan worden.

Onderbouwing

Achtergrond

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de rol van prehabilitatie, het optimaliseren van de gezondheidstoestand van een patiënt voorafgaand aan een operatie. Bekend is dat een verminderd preoperatief functioneren gepaard gaat met een verhoogd risico op postoperatieve complicaties en verlies van zelfredzaamheid. De gedachte achter prehabilitatie is dat men, door middel van onder andere preoperatieve voedings- en bewegingsinterventies het risico op complicaties ten gevolge van de operatie kan verminderen. Hoewel aangetoond is dat de conditie van de patiënt middels prehabilitatie verbeterd kan worden, is nog onduidelijk in hoeverre dit ook daadwerkelijk de uitkomsten voor de patiënt verbetert.

Conclusies

Conclusies van de systematische reviews

Boereboom (2016) concludeerde dat er geen bewijs was dat verbetering in fitheid zich ook naar verbeterde postoperatieve uitkomsten vertaalde. Volgens Bruns (2018) bevatten de geïncludeerde studies te veel heterogeniteit om te kunnen stellen dat preoperatieve voedingsinterventies een gunstig effect zouden hebben op de conditie van de patiënt. Daarentegen rapporteerde Gilis (2018) dat prehabilitatie met een

voedingsinterventie (eventueel gecombineerd met fysieke training) de opnameduur verkortte en dat multimodale prehabilitatie mogelijk de functionele capaciteit versneld kan herstellen na de operatie. Ten slotte concludeerde Looijaard (2018) dat er geen afname van opnameduur en postoperatieve complicaties waren ten gevolge van prehabilitatie met fysieke of voedingsinterventies.

Conclusies uit de totale body of evidence

Er werden nauwelijks significante verschillen tussen de interventie- en controlegroepen gevonden in de 14 geïncludeerde RCT's. De bewijskracht voor alle uitkomstmaten was laag tot zeer laag, met uitzondering van compliantie (redelijke bewijskracht). Interventies gericht op prehabilitatie lijken niet of nauwelijks een effect te hebben op klinisch relevante uitkomstmaten bij patiënten met een colorectaal carcinoom die in afwachting zijn van een operatie. Door de heterogeniteit van de studieprocedures en aangeboden interventies was het niet zinvol om de studies samen te voegen in een meta-analyse en een gepoold effect te berekenen.

Mortaliteit

Voedingsinterventies in de preoperatieve fase lijken de mortaliteit niet of nauwelijks te verminderen. Er werden geen data gerapporteerd voor fysieke en multimodale prehabilitatie met betrekking tot mortaliteit.

Morbiditeit, adverse events en complicaties

Prehabilitatie met voedingsinterventies, fysieke oefeningen, of multimodale interventies verminderen de complicaties wellicht niet.

Opnameduur

Voedingsinterventies in de preoperatieve fase lijken de opnameduur mogelijk niet of nauwelijks te verminderen. We zijn onzeker over het effect van fysieke en multimodale prehabilitatie interventies op de opnameduur, maar de opnameduur hoeft mogelijk niet te verschillen ten opzichte van mensen die geen fysieke of multimodale interventies ontvingen.

Zorg (on)afhankelijkheid

Er werd geen data gerapporteerd voor voeding, fysieke en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot de zorg (on)afhankelijkheid.

Kwaliteit van leven

Voedingsinterventies in de preoperatieve fase lijken niet of nauwelijks effect te hebben op de kwaliteit van leven. We zijn onzeker over het effect van fysieke en multimodale prehabilitatie interventies op de kwaliteit van leven, maar de kwaliteit van leven hoeft mogelijk niet te verschillen ten opzichte van patiënten die geen fysieke of multimodale interventies ontvingen.

Coping

Er werd geen data gerapporteerd voor voeding, fysieke en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot de coping.

Participatie

Er werd geen data gerapporteerd voor voeding, fysieke en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot participatie.

Compliantie

De compliantie aan voedingsinterventies is waarschijnlijk redelijk tot hoog. We zijn onzeker over de compliantie aan fysieke en multimodale prehabilitatie interventies.

Patiënttevredenheid

We zijn onzeker over het effect van fysieke prehabilitatie interventies op de patiënttevredenheid, maar de tevredenheid kan mogelijk ongeveer even hoog zijn als bij patiënten die geen fysieke prehabilitatie interventie ontvingen. Er werden geen data gerapporteerd voor voeding en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot patiënttevredenheid.

Lasten voor de patiënt

Er werd geen data gerapporteerd voor voeding, fysieke en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot lasten voor de patiënt.

Investeringen door de patiënt

Er werd geen data gerapporteerd voor voeding, fysieke en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot investeringen door de patiënt.

Kosteneffectiviteit

Er werd geen data gerapporteerd voor voeding, fysieke en multimodale prehabilitatie interventies met betrekking tot de kosteneffectiviteit.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen gepubliceerde nationale data of populatiestudies over dit onderwerp.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations (Gustafson 2019) definieert prehabilitatie als een doorlopend zorgproces dat plaatsvindt tussen het moment van diagnose en start van behandeling. Het bestaat onder andere uit lichamelijke, psychische en voedingsevaluatie gericht op het opsporen van beperkingen en inzetten van gerichte interventies om de lichamelijke en psychische gezondheid te verbeteren en zo de incidentie of ernst van toekomstige beperkingen te voorkomen. Hoewel de richtlijn stelt dat er veelbelovende resultaten zijn, met name voor niet-fitte patiënten, stellen zij dat er nog te veel onduidelijkheden zijn om prehabilitatie als standaardzorg te beschouwen voorafgaand aan een colorectale resectie. De richtlijn geeft wel een krachtig advies te stoppen met roken en het alcoholgebruik te minderen in de weken voorafgaand aan de operatie, omdat daarmee luchtwegproblematiek, perioperatieve infecties en vertraagde wondgenezing kunnen

afnemen. Bij patiënten met een verminderde voedingstoestand kan het risico op postoperatieve wondinfecties en naadlekkage worden verminderd door het starten van bijvoeding 7 tot 10 dagen voorafgaand aan de operatie.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Op 10 april 2019 werd er gestructureerd gezocht naar relevante systematische reviews in PubMed (zie bijlage voor de zoekverantwoording). Uit de zoekopbrengst werden vier systematische reviews geselecteerd die voldeden aan de PICO en een unieke bijdrage aan de body of evidence leverden (Boereboom, 2016; Bruns, 2018; Gilis, 2018; Looijaard 2018) (zie tabel 4). De vier systematische reviews bevatten twaalf RCTs. Acht RCT's gaven een prehabilitatie interventie die enkel gericht was op voeding (Braga, 2002; Burden, 2011; Finco, 2007; Gilis, 2016; Lidder, 2013; MacFie, 2000; Smedley, 2004; Sorensen, 2014), drie RCTs waren enkel gericht op fysieke prehabilitatie (Carli, 2010; Dronkers, 2010; Kim, 2009) en één RCT bood een multimodale prehabilitatie aan die uit voeding, beweging en coping-strategieën bestond (Gilos 2014). De RCT van Lidder (2013) rapporteerde geen uitkomstmaten die relevant waren voor de PICO en werd daarom geëxcludeerd. Een aanvullende zoekopdracht in PubMed en Embase specifiek voor RCT's in de periode 2014 tot en met 15 mei 2019 leverde drie aanvullende RCT's op die aan de body of evidence werden toegevoegd (Bousquet-dion, 2018 (type prehabilitatie: multimodaal); Burden, 2017 (type prehabilitatie: nutritie); Moug, 2019 (type prehabilitatie: fysieke training)). Karakteristieken en resultaten per modaliteit (nutritie, fysiek, multimodaal) zijn in de tabellen 5 tot en met 8 weergegeven (zie bijlagen).

Tabel 4 Karakteristieken van de geïncludeerde systematische reviews

Auteur	Focus	Zoekdatum	Zoekbronnen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Boereboom 2016	Pre-operatieve lichamelijke oefeningen	12 november, 2014	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, BNI, CDSR, Dynamed, PEMSsoft, NICE Guidance, Clinicaltrials.gov	Cohort of RCTs met elk type lichamelijke oefeningen in de preoperatieve periode bij patiënten met een primair colorectaal carcinoom die een curatieve resectie afwachten. Studies met een pre-post design (zonder controlegroep)	Studies die alleen respiratoire spieroefeningen aanboden. Postoperatieve lichamelijke oefeningen. Lichamelijke oefeningen vóór palliatieve chirurgie.

Bruns 2018	Pre-operatieve voeding	1 augustus, 2017	MEDLINE, EMBASE	Prospectieve cohorten en RCTs die de onderzoeks-vraag beantwoord-den. Patiënten die 60 jaar of ouder waren. Voedingsinterventie met macro voedingsstoffen (e.v.t. in combinatie met micro voedingsstoffen) of dieet advies. Voeding werd ten minste 48 uur preoperatief toegediend. Controlegroep ontvangt een normaal dieet.	Multimodale interventies met voeding als element. Parenterale toediening van voeding. Reviews, (retrospectieve) case-control studies, case reports, opiniestukken, dierstudies, en studies in een andere taal dan Engels.
Gilis 2018	Voedingsrehabilitatie (enkelvoudig of in een multimodale interventie)	7 maart, 2017	MEDLINE, EMABSE, CINAHL, CENTRAL, ProQuest, grijze literatuur in de laatste 4 jaar (van: Canadian nutrition society, American society of parenteral and enteral nutrition, ERAS meetings)	Vergelijkende prospectieve cohort of RCT met een enkelvoudige of multimodale voedingsinterventie ter revalidatie bij volwassenen die wachten op chirurgische resectie van een colorectaal carcinoom	Invasieve methoden om voeding toe te dienen (incl. parenteraal en enteraal). Enkelvoudige carbohydrate-loading interventies. Interventies met gespecialiseerde immunonutritie producten

Looijaard 2018	Pre-operatieve lichamelijke en/of voedingsrehabilitatie bij patiënten die ouder zijn dan 60 jaar.	16 juli, 2015	PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL	Observationele cohorten en RCTs. Patiënten met een colon / rectum / colorectale tumor die electieve chirurgie ondergaan. Prehabilitatie interventies die bestaan uit een preoperatieve non-invasieve vorm van fysieke oefeningen of voeding. Ten minste één van de gedefinieerde uitkomstmaten wordt gerapporteerd. Gemiddelde of mediane leeftijd van patiënten is 60 jaar of ouder.	Ander soort kanker dan colorectaal. Goedaardige aandoeningen. Immunonutritie als interventie. Invasieve voedingsinterventies (zoals totale parenterale voeding). Geen fulltekst beschikbaar. Reviews en case reports. Andere taal dan Engels.
-------------------	---	---------------	--	---	---

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Mortaliteit, morbiditeit, opnameduur, zorg(on)afhankelijkheid, kwaliteit van leven.

PICO

P: volwassen patiënten met een colorectaal carcinoom die wachten op een operatie of een andere therapie;

I: unimodale of multimodale preoperatieve interventies ter prehabilitatie (voeding, fysieke training, et cetera);

C: standaard zorg, andere interventies die niet als doel hebben om de patiënt voor te bereiden op een operatie of behandeling, placebo;

O: mortaliteit, morbiditeit, complicaties, opnameduur, zorg(onafhankelijkheid), kwaliteit van leven, coping, participatie, compliantie, patiënttevredenheid, lasten voor de patiënt, investeringen door de patiënt, kosteneffectiviteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, Momblán D, Balust J, Blanco I, Martínez-Pallí G. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. Ann Surg. 2018 Jan;267(1):50-56. doi: 10.1097/SLA.0000000000002293. PubMed PMID: 28489682
- Boereboom C, Doleman B, Lund JN, Williams JP. Systematic review of pre-operative exercise in colorectal cancer patients. Tech Coloproctol. 2016 Feb;20(2):81-9. doi: 10.1007/s10151-015-1407-1. Epub 2015 Nov 27. Review. PubMed PMID: 26614304.
- Bousquet-Dion G, Awasthi R, Loiselle SÈ, Minnella EM, Agnihotram RV, Bergdahl A, Carli F, Scheede-Bergdahl C. Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. Acta Oncol. 2018 Jun;57(6):849-859. doi: 10.1080/0284186X.2017.1423180. Epub 2018 Jan 12. PubMed PMID: 29327644.
- Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery. 2002 Nov;132(5):805-14. PubMed PMID: 12464864
- Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Winkels RM, Kalf A, Van Der Zaag ES, Wassenaar EB, Bemelman WA, Van Munster BC. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. Surg Infect (Larchmt). 2018 Jan;19(1):1-10. doi: 10.1089/sur.2017.143. Epub 2017 Oct 19. Review. PubMed PMID: 29049000.
- Burden ST, Gibson DJ, Lal S, Hill J, Pilling M, Soop M, Ramesh A, Todd C. Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017 Jun;8(3):437-446. doi: 10.1002/jcsm.12170. Epub 2017 Jan 3. PubMed PMID: 28052576; PubMed Central PMCID: PMC5476846.
- Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Campbell M, Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. J Hum Nutr Diet. 2011 Oct;24(5):441-8. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01188.x. Epub 2011 Jun 23. PubMed PMID: 21699587
- Carli F, Charlebois P, Stein B, Feldman L, Zavorsky G, Kim DJ, Scott S, Mayo NE. Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. Br J Surg. 2010 Aug;97(8):1187-97. doi: 10.1002/bjs.7102. PubMed PMID: 20602503
- Dronkers JJ, Lamberts H, Reutelingsperger IM, Naber RH, Dronkers-Landman CM, Veldman A, van Meeteren NL. Preoperative therapeutic programme for elderly patients scheduled for elective abdominal oncological surgery: a randomized controlled pilot study. Clin Rehabil. 2010 Jul;24(7):614-22. doi: 10.1177/0269215509358941. Epub 2010 Jun 8. PubMed PMID: 20530651
- Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y. Review. PubMed PMID: 30426190
- Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, Bortoliero M, Barison P, Merigliano S. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. Surg Endosc. 2007 Jul;21(7):1175-9. Epub 2007 Mar 14. PubMed PMID: 17356942.
- Gillis C, Buhler K, Bressee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, Sajobi TT, Fenton TR. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2018 Aug;155(2):391-410.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.012. Epub 2018 May 8. Review. PubMed PMID: 29750973.
- Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, Liberman AS, Stein B, Charlebois P, Feldman LS, Carli F. Prehabilitation

versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*. 2014 Nov;121(5):937-47. doi: 10.1097/ALN.0000000000000393. PubMed PMID: 25076007.

Gillis C, Loiselle SE, Fiore JF Jr, Awasthi R, Wykes L, Liberman AS, Stein B, Charlebois P, Carli F. Prehabilitation with Whey Protein Supplementation on Perioperative Functional Exercise Capacity in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer: A Pilot Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2016 May;116(5):802-12. doi: 10.1016/j.jand.2015.06.007. Epub 2015 Jul 21. PubMed PMID: 26208743

Kim DJ, Mayo NE, Carli F, Montgomery DL, Zavorsky GS. Responsive measures to prehabilitation in patients undergoing bowel resection surgery. *Tohoku J Exp Med*. 2009 Feb;217(2):109-15. PubMed PMID: 19212103.

Lidder P, Thomas S, Fleming S, Hosie K, Shaw S, Lewis S. A randomized placebo controlled trial of preoperative carbohydrate drinks and early postoperative nutritional supplement drinks in colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2013 Jun;15(6):737-45. doi: 10.1111/codi.12130. PubMed PMID: 23406311.

Looijaard SMLM, Slee-Valentijn MS, Otten RHJ, Maier AB. Physical and Nutritional Prehabilitation in Older Patients With Colorectal Carcinoma: Systematic Review. *J Geriatr Phys Ther*. 2018 Oct/Dec;41(4):236-244. doi: 10.1519/JPT.000000000000125. PubMed PMID: 28252474.

MacFie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition*. 2000 Sep;16(9):723-8. PubMed PMID: 10978851.

Moug SJ, Mutrie N, Barry SJE, Mackay G, Steele RJC, Boachie C, Buchan C, Anderson AS. Prehabilitation is feasible in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy and may minimize physical deterioration: results from the REx trial. *Colorectal Dis*. 2019 May;21(5):548-562. doi: 10.1111/codi.14560. Epub 2019 Feb 16. PubMed PMID: 30657249

Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, Oldale C, Jones P, Silk D. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg*. 2004 Aug;91(8):983-90. PubMed PMID: 15286958.

Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):33-42. doi: 10.1002/bjs.9361. Epub 2013 Nov 26. PubMed PMID: 24281905.

Thomas G, Tahir MR, Bongers BC, Kallen VL, Slooter GD, van Meeteren NL. A systematic review of randomised controlled trials investigating prehabilitation before major intra-abdominal cancer surgery: An analysis of prehabilitation content and outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Jun 10. doi: 10.1097/EJA.0000000000001030. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31188152.

IJzersuppletie bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Bij welke uitgangswaarden voor hemoglobine en ijzerstatus bij patiënten die een colorectale resectie ondergaan is er een indicaties voor ijzersuppletie, en hoe dient eventuele ijzersuppletie te worden toegediend?

Aanbeveling

Start preoperatieve orale ijzersuppletie bij patiënten met anemie en een bewezen ijzertekort (ferritine < 30ug/l; bij CRP > 5 mmol/l en/of transferrineverzadiging < 20%, ferritine < 100ug/l).

Geef geen ijzersuppletie aan patiënten zonder ijzertekort.

Hanteer ten aanzien van indicaties voor bloedtransfusie de adviezen uit de Nederlandse Richtlijn Bloedtransfusie volgens de 4-5-6 regel.

Overwegingen

Uit diverse studies is gebleken dat perioperatieve bloedtransfusies de uitkomsten voor patiënten die colorectale chirurgie ondergaan negatief beïnvloeden, mogelijk ten gevolge van een negatief immuunmodulerend effect. Dit geldt voor zowel patiënten die preoperatief reeds een anemie hadden, als patiënten die deze pas tijdens of na de operatie ontwikkelen (Wu, 2018). In een recente meta-analyse werd vastgesteld dat patiënten die perioperatieve bloedtransfusies ontvingen na colorectale chirurgie een slechtere overall en kanker-specifieke overleving hadden met mogelijk ook een verhoogd risico op postoperatieve complicaties, waaronder infecties, cardiopulmonale complicaties, naadlekkage en heroperaties (Pang, 2019). Om deze reden wordt gezocht naar mogelijke interventies waarmee de noodzaak tot bloedtransfusies kan worden verminderd, waaronder preoperatieve ijzersuppletie.

Voor deze richtlijnmodule werd een search verricht van de huidig beschikbare evidence over de zinvolheid van deze ijzersuppletie. Hieruit komt naar voren dat de meerwaarde bij patiënten zonder ijzertekort niet is aangetoond. Dit heeft onder andere te maken met het beperkt aantal studies, de kleine patiëntenaantallen en mogelijke vertekening door onvoldoende blinding. Ook voor patiënten met aangetoond ijzertekort is de evidence beperkt.

In Nederland wordt een gerandomiseerde multicenter studie gedaan die intraveneuze en orale ijzersuppletie vergelijkt (FIT studie) bij patiënten met een bewezen ijzergebreksanemie die een curatieve resectie ondergaan van een colorectaal carcinoom (Borstlap, 2015). In afwachting van de studieresultaten wordt vooralsnog geen intraveneuze ijzersuppletie aanbevolen. Deze studie heeft geen controle arm zonder ijzersuppletie, omdat dit door de toetsende commissie destijds als onethisch werd beschouwd. De werkgroep heeft tegen deze achtergrond, ondanks beperkt bewijs, orale ijzersuppletie aanbevolen bij aangetoond ijzertekort.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Er zijn geen nationale data en/of populatiestudies geselecteerd voor deze vraagstelling.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een colorectale maligniteit hebben een verhoogd risico op ijzertekort en anemie. Er is discussie over welk preoperatief hemoglobinegehalte nagestreefd zou moeten worden. Er is terughoudendheid met het gegeven van bloedtransfusies preoperatief, gezien gevonden associaties met slechtere oncologische uitkomst. Preoperatieve ijzersuppletie wordt gegeven ter preventie van postoperatieve complicaties en transfusiebehoefte, maar de exacte waarde hiervan is nog niet helemaal duidelijk, evenals de wijze waarop ijzer toegediend moet worden.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In een internationale consensus verklaring over het perioperatieve management van bloedarmoede en ijzerdeficiëntie (Muñoz, 2017) wordt een preoperatieve streefwaarde voor hemoglobine aanbevolen van 8,0 mmol/l voor beide geslachten. In geval van ijzertekort (ferritine < 30 ug/l of in geval van CRP > 5mg/l en/of transferrineverzadiging < 20% ferritine < 100 ug/l), wordt orale suppletie - eenmaal daags of om de dag - aanbevolen, ongeacht de Hb-waarde. Bij contra-indicaties, onvoldoende effect na 6 weken, of een operatiedatum < 6 weken na vaststellen ijzertekort, heeft intraveneuze suppletie de voorkeur. Grote, niet-urgente chirurgie dient te worden uitgesteld tot de diagnostiek en behandeling van anemie en ijzertekort heeft plaatsgevonden.

De Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations (Gustafson, 2019) adviseert eveneens een streefwaarde van 8,0 mmol/l. De richtlijn stelt dat patiënten met colorectaal carcinoom vaak onvoldoende reageren op orale ijzersuppletie, vanwege chronische ziekte (waardoor verminderde absorptie van ijzer uit het maagdarmkanaal en verminderde biologische beschikbaarheid van opgeslagen ijzervoорraden) of aan de tumor gerelateerd bloedverlies. In beide gevallen is intraveneuze toediening van ijzer dan ook een beter en veilig alternatief. Een intraveneuze dosering van 1 tot 1,5 gram volstaat over het algemeen om de ijzervoорraden aan te vullen.

De Nederlandse Richtlijn Bloedtransfusies (2011) hanteert de 4-5-6 regels ten aanzien van bloedtransfusies.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Een systematische review van Borstlap (2015) includeerde studies met verschillende designs, waaronder twee randomized controlled trials (RCT's) die preoperatief ijzer toe dienden als interventie. De RCT van Edwards (2009) vergeleek intraveneuze toediening met een placebo, terwijl de RCT van Lidder (2007) orale toediening van ijzer vergeleek met standaard zorg wat inhoudelijk niet werd beschreven. Borstlap (2015) concludeerde dat er nog onvoldoende bewijs is om een effect van ijzersuppletie op anemie, morbiditeit, tumorrecidief, kosten en kwaliteit van leven aan te tonen.

De laatste zoekdatum van Borstlap (2015) was in oktober 2014. Uit een aanvullende systematische zoekopdracht en literatuurselectie van RCTs vanaf 2014 tot 29 maart 2019 werd één RCT (Keeler, 2017)

gevonden die aan de selectiecriteria volgens de PICO voldeed. Op 8 april 2019, vlak na de zoekdatum, werd er een relevante onderzoeksrapportage (Keeler, 2019) van dezelfde RCT uit 2017 (Keeler, 2017) gepubliceerd met niet eerder gerapporteerde uitkomstmaten. Deze onderzoeksrapportage werd toegevoegd aan de body of evidence. De RCT van Keeler uit 2017 vergeleek intraveneuze toediening met orale toediening. Er werden statistisch significante verschillen gevonden in de stijging van het hemoglobineniveau in de preoperatieve fase, het hemoglobine niveau op de dag van de operatie en in de noodzaak voor het postoperatieve gebruik van supplementen. Keeler (2019) rapporteerde later de uitkomsten met betrekking tot de kwaliteit van leven uit dezelfde RCT (Keeler, 2017). Zie de evidencetabellen voor studiekarakteristieken en resultaten.

Conclusies uit de totale body of evidence

Over het geheel genomen was de bewijskracht van de gerapporteerde uitkomstmaten laag tot zeer laag. Veelal ontstond er een risico op vertekening van de resultaten door problemen rondom de blinding en was er sprake van een kleine steekproefgrootte. Hierdoor lijkt ijzersuppletie mogelijk niet of nauwelijks een effect te hebben op de geselecteerde uitkomstmaten bij patiënten met een colorectaal carcinoom die in afwachting zijn van een operatie.

Hemoglobineniveau

Ijzersuppletie heeft mogelijk geen effect op het hemoglobineniveau. Ook bij mensen met aanvankelijke bloedarmoede zou er wellicht geen (klinisch relevant) effect zijn wanneer intraveneuze ijzersuppletie werd vergeleken met een placebo (Edwards, 2009) of wanneer intraveneuze ijzersuppletie werd vergeleken met orale ijzersuppletie (Keeler, 2017).

Mortaliteit

We zijn onzeker over het effect van ijzersuppletie op de mortaliteit.

Morbiditeit en complicaties

Het is onzeker of ijzersuppletie zou kunnen leiden tot morbiditeit danwel een afname van postoperatieve complicaties.

Postoperatieve transfusiebehoefte

We zijn onzeker over het effect van ijzersuppletie op de noodzaak voor postoperatieve bloedtransfusies, maar mogelijk vermindert het de transfusiebehoefte niet.

Opnameduur

We zijn onzeker over het effect van ijzersuppletie op de opname, maar mogelijk verkort of verlengt ijzersuppletie de opnameduur niet.

Lasten voor de patiënt (postoperatief gebruik van ijzersuppletie)

Ijzersuppletie kan wellicht het postoperatieve gebruik van ijzersuppletie enigszins laten afnemen. Andere lasten voor de patiënt of complicaties werden niet gerapporteerd.

Kosteneffectiviteit

Er werd geen data gerapporteerd over de kosteneffectiviteit van ijzersuppletie.

Kwaliteit van leven

We zijn onzeker over het effect van ijzersuppletie op de kwaliteit van leven na colorectale resectie.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Hemoglobine niveau, noodzaak voor postoperatieve bloedtransfusie, mortaliteit, complicaties en morbiditeit, lengte van het ziekenhuisverblijf, patiënttevredenheid/ lasten/ investeringen, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit.

PICO(s)

PICO 1

P: volwassen patiënten met een colorectaal carcinoom en bewezen anemie en/of ijzertekort die wachten op een operatie of een andere therapie;

I: ijzersuppletie;

C: standaard zorg, placebo;

O: hemoglobine niveau, noodzaak voor postoperatieve bloedtransfusie, mortaliteit, complicaties en morbiditeit, lengte van het ziekenhuisverblijf, patiënttevredenheid/ lasten/ investeringen, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit.

PICO 2

P: volwassen patiënten met een colorectaal carcinoom en bewezen anemie en/of ijzertekort die wachten op een operatie of een andere therapie;

I: intraveneuze ijzersuppletie;

C: orale ijzersuppletie;

O: hemoglobine niveau, noodzaak voor postoperatieve bloedtransfusie, mortaliteit, complicaties en morbiditeit, lengte van het ziekenhuisverblijf, patiënttevredenheid/ lasten/ investeringen, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Borstlap WA, Stellingwerf ME, Moolla Z, Musters GD, Buskens CJ, Tanis PJ, Bemelman WA. Iron therapy for the treatment of preoperative anaemia in patients with colorectal carcinoma: a systematic review. Colorectal Dis. 2015 Dec;17(12):1044-54. doi: 10.1111/codi.13110. Review. PubMed PMID: 26342151.

Borstlap WA, Buskens CJ, Tytgat KMAJ, Tuynman JB, Consten ECJ, Tolboom RC, Heuff G, van Geloven N, van Wagensveld BA, C A Wientjes CA, Gerhards MF, de Castro SMM, Jansen J, van der Ven AWH, van der Zaag E, Omloo JM, van Westreenen HL, Winter DC, Kennelly RP, Dijkgraaf MGW, Tanis PJ, Bemelman WA. Multicentre randomized controlled trial comparing ferric(III)carboxymaltose infusion with oral iron supplementation in the treatment of preoperative anaemia in colorectal cancer

patients. *BMC Surg.* 2015 Jun 28;15:78. doi: 10.1186/s12893-015-0065-6. Erratum in: *BMC Surg.* 2015;15:110. van Geloven, N (corrected to van Geloven, A W). PubMed PMID: 26123286; PubMed Central PMCID: PMC4485873.

Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009 Oct;96(10):1122-8. doi: 10.1002/bjs.6688. PubMed PMID: 19731228.

Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y. Review. PubMed PMID: 30426190.

Keeler BD, Dickson EA, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG; IVICA Trial Group. The impact of pre-operative intravenous iron on quality of life after colorectal cancer surgery: outcomes from the intravenous iron in colorectal cancer-associated anaemia (IVICA) trial. *Anaesthesia.* 2019 Jun;74(6):714-725. doi: 10.1111/anae.14659. Epub 2019 Apr 8. Erratum in: *Anaesthesia.* 2019 Sep;74(9):1191. PubMed PMID: 30963552.

Keeler BD, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG; IVICA Trial Group. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017 Feb;104(3):214-221. doi: 10.1002/bjs.10328. Epub 2017 Jan 16. PubMed PMID: 28092401.

Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, Hosie KB. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007 May;89(4):418-21. PubMed PMID: 17535624; PubMed Central PMCID: PMC1963583.

Muñoz M; panel for the international consensus statement on peri-operative management of anaemia iron deficiency. Peri-operative correction of non-anaemic iron deficiency. A reply. *Anaesthesia.* 2017 Jul;72(7):911-912. doi: 10.1111/anae.13947. PubMed PMID: 28608382.

Nederlandse richtlijn Bloedtransfusie:

https://www.internisten.nl/sites/internisten.nl/files/uploads/Qk/x0/Qkx04lelPRr37WCGe96zdA/richtlijn_2011_Bloedtransfusie_s

Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019 Jan 5;17(1):7. doi: 10.1186/s12957-018-1551-y. PubMed PMID: 30611274; PubMed Central PMCID: PMC6321702

Wu HL, Tai YH, Lin SP, Chan MY, Chen HH, Chang KY. The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients. *Sci Rep.* 2018 Sep 6;8(1):13345. doi: 10.1038/s41598-018-31662-5. PubMed PMID: 30190571; PubMed Central PMCID: PMC6127303.

Behandelkeuzes en interventies ter preventie van LARS na behandeling van het rectumcarcinoom (RC)

Uitgangsvraag

Welke behandelkeuzes en preoperatieve interventies kunnen worden ingezet om klachten en symptomen van LARS na rectumchirurgie te verminderen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke preoperatieve factoren zijn van voorspellende waarde voor het ontstaan van LARS en de ernst van LARS?
2. Zijn er behandelkeuzes en interventies die het optreden en de ernst van LARS kunnen verminderen?

Aanbeveling

Vraag in detail naar sfinctergerelateerde problematiek in de medische voorgeschiedenis, alsmede de huidige continentie

Bespreek het risico op het ontwikkelen van LARS als vast onderdeel van informed consent bij patiënten die een rectumresectie ondergaan, en weeg dit risico mee in de gedeelde en multidisciplinaire besluitvorming.

Spaar zoveel mogelijk van de rectale cuff, en laat radiotherapie zo mogelijk achterwege zonder daarbij (oncologische) veiligheid te compromitteren.

Stel sluiting van de deviërende stoma niet onnodig uit.

Overwegingen

De belangrijkste patiënt gerelateerde, niet modificeerbare risicofactor voor LARS is slechte preoperatieve sfincterfunctie, bijvoorbeeld na vaginale bevalling met sfincterruptuur. Een belangrijke voorspellende factor gerelateerd aan de behandeling is neoadjuvante radiotherapie. De lengte van de rectale cuff die overblijft is ook een belangrijke voorspeller, maar het voordeel van een langere rectumstomp wordt tenietgedaan in het geval van radiotherapie (Bondeven, 2015). Naadlekkage resultert in fibrose met slechtere compliantie van het neorectum, en is daarmee een risico voor LARS (Hain, 2017). Ook het aanleggen van een tijdelijk stoma en de tijd tot het opheffen van het stoma vormen een risicofactor, mogelijk gerelateerd aan diversion proctitis, verandering van het microbioom en vergroeiën van het neorectum in atrofische toestand met minder expansievolume (McKenna 2019).

Om preoperatief het risico op het ontwikkelen van LARS te voorspellen, is in een Deens-Engels onderzoek de POLARS (Pre-Operative LARS) score ontwikkeld (Battersby, 2018). In deze score zijn leeftijd, geslacht, totale versus partiële mesorectale excisie, al dan niet een tijdelijk stoma, bestraling en de afstand van de tumor tot anorectale overgang meegewogen. Deze factoren worden via een nomogram vertaald naar een voorspelling

van geen, milde of ernstige LARS postoperatief. De auteurs geven aan dat deze uitslag gebruikt kan worden in gedeelde besluitvormingsgesprekken evenals de multidisciplinaire besluitvorming. In Nederland wordt deze score niet routinematig gebruikt.

Er is op dit moment geen evidence ten aanzien van de inzet van preoperatieve interventies voorafgaand aan sluiting van een deviërend ileostoma ter preventie van LARS. In Groot-Brittannië loopt nu de PARIS-trial (Powell-Chandler, 2018), die onderzoekt of start van bekkenbodemfysiotherapie en psycho-educatie in de wachttijd tot aan de operatie haalbaar is; het doel is om vervolgens deze interventie in een gerandomiseerde trial verder te onderzoeken. Het preoperatief stimuleren van de gedeviceerde darm met infusie van zoutoplossing met indikker via de afvoerende lis van het stoma lijkt veelbelovend (Abrisqueta, 2014), maar het is nog te vroeg om dit routinematig toe te passen.

Het hebben van een tijdelijk stoma lijkt ook een negatief effect te hebben op functionele uitkomst zoals gemeten met de LARS-score. Dit werd gezien in 4 studies, zelfs na correctie voor belangrijke confounders zoals hoogte van de tumor (en daarmee van de anastomose), en neoadjuvante radiotherapie (Sun, 2019; van Heinsbergen, 2018; Jiménez-Rodríguez, 2017; Bondeven, 2015).

Een gerandomiseerde trial onderzocht het verschil in uitkomsten tussen vroeg (8 tot 13 dagen) of laat (> 12 weken) sluiten van de deviërende ileostoma (Keane, 2019). Significant slechtere uitkomst voor aandrang/soiling werd gevonden in de groep met late sluiting, maar de LARS-scores waren niet significant verschillend. Een studie van Hughes (Hughes, 2017) laat in multivariabele analyse zien dat sluiting van de ileostoma binnen 6 maanden resulteerde in een lagere kans op major LARS (OR 0.2, 95%CI, 0.1 tot 0.3, p<0.01). Indien de resultaten samen met nog 4 andere studies (Gadan, 2017; Su, 2019; Jimenez-Gomez, 2017; Jiménez-Rodríguez, 2017) worden gepooled, dan blijkt bij patiënten met major LARS het stoma gemiddeld 10 weken later gesloten te zijn dan bij patiënten zonder LARS (95% CI, 1.28-3.51 maanden, p<0.0001: I² = 21%, X² = 0.28).

Onderbouwing

Achtergrond

Het low anterior resection syndrome (LARS) omvat darmfunctiestoornissen die ontstaan na (gedeeltelijke) verwijdering van het rectum, al dan niet in combinatie met radiotherapie, voor behandeling van een rectumcarcinoom. Symptomen bestaan onder andere uit incontinentie voor flatus en/of ontlasting, frequente ontlasting (ook 's nachts), clustering van de ontlasting (enkele malen kort achter elkaar), diarree, aandranggevoel, en evacuatiestoornissen. De symptomen zijn vaak het hevigst gedurende de eerste vier maanden na een directe anastomose zonder deviërend stoma, of na sluiting van de deviërend stoma. Het beeld verbetert in de loop van de tijd en stabiliseert uiteindelijk ergens tussen het eerste en het tweede jaar. Bijna 60% van de patiënten houdt blijvend last van symptomen, met een negatief effect op kwaliteit van leven, en bij de helft hiervan wordt LARS als ernstig beschouwd. LARS vergt vaak aanpassingen in het dagelijks leven voor wat betreft werk en sociale activiteiten. Desondanks is niet altijd een duidelijke correlatie met kwaliteit van leven aangetoond, omdat acceptatie en het niet hebben van een stoma in de beleving van de klachten een rol spelen.

Het vooraf kunnen voorspellen van het risico op LARS en het inzetten van preventieve interventies zou een bijdrage kunnen leveren aan het besluitvormingsproces. Bij voorspeld ernstige LARS kan een definitief colostoma een goed alternatief zijn. Goede preoperatieve inventarisatie op het gebied van toekomstige darmfunctie en afgewogen besluitvorming kan een belangrijke bijdrage leveren aan het optimaliseren van de kwaliteit van leven van patiënten die een rectumresectie moeten ondergaan. De keuze van type naadreconstructie en gevolgen voor darmfunctie wordt besproken in de module Anastomose en deviërend stoma bij rectumresectie, en signalering en behandeling van LARS worden besproken in de module Darmfunctiestoornissen na behandeling rectumcarcinoom.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er zijn geen internationale richtlijnen of consensusdocumenten gevonden die betrekking hebben over deze deelvragen.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Uitgangsvraag 1: Voorspellers voor het optreden van LARS

Croese (2018) vonden in hun systematische review van risicofactoren voor het optreden van LARS dat bestraling en het niveau van de anastomose het sterkst en meest consistent geassocieerd waren met het optreden van LARS. Hoewel minder frequent onderzocht, waren ook de aanwezigheid van een ileostoma, het optreden van naadlekkage en de tijd tussen aanleg en opheffen stoma consistent geassocieerd met het ontstaan van LARS.

Uitgangsvraag 2: Preoperatieve interventies ter preventie van LARS

Het stimuleren van de gedeviceerde darm om herstel van darmfunctie na opheffen van de stoma te verbeteren werd onderzocht in een systematische review van 8 studies met 267 patiënten (Rombey, 2019). De kwaliteit van het bewijs was laag, waardoor de auteurs routinematige toepassing niet aanbevelen, ondanks veelbelovende resultaten.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmatten

Prevalentie LARS, ernst LARS, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1 (voorspellen van LARS)

Voor deze deelvraag is geen PICO geformuleerd.

PICO 2 (interventies gericht op preventie LARS)

P: patiënten rectumcarcinoom die sfinctersparende TME chirurgie ondergaan;

I: interventies gericht op preventie van LARS;

C: standaardbehandeling;

O: prevalentie LARS, ernst LARS, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Abrisqueta J, Abellán I, Luján J, Hernández Q, Parrilla P. Stimulation of the efferent limb before ileostomy closure: a randomized clinical trial. Dis Colon Rectum. 2014 Dec;57(12):1391-6. doi: 10.1097/DCR.0000000000000237. PMID: 25380005.
- Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, Juul T, Glynne-Jones R, Branagan G, Christensen P, Laurberg S, Moran BJ; UK and Danish LARS Study Groups. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. Gut. 2018 Apr;67(4):688-696. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312695. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28115491.
- Bondeven P, Emmertsen KJ, Laurberg S, Pedersen BG. Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2015 Nov;41(11):1493-9. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.003. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26219852.
- Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, Vangaveti VN, Ho YH. A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. Int J Surg. 2018 Aug;56:234-241. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.06.031. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29936195.
- Gadan S, Floodeen H, Lindgren R, Matthiessen P. Does a Defunctioning Stoma Impair Anorectal Function After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer? A 12-Year Follow-up of a Randomized Multicenter Trial. Dis Colon Rectum. 2017 Aug;60(8):800-806. doi: 10.1097/DCR.0000000000000818. PMID: 28682965.
- Hain E, Manceau G, Maggiori L, Mongin C, Prost À la Denise J, Panis Y. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: A case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score. Surgery. 2017 Apr;161(4):1028-1039. doi: 10.1016/j.surg.2016.09.037. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894710.
- Hughes DL, Cornish J, Morris C; LARRIS Trial Management Group. Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome. Int J Colorectal Dis. 2017 May;32(5):691-697. doi: 10.1007/s00384-017-2765-0. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130593.
- Jiménez-Gómez LM, Espin-Basany E, Trenti L, Martí-Gallostra M, Sánchez-García JL, Vallribera-Valls F, Kreisler E, Biondo S, Armengol-Carrasco M. Factors associated with low anterior resection syndrome after surgical treatment of rectal cancer. Colorectal Dis. 2017 Sep 29. doi: 10.1111/codi.13901. Epub ahead of print. PMID: 28963744.
- Jiménez-Rodríguez RM, Segura-Sampedro JJ, Rivero-Belenchón I, Díaz Pavón JM, García Cabrera AM, Vazquez Monchul JM, Padillo J, de la Portilla F. Is the interval from surgery to ileostomy closure a risk factor for low anterior resection syndrome? Colorectal Dis. 2017 May;19(5):485-490. doi: 10.1111/codi.13524. PMID: 27634544.
- Keane C, Park J, Öberg S, Wedin A, Bock D, O'Grady G, Bissett I, Rosenberg J, Angenete E. Functional outcomes from a randomized trial of early closure of temporary ileostomy after rectal excision for cancer. Br J Surg. 2019 Apr;106(5):645-652. doi: 10.1002/bjs.11092. Epub 2019 Feb 1. PubMed PMID: 30706439; PubMed Central PMCID: PMC6590150.
- Keane C, Sharma P, Yuan L, Bissett I, O'Grady G. Impact of temporary ileostomy on long-term quality of life and bowel function: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg. 2020 May;90(5):687-692. doi: 10.1111/ans.15552. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31701636.
- Maris A, Devreese AM, D'Hoore A, Penninckx F, Staes F. Treatment options to improve anorectal function following rectal resection: a systematic review. Colorectal Dis. 2013 Feb;15(2):e67-78. doi: 10.1111/codi.12036. PMID: 23017030.
- McKenna NP. Low Anterior Resection Syndrome. Dis Colon Rectum. 2019 Déc.;62(12):1420-1422. Doi: 10.1097/DCR.0000000000001532. PMID: 31725578.
- Powell-Chandler A, Rees B, Broad C, Torkington J, O'Neill C, Cornish JA; PARiS (Physiotherapy and Anterior Resection Syndrome) Trial Management Group. Physiotherapy and Anterior Resection Syndrome (PARiS) trial: feasibility study protocol. BMJ Open. 2018 Jun 30;8(6):e021855. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021855. PMID: 29961031; PMCID: PMC6042554.
- Rombey T, Panagiotopoulou IG, Hind D, Fearnhead NS. Preoperative bowel stimulation prior to ileostomy closure to restore

bowel function more quickly and improve postoperative outcomes: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2019 Sep;21(9):994-1003. doi: 10.1111/codi.14636. Epub 2019 May 7. PMID: 30963659.

Sun W, Dou R, Chen J, Lai S, Zhang C, Ruan L, Kang L, Deng Y, Lan P, Wang L, Wang J. Impact of Long-Course Neoadjuvant Radiation on Postoperative Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life in Rectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg Oncol.* 2019 Mar;26(3):746-755. doi: 10.1245/s10434-018-07096-8. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30536129.

Van Heinsbergen M, den Haan N, Maaskant-Braat AJ, Melenhorst J, Belgers EH, Leijtens JW, Bloemen JG, Rutten HJ, Bouvy ND, Janssen-Heijnen ML, Konsten JL. Functional bowel complaints and quality of life after surgery for colon cancer: prevalence and predictive factors. *Colorectal Dis.* 2020 Feb;22(2):136-145. doi: 10.1111/codi.14818. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31397962.
Van Heinsbergen M, Janssen-Heijnen ML, Leijtens JW, Slooter GD, Konsten JL. Bowel dysfunction after sigmoid resection underestimated: Multicentre study on quality of life after surgery for carcinoma of the rectum and sigmoid. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Aug;44(8):1261-1267. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.003. Epub 2018 May 9. PMID: 29778617.

Versneld postoperatief herstel programma (ERAS) bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Hoe kan een ERAS-programma optimaal worden ingezet?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Uit welke onderdelen met aangetoonde effectiviteit moet een ERAS-programma minimaal bestaan?
2. Hoe kan de naleving van een ERAS-programma door behandelaren en patiënten worden vergroot?
3. Is het ERAS-programma geschikt voor toepassing rondom spoedoperaties, en in welke vorm?
4. Is een ERAS-programma toepasbaar bij kwetsbare patiëntengroepen, zoals ouderen, of zijn aanvullende maatregelen noodzakelijk?

Aanbeveling

Volg in de perioperatieve zorg voor alle patiënten die colorectale chirurgie ondergaan een ERAS programma, ongeacht leeftijd. Dit zou minimaal moeten omvatten:

- Vroeg mobiliseren.
- Vroeg starten met orale vocht- en voedingsintake.
- Niet routinematig gebruik van maagsonde en chirurgische drains, en zo spoedig mogelijk verwijderen van urinekatheter.
- Streven naar euvoolemie en normothermie.
- Multimodale pijnbestrijding, alleen epidurale anesthesie bij laparotomie.
- Multimodale profylaxe van misselijkheid en braken.
- Vermijden van routinematige sedatieve premedicatie.
- Intraveneuze antibioticaprofylaxe.
- Voorkeur chirurgische toegang via minimale invasieve benadering.

Wees bij oudere en/of kwetsbare patiënten in de postoperatieve fase alert op het optreden van cardiopulmonale complicaties, delier en stemmingsklachten, in aanvulling op de gebruikelijke ERAS zorg, en overweeg verlengde postoperatieve bewaking. Overweeg bij delier een consult geriater of internist ouderengeneeskunde.

Overwegingen

Sinds de oprichting van de internationale ERAS-werkgroep in 2001, is de richtlijn voor het vormgeven van een versneld postoperatief herstel programma meerdere malen herzien; de laatste versie is eind 2018 online beschikbaar gekomen (Gustafsson, 2019). De meeste winst bij ERAS lijkt behaald te worden in het verminderen van ligduur en het verlagen van het risico op postoperatieve morbiditeit (Greer, 2018). Dit is ongeacht chirurgische benadering (open of laparoscopisch) en ongeacht ligging van de tumor (rectum of colon; Greer, 2015). Ten aanzien van mortaliteit, heropnames en wondinfecties worden minder consistente resultaten gerapporteerd. Over het effect van ERAS op kwaliteit van leven is weinig bekend.

Hoewel de gehele ERAS-richtlijn van 2018 uit 25 verschillende elementen bestaat, blijkt in de praktijk dat slechts een deel van deze elementen ook daadwerkelijk wordt toegepast, met daarnaast een grote variatie in welke specifieke elementen dat zijn (Greer, 2018). Vergelijking van meer of minder uitgebreide protocollen, of meer of minder verschil ten opzichte van standaardzorg, leverde geen statistisch significante verschillen op.

Er is geen internationale consensus over essentiële en minder essentiële elementen, maar met name het vroeg mobiliseren en vroeg starten met orale vocht- en voedingsintake zijn elementen die herhaaldelijk als belangrijk worden genoemd.

Het toepassen van een ERAS-programma lijkt ongeacht leeftijd en kwetsbaarheid haalbaar, veilig en zinvol. Compliance met het programma ligt, ook op hogere leeftijd, veelal boven de 75% (onder andere Sliker, 2017; Lirosi, 2019). In de richtlijn *Chirurgie bij kwetsbare ouderen* wordt ERAS als de standaard voor zorg omschreven.

Bij oudere patiënten komen met name niet chirurgische complicaties vaker voor dan bij jongeren (Schiphorst 2015), terwijl er ten aanzien van chirurgische complicaties geen duidelijke leeftijdsgerelateerde verschillen zijn. Postoperatieve complicaties kunnen niet alleen leiden tot een hogere mortaliteit en langere ligduur (Breugom, 2016), maar ook tot een blijvend verlies van zelfredzaamheid en kwaliteit van leven (Hamaker, 2015; Couwenberg, 2018). Daarom adviseert de richtlijn *Chirurgie bij kwetsbare ouderen* om in aanvulling op ERAS, bij oudere en/of kwetsbare patiënten in het postoperatieve traject aandacht te besteden aan het vroegtijdig herkennen en behandelen van complicaties, onder andere door het toepassen van een peroperatieve meetinstrument zoals de Surgical Apgar Score en daarnaast in de dagen postoperatief extra aandacht te besteden aan het mogelijke optreden van cardiopulmonale complicaties, delier en stemmingsklachten. Consulteer bij optreden van delier een geriater/internist ouderengeneeskunde conform de richtlijn Delier, voor zover deze niet reeds betrokken was vanuit het preoperatieve traject op basis van de kwaliteitsindicator chirurgie bij ouderen van de IGJ..

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

PICO 2 onderdelen ERAS-programma

In de LAFA studie (Vlug, 2011) waar 400 patiënten aan deelnamen, leverde vroege mobilisatie en normaal postoperatief dieet beiden een 30% reductie in ligduur op.

In een tweede Nederlandse studie (Gillissen, 2013), waar 33 ziekenhuizen aan deelnamen, bleken vroege mobiliseren, het niet routinematisch postoperatief toedienen van intraveneus vocht, en het toedienen postoperatieve laxantia van positieve invloed op de ligduur.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor het optimaliseren van de uitkomsten van een chirurgische behandeling is goede perioperatieve zorg cruciaal. Dit concept is vormgegeven binnen het versneld postoperatief herstel programma (*enhanced recovery after surgery, ERAS*). Dit programma omvat pre-, per- en postoperatieve maatregelen, die tot doel hebben de perioperatieve stress te verminderen, het fysiologisch functioneren in de postoperatieve fase te

handhaven en het herstel na de operatie te versnellen. In diverse studies is aangetoond dat de inzet van een ERAS-programma leidt tot vermindering van postoperatieve morbiditeit, sneller herstel en kortere ligduur. Hoewel ERAS inmiddels standaardzorg is bij colorectale chirurgie, bestaat er veel variatie in hoe ERAS wordt vormgegeven en uitgevoerd. Specifieke onderdelen van de perioperatieve zorg, die ook onderdeel uitmaken van het ERAS-programma zoals gedefinieerd door de ERAS Society (www.erassociety.org), worden in aparte modules besproken: Chirurgische benadering, Prehabilitatie, IJzersuppletie , Preventie wondinfecties en Tromboseprofylaxe.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 en 2 onderdelen en naleving ERAS

De *Guideline for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations* (2018) beschrijft dat een betere naleving van de verschillende onderdelen van het gehele ERAS protocol zoals opgenomen in de richtlijn, gepaard gaat met een verbetering in de uitkomsten op korte termijn en mogelijk ook op langere termijn. De richtlijn omvat 25 elementen waarvan van elk is vastgesteld dat deze in meer of mindere mate een positief effect hebben op de uitkomsten na colorectale chirurgie. Per element is een gewicht toegekend aan het belang van dat onderdeel, evenals de kwaliteit van de evidence.

Samenvattend wordt het volgende geadviseerd met daarbij de mate van bewijs en sterkte van de aanbeveling (X, Y):

1. Preoperatieve informatie, educatie en counselling (matig, sterk).
2. Preoperatieve risico inschatting (laag, sterk), stoppen met roken (hoog, sterk), vermindering alcohol gebruik (laag, sterk).
3. Multimodale prehabilitatie ter vergroting functionele capaciteit (matig, zwak) en ter verbetering klinische uitkomsten (laag, zwak).
4. Preoperatieve screening op voedingstoestand (laag, sterk) en preoperatieve voeding van risicotatiënten (matig, sterk).
5. Screening op anemie (hoog, sterk), restrictief bloedtransfusie beleid (hoog, sterk).
6. Multimodale profylaxe misselijkheid en braken (hoog, sterk).
7. Vermijden routinematische sedatieve premedicatie (matig, sterk).
8. Intraveneuze antibiotica profylaxe (hoog, sterk), orale darmdecontaminatie (laag, zwak), chloorhexidine desinfectie (hoog, sterk), uitgebreide maatregelen voor huid decontaminatie (laag, zwak), orale antibiotica in combinatie met darmvoorbereiding (laag, zwak).
9. Geen darmvoorbereiding zonder orale antibiotica (hoog, sterk).
10. Streven naar euvoolemie en correctie vocht en electorlyt verstoringen (matig, sterk).
11. Geen vast voedsel tot 6 uur preoperatief en geen heldere vloeistof tot 2 uur preoperatief (hoog, sterk), koolhydraat drank (laag-matig, sterk).
12. Gebruik kortdurende anesthetica (laag, sterk), cerebrale monitoring (hoog, sterk), verminder intra-abdominale druk bij laparoscopie (laag, zwak), monitoring van neuromusculaire blockade (hoog, sterk).
13. Streven naar perioperatieve 'bijna-nul' vochtbalans (hoog, sterk), doelgerichte vocht toediening (hoog, sterk), geavanceerde hemodynamische monitoring bij hoog risicotatiënten (sterk).
14. Behoud van normothermie (hoog, sterk).

15. Chirurgische toegang via minimaal invasieve benadering (hoog, sterk).
16. Geen routinematig gebruik van chirurgische drains (hoog, sterk).
17. Geen routinematig gebruik van maagsondes (hoog, sterk).
18. Vermijden van opiaten en toepassen van multimodale analgesie (matig, sterk) in combinatie met spinale anesthesie of TAP blocks voor laparoscopie (matig, sterk), epidurale anesthesie voor open chirurgie (hoog, sterk). Gebruik van lidocaine infusie ter reductie opiaat consumptie (hoog, sterk).
19. Mechanische tromboseprophylaxe met steunkousen / intermitterende compressie tot ontslag (matig, sterk), laagmoleculair heparine tot 7 dagen postoperatief (laag, zwak) en verlengd tot 28 dagen postoperatief (laag, sterk).
20. Postoperatieve 'bijna-nul' vochtbalans nastreven met hypotone crystalloiden en niet met NaCL infusie (laag, sterk).
21. Routinematige transurethrale catheterisatie voor 1-3 dagen (hoog, sterk).
22. Multimodale preventie postoperatieve ileus (hoog, sterk), gebruik opioid-receptor antagonisten (matig, zwak), gebruik bisacodyl, kauwgom, magnesiumoxide, daikenchuto en koffie (laag, zwak).
23. Postoperatieve glucoseregulatie met insuline op ICU bij hyperglycaemie (matig, sterk), op ICU bij milde hyperglycaemie (matig, zwak), op de afdeling (laag, zwak).
24. Start voeding op de dag van operatie (matig, sterk), gebruik van immunonutritie (laag, sterk).
25. Vroege mobilisatie (matig, sterk).

PICO 4 aanvullende maatregelen bij oudere en/of kwetsbare patiënten

De richtlijn *Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie (2016)* adviseert om de Surgical Apgar Score (SAS) of een vergelijkbaar instrument (POSSUM, NSQIP, E-PASS) te gebruiken bij kwetsbare oudere patiënten die een colorectale ingreep ondergaan, om op basis daarvan het postoperatief beleid in te richten. Bij scores tussen 1 en 4 wordt geadviseerd langduriger intensieve postoperatieve controle van vitale parameters uit te voeren, naar analogie van de monitoring op de verkoeverkamer. Daarnaast wordt geadviseerd om consultatie van een geriater of internist-ouderengeneeskunde te overwegen; dit geldt ook voor patiënten met een goede SAS-score, bij wie op basis van comorbiditeit een verhoogd risico is op postoperatieve complicaties.

Van het ERAS-programma worden voor kwetsbare ouderen patiënten het zo snel mogelijk mobiliseren en snel starten met en uitbreiden van orale intake als de twee belangrijkste maatregelen gezien. Daarnaast adviseert deze richtlijn in het postoperatieve traject specifieke aandacht voor het tijdig herkennen en behandelen van cardiopulmonale complicaties, delier en stemmingsklachten.

Voor het beperken van het risico op postoperatief delier adviseert de richtlijn het zo snel mogelijk verwijderen van drains, sondes en katheters.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 onderdelen ERAS-programma

In de systematische review van Greer (2018) van 25 ERAS trials werd een grote variatie gezien in vormgeving van ERAS. Van de 26 mogelijke ERAS elementen waarop gescoord werd, bevatte de ERAS protocollen tussen de 4 en 17 elementen, en de standaardzorg protocollen 0 tot 10 elementen. De meest consistent gebruikte

elementen van het ERAS-programma betroffen het niet routinematisch gebruik van sondes (21/25 trialprotocollen), vroeg mobiliseren (22/25 trialprotocollen), vroeg starten met orale vocht- en voedingsintake (23/25 trialprotocollen) en een multimodaal pijnbeleid (21/25 trialprotocollen).

In het vergelijken van studies met veel elementen uit het ERAS protocol versus een beperkt aantal elementen, bleek geen verschil in ligduur of het optreden van complicaties.

PICO 2 naleving ERAS-programma

In een systematisch review (Messenger, 2017) van 34 studies naar ERAS bij laparoscopische colorectale chirurgie tussen 2000 en 2015 werd geconcludeerd dat naleving van het ERAS protocol de meest frequent gerapporteerde voorspellende factor is voor uitkomsten. Verder wordt geconcludeerd dat de naveling van individuele ERAS items en het effect daarvan op uitkomsten onvoldoende is bestudeerd.

PICO 3 toepassing ERAS bij spoedoperaties

In een systematische review (Lohsiriwat, 2019) van 4 niet gerandomiseerde studies bleek een ERAS programma bij colorectale spoed operaties (voornamelijk vanwege obstructie) ook geassocieerd te zijn met minder complicaties en een kortere ligduur, zonder verhoging van heropname, reoperatie of over overlijden. De naleving in de spoed setting leek lager, en er was beperkter niveau van bewijs voor de ERAS items in deze setting in vergelijking tot electieve chirurgie.

PICO 4 toepasbaarheid en inhoud ERAS-programma bij ouderen

Een systematische review (Bagnall, 2014) gericht op inzet van ERAS bij ouderen beschrijft 2 RCT's die inzet van ERAS vergelijken met standaardzorg bij oudere patiënten (> 65 jaar). Daarbij wordt een kortere opname duur en een duidelijke afname in het optreden van postoperatieve complicaties gezien. Op basis van deze twee RCT's en veertien observationele studies en drie case series concluderen de auteurs dat ERAS bij ouderen haalbaar en veilig is.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Mortaliteit, complicaties, ligduur, heropnames, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, functioneel herstel.

PICO(S)

PICO 1 Inhoud van het ERAS-programma

P: patiënten die een colon- of rectumresectie ondergaan in het kader van een curatieve behandeling;
I: onderdelen uit ERAS-programma;
C: volledig ERAS-programma;
O: mortaliteit, complicaties, ligduur, heropnames, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, functioneel herstel.

PICO 2 Naleving ERAS-programma

P: patiënten die een colon- of rectumresectie ondergaan in het kader van een curatieve behandeling;
I: routinematische evaluatie;
C: geen evaluatie;
O: mortaliteit, complicaties, ligduur, heropnames, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, functioneel herstel.

PICO 3 toepasbaarheid ERAS-programma bij spoedoperaties

P: patiënten die een spoedoperatie ondergaan voor een colorectaal carcinoom in het kader van een curatieve behandeling;

I: ERAS-programma;

C: geen ERAS-programma;

O: compliance, mortaliteit, complicaties, ligduur, heropnames, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, functioneel herstel.

PICO 4a toepasbaarheid ERAS-programma bij ouderen

P: oudere/kwetsbare patiënten die een colon- of rectumresectie ondergaan in het kader van een curatieve behandeling;

I: ERAS-programma;

C: geen ERAS-programma;

O: compliance, mortaliteit, complicaties, ligduur, heropnames, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, functioneel herstel.

PICO 4b aanvullende maatregelen bij oudere en/of kwetsbare patiënten

P: oudere/kwetsbare patiënten die colon- of rectumresectie ondergaan in het kader van een curatieve behandeling;

I: ERAS-programma + aanvullende interventies;

C: standaard ERAS-programma;

O: mortaliteit, complicaties, ligduur, heropnames, kosteneffectiviteit, kwaliteit van leven, functioneel herstel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bagnall NM, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Faiz O, Darzi A. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. Colorectal Dis. 2014 Dec;16(12):947-56. doi: 10.1111/codi.12718. Review. PubMed Breugom AJ, van Dongen DT, Bastiaannet E, Dekker FW, van der Geest LG, Liefers GJ, Marinelli AW, Mesker WE, Portielje JE, Steup WH, Tseng LN, van de Velde CJ, Dekker JW. Association Between the Most Frequent Complications After Surgery for Stage I-III Colon Cancer and Short-Term Survival, Long-Term Survival, and Recurrences. Ann Surg Oncol. 2016 Sep;23(9):2858-65. doi:10.1245/s10434-016-5226-z. Epub 2016 Apr 13. PubMed PMID: 27075325.

Couwenberg AM, de Beer FSA, Intven MPW, Burbach JPM, Smits AB, Consten ECJ, Schiphorst AHW, Wijffels NAT, de Roos MAJ, Hamaker ME, van Grevenstein WMU, Verkooijen HM. The impact of postoperative complications on health-related quality of life in older patients with rectal cancer; a prospective cohort study. J Geriatr Oncol. 2018 Mar;9(2):102-109. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.005. Epub 2017 Oct 10. PubMed PMID: 29032962.

Gillissen F, Hoff C, Maessen JM, Winkens B, Teeuwen JH, von Meyenfeldt MF, Dejong CH. Structured synchronous implementation of an enhanced recovery program in elective colonic surgery in 33 hospitals in The Netherlands. World J Surg. 2013 May;37(5):1082-93. doi: 10.1007/s00268-013-1938-4. PubMed PMID: 23392451.

Greer NL, Gunnar WP, Dahm P, Lee AE, MacDonald R, Shaukat A, Sultan S, Wilt TJ. Enhanced Recovery Protocols for Adults Undergoing Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018 Sep;61(9):1108-1118. doi: 10.1097/DCR.0000000000001160. PubMed PMID: 30086061.

Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar;43(3):659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y. Review. PubMed PMID: 30426190.

Hamaker ME, Prins MC, Schiphorst AH, van Tuyl SA, Pronk A, van den Bos F. Long-term changes in physical capacity after colorectal cancer treatment. *J Geriatr Oncol.* 2015 Mar;6(2):153-64. doi: 10.1016/j.jgo.2014.10.001. Epub 2014 Nov 6. Review. PubMed PMID: 25454769.

Lemanu DP, Singh PP, Stowers MD, Hill AG. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2014 May;16(5):338-46. doi: 10.1111/codi.12505. Review. PubMed PMID: 24283942.

Lirosi MC, Tirelli F, Biondi A, Mele MC, Larotonda C, Lorenzon L, D'Ugo D, Gasbarrini A, Persiani R. Enhanced Recovery Program for Colorectal Surgery: a Focus on Elderly Patients Over 75 Years Old. *J Gastrointest Surg.* 2019 Mar;23(3):587-594. doi: 10.1007/s11605-018-3943-2. Epub 2018 Sep 5. PubMed PMID:30187323.

Lohsiriwat V, Jitmungngan R. Enhanced recovery after surgery in emergency colorectal surgery: Review of literature and current practices. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Feb 27;11(2):41-52. doi: 10.4240/wjgs.v11.i2.41. PubMed PMID: 30842811; PubMed Central PMCID: PMC6397799.

Messenger DE, Curtis NJ, Jones A, Jones EL, Smart NJ, Francis NK. Factors predicting outcome from enhanced recovery programmes in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2017 May;31(5):2050-2071. doi:10.1007/s00464-016-5205-2. Epub 2016 Sep 8. Review. PubMed PMID: 27631314.

Richtlijn Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie (2016)

Slieker J, Frauche P, Jurt J, Addor V, Blanc C, Demartines N, Hübner M. Enhanced recovery ERAS for elderly: a safe and beneficial pathway in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Feb;32(2):215-221. doi:10.1007/s00384-016-2691-6. Epub 2016 Oct 21. PubMed PMID: 27770249.

Vlug MS, Bartels SA, Wind J, Ubbink DT, Hollmann MW, Bemelman WA; Collaborative LAFA Study Group. Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? *Colorectal Dis.* 2012 Aug;14(8):1001-8. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02854.x. PubMed PMID: 21985079.

Preventie postoperatieve infectieuze complicaties

Aanbeveling

- Behandel (bij voorkeur) patiënten voorafgaand aan colorectale chirurgie, ter preventie van postoperatieve wondinfecties en naadlekkages, met de volgende darmvoorbereiding:
 - **Alleen orale antibiotica**
 - of
 - **Orale antibiotica in combinatie met mechanische darmvoorbereiding**
- Bespreek met patiënten de voor- en nadelen van mechanische darmvoorbereiding.
- Behandel patiënten niet met mechanische darmvoorbereiding alleen met als doel vermindering van postoperatieve wondinfecties en naadlekkages.

Overwegingen

Wat is er nieuw?

- **De gehele module is nieuw.**
- **Deze module sluit aan bij de module Darmvoorbereiding van de richtlijn Postoperatieve wondinfecties en bevat enkele CRC-specifieke overwegingen.**

Effect van preoperatieve orale antibiotica

Enkele internationale richtlijnen bevelen al langere tijd de combinatie van orale antibiotica met darmvoorbereiding aan voor electieve colorectale chirurgie, maar het onderliggend bewijs werd nog niet van het hoogste niveau beoordeeld. Daarnaast was de externe validiteit voor de huidige Nederlandse praktijk vooralsnog beperkt, doordat veel studies nog uit het tijdperk van de open chirurgie dateren. Maar alle studies wijzen wel in dezelfde richting, en er komen steeds meer data uit recent afgeronde RCT's beschikbaar. Zo is onlangs ook de Hongaarse SOAP trial gepubliceerd, waarin 600 patienten werden gerandomiseerd die colorectale chirurgie voor verschillende indicaties kregen, waarvan iets meer dan de helft laparoscopisch werd geopereerd (Papp, 2021). Hierin werd toevoeging van orale antibiotica aan de standaard zorg met darmvoorbereiding en iv antibiotica onderzocht. Orale antibiotica resulteerde in significant minder wondinfecties (3,2% versus 9,8%) en naadlekkages (1,6% versus 4,7%), zonder verschil in heropnames of mortaliteit.

Met alle beschikbare data samen is de werkgroep van mening dat preoperatieve orale antibiotica in Nederland moet worden geïmplementeerd als standaardzorg.

Type resectie (rechtszijdig colon versus linkszijdig colon versus rectum)

Veel studies en systematic reviews maken geen onderscheid tussen colon of rectum chirurgie. In 2017 werd een single center studie gepubliceerd waarbij een retrospectief cohort werd geanalyseerd van patiënten die electieve chirurgie voor colorectaal carcinoom ondergingen, waarbij de implementatie van orale antibiotica werd geëvalueerd (Vo, 2018). De toevoeging van orale antibiotica aan darmvoorbereiding leidde tot een reductie van postoperatieve wondinfecties (8% versus 27%; P = 0,03), en naadlekkage (0% versus 10%; P = 0,06). De grootste reductie werd gezien voor linkszijdige en rectum resecties (P = 0,03).

Tevens werd in een Franse studie (GRECCAR III) de rol van darmvoorbereiding onderzocht voor rectumchirurgie in het bijzonder (Bretagnol 2010). Hierbij werden 178 patiënten gerandomiseerd. Postoperatieve infectieuze complicaties waren significant lager in de groep met darmvoorbereiding (44% versus 27%, P = 0.018, and 34% versus 16%, P = 0,005). Het aantal naadlekkage was niet verschillend (19% versus 10% (P = 0,09) and 18% versus 11% (P = 0.69).

De Finse MOBILE-2 studie gaat de rol van darmvoorbereiding met en zonder orale antibiotica onderzoeken specifiek voor rectumchirurgie, data hiervan zijn nog niet beschikbaar (Koskenvuo, 2021).

Hoewel er dus geen subgroep analyses beschikbaar zijn in de trials die toevoeging van orale antibiotica aan darmvoorbereiding en iv. antibiotica onderzochten, zijn uit de studies naar darmvoorbereiding wel aanwijzingen dat dit met name bij de linkszijdige resecties zinvol is.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De Nederlandse SELECT studie heeft de rol van preoperatieve SDD onderzocht voor colorectale chirurgie (Abbis, 2019). SDD in de SELECT trial bestond uit een 10 ml suspensie die 5 ml amphotericine B (500 mg) en 5 ml colistine sulfaat (100 mg) en tobramycine (80 mg) bevatte. Dit werd gedurende 3 dagen preoperatief en minimaal 3 dagen postoperatief gegeven totdat de patient een normaal dieet en meer dan 1 liter vocht inname per dag tolereerde. In deze studie zijn 485 patienten gerandomiseerd (244 SDD, 241 zonder SDD) en alleen de linkszijdige resecties kregen darmvoorbereiding. Het primaire eindpunt was naadlekkage. Na interim analyse is de studie voortijdig gestopt omdat superioriteit van de interventie op het primaire eindpunt niet bereikt kon worden. Naadlekkage tussen beide groepen was niet significant verschillend (6,1% SDD groep, 9,7% non-SDD groep, OR 0,61; 95%CI 0,30 tot 1,22). Wel werd in de multivariate analyse een reductie gezien van het aantal infectieuze complicaties in het voordeel van de SDD (OR 0,47; 95%CI 0,29 tot 0,76).

Onderbouwing

Achtergrond

Infectieuze complicaties zoals wondinfectie en naadlekkage komen frequent voor na colorectale chirurgie. De incidentie van wondinfecties en naadlekkage na colorectale chirurgie kan oplopen tot respectievelijk 10-15% en 2-19%. (Grewal, 2021) Dit gaat gepaard met verlengde opname duur, reïnterventies, kosten en slechtere oncologische uitkomsten. (Lawler, 2020) Het gebruik van intraveneuze preoperative antibiotica profylaxe, inmiddels standaard zorg, heeft geleid tot minder wondinfecties en mortaliteit. (Nelson, 2014) De WHO beschrijft aanvullend een bundel van 16 adviezen ter reductie van het aantal wondinfecties na chirurgie in het algemeen (Allegranzi, 2016). Het implementeren van deze bundels heeft ook voor colorectale chirurgie geleid tot een vermindering van postoperatieve wondinfecties (Zywott, 2017; Pop-Vicas, 2020). Voor de aanbevelingen ten aanzien van preventieve maatregelen voor wondinfecties verwijst de werkgroep naar de WHO aanbevelingen en naar de modules versneld postoperatief herstel programma (ERAS, module 8.5) en laparoscopische chirurgie (module 5.4).

Deze module richt zich specifiek op het gebruik van orale antibiotica en darmvoorbereiding ter preventie van postoperatieve infectieuze complicaties na resectie van colon- of rectumcarcinoom. Anno 2022 wordt darmvoorbereiding in Nederland selectief toegepast, voornamelijk voor linkszijdige resecties, en een beperkt

aantal ziekenhuizen heeft orale antibiotica geïmplementeerd bij electieve colorectale chirurgie.

Samenvatting literatuur

De recente netwerk meta-analyse van Jalalzadeh (2022) toonde het effect aan van verschillende darmvoorbereidingen op het voorkomen van postoperatieve wondinfecties, naadlekkage en mortaliteit bij patiënten die electieve colorectale chirurgie ondergingen. De resultaten toonden aan een vermindering van SSI aan bij MBP-OA of OA vergeleken met MBP of geen voorbereiding. MBP-OA en OA lieten een vergelijkbare effectiviteit zien. Er was geen verschil in effect tussen MBP en geen voorbereiding. Een eerdere NMA (Toh, 2018) heeft een kennislacune geïdentificeerd met betrekking tot de effectiviteit van OA, aangezien slechts weinig studies OA alleen vergeleken met MBP-OA of geen voorbereiding.

Over het algemeen werd de bewijskracht als laag beoordeeld vanwege de onnauwkeurigheid van de resultaten (imprecision) en het risico op vertekening (risk of bias). MBP-OA en OA kunnen beide effectief zijn bij het voorkomen van naadlekkage, terwijl MBP alleen dat niet is. Er was geen duidelijk verband tussen de methode van darmvoorbereiding en het sterftecijfer (all-cause mortality). Een sensitiviteitsanalyse waarin alleen de studies werden meegenomen die gericht waren op laparoscopische chirurgie of een gemengde laparoscopische/open populatie, liet zien dat MBP-OA effectiever was dan alle andere methoden voor darmvoorbereiding, waaronder alleen OA.

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De bevindingen zijn van toegevoegde waarde voor de bestaande richtlijnaanbevelingen. De resultaten zijn deels in lijn met de huidige internationale richtlijnen, maar geven een belangrijk nieuw perspectief. De richtlijn van de WHO (2018) en NICE (2019) raden beiden het gebruik van alleen MBP als routinematische voorbereiding af. De WHO adviseert MBP-OA bij darmchirurgie. Beide richtlijnen bevatten echter geen onderzoek naar het effect van OA alleen. De NICE-richtlijnen erkennen deze beperking en stellen dan ook dat hun huidige richtlijn bijgewerkt moet worden met nieuw gepubliceerd bewijs, inclusief onderzoeken naar het effect van alleen OA. In de huidige richtlijn van CDC (O'Hara, 2018) wordt geen darmvoorbereiding genoemd.

De zoekstrategie, de evidencetabellen en de risk of bias tabellen evenals de beschrijving van de individuele studies zijn te vinden in de module Darmvoorbereiding van de richtlijn Postoperatieve wondinfecties.

Zoeken en selecteren

Wat is het effect van de verschillende methoden van darmvoorbereiding op de incidentie van postoperatieve wondinfecties, naadlekkage en mortaliteit bij patiënten na resectie voor colon- of rectum carcinoom

Uitkomstmaten

Wondinfectie, naadlekkage, mortaliteit,

PICO(s)

PICO 1

P:	patiënten met colorectaal carcinoom die een electieve resectie ondergaan met preoperatieve i.v. antibiotica;
I:	mechanische darmvoorbereiding (MBP), orale antibiotica (OA), een combinatie van mechanische darmvoorbereiding en orale antibiotica (MBP-OA);
C:	geen preoperatieve darmvoorbereiding, MBP, OA, of MBP-OA;
O:	wondinfectie, infectieuze complicatie, naadlekkage.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Lawler J, Choynowski M, Bailey K, Bucholc M, Johnston A, Sugrue M. Meta-analysis of the impact of postoperative infective complications on oncological outcomes in colorectal cancer surgery. *BJS Open*. 2020;4(5):737-747. doi:10.1002/bjs5.50302
- Grewal S, Reuvers JRD, Abis GSA, Otten RHJ, Kazemier G, Stockmann HBAC, van Egmond M, Oosterling SJ. Oral Antibiotic Prophylaxis Reduces Surgical Site Infection and Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery. *Biomedicines*. 2021 Sep 9;9(9):1184. doi: 10.3390/biomedicines9091184. PMID: 34572371; PMCID: PMC8471843.
- Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 9;2014(5):CD001181. doi: 10.1002/14651858.CD001181.pub4. PMID: 24817514; PMCID: PMC8406790.
- Murray BW, Huerta S, Dineen S, Anthony T. Surgical site infection in colorectal surgery: a review of the nonpharmacologic tools of prevention. *J Am Coll Surg*. 2010;211(6):812-822. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.07.025
- Zywot A, Lau CSM, Stephen Fletcher H, Paul S. Bundles Prevent Surgical Site Infections After Colorectal Surgery: Meta-analysis and Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(11):1915-1930. doi:10.1007/s11605-017-3465-3
- Sangiorgio G, Vacante M, Basile F, Biondi A. Oral and Parenteral vs. Parenteral Antibiotic Prophylaxis for Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Resection: An Intervention Review with Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;11(1):21. Published 2021 Dec 24. doi:10.3390/antibiotics11010021
- Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Jul;270(1):43-58. doi: 10.1097/SLA.0000000000003145. PMID: 30570543; PMCID: PMC6570620.
- Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, Gomes SM, Gans S, Wallert ED, Wu X, Abbas M, Boermeester MA, Dellinger EP, Egger M, Gastmeier P, Guirao X, Ren J, Pittet D, Solomkin JS; WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):e288-e303. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816414.
- Pop-Vicas AE, Abad C, Baubie K, Osman F, Heise C, Safdar N. Colorectal bundles for surgical site infection prevention: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jul;41(7):805-812. doi: 10.1017/ice.2020.112. Epub 2020 May 11. PMID: 32389140.
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;2011(9):CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4. PMID: 21901677; PMCID: PMC7066937.
- Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 28;24(4):519-536. doi: 10.3748/wjg.v24.i4.519. PMID: 29398873; PMCID: PMC5787787.

Toh JWT, Phan K, Hitos K, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson AJ, Morgan G, Engel A, Cterceko G. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5;1(6):e183226. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3226. PMID: 30646234; PMCID: PMC6324461.

Vo E, Massarweh NN, Chai CY, Tran Cao HS, Zamani N, Abraham S, Adigun K, Awad SS. Association of the Addition of Oral Antibiotics to Mechanical Bowel Preparation for Left Colon and Rectal Cancer Resections With Reduction of Surgical Site Infections. *JAMA Surg*. 2018 Feb 1;153(2):114-121. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3827. PMID: 29049477; PMCID: PMC5838711.

Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, Portier G, Benoist S, Chipponi J, Vicaut E; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg*. 2010 Nov;252(5):863-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9. PMID: 21037443.

Abis GSA, Stockmann HBAC, Bonjer HJ, van Veenendaal N, van Doorn-Schepens MLM, Budding AE, Wilschut JA, van Egmond M, Oosterling SJ; SELECT trial study group. Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial). *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):355-363. doi: 10.1002/bjs.11117. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30802304.

Koskenvuo L, Lunkka P, Varpe P, Hyöty M, Satokari R, Haapamäki C, Lepistö A, Sallinen V. Mechanical bowel preparation and oral antibiotics versus mechanical bowel preparation only prior rectal surgery (MOBILE2): a multicentre, double-blinded, randomised controlled trial-study protocol. *BMJ Open*. 2021 Jul 9;11(7):e051269. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051269. PMID: 34244284; PMCID: PMC8273484.

Papp G, Saftics G, Szabó BE, Baracs J, Vereczkei A, Kollár D, Oláh A, Mészáros P, Dubóczki Z, Bursics A. Systemic versus Oral and Systemic Antibiotic Prophylaxis (SOAP) study in colorectal surgery: prospective randomized multicentre trial. *Br J Surg*. Apr 5 2021;108(3):271-276. doi: 10.1093/bjs/znaa131. PMID: 33793743

Tromboseprophylaxe bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

1. Is er een indicatie voor verlengde tromboseprophylaxe na resectie van colorectaal carcinoom, en wat is de optimale duur?
2. Verhoogd het geven van verlengde tromboseprophylaxe het risico op bloedingscomplicaties na resectie van colorectaal carcinoom?
3. Is er een indicatie voor het gebruik van compressitherapie als tromboseprophylaxe na resectie van een colorectaal carcinoom?

Aanbeveling

Overweeg tromboseprophylaxe met LMWH gedurende 28 dagen bij patiënten die een resectie wegens colorectaal carcinoom ondergaan.

Geef altijd tromboseprophylaxe met LMWH gedurende 28 dagen bij patiënten met aanvullende risicofactoren voor het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties.

Gebruik mechanische profylaxe uitsluitend bij patiënten met een sterke contra-indicatie voor LMWH.

Overwegingen

Veel van de data over de meerwaarde van het geven van verlengde tromboseprophylaxe zijn van oudere datum. Nieuwe ontwikkelingen in chirurgische technieken, waardoor aanzienlijk minder stressresponse, anesthesie en postoperatieve zorg (zoals vroege mobilisatie van patiënten) geven reden tot twijfel of deze data nog altijd van toepassing zijn in deze tijd. Bovendien toont een recente systematische review aan verlengde tromboseprophylaxe vooral leidt tot een vermindering van asymptomatische VTE, maar wordt geen verschil gezien in symptomatische VTE of mortaliteit (Sammour, 2016); daarbij dient gezegd te worden dat de meestal trials ook onvoldoende power hadden om op dit punt een daadwerkelijk verschil te registreren (Gustafson, 2019).

Hoewel zowel de Nederlandse tromboseprophylaxerichtlijn uit 2016 als ook internationale richtlijnen het erover eens zijn dat de evidence ten aanzien van zowel een verlengde duur van LWMH als het geven van mechanische profylaxe heel beperkt is, komen zij tot wisselende conclusies. De NICE en Nederlandse tromboseprophylaxerichtlijn concluderen dat op basis van deze evidence dat patiënten met aanvullende risicofactoren standaard een verlengde duur van profylaxe zouden moeten krijgen; bij de overige patiënten kan het overwogen worden. Risicofactoren zijn: leeftijd ≥ 75 jaar, BMI > 30 , trombo-embolie in de voorgeschiedenis, bekende erfelijke trombofilie of een recent CVA (≤ 1 maand). De richtlijn *Enhanced recovery after elective colorectal cancer surgery (ERAS)* adviseert daarentegen om standaard alle patiënten gedurende 28 dagen LMWH te geven. Zij baseren zich hierbij vooral op de ernst die trombo-embolische complicaties. Overigens is er ook geen duidelijke consensus over de duur van een verlengde tromboseprophylaxe; veelal wordt 28 dagen aangehouden. Hoewel niet opgenomen in de studies en richtlijnen, kan ook de mate van lichamelijke activiteit na ontslag worden meegenomen in de individuele indicatiestelling voor verlengde profylaxe.

Ten aanzien van mechanische profylaxe wijkt het Nederlandse richtlijn uit 2016 eveneens af van de andere twee richtlijnen; NICE en ERAS adviseren voor alle patiënten naast LMWH ook het gebruik van mechanische profylaxe (steunkousen of zwachtels), respectievelijk tot aan ontslag of goede mobilisatie. In de Nederlandse richtlijn wordt het gebruik van mechanische profylaxe alleen geadviseerd bij patiënten die geen LMWH kunnen krijgen, maar niet in combinatie, eveneens omdat de richtlijncommissie vond dat er onvoldoende aangetoond is dat de combinatie meerwaarde heeft.

Ten opzichte van de richtlijn Tromboseprofylaxe uit 2016 is geen nieuwe evidence beschikbaar gekomen; derhalve wordt voor de huidige richtlijn ervoor gekozen de adviezen uit 2016 te volgen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Geen aanvullende data.

Onderbouwing

Achtergrond

Zowel kanker als chirurgie leiden tot een verhoogd risico ($\geq 5\%$) op het ontwikkelen van symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE). Om deze reden wordt standaard tromboseprofylaxe met low-molecular-weight heparine (LMWH) gegeven gedurende een ziekenhuisopname voor colorectale chirurgie, leidend tot een significante reductie in VTE-gerelateerde complicaties. Er is echter nog onduidelijkheid over de optimale duur van de profylaxe alsmede de rol van mechanische tromboseprofylaxe (steunkousen of zwachtels).

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 Duur tromboseprofylaxe

De landelijke richtlijn *Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten (2016)* adviseert een verlengde duur (28 dagen) van LWMH te overwegen bij alle patiënten die een oncologische colorectale resectie ondergaan. Voor patiënten die naast de ingreep nog andere risicofactoren voor VTE hebben, adviseren zij altijd gedurende 28 dagen LWMH profylaxe te geven. Dit betreft de risicofactoren leeftijd ≥ 75 jaar, BMI > 30 , trombo-embolie in de voorgeschiedenis, bekende erfelijke trombofilie of een recent CVA (≤ 1 maand).

De *Guideline for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations (2019)* stelt dat de evidence ten aanzien van een verlengde profylaxe duur beperkt is en veelal van oudere datum. Gezien de ernst van trombo-embolische complicaties adviseert deze richtlijn desalniettemin alle patiënten die een colorectale operatie ondergaan, tromboseprofylaxe te geven gedurende 28 dagen na de operatie.

De NICE richtlijn *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (2018)* adviseert om bij patiënten die invasieve oncologische abdominale chirurgie ondergaan, te overwegen de tromboseprofylaxe voort te zetten tot 28 dagen na de operatie.

PICO 2 Bloedingsrisico

De landelijke richtlijn *Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten (2016)* stelt dat een verlengde duur (28 dagen) van LMWH het risico op bloedingscomplicaties niet lijkt te verhogen.

PICO 3 Mechanische tromboseprophylaxe

De landelijke richtlijn *Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten (2016)* geeft aan dat het bewijs voor mechanische tromboseprophylaxe laag is en dat het onduidelijk is of het toevoegen van mechanische profylaxe aan LMWH effectiever is dan LMWH alleen. Om deze reden adviseert deze mechanische profylaxe uitsluitend te gebruiken bij patiënten met een sterke contra-indicatie voor LMWH (bijvoorbeeld ten gevolge van ernstige bloedingen).

De *Guideline for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations (2019)* beschrijft dat patiënten die een colorectale operatie ondergaan, tromboseprophylaxe zouden moeten krijgen in de vorm van mechanische tromboseprophylaxe door goed passende compressiekousen en/of intermitterende pneumatische compressie tot aan ontslag, naast de LMWH.

De NICE richtlijn *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (2018)* adviseert om alle colorectale chirurgie patiënten, naast LMWH, ook anti-embolie kousen of intermitterende pneumatische compressie te geven van opname tot het moment dat de patiënt niet langer aanzienlijk minder beweeglijk is ten opzichte van zijn normale of verwachte mobiliteit.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 Duur tromboseprophylaxe

In een systematische review van Felder (2019) naar het nut van een verlengd tromboseprophylaxe met LMWH (minstens 14 dagen na ziekenhuisopname) voor abdominale en bekkenchirurgie werd geconcludeerd dat verlengde profylaxe het risico op VTE significant verminderd in vergelijking met uitsluitend profylaxe tijdens ziekenhuisopname, zonder toename van bloedingscomplicaties of mortaliteit.

In de systematische review van Sammour (2016) wordt gesteld dat het geven van een verlengde tromboseprophylaxe vooral leidt tot een vermindering van de incidentie van asymptomatische screening van diep veneuze trombose (DVT), zonder aantoonbare vermindering van symptomatische diep-veneuze trombose, symptomatische longembolie of met VTE verwante dood.

PICO 3 Mechanische tromboseprophylaxe

In een systematisch review van Kakkos (2016) over de werkzaamheid van gecombineerde intermitterende pneumatische beencompressie (IPC) en farmacologische profylaxe versus enkelvoudige modaliteiten in het voorkomen van veneuze trombo-embolie bij gehospitaliseerde patiënten, wordt gesteld dat de 22 geïncludeerde trials het gebruik van gecombineerde modaliteiten bij chirurgische patiënten niet ondersteunen.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Trombo-embolische complicaties, bloedingscomplicaties, mortaliteit.

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten die een oncologische colon- of rectumresectie ondergaan;
I: tromboseprophylaxe met LMWH 28 dagen post-OK;
C: tromboseprophylaxe met LMWH tijdens ziekenhuisopname;
O: mortaliteit, VTE.

PICO 2

P: patiënten die een oncologische colon- of rectumresectie ondergaan;
I: tromboseprophylaxe met LMWH 28 dagen post-OK;
C: tromboseprophylaxe met LMWH tijdens ziekenhuisopname;
O: bloedingscomplicaties.

PICO 3

P: patiënten die een colon- of rectumresectie ondergaan in het kader van een curatieve behandeling;
I: LMWH en mechanische tromboseprophylaxe;
C: alleen LMWH;
O: mortaliteit, complicaties.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y. Review. PubMed PMID: 30426190.

Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther.* 2009 Jun;31(6):1129-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.06.002. Review. PubMed PMID: 19695383.

Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvas I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 7;9:CD005258. doi: 10.1002/14651858.CD005258.pub3. Review. PubMed PMID: 27600864; PubMed Central PMCID: PMC6457599.

NICE Guideline (NG89). Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Published: 21 March 2018 march 2018.<https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>

Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004318. doi:

10.1002/14651858.CD004318.pub2. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 27;11:CD004318. PubMed PMID: 19160234.

Richtlijn antitrombotisch beleid 2016.

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/preventie_vte/tromboseprophylaxe_bij_chirurgische_patienten.htm
Sammour T, Chandra R, Moore JW. Extended venous thromboembolism prophylaxis after colorectal cancer surgery: the current state of the evidence. J Thromb Thrombolysis. 2016 Jul;42(1):27-32. doi: 10.1007/s11239-015-1300-9. Review. PubMed PMID: 26590997.

Geriatrische medebehandeling

Uitgangsvraag

Uitgangsvraag

Is structurele geriatrische betrokkenheid bij het zorgtraject voor oudere patiënten met een colorectaalcarcinoom zinvol en zo ja, hoe kan dit het best vorm gegeven worden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is structurele geriatrische beoordeling voorafgaand aan de oncologische besluitvorming zinvol bij oudere patiënten met colorectaalcarcinoom?
2. Is structurele geriatrische medebehandeling tijdens de behandeling van oudere patiënten met een colorectaalcarcinoom zinvol?
3. Is structurele geriatrische betrokkenheid bij het multidisciplinair overleg zinvol?
4. Is structurele geriatrische nazorg na behandeling zinvol voor oudere patiënten met colorectaalcarcinoom?
5. Op welke wijze kan geriatrische betrokkenheid bij de oudere patiënt met colorectaalcarcinoom het best worden vormgegeven?
6. Zijn er specifieke patiëntgroepen te identificeren waarvoor geriatrische betrokkenheid meer of minder zinvol is?

Aanbeveling

Verricht in ieder geval bij patiënten ouder dan 70 jaar die een positieve kwetsbaarheidsscreening hebben, een uitgebreidere evaluatie van geriatrische domeinen (comorbiditeit, polyfarmacie, zelfredzaamheid, mobiliteit, voedingstoestand, cognitie, stemming, sociaal netwerk) voorafgaand aan de oncologische behandelbeslissing.

Neem de uitkomst van kwetsbaarheidsscreening en de evaluatie van geriatrische domeinen mee in de oncologische besluitvorming.

Zet geriatrische medebehandeling en/of nazorg gericht in voor patiënten waarbij de kwetsbaarheidsscreening of geriatrische beoordeling hier aanleiding toe geeft.

- Bepaal lokaal hoe de uitgebreidere geriatrische evaluatie het beste vorm gegeven kan worden
- Laat de geriatrische evaluatie uitvoeren door een zorgverlener die hierin bevoegd en bekwaam is.

Overwegingen

In internationale richtlijnen en literatuur over de behandeling van kanker bij ouderen is toenemend consensus over de voorspellende waarde van geriatrische domeinen (comorbiditeit, polyfarmacie, zelfredzaamheid, mobiliteit, voedingstoestand, cognitie, stemming, sociaal netwerk) voor de uitkomsten van oncologische behandeling. Beperkingen in deze domeinen zijn geassocieerd met hoge mortaliteit, meer toxiciteit, meer behandelgerelateerde complicaties, het niet voltooien van de geplande behandeling of verlies van kwaliteit

van leven of zelfredzaamheid ten gevolge van de oncologische behandeling.(Mohile 2018) Bovendien laat een recente systematische review zien dat het aanpassen van de oncologische behandeling op basis van de mate van reserves in deze geriatrische domeinen, en het inzetten van ondersteunende niet-oncologische interventies kan leiden tot betere oncologische behandeluitkomsten (Hamaker, 2022).

Het is derhalve zinvol om voorafgaand aan de oncologische behandelbeslissing deze geriatrische domeinen in kaart te brengen. Dat dit gebeurt is daarbij belangrijker dan door wie of hoe dit gebeurt. In veel studies wordt gebruik gemaakt van een uitgebreider onderzoek uitgevoerd door een lid van het oncologische behandelteam (arts of bijvoorbeeld verpleegkundig specialist) en dit lijkt even effectief als een multidisciplinair paramedisch onderzoek of consult van een geriater (Hamaker, 2022), mits er een adequaat interventieplan of -protocol is dat gebruikt kan worden bij afwijkingen in individuele domeinen. Dit biedt dus de ruimte om op lokaal niveau te kijken hoe een en ander het meest praktisch vormgegeven kan worden.

Voor patienten die als niet-kwetsbaar worden beschouwd op basis van een kwetsbaarheidsscreening, lijkt de kans op verminderde reserves klein, waardoor uitgebreider onderzoek van geriatrische domeinen weinig zinvol is.

Hoewel in deze module een leeftijds grens van 70 jaar wordt aangehouden, dient deze niet als absoluut te worden beschouwd. Ook patienten jonger dan 70 kunnen kwetsbaar zijn en gebaat zijn bij een uitgebreidere evaluatie van geriatrische domeinen.

Ten aanzien van andere vormen van geriatrische medebehandeling is de bewijslast beperkt. Er is één Amerikaanse studie die liet zien dat geriatrische medebehandeling gedurende opname vanwege oncologische chirurgie (veelal in verband met colorectaalcarcinoom), voor patiënten van 75 jaar en ouder leidde tot een verminderde postoperatieve mortaliteit; (sharokni, 2020) dit vermoedelijk vanwege verhoogde aandacht voor internistische problematiek en verhoogde inzet van paramedische ondersteuning. Ook is er evidence voor een verlaagd valrisico en verlaagd delierrisico bij geriatrische medebehandeling (richtlijn CGA), maar dit is niet specifiek onderzocht bij patienten met colorectaalcarcinoom. De enige studie die keek naar structurele geriatrische nazorg bij ouderen met kanker, toonde geen meerwaarde (Orum). Dit lijkt dus alleen zinvol indien de kwetsbaarheidsscreening of het uitgebreidere onderzoek van geriatrische domeinen daar aanleiding toe geeft.

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de meerwaarde van structurele aanwezigheid van de geriater bij het multidisciplinair oncologisch overleg.

Onderbouwing

Achtergrond

Uit een enquête uit 2019 blijkt dat in vrijwel elk ziekenhuis in Nederland de geriater/internist ouderengeneeskunde op één of andere manier betrokken is bij oncologische zorgpaden, waarbij met name het zorgpad colorectaalcarcinoom eruit springt (betrokkenheid in 95% van de ziekenhuizen; Jacobs 2021). Desalniettemin is er nog veel discussie over de zinvolheid van geriatrische betrokkenheid op zichzelf, evenals de wijze waarop dit eventueel vorm gegeven zou kunnen of moeten worden. In de praktijk blijkt dat de

werkwijze vooral ingegeven wordt door pragmatische overwegingen, waarbij dit kan variëren van pre-operatieve screening met adviezen, meebeslissen over de behandeling, aanwezigheid in het multidisciplinair overleg, een intensieve begeleiding tijdens de behandeling, en/of geriatrische nazorg.

Deze module bespreekt de bewijslast ten aanzien van geriatrische betrokkenheid in het zorgpad colorectaal carcinoom.

NB: Waar in deze module gesproken wordt over de geriater/geriatrisch, kan ook internist ouderengeneeskunde gelezen worden.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

PICO 1 (zinvolheid geriatrische beoordeling voorafgaand aan behandelbeslissing)

Het consensusdocument *Personalised management of elderly patients with rectal cancer* van de European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology en American College of Surgeons Commission on Cancer (2018) concludeert dat bij oudere patiënten met een rectumcarcinoom bij wie een preoperatieve kwetsbaarheidsscreening aanwijzingen geeft voor verhoogd perioperatief risico, een geriatrische beoordeling voorafgaand aan de definitieve behandelbeslissing nodig is. Op basis van de mate van kwetsbaarheid dient vervolgens de behandeling aangepast te worden; bij kwetsbare patiënten moet de geriater betrokken worden bij de besluitvorming. De richtlijn geeft geen leeftijds grens aan waarboven deze werkijze gehanteerd zou moeten worden en beschrijft geen onderbouwing voor deze aanbevelingen.

De richtlijn van de American Society of Clinical Oncology *Practical Assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy* (2018) stelt dat voor elke patiënt ouder dan 65 jaar bij wie chemotherapie wordt overwogen, een geriatrische evaluatie moet worden verricht om kwetsbaarheid in kaart te brengen, met aandacht voor zelfredzaamheid, valrisico, comorbiditeit, stemming, geheugen en voedingsstatus. De uitkomsten van deze evaluatie moeten worden vertaald naar een geïntegreerd en geïndividualiseerd zorgplan en moeten meegewogen worden in de oncologische besluitvorming.

PICO 2 (zinvolheid structurele geriatrische medebehandeling)

De richtlijn *Comprehensive Geriatric Assessment* (2022) stelt op basis van uitgebreide literatuursearch dat structurele geriatrische medebehandeling bij klinisch opgenomen patiënten (los van opname-indicatie) alleen een duidelijk bewezen effect heeft op valincidenten tijdens opname, en mogelijk een positief effect op kwaliteit van leven. Er wordt geen effect gezien op behoud van zelfredzaamheid, institutionalisatie, cognitief functioneren, mortaliteit of heropnames. Omdat voor behandeling op een geriatrische afdeling wel positieve uitkomsten worden gevonden (meer en langer zelfstandig wonen, minder institutionalisatie, korte ligduur, vermindering ernst en duur delier), werd gedacht dat dit gebrek aan effect van geriatrische medebehandeling vooral gerelateerd aan het onvoldoende doorvoeren van de gegeven adviezen.

De richtlijn *Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie* (2017) stelt eveneens dat er geen bewijs is dat geriatrische consulten of structurele medebehandeling door een geriater op verpleegafdelingen van andere specialismen (liaisonmodel) leidt tot betere uitkomsten voor kwetsbare ouderen. Van deze richtlijn wordt in

2024 een update verwacht.

PICO 3 (zinvolheid structurele geriatrische betrokkenheid in multidisciplinair overleg)

Hierover zijn geen richtlijnen of consensus documenten beschikbaar.

PICO 4 (zinvolheid structurele geriatrische nazorg)

Hierover zijn geen richtlijnen of consensus documenten beschikbaar.

PICO 5 (werkwijze)

Hierover zijn geen richtlijnen of consensus documenten beschikbaar.

PICO 6 (subgroepen)

Hierover zijn geen richtlijnen of consensus documenten beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1 (zinvolheid geriatrische beoordeling voorafgaand aan behandelbeslissing)

Hamaker (2022) verrichtten een systematische review van 61 studies waarbij het effect van een geriatrische beoordeling bij oudere oncologische patiënten werd onderzocht voor uitkomsten als besluitvorming, niet-oncologische interventies, het beloop van de behandeling en behandeluitkomsten. Van de 61 studies waren 6 specifiek gericht op gastro-intestinale maligniteiten en 37 op diverse maligniteiten waaronder ook colorectaal carcinoom.

In deze systematische review bleek bij mediaan 31% van de patiënten het oncologisch behandelplan te worden aangepast naar aanleiding van de geriatrische beoordeling en werden niet-oncologische interventies ter optimalisatie van de gezondheidstoestand ingezet bij mediaan 72% van de patiënten. In de 21 studies die specifiek keken naar behandeluitkomsten (waaronder 14 RCTs), bleek geriatrische beoordeling te resulteren in minder toxiciteit, minder postoperatieve complicaties, verhoogde kans op het voltooien van de geplande behandeling, betere functionele uitkomsten en betere kwaliteit van leven. Daarbij is het van belang dat de uitkomst van de geriatrische beoordeling wordt meegewogen in de oncologische besluitvorming; als de geriatrische beoordeling alleen gebruikt werd voor het optimaliseren van de gezondheidstoestand van de patiënt, werden bovenstaande resultaten veelal niet behaald.

Er zijn geen systematische reviews die uitsluitend kijken naar oudere patiënten met colorectaal carcinoom.

PICO 2 (zinvolheid structurele geriatrische medebehandeling)

Hierover zijn geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 3 (zinvolheid structurele geriatrische betrokkenheid in multidisciplinair overleg)

Hierover zijn geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 4 (zinvolheid structurele geriatrische nazorg)

Hierover zijn geen systematische reviews of meta-analyses beschikbaar.

PICO 5 (werkwijze)

In de systematische review van Hamaker et al. worden drie werkwijzen van geriatrische beoordeling met elkaar vergeleken. Ten eerste een geriatrische beoordeling middels een (poliklinisch) consult bij de geriater; ten tweede een geriatrische beoordeling op basis van gevalideerde vragenlijsten door een lid van het oncologisch behandelteam en als laatste een multidisciplinaire paramedische beoordeling. Deze vergelijking laat zien dat het van belang is dat er ofwel voldoende geriatrische expertise aanwezig is in het zorgpad, of dat er een vooraf opgesteld interventieplan is waarmee gerichte interventie ingezet kan worden op gevonden kwetsbaarheden. Met name het optimaliseren van polyfarmacie, sociale of cognitieve interventies of zorg gericht op behoud van zelfredzaamheid en mobiliteit bleek te kort te schieten in geval van een geriatrische beoordeling door het oncologisch behandelteam zelf, indien dit interventieplan ontbrak.

Over het effect van de verschillende werkwijzen op de oncologische besluitvorming of de behandeluitkomsten was geen zekere uitspraak te doen wegens de heterogeniteit van de studies.

PICO 6 (subgroepen)

In twee systematische reviews (Hamaker 2012, van Walree 2020) over de associatie tussen screeningsinstrumenten voor kwetsbaarheid en resultaten van uitgebreider onderzoek van geriatrische domeinen, werd gerapporteerd dat patienten die als niet-kwetsbaar gescreend worden, de opbrengst van dit uitgebreider onderzoek beperkt is.

Zoeken en selecteren**Uitkomstmaten**

Uitkomst van besluitvorming

Behandelingsgerelateerde complicaties zoals toxiciteit of postoperatieve complicaties

Voltooien van behandeling volgens plan

Overleving

Functioneel herstel

Kwaliteit van leven

Zorgconsumptie

PICO's*PICO 1 (zinvolheid geriatrische beoordeling voorafgaand aan behandelbeslissing)*

P: oudere patiënten met een colorectaal carcinoom waarvoor een behandelbeslissing genomen moet worden;

I: geriatrische beoordeling;

C: geen geriatrische beoordeling;

O: verandering in behandelbeslissingen, postoperatieve complicaties, toxiciteit, voltooien behandeling, mortaliteit, functioneel herstel, kwaliteit van leven, zorgconsumptie.

PICO 2 (zinvolheid structurele geriatrische medebehandeling)

P: oudere patiënten met een colorectaal carcinoom die hiervoor een behandeling ondergaan;

I: structurele geriatrische medebehandeling;

C: geen structurele geriatrische medebehandeling;

O: postoperatieve complicaties, toxiciteit, voltooien behandeling, mortaliteit, functioneel herstel, kwaliteit van leven, zorgconsumptie.

PICO 3 (zinvolheid structurele geriatrische betrokkenheid in multidisciplinair overleg)

P: oudere patiënten met een colorectaal carcinoom die besproken worden in het multidisciplinair overleg;

I: structurele geriatrische betrokkenheid bij multidisciplinair overleg;

C: geen structurele geriatrische betrokkenheid bij multidisciplinair overleg;

O: postoperatieve complicaties, toxiciteit, voltooien behandeling, mortaliteit, functioneel herstel, kwaliteit van leven, zorgconsumptie.

PICO 4 (zinvolheid structurele geriatrische nazorg)

P: oudere patiënten met een colorectaal carcinoom die behandeld zijn voor colorectaal carcinoom

I: structurele geriatrische betrokkenheid bij multidisciplinair overleg

C: geen structurele geriatrische betrokkenheid bij multidisciplinair overleg

O: postoperatieve complicaties, toxiciteit, voltooien behandeling, mortaliteit, functioneel herstel, kwaliteit van leven, zorgconsumptie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Lawler J, Choynowski M, Bailey K, Bucholc M, Johnston A, Sugrue M. Meta-analysis of the impact of postoperative infective complications on oncological outcomes in colorectal cancer surgery. *BJS Open*. 2020;4(5):737-747. doi:10.1002/bjs5.50302
- Grewal S, Reuvers JRD, Abis GSA, Otten RHJ, Kazemier G, Stockmann HBAC, van Egmond M, Oosterling SJ. Oral Antibiotic Prophylaxis Reduces Surgical Site Infection and Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery. *Biomedicines*. 2021 Sep 9;9(9):1184. doi: 10.3390/biomedicines9091184. PMID: 34572371; PMCID: PMC8471843.
- Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 9;2014(5):CD001181. doi: 10.1002/14651858.CD001181.pub4. PMID: 24817514; PMCID: PMC8406790.
- Murray BW, Huerta S, Dineen S, Anthony T. Surgical site infection in colorectal surgery: a review of the nonpharmacologic tools of prevention. *J Am Coll Surg*. 2010;211(6):812-822. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.07.025
- Zywot A, Lau CSM, Stephen Fletcher H, Paul S. Bundles Prevent Surgical Site Infections After Colorectal Surgery: Meta-analysis and Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(11):1915-1930. doi:10.1007/s11605-017-3465-3
- Sangiorgio G, Vacante M, Basile F, Biondi A. Oral and Parenteral vs. Parenteral Antibiotic Prophylaxis for Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Resection: An Intervention Review with Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;11(1):21. Published 2021 Dec 24. doi:10.3390/antibiotics11010021
- Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Jul;270(1):43-58. doi: 10.1097/SLA.0000000000003145. PMID: 30570543; PMCID: PMC6570620.
- Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, Gomes SM, Gans S, Wallert ED, Wu X, Abbas M, Boermeester MA, Dellinger EP, Egger M, Gastmeier P, Guirao X, Ren J, Pittet D, Solomkin JS; WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):e288-e303. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9. Epub

2016 Nov 2. PMID: 27816414.

Pop-Vicas AE, Abad C, Baubie K, Osman F, Heise C, Safdar N. Colorectal bundles for surgical site infection prevention: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Jul;41(7):805-812. doi: 10.1017/ice.2020.112. Epub 2020 May 11. PMID: 32389140.

Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;2011(9):CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4. PMID: 21901677; PMCID: PMC7066937.

Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2018 Jan 28;24(4):519-536. doi: 10.3748/wjg.v24.i4.519. PMID: 29398873; PMCID: PMC5787787.

Toh JWT, Phan K, Hitos K, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson AJ, Morgan G, Engel A, Cterceko G. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2018 Oct 5;1(6):e183226. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3226. PMID: 30646234; PMCID: PMC6324461.

Vo E, Massarweh NN, Chai CY, Tran Cao HS, Zamani N, Abraham S, Adigun K, Awad SS. Association of the Addition of Oral Antibiotics to Mechanical Bowel Preparation for Left Colon and Rectal Cancer Resections With Reduction of Surgical Site Infections. JAMA Surg. 2018 Feb 1;153(2):114-121. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3827. PMID: 29049477; PMCID: PMC5838711.

Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, Portier G, Benoist S, Chipponi J, Vicaut E; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. Ann Surg. 2010 Nov;252(5):863-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9. PMID: 21037443.

Abis GSA, Stockmann HBAC, Bonjer HJ, van Veenendaal N, van Doorn-Schepens MLM, Budding AE, Wilschut JA, van Egmond M, Oosterling SJ; SELECT trial study group. Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial). Br J Surg. 2019 Mar;106(4):355-363. doi: 10.1002/bjs.11117. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30802304.

Koskenvuo L, Lunkka P, Varpe P, Hyöty M, Satokari R, Haapämäki C, Lepistö A, Sallinen V. Mechanical bowel preparation and oral antibiotics versus mechanical bowel preparation only prior rectal surgery (MOBILE2): a multicentre, double-blinded, randomised controlled trial-study protocol. BMJ Open. 2021 Jul 9;11(7):e051269. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051269. PMID: 34244284; PMCID: PMC8273484.

Papp G, Saftics G, Szabó BE, Baracs J, Vereczkei A, Kollár D, Oláh A, Mészáros P, Dubóczki Z, Bursics A. Systemic versus Oral and Systemic Antibiotic Prophylaxis (SOAP) study in colorectal surgery: prospective randomized multicentre trial. Br J Surg. Apr 5 2021;108(3):271-276. doi: 10.1093/bjs/znaa131. PMID: 33793743

Follow-up bij colorectaalcarcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Follow-up na locale behandeling T1 rectumcarcinoom
- Follow-up na locale behandeling T1 coloncarcinoom
- Follow-up na oncologische resectie rectumcarcinoom
- Follow-up na oncologische segmentresectie coloncarcinoom
- Follow-up na rectumsparende behandeling

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Follow-up na lokale behandeling T1 rectumcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van follow-up na een lokale excisie een T1 rectum, gebruikmakend van welke modaliteit, met welke frequentie, en met welke duur?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt follow-up met beeldvorming (CT-Abdomen, echo-lever) in combinatie met CEA tot een betere overleving vergeleken met alleen endoscopische surveillance.
2. Wat is de meerwaarde van endoscopische surveillance en hoe frequent dient deze plaats te vinden

Aanbeveling

Geef uitleg aan de patiënt over de verwachtingen ten aanzien van terugkeer van ziekte, op welke wijze controles die gericht zijn op het vaststellen van terugkeer van ziekte zullen worden uitgevoerd, en welke consequenties afwijkende testuitslagen hebben. Er kan afgezien worden van follow-up op basis van gedeelde besluitvorming.

Verricht de eerste surveillance colonoscopie 1 jaar na de volledige colonoscopie met een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verricht vervolgens na 3 jaar een nieuwe surveillance colonoscopie. Volg hierna de adviezen in de richtlijn surveillance colonoscopie.

Indien wordt gekozen voor intensieve follow-up in plaats van complementerende TME:

- Verricht halfjaarlijks een MRI-rectum en endoscopische inspectie van het litteken voor de duur van 2 jaar, daarna MRI en inspectie litteken jaarlijks tot de totale duur van 5 jaar.
- Bepaal elke 6 maanden de CEA waarde in het serum voor de duur van 5 jaar.
- Combineer de inspectie van het litteken met een complete inspectie van het colon op 1 jaar en daarna 3 jaar.

Verricht voor de detectie van afstandsmetastasen aanvullend eenmalig een CT-Thorax/abdomen op 12 maanden, en daarna op indicatie.

Verricht in de follow-up na een complementerende of primaire chirurgische resectie van een pT1N0 rectumcarcinoom alleen een volledige colonoscopie na 1, en 3 jaar nadien. Volg hierna de adviezen in de richtlijn surveillance colonoscopie.

Verricht geen follow-up met CEA en/of beeldvorming.

Vervolg een in opzet curatief behandelde patiënt met een pT1N1-2 rectumcarcinoom conform de richtlijn voor stadium I-III rectumcarcinomen (module 9.3)

Tabel 1: Intensieve follow-up in het rectum

Modaliteit	6 maanden	12 maanden	18 maanden	24 maanden	30 maanden	36 maanden	42 maanden	48 maanden	54 maanden	60 ma
MRI rectum	x	x	x	x		x		x		x
Sigmoidoscopie*	x		x	x		x		x		x
Colonoscopie		x						x		
CT-Thorax-Abdomen		x								
CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

*Inspectie van het litteken

Overwegingen

Follow-up na een lokale excisie van een laag risico T1 rectumcarcinoom

Er zijn verschillende studies die hebben aangetoond dat het 5-jaarsrisico op een lokaal recidief na een laag risico (incl. diepte invasie < 1000µm) pT1 rectumcarcinoom 3 tot 6% betreft (Ikematsu, 2013; Backes, 2017; Cutting, 2018; Dang, 2020; van Oostendorp, 2020). Deze kans is hoger dan voor het coloncarcinoom. Desondanks is de frequentie van het optreden nog steeds laag. Ook bij het laag risico pT1 rectumcarcinoom wordt alleen endoscopische follow-up na 1 en 3 jaar geadviseerd. Om deze reden wordt voor het rectum, in tegenstelling tot het colon, wel zeer diepe submucosale invasie (sm3) meegewogen als risicofactor om intensieve follow-up te adviseren.

Intensieve follow-up van patiënten met een pT1 rectumcarcinoom met een intermediair risico op lymfekliermetastasen en lokaal intramuraal recidief

Er kan gekozen worden voor een strategie voor intensieve follow-up bij patiënt met een intermediair risico (5 tot 10%) op lymfekliermetastasen en lokaal intramuraal recidief (zie Module 6.2).

Dit betreft patiënten met 1 histologische risicofactor (lymf-angioinvasie, hooggradige tumor budding en slechte differentiatie) gecombineerd met een gemiddeld tot hoog operatierisico, en patiënten met een aanvullende lokale littekenexcisie na een R1/Rx verwijderd pT1 CRC zonder histologische risicofactoren. Daarnaast wordt ook de aanwezigheid van alleen zeer diepe submucosale invasie (Sm3) in de bij niet-gesteelde pT1 rectumcarcinenomen tot deze intermediaire risicogroep gerekend in verband met een persisterend risico van 3 tot 7% op lymfekliermetastasen en lokaal recidief (Bach, 2009; Ikematsu, 2013; Ichimasa, 2022).

De afweging tussen het risico op een lokaal recidief en de bijbehorende intensieve follow-up en de gevolgen van complementerende chirurgie (operatieve morbiditeit en functionele uitkomsten) moet in iedere patiënt ongeacht het operatierisico worden besproken. Ook bij alle patiënten die na gemeenschappelijk besluitvorming bewust kiezen voor follow-up in plaats van complementerende chirurgie maar wel vitaal genoeg zijn voor chirurgie, kan voor intensieve follow-up worden gekozen.

Uit de meta-analyse van Oostendorp (2021) bleek dat in de groep van rectumcarcinomen met ≥ 1 histologische risicofactoren die alleen worden vervolgd het percentage lokaal intramuraal recidief 13.6%

(95%CI 8.0 tot 22.0) betrof, en afstandmetastasen 7.2% (95%CI 3.6 tot 13.9). Hoewel dit niet verder is uitgesplitst tussen het aantal aanwezige histologische risicofactoren, is aannemelijk dat er een groter risico betreft op een lokaal intramuraal recidief en lymfekliermetastasen, en dat late detectie ook een hoger risico geeft op afstandmetastasen (7.2% in de intensieve follow-up groep versus 3.9 tot -5.6% voor complementerende TME dan wel adjuvante chemoradiotherapie). Het lijkt derhalve zinvol de follow-up met endoscopie ter detectie van het lokaal intramuraal recidief te complementeren met beeldvorming welke lymfekliermetastasen kan detecteren. In afwezigheid van een evidence based schema voor de intensieve follow-up, is op basis van de beschikbare literatuur voor stadium II en III, en de bestaande richtlijnen in een Delphi consensus meeting in Nederland, gekozen voor een schema met halfjaarlijks een inspectie van het litteken gedurende de eerste 2 jaar gevolgd door jaarlijks in jaar 3, 4 en 5, met op 12 en 48 maanden een volledige inspectie van het colon op metachrone poliepen of carcinoom. Daarnaast halfjaarlijks een MRI-rectum voor de duur van 2 jaar, gevolgd door jaarlijks voor de totale duur van 5 jaar. Tevens halfjaarlijks poliklinisch contact met CEA bepaling voor de totale duur van 5 jaar. Het huidige schema bevat geen intensieve beeldvorming van de longen, omdat conform de follow-up van stadium II en III het opsporen van afstandsmetastasen in de longen waarschijnlijk geen overlevingswinst biedt. Het verdient de aanbeveling dit schema aan te houden wanneer men kiest voor intensieve follow-up na lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom, zodat landelijke evaluatie op termijn mogelijk is. Indien bij de follow-up wel een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastase wordt waargenomen, dan wordt wel alvorens een resectie te verrichten geadviseerd een volledige oncologische stadiering te verrichten conform richtlijn.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklerdissectie van een pT1N0 rectumcarcinoom
Uit de verschillende follow-up studies blijkt het risico op een recidief na oncologische chirurgie van het colon 4-6% (Oostendorp, 2021; Cutting, 2018). Dit is echter niet verder uitgesplitst voor pT1N0 en pT1N1-2 rectumcarcinomen. De kans op afstandsmetastasen bij een T1N0 na TME zonder neo-adjuvante behandeling zijn waarschijnlijk erg laag, en is het zeer de vraag of in die gevallen follow-up met beeldvorming gecombineerd met periodieke bepaling van CEA een effect gaat hebben op de overleving. Om deze reden wordt follow-up met beeldvorming en CEA niet aangeraden na complementerende of primaire TME van een pT1N0 rectumcarcinoom.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklerdissectie van een pT1N1-2 rectumcarcinoom
Het hebben van positieve lymfeklieren is geassocieerd met een verhoogd risico op recidief. Alhoewel het risico lager is dan een stadium IIIB, en ook lager dan een stadium II T4N0, wordt toch aangeraden bij deze subspecifieke groep de richtlijn te volgen voor stadium II/III patiënten.

Patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 CRC zonder histologische risicofactoren

Alhoewel vergelijkend retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat de strategie met een lokale littekenexcisie na een R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder andere histologische risicofactoren, eenzelfde totale en metastasevrije overleving biedt als complementerende chirurgie, is de bewijsvoering voor de oncologische controle nog matig. In deze studie bleek wel dat een groot gedeelte als nog histologische risicofactoren had bij een revisie, ondanks dat dit in de originele PA rapportage niet als zodanig werd beschreven, en dat dit sterk was geassocieerd met het optreden van een recidief. In deze studie werden in 9% van de patiënten met een littekenexcisie een recidief gedetecteerd (vooral lymfeklieren). Dit is conform

een eerdere waarneming in de SCAPURA studie waarin in 8% lymfekliermetastasen werden aangetoond in de subgroep met R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder histologische risicofactoren. Er is geen bewijs dat de interobserver van de histologische beoordeling sterk is verbeterd in de tijd. Zolang er nog geen prospectieve data zijn, die aantonen dat het risico na tweede onafhankelijke beoordeling van de risicofactoren door een expert patholoog veel lager is dan tot nu toe waargenomen, wordt aangeraden deze mensen te vervolgen met een intensieve follow-up zoals bij patiënten met een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren.

Afzien van follow-up

Follow-up tracht afwijkingen te identificeren waarvan behandeling potentieel de overleving dan wel ziektevrije overleving kan verhogen. Follow-up zal dan ook alleen zinvol zijn als dit wordt gevolgd door een aanvullende behandeling van de metachrone afwijking. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting, die niet in aanmerking komen voor behandeling van het recidief of metastasen, of bij wie follow-up als belastend wordt ervaren kan derhalve ook worden afgezien van follow-up. Het wordt aangeraden de motivatie vast te leggen in het medisch dossier.

Onderbouwing

Achtergrond

Na de behandeling van een pT1 rectumcarcinoom (complementerende chirurgie, lokale excisie alleen) dient follow-up plaats te vinden ter detectie van een potentieel recidief carcinoom en van metachrone poliepen of colorectaal carcinoom. De frequentie van de follow-up en de keuze voor specifieke diagnostische testen zoals beeldvorming, CEA en/of colonoscopie hangen af van het risico op een lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen. Het doel is vroegtijdige opsporing van het lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen teneinde curatieve behandeling mogelijk te maken. Na een lokale excisie kunnen er 5 scenario's ontstaan. Dit betreft de follow-up van een R0 verwijderd pT1 CRC zonder histologische risicofactoren (laag risico T1 CRC), de follow-up van een R0 lokale excisie van een pT1 CRC met een of meer histologische risicofactoren, Follow-up na chirurgie (complementerend of primair) van een pT1N0 rectumcarcinoom, follow-up na chirurgie van een pT1N1-2 rectumcarcinoom, en follow-up na een aanvullende littekenexcisie van een pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren. De follow-up van een T1N1-2 volgt het advies van de Stadium III colorectaal carcinomen in module 9.3, en wordt hier niet verder uitgewerkt. De adviezen binnen deze module hebben alleen betrekking op pT1 rectumcarcinomen. Voor de follow-up van binnen stadium I en IIIA vallende T2 rectumcarcinomen wordt verwezen naar module 9.3.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De verschillende internationale richtlijnen geven alleen een gespecificeerd advies voor de follow-up van een pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verder geven veel richtlijnen geen specifieke follow-up adviezen specifiek voor pT1 rectumcarcinomen.

De ESMO adviseert dat het betreffende follow-up protocol moet worden aangepast aan de specifieke timing en het patroon van het recidief binnen het betreffende scenario (Glynne-Jones, 2017). In het geval van een laag risico T1 CRC geeft de ESMO geen specifiek advies. De ESMO adviseert follow-up bestaande uit een

klinische beoordeling elke 6 maanden, complete colonoscopie op 12 maanden, beeldvorming van het bekken met MRI of CT, en beeldvorming van lever en longen met CT met een minimum van 2 afbeeldingen in de periode van 3 jaar, en halfjaarlijks CEA voor de duur van 3 jaar.

De JSCCR adviseert bij de follow-up van een pT1 zowel endoscopie, beeldvorming met CT, en tumormarkers te verrichten teneinde lymfekliermetastasen op te sporen voor de totale duur van 5 jaar (Hashiguchi, 2020). Dit betreft een colonoscopie op 12 en 36 maanden, 2 jaarlijks een CT van abdomen en thorax elke ½ jaar gedurende de eerste 3 jaar, en daarna jaarlijks tot een totale duur van 5 jaar. Met de bepaling van tumormarkers elke 3 maanden in de eerste 3 jaar, gevolgd door elke 6 maanden in jaar 4 en 5. Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen colon en rectum.

De ESGE adviseert endoscopie surveillance op 12 maanden en 48 maanden na een lokale excisie van een laag risico T1 CRC, conform de endoscopische follow-up na elk ander colorectaal carcinoom (Hassan, 2019). De ESGE doet geen uitspraak voor de follow-up van pT1 met risicofactoren. De follow-up na complementerende chirurgie van een pT1 rectum is conform the richtlijn voor elk ander CRC.

De ASGE geeft geen adviezen voor de follow-up na een lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom (Shaukat, 2020).

De NCCN adviseert een poliklinisch bezoek elke 3 tot 6 maanden in de eerste 2 jaar, gevolgd door halfjaarlijks tot een totaal van 5 jaar (Benson, 2021). CT-thorax-abdomen elke 6 tot 12 maanden voor de totale duur van 5 jaar. Bepaling van CEA elke 3 tot 6 maanden voor 2 jaar, en daarna halfjaarlijks voor de totale duur van 5 jaar. Dit advies betreft ook stadium I.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

In een meta-analyse van Oostendorp et al., is gekeken naar de strategie van complementerende chirurgie, adjuvante chemoradiatie en intensieve follow-up na lokale excisie alleen bij 4674 patiënten met een pT1-T2 rectumcarcinoom (van Oostendorp, 2020). Op basis van vooral retrospectieve studies, met een minimale follow-up van 36 maanden, was er geen verschil in lokale recidiefkans na complementerende TME (4.1%; 95%CI 1.7 tot 9.4) en (chemo)radiatie (3.9%; 95%CI 2.0 tot 7.5) voor hoog risico T1 rectumcarcinomen. Voor pT2 carcinomen was dit 4% (95%CI 1 tot 13%) voor TME en 14.7% (95%CI 11 tot 19%) voor chemoradiatie. De kans op een lokaal recidief na lokale excisie alleen was 13.6% (95%CI 8 tot 22%) voor hoog risico pT1 en 28.9% (95%CI 22 tot 36%) voor pT2 rectumcarcinomen. Gekeken naar het percentage patiënten met afstandsmetastasen is dit 3.4% (95%CI 2.5 tot 4.6%) voor lokale excisie alleen, 4.9% (95%CI 2.4 tot 9.4%) voor complementerende TME, en 5.0% (95%CI 3.0 tot 8.3%) voor adjuvante chemoradiotherapie. Heel specifiek voor de pT1 rectumcarcinomen verwijderd met een lokale excisie, en zonder histologische risicofactoren, was gedurende follow-up het percentage patiënten met een lokaal recidief 6.7% (95%CI 4.8 tot 9.3), en afstandsmetastasen 3.2% (95%CI 2.2 tot 4.7). In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

In de meta-analyse van Dang (2020) is specifiek gekeken naar de follow-up van 5167 unieke patiënten met een pT1 CRC na lokale excisie die geen complementerende chirurgie hebben ondergaan (Dang, 2020). De gepoolde proportie recidief was 3.3%, welke zich liet uitsplitsen naar 0.7% (95%CI 0.4 tot 1.2%) voor de groep zonder risicofactoren en 7% (95%CI 4.9 tot 9.9%) voor de groep met ≥ 1 risicofactor. Voor de gehele

groep was de CRC gerelateerde overleving 98,3% (95%CI 97.8 tot 98.8%). Uitgesplitst voor de laag risico T1 CRC's was dit 99.9% (95%CI 99.3 tot 100%), en voor pT1 met risicofactoren was dit 95.5% (95%CI 93.7 tot 96.8%). De kans op recidief was beduidend hoger voor rectumcarcinoenen dan voor coloncarcinoenen (5.8% versus 0.8%). Het tijdspatroon van de recidieven die zich ontwikkelden toonde dat 60% van de recidieven ontstaat in de eerste 3 jaar, gevolgd door een resterende 36% in de volgende 3 jaar. Recidieven na een pT1 CRC ontstaan dus relatief later dan recidieven na stadium II en III. In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

In de meta-analyse van Yeh (2020) is gekeken naar de uitkomst van complementerende chirurgie versus primaire chirurgie in 19,979 patiënten uit 17 studies (Yeh, 2020). De CRC specifieke overleving was 94.8% in de groep met complementerende chirurgie en 96.5% in de groep met primaire chirurgie. In de groep met pT1 met ≥ 1 risicofactoren, werd een lokaal recidief waargenomen in 6.9%, en afstandsmetastasen in 2.8%. Dit is echter niet gecorrigeerd voor colon versus rectum. In dezelfde meta-analyse bleek de kans op afstandmetastasen duidelijk te verschillen tussen rectum en colon (4.3 versus 1.2%). Mogelijk dat het risico voor rectum hoger ligt. In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

In een meta-analyse van Nian (2021) werden 4349 patiënten uit vijftien studies bestudeerd. In totaal ontwikkelden 287/2868 (10%) van de pT1 patiënten lymfekliermetastasen, 4.1% kreeg een recidief, en 3.2% kreeg afstandsmetastasen (Nian, 2021). De 5-jaars recidiefvrije overleving na chirurgie was 95.9% (95%CI 95.3 tot 96.5%), en verschildde niet tussen complementerende chirurgie en primaire chirurgie. De metastasevrije overleving was 96.8% (95%CI 95.8 tot 97.5%), en ook deze verschilde niet tussen complementerende en primaire chirurgie. De recidieven werden echter niet verder gespecificeerd voor pT1N0 en pT1N1-2 patiënten, en ook niet verder voor colon en rectum. Deze meta-analyse toonde ook aan dat er geen verschil is in post-operatieve mortaliteit en complicaties tussen complementerende en primaire chirurgie. In deze studie is niet gekeken naar een relatie van de intensiteit van de follow-up en de kans op een lokaal intramuraal recidief dan wel het ontstaan van afstandsmetastasen.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Tijd tot detectie recidief.
- Percentage curatief behandeld recidief.
- Kanker specifieke overleving.
- Afstandsmetastasevrije overleving.
- Totale overleving.

PICO'S

PICO 1

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na een lokale excisie in het rectum en zonder histologische risicofactoren;

I: endoscopische follow-up met beeldvorming;

C: endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na een lokale excisie in het rectum en zonder histologische risicofactoren;

I: intensieve endoscopische follow-up;

C: standaard endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 3

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na lokale excisie en een of meer histologische risicofactoren;

I: endoscopische follow-up met beeldvorming;

C: endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4

P: patiënt met een pT1 rectumcarcinoom na lokale excisie en ≥ 1 histologische risicofactoren;

I: intensieve endoscopische follow-up;

C: standaard endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 5

P: patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 rectumcarcinoom zonder histologische risicofactoren;

I: intensieve endoscopische follow-up met beeldvorming;

C: standaard endoscopische follow-up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstands metastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bach, S. P., J. Hill, J. R. Monson, J. N. Simson, L. Lane, A. Merrie, B. Warren, N. J. Mortensen, B. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (2009). "A predictive model for local recurrence after transanal

- endoscopic microsurgery for rectal cancer." *Br J Surg* 96(3): 280-290.
- Backes, Y., S. G. Elias, B. S. Bhoelan, J. N. Groen, J. van Bergeijk, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, N. van Lelyveld, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2017). "The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study." *BMC Med* 15(1): 129.
- Benson, A. B., A. P. Venook, M. M. Al-Hawary, M. A. Arain, Y. J. Chen, K. K. Ciombor, S. Cohen, H. S. Cooper, D. Deming, L. Farkas, I. Garrido-Laguna, J. L. Grem, A. Gunn, J. R. Hecht, S. Hoffe, J. Hubbard, S. Hunt, K. L. Johung, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W. A. Messersmith, J. Meyerhardt, E. D. Miller, M. F. Mulcahy, S. Nurkin, M. J. Overman, A. Parikh, H. Patel, K. Pedersen, L. Saltz, C. Schneider, D. Shibata, J. M. Skibber, C. T. Sofocleous, E. M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C. G. Willett, K. M. Gregory and L. A. Gurski (2021). "Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *J Natl Compr Canc Netw* 19(3): 329-359.
- Cutting, J. E., S. E. Hallam, M. G. Thomas and D. E. Messenger (2018). "A systematic review of local excision followed by adjuvant therapy in early rectal cancer: are pT1 tumours the limit?" *Colorectal Dis* 20(10): 854-863.
- Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- Glynne-Jones, R., L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes, D. Arnold and E. G. Committee (2017). "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 28(suppl_4): iv22-iv40.
- Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." *Int J Clin Oncol* 25(1): 1-42.
- Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." *Endoscopy* 51(3): 266-277.
- Ichimasa, K., S. E. Kudo, Y. Kouyama, K. Mochizuki, Y. Takashina, M. Misawa, Y. Mori, T. Hayashi, K. Wakamura and H. Miyachi (2022). "Tumor Location as a Prognostic Factor in T1 Colorectal Cancer." *J Anus Rectum Colon* 6(1): 9-15.
- Ikematsu, H., Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, M. Takao, T. Shinohara, Y. Murakami, T. Fujimori, K. Kaneko and Y. Saito (2013). "Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers." *Gastroenterology* 144(3): 551-559; quiz e514.
- Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." *Int J Colorectal Dis*.
- Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." *Gastrointest Endosc* 92(5): 997-1015 e1011.
- van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." *Br J Surg*.
- Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(12): 2813-2823 e2815.

Follow-up na lokale behandeling T1 coloncarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van follow-up na een lokale excisie een T1 CRC, gebruikmakend van welke modaliteit, met welke frequentie, en met welke duur

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt follow-up met beeldvorming (CT-Abdomen, echo-lever) in combinatie met CEA tot een betere overleving vergeleken met alleen endoscopische surveillance?
2. Wat is de meerwaarde van endoscopische surveillance en hoe frequent dient deze plaats te vinden?

Aanbeveling

Geef uitleg aan de patiënt over de verwachtingen ten aanzien van terugkeer van ziekte, op welke wijze controles die gericht zijn op het vaststellen van terugkeer van ziekte zullen worden uitgevoerd, en welke consequenties afwijkende testuitslagen hebben. Er kan afgezien worden van follow-up op basis van gedeelde besluitvorming.

Verricht de eerste surveillance colonoscopie 1 jaar na de volledige colonoscopie met een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verricht vervolgens na 3 jaar een nieuwe surveillance colonoscopie. Volg hierna de adviezen in de richtlijn surveillance colonoscopie.

Indien wordt gekozen voor intensieve follow-up in plaats van complementerende segmentresectie:

- Verricht jaarlijks een CT-Abdomen, jaarlijks een endoscopie ter inspectie van het litteken, en elke 6 maanden een CEA in het serum voor de duur van 5 jaar in een intensieve follow-up schema na een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren.
- Laat in een intensief follow-up schema een endoscopische litteken controle samengaan met een volledige inspectie van het colon op metachrone afwijkingen op 1 jaar en 3 jaar nadien. Volg hierna de adviezen in de richtlijn colonoscopie surveillance.

Verricht voor de detectie van afstandsmetastasen eenmalig aanvullend een CT-Thorax op 12 maanden, en hierna op indicatie.

Verricht bij patiënten met een pT1N0 na een oncologische resectie alleen endoscopische follow-up conform pT1 zonder risicofactoren.

Vervolg een in opzet curatief behandelde patiënt met een pT1N1-2 coloncarcinoom conform de richtlijn voor stadium II-III coloncarcinoomen (module 9.3).

Overwegingen

Follow-up na een lokale excisie van een laag risico T1 colon carcinoom

Er zijn verschillende studies die hebben aangetoond dat het 5-jaarsrisico op een lokaal recidief na een laag risico (inclusief diepte invasie $< 1000\mu\text{m}$) pT1 CRC slechts 0.8 tot 1.7% betreft (Ikematsu, 2013) (Yoshii, 2014;

Backes, 2017; Dang, 2020). Voor patiënten met diepe invasie (Sm2-Sm3) zonder andere histologische risicofactoren betreft dit 3 tot 5% variërend van 0.8 tot 2.7% (Ikematsu, 2013; Dang, 2020). in het colon en 4 tot 6% in het rectum (Ikematsu, 2013; Cutting, 2018; van Oostendorp, 2020). Gezien deze lage kans op een lokaal recidief of afstandmetastasen voor pT1 coloncarcinenomen, wordt geadviseerd alleen endoscopische follow-up te verrichten conform de colonoscopie surveillance richtlijn, betreffende een colonoscopie op 1 jaar en 3 jaar later, met verder follow-up conform de poliepssurveillance richtlijn van de ESGE (Hassan, 2019). Er wordt niet geadviseerd aanvullende beeldvorming te verrichten in de follow-up of CEA te bepalen.

Intensieve follow-up na een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met ≥1 histologische risicofactoren

Er zijn geen goede studies beschikbaar die specifiek hebben gekeken naar de follow-up van een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren. Uit de retrospectieve cohort analyses komt een sterk variërend beeld naar voren waarbij een belangrijk deel van de recidieven reeds is gedetecteerd op basis van klachten of geplande surveillance colonoscopie (Backes, 2017; Dang, 2020; Gijsbers, 2020; van Oostendorp, 2020; Gijsbers, 2022; Tian, 2021). Wanneer wordt gekozen voor een intensieve follow-up in plaats van complementerende chirurgie is het doel lymfekliermetastasen of lokaal intramuraal recidief in een vroeger stadium te detecteren alvorens er afstandmetastasen ontstaan. Het lijkt derhalve zinvol de follow-up te complementeren met beeldvorming welke lymfekliermetastasen kan detecteren. In afwezigheid van een evidence based schema voor de intensieve follow-up, is op basis van de beschikbare literatuur voor stadium II en III, in een Delphi consensus meeting in Nederland, gekozen voor een schema met jaarlijks een inspectie van het litteken, met tevens op 12 en 48 maanden een volledige inspectie van het colon. Jaarlijks een CT-Abdomen, en halfjaarlijks poliklinisch contact met CEA bepaling voor de duur van 5 jaar. Het huidige schema bevat geen intensieve beeldvorming van de longen, omdat conform de follow-up van stadium II en III het opsporen van afstandsmetastasen in de longen waarschijnlijk geen overlevingswinst biedt. Het verdient de aanbeveling dit schema aan te houden wanneer men kiest voor intensieve follow-up na lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren, zodat landelijke evaluatie op termijn mogelijk is. Er is een landelijke registratie via de PLCRC. Indien bij de follow-up wel een lokaal recidief, dan wel lymfekliermetastase wordt waargenomen, dan wordt wel alvorens een resectie te verrichten geadviseerd een volledige stadiering te verrichten.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklerdissectie van een pT1N0 coloncarcinoom

Uit de verschillende follow-up studies blijkt het risico op een recidief na oncologische chirurgie van het colon 0.8-1.6% (Dang, 2020). Hierbij bleek 40% pT1N0 te zijn na chirurgie (Backes, 2017). Op basis van de IKNL gegevens is de 5-jaars overleving van pT1N0 97 tot 98%. Een intensieve follow-up met colonoscopie, beeldvorming en CEA lijkt derhalve niet zinvol. Wel wordt aangeraden colonoscopie te verrichten op 12 en 48 maanden.

Follow-up na complementerende chirurgie met D2 lymfeklerdissectie van een pT1N1-2 colon carcinoom

Het hebben van positieve lymfeklieren is geassocieerd met een verhoogd risico op recidief. Alhoewel het risico lager is dan een stadium IIIB, en ook lager dan een stadium II T4N0 (Kim, 2015; Chu, 2016; Shimizu, 2021), wordt toch aangeraden bij deze sub-specifieke groep de richtlijn te volgen voor stadium II/III patiënten.

Patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 CRC zonder histologische risicofactoren

Alhoewel vergelijkend retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat de strategie met een lokale littekenexcisie na een R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder andere histologische risicofactoren, eenzelfde totale en metastasevrije overleving biedt als complementerende chirurgie, is de bewijsvoering voor de oncologische controle nog matig (Gijsbers, 2022). In deze studie bleek wel dat een groot gedeelte alsnog histologische risicofactoren had bij een revisie, ondanks dat dit in de originele PA rapportage niet als zodanig werd beschreven, en dat dit sterk was geassocieerd met het optreden van een recidief (Backes, 2017; Gijsbers, 2022; Smits, 2021). In deze studie werd in 9% van de patiënten met een littekenexcisie een recidief gedetecteerd (vooral lymfeklieren). Dit is conform een eerdere waarneming in de SCAPURA studie waarin in 8% lymfekliermetastasen werden aangetoond in de subgroep met R1/Rx verwijderde pT1 CRC zonder histologische risicofactoren (Gijsbers, 2020). Er is geen bewijs dat de interobserver variatie van de histologische beoordeling sterk is verbeterd in de tijd. Zolang er nog geen prospectieve data zijn, die aantonen dat het risico na tweede onafhankelijke beoordeling van de risicofactoren door een expert patholoog veel lager is dan tot nu toe waargenomen, wordt aangeraden deze mensen te vervolgen met een intensieve follow-up zoals bij patiënten met een pT1 coloncarcinoom met ≥ 1 histologische risicofactoren. Het wordt geadviseerd patiënten in deze strategie te volgen in het kader van de LOCAL studie.

Afzien van follow-up

Follow-up tracht afwijkingen te identificeren waarvan behandeling potentieel de overleving dan wel ziektevrije overleving kan verhogen. Follow-up zal dan ook alleen zinvol zijn als dit wordt gevolgd door een aanvullende behandeling van de metachrone afwijking. Bij patiënten met een beperkte levensverwachting, die niet in aanmerking komen voor behandeling van het recidief of metastasen, of bij wie follow-up als belastend wordt ervaren kan derhalve ook worden afgezien van follow-up. Het wordt aangeraden de motivatie vast te leggen in het medisch dossier.

Onderbouwing

Achtergrond

Na de behandeling van een pT1 coloncarcinoom (complementerende chirurgie, lokale excisie alleen) dient follow-up plaats te vinden ter detectie van een potentieel recidief carcinoom en van metachrone poliepen of colorectaal carcinoom. De frequentie van de follow-up en de keuze voor specifieke diagnostische testen zoals beeldvorming, CEA en/of colonoscopie hangen af van het risico op een lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen. Het doel is vroegtijdige opsporing van het lokaal recidief en/of lymfekliermetastasen teneinde curatieve behandeling mogelijk te maken. Na een lokale excisie ontstaan er 5 scenarios. Dit betreft de follow-up van een R0 verwijderd pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren (laag risico T1 CRC), de follow-up van een R0 lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom met een of meer histologische risicofactoren, Follow-up na chirurgie (complementerend of primair) van een pT1N0 coloncarcinoom, follow-up na chirurgie van een pT1N1-2 coloncarcinoom, en follow-up na een aanvullende littekenexcisie van een R1/Rx verwijderd pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. De follow-up van een T1N1-2 volgt het advies van de Stadium III colorectaal carcinomen in module 9.3, en wordt hier niet verder uitgewerkt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De verschillende internationale richtlijnen geven alleen een gespecificeerd advies voor de follow-up van een pT1 coloncarcinoom zonder histologische risicofactoren. Verder geven veel richtlijnen geen specifieke follow-up adviezen specifiek voor pT1 coloncarcinomen.

De ESMO adviseert dat het betreffende follow-up protocol moet worden aangepast aan de specifieke timing en het patroon van het recidief binnen het betreffende scenario (Argiles, 2020). In het geval van een laag risico T1 CRC geeft de ESMO geen specifiek advies. Voor de pT1 CRC met risicofactoren zonder complementerende chirurgie wordt geadviseerd naast een colonoscopie na 6 maanden, ook beeldvorming te verrichten om de lymfekliermetastasen op te sporen. Het schema voor follow-up van CRC's in het algemeen betreft een poliklinisch bezoek gecombineerd met CEA elke 3 tot 6 maanden voor de duur van 3 jaar, gevolgd door 6 tot 12 maanden voor de totale duur van 5 jaar. Colonoscopie na 12, en elke 3 tot 5 jaar conform de richtlijn poliepsveillance. CT-Thorax-Abdomen elke 6 tot 12 maanden in de eerste 3 jaar bij een hoge kans op recidief.

De JSCCR adviseert bij de follow-up van een pT1 zowel endoscopie, beeldvorming met CT, en tumormarkers te verrichten teneinde lymfekliermetastasen op te sporen voor de totale duur van 5 jaar (Hashiguchi, 2020). Dit betreft een colonoscopie op 12 en 36 maanden, 2-jaarlijks een CT van abdomen en thorax elke ½ jaar gedurende de eerste 3-jaars, en daarna jaarlijks tot een totale duur van 5 jaar. Met de bepaling van tumormarkers elke 3 maanden in de eerste 3 jaar, gevolgd door elke 6 maanden in jaar 4 en 5.

De ESGE adviseert endoscopie surveillance op 12 maanden en 48 maanden na een lokale excisie van een laag risico T1 CRC, conform de endoscopische follow-up na elk ander colorectaal carcinoom (Hassan, 2019). De ESGE doet geen uitspraak voor de follow-up van pT1 met risicofactoren. De follow-up na complementerende chirurgie van een pT1 CRC is conform de richtlijn voor elk ander CRC.

De ASGE geeft geen adviezen voor de follow-up na een lokale excisie van een pT1 coloncarcinoom (Shaukat, 2020).

De NCCN adviseert een poliklinisch bezoek elke 3 tot 6 maanden in de eerste 2 jaar, gevolgd door halfjaarlijks tot een totaal van 5 jaar. CT-Thorax-Abdomen elke 6 tot 12 maanden voor de totale duur van 5 jaar. Bepaling van CEA elke 3 tot 6 maanden voor 2 jaar, en daarna halfjaarlijks voor de totale duur van 5 jaar. Dit advies betreft ook stadium I (Benson, 2021).

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

In de meta-analyse van Dang (2020) is specifiek gekeken naar de follow-up van 5167 unieke patiënten met een pT1 CRC na lokale excisie die geen complementerende chirurgie hebben ondergaan (Dang, 2020). De gepoolde proportie recidief was 3.3%, welke zich liet uitsplitsen naar 0.7% (95%CI 0.4 tot 1.2%) voor de groep zonder risicofactoren en 7% (95%CI 4.9 tot 9.9%) voor de groep met ≥ 1 risicofactor. Voor de gehele groep was de CRC gerelateerde overleving 98,3% (95%CI 97.8 tot 98.8%). Uitgesplitst voor de laag risico T1 CRC's was dit 99.9% (95%CI 99.3 tot 100%), en voor pT1 met risicofactoren was dit 95.5% (95%CI 93.7 tot 96.8%). Het tijdspatroon van de recidieven die zich ontwikkelden toonde dat 60% van de recidieven ontstaat in de eerste 3 jaar, gevolgd door een resterende 36% in de volgende 3 jaar. Recidieven na een pT1 CRC ontstaan dus relatief later dan recidieven na stadium II en III.

In de meta-analyse van Yeh (2020) is gekeken naar de uitkomst van complementerende chirurgie versus primaire chirurgie in 19,979 patiënten uit 17 studies (Yeh, 2020). De CRC specifieke overleving was 94.8% in de groep met complementerende chirurgie en 96.5% in de groep met primaire chirurgie. In de groep met pT1 met ≥ 1 risicofactoren, werd een lokaal recidief waargenomen in 6.9%, en afstandsmetastasen in 2.8%. Dit is echter niet gecorrigeerd voor colon versus rectum. In dezelfde meta-analyse bleek de kans op afstandmetastasen duidelijk te verschillen tussen rectum en colon (4.3 versus 1.2%). Mogelijk dat het risico voor colon lager ligt.

In een meta-analyse van Nian (2021) werden 4349 patiënten uit vijftien studies bestudeerd (Nian, 2021). In totaal hadden 287/ 2868 (10%) van de pT1 patiënten lymfekliermetastasen, 4.1% kreeg een recidief, en 3.2% afstandsmetastasen. De 5-jaars recurrence vrije overleving na chirurgie was 95.9% (95%CI 95.3 tot 96.5%), en verschildde niet tussen complementerende chirurgie en primaire chirurgie. De metastasevrije overleving was 96.8% (95%CI 95.8 tot 97.5%), en ook deze verschildde niet tussen complementerende en primaire chirurgie. De recidieven werden echter niet verder gespecificeerd voor pT1N0 en pT1N1-2 patiënten, en ook niet verder voor colon en rectum. Deze meta-analyse toonde ook aan dat er geen verschil is post-operatieve mortaliteit en complicaties tussen complementerende en primaire chirurgie.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

- Tijd tot detectie recidief.
- Percentage curatief behandeld recidief.
- Kancerspecifieke overleving.
- Afstandsmetastasevrije overleving.
- Totale overleving.

PICO'S

PICO 1

P: patiënt met een pT1 CRC na een lokale excisie in het colon en zonder histologische risicofactoren;
I: endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

P: patiënt met een pT1 CRC na een lokale excisie in het colon en zonder histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 3:

P: patiënt met een pT1 coloncarcinoom na lokale excisie en een of meer histologische risicofactoren;
I: endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 4

P: patiënt met een pT1 coloncarcinoom na lokale excisie en ≥ 1 histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 5

P: patiënt met een lokale littekenexcisie zonder recidief na een R1/Rx lokale excisie van een pT1 CRC zonder histologische risicofactoren;
I: intensieve endoscopische follow-up met beeldvorming;
C: standaard endoscopische follow-up;
O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, afstandsmetastasevrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 27-06-2023

Laatst geautoriseerd : 27-06-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Argiles, G., J. Tabernero, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, P. Quirke, T. Yoshino, J. Taieb, E. Martinelli, D. Arnold and E. G. Committee (2020). "Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up." *Ann Oncol*.
- Backes, Y., S. G. Elias, B. S. Bhoelan, J. N. Groen, J. van Bergeijk, T. C. J. Seerden, H. J. M. Pullens, B. W. M. Spanier, J. M. J. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, N. van Lelyveld, F. H. J. Wolfhagen, F. Ter Borg, G. J. A. Offerhaus, M. M. Lacle, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2017). "The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study." *BMC Med* 15(1): 129.
- Backes, Y., L. M. Moons, M. R. Novelli, J. D. van Bergeijk, J. N. Groen, T. C. Seerden, M. P. Schwartz, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, B. W. Spanier, J. M. Geesing, K. Kessels, M. Kerkhof, P. D. Siersema, G. J. Offerhaus, A. N. Milne and M. M. Lacle (2017). "Diagnosis of T1 colorectal cancer in pedunculated polyps in daily clinical practice: a multicenter study." *Mod Pathol* 30(1): 104-112.
- Benson, A. B., A. P. Venook, M. M. Al-Hawary, M. A. Arain, Y. J. Chen, K. K. Ciombor, S. Cohen, H. S. Cooper, D. Deming, L. Farkas, I. Garrido-Laguna, J. L. Grem, A. Gunn, J. R. Hecht, S. Hoffe, J. Hubbard, S. Hunt, K. L. Johung, N. Kirilcuk, S. Krishnamurthi, W. A. Messersmith, J. Meyerhardt, E. D. Miller, M. F. Mulcahy, S. Nurkin, M. J. Overman, A. Parikh, H. Patel, K. Pedersen, L. Saltz, C. Schneider, D. Shibata, J. M. Skibber, C. T. Sofocleous, E. M. Stoffel, E. Stotsky-Himelfarb, C. G. Willett, K. M. Gregory and L. A. Gurski (2021). "Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *J Natl*

Compr Canc Netw 19(3): 329-359.

Chu, Q. D., M. Zhou, K. L. Medeiros, P. Peddi, M. Kavanaugh and X. C. Wu (2016). "Poor survival in stage IIB/C (T4N0) compared to stage IIIA (T1-2 N1, T1N2a) colon cancer persists even after adjusting for adequate lymph nodes retrieved and receipt of adjuvant chemotherapy." *BMC Cancer* 16: 460.

Cutting, J. E., S. E. Hallam, M. G. Thomas and D. E. Messenger (2018). "A systematic review of local excision followed by adjuvant therapy in early rectal cancer: are pT1 tumours the limit?" *Colorectal Dis* 20(10): 854-863.

Dang, H., N. Dekkers, S. le Cessie, J. E. van Hooft, M. E. van Leerdam, P. P. Oldenburg, L. Flothuis, J. W. Schoones, A. M. J. Langers, J. C. H. Hardwick, J. van der Kraan and J. J. Boonstra (2020). "Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol*.

Gijsbers, K., W. de Graaf, L. M. G. Moons and F. Ter Borg (2020). "High practice variation in risk stratification, baseline oncological staging, and follow-up strategies for T1 colorectal cancers in the Netherlands." *Endosc Int Open* 8(9): E1117-E1122.

Gijsbers, K. M., M. M. Lacle, S. G. Elias, Y. Backes, J. H. Bosman, A. M. van Berkel, F. Boersma, J. J. Boonstra, P. R. Bos, P. Dekker, P. D. Didden, J. M. J. Geesing, J. N. Groen, K. J. C. Haasnoot, K. Kessels, A. U. G. van Lent, L. van der Schee, R. W. M. Schrauwen, R. M. Schreuder, M. P. Schwartz, T. J. Seerden, M. Spanier, J. S. Terhaar Sive Droste, J. B. Tuynman, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, E. H. L. van Westreenen, F. H. J. Wolfhagen, F. P. Vleggaar, F. Ter Borg, L. M. G. Moons and T. C. R. C. W. G. Dutch (2021). "Full-thickness scar resection following R1/Rx excised T1 colorectal cancers as alternative to completion surgery." *Am J Gastroenterol*.

Gijsbers, K. M., Z. Post, R. W. M. Schrauwen, T. J. Tang, T. M. Bisseling, D. J. Bac, R. P. Veenstra, R. M. Schreuder, L. S. M. Epping Stippel, W. H. de Vos Tot Nederveen Cappel, R. M. E. Slangen, N. van Lelyveld, E. M. Witteman, M. van Milligen de Wit, P. Honkoop, Y. Alderlieste, P. J. C. Ter Borg, R. van Roermund, S. Schmittgens, E. Dekker, I. Leeuwenburgh, R. J. J. de Ridder, A. M. Zonneveld, M. Hadithi, M. E. van Leerdam, M. J. Bruno, F. P. Vleggaar, L. M. G. Moons, A. D. Koch and F. Ter Borg (2020). "Low value of second-look endoscopy for detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal." *Gastrointest Endosc* 92(1): 166-172.

Hashiguchi, Y., K. Muro, Y. Saito, Y. Ito, Y. Ajioka, T. Hamaguchi, K. Hasegawa, K. Hotta, H. Ishida, M. Ishiguro, S. Ishihara, Y. Kanemitsu, Y. Kinugasa, K. Murofushi, T. E. Nakajima, S. Oka, T. Tanaka, H. Taniguchi, A. Tsuji, K. Uehara, H. Ueno, T. Yamanaka, K. Yamazaki, M. Yoshida, T. Yoshino, M. Itabashi, K. Sakamaki, K. Sano, Y. Shimada, S. Tanaka, H. Uetake, S. Yamaguchi, N. Yamaguchi, H. Kobayashi, K. Matsuda, K. Kotake, K. Sugihara, C. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2020). "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer." *Int J Clin Oncol* 25(1): 1-42.

Hassan, C., P. T. Wysocki, L. Fuccio, T. Seufferlein, M. Dinis-Ribeiro, C. Brandao, J. Regula, L. Frazzoni, M. Pellise, S. Alfieri, E. Dekker, R. Jover, G. Rosati, C. Senore, C. Spada, I. Gralnek, J. M. Dumonceau, J. E. van Hooft, E. van Cutsem and T. Ponchon (2019). "Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline." *Endoscopy* 51(3): 266-277.

Ikematsu, H., Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, M. Takao, T. Shinohara, Y. Murakami, T. Fujimori, K. Kaneko and Y. Saito (2013). "Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers." *Gastroenterology* 144(3): 551-559; quiz e514.

Kim, M. J., S. Y. Jeong, S. J. Choi, S. B. Ryoo, J. W. Park, K. J. Park, J. H. Oh, S. B. Kang, H. C. Park, S. C. Heo and J. G. Park (2015). "Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer." *Ann Surg Oncol* 22(2): 505-512.

Nian, J., L. Tao and W. Zhou (2021). "Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis." *Int J Colorectal Dis*.

van Oostendorp, S. E., L. J. H. Smits, Y. Vroom, R. Detering, M. W. Heymans, L. M. G. Moons, P. J. Tanis, E. J. R. de Graaf, C. Cunningham, Q. Denost, M. Kusters and J. B. Tuynman (2020). "Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment." *Br J Surg*.

Shaukat, A., T. Kaltenbach, J. A. Dominitz, D. J. Robertson, J. C. Anderson, M. Cruise, C. A. Burke, S. Gupta, D. Lieberman, S. Syngal and D. K. Rex (2020). "Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer." *Gastrointest Endosc* 92(5): 997-1015 e1011.

Shimizu, H., Y. Kuriu, T. Arita, J. Kiuchi, Y. Yamamoto, H. Konishi, R. Morimura, A. Shiozaki, H. Ikoma, T. Kubota, H. Fujiwara, K. Okamoto and E. Otsuji (2021). "Staging Paradox and Discrepancy in Adjuvant Chemotherapy in Patients with T4N0, T1-

2N1, and T3N1 Colon Cancer." *World J Surg* 45(5): 1561-1568.

Smits, L. J. H., E. Vink-Borger, G. van Lijnschoten, I. Focke-Snieders, R. S. van der Post, J. B. Tuynman, N. C. T. van Grieken and I. D. Nagtegaal (2021). "Diagnostic variability in the histopathological assessment of advanced colorectal adenomas and early colorectal cancer in a screening population." *Histopathology*.

Tian, Y., L. Rong and Y. Ma (2021). "Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis." *Int J Colorectal Dis* 36(3): 457-466.

Yeh, J. H., C. H. Tseng, R. Y. Huang, C. W. Lin, C. T. Lee, P. J. Hsiao, T. C. Wu, L. T. Kuo and W. L. Wang (2020). "Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection versus Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(12): 2813-2823 e2815.

Yoshii, S., M. Nojima, K. Nosho, S. Omori, T. Kusumi, H. Okuda, H. Tsukagoshi, M. Fujita, H. Yamamoto and M. Hosokawa (2014). "Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors." *Clin Gastroenterol Hepatol* 12(2): 292-302 e293.

Follow-up na oncologische resectie CC en RC

Uitgangsvraag

Wat is de meerwaarde van follow-up na in opzet curatieve resectie met of zonder adjuvante chemotherapie van een stadium I-III colon- of rectumcarcinoom, gebruik makend van welke modaliteiten, met welke frequentie en met welke duur?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Leidt CT-scan/Echo/X-thorax controle in combinatie met CEA controle tot een betere overleving vergeleken met alleen CEA controle, en is dit afhankelijk van het stadium?
2. Wat is de meerwaarde van endoscopische surveillance, met welk interval postoperatief dient dit te worden verricht, en met welke vervolgfrequentie?
3. Welke diagnostiek is geïndiceerd bij een CEA stijging in de follow-up, en hoe wordt een CEA stijging gedefinieerd?

Aanbeveling

Geef uitleg aan de patiënt over de verwachtingen ten aanzien van terugkeer van ziekte, op welke wijze controles die gericht zijn op het vaststellen van terugkeer van ziekte zullen worden uitgevoerd, en welke consequenties afwijkende testuitslagen hebben. Er kan afgezien worden van follow-up op basis van gedeelde besluitvorming.

Vervolg een in opzet curatief behandelde patiënt met een stadium I-III colon- of rectumcarcinoom met CEA bepalingen om de 3 tot 6 maanden in jaar 1 en 2 en om de 6 tot 12 maanden in jaar 3 tot 5. Maak een CT thorax/abdomen na 12 maanden.

Voer een coloscopie uit binnen 3 maanden postoperatief indien het volledige colon niet preoperatief in beeld is gebracht, of anders na 1 jaar. Volg de richtlijn coloscopie surveillance voor endoscopische follow-up nadien.

Beschouw het CEA als afwijkend:

- bij een postoperatieve uitgangswaarde boven de normaalwaarde ($> 5 \text{ ng/ml}$), of
- bij een verdubbeling ten opzichte van de uitgangswaarde, of
- bij een herhalde stijging.

Overweeg bij een afwijkend CEA een herhalde meting na minimaal 6 weken.

Maak bij een afwijkend CEA een CT thorax/abdomen of een FDG PET-CT-scan.

Overwegingen

Gezien de grote variëteit aan schema's tussen de trials worden hieronder enkele van de belangrijke RCT's in meer detail besproken.

De FACS-trial includeerde 1202 patiënten met stadium I-III CRC. Vier follow-up benaderingen werden vergeleken; CEA elke 3 maanden tot 2 jaar en elke 6 maanden tot 5 jaar met eenmalig CT tussen 12 en 18 maanden, CT-thorax/abdomen/bekken elke 6 maanden tot 2 jaar en jaarlijks tot 5 jaar, combinatie van het CEA- en CT schema, en alleen een CT tussen 12 en 18 maanden postoperatief (Primrose, 2014). Alle patiënten ondergingen coloscopie bij deelname aan de studie en na 5 jaar, met nog een extra coloscopie na 2 jaar in de CT-groepen. Inclusie betrof ongeveer 70% coloncarcinoom, ongeveer 30% stadium III, en ongeveer 40% had adjuvante chemotherapie gehad. Het primaire eindpunt was de detectiegraad van behandelbare recidieven. In de niet-CT-groepen werden tot 18% extra-protocollaire CT's gemaakt. Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen gecombineerde CEA- en CT-beeldvormingstoezicht en surveillance door CEA of CT alleen. Er werden kleine niet significante overlevingsverschillen gezien ten opzichte van geen follow-up, maar de studie had slechts een 31% power om een 5% overlevingsverschil te kunnen aantonen.

In de grootste studie tot nu toe, de COLOFOL-studie, werden 2509 patiënten gerandomiseerd, die curatieve chirurgie ondergingen voor stadium II-III CRC, voor de volgende follow-up schema's: CT thorax/abdomen en CEA na 6, 12, 18, 24 en 36 maanden, en CT thorax/abdomen en CEA na 12 en 36 maanden (Wille-Jørgensen, 2018). Inclusie betrof 66% coloncarcinoom, 54% stadium II en 47% adjuvante chemotherapie. Beide groepen hadden slechts 6% protocol violations en meestal was dat een gemist follow-up bezoek. Zowel de intentie om te behandelen als per protocol-analyse toonden geen significant verschil in totale 5 jaar of kanker-specifieke sterftecijfers met HR's rond de 0,90. In subgroep analyses werd binnen stadium II en III ook geen significant verschil in overleving gevonden.

De GILDA-werkgroep publiceerde de resultaten van de op één na grootste ($n = 1242$) surveillance-RCT voor niet-metastatische CRC waarin gerandomiseerd werd tussen: 1) kliniekbezoek met CEA elke 4 maanden in jaar 1 en 2, elke 6 maanden in jaar 3-4 en na 5 jaar, met een echo lever na 4 en 16 maanden en coloscopie na 1 en 4 jaar; 2) toevoegen van bloedbeeld en CA19.9 aan CEA met zelfde frequentie, echo lever elke 4 maanden in jaar 1 en jaarlijkse in jaar 2-5, jaarlijkse X-thorax en coloscopie tot 5 jaar (Rosati, 2016). Voor rectumcarcinoom werd een proctoscopie na 4 maanden in de minimale groep toegevoegd, en een proctoscopie na 4 en 8 maanden en CT bekken na 4, 12, 24, en 48 maanden in de intensieve groep. De studie includeerde 76% coloncarcinoom, 50% stadium II, en 85% kreeg adjuvante chemotherapie. De definitieve resultaten toonden aan dat intensief toezicht het moment van diagnose van recidief CRC verkortte met 5,9 maanden. Dit had geen significant effect op totale overleving met zelfs trends naar een hogere HR (1,22 voor DFS en 1,14 voor OS). Er werd geen verschil gevonden in het percentage patiënten die in aanmerking kwamen voor curatieve behandeling tussen beide groepen en er werd ook geen verschil in kwaliteit van leven gevonden.

Opvallend is het relatief lage aantal recidieven en goede overleving in zowel de FACS, GILDA als COLOFOL-trial. Daarom is het de vraag of bij een a priori hogere kans op recidief er wel een effect is van meer intensieve follow-up. Patiënten met een pT4 of pN2 stadium hebben recidiefpercentages van > 40%, wat duidelijk hoger is dan de populaties zoals die in de gerandomiseerde trials zijn geïncludeerd. Voor deze groep zou intensievere beeldvorming kunnen worden overwogen (bijvoorbeeld CT elke 6 maanden in de eerste 2 en 3 jaar). Zowel de FACS als COLOFOL-trial laten kleine absolute overlevingsverschillen zien, die

misschien groter zouden zijn geweest als er patiënten met een hoger risico waren geïncludeerd. De Nederlandse COLOPEC-2 trial onderzoekt of intensieve follow-up bij patiënten met een pT4 coloncarcinoom de detectie en overleving van peritoneaal metastasen verbetert (Bastiaenen, 2019). In deze studie wordt bij normale CEA en CT abdomen op 6 maanden een diagnostische laparoscopie gedaan. Patiënten met een negatieve laparoscopie worden gerandomiseerd tussen al dan niet een laparoscopie na 18 maanden als de CEA en CT op 18 maanden zonder afwijkingen zijn.

Anderzijds is het de vraag of zelfs weinig intensieve follow-up zinvol is voor laag risico stadium I colorectaal carcinoom (goed-matig gedifferentieerd, geen lymfatische of veneuze invasie). Ook hier is geen onderbouwing voor in de literatuur, maar afzien van CEA controles bij deze patiëntengroep zou eveneens kunnen worden overwogen.

Op basis van de beschikbare literatuur zijn er geen argumenten om een andere follow-up te hanteren voor rectumcarcinoom dan voor coloncarcinoom. Wel weten we dat de kans op longmetastasen bij rectumcarcinoom groter is dan bij coloncarcinoom, maar voor extra beeldvorming van de thorax is geen bewijs. Ook zijn er sommige landen die beeldvorming van het bekken doen om lokaal recidief van een rectumcarcinoom vroeg te detecteren en zo moeilijk behandelbare problematiek in een palliatieve setting te voorkomen. Hoewel geen bewijs hiervoor is, zou bij patiënten met een hoog risico op lokaal recidief (R1 resectie) beeldvorming van het bekken kunnen worden overwogen.

Naast de niet aantoonbare winst in kanker specifieke overleving, zijn er ook andere redenen om kritisch naar de intensieve controles te kijken. De stress, emotie en logistieke last van patiënten en dokters om regelmatig beeldvorming te vervaardigen, kunnen ook meespelen in het wel of niet afspreken van afbeeldend onderzoek. Ditzelfde geldt voor het routinematische consult in de tweede lijn als het gaat om de oncologische follow-up. Uiteraard dient er poliklinische begeleiding te zijn ter evaluatie van de gevolgen van behandeling en begeleiding bij het herstel. Voor coloncarcinoom lijkt deze begeleiding met name geïndiceerd in het eerste jaar postoperatief, maar zou daarna alleen op indicatie kunnen worden afgesproken. Er zijn ook aanwijzingen dat het voor de gemeenschap goedkoper is om niet routinematisch afbeeldend onderzoek te verrichten. In gerandomiseerd onderzoek (Van der Stok, 2017) zijn de kosten verbonden aan een routinematisch afbeeldend onderzoek (intensieve follow up) vergeleken met gematigde follow up (geen routinematisch afbeeldend onderzoek, alleen op indicatie. Hierbij zijn de kosten voor de intensieve follow up, significant hoger.

Er zijn 3 gerandomiseerde onderzoeken die hebben gekeken naar het verschil in kwaliteit van leven tussen intensieve follow up en gematigde follow up; hierbij is geen aantoonbaar verschil gevonden (Van der Stok 2017)

Bij oudere en/of kwetsbare patiënten met een beperkte levensverwachting kan middels gedeelde besluitvorming gekozen worden voor het afzien van follow-up, bijvoorbeeld omdat de verwachting is dat dit weinig zal bijdragen aan de levensverwachting, omdat follow-up naar alle waarschijnlijkheid geen therapeutische consequenties zal hebben of vanwege een te grote belasting van ziekenhuisbezoek en onderzoeken.

Interpretatie en consequenties van CEA metingen

Er zijn geen goede prospectieve studies die systematisch het effect van het hanteren van bepaalde afkapwaardes van CEA of stijgingspercentage hebben onderzocht. Er is dan ook geen internationale consensus of wetenschappelijk bewijs om richting te geven aan de interpretatie van CEA waardes gedurende de follow-up. De CEA-watch-trial en -analyse van de FACS-studie hebben wel laten zien dat het hanteren van een bepaald stijgingspercentage van meerdere CEA-metingen de detectie van ziekterecidief verder kan verhogen (Verberne, 2017; Shinkins, 2018). De werkgroep heeft ervoor gekozen om bepaalde aanbevelingen te formuleren, om zodoende meer eenheid te verkrijgen in de dagelijkse praktijkvoering, zonder dat hiervoor dus specifiek bewijs beschikbaar is.

Belangrijk is om te realiseren dat CEA waardes fout-positief kunnen zijn (onder andere bij roken), waarbij een herhaalde meting na enkele weken tot maanden kan worden overwogen.

Ook zijn er geen goede studies beschikbaar die systematisch hebben gekeken wat de beste en meest kosteneffectieve beeldvormende strategie moet zijn bij een afwijkend CEA: eerst CT thorax/abdomen of direct een FDG-PET-CT. De werkgroep heeft daarom besloten niet één van de modaliteiten specifiek aan te bevelen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De CEA watch-trial is een multicenter, stepped-wedge cluster gerandomiseerde trial in Nederland, die een intensief CEA-gebaseerde follow up vergeleek met de destijds vigerende standaard follow up na een in opzet curatieve resectie van st I/III colorectaal carcinoom. Elf niet-academische academische ziekenhuizen hebben geparticeerd. De standaard follow up bestond uit polikliniekbezoeken ieder 6 maanden gedurende de eerste 3 jaar en jaarlijks in jaar 4 en 5. CEA bepalingen werden iedere 3 à 6 maanden geadviseerd in de eerste 3 jaar en jaarlijks in jaar 4 en 5. Er werd iedere polikliniek bezoek een echo lever en X-Thorax geadviseerd. In de "intensieve" (CEA watch) cluster werd iedere 2 maanden een CEA bepaling gedaan met jaarlijks een CT Thorax/Abdomen en iedere 3 maanden CEA bepaling in jaar 4 en 5. Indien de CEA waarde hoger was dan 2.4 ng/ml of er was een stijging van meer dan 20% ten opzichte van de vorige CEA bepaling, werd er een CT Thorax/Abdomen geadviseerd. Dit resulteerde in een verhoogde detectie van recidieven die curatief konden worden behandeld, vergeleken met de "standaard follow up" (42% versus 30%; P = 0,0048). Dit heeft zich niet vertaald in verschillen in overleving wanneer recidief werd gedetecteerd door CT versus CEA-meting, maar beide methoden leverden betere overlevingsresultaten op dan detectie door zelfrapportage van de patiënt (Verberne, 2017).

Onderbouwing

Achtergrond

Ongeveer 30% van de patiënten ontwikkelt na in opzet curatief behandeld stadium I-III colorectaal carcinoom uitzaaiingen of een locoregionaal recidief. Metastasen in de lever, longen en het buikvlies en locoregionale recidieven kunnen in selecte gevallen nog met curatieve intentie behandeld worden. Ook kunnen met coloscopie metachrone poliepen en carcinomen worden gedetecteerd. Hierdoor is het gebruikelijk geworden om patiënten na hun operatie frequent te controleren, in de veronderstelling dat vroege detectie van recidief of metachrone primaire tumor leidt tot meer in opzet curatieve behandeling en dus een betere overleving.

Ondanks deze gevoelsmatig logische veronderstelling en internationale richtlijnen die vaak intensieve follow-up schema's aanbevelen, is er discussie over het nut van uitgebreide controles voor wat betreft oncologische uitkomst.

Controles na in opzet curatieve resectie van stadium 1 tot 3 colorectaal carcinoom kunnen daarnaast een rol hebben bij het evalueren van consequenties van de behandeling voor wat betreft het lichamelijk en psychisch functioneren. Voor deze aspecten binnen de follow-up wordt verwezen naar de modules over nazorg en nacontrole en organisatie van nazorg en nacontrole.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Een systematische review laat zien dat er een zeer grote variatie is voor wat betreft hetgeen internationale richtlijnen adviseren voor follow-up na curatieve resectie van een stadium I-III colorectaal carcinoom (Van der Stok, 2017). Richtlijnen van de ASCO, ASCRS, ESMO, NCCN en UK tussen 2011 en 2015 adviseren lichamelijk onderzoek, CEA en beeldvorming (voornamelijk CT) met intervallen tussen de 3 en 12 maanden voor een duur tussen de 3 en 5 jaar. Daarnaast wordt coloscopie geadviseerd na 1 jaar postoperatief en daarna met intervallen van 3 tot 5 jaar, afhankelijk van bevindingen.

Bastiaenen (2018) beschrijven een synopsis van 21 richtlijnen die tot mei 2017 werden gebruikt in landen aangesloten bij de European Society of Coloproctology, en bediscussieren de richtlijnadviezen in de context van meer recent gepubliceerde literatuur (Bastiaenen, 2018). De auteurs concluderen dat veelal multimodale follow-up wordt aanbevolen, maar dat exacte inhoud en frequentie controversieel is. Daarbij merken ze op dat het niet aannemelijk is dat er internationale consensus komt voor wat betreft het optimale follow-up schema, en dat binnen toekomstig onderzoek meer focus moet komen op geïndividualiseerde follow-up en nieuwe biomarkers.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Mohkles (2016) vergeleek de overlevingsresultaten van zeven van totaal 16 RCT's die een intensief en minder intensief controleschema met elkaar vergeleken bij patiënten met niet-gemetastaseerd CRC (Mohkles, 2016). Er werden geen significant verbeterde overlevingsresultaten waargenomen bij patiënten die intensieve surveillance ondergaan, in vergelijking met minimale benaderingen, terwijl de recidieven/metastasen wel eerder werden gevonden.

De 2019 Cochrane meta-analyse komt tot dezelfde conclusie op basis van 19 RCT's (Jeffery, 2019). De auteurs benadrukken de grote diversiteit in de setting (specialist, verpleegkundige, huisarts) en intensiteit/aard van de follow-up schema's in de trials. Desondanks zijn de resultaten consistent, waarbij intensievere follow-up tot meer salvage behandeling en minder interval recidieven leidde. Het effect van intensieve follow-up op overleving werd als klein tot afwezig bestempeld met een HR van 0.91 (0,80 tot 1,04). De auteurs concluderen verder dat schade door surveillance en salvage behandeling niet goed is onderzocht.

De 2015 Cochrane-evaluatie van CEA in de follow-up van colorectaal carcinoom rapporteerde een sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van een recidief van respectievelijk 71% en 88% voor een afkapwaarde van 5 µg/ L (Nicholson, 2015). Van de patiënten met niet-verhoogde pre-operatieve CEA-niveaus was 40 tot 50%

nog steeds aanwezig met verhoogde CEA-niveaus ($> 5 \mu\text{g}/\text{L}$) op het moment van terugkeer van de ziekte (Nicholson, 2015).

Een systematische review onderzocht de test eigenschappen van FDG PET-CT bij een gestegen CEA op basis van 11 studies met 510 patiënten (Lu, 2013). De auteurs concluderen op basis van de resultaten dat FDG PET-CT een waardevol diagnosticum is bij gestegen CEA.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Tijd tot detectie recidief ziekte, percentage recidief ziekte, percentage curatief behandeld recidief ziekte, ziektevrije overleving (5 jaar), kanker specifieke overleving (5 jaar), totale overleving, kwaliteit van leven, kosten.

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten na een in opzet curatief behandeld stadium I-III colon- of rectumcarcinoom;

I: gematigde follow up;

C: intensieve follow up;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

PICO 2

P: patiënten na curatieve chirurgische behandeling stadium I-III colon- of rectumcarcinoom met verhoogd serum CEA;

I: FDG PET CT-scan;

C: CT thorax abdomen;

O: tijd tot detectie recidief, percentage recidief, percentage curatief behandeld recidief, kanker specifieke overleving, totale overleving, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bastiaenen VP, Hovdenak Jakobsen I, Labianca R, Martling A, Morton DG, Primrose JN, Tanis PJ, Laurberg S; Research Committee and the Guidelines Committee of the European Society of Coloproctology (ESCP). Consensus and controversies regarding follow-up after treatment with curative intent of nonmetastatic colorectal cancer: a synopsis of guidelines used in countries represented in the European Society of Coloproctology. *Colorectal Dis.* 2018 Nov 30. doi: 10.1111/codi.14503. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 30506553

Bastiaenen VP, Klaver CEL, Kok NFM, de Wilt JHW, de Hingh IHJT, Aalbers AGJ, Boerma D, Bremers AJA, Burger JWA, van Duyne EB, Evers P, van Grevenstein WMU, Hemmer PHJ, Madsen EVE, Snaebjornsson P, Tuynman JB, Wiezer MJ, Dijkgraaf

- MGW, van der Bilt JDW, Tanis PJ. Second and third look laparoscopy in pT4 colon cancer patients for early detection of peritoneal metastases; the COLOPEC 2 randomized multicentre trial. *BMC Cancer*. 2019 Mar 21;19(1):254. doi: 10.1186/s12885-019-5408-8. PubMed PMID: 30898098.
- Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 4;9:CD002200. doi: 10.1002/14651858.CD002200.pub4. PubMed PMID: 31483854; PubMed Central PMCID: PMC6726414.
- Lu YY, Chen JH, Chien CR, Chen WT, Tsai SC, Lin WY, Kao CH. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Aug;28(8):1039-47. doi: 10.1007/s00384-013-1659-z. Epub 2013 Feb 14. Review. PubMed PMID: 23407908.
- Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, Fiorentino F, Williams NR, Younes RN, Takkenberg JJ, Treasure T. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. *Br J Surg*. 2016 Sep;103(10):1259-68. doi: 10.1002/bjs.10233. Epub 2016 Aug 4. Review. PubMed PMID: 27488593; PubMed Central PMCID: PMC5031212
- Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, Perera R, Primrose JN, Mant D. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 10;(12):CD011134. doi: 10.1002/14651858.CD011134.pub2. Review. PubMed PMID: 26661580.
- Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D; FACS Trial Investigators. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jan 15;311(3):263-70. doi: 10.1001/jama.2013.285718. PubMed PMID: 24430319.
- Rosati G, Ambrosini G, Barni S, Andreoni B, Corradini G, Luchena G, Daniele B, Gaion F, Oliverio G, Duro M, Martignoni G, Pinna N, Sozzi P, Pancera G, Solina G, Pavia G, Pignata S, Johnson F, Labianca R, Apolone G, Zaniboni A, Monteforte M, Negri E, Torri V, Mosconi P, Fossati R; GILDA working group. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):274-80. doi: 10.1093/annonc/mdv541. Epub 2015 Nov 16. PubMed PMID: 26578734.
- Shinkins B, Primrose JN, Pugh SA, Nicholson BD, Perera R, James T, Mant D. Serum carcinoembryonic antigen trends for diagnosing colorectal cancer recurrence in the FACS randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2018 May;105(6):658-662. doi: 10.1002/bjs.10819. Epub 2018 Mar 26. PubMed PMID: 29579327.
- Van der Stok EP, Spaander MCW, Grünhagen DJ, Verhoef C, Kuipers EJ. Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 May;14(5):297-315. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.199. Epub 2016 Dec 20. Review. PubMed PMID: 27995949.
- Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doornbos PM, Havenga K, Manusama E, Klaase J, van der Mijle HC, Lamme B, Bosscha K, Baas P, van Ooijen B, Nieuwenhuijzen G, Marinelli A, van der Zaag E, Wasowicz D, de Bock GH, Wiggers T. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1188-96. doi: 10.1016/j.ejso.2015.06.008. Epub 2015 Jun 30. PubMed PMID: 26184850.
- Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel ER, Oppers F, de Jong AM, Grossmann I, Klaase JM, de Bock GH, Wiggers T. Survival analysis of the CEAwatch multicentre clustered randomized trial. *Br J Surg*. 2017 Jul;104(8):1069-1077. doi: 10.1002/bjs.10535. Epub 2017 Apr 4. PubMed PMID: 28376235.
- Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, Renéhan AG, Horváth-Puhó E, Pahlman L, Sørensen HT; COLOFOL Study Group. Effect of More versus Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 22;319(20):2095-2103. doi: 10.1001/jama.2018.5623. PubMed PMID: 29800179.

Follow-up na rectumsparende behandeling met neoadjuvante therapie

Uitgangsvraag

Hoe dient een patiënt vervolgd te worden voor vroegtijdige detectie van een regrowth na klinisch complete respons op (chemo)radiotherapie, lokale excisie van een tumorrest na neoadjuvante therapie?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Hoe wordt een luminale regrowth gedefinieerd?
2. Hoe wordt een nodale regrowth gedefinieerd?
3. Wat is het meest optimale FU schema (modaliteit en timing) om een luminale regrowth vast te stellen?
4. Wat is het meest optimale FU schema (modaliteit en timing) om een nodale regrowth vast te stellen?

Aanbeveling

Verricht 3-maandelijkse follow-up in het 1^e jaar en 6-maandelijkse follow-up in jaar 2 en 6 tot 12-maandelijks in jaar 3 tot 5 met MRI en endoscopie. Neem een biopt bij verandering van het litteken tijdens follow-up.

Definieer een luminale regrowth als teruggroei van tumor in het lumen ter plaatse van het litteken na rectumsparende behandeling na (chemo)radiatie.

Definieer een nodale regrowth als een initieel normale of gesteriliseerde klier op restadiërings MRI die tijdens follow-up verandert in grootte en/of morfologie.

Verricht follow-up met MRI en gebruik hiervoor hetzelfde protocol als bij primaire stadiëring en herstadiëring. Let op dat het field of view voldoende ruim is (tot aan promontorium en inclusief laterale klierregio's).

Verricht de rectoscopische follow-up met een flexibele endoscoop met hoge resolutie, met een goede foto- en videodocumentatie van de beelden.

Overwegingen

Vrijwel alle cohortstudies hanteren een follow-up schema met hierin 3-maandelijkse evaluaties in het 1^e jaar, (3-)6-maandelijkse evaluaties in het 2^e jaar en daarna 6 tot 12 maandelijks tot maximaal 5 jaar follow-up. Enkele studies volgen na 2 jaar regrowth-vrije follow-up het standaard follow-up schema voor colorectaal carcinoom na resectie (Renehan, 2016; Sanchez-Loria, 2016). Gebruikte modaliteiten zijn met name endoscopie (incl. rectaal toucher) gecombineerd met MRI en soms PET-CT.

Biopten worden niet routinematiig afgenoem, maar wel bij veranderingen bij endoscopie tijdens follow-up.

Meerdere studies rapporteren dat de meeste lokale regrowths optreden in de eerste 2 jaar na start van watchful waiting, 88% in de International Watch and Wait Database (van der Valk, 2018). De overgrote meerderheid bevindt zich luminaal (95%), slechts 3% geïsoleerd nodaal en 2% gecombineerd. Deze bevindingen ondersteunen het intensievere follow-up schema in de eerste 2 jaar. Het zwaartepunt van de follow-up is endoscopie en het rectaal toucher. Biopten worden in enkele studies routinematiig verricht, maar

dit levert in de regel weinig op. Als er een verandering optreedt in het litteken is een biopt wel geïndiceerd. MRI is van belang met name voor de beoordeling van de diepere rectumwand en mesorectale en laterale klieren. Hiervoor wordt in de meeste studies T2-gewogen MRI gebruikt, waarbij diffusie-MRI behulpzaam kan zijn. Toevoeging van diffusie-MRI verhoogt de accuratesse van MRI om kleine regrowths op te sporen.

In een studie met 164 patiënten in een watchful waiting traject werden meer dan 1500 follow-up MRIs bekeken. Tijdens follow-up is een veranderend MRI beeld suggestief voor een regrowth, slechts in 7% verandert het beeld door toename en deels ook afname van fibrose (Lambregts, 2020).

18F-FDG-PET-CT is in sommige studies ook gebruikt voor follow-up, echter de beperkte sensitiviteit voor het detecteren van kleine regrowths, kosten, beschikbaarheid en gebruik van radiatie maken PET-CT een ongeschikte modaliteit voor follow-up.

Follow-up voor nodale regrowths is uitdagend waarbij vanuit praktisch oogpunt groei of veranderde morfologie van een klier beschouwd dient te worden als verdacht voor nodale regrowth. Indien een histologische bevestiging gewenst is voor de besluitvorming kan een transrectale echogeleide punctie uitgevoerd worden.

Recent is door de Nederlandse Watch-and-Wait groep (Haak, 2021.) een analyse uitgevoerd van de follow-up, waarbij verschillende scenario's zijn geëvalueerd om de follow-up te optimaliseren, aangezien de follow-up door veel behandelaars als erg intensief beschouwd wordt. De resultaten toonden dat een vermindering van het aantal onderzoeken in het eerste jaar leidt tot een vertraging in detectie van regrowths. Na 2 jaar, daarentegen, gaf jaarlijkse follow-up (in plaats van halfjaarlijks) geen vertraging in regrowth detectie. Daarom kan worden overwogen om het follow-up schema na 2 jaar te deïntensiveren.

Voor patiënten die een lokale excisie ondergaan na (chemo)radiatie gelden dezelfde overwegingen als hierboven. Hupkens (2017) heeft aangetoond dat tijdens follow-up na lokale excisie (gemengde populatie met patiënten die lokale excisie ondergingen voor vroeg rectumcarcinoom maar ook na (chemo)radiatie een accuratesse van 80% met T2-gewogen MRI en 89% met diffusie-MRI kan worden behaald voor de detectie van een recidief. De belangrijkste aanwijzing voor een recidief was het ontstaan van intermediair signaal in het litteken of omgevende mesorectum. Indien bij een lokale excisie resttumor aanwezig was, is de kans op nodale regrowth hoger dan na excisie van een ypT0 of in het kader van watchful waiting voor een klinisch complete respons. Patiënten met een kleine resttumor hebben immers een hogere intrinsieke kans op kliermetastasen.

Follow-up met MRI kan worden uitgevoerd met het standaard protocol dat wordt gebruikt voor rectumcarcinoom (re)stadiëring: 3 T2-gewogen sequenties, DWI-sequentie en een groot field of view serie voor de klierstadiering. Hiervoor wordt ook verwezen naar module 2.4 en 6.6. Let erop dat de laterale klierloges en het mesorectum tot aan het promontorium worden afgebeeld. De sequentie met een groot field of view hoeft niet geanguleerd te worden aan de tumoras, dit dient wel te worden gedaan voor de gerichte axiale T2 en DWI sequentie.

Endoscopische follow-up dient te worden verricht met een flexibele endoscoop met hoge resolutie, waarbij het oude tumorbed adequaat moet worden gedocumenteerd met foto's.

Voor de follow-up tijdens orgaansparende therapie wordt geadviseerd om dit te centraliseren in de regio in een centrum met expertise in de beoordeling van MRI en endoscopie tijdens orgaansparende behandeling. Verder wordt geadviseerd om bij twijfel overleg te voeren met een centrum met specifieke expertise op dit gebied.

Onderbouwing

Achtergrond

Indien er sprake is van een klinisch complete respons na neoadjuvante (chemo)radiatie, kan afgezien worden van TME chirurgie en gekozen worden voor Watch&Wait (module 6.14). Daarnaast kan bij twijfel of bij een kleine tumorrest een lokale excisie uitgevoerd worden.

Een belangrijk onderdeel van deze rectumsparende behandelingen is de follow-up. Immers, bij het (gedeeltelijk) *in situ* laten van het rectum en/of mesorectum is de kans op residuele tumor hoger dan wanneer een totale mesorectale excisie wordt verricht. Het doel van follow-up is om zo vroeg mogelijk een luminale of nodale tumorrest op te sporen en te behandelen.

Ten aanzien van watchful waiting na neoadjuvante therapie is er consensus om in het geval van terugkeer van tumor in het litteken te spreken van regrowth in plaats van een lokaal recidief, omwille van het grote verschil in prognose en klinische consequentie vergeleken met een lokaal recidief na een TME resectie.

Voor follow-up na endoscopische of chirurgische lokale excisie van een T1 rectumcarcinoom wordt verwezen naar module 9.1. In deze module wordt enkel de follow-up besproken die additioneel is ten opzichte van de 'standaard' follow-up na behandeling van een colorectaal carcinoom (beschreven in module 9.2).

Samenvatting literatuur

Samenvatting internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er zijn geen internationale richtlijnen of consensus documenten waarin aanbevelingen worden gedaan over de follow-up na orgaansparende behandeling. Er wordt in de ESMO guideline (Glynne-Jones, 2017) alleen gesproken over nauwgezette surveillance in het kader van watchful waiting.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses over follow-up na orgaansparende behandeling.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten:

- Luminale en nodale regrowth.
- Kans op regrowth per vorm van rectumsparende behandeling.
- Timing van regrowth per vorm van rectumsparende behandeling.
- Accuratesse van modaliteiten voor opsporen regrowth.
- Succesvolle salvage chirurgie voor regrowth.

- Ziektevrije overleving.
- Totale overleving.

PICO(s)

PICO 1 en 2: (Definitie luminaire en nodale regrowth)

Geen PICO gedefinieerd.

PICO3 en 4: (detectie luminaire of nodale regrowth bij een rectumsparende behandeling na (chemo)radiatie)

- P:** patiënten met een rectumcarcinoom die rectumsparend behandeld zijn door middel van neoadjuvante therapie +/- lokale excisie en follow-up ondergaan in het kader van watchful waiting;
- I:** additionele follow-up met rectaal toucher, endoscopie, MRI;
- C:** standaard FU na TME resectie;
- O:** percentage en timing van detectie van lokale regrowth (luminaal en nodaal), kans op succesvolle salvage chirurgie, overleving.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2022

Laatst geautoriseerd : 05-08-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Haak HE, Źmuc J, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, Melenhorst J, Beets GL, et al. The evaluation of follow-up strategies of watch-and-wait patients with a complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2021 Mar 16. doi: 10.1111/codi.15636. Epub ahead of print. PMID: 33725387.
- Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, Deserno WMLLG, Leijtens JWA, Nelemans PJ, et al. MRI surveillance for the detection of local recurrence in rectal cancer after transanal endoscopic microsurgery. *Eur Radiol.* 2017 Dec;27(12):4960-4969. doi: 10.1007/s00330-017-4853-5. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667480.
- Lambregts DMJ, Maas M, Boellaard TN, Delli Pizzi A, van der Sande ME, Hupkens BJP, et al. Long-term imaging characteristics of clinical complete responders during watch-and-wait for rectal cancer—an evaluation of over 1500 MRIs. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):272-280. doi: 10.1007/s00330-019-06396-1. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31428827.
- Lambregts DM, Lahaye MJ, Heijnen LA, Martens MH, Maas M, Beets GL, et al. MRI and diffusion-weighted MRI to diagnose a local tumour regrowth during long-term follow-up of rectal cancer patients treated with organ preservation after chemoradiotherapy. *Eur Radiol.* 2016 Jul;26(7):2118-25. doi: 10.1007/s00330-015-4062-z. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26518582; PMCID: PMC4902833.
- Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):174-183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26705854.
- Sanchez Loria F, Iseas S, O'Connor JM, Pairola A, Chacon M, Mendez G, et al. Non-surgical management of rectal cancer. Series of 68 cases, long follow up in two leading centres in Argentina. *Dig Liver Dis.* 2016 Nov;48(11):1372-1377. doi: 10.1016/j.dld.2016.05.012. Epub 2016 May 20. PMID: 27260329.
- van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenborg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait

Database (IWWD): an international multicentre registry study. Lancet. 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X. PMID: 29976470.

Nazorg en nacontrole bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Signalering/behandeling gevolgen CRC
- Ondersteunende zorg
- Darmfunctiestoornissen na RC-behandeling
- Blaasfunctiestoornissen na RC behandeling
- Seksuele functiestoornissen na RC behandeling
- Stomazorg na CRC behandeling

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Signalering en behandeling van de gevolgen van colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

1. Hoe, door wie, en wanneer moeten de (late) gevolgen van het colorectaal carcinoom in de nazorgfase van de behandeling worden uitgevraagd?
2. Hoe moeten eventuele gevolgen van het colorectaal carcinoom worden behandeld?

Aanbeveling

Spreek af wie binnen het team de zorgbehoefte bij patiënten uitvraagt na behandeling voor een colorectaal carcinoom.

Gebruik de Lastmeter voor het periodiek (niet vaker dan 1x per 3 maanden) signaleren van problemen op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied. Neem de uitslag van de meting op in het patiëntendossier.

Vraag bij kwetsbare/oudere patiënten specifiek naar functionele, fysieke, psychische, cognitieve en sociale problemen verbonden met kanker, in aanvulling op het afnemen van de Lastmeter.

Bespreek in geval van geringe zorglast (Lastmeter < 4) en geen zorgbehoefte kort de uitkomsten van het meetinstrument, en wijs de patiënt zo nodig op gangbare vormen van (zelf)hulp.

Verwijs bij hogere zorglast (Lastmeter ≥ 4) en/of zorgbehoefte naar passende psychosociale of paramedische hulp, dan wel revalidatie, afhankelijk van de zorgvraag.

Overwegingen

Gedurende het hele proces van diagnosestelling tot nazorg kunnen zich bij patiënten met darmkanker symptomen en klachten voordoen waarvoor aanvullende zorg zinvol is. In de landelijke richtlijn 'detecteren behoefte psychosociale zorg' (2017) wordt gemeld dat naar schatting voor 25 tot 30% van de kankerpatiënten extra gespecialiseerde psychosociale en/of paramedische zorg noodzakelijk is.

Patiënten brengen lang niet altijd uit zichzelf ter sprake wat hen bezighoudt of hindert in hun ziekteproces. Hoewel kankerbehandelaars en verpleegkundigen zich veelal terdege realiseren dat kanker diep ingrijpt in het leven van de patiënt, zijn zij van oudsher vooral gericht op uitvragen en behandelen van de fysieke gevolgen van de ziekte en de benodigde behandelingen. Aandacht en zorg voor de andere aspecten is minder vanzelfsprekend. Patiënten kunnen tijdens hun ziekte- en behandeltraject op verschillende momenten (hulp)vragen hebben, waarbij ze ondersteuning kunnen gebruiken. Het is daarom belangrijk dat hieraan op gestructureerde wijze aandacht wordt besteed gedurende het gehele zorgtraject.

In een systematische review van 22 studies (Kotronoulas, 2014) werd gevonden dat het structureel uitvragen en bespreken van zorgbehoefte en patiëntgerichte uitkomstmatten zoals fysiek of psychisch welbevinden als onderdeel van het oncologisch zorgpad het bespreekbaar maken van klachten en zorgen vergemakkelijkt.

Enkele studies uit de review vonden daarnaast dat er een verbetering optrad in symptoombeheersing en patiënttevredenheid, en dat er vaker ondersteunende zorg werd ingezet.

Uitgebreide adviezen ten aanzien van het detecteren en behandelen van de lichamelijke, psychosociale, praktische en levensbeschouwelijke gevolgen van kanker zijn beschreven in de Richtlijn Detecteren behoeft aan psychosociale zorg (IKNL, 2017). Voor gedetailleerde informatie wordt dan ook naar deze richtlijn verwezen. Belangrijkste advies ten aanzien van het detecteren van zorgbehoefte is de periodieke afname van de Lastmeter als standaard onderdeel van het gehele zorgpad van diagnostiek tot nazorg.

Voor informatie over het signaleren en behandelen van specifieke lichamelijke klachten en stomazorg, wordt verwezen naar de modules Darmfunctiestoornissen'', 'Blaasfunctiestoornissen', 'Seksuele functiestoornissen' en 'Stomazorg'. Andere mogelijkheden voor ondersteunende zorg staan beschreven in de module 'Ondersteunede zorg'.

Onderbouwing

Achtergrond

De behandeling van colorectaal carcinoom kent zowel directe complicaties als ook lange termijn gevolgen, die zich nog jaren na de behandeling kunnen manifesteren. Dit betreft bijvoorbeeld stoornissen in de darm, blaas en seksuele functie. Darmchirurgie kan resulteren in een blijvend stoma en stoma gerelateerde problemen, littekenbreuk, en dunne darm obstructie. Door oxaliplatin bevattende chemotherapie kan polyneuropathie optreden. Ook is blijvende vermoeidheid een veelgehoorde klacht. Bij ouderen kan een blijvend verlies in zelfredzaamheid ontstaan.

Naast de late medische gevolgen heeft het krijgen van darmkanker en de behandeling ervan ook psychosociale en maatschappelijke gevolgen. Angst en depressieve gevoelens kunnen tijdens of na de behandeling optreden. Er kunnen veranderingen optreden in de manier waarop iemand in het leven staat en relaties kunnen onder druk komen te staan. Seksualiteit en intimiteit worden vaak anders ervaren, zeker wanneer er littekens of een stoma aanwezig zijn. Werkhervatting, het krijgen van een hypotheek of verzekering kunnen na de behandeling van darmkanker bemoeilijkt worden en hebben grote gevolgen voor het gevoel van eigenwaarde van de patiënt.

Tijdige signalering en behandeling van deze (late) gevolgen van de behandeling is daarom een essentieel aspect van de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom. Aanbevelingen ten aanzien van endoscopische en oncologische follow-up zijn terug te vinden in de desbetreffende submodules van de module 'Follow-up'.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de Colorectal cancer survivorship richtlijn van the American Cancer Society (2017) staat dat in de Signalering en behandeling van psychische en psychosociale effecten van behandeling van colorectaal carcinoom aandacht dient te zijn voor:

- Gastro-intestinale symptomen waaronder diarree, rectaal bloedverlies, incontinentie en klachten als

smaakverlies of droge mond.

- Cardiovasculaire toxiciteit na 5-FU or capecitabine bij patiënten met obesitas of een cardiovasculaire voorgeschiedenis.
- Distress, stemmingsklachten, angst en cognitieve problemen; zo nodig doorverwijzing voor psychosociale zorg of nadere diagnostiek.
- Screenen op vermoeidheid middels een gevalideerd screeningsinstrument; zo nodig doorverwijzing voor psychosociale zorg of revalidatie.
- Neuropathie; zo nodig verwijzing voor revalidatie of pijnbehandeling.
- Beleving van en problematiek gerelateerd aan stoma.
- Seksualiteit, intimiteit en infertiliteit.
- Urineincontinentie en –retentie.

In de Richtlijn Detecteren behoeft aan psychosociale zorg (IKNL, 2017) stelt dat de behandelend medisch specialist verantwoordelijk is voor het signaleren van distress en zorgbehoeften. Zij kunnen dit delegeren aan een verpleegkundige/verpleegkundig specialist/POH-GGZ.

Daarbij wordt geadviseerd de Lastmeter te gebruiken voor het signaleren van problemen op lichamelijk, emotioneel, sociaal, praktisch en levensbeschouwelijk gebied. Geadviseerd wordt deze af te nemen:

- Kort na het stellen van de diagnose kanker (maar niet tijdens het slecht nieuws gesprek).
- Tijdens de behandeling; niet vaker dan eens per 3 maanden.
- Bij afronding van de primaire kankerbehandeling.
- In de controleperiode: bij elk controlebezoek in het ziekenhuis of huisartsenpraktijk; niet vaker dan elke 3 maanden.
- Bij afsluiten van de controleperiode en overdracht van de tweede naar de eerste lijn.
- Indien wijzigingen optreden in de medische en/of psychosociale situatie van de patiënt.

De richtlijn stelt dat bij een Lastmeterscore < 4 en/of geen zorgbehoefte kan worden volstaan met het kort bespreken van de uitkomst van het signaleringsinstrument, de patiënt basale aanvullende ondersteuning bieden voor eventuele problemen die hij/zij ervaart en te wijzen of gangbare vormen van (zelf)hulp. Bij een score ≥ 4 en/of zorgbehoefte kan bovendien verwezen worden naar passende psychosociale of paramedische hulp, of eventuele revalidatie. Bij het ontbreken van behoefte aan gespecialiseerde zorg kan een vervolggesprek worden aangeboden.

De Richtlijn Medisch Specialistische revalidatie bij Oncologie (2018) adviseert om ook bij kwetsbare/oudere patiënten de Lastmeter te gebruiken, met daarbij extra aandacht voor functionele, fysieke, psychische cognitieve en sociale problemen verbonden met kanker in deze patiëntenpopulatie. De richtlijn stelt dat er momenteel geen geschikt signaleringsinstrument is specifiek voor kwetsbare (veelal oudere) patiënten met of behandeld voor kanker.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen relevante systematische reviews over dit onderwerp beschikbaar.

Zoeken en selecteren

PICO(s)

Voor deze deelvragen werd geen PICO opgesteld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Colorectal cancer survivorship richtlijn van the American Cancer Society (2017).

Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, MacGillivray S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1480-501. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5948. Epub 2014 Apr 7. Review. PubMed PMID: 24711559.

Richtlijn Detecteren behoefte aan psychosociale zorg (IKNL, 2017).

Richtlijn Medisch Specialistische revalidatie bij Oncologie (2018).

Ondersteunende zorg

Uitgangsvraag

Welke ondersteunende zorg kan worden ingezet voor de lichamelijke, psychosociale en praktische problemen die op kunnen treden in het zorgtraject (van diagnostiek tot nazorg) bij patiënten met colorectaal carcinoom?

Aanbeveling

Informeer patiënten over beschikbare informatiebronnen zoals patiëntenorganisaties, Thuisarts.nl, verwijsgids kanker en Oncokompas.

Informeer de patiënt over de mogelijkheden van ondersteunende zorg en stem eventuele verwijzing goed af, zodat de patiënt goed geïnformeerd kan beslissen en gemotiveerd is voor de gekozen zorg.

Verwijs voor ondersteunende zorg bij voorkeur naar een psychosociale en/of (para)medische zorgverlener met ervaring in oncologie. Schakel bij patienten met een stoma de stomaverpleegkundige in.

Overweeg bij reïntegratie problematiek na kanker een verwijzing naar een gespecialiseerde bedrijfsarts: de bedrijfsartsconsulent oncologie (BACO).

Zorg voor regelmatige interdisciplinaire overdracht van informatie ten aanzien van de al dan niet ingezette behandeling en voortgang, ook naar de huisarts.

Overwegingen

Wat is er nieuw?

- **Stomazorg is toegevoegd in deze module.**

Overwegingen

Ondersteunende zorg omvat alle zorg in aanvulling op de medische zorg, die ten goede komt aan de patiënt met een colorectaal carcinoom. Ondersteunende zorg is niet gebonden aan een bepaalde fase in het behandeltraject. Derhalve dient iedere betrokken professional gedurende het gehele zorgtraject alert te zijn op een hulpvraag met betrekking tot ondersteunende zorg. Zoals besproken in de module Signalering en behandeling van de gevolgen van CRC (10.1) wordt geadviseerd hiervoor de Last-meter te gebruiken, bij kwetsbare (veelal oudere) patiënten aangevuld met gerichte navraag naar functionele, fysieke, psychische en sociale problemen verbonden met kanker.

Online informatiebronnen

De Verwijsgids Kanker (www.verwijsgidskanker.nl), ontwikkeld en onderhouden door de IKNL, kan gebruikt worden door hulpverleners, patiënten en diens naasten om verwijsmogelijkheden te verkennen. Het gaat daarbij om zorgmogelijkheden op zowel landelijk als regionaal niveau, zoals fysiotherapie, psychosociale zorg, ergotherapeuten, diëtisten, etc. De website is vrij toegankelijk.

Kanker.nl (www.kanker.nl) is het centrale online platform in Nederland met informatie over kanker. Dit is bestemd voor iedereen die met kanker te maken krijgt: (ex-)patiënten en hun naasten, om het platform

bezoeken en eventueel ook deelnemer worden. Inmiddels telt Kanker.nl ruim 1 miljoen bezoeken per maand, 30.000 deelnemers en zo'n 1.350 bloggers. De website is vrij toegankelijk.

Thuisarts.nl (www.thuisarts.nl) is een initiatief van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en is bedoeld voor mensen die informatie zoeken over gezondheid en ziekten en kan gebruikt worden als ondersteuning bij voorlichting aan patiënten voor, tijdens en na het consult. De website is vrij toegankelijk.

Het Oncokompas (www.oncokompas.nl) is een onlineprogramma bedoeld voor patiënten, waarin eerst een totaalbeeld gevormd wordt van de ervaren kwaliteit van leven door te kijken naar leefstijl, fysiek, psychisch en sociaal functioneren en levensvragen. Dit wordt vervolgens gekoppeld aan concrete stappen die de patiënt kan nemen om kwaliteit van leven te verbeteren. Op basis van deze gegevens, de gezondheidstoestand, persoonlijkheid en motivatie van de patiënt adviseert het Oncokompas vervolgens specifieke zelfhulpprogramma's of doorverwijzing naar gespecialiseerde zorg. Om gebruik te maken van het Oncokompas dient de patiënt aangemeld te worden via zijn oncologisch behandelaar of verpleegkundig specialist.

Patiëntenorganisaties

Patiëntenorganisaties bieden actuele patiënteninformatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging aan voor patiënten met een colorectaal carcinoom. Het is daarom zinvol patiënten tijdig te wijzen op deze bron van informatie en ondersteuning.

Professionele ondersteunende zorg

Voor ondersteunende zorg op psychosociale, paramedisch en medisch vlak is een uitgebreid palet aan professionele zorgverleners inzetbaar. Te denken valt bijvoorbeeld aan fysiotherapie (algemeen, of specifiek gericht op bekkenbodemproblematiek), psychologie, maatschappelijk werk, diëtetiek, ergotherapie, stomaverpleegkundige, revalidatiegeneeskunde, en bij kwetsbare (oudere) patiënten ook de specialist ouderengeneeskunde/geriatrie/ interne ouderengeneeskunde.

Voor stomazorg wordt verwezen naar de desbetreffende richtlijn (herziene versie november 2018) waarin uiteengezet wordt wat de meerwaarde is van de stomaverpleegkundige, en welke opleiding, praktijkervaring, en deskundigheidsniveau nodig zijn om deze ondersteunende zorg te kunnen leveren.

De Verwijsgids Kanker geeft een overzicht van paramedische zorgverleners met specialisatie in de problematiek van oncologische patiënten. In het deskundigenbestand van de Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (<https://nvpo.nl/deskundigenbestand>) staan psychosociale zorgverleners geregistreerd die voldoen aan de criteria van hun beroepsvereniging voor het verlenen van psychosociale zorg in de Oncologie.

Ondersteuning op participatie in werk

Een werkende met een dienstverband wordt bij verzuim begeleid door de bedrijfsarts. Ook als er geen sprake is van verzuim kan een werkende ondersteuning vragen van de bedrijfsarts. De bedrijfsarts kent -vanuit de richtlijn Kanker & Werk voor bedrijfsartsen (NVAB, versie 2019)-de begeleidingsmogelijkheden bij re-integratie na kanker. Hij is op de hoogte van de interventiemogelijkheden die werkhervervulling tijdens of na

een behandeling voor kanker kunnen ondersteunen, maar ook bij het optreden van late gevolgen van de kanker(behandelingen). In die richtlijn zijn ook een aantal verwijssindicaties aangegeven voor de in kanker en werk gespecialiseerde bedrijfsarts: de bedrijfsartsconsulent oncologie of BACO. Deze kan ingeschakeld worden bij complexe problematiek in relatie met werkhervervulling na kanker. In dat kader kan gedacht worden aan de volgende vragen:

1. Zijn er na de behandelingen voor CRC nog gezondheidsklachten, die belemmerend zijn voor het dagelijks functioneren en het werkvermogen?
2. Ervaart de patiënt ernstige vermoeidheidsklachten, die hem belemmeren in de uitvoering van zijn dagelijkse bezigheden (dus ook werk)?
3. Is er sprake van klachten over het concentreren of het geheugen?
4. Zijn er andere chronische aandoeningen -niet ten gevolge van kanker(behandelingen)- die belemmerend kunnen zijn bij de re-integratie (comorbiditeit)?
5. Ervaart de patiënt voorafgaand aan en tijdens de re-integratie voldoende steun vanuit zijn sociale netwerk?
6. Zijn er andere factoren aanwezig, die de re-integratie belemmeren (persoonlijk, ziektegerelateerd of werkgerelateerd)?
7. Is er sprake van stagnatie van de re-integratie in werk zonder duidelijke oorzaak?

Een zzp'er heeft geen bedrijfsarts. Iedere zzp'er die worstelt met een of meer van bovenstaande vragen zal evengoed gebaat zijn bij ondersteuning door een BACO.

Een verwijzing naar de bedrijfsartsconsulent oncologie kan rechtstreeks gedaan worden. Zie hiervoor <https://www.nvka.nl/BACO/>.

Onderbouwing

Achtergrond

Tijdige signalering en behandeling van lichamelijke, psychosociale of praktische klachten die op kunnen treden in het traject van diagnostiek tot nazorg is een essentieel aspect van de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom. Het hebben van een vast aanspreekpunt/casemanager, zoals beschreven in de modules 'Diagnostische fase' en 'Behandelfase', bevordert het tijdig signaleren van verandering in de gezondheidstoestand of gemoedsrust van de patiënt. Daarbij wordt geadviseerd om periodiek de Lastmeter in te laten vullen en aan de hand hiervan met de patiënt de zorgbehoefte te bespreken (Module 'Signalering en behandeling van de gevolgen van colorectaal carcinoom'). In het kader van ondersteunende zorg is ook de begeleiding bij werkhervervulling na kanker van belang.

Deze module richt zich op de mogelijkheden voor het bieden van ondersteunende zorg in geval van klachten en/of zorgbehoefte, waarbij dit specifiek ook voor kwetsbare patienten geldt. Omdat een aanzienlijk deel van patienten met colorectaal carcinoom een tijdelijk of blijvend stoma krijgt, zal in deze module ook aandacht zijn voor het belang van stomazorg. Het hoofdstuk 'Nazorg en nacontrole' bevat daarnaast een aantal modules die direct aan de behandeling gerelateerde lichamelijke problemen behandelen, zoals darm- of

blaasfunctiestoornissen, seksuele dysfunctie. Adviezen ten aanzien van voeding en beweging in de perioperatieve periode staan beschreven in Module 'Prehabilitatie'. Derhalve wordt daarop hier niet verder ingegaan.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

De richtlijn *Detecteren behoeft psychosociale zorg* (IKNL, 2017) adviseert om aan de hand van de Lastmeter te beoordelen of verwijzing voor ondersteunde zorg nodig is. Dit moet goed afgestemd en besproken worden met de patiënt, zodat de patiënt goed geïnformeerd kan beslissen en gemotiveerd is voor de gekozen zorg. Ondanks een hoge emotionele last of onvervulde zorgbehoeftes zal niet elke patiënt verwezen willen worden. Patiënten bepalen uiteindelijk zelf of zij wel of geen gebruik willen maken van aanvullende professionele zorg. De richtlijn adviseert bij voorkeur te verwijzen naar een psychosociale en/of (para)medische zorgverlener met ervaring in oncologie.

De richtlijn stelt dat onderling gestructureerd overleg en afstemming over de geconstateerde problematiek en ingezette behandeling tussen de psychosociale en (para)medische zorgverleners en de basisbehandelaars noodzakelijk is. Daarnaast is het belangrijk dat de verwijzend arts terugrapportage ontvangt over (het effect van) de gegeven psychosociale en /of paramedische behandeling of over de redenen om af te zien van behandeling.

De richtlijn *Medisch Specialistische Revalidatie bij Oncologie* (2018) adviseert in geval van een functioneringsprobleem op één vlak, inzet van een monodisciplinaire behandelaar. In geval van functioneringsproblemen op verscheidene vlakken zonder onderlinge samenhang worden meerdere monodisciplinaire behandelaren naast elkaar geadviseerd.

Indien er sprake is van functioneringsproblemen op meerdere vlakken, die onderling met elkaar samenhangen, of indien er noodzaak is tot interdisciplinaire behandeling, dan wordt poliklinische, medische specialistische revalidatie geadviseerd. In geval van zeer uitgebreide of ernstige functiestoornissen met blijvende beperkingen kan dit ook in een klinische setting plaatsvinden.

De richtlijn Kanker & Werk voor bedrijfsartsen (NVAB, versie 2019)-geeft handvaten voor de begeleidingsmogelijkheden bij re-integratie na kanker. In deze richtlijn zijn ook een aantal verwisindicaties aangegeven voor de in kanker en werk gespecialiseerde bedrijfsarts: de bedrijfsartsconsulent oncologie of BACO.

De richtlijn Stomazorg Nederland (V&VN Stomaverpleegkundigen, versie november 2018) behandelt de informatie en educatie in de stomazorg, waarbij dit specifiek uitgewerkt is voor de preoperatieve fase, de postoperatieve en ontslagfase, en de nazorgfase. Tevens wordt geformuleerd hoe de stomazorg dient te zijn georganiseerd.

Voor een kwetsbare (vaak oudere) patiënt die te kwetsbaar is om na ziekenhuisopname met ontslag naar huis te gaan, adviseert de richtlijn een klinisch multidisciplinair (oncologisch) revalidatietraject binnen de geriatrische revalidatiezorg.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen relevante systematische reviews voor dit onderwerp beschikbaar.

Zoeken en selecteren

PICO(s)

Voor deze uitgangsvraag werd geen PICO opgesteld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 08-04-2024

Laatst geautoriseerd : 08-04-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Richtlijn Detecteren behoefte aan psychosociale zorg (IKNL, 2017).

Richtlijn Kanker en Werk (NAVB, 2019).

Richtlijn Medisch Specialistische revalidatie bij Oncologie (2018).

Richtlijn Stomazorg Nederland (V&VN Stomaverpleegkundigen, herziening november 2018)

Darmfunctiestoornissen na rectumcarcinoom behandeling

Uitgangsvraag

1. Welke behandel mogelijkheden zijn er voor LARS?
2. Welke vragenlijst is geschikt voor het vastleggen van LARS?
3. In welke mate correspondeert LARS met type behandeling ?

Aanbeveling

Bespreek preoperatief de mogelijke gevolgen van rectumcarcinoom behandeling op de darmfunctie.

Evalueer anorectale functie na sfinctersparende behandeling met behulp van de LARS-score op 6 en 12 maanden na herstel van continuïteit.

Zet loperamide, bulkvormers, (transanale) bekkenfysiotherapie en transanale irrigatie in als ondersteunende behandeling bij LARS.

Spreek binnen het team af wie de evaluatie en begeleiding van LARS verricht.

Biedt sacrale zenuwstimulatie alleen aan in studieverband.

Overwegingen

Keuze vragenlijst voor vaststellen van darmdysfunctie

Het narratieve review van Chen (2015) geeft een overzicht van de instrumenten die gebruikt worden om anorectale functie uit te drukken. De EORTC QLQ-29, Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL) en Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) zijn veelgebruikt maar niet geschikt voor functie evaluatie omdat ze evalueren wat de invloed van functie is op QoL en niet de functie zelf. Fecale incontinentie vragenlijsten zoals WIS, St. Mark's Incontinence Score en Fecal Incontinence Severity Index worden veelvuldig gebruikt om anorectale functie na rectumchirurgie te evalueren. Incontinentie is slechts een onderdeel van LARS en derhalve zijn deze 3 scores niet geschikt om de complexiteit van LARS in kaart te brengen. De Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument (MSKCC BFI) en de Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS-score) waarbij de MSKCC BFI uitgebreid is en de LARS-score beknopter is zijn ontwikkeld om anorectale functie te evalueren. Beide scores meten meerdere aspecten van LARS en worden als beste PROM's beschouwd voor de inventarisatie van LARS. De LARS-score geeft 3 uitslagen (no LARS, minor LARS, major LARS) hetgeen makkelijk is voor klinisch gebruik en is tevens gevalideerd in Nederland (Hupkens, 2018).

Behandelingsmodaliteiten en volgorde

Hoewel niet met uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing, wordt veelal een stapsgewijze aanpak van LARS gepropageerd. Gestart wordt met dieetaanpassingen, bulkvormers en loperamide. Hieraan kan bekkenbodemfysiotherapie als volgende stap worden toegevoegd en de waarde hiervan wordt in een Nederlandse RCT onderzocht. Bij onvoldoende effect kan retrograde irrigatie worden overwogen bij patiënten die hiervoor gemotiveerd zijn. Internationaal wordt ook wel gebruik gemaakt van Chait catheters in

het coecum ten behoeve van antegrade irrigatie. SNS wordt in Nederland sporadisch toegepast. Als er een blijvende onacceptabele impact is van LARS op de kwaliteit van leven kan een permanent stoma worden overwogen.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

Hoewel de LARS-score niet gevalideerd is na lokale excisie of watch en wait traject na chemoradiatie wordt hij ook bij deze patiënten categorie gebruikt als 'best available' score. Hupkens (2017) heeft laten zien dat majors LARS voorkomt na chemoradiatie gevuld door een wait&see traject bij 30% van de patiënten (Hupkens, 2017). Chemoradiatie gevuld door TEM in een rectumsparend regime leidt tot 50% major LARS (Stijns, 2018).

Onderbouwing

Achtergrond

Darmfunctiestoornissen na sfinctersparende TME komen frequent voor en worden geduid als het 'low-anterior resection syndrome' (LARS). Het ontstaan van LARS is multifactorieel waarbij sfincter dysfunctie, afname van sensatie in het anale kanaal, afwezigheid van de rectoanale inhibitie reflex en afname van capaciteit van het rectum reservoir een rol spelen. LARS omvat een breed scala aan functionele symptomen zoals:

- evacuatie problemen;
- toegenomen defecatie frequentie;
- nachtelijke defecatie;
- 'urgency';
- incontinentie (feces/flatus);
- clustering (snel opeenvolgende defaecaties);
- onvermogen om te discrimineren tussen flatus en feces.

De prevalentie van LARS na rectumresectie met anastomose wordt geschat op 65% en is geassocieerd met radiotherapie en hoogte van de tumor (Croese, 2018). Vanzelfsprekend heeft LARS een negatieve invloed op de kwaliteit van leven na behandeling van het rectumcarcinoom.

Momenteel is er geen eenduidige definitie van LARS en daardoor is er een grote variatie in de rapportage van functionele uitkomsten na rectumchirurgie. Ook kunnen symptomen van LARS voorkomen na uitsluitend (chemo)radiotherapie (Watch & Wait beleid), of na lokale excisie met of zonder perioperatieve radiotherapie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

PICO 1

Een recent systematische review laat zien dat fysiotherapie bij 383 patiënten na TME chirurgie een verbetering geeft in functionele uitkomsten voornamelijk gemeten met de Wexner Incontinence Scale (WIS).

Bewijs voor duur, moment van de behandeling en precieze omschrijving van de therapie ontbreekt (Dalskas, 2018). Ramage (2014) toont een 74.4% succes percentage aan van sacrale zenuwstimulatie (SNS) uitgedrukt in WIS hetgeen vergelijkbaar is met het succes van SNS van de algehele populatie patiënten met fecale incontinentie (Ramage, 2014). Een derde mogelijkheid voor de behandeling van LARS is transanale (retrograde) irrigatie. Dalskas (2018) beschrijft slechts 3 studies waarbij verbeterde continentie werd gezien.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

1. Functionele uitkomsten
2. Kwaliteit van leven

PICO(s)

PICO 1

P: patiënten met rectumcarcinoom die sfincter sparende behandeling hebben ondergaan;

I: behandeling LARS (medicamenteus, bekkenbodemfysiotherapie, retrograde of antegrade irrigatie, sacrale zenuw stimulatie);

C: best supportive care;

O: QoL, functionele uitkomsten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S. What Are the Best Questionnaires To Capture Anorectal Function After Surgery in Rectal Cancer? Curr Colorectal Cancer Rep. 2015;11:37-43. Review. PubMed PMID: 25663833; PubMed Central PMCID: PMC4317515.
- Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, Vangaveti VN, Ho YH. A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. Int J Surg. 2018 Aug;56:234-241. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.06.031. Epub 2018 Jun 22. Review. PubMed PMID: 29936195.
- Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. Int J Colorectal Dis. 2018 Mar;33(3):251-260. doi: 10.1007/s00384-017-2954-x. Epub 2018 Jan 8. Review. PubMed PMID: 29313107.
- Hupkens BJP, Breukink SO, Olde Reuver Of Briel C, Tanis PJ, de Noo ME, van Duijvendijk P, van Westreenen HL, Dekker JWT, Chen TYT, Juul T. Dutch validation of the low anterior resection syndrome score. Colorectal Dis. 2018 Oct;20(10):881-887. doi: 10.1111/codi.14228. Epub 2018 May 16. PubMed PMID: 29679514.
- Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan RG, Beets GL, Breukink SO. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. Dis Colon Rectum. 2017 Oct;60(10):1032-1040. doi: 10.1097/DCR.0000000000000862. PubMed PMID: 28891846.
- Ramage L, Qiu S, Kontovounios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. Colorectal Dis. 2015 Sep;17(9):762-71. doi: 10.1111/codi.12968. Review. PubMed PMID: 25846836.

Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, Nagtegaal ID, Nuyttens JJME, van Meerten E, Tanis PJ, de Hingh IHJT, van der Schelling GP, Acherman Y, Leijtens JWA, Bremers AJA, Beets GL, Hoff C, Verhoef C, Marijnen CAM, de Wilt JHW; CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg.* 2018 Oct 10. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 30304338.

Blaasfunctiestoornissen bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Welke behandel mogelijkheden zijn er voor mictiestoornissen na rectumchirurgie?

Aanbeveling

Bespreek voorafgaand aan de behandeling de mogelijke gevolgen voor de blaasfunctie.

Spreek af binnen het team wie de evaluatie en begeleiding van blaasfunctiestoornissen verricht.

Verwijs bij blijvende klachten de patiënt naar een bekkenbodem team/uroloog.

Overwegingen

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De lange termijn resultaten van de Nederlandse TME-studie laten zien dat het percentage urine incontinentie en onvolledige blaaslediging bij respectievelijk 38,1% en 30,6% van de patiënten voorkomt. Preoperatieve radiotherapie was niet van invloed op het ontstaan van mictiestoornissen maar wel chirurgisch letsel van de zenuwplexus.

Onderbouwing

Achtergrond

Mictiestoornissen na TME chirurgie komen frequent voor ondanks de implementatie van zenuw preservatie. Het voorkomen van mictiestoornissen na chirurgie voor het rectumcarcinoom wordt geschat op 30 tot 70% (Lange, 2011). Binnen een jaar na operatie wordt een afname gezien van de ernst van de klachten, maar 30 tot 40% van de patiënten heeft na 5 jaar persisterende mictiestoornissen (Dulskas, 2016). Het ontstaan van deze mictiestoornissen is te wijten aan schade aan de autonome zenuwplexus in het bekken. De kans op zenuwschade is groter bij obesitas, de mannelijke patiënt, abdomino-perineale resectie, en inflammatie door naadlekkage. Preoperatieve radio(chemo)therapie leiden niet tot een verhoogde kans op mictiestoornissen (Loos, 2013).

Mictiestoornissen die voorkomen zijn:

- urineretentie;
- onvolledige blaaslediging;
- overloop incontinentie;
- urge incontinentie;
- stress incontinentie;
- toegenomen mictie frequentie.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Systematische reviews over de behandeling van mictiestoornissen zijn niet vorhanden. Het beschrijvende review van Lange (2011) beveelt bekkenbodemfysiotherapie aan als 1^e keuze voor de behandeling van urine incontinentie. Sacrale zenuwstimulatie zou ingezet kunnen worden als andere behandelingen falen.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Functionele uitkomsten, kwaliteit van leven.

PICO

P: patiënten met rectumcarcinoom die TME chirurgie en/of radiotherapie hebben ondergaan;
I: behandeling mictiestoornissen (medicamenteus, bekkenbodemfysiotherapie, sacrale zenuw stimulatie);
C: best supportive care;
O: QoL, functionele uitkomsten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Dulskas A, Miliauskas P, Tikuisis R, Escalante R, Samalavicius NE. The functional results of radical rectal cancer surgery: review of the literature. Acta Chir Belg. 2016 Feb;116(1):1-10. doi: 10.1080/00015458.2015.1136482. Review. PubMed PMID: 27385133.
- Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, Wiggers T, Rutten HJ, Kranenborg EK, van de Velde CJ; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Br J Surg. 2008 Aug;95(8):1020-8. doi: 10.1002/bjs.6126. PubMed PMID: 18563786.
- Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Nat Rev Urol. 2011 Jan;8(1):51-7. doi: 10.1038/nrurol.2010.206. Epub 2010 Dec 7. Review. PubMed PMID: 21135876.
- Lim RS, Yang TX, Chua TC. Postoperative bladder and sexual function in patients undergoing surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open resection of rectal cancer. Tech Coloproctol. 2014 Nov;18(11):993-1002. doi: 10.1007/s10151-014-1189-x. Epub 2014 Jul 24. Review. PubMed PMID: 25056719.
- Loos M, Quentmeier P, Schuster T, Nitsche U, Gertler R, Keerl A, Kocher T, Friess H, Rosenberg R. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2013 Jun;20(6):1816-28. doi:10.1245/s10434-012-2827-z. Epub 2012 Dec 27. Review. PubMed PMID: 23269466.

Seksuele functiestoornissen na rectumcarcinoom behandeling

Uitgangsvraag

1. Welke behandel mogelijkheden zijn er voor erectiele dysfunctie na rectumchirurgie?
2. Welke behandel mogelijkheden zijn er voor vaginale droogheid na rectumchirurgie?

Aanbeveling

Bespreek voorafgaand aan de behandeling de mogelijke gevolgen voor het seksueel functioneren.

Spreek binnen het team af wie de evaluatie en begeleiding van de seksuele functiestoornissen verricht.

Overweeg behandeling met sildenafil bij erectiele dysfunctie.

Overweeg lokale behandeling met oestrogenen bij vaginale droogheid.

Verwijs zonodig door naar een seksuoloog/uroloog.

Overwegingen

Indien medicamenteuze behandeling geen effect heeft kunnen implantaten voor het verkrijgen van erecties een optie zijn.

Samenvatting van nationale data en populatiestudies

De lange termijn resultaten van de Nederlandse TME studie laten zien dat het percentage seksueel actieve mannelijke patiënten voor de behandeling 79% is en dat 30% hiervan niet meer seksueel actief was na de TME. Vrouwen waren in 51,7% seksueel actief voor operatie, waarbij na 3 maanden na de operatie 30% van deze vrouwen niet seksueel actief was, maar dit daalde tot 18% na 2 jaar. Uit dezelfde studie bleek dat preoperatieve radiotherapie een negatieve invloed heeft op het seksueel functioneren (Lange 2009).

Eén gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial beschreef het effect van Sildenafil voor 32 patiënten die na een rectumresectie (zowel benigne als maligne indicatie) een erectiestoornis hadden gekregen (Lindsey, 2002). 79% had een globale respons op Sildenafil, tegenover 17% uit de placebo groep. Het betrof hier echter een enkele trial, die voortijdig werd gestopt vanwege de positieve resultaten en omdat slechts 12/32 patiënten een rectumcarcinoom hadden.

Onderbouwing

Achtergrond

Seksuele dysfunctie na rectumresecties of behandeling van een lokaal gevorderd of recidief coloncarcinoom in de onderbuik wordt veroorzaakt door schade aan de plexus hypogastricus en de sacrale splanchnische zenuwen. Seksuele dysfunctie is een multifactorieel probleem. Naast fysieke factoren spelen ook psychologische factoren een grote rol (Lange, 2011). Het voorkomen van seksuele dysfunctie na TME chirurgie wordt geschat op 18 tot 76% voor de man en 19 tot 62% voor de vrouw (Ho, 2011). Risicofactoren

voor seksuele dysfunctie zijn preoperatieve radiotherapie, aanwezigheid van een stoma, postoperatieve complicaties en distale locatie van de tumor (Lim, 2014). De aandacht voor deze vorm van functionele uitkomsten neemt sterk toe, zoals zich laat zien in de stijging van het aantal publicaties over dit onderwerp per jaar (Celentano, 2017).

De volgende seksuele functiestoornissen kunnen worden onderscheiden:

Bij de man:

- retrograde of afwezige ejaculatie;
- erectiele dysfunctie.

Bij de vrouw:

- dyspareunie;
- verminderde lubricatie;
- afwezigheid van een orgasme;
- verminderde sensatie van de genitalia interna.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Het systematische review van Dulskas adviseert voor erectiele dysfunctie het gebruik van Sildenafil (Dulskas, 2016). Indien farmaceutische behandeling faalt, kan patiënt verwezen worden naar de uroloog voor eventuele behandeling met intracavernosale injecties of implantaten hoewel hier geen bewijs voor is geleverd in studies. Voor vaginale atrofie en droogheid is lokale behandeling met oestrogeen aangewezen.

Zoeken en selecteren

Uitkomstmaten

Respons, tevredenheid over seksuele activiteit, kwaliteit van leven.

PICO(s)

PICO 1 Welke behandel mogelijkheden zijn er voor erectiele dysfunctie na rectumchirurgie?

P: mannelijke patiënten met rectumcarcinoom die TME chirurgie hebben ondergaan en/of radiotherapie, en verminderde of afwezige erecties hebben;

I: medicamenteuze behandeling;

C: best supportive care/placebo;

O: QoL, functionele uitkomsten.

PICO 2 Welke behandel mogelijkheden zijn er voor vaginale droogheid na rectumchirurgie?

P: vrouwelijke patiënten met rectumcarcinoom die TME chirurgie hebben ondergaan, en/of radiotherapie, die last hebben van vaginale droogheid en dyspareunie;

I: medicamenteuze behandeling;

C: best supportive care;

O: QoL, functionele uitkomsten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Celentano V, Cohen R, Warusavitarne J, Faiz O, Chand M. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Nov;32(11):1523-1530. doi: 10.1007/s00384-017-2826-4. Epub 2017 May 11. Review. PubMed PMID: 28497404.

Dulskas A, Miliauskas P, Tikuisis R, Escalante R, Samalavicius NE. The functional results of radical rectal cancer surgery: review of the literature. *Acta Chir Belg.* 2016 Feb;116(1):1-10. doi: 10.1080/00015458.2015.1136482. Review. PubMed PMID: 27385133.

Gavaruzzi T, Lotto L, Giandomenico F, Perin A, Pucciarelli S. Patient-reported outcomes after neoadjuvant therapy for rectal cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Aug;14(8):901-18. doi: 10.1586/14737140.2014.911090. Epub 2014 Apr 21. Review. PubMed PMID: 24745308.

Ho VP, Lee Y, Stein SL, Temple LK. Sexual function after treatment for rectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jan;54(1):113-25. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181fb7b82. Review. PubMed PMID: 21160322.

Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, Putter H, Rutten HJ, Stiggelbout AM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ; Cooperative clinical investigators of the Dutch. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer.* 2009 Jun;45(9):1578-88. doi: 10.1016/j.ejca.2008.12.014. Epub 2009 Jan 13. PubMed PMID: 19147343.

Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol.* 2011 Jan;8(1):51-7. doi: 10.1038/nrurol.2010.206. Epub 2010 Dec 7. Review. PubMed PMID: 21135876.

Lim RS, Yang TX, Chua TC. Postoperative bladder and sexual function in patients undergoing surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open resection of rectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2014 Nov;18(11):993-1002. doi: 10.1007/s10151-014-1189-x. Epub 2014 Jul 24. Review. PubMed PMID: 25056719.

Lindsey I, George B, Kettlewell M, Mortensen N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil (Viagra) for erectile dysfunction after rectal excision for cancer and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2002 Jun;45(6):727-32. PubMed PMID: 12072621.

Panjari M, Bell RJ, Burney S, Bell S, McMurrick PJ, Davis SR. Sexual function, incontinence, and wellbeing in women after rectal cancer--a review of the evidence. *J Sex Med.* 2012 Nov;9(11):2749-58. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02894.x. Epub 2012 Aug 20. Review. PubMed PMID: 22905761.

Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Park JA, Choi JI. Efficacy and safety of udenafil for the treatment of erectile dysfunction after total mesorectal excision of rectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Surgery.* 2015 Jan;157(1):64-71. doi: 10.1016/j.surg.2014.07.007. PubMed PMID: 25482466.

Organisatie van zorg bij colorectaal carcinoom (CRC)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- De diagnostische fase
- De behandelphase
- De nazorgfase

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

De diagnostische fase bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Aan welke minimale voorwaarden dient de organisatie van het diagnostisch traject van een patiënt met colorectaal carcinoom te voldoen?

Deelvragen:

1. Hoe dient een lokaal multidisciplinair team te zijn samengesteld voor diagnostiek van primair, locoregionaal recidief en gemitastaseerd colorectaal carcinoom, en welke doorlooptijden worden gehanteerd in de diagnostische fase?
2. Door wie en op welke termijn wordt de patiënt op de hoogte gebracht van de diagnose, en wie is het aanspreekpunt voor vragen van de patiënt?
3. Hoe verloopt de communicatie met de huisarts?

Aanbeveling

Voer de diagnostiek van patiënten met (verdenking op) een colorectaal carcinoom uit binnen een gespecialiseerd team en volg hierbij het geldende SONCOS normeringsrapport.

Stel de huisarts op korte termijn op de hoogte bij de diagnosesstelling colorectaal carcinoom of recidief colorectaal carcinoom.

Zorg dat iedere patiënt met colorectaal carcinoom een casemanager heeft; het vaste aanspreekpunt van diagnose tot follow-up.

Overwegingen

Het NFK heeft in mei 2018 een vragenlijst uitgezet naar de vraag of de patiënten een vast aanspreekpunt hadden binnen hun hele ziekte en behandelingsproces, en of de patiënt ondersteuning en begeleiding kreeg. 4300 patiënten respondeerden en het blijkt dat nog een kwart geen vast aanspreekpunt heeft. Bij darmkankerpatiënten die wel een vast aanspreekpunt hadden, bleek 79% een verpleegkundige als aanspreekpunt te hebben en 21% een arts. De meeste informatie wordt bij diagnose en tijdens behandeling gegeven, maar ook veel patiënten hebben behoefte aan informatie als de behandeling is afgerond.

De uitkomsten van dit onderzoek onderstrepen het belang van een vast aanspreekpunt. Het vast aanspreekpunt zou volgens de kankerpatiëntenorganisaties een gespecialiseerd verpleegkundige of een verpleegkundig specialist moeten zijn, omdat hun expertisegebied inzake emotionele ondersteuning en praktische begeleidingsmogelijkheden aanvullend zijn op die van de arts. Ook zijn gespecialiseerd verpleegkundigen laagdrempeliger en makkelijker bereikbaar dan artsen (NFK rapport, juni 2018).

Onderbouwing

Achtergrond

De patiënt met verdenking op colorectaal carcinoom wordt via de huisarts verwezen, al dan niet in het kader

van het bevolkingsonderzoek. In Nederland wordt de diagnostiek van deze patiënten uitgevoerd in vrijwel alle ziekenhuizen binnen multidisciplinaire teams. Kwaliteit van de diagnostiek en poliklinische begeleiding is een belangrijk aspect van de zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Op deze deelvragen is het SONCOS normeringsrapport 6, 2018, van toepassing.

Multidisciplinair team

Een multidisciplinair colorectaal carcinoom team bestaat uit ten minste twee geregistreerde MDL-artsen (eventueel één MDL-arts en één internist met deelcertificaat MDL/endoscopie), twee chirurgen, twee radiologen, één patholoog, één radiotherapeut en één internist-oncoloog, allen met aantoonbaar specifieke expertise in colorectale pathologie. Bij complexe besluitvorming rond behandeling van kwetsbare ouderen dient expertise van een geriater/internist ouderengeneeskunde ingeschakeld te kunnen worden (zie ook de module 'Besluitvorming bij ouderen en andere kwetsbare patiëntengroepen').

De diagnostiek dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire polikliniek met een zo kort mogelijke toegangstijd. In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de polikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven en het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen wordt geminimaliseerd. Wekelijks belegt het team een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken.

Een lokaal colorectaal MDO bestaat minimaal uit: een chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog, radiotherapeut, patholoog, case manager en eventueel andere verpleegkundigen, zoals een stomaverpleegkundige.

Doorlooptijden

De doorlooptijd voor diagnostiek is maximaal 3 weken en de tijd tussen 1^e polikliniekbezoek en start van de therapie is maximaal 6 weken. Indien een patiënt wordt doorverwezen naar een andere zorginstelling mag deze doorlooptijd met 3 weken worden verlengd. In uitzonderingsgevallen en situaties waarbij er medisch inhoudelijke redenen zijn, kan gemotiveerd van deze termijnen worden afgeweken.

- Poliklinische begeleiding

Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen wanneer de uitslagen besproken worden. Vervolgens wordt een gesprek met een gespecialiseerd verpleegkundige aangeboden die voorlichting, steun en begeleiding geeft bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de behandelaar eventueel in aanwezigheid van de gespecialiseerd verpleegkundige, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals te bereiken zijn. Het moet de patiënt duidelijk zijn waar deze zich kan vervroegen als hij nog vragen heeft.

Bij een belaste familieanamnese, zeer jeugdige leeftijd ofwel multipele carcinomen en/of dysplastische poliepen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een familiaire aanleg en wordt een consult

klinische genetica aangeboden.

- Berichtgeving aan de huisarts

Voor een goede continuïteit van zorg is het van belang dat de huisarts zo spoedig mogelijk op de hoogte wordt gesteld van de diagnose colorectaal carcinoom evenals het behandelplan, zodat hij de eventuele vragen over de aard van de aandoening, prognose en de komende behandeling(sopties) met de patiënt kan bespreken.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen relevante systematische reviews voor dit onderwerp beschikbaar.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (NFK). Goede kankerzorg is meer dan een medische behandeling. 2018. Available from: https://nfk.nl/media/1/Uitkomsten_DJE_kankerzorg_meer_dan_medicke_behandeling_def-versie.pdf.
Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS). Multidisciplinaire Normering Oncologische Zorg in Nederland: SONCOS Normeringsrapport 6 2018. 2018. p-18. Available from: https://www.soncos.org/wp-content/uploads/2018/02/Soncos_normrapp2018.pdf.

De behandelfase bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Aan welke voorwaarden dient de organisatie van het behandeltraject van een patiënt met colorectaal carcinoom te voldoen?

Deelvragen:

1. In welk MDO, met welke vertegenwoordiging van disciplines en met welke frequentie dienen patiënten besproken te worden met primair, locoregionaal recidief en gemetastaseerd colorectaal carcinoom voor het formuleren van een behandeladvies?
2. Voor welke specifieke patiënten met colorectaal carcinoom dient er binnen een bepaald centrum aanvullende infrastructuur beschikbaar te zijn ten aanzien van bepaalde behandelingen?
3. Hoe dient de voorlichting rondom de behandeling van de patiënt met (recidief) colorectaal carcinoom te worden georganiseerd, en waaruit dient die te bestaan?

Aanbeveling

Bepaal voor elke patiënt welk centrum het meest geschikt is om de behandeling uit te voeren op basis van de uitgebreidheid van de ziekte, specifieke beschikbaarheid van behandelingsmodaliteiten en expertise, en lopend wetenschappelijk onderzoek. Dit geldt specifiek voor:

- vroeg stadium colon- en rectumcarcinoom;
- lokaal uitgebreid colon- en rectumcarcinoom;
- distaal rectumcarcinoom;
- locoregionaal recidief colon- en rectumcarcinoom;
- in opzet curatieve behandeling van lever-, long- en peritoneale metastasen.

Geef binnen een multidisciplinaire setting eenduidige voorlichting, waarbij rol en verantwoordelijkheid voor iedere betrokken professional duidelijk zijn.

De KRAS-mutatiestatus van de tumor dient te worden bepaald door een laboratorium dat hiertoe is uitgerust en deelneemt aan kwaliteitsrondzendingen voor deze test.

Overwegingen

Beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars zijn het erover eens dat concentratie van complexe ziekenhuisbehandelingen een belangrijke stap is in de verbetering van de kwaliteit van zorg. Door de concentratie van complexe zorg kunnen ziekenhuizen zich specialiseren en dat verhoogt de kwaliteit en doelmatigheid van de behandeling.

De wetenschappelijke beroepsverenigingen van medisch specialisten hebben daarom minimum volume- en kwaliteitsnormen opgesteld. Op de website <https://www.zn.nl/336986126/Document?documentregistrationid=3490316291>

staat in een overzicht (i.e. 'Kruistabel inkoopadviezen op basis van de minimumvolumenormen 2019') welke ziekenhuizen bepaalde complexe behandelingen aanbieden.

Omdat darmkanker een hoog volume ziektebeeld betreft, waarvan slechts een deel hoog complex is, wordt er gestreefd naar zogenaamde echelonnering van het MDO. Hiermee wordt mogelijk gemaakt dat geprotocolleerde behandeling volgens de richtlijn, die ook geen specifieke expertise behoeft, binnen een 1^e echelon MDO kan worden besproken. Daarmee komt er meer tijd vrij in een 2^e echelon MDO voor meer complexe casuïstiek, waarbij de inzet van experts effectiever en minder tijdrovend wordt. Er is een taskforce met verschillende stakeholders, waaronder de betrokken beroepsverenigingen, geformeerd om echelonnering van het MDO vorm te gaan geven. Daarbij is darmkanker één van de eerste ziektebeelden waarmee gestart wordt. Vooralsnog is hierover niets in de aanbevelingen opgenomen en de richtlijnwerkgroep volgt daarin SONCOS.

Voorlichting

Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Het verhoogde risico bij een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Bij een belaste familieanamnese, zeer jeugdige leeftijd ofwel multipele carcinomen en/of dysplastische poliepen wordt met patiënt besproken dat er wellicht sprake is van een familiaire aanleg en wordt een consult klinische genetica aangeboden. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld.

Afwegingen bij behandelkeuzes

De keuze van behandeling wordt mede bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd, comorbiditeit, BMI en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken.

Onderbouwing

Achtergrond

Nadat de diagnose colorectaal carcinoom is gesteld en de initiële stadiëringsbeeldvorming is verricht, wordt de patiënt besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). Ook patiënten bij wie recidief colorectaal carcinoom is vastgesteld dienen besproken te worden, evenals tussentijdse evaluaties gedurende een multidisciplinaire behandeling. In een MDO worden behandeladviezen geformuleerd naar de stand van de wetenschap en praktijk, daarin meegenomen alle relevante patiënt- en tumorkenmerken en waarbij ook eventuele alternatieve behandelopties en mogelijke participatie in wetenschappelijk onderzoek worden vastgelegd. De complexiteit van behandeling en vereiste expertise bepalen vervolgens ook de keuze voor het centrum waar de behandeling plaatsvindt.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

Op deze deelvraag is het SONCOS normeringsrapport 6, 2018, van toepassing <http://www.soncos.org/>). In module 1 worden de algemene voorwaarden voor oncologische zorg benoemd, verdeeld in informatie en organisatie, faciliteiten, en therapie en onderzoek. Hiervoor wordt verwezen naar het desbetreffende rapport.

Eisen voor wat betreft het colorectaal carcinoom zijn:

- Neo-adjuvante (chemo)radiotherapie is beschikbaar en hiervoor bestaat een zorgpad.
- Er is een stomapolikliniek met stomaverpleegkundige.
- Bij het wekelijkse multidisciplinaire overleg dienen in ieder geval de volgende specialisten vertegenwoordigd te zijn: chirurg, MDL-arts, internist-oncoloog, radioloog/nucleair geneeskundige, radiotherapeut-oncoloog, patholoog, case manager en/of oncologieverpleegkundige en/of verpleegkundig specialist oncologie en eventueel andere verpleegkundigen. Er dient de mogelijkheid te zijn tot wekelijkse consultatie van een vertegenwoordiger van het referentiecentrum bij dit overleg.
- Er bestaan afspraken over het op indicatie toedienen van intra-operatieve radiotherapie; de indicatie hiervoor wordt vooraf, multidisciplinair gesteld.
- Lokaal uitgebreide of recidief rectumcarcinenen worden behandeld in centra met aantoonbare expertise in de behandeling hiervan (dat wil zeggen ervaring met excenteraties, multi-modaliteitsbehandelingen en eventueel intra-operatieve radiotherapie).
- Er wordt deelgenomen aan de Dutch Colorectal Audit (DCRA).
- Per jaar, per locatie, worden tenminste 50 colorectale resecties (voor benigne en maligne aandoeningen) verricht.
- Indien in een zorginstelling rectumresecties (voor benigne en maligne aandoeningen) worden verricht, moeten dit er tenminste 20 per jaar zijn.
- Operaties worden uitgevoerd door een gecertificeerd chirurg-oncoloog of gecertificeerd gastro-intestinaal chirurg.

Om Hypertherme IntraPEritoneale Chemotherapie (HIPEC) behandeling te kunnen verrichten moet een zorginstelling voldoen aan alle voorwaarden die gesteld worden aan de behandeling van colorectale carcinomen en daarnaast ook beschikken over/voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Er is een één- à tweewekelijks multidisciplinair overleg voorafgaand aan de behandeling danwel operatie.
- HIPEC behandelingen worden uitgevoerd door een operatieteam dat expertise heeft in de uitvoering van deze complexe hoog-risico ingrepen: dit geldt, naast de chirurgen, voor alle betrokken specialisten, zoals anesthesiologen, intensivisten en perfusionisten. Er is 24 uur beschikbaarheid van een interventie-radioloog die bekwaam is in het uitvoeren van interventies bij patiënten met complicaties van grote gastro-intestinale en oncologische ingrepen.
- Operaties worden uitgevoerd door een gecertificeerd chirurg-oncoloog of gecertificeerd gastro-intestinaal chirurg.
- Er is beschikking over een intensive care-afdeling met personeel dat bekwaam is in de verzorging van patiënten na HIPEC en andere grote gastro-intestinale en oncologische ingrepen, waarbij er 24 uur beschikking is over een arts voor de intensive care.

- De instelling moet vertegenwoordigd zijn in de landelijke HIPEC-werkgroep.
- Per jaar, per locatie, worden tenminste 20 HIPEC behandelingen verricht.
- Er wordt een kwaliteitsregistratie bijgehouden.
- Start van HIPEC-behandeling in nieuwe centra gebeurt onder supervisie van een reeds bestaand centrum met aantoonbare deskundigheid in HIPEC-behandeling zoals in dit document beschreven. Het nieuwe centrum dient te voldoen aan de eerder in dit document genoemde eisen ten aanzien van het starten van nieuwe therapieën.

Extra eisen betreffende radiotherapie staan beschreven in de Kwaliteitsnormen van Radiotherapie, als bijlage van SONCOS normering oncologische zorg.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

Er zijn geen relevante systematische reviews voor dit onderwerp beschikbaar.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 29-10-2019

Laatst geautoriseerd : 29-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gooiker GA, Kolfschoten NE, Bastiaannet E, van de Velde CJ, Eddes EH, van der Harst E, Wiggers T, Rosendaal FR, Tollenaar RA, Wouters MW; Dutch Surgical Colorectal Audit group. Evaluating the validity of quality indicators for colorectal cancer care. J Surg Oncol. 2013 Dec;108(7):465-71. doi: 10.1002/jso.23420. Epub 2013 Sep 20. PubMed PMID: 2411500

Nazorgfase bij colorectaal carcinoom (CRC)

Uitgangsvraag

Aan welke minimale voorwaarden dient de organisatie van het nazorgtraject van een patiënt die met curatieve intentie is behandeld voor colorectaal carcinoom te voldoen en door wie wordt dit uitgevoerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Door wie/waar dient de nacontrole plaats te vinden?
2. Hoe dient de nazorg na de behandeling van patiënten met een colorectaal carcinoom te worden georganiseerd?
3. Wat is de meerwaarde van een nazorgplan voor patiënten met een colorectaal carcinoom?
4. Uit welke onderdelen moet het nazorgplan bestaan?

Aanbeveling

Leg per patiënt vast en communiceer met de patiënt wie de nazorg en nacontrole coördineert, en welke nacontroles door welke betrokken behandelaren worden uitgevoerd in geval van meerdere doorlopen behandelmodaliteiten.

Overweeg om de oncologische nacontrole buiten de tweede lijn plaats te laten vinden vanaf 1 tot 2 jaar postoperatief, en geef in dat geval goede instructies aan patiënt en stem dit af met de zorgverlener die de nacontroles overneemt.

Zorg voor actieve betrokkenheid van de patiënt in de zorg en zelfzorg, bijvoorbeeld door samen doelen te stellen en besluiten te nemen over de zorg.

Maak voor elke patiënt een individueel plan over nazorg en nacontrole dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften, en dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.

Geef in het individueel nazorgplan op zijn minst informatie over:

- Lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling op korte en langere termijn.
- De wenselijkheid en inrichting van de nazorg.
- Signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen.
- Afspraken over de coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Overwegingen

Nacontrole

Uit een Nederlandse inventariserende studie bleek dat patiënten zich goed geïnformeerd voelden over de ziekte (84%) en de behandeling (86%), maar minder geïnformeerd over toekomstverwachtingen (49%), voeding (43%), aanbevolen lichamelijke activiteit (42%) en erfelijkheid (40%) (Wieldraaijer, 2019). De auteurs

concluderen dat er ruimte is voor verbetering in de nazorg, en dat de informatievoorziening aan patiënten zou kunnen verbeteren door het betrekken van de huisarts hierin.

Bij nazorg en nacontrole van oudere en/of kwetsbare patiënten spelen factoren als leeftijd, gezondheidssituatie en levensverwachting een belangrijke rol. Nazorg zal dan vaak minder gericht zijn op detectie van metastasen of locoregionaal recidief. Nacontrole brengt een grote werklast met zich mee voor de behandelend artsen in de ziekenhuizen. Naast het laten overdragen van de geprotocolleerde nacontrole door gespecialiseerd verpleegkundigen, wordt ook onderzocht of de nacontrole voor een deel door de huisarts zou kunnen worden verricht (Duineveld, 2015), zoals in de Nederlandse I-CARE studie (<http://www.icarestudie.nl/i-care-studie>). Vooralsnog vindt dit onderdeel van de nazorgfase vooral in de tweede lijn plaats. Er is 1 kleine gerandomiseerde studie gedaan (n=110) naar surveillance door chirurg of huisarts (Augestad, 2013). Nazorg en nacontrole door de huisarts gaf een vergelijkbare kwaliteit van leven en tijd tot detectie van recidief, maar de kosten waren lager.

Nazorg

Nazorg gericht op de gevolgen van de behandeling van het colorectaal carcinoom is bij uitstek multidisciplinaire ketenzorg, die deels intra- en deels extramuraal kan worden verzorgd.

Samenwerkingsverbanden tussen zorgaanbieders van aanvullende zorg in eerste en tweede lijn zijn van groot belang, om optimale zorg op maat te bieden zo dicht mogelijk bij huis.

Voor nazorg is er geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling (nazorg aangeboden door de specialist, een verpleegkundig specialist/casemanager of huisarts) en aanpak in de nazorg (persoonlijke en telefonische consulten). De behoeften van patiënten blijken ook divers (Wieldraaijer, 2018). Bij tumoren met een lange overlevingsduur (zoals colorectaal carcinoom) en bij patiënten met comorbiditeit wordt vaak een beroep gedaan op de huisarts. Uit een Nederlandse studie bleek dat patiënten die curatief behandeld zijn voor coloncarcinoom frequent de huisarts bezoeken (Duineveld, 2019). In totaal bezocht 84% van de patiënten de huisarts, met mediaan 3,3 contacten gedurende 6 maanden studieperiode. Het ging daarbij vaak om chemotherapie gerelateerde problemen, naast buikpijn. De auteurs concluderen dan ook dat goede afstemming tussen 1^e en 2^e lijn voor wat betreft nazorg en nacontrole noodzakelijk is. Boven alles is het belangrijk dat voor de patiënt duidelijk is wie het aanspreekpunt is bij vragen, problemen of zorgbehoefte. Dit dient dan ook duidelijk te worden afgesproken tussen hulpverleners onderling en explicet met de patiënt te worden gecommuniceerd.

Individueel nazorgplan

Aan de hand van een individueel nazorgplan worden, in samenspraak met de patiënt, keuzes gemaakt voor verdere begeleiding, gericht op het beperken van lichamelijke en psychosociale schade en gevolgen van de ziekte. Het nazorgplan borgt een goede overdracht tussen hulpverleners.

Het individueel nazorgplan bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling,
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg,
- het moment van heroverweging en blijvende aandachtspunten:

- mogelijk late gevolgen van de behandeling,
- signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen,
- afspraken over coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Geadviseerd wordt om een kopie van het nazorgplan mee te geven aan de patiënt. Daarnaast zou het moeten worden opgenomen in elektronische databases en dossiers en worden gebruikt voor interdisciplinaire overdracht, onder andere naar de huisarts.

Overigens is het effect van nazorgplannen op reductie van kanker gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, op een verbetering in kennis over de ziekte en behandeling en kwaliteit van leven, en op het naleven van een gezondere leefstijl nog niet onderzocht.

Duur van de nazorg

De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De richtlijn *Herstel na Kanker (IKNL 2011)* adviseert om één jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de restgevolgen van kanker en behoefte aan nazorg te evalueren en indien mogelijk het nazorgtraject af te sluiten. Overigens kan ook na jaren er reden zijn een nieuwe klacht in verband te brengen met de vroege diagnose van kanker. In principe is er dan ook geen limiet te stellen aan nazorg op verzoek van de patiënt. Een patiënt moet bij klachten altijd bij de meest aangewezen behandelaar terecht kunnen.

Bij het afsluiten van de nazorg in de tweede lijn en terugverwijzing naar de huisarts is het belangrijk aandacht te besteden aan de psychologische aspecten van het beëindigen van nazorg voor de patiënt (Gezondheidsraad, 2009). Dit kan onder andere door heldere instructie en garanties voor de toegankelijkheid van hulp op te nemen in het nazorgplan, indien zich vragen, klachten of symptomen voordoen.

Onderbouwing

Achtergrond

De fase na het afronden van de primaire kankerbehandeling bestaat enerzijds uit nacontrole - een programmatisch afsprakenschema gericht op vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker (recidieven, metastasen, nieuwe tumoren) - en anderzijds uit nazorg, gericht op het signaleren en behandelen van de lichamelijke en psychosociale gevolgen van kanker en de toegepaste behandeling. Deze module richt zich op de organisatie van nazorg en nacontrole. Voor aanbevelingen ten aanzien van frequentie en inhoud van nacontrole wordt verwezen naar de follow-up modules. Voor palliatieve zorg wordt verwezen naar desbetreffende beschikbare richtlijnen.

Samenvatting literatuur

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

In de *Colorectal cancer survivorship* richtlijn van the American Cancer Society (2017) staat dat de nazorg voor colorectaal carcinoom patiënten zou moeten bestaan uit de volgende vier onderdelen:

- Surveillance voor recidief colorectaal carcinoom en screening voor het ontstaan van een tweede primaire tumor.

- Signalering en behandeling van psychische en psychosociale effecten van behandeling van colorectaal carcinoom.
- Stimuleren van een gezonde levensstijl met aandacht voor overgewicht, fysieke activiteit, voeding en roken.
- Korte lijnen tussen zorgverleners met schriftelijke zorgoverdracht en nazorgplan bij overgang naar een andere hulpverlener of overgang van de tweede naar de eerste lijn

Het rapport *Nacontrole in de oncologie (IGZ, 2007)* stelt dat nazorg primair tegemoetkomt aan voorlichting over, signalering van, begeleiding bij en behandeling van de vaak ingrijpende gevolgen van kanker en de behandeling daarvan op lichamelijk, psychisch en sociaal gebied. Daarnaast kan nazorg ook gericht zijn op vroege detectie van recidieven, metastasen en nieuwe tumoren. Ten slotte kan nazorg ook van belang zijn voor het evalueren van medisch handelen.

Nazorg dient programmatisch aangeboden te worden vanuit de hulpverleners, met een specifiek afsprakenschema waarbij de uit te voeren diagnostiek min of meer vastligt. Gezien vaak meerdere modaliteiten worden ingezet in de behandeling van colorectaal carcinoom, is het niet ongewoon dat nazorg na de ene behandeling overlapt met de actieve uitvoering van een andere behandeling. Dat maakt een goede onderlinge afstemming tussen hulpverleners betrokken bij het nazorgtraject essentieel. In de zorg voor eventuele schadelijke gevolgen van de behandeling die pas op latere termijn optreden, kan actieve betrokkenheid van de huisarts een logisch vervolg zijn, onder de voorwaarde van goede voorlichting door de specialist aan patiënt en huisarts.

De *Richtlijn Herstel na Kanker (IKNL 2011)* geeft aan dat zelfzorg de kern vormt van nazorg. Daarom is het belangrijk dat de patiënt goed geïnformeerd is over de ziekte, de gevolgen en nazorg. Door samen doelen te stellen en besluiten te nemen over de zorg, wordt de patiënt actief betrokken in de zorg en zelfzorg. Het geven van leefstijladviezen en eventuele leefstijl interventies (bijvoorbeeld gericht op bewegen, voeding, stoppen met roken) zijn hier ook onderdeel van.

De richtlijn stelt verder dat voor iedere patiënt een nazorgplan gemaakt moet worden, afgestemd op de restklachten en zorgbehoeften. Voor een format van het nazorgplan wordt verwezen naar format nazorgplan oncologie (IKNL). Het nazorgplan moet met de patiënt worden besproken en worden herzien op transitiemomenten, zoals bij ontslag uit het ziekenhuis en afronding van de primaire kankerbehandeling of bij veranderingen in de medische of psychosociale situatie van de patiënt. Daarnaast moet één jaar na het afronden van de primaire kankerbehandeling de restgevolgen van kanker en de behoefte aan nazorg nogmaals worden geëvalueerd.

Samenvatting van systematische reviews en meta-analyses

In een systematische review van Berian (2017) die 23 artikelen includeerde afkomstig uit USA (3), United Kingdom (8), Italië (2), Denemarken (1), Nederland (2), Zweden (1), Canada (3), en Australië (3), bleek voorkeur voor zorgverlener die de FU doet geadresseerd te zijn in 14 studies. In vijf studies gaven patiënten de voorkeur aan nazorg door de medisch specialist, terwijl in negen studies patiënten zich ook konden vinden in nazorg door zorgverleners buiten het ziekenhuis (huisarts of verpleegkundig specialist). De auteurs geven aan dat extrapoleerbaarheid met name een probleem is voor de USA, omdat daar niet iedereen toegang heeft tot 1^e lijns zorg. De Nederlandse studie van Wind (Wind 2013) die werd geïncludeerd vond dat

patiënten tevreden waren over FU door de chirurg ten aanzien van detectie recidief (94%) en lichamelijke problemen (85%), maar minder tevreden met identificatie van psychosociale (49%) en sociale problemen (56%). Toekomstige FU door de huisarts werd positief beoordeeld door 16% van de patiënten, 30% van de huisartsen en 49% van de chirurgen.

Zoeken en selecteren

PICO(s)

PICO 1

P: patiënt die curatieve behandeling heeft ondergaan voor een colorectaal carcinoom;

I: nazorg en nacontrole in de eerste lijn;

C: nazorg en nacontrole in de tweede lijn;

O: percentage gedetecteerd recidief, patiënttevredenheid, kwaliteit van leven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-12-2020

Laatst geautoriseerd : 01-12-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Augestad KM, Norum J, Dehof S, Aspevik R, Ringberg U, Nestvold T, Vonen B, Skrøvseth SO, Lindsetmo RO. Cost-effectiveness and quality of life in surgeon versus general practitioner-organised colon cancer surveillance: a randomized controlled trial. BMJ Open. 2013 Apr 4;3(4). pii: e002391. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002391. Print 2013. PubMed PMID: 23564936; PubMed Central PMCID: PMC3641467.

Berian JR, Cuddy A, Francescatti AB, O'Dwyer L, Nancy You Y, Volk RJ, Chang GJ. A systematic review of patient perspectives on surveillance after colorectal cancer treatment. J Cancer Surviv. 2017 Oct;11(5):542-552. doi: 10.1007/s11764-017-0623-2. Epub 2017 Jun 22. Review. Erratum in: J Cancer Surviv. 2018 Jun 27;:. PubMed PMID: 28639159; PubMed Central PMCID: PMC5744251.

Wind J, Duineveld LA, van der Heijden RP, van Asselt KM, Bemelman WA, van Weert HC. Follow-up after colon cancer treatment in the Netherlands; a survey of patients, GPs, and colorectal surgeons. Eur J Surg Oncol. 2013 Aug;39(8):837-43. doi: 10.1016/j.ejso.2013.04.001. Epub 2013 May 18. PMID: 23692700 .

Duineveld LA, Molthof H, Wieldraaijer T, van de Ven AW, Busschers WB, van Weert HC, Wind J. General practitioners' involvement during survivorship care of colon cancer in the Netherlands: primary health care utilization during survivorship care of colon cancer, a prospective multicentre cohort study. Fam Pract. 2019 Jun 17. pii: cmz028. doi: 10.1093/fampra/cmz028. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 31204434.

Duineveld LA, Wieldraaijer T, van Asselt KM, Nugteren IC, Donkervoort SC, van de Ven AW, Smits AB, van Geloven AA, Bemelman WA, Beverdam FH, van Tets WF, Govaert MJ, Bosmans JE, Verdonck-de Leeuw IM, van Uden-Kraan CF, van Weert HC, Wind J. Improving care after colon cancer treatment in The Netherlands, personalised care to enhance quality of life (I CARE study): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2015 Jun 26;16:284. doi:10.1186/s13063-015-0798-7. PubMed PMID: 26112050; PubMed Central PMCID:PMC4499213.

El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, Willis A, Bretsch JK, Pratt-Chapman ML, Cannady RS, Wong SL, Rose J, Barbour AL, Stein KD, Sharpe KB, Brooks DD, Cowens-Alvarado RL. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. CA Cancer J Clin. 2015 Nov-Dec;65(6):428-55. doi: 10.3322/caac.21286. Epub 2015 Sep 8. Review. PubMed PMID: 26348643; PubMed Central PMCID: PMC5385892.

Gezondheidsraad. (2007). Nacontrole in de oncologie: Doelen onderscheiden, inhoud onderbouwen. Den Haag:

Gezondheidsraad publicatienummer 2007/10.

Nacontrole in de oncologie (IGZ 2007).

Richtlijn Herstel na Kanker IKNL 2011.

Wieldraaijer T, Duineveld LAM, Bemelman WA, van Weert HCPM, Wind J. Information needs and information seeking behaviour of patients during follow-up of colorectal cancer in the Netherlands. J Cancer Surviv. 2019 Aug;13(4):603-610. doi: 10.1007/s11764-019-00779-5. Epub 2019 Jul 8. PubMed PMID: 31286386; PubMed Central PMCID: PMC6677678.

Wieldraaijer T, Duineveld LAM, Donkervoort SC, Busschers WB, van Weert HCPM, Wind J. Colorectal cancer patients' preferences for type of caregiver during survivorship care. Scand J Prim Health Care. 2018 Mar;36(1):14-19.

doi:10.1080/02813432.2018.1426141. Epub 2018 Jan 17. PubMed PMID: 29343143; PubMed Central PMCID: PMC5901435.