

Multidisciplinaire richtlijnen voor diagnose, behandeling en follow up
Digestieve Oncologie

Inhoud

1. Slokdarm- en oesofagogastrische junctie(EGJ)- tumoren
 - 1.1 Inleiding
 - 1.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 1.3 Anatomopathologische classificatie
 - 1.4 TNM-staging (p/yp TN)
 - 1.5 Behandeling
 - 1.5.1: tumoren van de slokdarm
 - 1.5.2: tumoren van maagcardia (EGjunctie-carcinoma/regio < of = 5 cm van de EGjunctie)
 - 1.6 Follow up
 - 1.6.1. tumoren van de slokdarm
 - 1.6.2. tumoren van de maagcardia
 - 1.7 Referenties

2. Maagcarcinoma (excl. lymfoom, GIST, NET en sarcoom)
 - 2.1 Inleiding
 - 2.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 2.3 Anatomopathologische classificatie
 - 2.4 TNM staging
 - 2.5 Behandeling
 - 2.5.1 Operabele tumoren
 - 2.5.2 Inoperabele tumoren
 - 2.6 Follow-up
 - 2.7 Referenties

3. Tumoren van het pancreas (adenocarcinoma/endocriene neoplasie)
 - 3.1 Inleiding
 - 3.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 3.3 Anatomopathologische classificatie
 - 3.4 TNM staging
 - 3.5 Behandeling
 - 3.5.1 de tumor is reseceabel (< sta III)
 - 3.5.2 de tumor is niet reseceabel / niet metastatisch (sta III)
 - 3.5.3 de tumor is metastatisch
 - 3.5.4 Behandeling van CNP
 - 3.6 Follow-up
 - 3.7 Referenties

4. Carcinoma van de ampulla van Vater / sfincter van Oddi.
 - 4.1 Inleiding
 - 4.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 4.3 Anatomopathologische classificatie

- 4.4 TNM staging
- 4.5 Behandeling
 - 4.5.1 Adjuvante therapie
 - 4.5.2 Metastatische ziekte
- 4.6 Follow up
- 4.7 Referenties

- 5. Hepatocellulair carcinoma (HCC)
 - 5.1 Inleiding
 - 5.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 5.2.1 Klinische score-systemen
 - 5.2.2 Klinische staging
 - 5.3 Anatomopathologische classificatie
 - 5.4 TNM staging (exclusief intrahepatisch cholangiocarcinoma)
 - 5.5 Behandeling
 - 5.5.1 Gelokaliseerde NIET RESECABELE tumoren
 - 5.5.2 Advanced tumoren (N+; M1)
 - 5.6 Follow-up
 - 5.7 Referenties

- 6. Galblaascarcinoma (inclusief d. cysticus)
 - 6.1 Inleiding
 - 6.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 6.3 Anatomopathologische classificatie
 - 6.4 TNM-staging
 - 6.5 Behandeling
 - 6.5.1 het resecabel galblaascarinoom
 - 6.5.2 het niet-resecabel galblaascarcinoma
 - 6.6 Follow-up
 - 6.7 Referenties

- 7. Intra-hepatische en extra-hepatische galwegen
 - 7.1 Inleiding
 - 7.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 7.2.1 Beeldvorming
 - 7.3 Anatomopathologische classificatie
 - 7.4 TNM-staging
 - 7.4.1 intrahepatische galwegen (10 à 15% van de primaire levertumoren)
 - 7.4.2 perihilaire galwegen
 - 7.4.3 distale galweg
 - 7.5 Behandeling
 - 7.5.1 operabele tumoren.
 - 7.5.2 Locoregionaal inoperabele tumoren
 - 7.5.3 tumoren met metastasen op afstand.
 - 7.6 Follow-up
 - 7.7 Referenties

8. Gastro-intestinale neuro-endocriene tumoren (GEP-NET)
 - 8.1 Inleiding
 - 8.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 8.3 Anatomopathologische classificatie
 - 8.3.1 KI-67 proliferatiemerker
 - 8.3.2 classification by cell characteristics
 - 8.4 TNM- staging
 - 8.5 Behandeling
 - 8.5.1 gelokaliseerde tumoren
 - 8.5.2 metastatische tumoren
 - 8.6 Follow-up
 - 8.7 Het incidentaloma van het pancreas.(PI)
 - 8.8 Referenties

9. Colonicarcinoma (excl. sarcoma, lymfoma en NET)
 - 9.1 Inleiding
 - 9.2 Klinische staging
 - 9.3 Anatomopathologische classificatie
 - 9.4 TNM staging
 - 9.5 Behandeling
 - 9.5.1 In opzet curatief door primaire chirurgie
 - 9.5.2 Operabele tumoren met long- en/of levermeta's
 - 9.5.3 Andere therapeutische modaliteiten
 - 9.5.4 Toepassing van Cytoreductieve chirurgie (CRS) en intraperitoneale chemotherapie (HIPEC)
 - 9.6 Follow-up
 - 9.6.1 na een curatieve behandeling.
 - 9.6.2 tijdens en na palliatieve therapie
 - 9.6.3 Genetische screening / familiale antecedenten
 - 9.7 Beleid bij maligne colon/rectum-poliepen
 - 9.8 Referenties

10. Rectumcarcinoma
 - 10.1 Inleiding
 - 10.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
 - 10.3 Anatomopathologische classificatie
 - 10.3.1 Prognostische factoren
 - 10.3.2 Pathologisch verslag
 - 10.4 TNM staging
 - 10.5 Behandeling (cfr.PROCARE)
 - 10.5.1 Radiotherapie
 - 10.5.2 Neoadjuvante radio-chemotherapie
 - 10.5.3 Adjuvante radio-chemotherapie
 - 10.5.4 Chemotherapie
 - 10.5.5 Rectumcarcinoma met metastasen
 - 10.5.6 Urgente operatie voor colonobstructie door een rectumcarcinoma
 - 10.6 Follow-up

- 10.6.1 na een curatieve behandeling.
- 10.6.2 na palliatieve therapie.
- 10.6.3 genetische screening / familiale antecedenten

10.7 Referenties

11. Anaal kanaal (tumoren van anaal kanaal/margo analis)

- 11.1 Inleiding
- 11.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
- 11.3 Anatomopathologische classificatie
- 11.4 TNM-classificatie
- 11.5 Behandeling
- 11.6 Follow-up
- 11.7 Referenties

12. GIST (gastrointestinale stromale tumoren)

- 12.1 Inleiding
- 12.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)
- 12.3 Anatomopathologische classificatie
 - 12.3.1 Peroperatieve histologische diagnose
 - 12.3.2 Morfologische analyse en immunohistochemisch onderzoek.
 - 12.3.3 Moleculair onderzoek
 - 12.3.4 Prognostische factoren:
- 12.4 TNM-Staging (for GIST at all sites)
- 12.5 Behandeling
 - 12.5.1 Limited disease
 - 12.5.2 Extensive disease
- 12.6 Follow-up
 - 12.6.1 response evaluatie
 - 12.6.2 follow-up na heelkundige behandeling van lokale ziekte
- 12.7 Referenties

1. Slokdarm- en oesofagogastrische junctie(EGJ)- tumoren

PS/ Nationale richtlijnen voor slokdarmcarcinoom op www.kce.fgov.be en op www.college-oncologie-richtlijnen.be; de niet-epitheliale tumoren van de slokdarm worden niet besproken.

1.1 Inleiding

De incidentie van tumoren van de slokdarm is bij mannen twee tot drie maal zo hoog als bij vrouwen. Er is een verband met ethylisme en nicotineabusus (*plaveiselceltumoren*) en met GE-reflux resp. obesitas (*adenocarcinomen*). De incidentietoename van de klierceltumoren verloopt – zeker bij mannen- parallel met de toename van tumoren van de maagcardia. Er wordt ook een verhoogde incidentie van slokdarmcarcinoom vastgesteld bij achalasia en na caustische slokdarmverbranding.

Volgens de cijfers van het *Belgische Kankerregister* was slokdarmcarcinoom in 2008 de 11^o tumor in frequentie (2% van de mannen en 0,8% van de vrouwen). De tumor staat in voor 3,4% van de mortaliteit door kanker in België bij mannen en 1,4% bij vrouwen. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 66 bij mannen en 70 bij vrouwen. Slokdarmkanker is zeer zeldzaam onder de 30 jaar en zelfs zeldzaam onder de 50 jaar. Bij mannen blijft de incidentie van *plaveiselceltumoren* eerder stabiel maar neemt de incidentie van *adenocarcinomen* dus toe. Bij vrouwen daarentegen is de incidentie van *plaveiselceltumoren* bijna het dubbele van deze van de *adenocarcinomen*.

Indeling : 3 compartimenten

- cervicaal : van onderrand cricoïd (hypofarynx) tot bovenste thoracale opening:
15 tot < 20 cm van de tandenrij / *bovenste 1/3 slokdarm*
- thoracaal :
 - **bovenste deel** (bovenste thoracale opening tot V. azygos):
20 tot <25 cm van de tandenrij/ *bovenste 1/3- slokdarm*
 - **middelste deel** (onderrand van de V. azygos tot v. pulm.inf.
25 tot < 30 cm van de tandenrij / *middelste 1/3 slokdarm*
 - **onderste deel** (onderrand van de v. pulm. inf. tot EGjunctie
30 tot < 40 cm van de tandenrij/ *onderste 1/3 slokdarm*
- abdominaal:
 - van EGjunctie tot 5 cm onder de EGjunctie
40 – 45 cm van de tandenrij / *onderste 1/3 van de slokdarm plus
EGJ/ MAAGCARDIA*

° de locatie van de primaire tumor wordt uitgedrukt door de afstand van de craniale pool van de tumor t.o.v. de snijtanden.

° de primaire tumor kan omschreven worden door benoeming van

- a) de drie anatomische compartimenten (cervicaal- thoracaal-abdominaal)
- b) de drie delen van de slokdarm (bovenste – middelste en onderste derde)
- c) de omgevende structuren

° tumoren die uitgaan van de EGjunctie of uitgaan van de maag (<of = 5 cm van de EGjunctie) en die de EGjunctie naar craniaal passeren volgen de TNM-staging van het adenocarcinoma van de slokdarm.

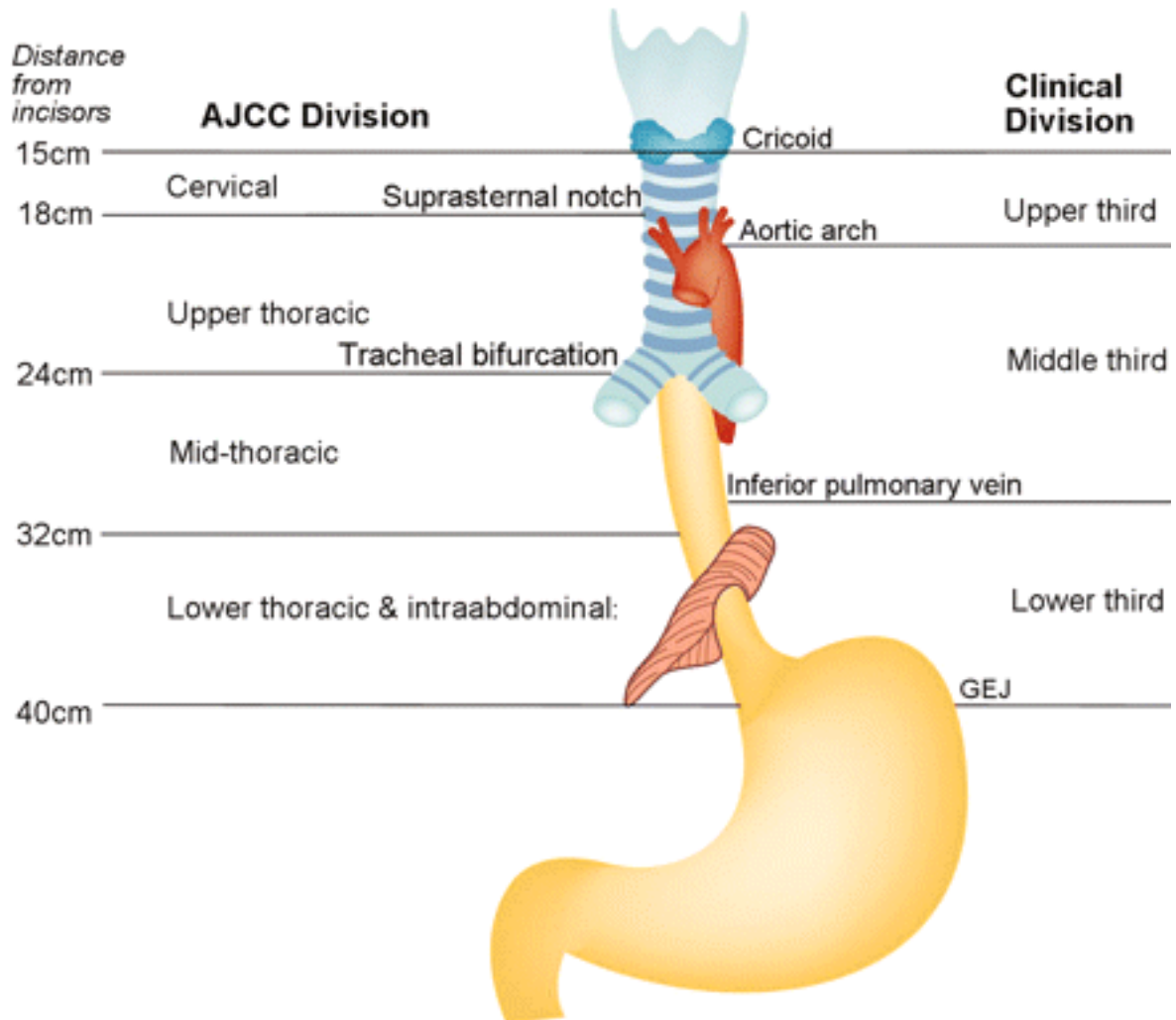


Fig. AJCC divisions (left) and clinical divisions (right) of the esophagus. GEJ = gastroesophageal junction

1.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

- ° oesofago-gastroscopie met bipten; meting van de tumor t.o.v. de tandenrij;
vitaalkleuringen voor betere aflijning van de neoplastische zone en detectie van secundaire lokalisaties (Barrett,...)
- ° Labo/ CEA voor adenocarcinomen.
- ° CT bovenbuik/ CT thorax (M-status > N-status)

° bronchoscopie: bij staging van *epidermoïde* tumoren van de slokdarm (cfr. zelfde risicofactoren als voor bronchuscarcinoma); voor *adenok* (> cT1) van proximale 2/3 slokdarm ; ORL onderzoek: N. recurrens-paralyse ? synchrone NOK-tumor?

> **ALS GEEN METASTASEN BIJ VOORGAANDE ONDERZOEKEN:**

° EUS (NIET bij stenotische tumor of bij oesofago-respiratoire fistel) ; EBUS;
Mediastinoscopie en thoracoscopie. Indien therapeutische gevolgen: FNA (cytologie) van verdachte lymfeklieren (tr. coeliacus,...).

° echografie van de supraclaviculaire klierregio's; zeker bij tumoren van cervicale en hoge thoracale slokdarm. Als verdacht : cytopunctie

° PET scan : de meeste slokdarmtumoren zijn FDG-avide. Vals negatieve PET scan mogelijk als kleine of vlakke letsels en bij mucineuze tumoren.

> in principe **bij initiële staging** bij > cT2 voor opsporen van metastasen (zowel verre lymfekliermetastasen als orgaanmetastasen). PET-scan beïnvloedt het therapeutische beleid nog bij 20 % van de patiënten.

> voor evaluatie van **vroege metabole respons na neo-adjuvante therapie** is PET nog geen standaard.

> PET “ **at end of treatment**” : helaas laat Delta SUV niet toe om een onderscheid te maken tussen een complete pathologische response (pCR) en een majeure respons (niet curatief).

° NMR (lever,..) voor karakterisatie van focale leverletsels

° diagnostische laparoscopie: in elk geval bij adenocarcinomen van het onderste 1/3 van de slokdarm en maagcardia , bij grote tumoren en verdenking op lever- of peritoneale metastasen. *Voor de andere tumoren van slokdarm wordt in overleg met de chirurg en tijdens het MOC de indicatie voor een diagnostische laparoscopie gesteld.*

° botscan en CT /NMR cerebri bij klinische aanwijzingen

➤ **IS PATIENT OPERABEL?**

° te onderzoeken zijn de voedingstoestand (% vermagering, albuminemie, anemie), de respiratoire functie (consult pneumo), het cardiovasculaire bilan (ECG, echo cor,...), de nier- en leverfunctietesten en de Performantie (WHO).

° aandacht voor tandsanering

> **KAN PATIËNT CHEMOTHERAPIE/ RADIOTHERAPIE AAN?**

° zelfde patiëntgebonden factoren

° ECG en cardiale anamnese (i.v.m. therapie cisplatin/5-FU)

° neurologische anamnese/onderzoek (neuropathie?) en nierfunctie (i.v.m. cisplatin).

1.3 Anatomopathologische classificatie

Slokdarmcarcinoom of oesofaguscarcinoom is bijna altijd een epitheliale tumor die uitgaat

van paveiselcellen (*plaveiselcelcarcinoom*) of kliercellen (*adenocarcinoom*) van de slokdarm. Goedaardige tumoren (leiomyoma, GIST,...) en andere maligne tumoren (lymfoma, oat cell carcinoma,...) zijn zeldzaam.. *Plaveiselceltumoren* (epidermoïde differentiatie) van de slokdarm hebben een vergelijkbare pathogenese en komen ook voor bij dezelfde risicogroep van tumoren van hoofd-halsgebied resp. de luchtwegen (verband met ethylisme en nicotineabusus). Ze komen vaak, doch niet exclusief, voor in de proximale slokdarm. Het *adenocarcinoom* ontstaat vaak uit degeneratie van een Barrettmucosa (ontaardingsrisico 1/100/jaar) en situeert zich dus meestal in de distale slokdarm.

1.4 **TNM-staging (p/yp TN)**

Gebaseerd op de AJCC 7^o editie met afzonderlijke stadium-groepen voor spinocellulair carcinoma en voor adenocarcinoma.

Deze TNM-staging is gebaseerd op een “ data-driven risk-adjusted analysis “ waarin geen rekening werd gehouden met de beïnvloeding van de prognose door neoadjuvante of adjuvante behandeling. Ze is gebaseerd op pathologisch onderzoek van de geopereerde slokdarm. Patiënten met een cervicale slokdarmtumor worden behandeld en besproken in overleg met MOC NOK.

T	<i>Primaire tumor</i>
T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen evidentie voor primaire tumor
T _{is}	Hooggradige dysplasie *
T ₁	T1a: invasie van lamina propria of muscularis mucosae
	T1b: invasie van submucosa
T ₂	Invasie van muscularis propria
T ₃	Invasie van adventitia
T ₄	T4a: reseceerbare tumor met invasie van pleura, pericard of diafragma
	T4b: niet reseceerbare tumor met invasie van andere aanliggende structuren zoals aorta , wervel, trachea,...

- * *hooggradige dysplasie* betreft alle niet-invasieve neoplastische epithelen (vroeger carcinoma in situ genoemd).
- max. dimensie van de prim. tumor wordt in het pathologieverslag vermeld.
- de slokdarm heeft geen serosa: peri-oesofagiale bindweefsel is continu met de muscularis propria.

Nb. De oppervlakkige tumoren worden macroscopisch en door EUS geëvalueerd (Japanese classificatie) :

T1a Intramucosaal (kleinere kans op nodale metastasen)
m1 (epitheel), m2 (lamina propria), m3 (muscularis mucosae).

T1b Invasie van submucosa (>10% kans op nodale metastasen)
sm1 (binnenste) , sm2 (middelste) , sm3 (buitenste derde)

N Regionale lymfeklieren

° Lymfatische drainage gebeurt intramuraal en longitudinaal. De drainage van maligne cellen kan dus loodrecht op de groei van de primaire tumor gebeuren. Plaats van de primaire tumor en de metastatische lymfeklieren kan hierdoor verschillen. Lymfevaten komen voor in de *lamina propria* maar zijn meer dens aanwezig in de *submucosa*. Ze doorboren de spierlaag van de slokdarm en draineren in regionale lymfevaten en lymfeklieren en uiteindelijk in de d. thoracicus.

° het aantal aangetaste lymfeklieren is vermoedelijk de belangrijkste prognostische factor. Hoe meer lymfeklieren worden weggenomen, hoe beter de overleving zal zijn. Dit is mogelijk het gevolg van een betere N-staging of het gevolg van de lymfadenectomie.

° optimale lymfadenectomie hangt samen met de T-staging:

aantal te verwijderen lymfeklieren voor optimale evaluatie prognose :

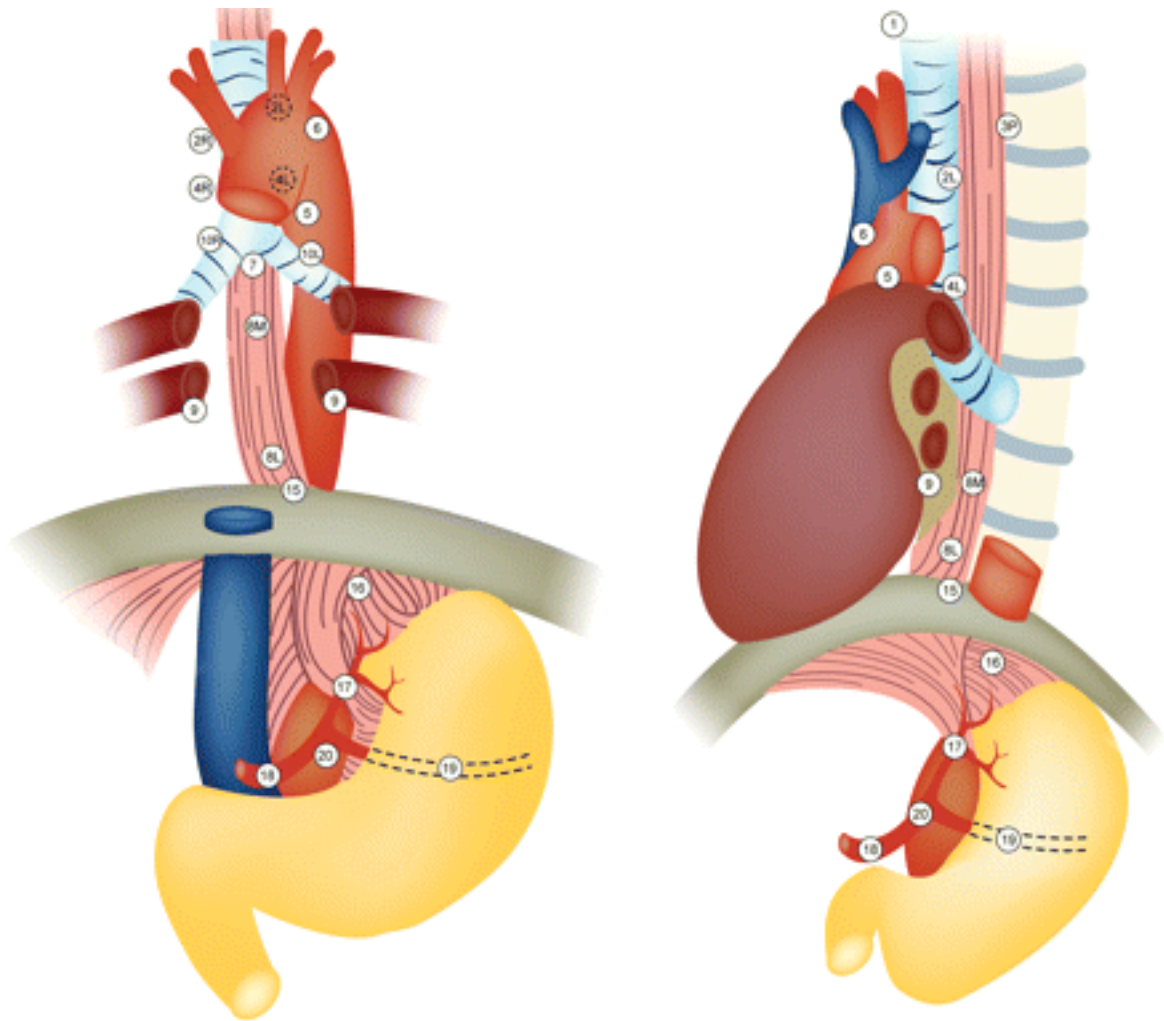
pT1 = 10 lymfeklieren

pT2 = 20 lymfeklieren

pT3/T4 = 30 lymfeklieren

° Idealiter worden in het resectiestuk "zo veel mogelijk" (12-22) onderzochte lymfeklieren meegenomen. Het aantal onderzochte en het aantal aangetaste lymfeklieren moeten vermeld worden in het pathologisch verslag.

Nx	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen
N ₁₋₃	N1: metastasen in 1-2 regionale klieren
	N2: metastasen in 3-6 regionale klieren
	N3: metastasen in 7 of meer regionale klieren

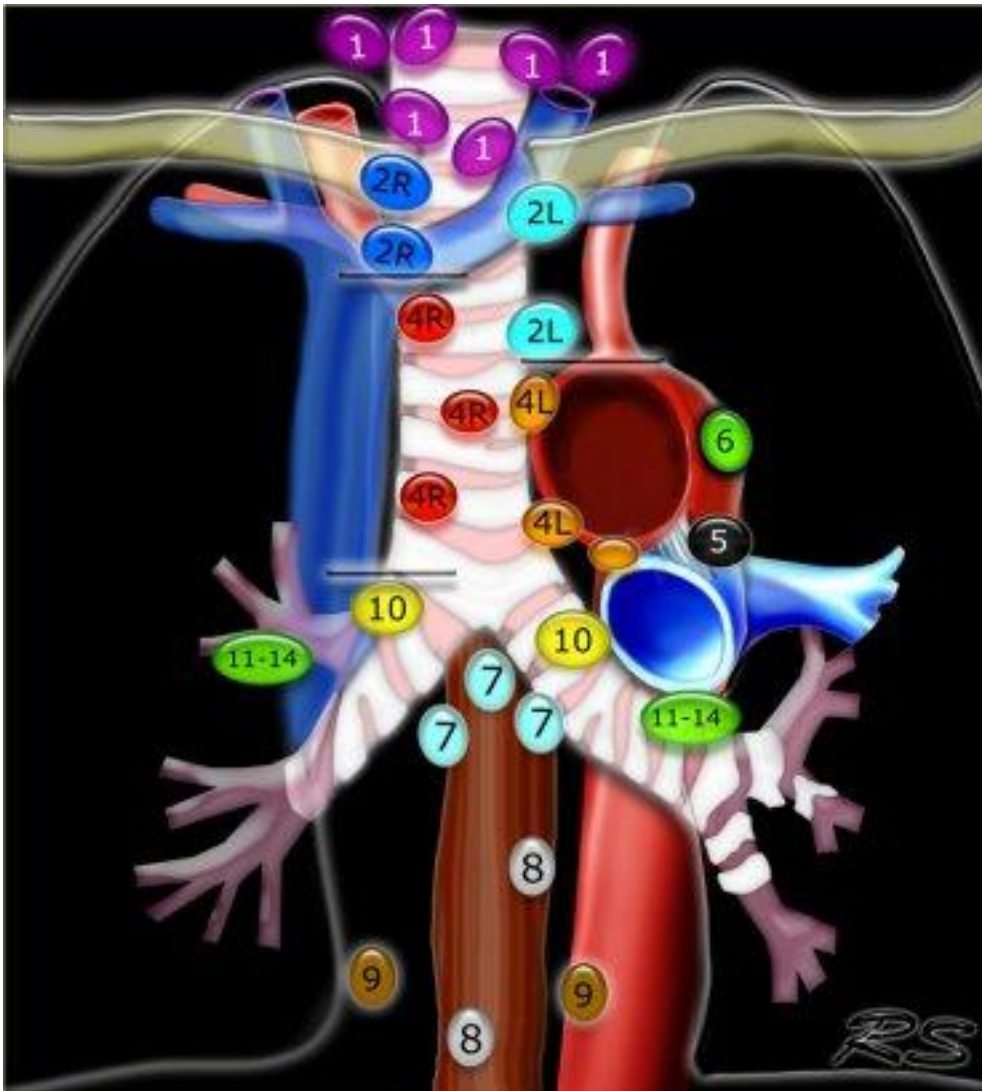


Drawings (anterior view, left; left lateral view, right) illustrate lymph node maps for esophageal cancer. Lymph node stations: 1 = supraclavicular, 2L = left paratracheal, 2R = right paratracheal, 3P = posterior mediastinal, 4L = left tracheobronchial angle, 4R = right tracheobronchial angle, 5 = aortopulmonary, 6 = anterior mediastinal, 7 = subcarinal, 8L = lower paraesophageal, 8M = middle paraesophageal, 9 = inferior pulmonary ligament, 10L = left hilar, 10R = right hilar, 15 = diaphragmatic, 16 = paracardial, 17 = left gastric, 18 = common hepatic, 19 = splenic, 20 = celiac.

Volgende bladzijde: overzicht van de locoregionale lymfeklierstations.

Deze lopen van de peri-oesofageale cervicale klieren tot aan de tr. coeliacus.

Lymph node map voor slokdarmkanker analoog met de IASLC lymph node map (2009) voor longkanker (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009)



Regional lymph node classification for lung cancer staging adapted from the American Thoracic Society mapping scheme

Supraclavicular nodes **1.** *Low cervical, supraclavicular and sternal notch nodes* From the lower margin of the cricoid to the clavicles and the upper border of the manubrium. The midline of the trachea serves as border between 1R and 1L.

Superior Mediastinal Nodes 2-4 **2R.** *Upper Paratracheal* 2R nodes extend to the left lateral border of the trachea. From upper border of manubrium to the intersection of caudal margin of innominate (left brachiocephalic) vein with the trachea. **2L.** *Upper Paratracheal* From the upper border of manubrium to the superior border of aortic arch. 2L nodes are located to the left of the left lateral border of the trachea. **3A.** *Pre-vascular* These nodes are not adjacent to the trachea like the nodes in station 2, but they are anterior to the vessels.

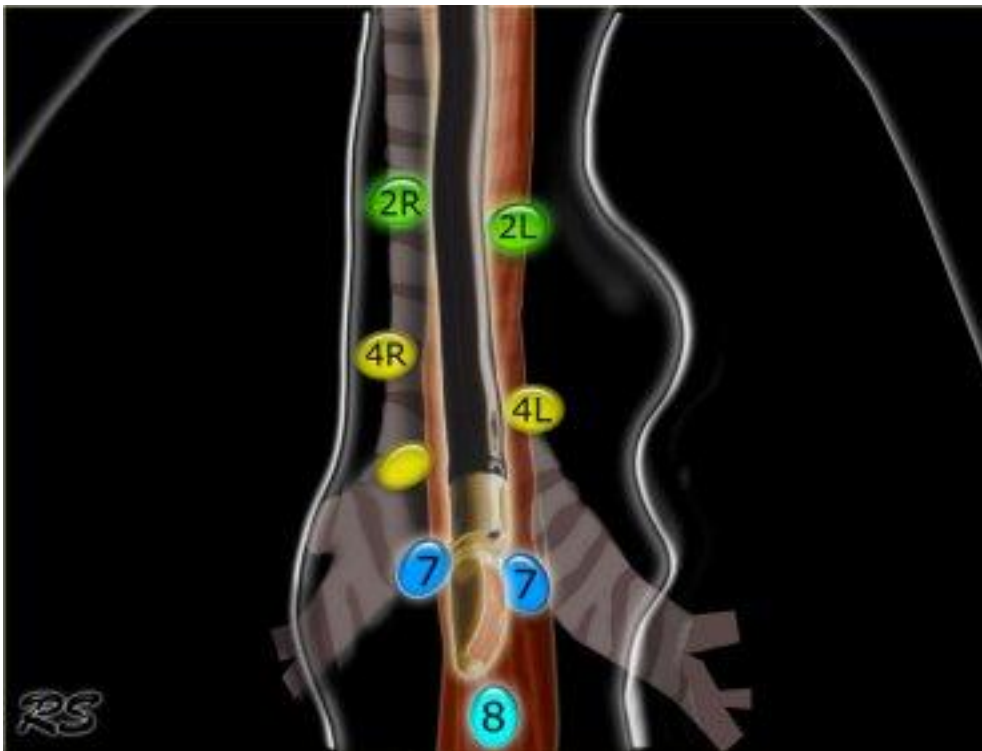
3P. *Pre-vertebral* Nodes not adjacent to the trachea like the nodes in station 2, but behind the esophagus, which is prevertebral. **4R.** *Lower Paratracheal* From the intersection of the caudal margin of innominate (left brachiocephalic) vein with the trachea to the lower border of the azygos vein. 4R nodes extend from the right to the left lateral border of the trachea. **4L.** *Lower Paratracheal* From the upper margin of the aortic arch to the upper rim of the left main pulmonary artery.

Aortic Nodes 5-6 *5. Subaortic* These nodes are located in the AP window lateral to the ligamentum arteriosum.

These nodes are not located between the aorta and the pulmonary trunk but lateral to these vessels. **6. Para-aortic** These are ascending aorta or phrenic nodes lying anterior and lateral to the ascending aorta and the aortic arch.

Inferior Mediastinal Nodes 7-9 *7. Subcarinal* *8. Paraesophageal* Nodes below carina. *9. Pulmonary Ligament* Nodes lying within the pulmonary ligaments.

Hilar, Lobar and (sub)segmental Nodes 10-14 These are all N1-nodes. **10. Hilar nodes** These include nodes adjacent to the main stem bronchus and hilar vessels. On the right they extend from the lower rim of the azygos vein to the interlobar region. On the left from the upper rim of the pulmonary artery to the interlobar region.



US-FNA

Endoscopic Ultrasound with Fine Needle Aspiration can be performed of all the mediastinal nodes that that can be assessed from the oesophagus. In addition the left adrenal gland and the left liver lobe can be visualized. EUS particularly provides access to nodes in the lower mediastinum (station 7,8 and 9)

M *Metastasen*

Mx	Niet evalueerbaar
M0	Geen
M1	Aanwezig

G *Grading*

- G1 goed gediff.
- G2 matig gediff.
- G3 slecht gediff.
- G4 ongediff.: stage grouping als G3

Anatom.staging-progn. group squamous cell carcinoma

<u>Stage</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>	<u>Grade</u>	<u>Locatie</u>
<u>0</u>	<u>Tis(hgd)</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1,x</u>	<u>any</u>
<u>Ia</u>	<u>T1</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1,x</u>	<u>any</u>
<u>Ib</u>	<u>T1</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>2-3</u>	<u>any</u>
	<u>T2-3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1,x</u>	<u>lower, x</u>
<u>IIa</u>	<u>T2-3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1,x</u>	<u>Upper, middle</u>
	<u>T2-3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>2-3</u>	<u>Lower, x</u>
<u>IIb</u>	<u>T2-3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>2-3</u>	<u>Upper, middle</u>
	<u>T1-2</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
<u>IIIa</u>	<u>T1-2</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
	<u>T3</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
	<u>T4a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
<u>IIIb</u>	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
<u>IIIc</u>	<u>T4a</u>	<u>N1-2</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
	<u>T4b</u>	<u>any</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
	<u>any</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>	<u>any</u>
<u>IV</u>	<u>any</u>	<u>any</u>	<u>M1</u>	<u>any</u>	<u>any</u>

Anatom.staging-progn. group adenocarcinoma

Adenocarcinoma heeft een betere prognose dan squamous cell carcinoma.

Tumoren van gemengde histologie worden gestaged als SCC

<u>Stage</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>	<u>Grade</u>
<u>0</u>	<u>Tis(hgd)</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1,x</u>
<u>Ia</u>	<u>T1</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1-2,x</u>
<u>Ib</u>	<u>T1</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>3</u>
	<u>T2</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>1-2,x</u>
<u>IIa</u>	<u>T2</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>3</u>
	<u>T1-2</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
<u>IIb</u>	<u>T3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
	<u>T1-2</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>

IIIa	<u>T1-2</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
	<u>T3</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
	<u>T4a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
IIIb	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
IIIc	<u>T4a</u>	<u>N1-2</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
	<u>T4b</u>	<u>any</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
	<u>any</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>	<u>any</u>
IV	<u>any</u>	<u>any</u>	<u>M1</u>	<u>any</u>

1.5 **Behandeling**

1.5.1: tumoren van de slokdarm

> de oppervlakkige tumoren.

- T1a : m1 en m2 (en m3 als beperkt in grootte) : lokale endoscopische therapie (EMR) mogelijk
(*Endoscopische Mucosale Resectie is onvoldoende indien invasie van en zeker doorheen de muscularis mucosae)*)
- m3 (uitgebreid) - T1b (sm1-3): indicatie voor heekkundige resectie als patiënt operabel is.
- m3, sm1-3: lokale endoscopische behandeling (*volgens MOC advies gevolgd door radiotherapie/ of radio-chemotherapie*) bij niet-operabele patiënten
- Barrett-metaplasie met dysplasie: endoscopische behandeling (EMR), fotodynamische therapie of RF ablatie na EUS-evaluatie: cfr. infra.

> de operabele tumoren (> opp.T1) zowel adenocarcinoma als epidermoïd carcinoma.

Bij elke modaliteit van behandeling dient de nodige aandacht te worden besteed aan de voedingstoestand van patiënt (gastrostomie? naso-jejunale katheter?...) Immunonutritionele ondersteuning geïndiceerd VOOR heekkundige interventie indien 15% of meer gewichtsverlies.

Over neoadjuvante radio-chemotherapie voor resectiechirurgie (= multi-modale behandeling) wordt beslist na MOC. Deze behandeling verhoogt de kans op langdurige overleving doch ten koste van meer postoperatieve complicaties en morbiditeit. Kans op pCR is 15%. Bekend is ook dat patiënten met een slechte metabole response (PET-scan) voor overleving toch nog voordeel hebben bij een resectie. Meer bepaald werd dit onderzocht voor patiënten met een tumor met max. lengte van 5 cm (RX barium) en een aortaccontact van max. 90°. Voor de andere patiënten is de bespreking geval per geval aangewezen.

3 à 4 weken na neoadjuvante CRT wordt een re-staging uitgevoerd : endoscopie, CT thorax-bovenbuik (*PET-scan ook voor restaging nog geen standaard*). Indien geen argumenten voor metastasen (“stable disease” of “response”) en als voldoende fysisch fit , wordt de patiënt 4 à 6 weken na einde CRT geopereerd. De operatiedatum wordt gepland op het einde van de *inductie-CRT*. Bij “progressieve ziekte” herbespreken in MOC.

In meta-analysen is gebleken dat neoadjuvante radiochemotherapie superieur is aan neoadjuvante chemotherapie .

Tumoren van de cervicale slokdarm worden in principe behandeld door radio-chemotherapie. Salvage-heelkunde bij persisterende tumor of vroegtijdig recidief.

Definitieve chemoradiatie (dus niet gevolgd door resectiechirurgie) bij het spinocellulair epithelioma (T3-4 N0-1 M0) – hoewel operabel- kan in MOC voorgesteld worden als optie met evenwaardige kansen op overleving in vergelijking met sec. heelkundige resectie. Men weet dat deze patiënten na behandeling evenwel meer kans hebben op dysfagie en stenting.

> **de niet-operabele tumoren - niet metastatisch en/of sign. co-morbiditeit.**

Radio-chemotherapie (Herskovic-schema)

INDIC/ ° tumor te uitgebreid voor resectie

° hoog operatief risico door co-morbiditeit

° na R2-resectie van CRT-naïeve tumor (peroperatieve clipping)

Als geen tracheo-bronchiale invasie: radio-chemotherapie volgens Herskovic :

4 cycli 5-FU /cisplatin + 50 GY

° als contra-indicatie voor chemotherapie: radiotherapie alleen

Als wel tracheo-bronchiale invasie (zonder fistel): Cave chemoradiatie;

° OF initieel - beperkte- radiotherapie toepassen

° OF primaire chemotherapie , gevolgd door evaluatie

als goede respons > radio-chemotherapie

Als fistel: slokdarmprothese (covered) ; hierna radio-chemotherapie

Overzicht per stadium voor resecabele tumoren en “locally advanced disease”:
--

cTis N0 M0: EMR

cT1a/ m1-m2/ bij de adenoK evt. ook voor gelokaliseerde m3-sm1: EMR

cT1/T2 - N0-1 M0: primaire heelkunde ZONDER neoadjuvante luik ; postoperatief R0 kan voor nodaal positieve tumoren – als de path. staging hoger is dan de klinische - adjuvante chemotherapie voorgesteld worden (geval per geval in MOC te bespreken).

Voor de subcarinaire tumoren Lewis-Santý (transthoracaal/abdominaal met 2 velds-klieruitruiming). Voor tumoren van distale 2/3 slokdarm en cardia ook klieruitruiming t.h.v. de art. hep. comm. en art. splenica .

cT3 N0 M0: primaire heelkunde ZONDER neoadjuvant luik, tenzij voor “bulky “ tumoren .
bulky en hoog gelegen slokdarm cT3N0 M0/ cT3-4 N1 M0/ T4 N0 M0 : bij deze klinische staging moet de indicatie voor inductiebehandeling met radiochemotherapie geval per geval besproken worden. Naast de performantie van patiënt kan ook het histologische type en de lokalisatie van de tumor deze beslissing beïnvloeden. Strictu sensu indicatie voor **neoadjuvante radiochemotherapie (36 Gy-) 45 Gy met 5FU/cisplatin gevolgd door resectieheelkunde.**

cT3 N1 of cT4 N0/N1 M0 :

- a) epidermoïd carcinoma: **radiochemotherapie (exclusief)**- salvage-oesophagectomie indien geen respons (of als tumorrecidief) OF **neoadjuvante radio-chemotherapie gevolgd door heekunde**
- b) adenocarcinoma: **radiochemotherapie gevolgd door heekunde**

T4-tumoren :

T4a: pleurale invasie komt mogelijk in aanmerking voor resectiechirurgie na CRT-inductiebehandeling.

T4b: Invasie van grote vaten, hartzakje, bronchus of trachea is inoperabel. Deze tumoren worden behandeld met chemoradiatie 50 Gy met 5FU/cisplatin.

cM1a (oude staging TNM):

distale slokdarmtumoren met positieve klieren t.h.v.de truncus coeliacus kunnen ook in aanmerking komen (cfr. MOC) voor inductiebehandeling gevolgd door heekunde.

> **de metastatische tumoren.**

° afh. van *symptomatologie*: dysfagie?

° afh. van *performantie*: chemotherapie als PS (WHO) < of = 2

dysfagie: slokdarmprothese OF radio-chemotherapie (cfr. Herskovic-strategie) ; evt. gevolgd door chemotherapie OF supportieve therapie (BSC)

geen dysfagie en goede performantie: chemotherapie overwegen.
bij verschijnen van dysfagie : slokdarmstent/ radiotherapie/ BSC .

Chemotherapie 5FU-cisplatin; evaluatie van response (beeldvorming) na 2-3 maanden. Verderzetten van deze therapie is afh. van *ziektecontrole (response of SD)* en *tolerantie*. Er is geen evidentie bij slokdarmcarcinooma dat een tweede lijns-chemotherapie voordelig is voor de overleving. Ook over behandeling bij recidief wordt pas beslist tot behandeling na grondige informering van pat. en familie over te verwachten resultaten en mogelijke neveneffecten van therapie EN na overleg met de huisarts .

1.5.2: tumoren van maagcardia (EGjunctie-carcinoma/regio < of = 5 cm van de EGjunctie)

a) Algemeen/

° tumoren van de cardia schijnen meer chemo-sensitief te zijn dan de overige maagtumoren

° staging laat niet steeds toe onderscheid te maken tussen EGjunctiecarcinooma en distaal slokdarmcarcinooma met invasie van de maag . De lokalisatie van de bulk van de tumor bepaalt het therapeutische beleid.

b) Operabele tumor/ operabele patiënt

° Primaire chirurgie vs. neoadjuvante behandeling plannen **na** MOC-overleg

° Neoadjuvante / adjuvante therapie:

Neoadjuvante chemotherapie

> in de OE 02-studie (MRC) (82/802 cardia-tumoren) werden 2 cycli 5-FU/cisplatin toegediend .

> in de MAGIC-trial (MRC) : 11% van de tumoren waren maagcardia- of distaal slokdarm-adenocarcinoma : 3 cycli ECF zowel pre- als postoperatief werden toegediend indien operabel. Sinds de publicatie van de MAGIC-trial wordt perioperatieve chemotherapie dus geadviseerd bij respectabel maagcarcinooma (klinische staging van de tumor minstens stadium II / NIET metastatisch/ PS (WHO) 0 of 1)

Adjuvante chemo-radiotherapie

MOC-overleg ivm adjuvante radio-chemotherapie (klassieke of gemodificeerde “Mac Donald”) bij pat. die geen peroperatieve behandeling kregen. Dit is een optie in geselecteerde gevallen: jonge fitte patiënten - indien Nx of na R1 of R2-resectie; of als hoog risico voor recidief : pT3 en/of N+ M0)(20% van de patiënten in de MacDonald-trial hadden een carcinoma van de maagcardia).

c) “locally advanced “ NIET-operabel op initiële bilan/ niet metastatisch/ operabele patiënt.

1° Chemotherapie met LV5-FU-cisplatin of ECF of DCF of EOX

2° of radio-chemotherapie (Herskovic)

HIERNA – indien response geobjectiveerd-> MOC: “second look” overwegen voor resectie?

d) operabele tumor/ patiënt NIET operabel.

1° Chemotherapie met LV5-FU-cisplatin of ECF of DCF of EOX

2° of radio-chemotherapie

3° PS (WHO) 3 of 4: palliatieve therapie (prothese, laser,...)

e) tumor na R1 of R2 resectie.

1° Clipping van de tumorale resten tijdens de ingreep;

Evaluatie voor postoperatieve radio-chemotherapie

f) metastatische tumor.

1° Chemotherapie type LV5-FU-cisplatin, ECF , DCF of EOX (cfr. maagcarcinooma).

1.6 Follow up

1.6.1. tumoren van de slokdarm

a) na een curatieve behandeling.

doel: detectie van recidieven;

hoe? klinisch onderzoek alle 4 à 6 maanden gedurende 3 jaar

paraklinische onderzoeken (RX, CT, endoscopie, echografie,....) :
simultaan of volgens de symptomen van de patiënt.

Stop ethyl- en nicotine-abusus (rookstopconsultatie)

b) na een palliatieve behandeling.

hoe? klinische en paraklinische onderzoeken geleid door symptomen van de patiënt. Ook op het einde van radiochemotherapie voor loc. inop. tumoren. Gastroscopie in functie van de symptomen.

- c) na endoscopische resectie van "hoge graad"-dysplasie/ opp. slokdarmcarcinoma in Barrett-slokdarm.

hoe? eerste drie jaar : endoscopische controle/biopen (vitaal-kleuring) / evt. met simultane echo-endoscopische controle om de 6 maanden. Hierna jaarlijkse endoscopische surveillance .

- d) Aandacht voor tumoren die epidemiologisch gebonden zijn aan slokdarmcarcinoma (alcohol, tabak)

1° cfr. NOK onderzoeken en bronchoscopie tijdens de STAGING

2° detectie van metachrone tumoren in de NOK en respiratoire sfeer

➤ postoperatief jaarlijks NOK onderzoek/ RX thorax

3° Barrett-mucosa in de slokdarm . Er bestaat wetenschappelijke evidentie dat endoscopische opvolging de overleving bij Barrett-slokdarm verhoogt. Het risico op adenocarcinoma van Barrett-mucosa is 0.5 – 1% per jaar. Het doel van de opvolging is door middel van biopsies (al of niet in combinatie met chromoendoscopie – 1 biopt in elk kwadrant om de 2 cm in de zone van metaplasie= Seattle-protocol) DYSPLASIE of NEOPLASIE te detecteren. De diagnose van **hooggradige dysplasie (HGIN)** wordt bevestigd door 2 onafh. pathologen. Bij HGIN moet het risico van slokdarmresectie afgewogen worden tegen het risico van een afwachtende houding door intensieve endoscopische surveillance . De kans op geassocieerd carcinoma bij HGIN is 30 – 40%! EMR of ablatieve technieken zijn een alternatieve behandeling voor heelkunde bij in MOC zorgvuldig geselecteerde patiënten met gelokaliseerde HGIN . EMR(endoscopische mucosale resectie) kan ook helpen als staging-procedure door een meer accurate histopathologische diagnose met betere inschatting van de infiltratiediepte (en dus van het risico op lokale lymfeklierinvasie). Slokdarmresectie is in elk geval aangewezen bij submucosale invasie. De richtlijnen bij HGIN-patiënten zonder submucosale invasie of zonder dysplasie in de randen van het EMR-stuk zijn controversieel. De behandeling wordt bepaald door correcte histologische interpretatie, volledigheid van EMResectie, co-morbiditeit van de patiënt,...

Voor patiënten met **LGIN (laaggradige dysplasie)** wordt follow-up endoscopie na 6 maanden voorgesteld. Als dysplasie niet wordt bevestigd wordt jaarlijkse opvolging met gastroscopie en Seattle-protocol voorgesteld tot uitblijven van dysplasie bij twee opeenvolgende onderzoeken.

Voor patiënten met recente vaststelling van **Barrett-slokdarm zonder dysplasie** wordt na twee opeenvolgende onderzoeken binnen 12 maanden - een surveillance-interval van 3 jaar voorgesteld.

Het gebruik van RFA- ablatie bij Barrett-mucosa wordt in studieprotocollen onderzocht. Voor Barrett-mucosa met metaplasie of LGIN bestaat buiten studieprotocol geen harde indicatie voor RFA. De behandeling van HGIN met RFA is erkend, doch in België niet terugbetaald . Ze kan evenwel in universitaire centra (UGent, UGasthuisberg) worden aangeboden.

1.6.2. tumoren van de maagcardia

De follow up van deze tumoren wordt besproken in hfdst. 2 (richtlijnen maagcarcinoma).

1.7 Referenties

J. Clin Oncology 1997 Jan;15(1):277-84. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B.

New Engl. J. Med. 2002 Nov 21;347(21):1662-9. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ.

Gastrointestinal Endoscopy 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002.

Am. J. Surg. 2003 Jun;185(6):538-43. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Urschel JD, Vasan H.

Lancet, 2002 May 18;359(9319):1727-33.

Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. MRC oesophageal cancer working group

J. Clin. Oncology 2005 Apr 1;23(10):2310-7. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H.

J. Clin. Oncology, 2007 Apr 1;25(10):1160-8. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P,

Bonnetain F, Binquet C.

Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):226-34. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.

Ann. Surg. Oncology Volume 14, Issue 7 / July , 2007 Patients with Locally Advanced Esophageal Carcinoma Nonresponder to Radiochemotherapy: Who Will Benefit From Surgery? Guillaume Piessen, Nicolas Briez, Jean-Pierre Triboulet, Christophe Mariette

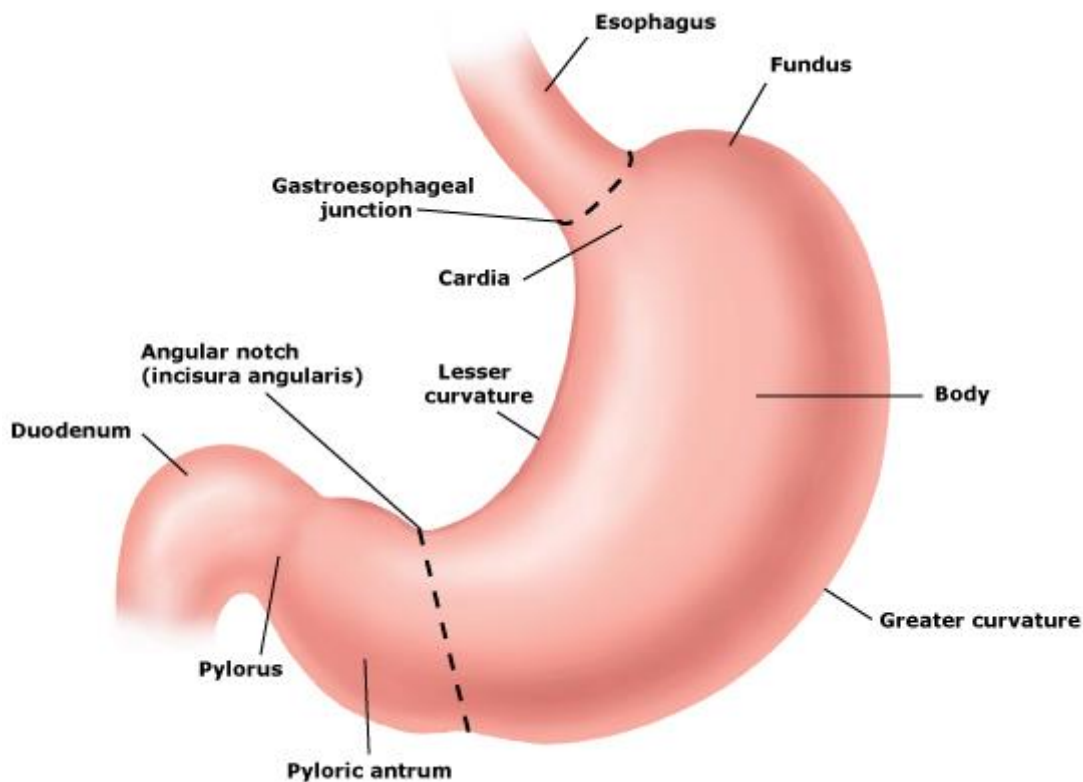
2. Maagcarcinoma (excl. lymfoom, GIST, NET en sarcoom)

PS/ Nationale richtlijnen voor maagcarcinoma op www.kce.fgov.be en op www.college-oncologie-richtlijnen.be

2.1 Inleiding

Anatomische onderverdeling:

- Cardia (EG junctie): ctr. Hoofdstuk 1 (bij slokdarmcarcinoma)
- Fundus
- Corpus
- Antrum en Pylorus



This drawing shows the parts of the anterior surface of the stomach. The body of the stomach is separated from the pyloric part by an oblique line which extends from the angular notch (incisura angularis) on the lesser curvature to the greater curvature.

Maagkanker is in Vlaanderen de 9^e meest frequente tumor bij mannen (2,5%) en de 15^e meest frequente tumor bij vrouwen (1,8%) (cijfers Belgisch Kankerregister). Ongeveer 3% van de kankermortaliteit bij mannen en vrouwen wordt in Vlaanderen veroorzaakt door deze aandoening. Doch wereldwijd komen jaarlijks ongeveer 500.000 mensen om door maagkanker. Maagkanker komt duidelijk meer voor in landen waar veel gezouten of gerookte gerechten worden gegeten zoals Japan. De incidentie en sterfte van maagkanker is sinds de Tweede Wereldoorlog sterk gedaald, vermoedelijk omdat minder mensen in hun jeugd besmet werden met H. Pylori. Deze bacterie is gekoppeld aan het ontstaan van het intestinale type van maagcarcinoma. Dit geldt echter niet voor carcinomen die zijn gelokaliseerd in het

overgangsgebied met de slokdarm. De incidentie van deze zogenaamde maagcardia-carcinomen is zelfs gestegen.

De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 70 jaar. In Vlaanderen werd in 2008 een dalende trend vastgesteld in incidentie van maagkanker. Maagkanker komt zelden voor onder de leeftijd van 40 jaar. In de leeftijdsgroep tussen 60 en 74 is de incidentie bij mannen twee maal zo hoog als bij vrouwen. In de leeftijdsgroep ouder dan 75 jaar is de incidentie twee tot drie maal hoger dan tussen 60 en 74 jaar.

De oorzaak van maagkanker is divers . Zo kan een maagpoliep zeldzaam maagkanker veroorzaken . Maagkanker kan ook een gevolg zijn van een **chronische ontsteking van het maagslijmvlies** (H. pylori-infectie, atrofische gastritis met intestinale metaplasie,..) Erfelijkheid speelt mee bij ongeveer drie tot vijf procent van de mensen met maagkanker. Bij deze mensen komt de aandoening vaak op jonge leeftijd voor (voor hun 40e levensjaar), is de tumor van het diffuse type, komen ook andere tumoren voor en zijn vaak ook familieleden getroffen. Deze erfelijke aandoeningen zijn **Syndroom van Lynch (voorheen HNPCC)** en **Syndroom van Peutz-Jeghers**. **Andere risicofactoren die verbonden zijn met maagkanker zijn** roken, overmatig gebruik van alcohol, een hoge consumptie van gerookte en in zout ingelegde voedingsmiddelen en antecedenten van gastrectomie .

2.2 **Diagnostiek of klinische staging (cTNM)**

De primaire tumor wordt door de staging onderzoeken zo correct mogelijk gelokaliseerd in de maag .

- ° labo met CEA - CA19-9
- ° oesofago-gastroscopie met bipten (ook voor H.p. status)
- ° CT abdomen / thorax
- ° echo-endoscopie: evaluatie van oppervlakkige carcinomen (endoscopische mucosale resectie?) , linitis plastica , lymfomen,.....met FNA waar therapeutische implicaties. Ascites?
- ° diagnostische laparoscopie: zeker bij grote tumoren en verdenking op lever- of peritoneale metastasen.

> IS PATIENT OPERABEL?

° **voedingstoestand** (% vermagering, albuminemie, anemie) , de **respiratoire functie** (consult pneumo), het **cardiovasculaire bilan** (ECG, echo hart,..), de **lever- en nierfunctietesten** en de **Performantie** (WHO).

° tandsanering

>KAN PATIËNT CHEMOTHERAPIE/ RADIOTHERAPIE AAN?

- ° cf. patiëntgebonden factoren
- ° ECG en cardiale anamnese (therapie cisplatin/5-FU/capecitabine)
- ° neurologische anamnese/onderzoek (neuropathie) (cisplatin/taxane) en nierfunctie

(cisplatin/capecitabine)

2.3 Anatomopathologische classificatie

(classificatie van Lauren)²

Intestinale (goed-gedifferentieerd) type

- o maligne cellen die gelijken op functionele klieren van het GI-stelsel
- o meest frequente type
- o oudere patiënten , vnl. mannen
- o verbonden met omgevings-en dieetfactoren

Diffuus (slecht gedifferentieerd, infiltratieve) type

- o maligne cellen zonder cohesie en afunctioneel
- o frequenter bij jongere patiënten en vrouwen
- o slechtere prognose ; frequenter spelen genetische factoren mee

Carcinomen van het antrum, het corpus en de fundus worden ingedeeld volgens de classificatie van LAUREN: het *intestinale* type en het *diffuse* type.

Carcinomen van de maagcardia zijn anatomisch niet steeds te onderscheiden van distale slokdarmtumoren. Wanneer de tumor ongedifferentieerd, squameus of kleincellig is, wordt hij best geklasseerd bij de oesofagale tumoren . Wanneer de tumor een adenocarcinoom is wordt hij vaak als maagcarcinooma benoemd, zeker indien de bulk van de tumor t.h.v. of onder de squamocolumnaire junctie is gelegen. Wanneer er een Barrett oesofagus met intestinale metaplasie aanwezig is en de tumor een adenocarcinoom is wordt hij bij twijfel (maagcardia? slokdarm?) bestempeld als slokdarmtumor.

De diagnose van maagcarcinooma is meestal een endoscopische diagnose. Daarom is het belangrijk dat meerdere goede bipten genomen worden, minstens vier tot zeven. Daar het maagcarcinoom soms uitgebreider is dan endoscopisch lijkt, kan ook overwogen worden multipele bipten te nemen als een soort mapping om de uitgebreidheid van het letsel vast te stellen.

Early gastric cancer. Ingedeeld in een intramucosaal type (invasie beperkt tot de lamina propria) en een submucosaal type. De prognose na chirurgie is goed. De vijfjaarsoverleving bedraagt 70 à 95%. Toch kunnen bij tot 4% van de patiënten met een intramucosale carcinoom lymfekliermetastasen voorkomen. Early gastric cancer toont dezelfde histologie als het gevorderde carcinoma.

Intestinale adenocarcinomen kunnen onderverdeeld worden in een tubulair, tubulopapillair en pyloro-cardiaal adenocarcinoom. Er is ook het mucineuze adenocarcinoom, het weinig gedifferentieerd en het ongedifferentieerd carcinoom.

De goed gedifferentieerde adenocarcinomen zijn vaak geassocieerd met intestinale metaplasie en komen bij een oudere bevolking voor terwijl het weinig gedifferentieerde en het zegelringcelcarcinooma niet gepaard gaat met intestinale metaplasie en bij een jongere patiënt voorkomt.

Het **zegelringcelcarcinooma of linitis plastica** is een diffuus infiltrerend carcinoma dat diffuus infiltratief kan zijn in meerdere delen van de maag en meestal gepaard gaat met een uitgesproken desmoplastische reactie met sterke verdikking van de maagwand. Soms is er enkel een mucosale ulceratie te zien en kan die verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als een chronisch peptisch ulcus. De tumor heeft een typisch beeld op EUS.

Het adenocarcinoom van de cardia. Microscopisch is dit type adenocarcinoom niet te onderscheiden van de meer klassieke maagcarcinomen. Het neemt toe in frequentie. Het lijkt ook

verwant aan het adenocarcinoma van de slokdarm en komt meer op jongere leeftijd voor. Het komt ook driemaal meer voor bij mannen dan vrouwen en gaat vaak gepaard met GERD. Er is ook een duidelijke correlatie met alcohol en tabak. Dit carcinoom kan zich ook submucosaal naar de slokdarm uitbreiden. Wat oorzaak kan zijn van positieve proximale snedevlakken bij chirurgisch ingrijpen. Een zegelringcelcarcinoma komt op dit niveau minder voor.

2.4 TNM staging

T Primaire tumor

Tumoren die uitgaan van de EG junctie of die uitgaan van de maag < of = 5 cm onder de EG junctie en die de EG junctie naar boven kruisen volgen de TNM-staging van slokdarmcarcinoma.

Diepte van de tumor in de maagwand (pT) correleert met survival.

T _x	Primaire tumor niet evalueerbaar
T ₀	Geen evidentie primaire tumor
T _{is}	Carcinoma in situ : intra-epitheliale tumor zonder invasie lamina propria
T ₁	T1a: Invasie van lamina propria of muscularis mucosae T1b: Invasie van de submucosa
T ₂	Invasie tot in de muscularis propria
T ₃	Doorgroei tot in het subserosale bindweefsel zonder invasie van het viscerale peritoneum of omliggende structuren *
T ₄	T4a: invasie van de serosa (visceraal peritoneum) T4b: invasie van omliggende structuren **

* De tumor kan de muscularis propria penetreren met uitbreiding in het gastrocolische of gastrohepatische ligament of in het omentum majus/minus zonder perforatie van het viscerale peritoneum dat deze structuren bedekt : **pT3**; als wel perforatie naar het viscerale peritoneum over deze structuren : **pT4**.

**Omliggende structuren: milt, colon transversum, diafragma, lever, pancreas, abdominale wand, bijnieren, nieren, dunne darm en retroperitoneum.

Intramurale uitbreiding naar duodenum of slokdarm wordt geklasseerd volgens de diepte van de grootste invasie in deze sites, incl. de maag.

N Regionale lymfeklieren

Regionale lymfeklierstatus is, naast resectie van de tumor, de sterkste prognostische factor.

Correcte evaluatie van de lymfeklierstatus vergt een dissectie van de lymfeklieren langsheen de arteriële en veneuze aftakkingen van de aorta en de vena porta. Het aantal onderzochte en geïnvadeerde lymfeklieren wordt in het pathologieverslag vermeld.

Lymfeklierenstations voor de maag:

Grote curvatuur van de maag: grote curvatuur, omentum majus, gastroduodenaal, gastroepiloïc, pylor en pancreaticoduodenaal

Pancreas- en miltregio: pancreatico-lienaar, peripancreatisch en milt

Kleine curvatuur van de maag: kleine curvatuur, omentum minus, gastrica sinistra, cardio-oesofageaal, commom hepatic, coeliac en hepatoduodenaal

Distale klier groepen: retropancreatisch, para-aortisch, portaal, retroperitoneaal en mesenterisch

Volgende lymfeklieren te beschouwen als **M1**: hepatoduodenaal, retropancreatisch, mesenterisch en para-aortisch.

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen *
N ₁	1 tot 2 positieve regionale lymfeklieren
N ₂	3 tot 6 positieve regionale lymfeklieren
N ₃	N3a: 7 – 15 positieve regionale lymfeklieren N3b: 16 of meer positieve regionale lymfeklieren

* pN₀: in principe worden minstens 16 lymfeklieren microscopisch onderzocht in het resectiestuk. De status van pN₀ wordt evenwel toegeschreven als nodaal negatief op basis van alle microscopisch onderzochte lymfeklieren.

Metastatische nodules in het vet dat tegen een maagcarcinoom aanligt en zonder evidentie van residueel lymfklierweefsel worden beschouwd als regionale lymfeklieren. Nodules ingeplant op het peritoneum zijn M+.

M *Metastasen*

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

Metastasen komen meest frequent voor in de lever, het peritoneum en de niet-regionale lymfeklieren. *Directe uitbreiding* van de tumor bij grote bulky tumoren is mogelijk naar de lever, colon transversum, pancreas of de onderzijde van de diafragmahoek.

Invasie van klieren boven het diafragma is M+

Een positieve peritoneale cytologie is M+.

G *Grading*

G ₁	goed gedifferentieerd
G ₂	matig goed gedifferentieerd
G ₃	slecht gedifferentieerd
G ₄	ongedifferentieerd

Anatom.staging-progn. group

<u>Stadium</u>	<u>I</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIa	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIb	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIa	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIb	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIc	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Any T	Any N	M0

P *Prognose*

Bij patiënten die een volledige resectie van de maagtumor ondergaan zijn de volgende factoren belangrijk voor de prognose:

- ° locatie van de tumor in de maag (proximaal minder gunstig dan distaal maagcarcinoma)
- ° histologische grading
- ° lymfovasculaire invasie

Aziatische afkomst, vrouwelijke en jonge patiënten: <i>betere prognose</i>
--

2.5 Behandeling

Voor de behandeling van het **maagcardiocarcinoma** wordt verwezen naar *hoofdstuk 1: slokdarm- en maagcardiocarcinoma*.

2.5.1 Operabele tumoren

Indicatie: alle stadia met uitzondering van de gemetastaseerde pat. en/of bij belangrijke co-morbiditeit.

Type heekunde: **CORPUS**

- doel = uitgebreide resectie van het maagcarcinooma
- totale gastrectomie met Roux-en-Y reconstructie en regionale lymfadenectomie ten minste D1(regionale lymfeklieren); voorkeur gaat naar een “ D1.5”-lymfadenectomie incl. klieren langsheen de grote vaten.
- een splenectomie verhoogt mortaliteit en morbiditeit van de maagresectie.

ANTRUM

- distale subtotale gastrectomie met regionale lymfadenectomie (d.w.z. $\frac{3}{4}$ resectie met grootste deel van de kleine curvatuur)

Perioperatieve chemotherapie volgens **MAGIC-strategie** wordt voorgesteld bij de bulky tumoren (minimaal T2= doorheen de submucosa en/of N+). In de MAGIC-trial Performantie (WHO) 0-1 maar geen leeftijdslijmiet. Patiënt wordt gedurende 3C behandeld met ECF. Bij gunstige restaging (CT thorax/abdomen) wordt 4-5 weken na stop chemo chirurgie gepland. Bij progressie wordt in MOC verder beleid besproken. Postoperatief worden terug 3C ECF gepland.

Adjuvante radio-chemotherapie: Deze behandeling wordt in MOC voorgesteld aan pat. met uitgebreid maagcarcinooma die niet neo-adjuvant behandeld werden. De Mac Donald-therapie betreft 45 Gy radiotherapie met concomitant 5-FU/leucovorin. De uitgevoerde ingreep, in het bijzonder de kwaliteit van de lymfadenectomie , de N-status en de algemene en nutritionele toestand van patiënt zullen bepalend zijn voor advies voor deze adjuvante radiochemotherapie. De therapie wordt 4 à 6 weken postop. gestart. Voor de radiotherapeut is peroperatieve clipping en correcte pre-op. scanning van de tumorale regio belangrijk.

2.5.2 Inoperabele tumoren

- indien na MOC blijkt dat de tumor locoregionaal te uitgebreid is voor resectie
- bij patiënten die op basis van co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor chirurgie
- indien metastatisch

1° locoregionaal inop. / co-morbiditeit te groot:

Symptomatische therapie kan door laser, radiotherapie, stent of palliatieve heekunde.

Eveneens optie chemotherapie mogelijk : cf. infra

2° metastatische ziekte

Bij een patiënt met performantie WHO 0.1.2 die werd ingelicht over de beperkingen van en de mogelijke nevenwerkingen van deze behandeling.

a) een 1° lijnsbehandeling: globaal response rates 20-40% met een mediane overleving zelden meer dan 12 maanden.

Bij patiënten met metastatisch maag(cardia-)carcinoma wordt op weefsel van de maagtumor (biopten/resectiestuk) steeds analyse gevraagd van **Her-2-neu-oncogen-expressie**. Dit gebeurt door IHC (2+ of 3+) en aantonen van amplificatie van Her2 door een positieve FISH (Her2/CEP17 ratio van minstens 2). Indien positief komt patiënt in aanmerking voor een behandeling met trastuzumab + doublet chemotherapie 5FU (of Xeloda) en cisplatin. Volgens de TOGA-trial (metastatisch maagcarcinoma) leidde toevoeging van trastuzumab aan de chemotherapie tot een verlenging van de globale overleving van 11.1 naar 13.8 maanden . Bij patiënten met IHC2+/FISH+ en IHC3+ verlengde de overleving zelfs van 11.8 naar 16 maanden.

Voor de Her2-negatieve patiënten zijn de mogelijke schema's 5FU-cisplatin, ECF, EOF en DCF. De behandeling met 5-FU continu gebeurt via een poortcatheter. Dit kan gesubstitueerd worden door Xeloda (5-FU per os in CX-ECX-EOX) . Na 2 à 3 maanden wordt een herevaluatie uitgevoerd (CTscan). Indien de ziekte stabiel of bij response kan de behandeling worden verdergezet. Zo progressie (nieuwe letsels of toename van bestaande letsels) of bij deterioratie van de patiënt wordt de 1°lijnsbehandeling gestopt.

Voor **linitis plastica** gaat voorkeur naar een triple chemotherapie (ECF/DCF). DCF of DOF wordt voorbehouden voor pat. met goede performantie. Dan wordt een gemodificeerd schema met taxotere (D) gebruikt.

b) een 2°lijnschemotherapie kan aan patiënten in goede toestand aangeboden worden. Doch hier bestaat geen standaardrichtlijn . FOLFIRI geniet voorkeur gezien goed evenwicht tussen toxiciteit / verwachte efficiëntie . Doch CPT11 is in België niet geregistreerd voor deze indicatie .

2.6 Follow-up

a) na een curatieve behandeling.

doel: detectie van recidieven; vooral zinvol bij patiënten die een reïnterventie zouden doorstaan.

hoe? klinisch onderzoek en echo/CT abdomen om de 4 à 6 maanden (gedurende 5 jaar)

RX thorax jaarlijks (5 jaar)

Na totale gastrectomie: Vit B12 1000 µg om de 4 maanden

Na splenectomie: vaccinaties voor pneumokokken, Haemophilus, meningococci en influenza onderhouden

b) na een palliatieve behandeling.

hoe? klinische en paraklinische onderzoeken geleid door symptomen van de patiënt

c) **Genetische screening / familiale antecedenten**

- ° opsporen en eradicatie van H.p. bij eerste graadsverwanten
- ° het adenocarcinoma van de maag maakt deel uit van het spectrum van HNPCC, FAP, syndroom van Peutz-Jeghers en juveniele polyposis. In de familiale anamnese hiernaar informeren, evenals naar antecedenten van maagkanker in de familie.
- ° **Syndroom van hereditair diffuus maagcarcinooma .**

Voorkomen van een adenocarcinoma van de maag voor leeftijd van 40 jaar rechtvaardigt advies Medische Genetica i.v.m. opsporing van mutaties in E-cadherine gen. Het betreft een autosomaal dominante aandoening van diffuus type maagcarcinomen ten gevolge van een germinale mutatie in het anti-oncogeen CDH1 met verlies van functie van het E-cadherine-eiwit.

Suggestief voor deze diagnose zijn:

- ° **ten minste twee gevallen van een diffuus type maagcarcinooma in dezelfde familie (eerste of tweedegraadsverwanten) en met één geval vastgesteld voor 50 jarige leeftijd.**
- ° **ten minste drie gevallen van een diffuus type maagcarcinooma in dezelfde familie (eerste of tweedegraadsverwanten) ongeacht de leeftijd bij diagnose.**

° indien de mutatie is aangetoond wordt een profylactische totale gastrectomie vanaf leeftijd 20 jaar bij de gezonde dragers van deze mutatie voorgesteld . Zoniet moeten deze mensen gevolgd worden met een jaarlijkse gastro-/chromo/endoscopie.

Ook het risico op borstkanker is bij deze patiënten verhoogd: screening mammografie.

2.7 Referenties

J. Clin. Oncology, 1997 Jan;15(1):261-7. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M.

New Engl. J. Medicine, 1999 Mar 25;340(12):908-14: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group.

New Engl. J. Medicine, 2001 Sep 6;345(10):725-30. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA.

J. Clin. Oncology, 2004 Jun 1;22(11):2069-77. 2004 Apr 13. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M.

Ann. Oncology, 2004 May;15(5):765-9. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Mitry E, Taïeb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC, Ducreux M, Rougier P.

J. Clin. Oncology, 2004 Nov 1;22(21):4319-28. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803.

Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, Arsène D, Paitel JF, Guérin-Meyer V, Mitry E, Buecher B, Kaminsky MC, Seitz JF, Rougier P, Bedenne L, Milan C; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group.

J. Clin. Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 23, No16 S(June 1 Supplement), 2005: 4002. ASCO Abstract. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) .V. M. Moiseyenko, J. Ajani, S. A. Tjulandin, A. Majlis, M. Constenla, C. Boni, A. Anelli, A. J. Yver, E. van Cutsem on behalf of the TAX 325 Study Group

New Engl. J. Medicine, 2006 Jul 6;355(1):11-20. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants.

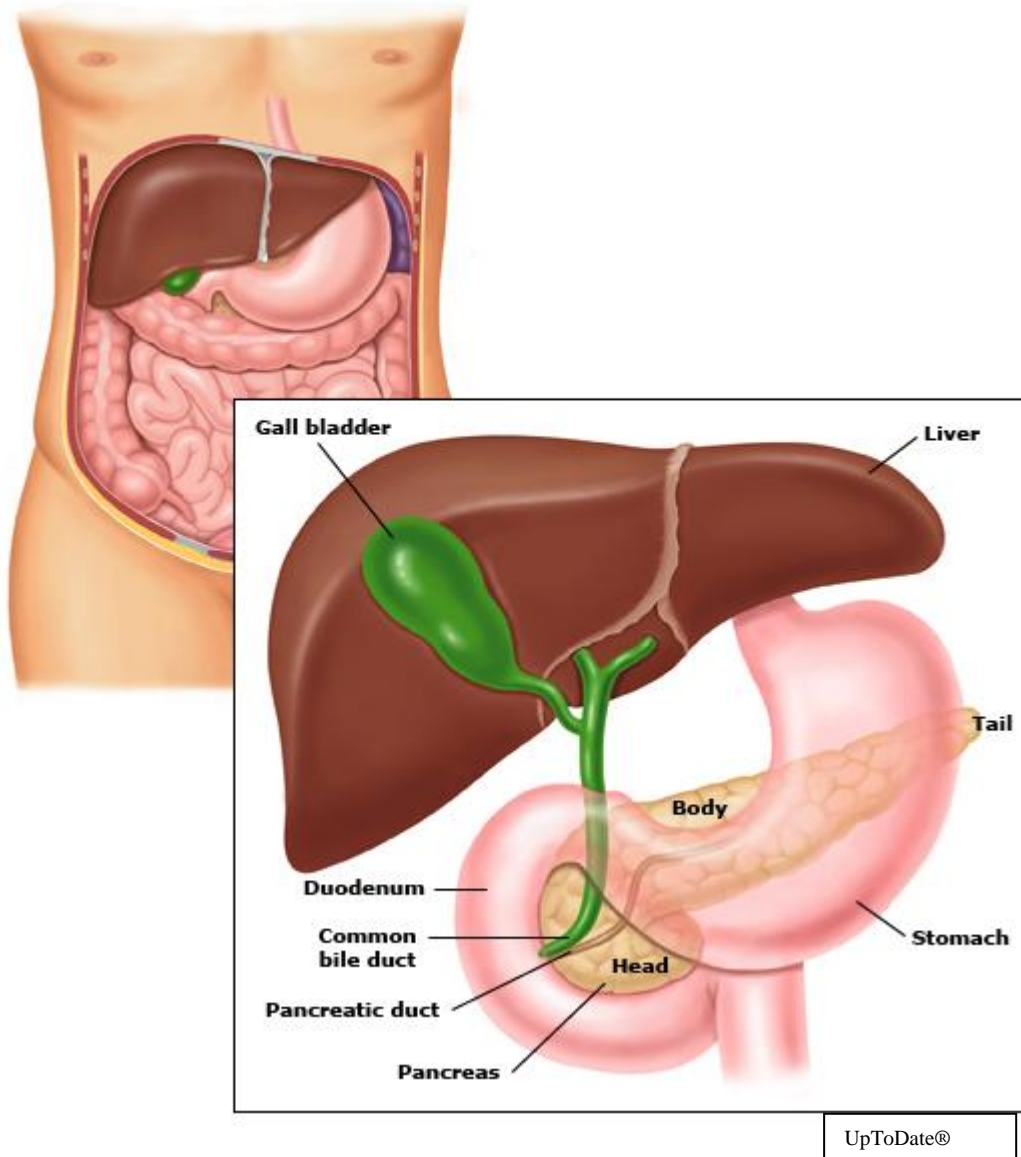
J. Clin. Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 4026- Abstract: Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC 94012-FFCD 9703 trial. M. Ychou, J. P. Pignon, P. Lasser, T. Conroy, O. Bouché, V. Boige, P. Segol, L. Bedenne, B. Saint-Aubert and P. Rougier

J. Clin. Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4017 ASCO Abstract. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. D. Cunningham, MD, S. Rao, N. Starling, T. Iveson, M. Nicolson, F. Coxon, G. Middleton, F. Daniel, J. Oates, A. R. Norman NCRI Upper GI Study Group

Lancet 2010; 376: 687-697 Trastuzumab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone for the treatment of Her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (TOGA): a phase 3, open label, randomised controlled trial. Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislava A, Chung H, Shen L, Sawak A et al.

3. Tumoren van het pancreas (adenocarcinoma/endocrine neoplasie)

Ps/ Nationale richtlijnen voor pancreascarcinoma op www.kce.fgov.be en op www.college-oncologie-richtlijnen.be



3.1 Inleiding

Pancreascarcinoma is de 13^e meest frequente tumor bij mannen (1,8%) en de 10^e meest frequente tumor bij vrouwen (2,1%) (cijfers Belgisch Kankerregister). Deze tumor staat in voor 5% resp. 6,3% van de kanker gerelateerde mortaliteit bij Belgische mannen resp. vrouwen. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 69 jaar. Sinds 1999 wordt in Vlaanderen een jaarlijkse toename in incidentie van 2% gezien. Dit houdt zeker ook verband met een verbetering van de registratiepraktijk. Pancreascarcinoma komt weinig voor onder 45 jaar. De verhouding man/vrouw neemt af in oudere leeftijdsgroepen.

Etiologie en risicofactoren

De etiologie van het pancreasadenocarcinoom is onbekend. Verschillende chromosomale veranderingen zijn geïdentificeerd. Zoals de adenoma-carcinoma sequentie bij het colorectaal carcinoom is er ook voldoende evidentie om bij het pancreascarcinoom een model van "genetische progressie" te aanvaarden.

Leeftijd is de meest belangrijke risicofactor voor pancreascarcinoom. 80% van de patiënten zijn

tussen 60 en 80 jaar. Tussen 5- 10% van de patiënten met pancreascarcinoom hebben een *familiale geschiedenis* (>2 eerstegraadsverwanten met pancreaskanker). Sommige van deze gevallen treden op in het kader van goed omschreven *genetische syndromen* [vb. familiaal borstkanker syndroom (BRCA2), familiaal adenomateuze polyposis (FAP), Peutz-Jeghers en hereditair niet-polyposis colorectaal kanker syndroom (HNPCC)].

Verschillende cohort en "case-control" studies hebben een verhoogd risico voor het pancreascarcinoom bij *rokers* aangetoond. Aromatische amines aanwezig in sigarettenrook zouden hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. *Werknemers in de petrochemische sector* en *haarkappers* zouden daarom ook een verhoogd risico kunnen hebben. In tegenstelling tot wat vroeger gedacht werd is een verhoogde consumptie van koffie geen risicofactor in het ontstaan van pancreascarcinoom.

Patiënten met een *lange geschiedenis van chronische pancreatitis* hebben een verhoogd risico op pancreascarcinoom. Patiënten die lijden aan *hereditaire pancreatitis* hebben meer dan 50% kans om tijdens hun leven een pancreascarcinoom te ontwikkelen.

Intraductale papillaire mucineuze tumoren (IPMT) is een aandoening die gekenmerkt wordt door dilatatie van de ductus van Wirsung of van de zijtakken en die geassocieerd is met mucine overproductie. Het is een premaligne aandoening. De incidentie van maligniteit op het ogenblik van de heilkunde bedraagt 25-50%; het pancreascarcinoom uitgaande van een IPMT heeft dezelfde slechte prognose als het klassiek pancreas-carcinoom.

3.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

Klinisch significante prognostische factoren bij het adenocarcinoma zijn:

- ° preop Ca19.9 en CEA
- ° preop chromogranine A en mitotische index (NET)

Klinisch significante prognostische factoren bij de NET van het pancreas zijn ook :

- ° leeftijd
- ° metastasen bij diagnose
- ° functionele status van de tumor
- ° differentiatiegraad

Is de tumor gemetastaseerd (cStadium IV) ?

- ° CT abdomen met bijzondere aandacht voor de relatie van de tumor met de mesenteriale bloedvaten , a. hepatica en v. porta (3-ph, contrast-enh., multislice CT). NMR abdomen/MRCP kan complementaire informatie aanbrengen maar is strictu sensu geen noodzaak bij correcte CT-beeldvorming .
- ° CT thorax
- ° Labo/ CA19-9/ CEA

Is patiënt operabel en de pancreaslaesie reseceabel (cStadium I-II) ?

Is patiënt operabel en de pancreaslaesie potentieel reseceabel (cStadium II/ T3) ?

Is patiënt operabel en de pancreaslaesie inoperabel (cStadiumIII/T4) ?

Checklist:

- **zijn er aanwijzingen voor lever- of peritoneale metastasen?**
- **zijn de portale en mesenterische bloedvaten open?**
- **wat is de relatie van deze bloedvaten t.o.v. de primaire tumor**

- **wat is de relatie van de a. hepatica / mesenterica sup. /tr. coeliacus t.o.v. de primaire tumor**

° echo-endoscopie (relatie tumor met grote bloedvaten- pathologische klieren- FNA). FNA heeft hoge sensitiviteit (95%) en hoge negatieve predictieve waarde (99%)

° NMR pancreas/MRCP/ AngioCT of AngioNMR : op bijzondere indicatie voor letselkarakterisatie in de lever, invasie van mesenteriale bloedvaten en v . porta,...

Diagnostische laparoscopie

- 1) operabiliteit (15-30% meer pre-op. detectie van metastasen in lever of peritoneum dan met conventionele beeldvorming)
- 2) peritoneale metastasen uitsluiten indien radio-chemotherapie
- 3) als noodzaak histologie

Is HISTOLOGIE noodzakelijk?

° tumor reseceerbaar EN patiënt operabel > preoperatieve biopsie niet noodzakelijk ; EUSgeleide FNA is wel een optie.

° in kader van “ neoadjuvante” therapie (trials)

° biopsie peroperatief gewenst voor diff. diagnose met focale pancreatitis, NET ,...

> bij voorkeur via EUS of laparoscopie (i.p.v. percutane weg)

° tumor niet reseceerbaar (locoregionaal of metastasen op afstand): histologisch bewijs voor palliatieve therapie gewenst . 10% van de pancreastumoren zijn GEEN adenocarcinomen.

> biopsie in het gemakkelijkst bereikbare letsel (percutaan in levermetastase of primaire tumor, FNA/EUS in primaire tumor)

IS PATIËNT OPERABEL?

Patiëntselectie door uitsluiten van belangrijke orgaandysfunctie om post-op.morbiditeit en mortaliteit te beperken.

° antecedenten , co-morbiditeit, ,.....

° performantie (WHO), biologische leeftijd , gewicht en lengte

° voedingstoestand (% vermagering, albuminemie, anemie, *nutritional risk index*), respiratoire functie (consult pneumo), cardiovasculair bilan (ECG, echo hart,..) bij selectie van patiënten voor heelkundige resectie. Ook leverfunctie- en bloedstollingstesten

° als splenectomie voorzien : pre-op. vaccinatie

° operatieve mortaliteit van pancreasresectie stijgt significant na 70 j.

KAN PATIËNT CHEMOTHERAPIE/ RADIOTHERAPIE AAN?

° patiëntgebonden factoren : cf. supra

° hematologisch bilan- nierfunctie - levertesten

° voor starten van de behandeling: performantie-status (WHO) , pijnschaal (analgetica-gebruik?) , lengte en gewicht

° i.v.m. met therapie met Gemcitabine/ Irinotecan: lever- en nierfunctie

de CYSTISCHE NEOPLASIEËN VAN HET PANCREAS (CNP) :

- ° Cystische letsels in het pancreas zijn
 - ° echte (retentie-)cysten
 - ° pseudocysten (na pancreatitis of pancreasnecrose)
 - ° “cystische neoplasieën van het pancreas” (CNP)
- ° diff. diagnose van pancreaspseudocyste, serous en mucineus cystadenoma en IPMN. Toch is het soms niet mogelijk door de kenmerken van beeldvorming (CT/NMR) en analyse van de cyste-inhoud een preoperatieve diagnose mogelijk te maken. De rol van PET-scan bij diagnostiek van CPN is nog onduidelijk.
- ° Cytologisch onderzoek van het cyste-vocht: glycogen-rich (serous cystadenoma) of mucin-containing (mucinous lesions) cells. Doch freq. vals negatieve cytologie.
- ° FNA/ Analyse van cystevocht voor tumormerkers verhoogt de accuraatheid van EUS FNA. Met een cutoff van 192 ng/mL blijkt CEA de beste merker voor mucineuze CPN.
- ° typering :

Type	Malignant potential	Communication with duct	Etiology
Simple (retention) cyst	None	Sometimes	Developmental
Pseudocyst	None	Frequent	Post-inflammatory
Serous cystadenoma	Very low	Rarely	Neoplastic
Mucinous cystadenoma	High	Occasionally	Neoplastic
IPMN	High	Yes	Neoplastic
Solid pseudopapillary neoplasm	Moderate	Occasionally	Neoplastic

IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasm

Richtlijnen van de ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy)

Richtlijnen van de ACG (American College of Gastroenterology (ACG)

- ° Cystic lesions of the pancreas, even when found incidentally, may represent malignant or premalignant neoplasms and require diagnostic evaluation regardless of size.
- ° EUS findings by themselves are not accurate enough to definitively diagnose the type of cystic lesion of the pancreas or to determine its malignant potential.
- ° Cytologic analysis of cyst fluid obtained by EUS-FNA lacks sensitivity but has high specificity for mucinous cystic neoplasms and malignancies.
- ° Measurement of cyst-fluid amylase, lipase, and various tumor markers may provide clinically useful information about the cyst but cannot provide a definitive diagnosis or determine with certainty whether that lesion is malignant.

° FNA of a cystic lesion is generally safe but carries a 2 to 3 percent risk of pancreatitis.

° During ERCP for evaluation of a cystic lesion of the pancreas: 1) A patulous pancreatic orifice exuding mucus is specific but is not sensitive for IPMN; 2) tissue sampling by brush and/or biopsy and/or

° Contrast-enhanced CT should be the first imaging test obtained, followed by EUS depending upon the clinical setting.

° Cysts occurring in the setting of pancreatitis are not always pseudocysts; IPMN, for example, may present with pancreatitis.

° Incidental/asymptomatic pancreatic cysts should be evaluated. It is reasonable to repeat cross-sectional imaging in a year for those that are small (eg, <5 mm) but increasing size or development of symptoms should lead to further investigation.

° In those not undergoing surgery, the recommended follow-up depends upon the type of lesion and the reason why resection was not performed

3.3 Anatomopathologische classificatie

° De meest voorkomende massa's in de pancreas zijn *adenocarcinomen*. De differentiële diagnose moet gesteld worden met een *neuro-endocrine tumor*, *metastase* van een andere kanker (bv. renaal celcarcinoom) of een *inflammatoire pseudotumor*. Een pathologisch bewijs van de tumor moet dan ook bij elke patiënt bekomen worden in de loop van de ziektegeschiedenis. Dit hoeft niet noodzakelijk preoperatief te gebeuren voor een operabele tumor (zeker wanneer de resectie kan gebeuren met een acceptabele morbiditeit), doch steeds in gevorderde gevallen. Dit kan door een echo-endoscopische fijne naald punctie in de primaire tumor, of biopsie van een metastase (tijdens laparoscopie, echografisch of CT-geleid). Preoperatieve percutane punctie biopsies moeten vermeden worden gezien de mogelijkheid van tumorcelimplantatie in het punctietraject.

° de TNM-staging (AJCC 7^o) is toepasbaar op alle types tumoren die in het pancreas ontstaan.

° NET tumoren van het pancreas hebben een betere prognose dan de adenocarcinomen: de 5jaars-overleving na resectie van een *niet-gemetastaseerde NET* is 55%. Zonder resectie is dit 16%. Rapportering aan het Kankerregister van pancreatische NET gebeurt dus ook volgens de *TNM-staging van het exocriene pancreas*.

Pathologisch staging-rapport

° een standaard protocol wordt opgesteld van het resectiespecimen van tumor en regionale lymfeklieren :

Pancreas of ampulla carcinoom - Histologisch type volgens WHO 2010 -
Differentiatiegraad volgens WHO 2010 - Maximale tumor diameter - Relatie van de tumor met de resectievlakken en minimale afstand daartoe - Aan of afwezigheid van ingroei in peripancreatisch vet - Radicaliteit resectie (R0 versus R1, zie toelichting) - Aantal lymfeklieren en aantal lymfeklieren met metastase, per klierstation, zoals door operateur

aangeleverd Optionele items pathologie verslag pancreasresectiepreparaat: -
 Aan/afwezigheid van vasculaire en perineurale invasie - Extranodale groei bij
 lymfkliermetastasen

° Resectie vlakken moeten als positief worden beschouwd als de tumor in het resectievlak of minder dan 1 mm van het resectievlak verwijderd is (R1 resectie).

° in de specimens van een Whipple-operatie moet macroscopische en microscopische evaluatie /rapportering gebeuren van de randen van de hoofdgalweg, de d. Wirsung en de a. mesenterica sup. De grens aan de a. mesenterica sup. wordt ook de *retroperitoneale of mesopancreatische begrenzing* genoemd. In een specimen van een totale pancreatectomie wordt de *hoofdgalweg* en de *retroperitoneale begrenzing* onderzocht en beschreven. Hoewel zelden geïnvadeerd worden ook de *grenzen van duodenum* en *maag* beschreven.

° checklist : invasie van (1) hoofdgalweg ,(2) pancreasnek , (3) grens van de a. mesenterica sup. en (4) posterieur pancreatisch bindweefselvlak , duodenum en maag.

° heel wat lokale recidieven in het pancreasbed ontstaan in de regio aan de rechter laterale zijde van de a. mesenterica sup. (aanliggend bindweefsel is rijk aan perineuraal weefsel)

° de “posterior pancreatic margin” is de bindweefselregio tussen de voorzijde van de vena cava inferior en de achterzijde van pancreaskop en duodenum.

° de “ mesenteric artery margin” = retroperitoneale begrenzing wordt in principe bij de macroscopische evaluatie van het resectiestuk geïnk. De benadering van de tumor tot deze grens wordt beschreven in mm.

3.4 **TNM staging**

T Primaire tumor

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen evidentie van primaire tumor
T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	≤ 2 cm in grootste diameter en beperkt tot pancreas
T ₂	> 2 cm in grootste diameter en beperkt tot pancreas
T ₃	Uitbreiding buiten het pancreas, geen invasie in truncus coeliacus of a. mesenterica superior
T ₄	Uitbreiding tot in truncus coeliacus of a. mesenterica superior

Correcte staging pT = exacte bepaling van grootte van de tumor door patholoog

Correcte staging pN= microscopisch onderzoek van alle verwijderde lymfeklieren

N Regionale lymfeklieren= peripancreatisch

Voor tumoren in pancreaskop worden volgende klierstations en weke delen gedisseceerd:

° langsheen de d. hepaticus comm., arteria hepatica comm. en v. porta

° voorste en achterste pancreatico-duodenale arcaden

° langsheen de v. mesenterica sup.

° rechter laterale wand van de art. mesenterica sup.

Voor tumoren in pancreascorpus en pancreasstaart worden volgende klierstations en weke delen gedisseceerd:

° langsheen arteria hepatica comm. , tr. coeliacus, art. lienalis en milthilus

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen *
N ₁	aanwezig

* pN₀: minimaal 12 regionale lymfeklieren dienen onderzocht te worden om een optimale staging te hebben. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN₀ gebruikt.

G Grading

Gx Graad kan niet bepaald worden

G1 goed gedifferentieerd

G2 matig gedifferentieerd

G3 slecht gedifferentieerd

G4 ongedifferentieerd

M Metastasen

Vaak reeds bij diagnose : lever, peritoneum en longen.

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

Anatomische Stadia/prognostische groepen

Stadium	0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stadium	IA	T ₁	N ₀	M ₀
Stadium	IB	T ₂	N ₀	M ₀
Stadium	IIA	T ₃	N ₀	M ₀
Stadium	IIB	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₁	M ₀
Stadium	III	T ₄	Any N	M ₀
Stadium	IV	Any T	Any N	M ₁

Mediane overleving na 5 jaar vlg. National Cancer Data Base (Bilimoria et al. 2007) voor pancreas ADENOCARCINOMA

		NA HEELKUNDE
Stadium	% van patiënten	Mediane overleving in maanden
Sta Ia	8,8 %	24,1 m
Sta Ib	11,0%	20,6 m
Sta IIa	17,9%	15,4 m
Sta IIb	36,4%	12,7 m
Sta III	13,2%	10,6 m
Sta IV	12,7%	4,5 m

Mediane overleving na 5jaar vlgs. National Cancer Data Base (Bilimoria et al. 2007) voor pancreas ADENOCARCINOMA

		GEEN HEELKUNDE
Stadium	% van patiënten	Mediane overleving in maanden
Sta Ia	4,4 %	6,8 m
Sta Ib	5,4 %	6,1 m
Sta IIa	10,1 %	6,2 m
Sta IIb	11,8 %	6,7 m
Sta III	13,0 %	7,2 m
Sta IV	55,2 %	2,5 m

3.5 **Behandeling**

3.5.1 **de tumor is reseceabel (< sta III)**

- primaire chirurgie is de standaardbehandeling . Voor tumoren van de kop: (al of niet pyloorsparende) Whipple-operatie met uitruiming van de lokale lymfeklierstations (a mesent. sup.- leverhilus- aorto-cavaal)
- lokale invasie van duodenum, maag en mesocolon: niet per se contra-indicatie voor resectie
- vasculaire invasie v. porta en v. mesenterica sup. : niet per se contra-indicatie voor resectie.
- het prognostisch verschil tussen invasie van enerzijds juxta-tumorale en anderzijds op afstand (tr. coeliacus- leverhilus- radix mesenterii en inter-aorto-cavaal) gelegen klieren wordt niet weergegeven in de TNM classificatie. Maar bij de tweede groep van lymekliermetastasering is de med. 5 jaarsoverleving bijna nihil.
- **Adjuvante CHEMO-therapie** wordt voorgesteld als standaardbehandeling na zowel R0 als R1-resectie van een pancreasadenocarcinoma. Volgens de gunstige resultaten van de CONKO-001 trial wordt aan patiënten Gemcitabine 1000mg/m2 wekelijks toegediend (1 cyclus= d1-d8-d15 met d1=d29). De behandeling start 4 –6 weken postop.Ze wordt bij vlotte veneuze acces perifeer toegediend .
- Na R1/R2-resectie kan op het MOC voorgesteld worden naast de systemische chemotherapie met Gemcitabine een “adjuvante” radio-chemotherapeutische behandeling (5-FU concomitant.) te plannen . Idealiter is de risico-zone perop. dan afgelijnd met clips.
- Het is controversieel of - bij obstructieve icterus- een preoperatieve biliaire drainage (plastic stent) aangewezen is. Dringende endoscopische drainage is aangewezen bij patiënten met biliaire sepsis. Biliaire drainage is ook geïndiceerd als , bij een sterk icterische patiënt met een operabele tumor, heelkundige behandeling niet is gepland binnen een termijn van 2 à 3 weken. En dit natuurlijk bij

ernstige icterus. Dit kan het geval zijn bij een patiënt met malnutritie, stollingsstoornissen of als een neoadjuvante therapie gepland wordt in afwachting van definitieve heekunde.

- Een postoperatieve voedingsjejunostomie geeft geen bewezen voordeel in overleving

3.5.2 de tumor is niet resecebel / niet metastatisch (sta III)

- *bij icterus* : endoprothese (ERCP of percutaan) of heekundige drainage,...metalen stent pas plaatsen na definitief MOC-advies i.v.m. *non-operabiliteit* of als geen optie heekundige derivatie
- *bij stenose* van het duodenum: heekundige derivatie of endoscopische stenting (na metalen stenting van hoofdgalgeweg)
- indien heekundige derivatie: peroperatieve biopten
- *Bestaan studieprotocollen met neoadjuvante behandeling met als doel lokale tumorcontrole of zelfs downsizing voor resectie?*
- **chemotherapie** als initiële behandeling (cf. referentie-trial van Burris et al: 25% van de patiënten waren niet metastatisch). Door de patiënten gedurende 3 à 4 maanden chemotherapie te geven wordt de ziekte systemisch behandeld en selecteert men patiënten die , indien niet metastatisch geworden- hierna met **locoregionale behandeling (radiochemotherapie/5-FU of /en Gemcitabine)** verder kunnen behandeld worden. Peritoneale carcinomatosis moet dan uitgesloten zijn.
- Voor niet-medisch behandelbare pijnen: antalgische radiotherapie of blokkade gglion. coeliacum (pijnkliniek of EUS)

3.5.3 de tumor is metastatisch

- als icterus: palliatieve behandeling (heekundige, endoscopische of transhepatische drainage)
 - als slechte alg. toestand: symptoom therapie (BSC)
 - als goede alg. toestand- en zeker als de patiënt symptomatisch is : chemotherapie
- a) in eerste lijn mono: Gemcitabine (vlgs. Burris-trial: i.v.m. 5FU voordeel vooral op symptoomatisch vlak: “ clinical benefit”). Gemcitabine wordt gedurende 7 opeenvolgende weken toegediend ar 1000mg/m2/week. Hierna herevaluatie op klinische vlak, tumormerker en beeldvorming door CT of NMR.

Journal of Clinical Oncology, Vol 15, 2403-2413, 1997 American Society of Clinical Oncology

BURRIS-trial	Gemcitabine	5FU
Clinical benefit	24%	5%
Mediane overleving	5,6 maanden	4,4 maanden
Overleving na 1jaar	18%	2%
Response rate	5%	0%

- b) in eerste lijn combinatie triple chemotherapie : FOLFIRINOX. Deze mogelijkheid is in België niet terugbetaald.

Phase 3 results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial that enrolled 342 patients between 2005 and October 2009. Patients were all chemotherapy-naïve, aged 18 to 75 years (median 61 years), and had histologically/cytologically confirmed metastatic pancreatic adenocarcinoma. In addition, all patients had to have a performance status of zero or one. The patients were randomly assigned gemcitabine or FOLFIRINOX. The preplanned interim analysis was conducted by an independent data monitoring committee in September. At this time, it recommended to stop the study. Data indicated that patients on the FOLFIRINOX regimen had improved response (31.6% vs. 9.4%; $P=.0001$) and improved disease control (70.2% vs. 50.9%; $P=.0003$) compared with gemcitabine. In addition, FOLFIRINOX significantly extended the median PFS (6.4 months vs. 3.3 months; $P<.0001$) and OS (11.1 months vs. 6.8 months; $P<.0001$) compared with gemcitabine. "There was also a large difference in the time to definitive quality-of-life degradation in favor of the FOLFIRINOX arm," **Adverse events** One toxic death occurred in each treatment arm. In addition, patients on FOLFIRINOX had higher rates of grade-3/4 febrile neutropenia (5.4% vs. 0.6%) than patients on gemcitabine. Patients on gemcitabine had higher levels of alanine aminotransferase (18.6% vs. 7.3%). These results "emphasize the need for vigilant patient selection, education, monitoring and active management," "FOLFIRINOX is more toxic but overall has manageable toxicities."

- c) In eerste lijn : combinatiechemo van Gemcitabine (met cisplatin of oxaliplatin) verhoogt wel de "response rate" , de clinical benefit en de PFS doch zonder significante invloed op de globale overleving. Anderzijds blijkt uit een meta-analyse dat – voor patiënten met goede performantie (PS WHO 0-1) de associatie van Gemcitabine met een platinumderivaat wel de globale overleving verlengt i.v.m. monotherapie van Gemcitabine.
- d) De associatie van Gemcitabine met Erlotinib (in fase III studie geeft ze een significant maar beperkt overlevingsvoordeel). Er bestaat evenwel geen terugbetaling in België voor Tarceva bij pancreascarcinoma.
- e) De associatie van Gemcitabine met capecitabine (GEMCAP) werd in een fase III trial onderzocht bij 533 patiënten met locally advanced of gemetastaseerd pancreascarcinoma en met PS (WHO) 0-1-2. GEM-CAP gaf i.v.m. Gemcitabine een verbetering van objective response rate (19.1% v 12.4%; $P = .034$) en progression-free survival (hazard ratio [HR], 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93; $P = .004$) . De trend naar een betere globale overleving was evenwel niet significant (HR, 0.86; 95% CI, 0.72 to 1.02; $P = .08$). Een meta-analyse van twee andere trials van 935 patiënten toonde wel een significant overlevingsvoordeel voor GEM-CAP (HR, 0.86; 95% CI, 0.75 to 0.98; $P = .02$) . GEM-CAP mag mogelijk superieur zijn i.v.m. GEM in de eerstelijnstherapie van locally advanced en metastatisch pancreascarcinoma, XELODA is in België voor deze indicatie niet terugbetaald.

Bij patiënten met ziekteprogressie en die voldoende fit blijven kan een tweedelijnstherapie worden besproken. Aangezien hier geen standaardbehandeling is moet gekeken worden of dit kan gebeuren in een klinische studie. Schema's van LV5FU-cisplatin en 5FU-oxaliplatin zijn in deze

situatie bestudeerd en geven betere resultaten dan BSC of 5FUmonotherapie. Behandeling kan bij goed geïnformeerde patiënten zolang goede tolerantie, symptoom- en ziekte- controle.

3.5.4 **Behandeling van CNP**

Serous cystadenoma — behandeling afh. van symptomen. Indien symptomen en indien evolutief in grootte: resectie. Letsels in corpus of staart van het pancreas : distale pancreatectomie ; letsels in kop van pancreas: Whipple-operatie. Kleine asymptomatische cystadenoma's die niet groter worden : observeren.

Mucinous cystadenoma — behandeling : resectie gezien maligne potentieel. **Intraductal papillary mucinous neoplasia** — Indien recurrenente pancreatitis door IPMN-induced obstructie van d. Wirsung: resectie van de mucus-producerende portie van het pancreas. Hoewel in het algemeen gesteld wordt dat ook bij patiënten zonder klachten een resectie moet voorgesteld worden o.w.v. het maligne potentieel. Indien IPMN uitgaat van d. Wirsung: resectie . Indien IPMN uitgaat van secundaire pancreaskanalen (branch duct disease) – zeker indien ze gelokaliseerd is in de kop van het pancreas, kan observatie worden voorgesteld (tot er symptomen zijn of tekens van ontaarding op de beeldvorming). Het type van ingreep (distale pancreatectomie, pancreaticoduodenectomie of zelfs totale pancreatectomie) is afh. van de lokalisatie en uitgebreidheid van de letsels.

Solid pseudopapillary neoplasm — Resectie

Onzekere etiologie — Resectie wordt geadviseerd voor de CPN van onzekere aard als gelokaliseerd in corpus of staart van het pancreas , zelfs indien ze weinig tot matig verdacht zijn op maligniteit. Dit geldt ook voor de sterk verdachte letsels in pancreaskop. Algemeen advies is om over te gaan tot resectie van alle mucineuze CPN en van de cystische tumoren van onduidelijke etiologie indien de toestand van patiënt het toelaat.

3.6 **Follow-up**

na een R0-resectie.

- klinisch onderzoek om de 4 à 6 maanden of /en als symptomatisch
- paraklinische onderzoeken (CA19-9, RX thorax, echo abdomen, CT,..) : simultaan of volgens symptomen
- als een locoregionaal recidief of metastasen worden gevonden: overleg MOC

tijdens/na een palliatieve behandeling.

- Symptoomtherapie (noodzaak analgetica?)
- paraklinische onderzoeken tijdens chemotherapie om de 8 weken (evaluatie van de therapeutische respons)

- na endoscopische of percutane galwegdrainage: klinische follow-up en evt. cholestase-testen om de 8-12 weken
- beoordeling van therapeutische respons 3 à 4 weken na radiochemotherapie
- vervanging van endoprothese in geval van cholangitis of cholestase die niet berust op intrahepatische tumorinvasie
- bij vermoeden van duodenumstenose: endoscopie / RX maag-duodenum

3.7 Referenties

BMC Cancer, 2008 Mar 28;8:82: Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. Heinemann Journal of Clinical Oncology, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).

J. Clin. Oncol. ; 1997 Jun;15(6):2403-13. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD.

J. Clin. Oncol. , 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4008; Abstract 4008 Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain, J. P. Triboulet, O. Bouche, P. Rougier, J. F. Bosset, T. Aparicio, F. Masskouri, L. Bedenne.

J. Clin. Oncol. , 2007 Jan 20;25(3):326-31. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzsiewicz P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C

Vol 26 No 15S (May 20 Suppl), 2008: LBA4504: ASCO abstract : CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). Neuhaus, H. Riess, S. Post, K. Gellert, K. Ridwelski, H. Schramm, C. Zuelke, J. Fahlke, J. Langrehr, H. Oettle Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO), Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C.

J. Clin. Oncol. , 2009 Aug 10;27(23):3778-85. Epub 2009 Jul 6. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Cella D, Benson AB 3rd.

J. Clin. Oncol. , 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15-suppl (May 20 Supplement), 2010: 4010: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results

of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou, M. Ducreux, O. Bouche, R. Guimbaud, Y. Becouarn, C. Montoto-Grillot, S. Gourgou-Bourgade, A. Adenis and FNCLCC-FFCD PRODIGE Group

4. Carcinoma van de ampulla van Vater / sfincter van Oddi.

4.1 Inleiding

Ampullair carcinoma is een tumor die ontstaat uit de Ampulla v. Vater. Dit is de verhevenheid die projecteert in het darmlumen waar de bilio-pancreatische kanalen uitmonden in het duodenum. Blokkade van deze structuur door een adenoma of carcinoma leidt tot biliare of digestieve obstructie. Eén van de eerste symptomen is icterus (pijnloos). Vaak wordt de diagnose gesteld ter gelegenheid van een exploratieve endoscopie (ERCP). Het Ampullair carcinoom is met 7 tot 19 % de tweede meest voorkomende tumor in de groep van periampullaire carcinomen .

4.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

cf. exocrien pancreascarcinoma . De preoperatieve differentiële diagnose met een pancreasadenocarcinoma of een distaal cholangiocarcinoma is niet steeds mogelijk.

Belangrijk zijn:

- correcte evaluatie van invasiediepte en uitgebreidheid van de tumor
- diff. diagnose met ampull. adenoma resp. distaal galweg- of pancreascarcinoma

Tumormerker voor therapie CA19-9 >150 bij anicterische pat. en > 300 bij cholestase is prognostisch ongunstige factor. Ook CEA heeft prognostische waarde.

Evaluatie door CT abdomen of NMR/MRCP (locoregionaal? metastasen?) – ERCP (indien decompressie van de galweg is aangewezen)

EUS (FNA) - bij voorkeur voor het ERCP- geeft essentiële informatie over invasiediepte en N-status.

FDG-PET heeft geen toepassing bij de initiële staging van een ampullair carcinoma. Dit onderzoek heeft wel waarde om metastatische lokalisaties uit te sluiten.

Laparoscopie kan occasioneel geïndiceerd zijn bij potentieel reseceerbare ziekte om peritoneale metastasering of kleine metastasen op het leveroppervlak uit te sluiten.

4.3 Anatomopathologische classificatie

Adenocarcinoma's zijn ter hoogte van de papil van Vater het meest voorkomende histologische type . Vaak ontstaat de tumor uit een ampullair adenoma. De incidentie hiervan is hoger bij patiënten met chronische inflammatoire darmaandoening en bij Familiale Polyposis Coli. Endoscopische follow up en – bij evolutiviteit , symptomen of ontaarding- endoscopische of heelkundige resectie van een vilieus adenoma zijn aangewezen. Kleine vilieuze adenoma's kunnen – al of niet na chromo-endoscopie- endoscopische gereceerd worden.

4.4 TNM staging

Deze TNM-staging is niet van toepassing op *neuro-endocrine tumoren van de ampulla*.

T	<i>Primaire tumor</i>
T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen tumor

T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	Tumor beperkt tot de ampulla van Vater
T ₂	Tumorale invasie van duodenum
T ₃	Tumorale invasie van pancreas
T ₄	Tumorale invasie van peri-pancreatische weefsels of naburige organen

N Regionale lymfeklieren

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen *
N ₁	aanwezig

- Alle geresecteerde lymfeklieren worden onderzocht op metastasen.
- De regionale lymfeklieren zijn de peripancreatische lymfeklieren inclusief de lymfeklieren rond de a. hepatica en de v. porta.
- pN₀: minimaal 12 regionale lymfeklieren dienen onderzocht te worden in een Whipple-specimen om een adequate staging te hebben. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN₀ aangeduid.
- Het aantal onderzochte en het aantal positieve lymfeklieren wordt in het pathologieverslag vermeld.

M Metastasen

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

° tumoren van de ampulla van Vater infiltreren omgevende structuren zoals de pancreaskop, de hoofdgalweg en het duodenum. Metastatische ziekte komt meestal voor op het peritoneum en in de lever. Minder frequent in longen en pleura.

G Grading

G_x graad kan niet bepaald worden

G₁ goed gedifferentieerd

G₂ matig goed gedifferentieerd

G₃ slecht gedifferentieerd

G₄ ongedifferentieerd

S Stadia: anatomische staging/prognostische groepen

Stadium	0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stadium	IA	T ₁	N ₀	M ₀
Stadium	IB	T ₂	N ₀	M ₀
Stadium	IIA	T ₃	N ₀	M ₀

Stadium	IIB	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₁	M ₀
Stadium	III	T ₄	Any N	M ₀
Stadium	IV	Any T	Any N	M ₁

P Prognose

In vergelijking met het exocrien pancreascarcinoma heeft het ampullair carcinoma een hogere kans op R0-resectie en een betere prognose. De mediane 5-jaarsoverleving volgens de National Cancer Data Base (4328 cases) :

Stadium 0	49%
Stadium Ia	40%
Stadium Ib	44%
Stadium IIa	33%
Stadium IIb	26%
Stadium III	16%
Stadium IV	3%

4.5 Behandeling

De meeste patiënten presenteren met *icterus*. Deze patiënten hebben een slechtere prognose dan de patiënten zonder obstructieve icterus (5-jaarsoverleving 34% vs. 70%). De invloed van *preoperatieve biliaire drainage* op postoperatieve complicaties en overleving van patiënten met een ampullair carcinoma is controversieel.

Tis of T1 N0 (stadium 0/Ia) kan behandeld worden door endoscopische of heelkundige ampullectomie. Via een ampullectomie (lokale resectie) kan geen lymfeklier-sampling gebeuren. Studies hebben aangetoond dat de ziektevrije overleving na een ampullectomie minder goed is dan na een Whipple-operatie. Ampullectomie wordt voorbehouden voor niet-invasieve ampullaire tumoren , voor goed gediff. T1-tumoren kleiner dan 6mm en bij oudere en minder performante patiënten. Bij performante patiënten is een agressieve benadering bij diagnose en behandeling aangewezen.

De enige potentieel curatieve behandeling voor ampullair carcinoma met uitgebreidere invasie of N+status is een heelkundige R0-resectie door Whipple-operatie . Dit kan gebeuren door een pyloor-sparende of conventionele pancreaticoduodenectomie. In 80-90% van de gevallen is deze mogelijk . De verwachte 30-dagen mortaliteit is 0-5%. Morbiditeit (20-40%) komt voor door pneumonie, intra-abdominale infectie , anastomotische (pancreas-)lekkage en vertraagde maaglediging.

Langdurige overleving na een R0-resectie is mogelijk zelfs voor patiënten met T3 en /of nodale metastasen.

Bij locally advanced disease (niet metastatisch) kan geopteerd worden voor “ palliatieve” heelkunde. Lokale recidieven treden dan vaak laat in het ziekteverloop op. Volgens publicaties kan door een Whipple-operatie een betere kwaliteit van leven en zelfs een langere overleving worden bereikt dan door bypassing of stenting.

4.5.1 Adjuvante therapie

Meer dan de helft van de patiënten die een R0-resectie ondergingen zullen overlijden door ziekte-recidief. Volgende factoren hebben een negatieve prognostische waarde: pos. klieren, T3-4, R1/R2-resectie en weinig gediff. tumor.

Na R0-resectie: Men zal - naar analogie met de tumoren van het exocriene pancreas- overwegen om aan patiënten met resectie van een ampullair carcinoma een adjuvante behandeling aan te bieden. Deze aanpak geldt zeker voor tumoren stadium Ib of hoger. Adjuvante chemotherapie met Gemcitabine volgens het protocol van de CONKO-01-trial (waarin weliswaar geen ampullaire carcinomen waren geïncludeerd) geniet de voorkeur. In deze trial werd chemotherapie aangeboden ongeacht het stadium van de ziekte. Neoptolomos et al. (RCT ESPAC- 3) onderzochten bij 304 patiënten met een peri-ampullaire tumor (excl. primaire pancreastumor) de rol van adjuvante chemotherapie (vs. observatie) en vonden een voordeel van adjuvante chemotherapie , met name meer voor Gemcitabine dan voor 5-FU.

Na R1/2-resectie: Ook hier geval per geval in MOC overleggen of er plaats is voor een postoperatieve therapie. Opties van adjuvante chemotherapie met gemcitabine of postoperatieve radio-chemotherapie te bespreken.

4.5.2 Metastatische ziekte

Er bestaat geen standaard voor de optimale chemotherapie in eerste lijn. Gegevens over chemotherapie bij deze tumoren komen vaak uit trials waarin vooral andere tumoren (pancreascarcinoma en galwegtumoren) zijn geïncludeerd. Gemcitabine (monotherapie voor de zwakkere patiënten) of in combinatie met cisplatin (voor de performante patiënten) wordt voorgesteld. Combinatie met cisplatin heeft verlenging van de progressie-vrije en globale overleving aangetoond. Doch dit is gebaseerd op de resultaten van de ABC-trial waarin in de grote meerderheid patiënten met een galwegcarcinoma waren geïncludeerd.

4.6 Follow up

Surveillance van pat. na operatie: om de 6 maanden gedurende 5 jaar: Tumormerker, klinisch onderzoek en beeldvorming door echo, CT of NMR . Deze onderzoeken ook bij klachten /klinische tekens .

Surveillance endoscopie/ EUS wordt om de 6 maanden voorgesteld gedurende 2 jaar post-ampullectomie. Verder jaarlijks tot vijf jaar postoperatief.

4.7 Referenties

JAMA 2007; 297:267; Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative -intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial; Oettle J; Post S, Neuhaus P et al.

Ann. Surg. Oncol., 2008; 15: 3178; Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes afer curative resection of ampulla of Vater carcinoma; Falconi M, Crippa S, Dominiquez I et al.

J. Clinical Oncology 29: 2011 (suppl. Abstracts ASCO LBA 4006), Ampullary Cancer ESPAC-3(v2)/ Oral abstract session. J. Neoptolemos et al.

J. Pancreas (Online) 2011 Jul 8; 12(4):362-363. R. Kim, J. Chabot, M. Saif. Adjuvant Treatment for Ampullary Cancer Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011

5. Hepatocellulair carcinoma (HCC)

5.1 Inleiding

Hepatocellulair carcinoma (HCC) is meestal geassocieerd met chronisch parenchymateus leverlijden. Chronische infectie met HBV in een cirrotische patiënt verhoogt de kans op HCC met factor 1000. Bij patiënten met HCV-infectie die evolueren naar cirrose is de jaarlijkse kans op HCC 1-2%. Co-infectie met HBV en ethylisme verhogen de kans op een HCC bij een patiënt met HCV-cirrose.

Surveillance-programma's bij pat. met HBV(carriërs met cirrose, niet-cirrotici met hoge HBV-DNA) hebben tot doel HCC in een vroeg stadium op te sporen. Dit wordt ook gedaan bij de pat. met cirrose door HCV of alcoholisme en bij zeldzamere metabole aandoeningen als hemochromatose.

Lever-echo om de 6 à 12 maanden al of niet met bepaling van alfafoetoproteïne (**AFP**) kunnen worden voorgesteld. De beeldvorming door NMR is bij cirrosepatiënten evenwel accurater voor vroegtijdige detectie van (kleine) HCC. Er is geen EBM-bewijs dat vroegere detectie van HCC ook een betere overleving van cirrotische patiënten geeft.

Primair carcinoma van de lever is in België de tiende meest frequente oorzaak van kankergelateerde mortaliteit bij mannen (2,9%) en de achtste meest frequente oorzaak (2,7%) bij vrouwen. Gemiddelde leeftijd bij diagnose is 68 jaar. In België werd in 2008 een stijgende trend in incidentie bij zowel mannen als vrouwen gemeld (gegevens Kankerregister).

5.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

5.2.1 Klinische score-systemen

- ° grootte en aantal van de primaire tumor (-en)
- ° vasculaire invasie
- ° hepatische reserve

A/ CLIP-schaal

- ° Cancer of the Liver Italian Program
- ° predicteve waarde voor overleving bij HCC
- ° CLIP scores van 0 to 6 (CLIP 0 = 0 points, CLIP 1 = 1 point, etc...)

Child-Pugh stage

A	0
B	1
C	2

Tumor morphology

Uninodular and extension \leq 50 percent 0

Multinodular and extension ≤ 50 percent 1
 Massive or extension >50 percent 2

Alpha-fetoprotein

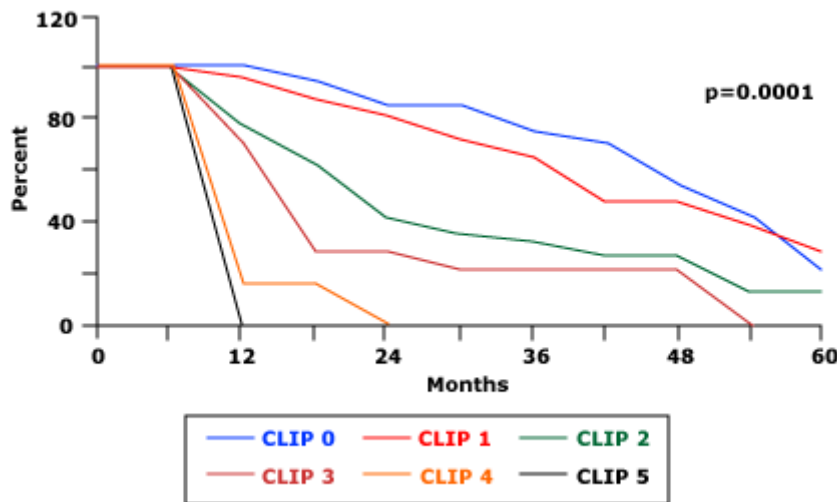
<400 0
 ≥ 400 1

Portal vein thrombosis

No 0
 Yes 1

The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score has been used to predict survival in patients with hepatocellular carcinoma. The total score is derived by adding each of the subscores. In one study, median survival was 36, 22, 9, 7, and 3 months for patients in CLIP categories 0, 1, 2, 3, 4, and 6, respectively. Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31:840. Copyright © 2000 Elsevier Science.

Kaplan-Meier estimated survival curves based on the CLIP score (log rank test)



Data from Farinati, F, Rinaldi, M, Gianni, S, Naccarato. *Cancer* 2000; 89:2266. (from UptoDate)

B/ Child-Pugh-classification	1	2	3
-------------------------------------	----------	----------	----------

Parameter Points assigned

Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin, mg/dl	≤ 2	2-3	>3
Albumin, g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
* INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4
Score van	5-6 = gr A (well-compensated disease)	7-9 = gr B (significant functional compromise)	10-15 = gr C (decompensated disease)

De overleving van patiënten met cirrose ZONDER HCC :

Child-Pugh	A	B	C
-------------------	----------	----------	----------

1Y SV	%	95	80	45	
2Y SV	%		90	70	38

Aan patiënten met HCC en Child C worden enkel supportieve zorgen voorgesteld. Het risico van morbiditeit en mortaliteit door cirrose doorkruist een mogelijk therapeutisch effect van een oncologische behandeling .

Bij pat. met Child A/B cirrose moeten de specifieke behandelingsmogelijkheden in het MOC worden besproken.

C/ BCLC –schaal

° Barcelona Clinic Liver Cancer

° omvat ook informatie over tumor stadium, leverfunctie en fysieke status. Op die manier heeft deze classificatie meer predictieve waarde bij de therapeutische planning dan de TNM-staging.

° **BCLC A** : deze pat. komen in aanmerking voor heekundige/ablatieve therapie en transplantatie.

BCLC B : patiënten komen in aanmerking voor regionale therapie zoals TACE.

BCLC C : patiënten komen in aanmerking voor systemische behandeling of clinical trials.

Table 1. Barcelona Liver Clinic staging system

BCLC stage	PS	Tumor features	Liver function	Treatment options
A1	0	Single <5 cm	No PH	Surgery, RFA
A2		Single <5 cm	PH, normal bili	Surgery, RFA, transplant
A3		Single <5 cm	PH, abnormal bili	RFA, transplant
A4		3 tumors <3 cm	Not applicable	Transplant, TACE
B	0	Large multinodular	CP A–B	TACE
C	1–2	Vascular invasion or metastases	CP A–B	Systemic treatment
D	3–4	Any	CP C	Supportive care

BCLC, Barcelona Liver Clinic; bili, total bilirubin; C-P, Child-Pugh grade; PH, portal hypertension; PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status score; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

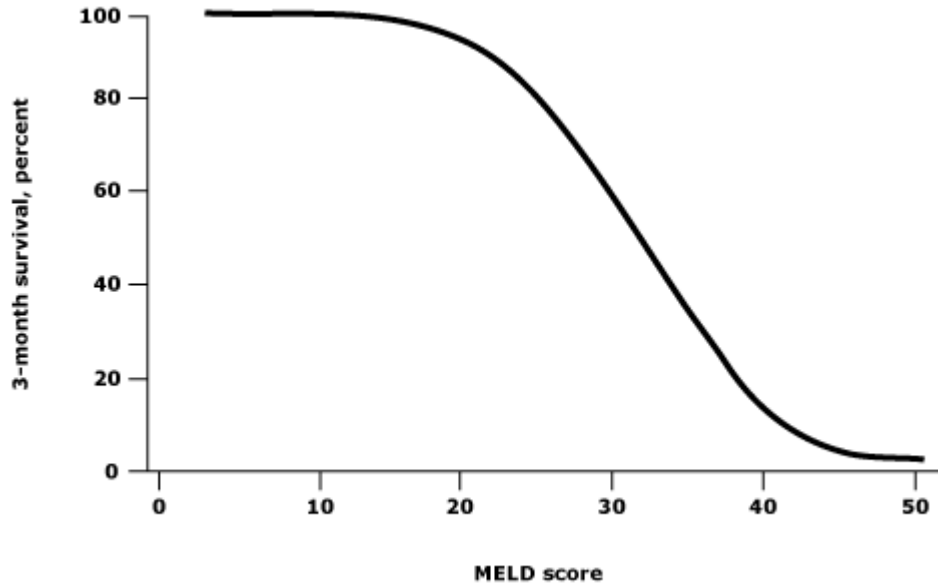
D/ MELD-score

MELD is a prospectively developed and validated chronic liver disease severity scoring system that uses a patient's laboratory values for serum bilirubin, serum creatinine, and the INR to predict survival. The MELD score, as currently used by UNOS in prioritizing allocation of organs for liver transplantation, is calculated according to the following formula: **MELD = 3.8[Ln serum bilirubin (mg/dL)] + 11.2[Ln INR] + 9.6[Ln serum creatinine (mg/dL)] + 6.4**

Laboratory values of INR, total bilirubin and serum creatinine that are <1.0 are set to 1.0. In addition, serum creatinine levels >4.0 mg/dL are capped at 4.0 mg/dL, and patients on dialysis receive an assigned serum creatinine value of 4.0 mg/dL.

(<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>).

Estimated 3-month survival as a function of the MELD score



Adapted from: Wiesner, R, Edwards, E, Freeman, R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124:91. (from UptoDate)

E/ MILAN-criteria (richtlijnen voor transplantatie)

Milan and UCSF Staging Criteria for Hepatocellular Carcinoma

Staging	Single tumor maximum diameter	Multiple tumors		
		Maximum number	Largest tumor size	Total tumor size
Milan	≤5.0 cm	3	≤3.0 cm	NA
UCSF	≤6.5 cm	3	≤4.5 cm	≤8.0 cm

Abbreviation: NA, not applicable; UCSF, University of California at San Francisco

The landmark study of Mazzaferro in 1996 established deceased-donor liver transplantation (orthotopic liver transplantation, OLT) as a viable option for the treatment of HCC [6]. They showed that when transplantation was restricted to patients with **early HCC (defined as single lesion ≤5 cm, up to three separate lesions, none larger than 3 cm, no evidence of gross vascular invasion, and no regional nodal or distant metastases)**, a four-year survival rate of 75 percent could be achieved. These criteria have become known as the **Milan criteria** and have been widely applied around the world in the selection of patients with HCC for liver transplantation . However frequent contraindications (performance status, alcoholism) and depletion of donor livers do limit the indications for transplantation.

5.2.2 Klinische staging

- ° 75% van de HCC zijn bij diagnose multifocaal. AFP slechts bij 50 – 75% van de patiënten afwijkend.
- ° **labo** met virale serologie (HepB-C-HIV) , AFP en parameters van leverfunctie
- ° abdominale beeldvorming door US enkel bij screening en voor duplex van de vena porta
- ° onderzoek op metastasen door **CT thorax** en **Botscan**
- ° **CT** of **NMR** hebben een grotere sensitiviteit voor kleinere HCC en bij staging .
- ° in nodulair cirrotisch weefsel is de gevoeligheid voor HCC van conventionele CT (zelfs met een vroegtijdige arteriële fase) lager dan voor **NMR**.
- ° **AFP > 400** en/of een typisch beeld op een dynamisch contrastonderzoek (CT of NMR) zijn diagnostisch voor HCC bij pat. met levercirrose en een focaal letsel in de lever **> 2cm**. Bij patiënten met een potentieel resecebele levernodule maken deze kenmerken punctiecytologie overbodig.
- ° **PET-CT-scan**: voor goed gediff. HCC heeft PET-scan met *11C-acetaat* als tracer een goede gevoeligheid. *18FDG*-tracer heeft dan weer de beste gevoeligheid voor slecht gediff. HCC. Dit geeft mogelijkheid tot metabolische grading: *FDG-PET* negatief > betere prognose. *11C-acetaat* heeft ook een slechtere gevoeligheid voor kleine letsels. Tracer *18F-fluorocholine* laat toe subcentrimetrise letsels in het licht te stellen en is gevoeliger dan *FDG* bij de goed gediff. HCC.
- ° Het beleid is in grote mate afhankelijk van aan- of afwezigheid van cirrose, van de overblijvende leverfunctie en van het aantal en de grootte van de leverletsels.
- ° aandacht voor tekenen van **chronisch leverlijden en leverdecompensatie**, **ascites**(cf. Child-Pugh-score/ Meld-score) en **malnutritie**.

CT of NMR van de lever. Karakteristieken voor HCC zijn “early arterial enhancement” en “early portal wash out”

- a) suspecte noduli **< 1 cm** kunnen gevolgd worden met US of NMR om de 3 – 6 maanden.
- b) suspecte tumor **1 – 2 cm** in een cirrotische patiënt worden steeds met trifasische CT EN NMR met contrast onderzocht.
 - als op beide onderzoeken typische kenmerken =HCC
 - atypisch: biopsie
- c) tumor **> 2 cm**:
 - atypische tumor > 2cm of niet cirrotische lever: biopsie
 - tumor > 2cm met karakteristieke beeldvorming in cirrotische lever = HCC
 - tumor > 2 cm met AFP > 200 (-400) = HCC

5.3 Anatomopathologische classificatie

Macroscopisch komt primaire leverkanker voor als *nodulaire* of *infiltratieve ziekte*. Het nodulaire type kan één solitaire massa of- in het verloop van levercirrose- voorkomen als multifocale nodulaire massa's voorkomen. Dit ziekte type is dus goed omschreven in de lever. Het diffuse ziekte type is slecht omschreven en infiltreert in de portale (en minder frequent ook in de hepatische) venen.

Microscopisch komen vier cytologische patronen voor: “ *fibrolamellar, pseudoglandular (adenoid), pleomorphic (giant cell) and clear cell*” . Bij goed gedifferentieerde tumoren lijken de tumorale cellen op hepatocyten. Zij vormen trabekels , strengen of nesten. Er wordt gal in het cytoplasma gevonden. Bij de slecht gedifferentieerde vormen zijn de maligne cellen “ discohesive, pleomorphic, anaplastic, giant” . De tumor heeft meestal een gering stroma en central necrose door slechte vascularisatie.

5.4 **TNM staging** (exclusief intrahepatisch cholangiocarcinoma)

T Primaire tumor

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen tumor
T ₁	Solitaire tumor zonder vasculaire invasie
T ₂	Solitaire tumor met vasculaire invasie of multipele tumoren ≤ 5 cm
T ₃	T3a: multipele tumoren > 5 cm T3b: solitaire of multipele tumoren van elke grootte met invasie van een belangrijke tak van de vena porta of vena hepatica
T ₄	Directe invasie in aanliggende organen andere dan de galblaas of met perforatie van visceraal peritoneum

N Regionale lymfeklieren

Regionale lymfeklieren: hilar, hepatoduodenal ligament, inferior phrenic, v. cava klieren (klieren thv de a. hepatica en v. porta)

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen *
N ₁	aanwezig

- pN₀: standaard dienen in het resectiespecimen minimum 3 klieren te worden onderzocht. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN₀ gebruikt.

M Metastasen

HCC metastaseert meestal via de v. porta (intrahepatisch) en via de vv. hepaticae. Intrahepatische metastasering kan niet onderscheiden worden van *satellitosis* of *multifocale tumoren*.

Metastasering buiten de lever gebeurt frequent naar *longen* en *bot*. Invasie door extracapsulaire groei naar *bijnieren* , *diafragma* en *colon* evenals perforatie (*hemo-peritoneum* en *peritoneale metastasering*) zijn mogelijk.

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

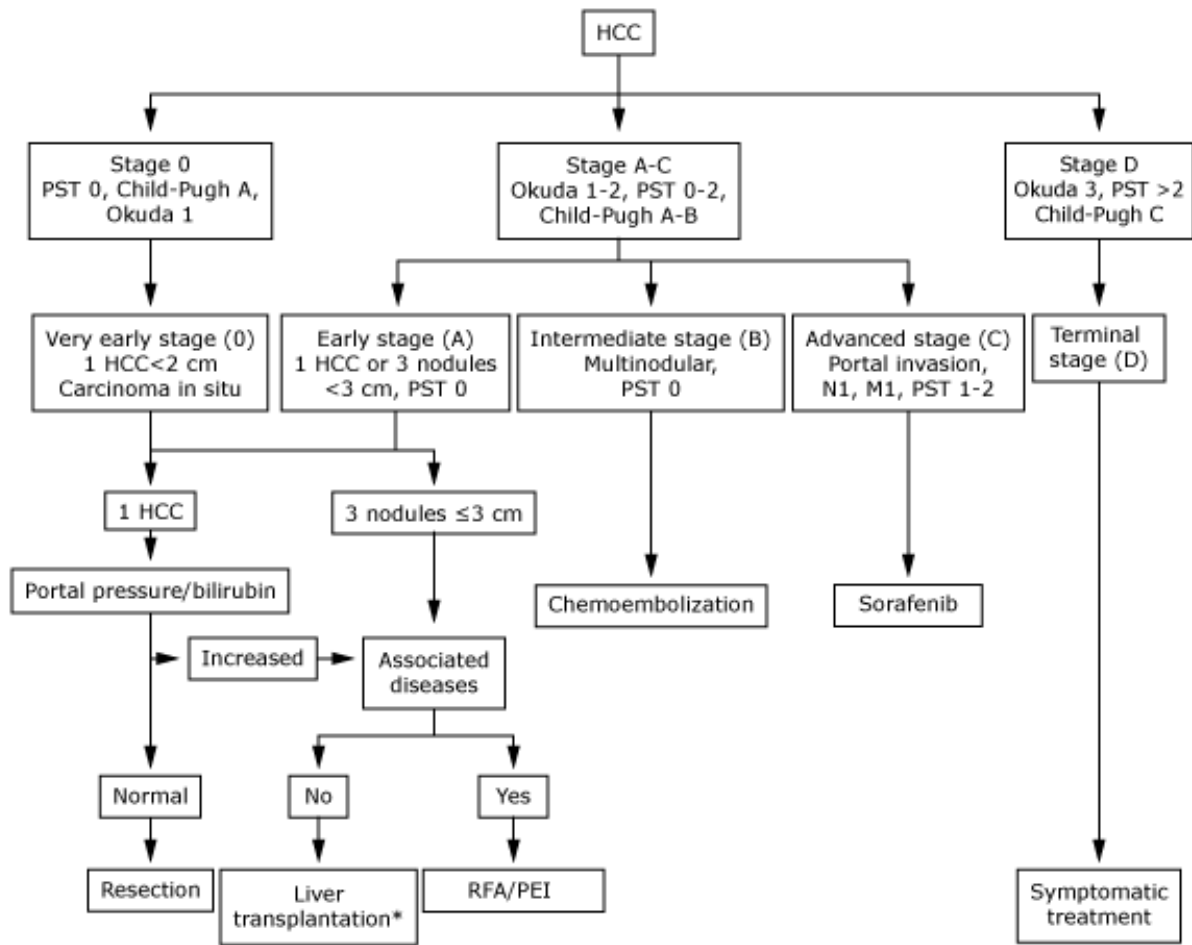
- G** *Grading*
- G1** goed gedifferentieerd
- G2** matig goed gedifferentieerd
- G3** slecht gedifferentieerd
- G4** ongedifferentieerd
-
- F** *Fibrosis score (Ishak)*
- F0** fibrosis score 0-4: geen tot matige fibrose
- F1** fibrosis score 5-6: ernstige fibrose of cirrose
-
- S** *Stadia: anatomische staging/prognostische groepen*

5.5 Behandeling

In MOC zal een therapeutisch plan voorgesteld worden volgens uitgebreidheid van de ziekte (staging), groeipatroon van de tumor, functionele reserve van de lever(Child-Pugh) en performantie (Karnofsky/ WHO). Beleid in overleg met levertransplantatiecentrum UZGent.

Barcelona clinic liver cancer staging classification and treatment schedule

	T	N	M
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIa	T3a	N0	M0
Stadium IIIb	T3b	N0	M0
Stadium IIIc	T4	N0	M0
Stadium IV a	Any T	N1	M0
Stadium IV b	Any T	Any N	M1



PST: performance status test; N: nodules; M: metastases; PEI: percutaneous ethanol injection.

* Cadaveric liver transplantation or living donor liver transplantation.

Modified with permission from: Llovet, JM, Di Bisceglie, AM, Bruix, J, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. JNCI 2008; 100:698. Copyright ©2008 Oxford University Press.

5.5.1 Gelokaliseerde RESECABELE tumoren (T1, T2,T3 en geselecteerde T4; N0; M0)

° Optimale behandeling bij patiënt zonder cirrose is resectieheekunde (partiële hepatectomie) zonder adjuvante behandeling. Cutoff tumorgrootte 5cm. (mogelijk bij 5% van de pat.)

° Bij cirrose-patiënten: overleg over transplantatie of resectieheekunde volgens de functionele reserve van de lever (cf. Child-Pugh). 5% van de pat. komt in aanmerking voor een transplantatie. Deze pat. hebben wel een 5Y SV van 75%!!

- Child A pat. zonder portale hypertensie (portale druk < 10mmHg): resectie
- levertransplantatie : cf. Milan-criteria : 1 letsel <5cm of max.3 letsels elk <3 cm en zonder arg. voor bloedvatinvasie of metastasen.

5.5.2 Gelokaliseerde NIET RESECABELE tumoren

(geselect. T2,T3 en T4; N0; M0)

mogelijke opties.....

- ° totale hepatectomie met levertransplantatie (LT) .
- ° **TACE** (trans-arteriële chemo-embolisatie) voor patiënten met een adequate functionele reserve van de lever en multifocaal HCC zonder vasculaire invasie of extra-hepatische spreiding. Cytostatica (doxorubicin ,cisplatin of mitomycin) worden via de arteria hepatica geïnjecteerd. Hierna volgt injectie van Lipiodol , gelfoam (embolisatie) en evt. ook degradeerbare microsferen. V. porta-thrombose is (relatieve) contra-indicatie.
- ° **PEI** (percutane injectie van ethanol) voor pat. met minder dan 3 à 4 noduli max. 5 cm diameter.
- ° lokale ablatie (**RFA** of **Yttrium-embolisatie**) als afzonderlijke therapie of « bridging treatment » naar transplantatie.
 - a) **RFA**: voor tumoren < 5 cm en/of max 3. Efficiënter dan PEI voor grote tumoren. Technisch niet mogelijk als contact met groot bloedvat.
 - b) Radio-embolisatie (**RE**) Yttrium 90: bij patiënten met een multinodulaire tumor (buiten Milan-criteria) zonder metastasen. Vasculaire invasie is geen contra-indicatie.
- ° Sorafenib (**SOR**): cf. infra . Volgens de pivotal trial verlenging van overleving met bijna 3 maanden (vs. placebo) bij pat. met Child A cirrose. Geïndiceerd bij een multinodulaire tumor met of zonder metastasen, behoorlijke performantie PS (WHO) 0-2 en cirrose Child A. (cf. infra)
- ° clinical trials
- ° Best Supportive Care
- ° in principe geen indicatie voor systemische chemotherapie gezien geen regime met bewezen invloed op de overleving

5.5.3 Advanced tumoren (N+; M1)

- ° Therapeutische beslissingen op individuele basis
- ° Best Supportive Care (Child B-C) , Sorafenib en clinical trials.

Sorafenib (Nexavar) (SOR)

Sorafenib is een orale multi-targeted “small molecule” TKInhibitor. Effecten zijn inhibitie van Raf kinase evenals blokkade van VEGFR . De multicentrische Europese SHARP-trial was placebo-gecontroleerd bij HCC-pat. met inoperabele tumor en **Child-Pugh A-cirrose**. De globale overleving was sign. verlengd i.v.m. supportieve zorgen (10.7 vs. 7.9 maanden). De objectieve response rate is < 10%. Dosis bedraagt 2*400 mg per d. Ernstige (gr ¾) neveneffecten van Sorafenib in deze studie waren hand-voet-syndroom en diarree. Sorafenib kan worden voorgeschreven bij inoperabel HCC ongeacht de aan- of afwezigheid resp. de etiologie van cirrose . Voor terugbetaling van SOR is voorstelling van het dossier in het MOC van een ziekenhuis met een transplantateteam noodzakelijk . Het verslag van dit MOC wordt in het dossier van patiënt bewaard.

De gegevens over de veiligheid van Sorafenib bij Child B-C cirrose zijn beperkt. In de trials met Child B-pat. is de globale overleving en TTP onder Sorafenib slechter dan bij Child A-pat. Bovendien werd frequenter bij Child B-patiënten achteruitgang van de leverfunctie vastgesteld (toename van bilirubine , encefalopathie en ascites) .

Sorafenib wordt hepatisch gemetaboliseerd. Volgens de SHARP-gegevens wordt nochtans geen toename van lever- of andere toxiciteit gezien bij pat. met milde tot matige leverdysfunctie (toename transaminasen) onder de normale dosis van Sorafenib. Andere studies waarschuwen nochtans en adviseren dosisreductie (2 * 200 mg/d) als Bili > 1.5 à 3 UNL resp. stopzetting van de behandeling als Bili > 3ULN.

Overzicht van behandelingsmodaliteiten (naar B. Sangro- Liver Unit- Pamplona-Spain).

Ziektestadium	Lijn	Early (Milan Criteria)	Intermediate	Advanced	Metastatic
Geen cirrose SOR	1	Resectie	Resectie/TACE	SOR/ RE	
	2	RFA/ PEI	RE		
	3	TACE/ RE	SOR		
Child A	1	LT/ Resectie	Resectie/ TACE	SOR/ RE	SOR
	2	RFA/ PEI	RE		
	3	TACE/ RE	SOR		
Child B 1	LT	TACE/ SOR	SOR		SOR
	2	RFA/ TACE			

5.6 Follow-up

° moeilijke toepassing van de RECIST-criteria na locoregionale/systemische behandeling

° aandacht voor radiologische respons EN “clinical benefit”

a) na curatieve resectie

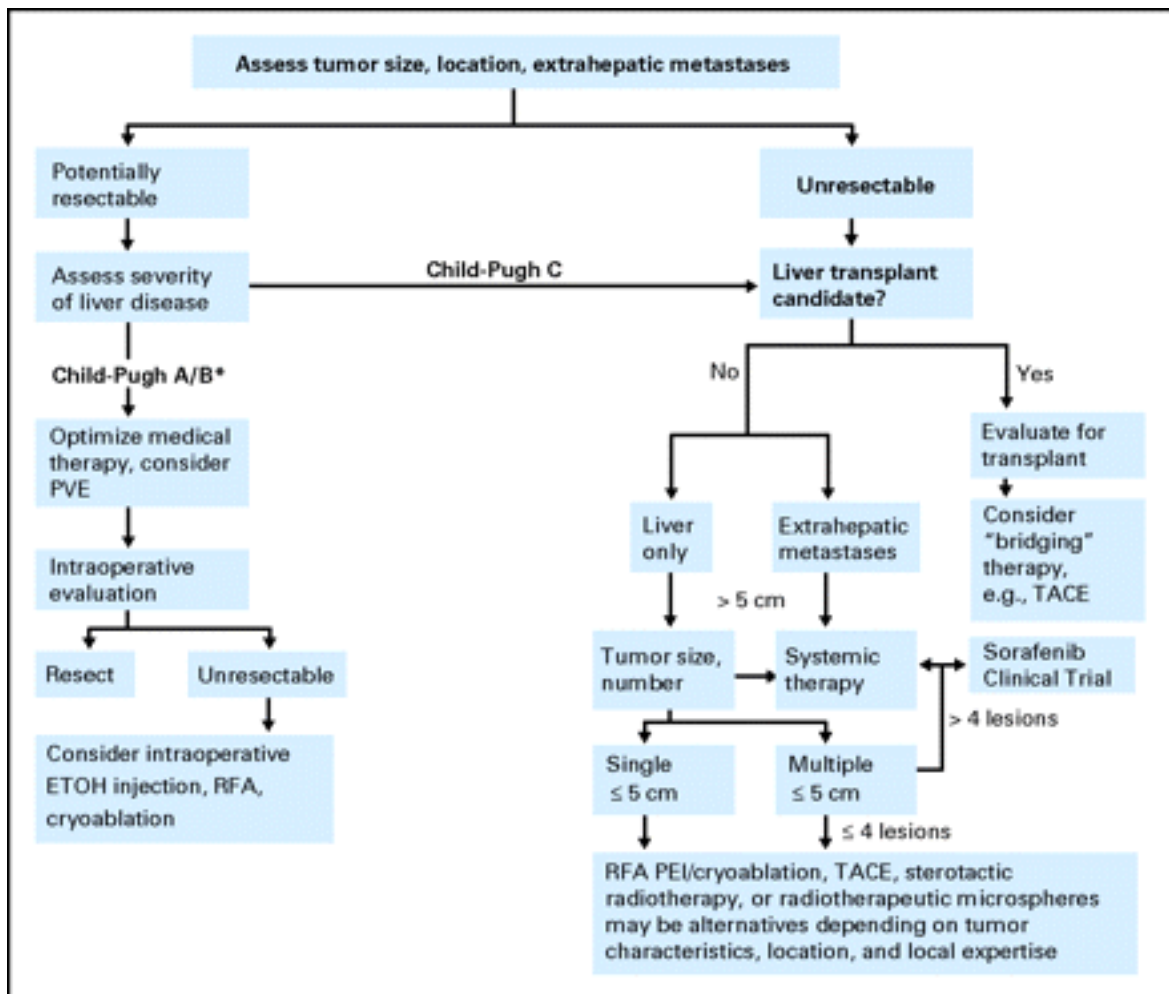
- a. follow-up om de 3 à 6 maanden met beeldvorming LEVER en AFP (eerste 2 jaar postop.)
- b. indicaties voor antivirale therapie (HBV- HCV) in overleg met hepatoloog
- c. opvolgen daling van de leverfunctie door evolutie cirrose

b) transplant-patiënten cf. beleid van transplantcentrum

c) na RFA: na 1 maand CT/NMR met contrast om necrose te evalueren

d) na radio-embolisatie : controle MRI na 3 en 6 maanden

e) tijdens behandeling Sorafenib: op basis van EBM geen advies mogelijk voor follow-up



Algoritme voor behandeling HCC (JCO, 2010, vol.28, Nr. 25, september 2010: Thomas M., Jaffe D., Choti M.et al.)

5.7 Referenties

Hepatology, 2003 Feb;37(2):429-42. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Llovet JM, Bruix J.

N. Engl. J. Med., 2008, Jul 24;359(4):378-90. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group.

Lancet Oncology, 2009 Jan;10(1):35-43. Epub 2008 Dec 4. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group.

Gastroenterology, 2010 Jan;138(1):52-64. Epub 2009 Sep 18. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L.

6 Galblaascarcinoma (inclusief d. cysticus)

Conform ESMO guidelines Ann. Oncol. Vol 22, Suppl 6, pp 40-43.

6.1 Inleiding

Een galblaascarcinoma (GBC) wordt vaak (50%) vastgesteld naar aanleiding van symptomatisch galsteenlijden en cholecystectomie. De diagnose berust op een combinatie van klinische, biologische en radiologische elementen. De slechte prognose is vaak het gevolg van het laattijdige stadium waarin GBC wordt vastgesteld. De afwezigheid van een goed ontwikkelde muscularis mucosae in de galblaas laat snel vasculaire, perineurale en lymfatische invasie toe.

Kanker van galblaas en galwegen is een relatief zeldzame oorzaak van kanker gerelateerde mortaliteit : 0,5% bij mannen en 0,8% bij vrouwen (cijfers Belgisch Kankerregister). Onder de leeftijd van 40 jaar is deze aandoening zeer zeldzaam. De gemiddelde leeftijd bij diagnose (voor galblaascarcinoma en galwegcarcinoma samen) is 70 jaar bij mannen en 74 jaar bij vrouwen. De incidentie van GBC neemt toe met de leeftijd. Dit wordt ook in België gezien bij beide geslachten. Vrouwen zijn twee tot zes maal vaker getroffen dan mannen door *galblaascarcinoma*. Op Belgisch niveau (voor alle biliare tumoren samen) is de verhouding man/vrouw 1,3 na leeftijd 60. De incidentie in de leeftijdsgroep na 60 is 10 maal hoger dan voor 60 jaar.

De risicofactoren voor GBC houden verband met chronische ontsteking van de galblaas: symptomatische cholecystolithiasis, porceleingalblaas en chronische Salmonella-infectie van de galblaas. Grote galblaaspoliepen- hoewel niet per se geassocieerd met cholecystolithiasis, kunnen ontaarden. Obesitas, roken, contact met chemische carcinogenen en een abnormale pancreaticobiliaire junctie worden eveneens in verband gebracht met GBC.

6.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

Kliniek: presentatie met pijn, anorexia, nausea of braken. Ofwel geeft de tumor geen symptomen ofwel worden deze gemaskeerd door de symptomen van galstenen of cholecystitis.

Bij gevorderd GBC kan de tumor icterus of duodenale obstructie veroorzaken.

Serum tumormerkers: CEA en CA19-9 .

Onderzoeken :

- a) echografie : murale verdikking of calcificatie van de galblaaswand, een in het lumen uitpuilende of gefixeerde galblaasmassa en leverinfiltratie zijn verdacht. Poliepen groter dan 1 cm kunnen een focus van ontaarding bevatten.
- b) EUS is superieur aan transcutane echo voor evaluatie van galblaaspoliepen en voor staging van GBC (invasiediepte , aantasting van lymfeklieren in de porta hepatis en peripancreatisch).
- c) CT: superieur aan echo voor staging: metastasen op afstand, leverinvasie, klieraantasting.
- d) NMR /MRCP: kan beter differentiëren tussen benigne en maligne galblaasletsels en geeft ook betere locoregionale staging: evaluatie van het lig. hepatoduodenale, encasement van de v. porta en lymeklieraantasting.
- e) ERCP en percutane cholangiografie : hebben geen plaats in de staging van GBC; worden toegepast voor endoscopische behandeling.
- f) PET-CT-scan: PET toont volgens (kleine) studies bij GBC een sensitiviteit van 0.80, een

specificiteit van 0.82 en een PPV resp. NPV van 0.67 and 0.90. PET kan helpen bij detectie van residueel GBC na cholecystectomie .

6.3 Anatomopathologische classificatie

De mogelijke histologische types van GBC zijn adenocarcinoma (90%) , papillair carcinoma (beste prognose) , mucineus carcinoma, adeno-squameus carcinoma en squameus carcinoma . Zeldzaam zijn oat cell carcinoma, neuro-endocrine tumoren, sarcomen en lymfomen . Een definitieve histologische diagnose is nodig vooraleer een (palliatieve) therapie te starten. Dit geldt evenwel niet voor planning van in opzet curatieve resectiechirurgie.

6.4 TNM-staging

De staging van het galblaascarcinoma verschilt van deze van het cholangiocarcinoma.

Ingroei van het GBC in de lever is geen M1. Invasie van aanliggende organen wordt weergegeven als T3/4.

Omdat er geen serosa is tussen galblaas en leverbed is een eenvoudige cholecystectomie niet radicaal voor T2 tumoren (hoewel de tumor toch beperkt is tot de galblaaswand).

De 5jaars-overleving voor T1 tumoren en T2 tumoren is 50% resp. 29%. Radicale en uitgebreide resectie verbeteren de prognose van het T2-stadium. Vanaf nodale invasie (sta IIIb) is de overleving doorgaans beperkt.

T *Primaire tumor*

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen
T _{is}	Carcinoma in situ
T _{1a}	Invasie tot in lamina propria
T _{1b}	Invasie tot in de spierlaag
T ₂	Invasie in perimusculair bindweefsel, niet door serosa of in de lever
T ₃	Perforatie doorheen serosa (visc. peritoneum) EN/ OF of invasie in omliggende organen (maag, colon, duodenum, pancreas, omentum, extrahepatische galwegen) EN/OF directe invasie van de lever
T ₄	Invasie in de vena porta OF a. hepatica OF twee of meer extra-hepatische organen of structuren . T4-tumoren zijn in principe lokaal niet operabel .

N *Regionale lymfeklieren*

Voor accurate staging moeten alle lymfeklieren die operatief verwijderd werden onderzocht worden .

Regionale lymfeklieren: leverhilus (klieren langs common bile duct (CBD), art. hep., v. porta en d. cysticus).

N2-nodes: klieren langs tr. coeliacus en art.mesenerica sup. , periduodenale en peripancreatische klieren = stadium IV b !!

De incidentie van positieve klieren bij T1a en T1b tumoren is 2.5 % resp. 15%

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen
N _{1/2}	N1: invasie van regionale lymfeklieren rond d. cysticus, CBD, art. hep. of v. porta N2: metastasen naar periaortische, pericavale, art. mesent. sup. en/of tr. coeliacus lymfeklieren

M *Metastasen*

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

G *Grading*

G_x graad kan niet bepaald worden

G₁ goed gedifferentieerd

G₂ matig goed gedifferentieerd

G₃ slecht gedifferentieerd

G₄ ongedifferentieerd

S *Stadium-indeling*

	T	N	M
Stad 0	Tis	N0	M0
Stad I	T1	N0	M0
Stad II	T2	N0	M0
Stad IIIa	T3	N0	M0
Stad IIIb	T1-3	N1	M0
Stad IVa	T4	N0-1	M0
Stad IVb	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

6.5 Behandeling

Galblaascarinoma is niet zelden *een incidentele bevinding bij pathologisch onderzoek van een galblaasresectiespecimen*. Een radicale resectie (na grondige staging en laparoscopie) wordt beoogd. Bij een GBC vanaf T2 is re-exploratie (40 à 76% residuele tumor) en uitgebreide ("extended") resectie aangewezen. Indien de tumor enkel de muscularis invadeert (T 1b) en het betreft een patiënt met beperkte co-morbiditeit wordt ook uitgebreide resectie geadviseerd. Indien de tumor slechts in de lamina propria zit (T1a) is - indien de galblaas volledig werd

verwijderd- een eenvoudige cholecystectomie voldoende. Verdere observatie wordt dan voorgesteld.

Als *galblaascarcinoma een onverwachte bevinding is tijdens een cholecystectomie* wordt een zo optimaal mogelijke staging gedaan tijdens dezelfde ingreep. Afhankelijk van de resecabiliteit en de aanwezige expertise wordt in dezelfde ingreep een uitgebreide cholecystectomie met en bloc leverresectie en lymfadenectomie met of zonder galweg-excisie uitgevoerd (cf. infra).

6.5.1 het resecabel galblaascarcinoom

Doel is een volledige resectie van de tumor. Dit is de enige kans op genezing. Uitbreiding van de cholecystectomie gebeurt met en bloc leverresectie. Bij een “extended” cholecystectomie wordt dus naast de galblaas ook 2 cm van het galblaasbed (en bloc) weggenomen. Bij leverresectie worden meestal de onderliggende segmenten IVb en V weggenomen. De ingreep wordt gecombineerd met een lymfadenectomie (porta hepatis, gastrohepatisch ligament, retroduodenaal) al of niet met galwegresectie. Majeure hepatectomie (inclusief I. caudatus) kan o.w.v. anatomische redenen nodig zijn (vb. tumor van de galblaashals met invasie van het rechter portale systeem).

Zelfs met agressieve heekkundige benadering is de 5jaars overleving van het GBC maar 5 à 10% . 50% van de patiënten die heekkundig behandeld werden krijgen een locoregionaal recidief. Ook metastasen op afstand komen frequent voor.

Cijfers van overleving: sta I 50%- sta II 29%- sta III en IV < 10%.

Om deze reden kan na resectie van galblaaskanker een adjuvante behandeling worden voorgesteld. *De strategie van adjuvante behandeling met chemotherapie of chemoradiatie is gebaseerd op wetenschappelijke studies met beperkt evidentieniveau.* Het advies volgt na overleg in MOC.

In verband met ADJUVANTE therapie na resectieheekkunde van een galwegtumor verscheen in 2012 een meta-analyse welke gebaseerd was op gegevens van niet-gerandomiseerde studies. De resultaten waren beter , zij het voor de globale groep niet- statistisch significant, indien patiënten een adjuvante behandeling kregen. “Slechts” drie studies met zuivere **chemotherapie** werden onderzocht. Een Japanse studie toonde voordeel aan voor een behandeling met Gemcitabine + S-1 voor patiënten met lymfeklier-positieve ziekte en R1-ziekte. In de ESMO-richtlijnen wordt ADDITIEVE 5-FU gebaseerde chemotherapie postoperatief - indien de resectie niet curatief was- geadviseerd. Er zijn aanwijzingen dat chemoradiatie of chemotherapie meer voordeel biedt dan radiotherapie alleen.

Standaardrichtlijn: Adjuvante chemoradiatie - na “curatieve” resectie van een GBC- is een optie voor patiënten met ingenomen lymfeklieren en tumorale cellen in de resectiegrenzen. Voorkeur wordt gegeven aan concomitante chemotherapie met Gemcitabine . Op te merken is dat een zuivere locoregionale therapie geen invloed heeft op het risico voor metastasen op afstand. Het peroperatief clippen van de zone at risk is zinvol als een adjuvante bestraling wordt overwogen. Als **tweede optie** kan een **adjuvante chemotherapie** (Gemcitabine of 5-FU) in dezelfde hoog-risicogroep worden voorgesteld.

6.5.2 het niet-resecabel galblaascarcinoma

a) locoregionaal inoperabele tumoren

Bij cholestase is een galwegderivatie of stenting nodig.

Bij nodale aantasting kan na radicale resectie bij aantasting van regionale “N1”-lymfeklieren (metastasering naar cystic, portal en CBD klieren) nog enige overleving bereikt worden. Bij “N2-invasie” (regionale klieraantasting buiten het lig. Hepatoduodenale: periaortisch, pericavaal, tr. coeliacus en art.mesent. sup.) zijn de resultaten na radicale resectie met uitgebreide lymfadenectomie evenwel **ongunstig**.

In geval van encasement van bloedvaten of bij lokale invasie van de tumor in cruciale aanliggende structuren is de tumor **lokaal gevorderd en niet reseceabel**. Resectie is niet geïndiceerd voor debulking (als dus geen R0-resectie mogelijk is). Indien voorhanden kunnen deze patiënten in “**neoadjuvante**” **protocollen** ingesloten worden. Neoadjuvante therapie is geen standaardbenadering bij tumoren van de galblaas . Indien nochtans bij restaging zou blijken dat de ziekte goede response heeft gekend (potentieel reseceabel) kan resectie toch overwogen worden.

Voor bij patiënten met symptomen wordt een locoregionale behandeling van **radiotherapie met concomitante chemotherapie (5FU)** voorgesteld. In principe dienen dan peritoneale metastasen uitgesloten te worden. **Gemcitabine** (met of zonder oxaliplatin) kan ook als concomitante chemotherapie aangewend te worden. In de toekomst zal ook IMRT verder onderzocht worden om lokaal hogere dosissen radiotherapie aan te brengen dan mogelijk is met 3D-conforme behandeling.

Voor asymptomatische patiënten met lokaal gevorderd en niet operabel GBC is **chemotherapie** ook een optie (cf. metastatisch GBC). Studies waarin het effect van systemische chemotherapie werd onderzocht bij GBC includeren vaak patiënten met “ biliary tract cancer” (dus ook cholangiocarcinoma) en “advanced disease” (dus zowel locally advanced als metastatische ziekte). Een fase III studie uit 1996 (Glimelius et al.) stelt dat chemotherapie een gunstige invloed heeft op kwantiteit en kwaliteit van overleving bij patiënten met “gevorderde” biliaire tumoren.

b) tumoren met metastasen

Doel: de palliatieve behandeling van niet-operabel GBC : behandeling van pijn, obstructie en geelzucht . Galwegderivatie of –stenting is vooraf aangewezen bij icterus. Vaak beoogt men met chemotherapie meer “clinical benefit” (QoL) dan belangrijke verlenging van het leven. De UK ABC-02 trial (2009) heeft verlenging van het leven aangetoond zonder belangrijke toename van toxiciteit bij vergelijking Gemcitabine IV met of zonder Cisplatine.

Hoe? Monotherapie met FU, irinotecan, docetaxel,... halen response rates (RR) van 0-33% en mediane overlevingen van minder dan 8 maanden. Bij therapie met gemcitabine is de verwachte RR 0-60% maar de verwachte mediane overleving ook minder dan 8 maanden. Deze monotherapie wordt meestal wel goed verdragen en geniet de voorkeur bij patiënten met minder goede alg. toestand. Polychemotherapie op basis van 5-FU met cisplatine of oxaliplatin haalt RR van 20-30% met mediane overlevingen van < 10 maanden en meer toxiciteit.

Combinatiechemotherapie van gemcitabine met cisplatine of oxaliplatin haalt RR van 30-40% met mediane overlevingen van 10 maanden. Het schema GEMOX lijkt volgens studies minder efficiënt bij GBC dan bij cholangiocarcinoma. Dit schema heeft wel het voordeel op GemCis om zonder hyperhydratatie en bij lever- en nierdysfunctie te kunnen passeren.

Wanneer en Wat? Zeker bij **symptomatische patiënten** met goede performantie = PS (WHO) 0-2 te bespreken. Indien mogelijk moeten patiënten deelnemen aan clinical trials . Als deze niet voor handen zijn wordt volgende combinatiechemotherapie voorgesteld: GemCis of GemOx. Oxaliplatin is in België voor deze indicatie niet terugbetaald.

Voor patiënten met zwakke performantie is Gemcitabine monotherapie de eerste optie. Alternatief is 5-FU IV.

Response evaluatie: Om de 8 à 12 weken evaluatie van symptomen , uitgebreid bloedonderzoek en herhaling van initiële abnormale beeldvorming (CT of NMR). Volgens fase II trials kan PET-CT aangewend worden om ziektecontrole en overleving te voorspellen. Doch FDG-PET in follow-up is geen standaard .

6.6 Follow-up

Postoperatief: De follow-up gebeurt- na curatieve resectie- het eerste jaar om de 4 maanden. Vanaf het tweede jaar om de 6 maanden. Ze bestaat uit anamnese en klinisch onderzoek met vooral aandacht voor klachten, voedingstoestand en psychosociale problemen. Er bestaat geen evidentie dat opvolging de overleving van patiënt beïnvloedt. Regelmatige bepaling van tumormerker en beeldvorming van het abdomen (US/ CT /NMR abdomen) is – volgens de ESMO richtlijnen- optioneel.

Bij vermoeden van recidief of metastasen : CT thorax/abdomen/NMR abdomen.

In gemetastaseerde setting in behandeling : herevaluatie om de twee maanden met CT /NMR abdomen en tumormerker. Indien clinical benefit en stabiele ziekte kan de behandeling worden verdergezet zo geen problemen van toxiciteit.

6.7 Referenties

Ann. Oncology 2004 Sep;15(9):1339-43. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C; GERCOR Group.

J. Clin. Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 4503. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): Results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). J. W. Valle, H. S. Wasan, D. D. Palmer, D. Cunningham, D. A. Anthony, A. Maraveyas, S. K. Hughes, M. Roughton and J. A. Bridgewater

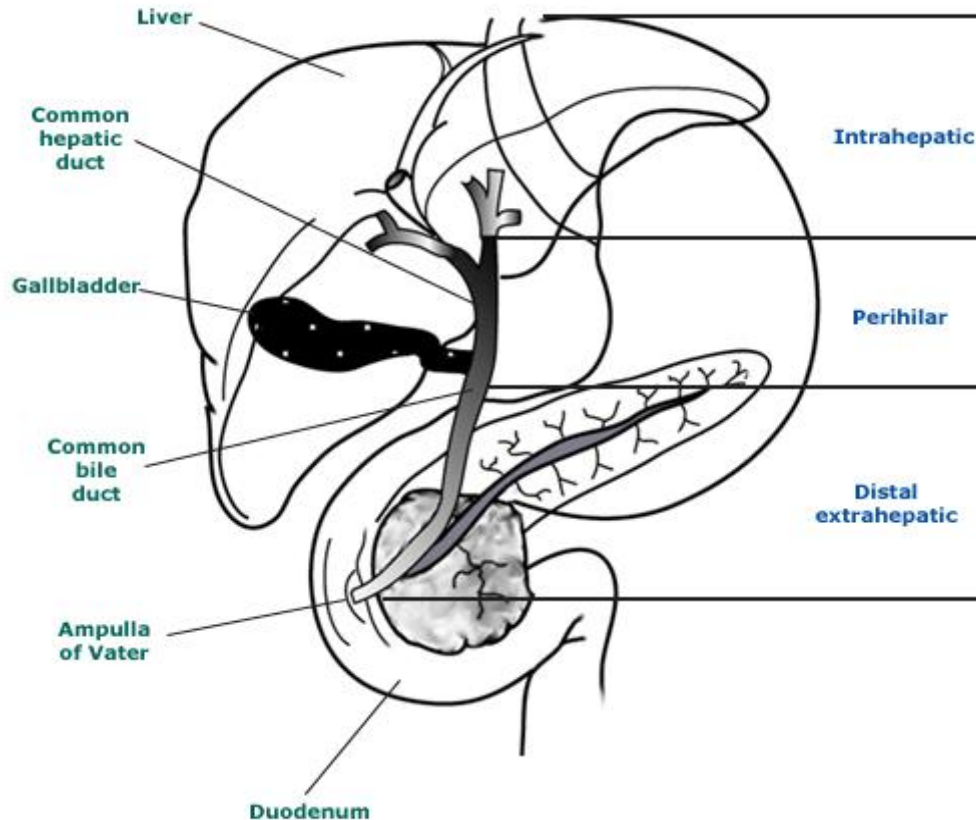
J. Clin. Oncology, 2012, published online april 23 2012: Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. Horgan A., Walter T. And Knox J.

7 Intra-hepatische en extra-hepatische galwegen.

Conform ESMO guidelines Ann. Oncol. Vol 22, Suppl 6, pp 40-43.

7.1 Inleiding

Classification of cancers of the human biliary tract



Reproduced with permission from de Groen, PC, Gores, GJ, LaRusso, NF, et al, N Engl J Med 1999; 341:1368. Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Cholangiocarcinoma ontstaat uit het epitheel van intra-of extrahepatische galwegen. Ze geven, samen met het galblaascarcinoma, 3% van alle digestieve tumoren. De gemiddelde leeftijd bij diagnose (voor galblaascarcinoma en galwegcarcinoma samen) is in België 70 jaar bij mannen en 74 jaar bij vrouwen. Kanker van galblaas en galwegen is een relatief zeldzame oorzaak van kanker gerelateerde mortaliteit : 0,5% bij mannen en 0,8% bij vrouwen (cijfers 2008 Belgisch Kankerregister). *Tumoren van de galwegen* komen frequenter voor bij mannen.

De incidentie van het **intrahepatische cholangiocarcinoma** is de laatste 20 jaar in Europa toegenomen. Dit kan te maken hebben met betere diagnostiek . Maar een reële toename van incidentie wordt ook toegeschreven aan een toename van risicofactoren: cirrose, alcoholisch leverlijden en HCV-infectie. In Azië (vnl. Thailand) wordt een associatie gezien met leverparasitose door *Clonorchis sinensis*. Het **extra-hepatische cholangiocarcinoma** wordt in verband gebracht met IBD, primaire scleroserende cholangitis, choledocyste, diabetes, roken en met de contraststof Thorotrast. De incidentie van deze tumor neemt af. Het verband van galwegcarcinoma met symptomatisch galsteenlijden is minder duidelijk dan bij galblaascarcinoma. Een associatie met twee genetische syndromen is bekend: *Lynch-syndroom* (HNPCC) en *multiple biliaire papillomatosis*.

Tumoren van de ampulla van Vater en de galblaas worden niet bij de galwegtumoren gerekend. Intra-hepatische cholangiocarcinomen worden opgedeeld in “perifere cholangiocarcinomen “ (ontstaan uit intrahepatische ductuli) en deze ontstaan uit grotere intrahepatische galkanalen prox. van hilaire galwegbifurcatie . De extra-hepatische cholangiocarcinomen ontstaan uit galwegen in de perihilaire regio (incl. de bifurcatie) en uit de distale galweg. De transitiezone ligt op het punt waar de hoofdgalweg achter het duodenum ligt.

Tumoren in de peri-hilaire regio worden ingedeeld volgens **de classificatie van Bismuth**.

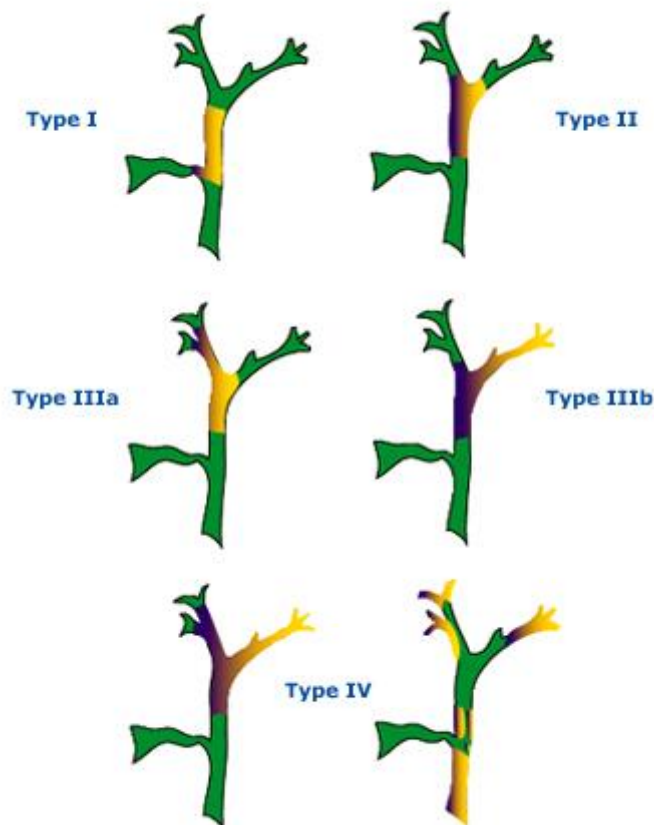
Tumoren beneden de bifurcatie van de li en re d. hepaticus: type I

Tumoren die reiken tot aan de bifurcatie : type II

Tumoren die de bifurcatie verstoppen en reiken in hetzij de re (a) of de li (b) d. hepaticus: type III

Tumoren die multicentrisch of vanuit de bifurcatie de galwegen li en re invaderen: type IV

Tumoren die de bifurcatie invaderen (ongeacht afkomst van intra- of extra-hepatisch) zijn **Klatskin-tumoren**.



Classification of cancers of the human biliary tract

The Bismuth classification of perihilar cholangiocarcinomas. Yellow-purple areas represent tumor, and green areas normal bile duct. From de Groen, PC, Gores, GJ, LaRusso, NF, et al, *N Engl J Med* 1999; 341:1368.

7.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

Pijnloze icterus , pruritus, pijn , vermagering en koorts. De tumormerkers CEA en CA19.9 zijn weinig gevoelig noch specifiek. De drempelwaarde voor onderscheid tussen benigne en maligne oorzaak van toename CA19.9 (> 37) wordt bovendien beïnvloed door aanwezigheid van cholangitis resp. cholestase (>300) .

7.2.1 Beeldvorming

Preoperatieve evaluatie kan gebeuren door echografie, CT-scan, NMR/MRCP en evt. EUS.

Echografie: niveau van de obstructie, techniek voor evaluatie van vasculaire invasie (compressie, encasement, trombose,...). Invasie van de v. porta of art. hepatica is een indicator van non-operabiliteit.

CT-scan :verhouding van de tumor met bloedvaten, aanwezigheid van leveratrofie, adenopathieën, ... Het gebruik van contraststof in drie fasen (dynamic CT) is gevoelig om te differentiëren tussen benigne en maligne oorzaak van galwegobstructie. Soms beperkte waarde i.v.m. voorspelbaarheid van resectie . In het algemeen scoort dynamisch CT-onderzoek hiervoor even goed als NMR.

MRCP : niet –invasieve techniek; onderzoek is bij staging strict noodzakelijk.

ERCP en PTC: deze onderzoeken zijn in principe niet geïndiceerd bij staging. Ze worden toegepast indien biliaire drainage noodzakelijk is .

Cytologisch onderzoek van gal heeft een sensitiviteit van 30% voor maligniteit. Endoscopische brush-cytologie en biopsie hebben een gevoeligheid van max 60% resp. 88% bij patiënten met vermoeden van cholangiocarcinoma. De specificiteit van brush cytologie is wel zeer goed. De combinatie van positieve brush-cytologie en abnormale CA19.9 heeft een sensitiviteit en specificiteit van 88% resp. 97% .

Voor letsels van de distale galweg kan EUS helpen voor evaluatie van lokale uitgebreidheid en klierstatus van de tumor. De gevoeligheid van EUS met FNA heeft bij detectie van distale galwegtumoren een grotere gevoeligheid dan ERCP met brushing.

PET-CT-scan heeft een hoge gevoeligheid voor cholangiocarcinomen. Het kan toegepast worden voor screening naar cholangiocarcinoma bij risicopersonen evenals bij staging (metastasen?). De gevoeligheid, specificiteit en accuraatheid voor CT-scan voor de detectie van regionale lymfekliermetastasen was in een studie 54%, 59% and 57%. Voor (18)F-FDG PET waren de cijfers resp. 38%, 100% and 73%. Dus minder vals positieve resultaten voor PET scan.

Bij een geïsoleerde massa in de lever worden- volgens de ESMO richtlijnen-ook endoscopie van de hoge en lage GI-tractus uitgevoerd.

Na multidisciplinair overleg kan worden overgegaan tot laparoscopie om verdere resecabiliteit van de tumor te beoordelen. Verwijzing voor cholangioscopie kan gebeuren bij verdere twijfel over de diagnose.

7.3 Anatomopathologische classificatie

Volgende *histologische types* zijn mogelijk: carcinoma in situ, adenocarcinoma , adenocarcinoma intestinale type, clear cell adenocarcinoma, mucineus carcinoma, adeno-squameus carcinoma , squameus carcinoma en zegelringcel carcinoma. Sarcoma's en neuro-endocrine tumoren vallen niet onder deze staging.

Een preoperatieve weefseldiagnose van deze tumor kan moeilijk zijn. Uiteindelijk zullen tot 30% van de patiënten met de kliniek-beeldvorming van een cholangiocarcinoma een benigne galwegpathologie of een andere primaire tumor of metastasen met galwegobstructie hebben.

Bovendien kan de resecabiliteit vaak pas vastgesteld worden bij heelkundige exploratie.

Bij patiënten met een typische hilaire maligne en resecabele galwegobstructie is preoperatieve weefseldiagnose niet per se noodzakelijk. Eveneens geldt dit voor typische gevallen indien resecabel.

Preoperatieve weefseldiagnose wordt verondersteld bij :

- stricturen van de galwegen van onduidelijke of atypische aard
- bij hoge drempel voor exploratieve heelkunde zonder weefseldiagnose
- voor radio-of chemotherapie

7.4 TNM-staging

Bij de staging onderscheiden we het *intrahepatische cholangiocarcinoma*, het *perihilaire cholangiocarcinoma* en het *distale cholangiocarcinoma*.

Er is niet steeds een relatie tussen TNM-staging en resecabiliteit resp. overleving van patiënt.

7.4.1 intrahepatische galwegen (10 à 15% van de primaire levertumoren)

T *Primaire tumor*

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen primaire tumor aangetoond
T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	Solitaire tumor zonder vasculaire invasie
T ₂	T2a: solitaire tumor met vasculaire invasie T2b: multipole tumoren met of zonder vasculaire invasie
T ₃	Tumor perforereert visc. peritoneum/ of invadeert direct lokale extra-hep. structuren
T ₄	Tumor met periductale invasie

N *Regionale lymfeklieren*

Regionale lymfeklieren zijn vaker aangetast dan bij het HCC. Lymfedrainage vertoont lateraliteit. Tumoren van de segmenten 2-3 draineren vooral naar klieren langsheen de kleine maagcurvatuur en vervolgens naar de tr. coeliacus. Tumoren van de segmenten 5-8 draineren primair naar de leverhilus en vervolgens naar de pericavale en peri-aortische klieren.

Linker lever : segm. 2-4: hilaire en gastrohepatische lymfeklieren

Rechter lever: segm 5-8: hilair (ductus choledochus, a. hepatica, vena porta, ductus cysticus), periduodenaal en peripancreatisch .

Uitspreiding van het cholangiocarcinoma naar klieren tr. coeliacus, peri-aortische en peri-cavale klieren= M1

Uitspreiding van het carcinoma naar klieren inferior frenisch = N1

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen
N ₁	aanwezig

M *Metastasen*

Meestal naar andere plaatsen in het leverparenchym (multipele tumoren = T2b), naar het peritoneum en vervolgens naar longen en pleura.

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

G *Grading*

G1 goed gedifferentieerd

G2 matig goed gedifferentieerd

G3 slecht gedifferentieerd

G4 ongedifferentieerd

S *Stadia: anatomische staging/prognostische groepen*

	T	N	M
Stad 0	Tis	N0	M0
Stad I	T1	N0	M0
Stad II	T2	N0	M0
Stad III	T3	N0	M0
Stad IV a	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stad IV b	Any T	Any N	M1

Histopathologische subtypering

Mogelijke histologische subtypes van het intrahepatische cholangiocarcinoma :

- intrahepatisch cholangiocarcinoma
 - mass forming tumor growth pattern (60%)
 - periductal infiltrating growth pattern (20%)
 - mixed growth pattern (20%)
- mixed hepatocellulair carcinoma

Bij het “mass forming growth pattern” groeit de tumor vnl. radiaal in het leverparenchym en is deze macroscopisch goed begrensd. Op microscopie geeft dit een *nodulair scleroserend* patroon. De prognose is beter dan bij het periductale infiltrerende type.

7.4.2 perihilaire galwegen

T *Primaire tumor*

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Primaire tumor niet aangetoond
T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	Tumor beperkt tot galweg- met uitbreiding tot in de spierlaag of bindweefsel
T ₂	T2a: tumor invadeert voorbij de wand van de galweg naar omgevende vetweefsel T2b: tumor invadeert omgevende leverweefsel
T ₃	Invasie van unilaterale takken van de v. porta of a. hepatica (rechts of links)
T ₄	Invasie in de vena porta-hoofdstam of haar takken bilateraal; of de a. hep. communis; of bilateraal de galwegtakken van 2° orde; of unilateraal de galwegtakken van 2° orde met contralaterale aantasting van de a. hep. comm. of v. porta

N *Regionale lymfeklieren*

Hoe hoger de T-categorie, hoe meer kans op lymfkliermetastasen.

Meestal zijn hilaire en pericholedocus klieren (hepatoduodenale ligament) aangetast.

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen
N _{1/2}	N1: regionale lymfkliermetastasen incl. klieren langsheen d. cysticus, CBD, a. hepatica en v. porta N2: metastasen naar de peri-aortische, pericavale, a.mesent. sup, en/of tr. coeliacus lymfeklieren

M *Metastasen*

Extensie van de tumor gebeurt via intrahepatische ductale spreiding evenals via perineurale en periductale lymfekanalen. De lever is de meest freq. plaats van metastasen ; peritoneum, longen, hersenen en bot komen minder frequent voor.

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

G *Grading*

G_x graad kan niet bepaald worden

G₁ goed gedifferentieerd

G₂ matig goed gedifferentieerd

G₃ slecht gedifferentieerd

G₄ ongedifferentieerd

S *Stadia: anatomische staging/prognostische groepen*

	T	N	M
Stad 0	Tis	N0	M0
Stad I	T1	N0	M0
Stad II	T 2a/b	N0	M0
Stad IIIa	T3	N0	M0
Stad IIIb	T1-3	N1	M0
Stad IV a	T4	N0/1	M0
Stad IV b	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Histopathologische typering

98% van de perihilaire galwegtumoren zijn carcinoma's. Volgende histologische types zijn mogelijk: carcinoma in situ, adenocarcinoma, adenocarcinoma intestinale type, clear cell adenocarcinoma, mucineus carcinoma, adeno-squameus carcinoma, squameus carcinoma en zegelringcelcarcinoma. Zeldzaam is het oat cell (small cell) carcinoma. Sarcoma's en neuro-endocrine tumoren vallen niet onder deze staging. Histologie wordt bekomen door biopsie- FNA-brush cytologie of resectie. Een definitieve histologische diagnose is niet steeds haalbaar voor planning van in opzet curatieve resectiechirurgie. Complete resectie met negatieve histologische begrenzing (R0) is voorwaarde voor genezing. 10% van de perihilaire galwegtumoren blijken uiteindelijk niet maligne te zijn ("Klatskin mimicking lesions")

7.4.3 distale galweg

T Primaire tumor

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen primaire tumor aangetoond
T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	Invasie histologisch beperkt tot de galweg
T ₂	Invasie buiten de wand van de galweg
T ₃	Invasie van galblaas, pancreas, duodenum, of andere aanliggende organen, doch zonder invasie van tr. coeliacus of a. mesenterica sup.
T ₄	Invasie van tr. coeliacus of a. mesenterica sup.

N Regionale lymfeklieren

Alle gereseceerde lymfeklieren moeten onderzocht worden op metastasen.

Regionale lymfeklieren = cf. pancreaskop: klieren langsheen de ductus choledochus, a. hepatica, tr. coeliacus, de post. en ant. pancreaticoduodenale klieren, en de klieren langsheen de v. mesenterica sup. en de rechter laterale zijde van de a. mesenterica sup.

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen *
N ₁	aanwezig

pN₀: minimaal 12 regionale lymfeklieren dienen onderzocht te worden in een Whipple-resectiestuk om een adequate staging te hebben. Indien er minder werden onderzocht, doch ze zijn allen negatief, wordt toch pN₀ gebruikt.

M *Metastasen*

Uitbreiding van de tumor naar pancreas, duodenum, maag, colon en omentum. Metastasen op afstand komen meestal laattijdig voor (lever, longen en peritoneum).

Mx	Niet evalueerbaar
M0	Geen
M1	Aanwezig

G *Grading*

- G1** goed gedifferentieerd
- G2** matig goed gedifferentieerd
- G3** slecht gedifferentieerd
- G4** ongedifferentieerd

S *Stadia: anatomische staging/prognostische groepen*

	T	N	
Stad 0	Tis	N0	M0
Stad Ia	T1	N0	M0
Stad Ib	T2	N0	M0
Stad IIa	T3	N0	M0
Stad IIb	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stad III	T4	Any N	M0
Stad IV	Any T	Any N	M1

Histopathologische typering

Meer dan 90% van deze tumoren zijn adenocarcinomen. Zij kunnen ook verder worden onderverdeeld in het nodulaire, papillaire en scleroserende type. Alle drie types hebben volgende kenmerken gemeen: trage groei, hoge kans op lokale invasie, mucine productie, neiging tot invasie via zenuwstructuren en minder kans op metastasering.

Immunohistochemisch kan – om de biliaire oorsprong te bevestigen- de cytokeratine kleuring (CK7+ CK20+CK19+) gebeuren.

7.5 Behandeling

7.5.1 operabele tumoren.

Laparoscopie is preoperatief aangewezen bij patiënten met een hilaire of distale galwegtumor om redenen van niet-resecabiliteit op te sporen. Hierdoor wordt een onnodige laparotomie vermeden .

Een exploratieve laparotomie is hierna standaard – in zoverre de toestand van patiënt dit toelaat- voor alle galwegtumoren zonder metastasen op afstand en zonder extra-hepatische orgaaninvasie . Evidentie bestaat dat invasie van de v. porta-hoofdtak en de a. hepatica op beeldvorming niet reseceabel is.

Een neoadjuvante chemo-en/of radiotherapie is niet aangewezen bij tumoren die onmiddellijk reseceabel zijn.

Het type chirurgie wordt bepaald door de lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor. Het vinden van nodale metastasen buiten het hepatoduodenale ligament (tr. coeliacus of peri-aortische klieren) tijdens de exploratie maakt resectie niet zinvol.

Het is controversieel of- bij obstructieve icterus- een preoperatieve biliaire drainage (plastic stent) aangewezen is. Dringende endoscopische drainage is aangewezen bij patiënten met biliaire sepsis. Biliaire drainage is ook geïndiceerd als , bij een sterk icterische patiënt met een operabele tumor, heilkundige behandeling niet is gepland binnen een termijn van 2 à 3 weken. En dit natuurlijk bij ernstige icterus. Dit kan het geval zijn bij een patiënt met malnutritie, stollingsstoornissen of als vena porta-embolisatie of een neoadjuvante therapie gepland wordt in afwachting van definitieve heilkunde.

Voor bepaalde stadia van cholangiocarcinoma gaat men over tot majeure hepatectomie (inclusief resectie van lobus caudatus). Een uitgebreide rechter hemihepatectomie verhoogt de kans op R0-resectie en de overleving voor stadium 3 en 4 hilar cholangiocarcinoma (Klatskin-tumor).

Preoperatieve transarteriële of v.porta-embolisatie vergroten het volume van de remnant-lever noodzakelijk om postoperatieve leverdysfunctie te voorkomen als het geschatte leverbolume post-resectie <25% is.

Levertransplantatie kan geïndiceerd zijn voor patiënten met niet-metastatische ziekte van cholangiocarcinoma met anatomische NIET-reseceerbare ziekte. In principe is deze aanpak experimenteel.

Na resectie van galwegkanker kan een adjuvante behandeling worden voorgesteld. *De strategie van adjuvante behandeling met chemotherapie of chemoradiatie is gebaseerd op wetenschappelijke studies met beperkt evidentieniveau. Het advies volgt na bespreking in MOC.* In verband met ADJUVANTE therapie na resectieheilkunde van een galwegtumor verscheen in 2012 een meta-analyse welke gebaseerd was op gegevens van niet-gerandomiseerde studies. De resultaten waren beter , zij het voor de globale groep niet statistisch significant, indien patiënten een adjuvante behandeling kregen. “Slechts” drie studies met zuivere **chemotherapie** werden onderzocht. Een Japanse studie toonde voordeel aan voor een behandeling met Gemcitabine + S-1 voor patiënten met lymfeklier-positieve ziekte en R1-ziekte. Uit de gegevens van ESPAC- 3 (RCT) blijkt voordeel van adjuvante chemotherapie bij periampullaire tumoren (waaronder distale cholangiocarcinomen): het voordeel bleek groter voor Gemcitabine dan voor 5-FU. Er zijn aanwijzingen dat chemoradiatie of chemotherapie meer voordeel biedt dan radiotherapie alleen.

Standaardrichtlijn: Adjuvante chemoradiatie - na “curatieve” resectie van een cholangiocarcinoma- is een optie voor patiënten met ingenomen lymfeklieren en tumorale cellen in de resectiegrenzen (R1). Voorkeur wordt gegeven aan concomitante chemotherapie met Gemcitabine . Op te merken is dat een zuivere locoregionale therapie geen invloed heeft op het risico voor metastasen op afstand. Het peroperatief clippen van de zone at risk is zinvol als een adjuvante bestraling wordt overwogen. Als **tweede optie** kan een **adjuvante chemotherapie** (Gemcitabine of 5-FU) in dezelfde hoog-risicogroep worden voorgesteld.

7.5.2 Locoregionaal inoperabele tumoren

Dit zijn de tumoren met invasie van a. hepatica en a. mesenterica superior.

Bij obstructieve icterus: metalen galwegstent. Daarentegen – indien de non-resecabiliteit wordt vastgesteld tijdens de exploratieve laparotomie- kan best een bilio-enterische heelkundige bypass aangelegd worden.

Palliatieve therapie is in principe gebaseerd op een cytologische of histologische diagnose.

Neoadjuvante studieprotocollen kunnen, zo bestaande , voorgesteld worden: downsizing? Neoadjuvante therapie is geen standaardbenadering bij tumoren van de galwegen. Indien nochtans na behandeling van randresecabele tumoren bij restaging zou blijken dat de ziekte goede response heeft gekend (potentieel resecabel) kan resectie overwogen worden.

Bij geselecteerde patiënten en na exclusie van peritoneale metastasen door laparoscopie kan een “definitieve” radiochemotherapeutische behandeling een optie zijn. Voorkeur wordt dan gegeven aan concomitante chemotherapie Gemcitabine (met of zonder oxaliplatin). Hoge dosissen van radiotherapie kunnen via **brachyradiotherapie** met Iridium-192 bijdragen aan betere lokale controle en toegepast worden ter gelegenheid van stenting van de galweg. Multidisciplinair overleg tussen oncoloog, radiotherapeut, endoscopist en interventionele radioloog is aangewezen. Response evaluatie kan gebeuren 3 maanden na deze behandeling door beeldvorming of door cholangiografie ter gelegenheid van geplande stentwisseling. In de toekomst zal ook IMRT verder onderzocht worden om lokaal hogere dosissen radiotherapie aan te brengen dan mogelijk is met 3D-conforme behandeling.

Chemotherapie: Studies waarin het effect van systemische chemotherapie werd onderzocht bij cholangiocarcinoma includeren patiënten met “biliary tract cancer” (dus ook galblaascarcinoma) en “advanced disease” (dus zowel locally advanced als metastatische ziekte). Een fase III studie uit 1996 (Glimelius et al.) stelt dat chemotherapie een gunstige invloed heeft op kwantiteit en kwaliteit van overleving bij patiënten met “gevorderde” biliaire tumoren.

Alternatieve methodes voor tumordestructie bij niet-resecabel intrahepatische cholangiocarcinoma zijn TACE, RFA en radio-embolisatie.

7.5.3 tumoren met metastasen op afstand.

Behandelen van de cholestase. Palliatieve chemotherapie is in principe gebaseerd op een cytologische of histologische diagnose.

Doel van de palliatieve behandeling van niet-operabel cholangiocarcinoma : behandeling van pijn, obstructie en geelzucht . Galwegderivatie of –stenting is vooraf aangewezen bij icterus. Vaak beoogt men met chemotherapie meer “clinical benefit” (QoL) dan belangrijke verlenging van het leven. Toch is bewezen dat palliatieve chemotherapie , in vergelijking met best supportieve care, de overleving verlengt.

De UK ABC-02 trial toont toch invloed van chemotherapie op de globale overleving. De auteurs hadden eerder in een fase II trial met randomisatie voordeel aangetoond van Gem/Cis in vergelijking met Gem/mono. Bij uitbreiding naar een fase III trial (UK ABC-02) werden 324 patiënten met performantie ECOG 0-2 gerandomiseerd. Het betrof 75% patiënten met metastatische ziekte en 25% met "locally advanced disease". Bij 36%, 59% resp. 5% , van de patiënten betrof het een galblaascarcinoma, galwegcarcinoma of tumor van de papil . De mediane overleving met Gem/Cis was 11,7 maanden en met Gem 8,2 maanden. Afgezien van meer neutropenie in de combinatiearm was de toxiciteit vergelijkbaar.

Combinatiechemotherapie Gemcitabine/cisplatine of Gemcitabine/ oxaliplatin kunnen voorgesteld worden, zeker indien patiënt symptomatisch is en geen majeure co-morbiditeit heeft. Combinatiechemotherapie van Gemcitabine met cisplatine of oxaliplatin haalt RR van 30-40% met mediane overlevingen van 10 maanden. Het schema GEMOX lijkt volgens studies efficiënter bij het cholangiocarcinoma dan bij galblaascarcinoma. Dit schema heeft het voordeel op GemCis zonder hyperhydratie en bij nier- of leverdysfunctie te kunnen passeren.

Wanneer en Wat? Zeker bij symptomatische patiënten met goede performantie = PS (WHO) 0-2 te bespreken. Indien mogelijk moeten patiënten deelnemen aan clinical trials . Als deze niet voor handen zijn wordt volgende combinatie-chemotherapie voorgesteld: GemCis of GemOx.

Voor patiënten met zwakke performantie is Gemcitabine monotherapie de eerste optie. Alternatief is 5-FU IV.

Response evaluatie: Om de 8 à 12 weken evaluatie van symptomen , uitgebreid bloedonderzoek en herhaling van initiële abnormale beeldvorming (CT/ NMR). Volgens fase II trials kan PET-CT aangewend worden om ziektecontrole en overleving te voorspellen. Doch FDG-PET wordt niet standaard toegepast.

7.6 Follow-up

Postoperatief: Zelfs met agressieve heekkundige benadering is de 5jaars overleving van het cholangiocarcinoma maar 10-40%. Follow-up gebeurt- na curatieve resectie- het eerste jaar om de 4 maanden. Vanaf het tweede jaar om de 6 maanden. Ze bestaat uit anamnese en klinisch onderzoek met vooral aandacht voor klachten, voedingstoestand en psychosociale problemen. Er bestaat geen evidentie dat opvolging de overleving van patiënt beïnvloedt. Regelmatige bepaling van tumormerker en beeldvorming van het abdomen (US/ CT/NMR abdomen) is – volgens de ESMO richtlijnen- optioneel.

Bij vermoeden van recidief of metastasen : CT thorax/abdomen/NMR abdomen.

In gemetastaseerde setting in behandeling : herevaluatie om de twee maanden met CT /NMR abdomen en tumormerker. Indien clinical benefit en stabiele ziekte kan de behandeling worden verdergezet tenzij problemen van toxiciteit.

7.7 Referenties

Hepatogastroenterology, 1995 Jul;42(3):265-8. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. Ohnishi H, Asada M, Shichijo Y, Iijima N, Itobayashi E, Shimura K, Suzuki T, Yoshida S, Mine T.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000 Feb 1;46(3):581-7. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma.Todoroki T, Ohara K, Kawamoto

T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, Otsuka M, Fukao K.

Am.Surg. 2001 Sep;67(9):839-43; discussion 843-4. Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy.Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, Carey LC, Karl RC, Murr MM, Rosemurgy AS.

Gastrointest. Endoscopy, 2001 May;53(6):547-53. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study.De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Iovino P, Catanzano C.

Semin. Oncol. 2002 Dec;29(6 Suppl 20):40-5. Review of gemcitabine in biliary tract carcinoma. Scheithauer W.

Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2002 Aug;29(8):1047-54. Epub 2002 Jun 1.

Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer.Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Katoh C, Nambu T, Nobuta A, Kondo S, Asaka M, Tamaki N

Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2002 Oct 1;54(2):414-9.Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer.Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW.

World J. Surg. 2003 Feb;27(2):173-9. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma.Gerhards MF, van Gulik TM, González González D, Rauws EA, Gouma DJ.

Gastrointestinal endoscopy, 2003 Feb;57(2):178-82. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study.

Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P.

Ann. of oncology 2004 Sep;15(9):1339-43. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, Selle F, Paye F, Hannoun L, Houry S, Gayet B, Lotz JP, de Gramont A, Louvet C; GERCOR Group.

J. Clin. Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 4503. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): Results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). J. W. Valle, H. S. Wasan, D. D. Palmer, D. Cunningham, D. A. Anthony, A. Maraveyas, S. K. Hughes, M. Roughton and J. A. Bridgewater

Ann. of Oncology 2009;20:1369-1374. Feasibility of radiotherapy with concomitant gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a prospective dose finding phase I-II study. Laurent S., Monsaert E., Botterbert T. et al.

J. Clinical Oncology 29: 2011 (suppl. Abstracts ASCO LBA 4006), Ampullary Cancer ESPAC-3(v2)/ Oral abstract session. J. Neoptolemos et al.

Jap. J. Clin. Oncology, 2011; 41 (2) 217-224. A phase II study of outpatient biweekly Gemcitabin-

Oxaliplatin in advanced biliary tract carcinomas. Halim A., Ebrahim M.A., Saleh Y.

J. Clin. Oncology, 2012, published online April 23 2012: Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. Horgan A., Walter T. And Knox J.

8 Gastro-intestinale neuro-endocriene tumoren (GEP-NET)

8.1 Inleiding

Jaarlijks worden in België 250 à 500 (5/100.000) nieuwe GastroEnteroPancreatische (GEP-) neuro-endocriene tumoren (NET) gerapporteerd. Deze tumoren gaan uit van het maagslijmvlies, het pancreas, de dunne of dikke darm en de ampulla van Vater. De toename van incidentie in de laatste decaden houdt ongetwijfeld verband met betere diagnostische middelen (endoscopie/CT/NMR) en betere registratie. *Op 4/10/2011 keurde de ethische commissie van Sint-Lucas goed dat patiënten met diagnose van een GEP-NET – na informed consent van patiënt en anoniem- zouden opgenomen worden in een nationale databank (DNET) welke gecoördineerd wordt via de BGDO.*

De GEP-NET treden vnl. op vanaf 50jaar. Carcinoïd van de appendix en in de context van het MEN1-syndroom treden op jongere leeftijd op .

a) Human GEP-NETs by site of origin and by symptom

- carcinoids (about two thirds of GEP-NETs)
 - with carcinoid syndrome (about 10 percent of carcinoids)
 - without carcinoid syndrome (about 90 percent of carcinoids)
- PETs (about one third of GEP-NETs)
 - nonfunctioning (15 to 30 percent of PETs)
 - functioning (70 to 85 percent of PETs)
 - [gastrinoma](#), producing excessive [gastrin](#) and causing [Zollinger-Ellison Syndrome](#) (ZES)
 - [insulinoma](#), producing excessive [insulin](#)
 - [glucagonoma](#), producing excessive [glucagon](#)
 - vasoactive intestinal peptideoma (VIPoma), producing excessive [vasoactive intestinal peptide](#) (VIP)
 - PPoma, producing excessive [pancreatic polypeptide](#) (often classed with nonfunctioning PETs)
 - [somatostatinoma](#), producing excessive [somatostatin](#)
 - watery diarrhea, hypokalemia-achlorhydria (WDHA)
 - CRHoma, producing excessive [corticotropin-releasing hormone](#) (CRH)
 - calcitoninoma, producing excessive [calcitonin](#)
 - GHRHoma, producing excessive [growth-hormone-releasing hormone](#) (GHRH)
 - neurotensinoma, producing excessive [neurotensin](#)
 - ACTHoma, producing excessive [adrenocorticotrophic hormone](#) (ACTH)
 - GRFoma, producing excessive [Growth hormone-releasing factor](#) (GRF)
 - [parathyroid](#) hormone–related peptide tumor
- rare GEP-NETs
 - medullary carcinoma of the [thyroid](#)
 - [Merkel cell cancer](#) (trabecular cancer)
 - small-cell lung cancer (SCLC)
 - large-cell neuroendocrine carcinoma (of the lung)
 - extrapulmonary small cell carcinomas (ESCC or EPSCC)in general
 - neuroendocrine carcinoma of the [cervix](#)
 - Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN-1 or MEN1) (usually nonfunctioning) (also causing ZES)

- Multiple Endocrine Neoplasia type 2 (MEN-2 or MEN2)
- neurofibromatosis type 1
- tuberous sclerosis
- von Hippel-Lindau (VHL) disease
- [neuroblastoma](#)
- [pheochromocytoma](#) (phaeochromocytoma)
- [paraganglioma](#)
- neuroendocrine tumor of the anterior [pituitary](#)
- Carney's complex

b) characteristics of carcinoid tumors

	Foregut	Midgut	Hindgut
Localization	Stomach, duodenum, bronchus	Jejunum, ileum, appendix, ascending colon	Transverse, descending, and sigmoid colon, rectum, genitourinary
Histology	Trabecular	Solid mass of cells	Mixed
Silver staining	Argyrophil	Argentaffin	Variable
Secretory products	5-hydroxytryptophan, histamine, multiple polypeptides	Serotonin prostaglandins, polypeptides	Variable
Metastasis to liver	Stomach - 20-25 percent	Small intestine - 35 percent, ascending colon - 60 percent, appendix - 2 percent	Rectum - less than 10 percent of tumors larger than 2 cm
Carcinoid syndrome	Atypical + rare	Classical	Rare

8.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

De kliniek bij diagnose is afhankelijk van *de primaire site* en *het al of niet functioneel* zijn van de tumor (al of niet klinische symptomen door overproductie van neuropeptiden of biogene amines). De meeste tumoren zijn niet functioneel en veroorzaken symptomen door de massa of door metastasen.

40% van de patiënten met een MIDGUT-carcinoïd tumor hebben een carcinoïd-syndroom in relatie met lever- of longmetastasen. Biologisch kan bij **het carcinoïd-syndroom** 5-HIAA in de urine worden gemeten voor diagnose en opvolging van de ziekte/ behandeling. Deze merker verloopt parallel met de activiteit van **chromogranine A** in het serum. Bij pancreatische tumoren zal *gastrine, insuline, glucagon en VIP* in het serum worden opgezocht. Naar deze specifieke merkers kan ook in het weefsel door *histochemie* worden gezocht. Ook bij niet functionele tumoren zijn merkers als chromogranine A, 5-HIAA en NSE te volgen.

Bij patiënten met een MEN-1- of von Hippel- Lindau-syndroom komen moleculaire afwijkingen voor op chromosoom 11 (MEN-1-tumorsuppressor-gen) resp. chromosoom 3 (vHL-gen).

- serummerkers : cf. supra; Cave chromogranine A is mogelijk vals verhoogd bij gebruik van PPI, bij achlorhydrie en bij nierinsufficiëntie. Chromogranine A is zelden toegenomen in niet-metastatische setting

- octreoscan: goed gedifferentieerde NET fixeren best octreotide. Maar indien de NET kleiner dan 1 cm is de gevoeligheid beperkt. *Metabole grading*: als positief op octreoscan beter prognose.
- CT abdomen of NMR bovenbuik
 - Weinig gedifferentieerde NET zijn op CT vaker hypo- tot isodens door slechtere vascularisatie
 - 70% van de pancreatische NET- met exclusie van de insulinoma's- presenteren met metastasen
- FDG-PET-scan is enkel zinvol bij de staging van weinig gedifferentieerde NET's. Er is een toenemend belang van L-dopa-PET (68 Ga Dota-Toc-PET) bij diagnose en behandeling van NET: grotere gevoeligheid dan octreoscan

8.3 Anatomopathologische classificatie

Histologie wordt bekomen door biopsie van de primaire tumor bij heekunde/endoscopie of van metastasen via percutane weg/EUS. Alle NET hebben gemeen dat ze bij *immunohistochemisch onderzoek* kleuren voor tenminste één van de volgende merkers: synaptofysine, chromogranine A en NSE. Bij pancreatische tumoren zal *gastrine, insuline, glucagon en VIP* in het serum worden opgezocht. Naar deze specifieke merkers kan ook in het weefsel door *histochemie* worden gezocht. Door kleuring met de *proliferatiemerker Ki-67* (% positieve cellen) wordt de proliferatiecapaciteit uitgedrukt (*grading*).

8.3.1 KI-67 proliferatiemerker

Een hoge proliferatiemerker is gekoppeld aan een meer agressief ziekteverloop. Een behandeling wordt sneller toegepast bij midgut-tumoren met een hoge mitotische index.

	<u>Ki-67-prolif.merker</u>	<u>Mitotische index</u> (/10 HPF*)
<u>Grade 1</u>	< of = 2%	< 2
<u>Grade 2</u>	3-20%	2 -20
<u>Grade 3**</u>	> 20%	> 20

* 10 HPF: high power field =2mm²; tenminste 40 velden (magn. 40 *) worden bekeken in zones met hoogste mitotische densiteit

** waaronder groot- en kleincellige NET

8.3.2 classification by cell characteristics :

- Superclass:
 - Öberg, WHO, Klöppel *et al*: gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor
 - (GEP-NET)
- Subclass 1 (less malignant)
 - Öberg: carcinoid
 - WHO: neuroendocrine tumor (NET)
 - Klöppel *et al*: well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) (carcinoid)
 - ESMO-guidelines : carcinoid

- Subclass 2 (more malignant)
 - Öberg: endocrine pancreatic tumor
 - WHO: neuroendocrine carcinoma (NEC)
 - Klöppel *et al*: well-differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC) (malignant carcinoid)
 - ESMO-guidelines : pancreatic endocrine tumor (PET) or endocrine pancreatic tumor (EPT) or islet cell tumor or non-carcinoid GEP-NET

- Subclass 3 (most malignant)
 - WHO: poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma
 - Klöppel *et al*: poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma (high-grade malignant carcinoid)

- Subclass 4 (mixed)
 - WHO: mixed endocrine/exocrine tumor

- Subclass 5 (miscellaneous)
 - WHO: rare neuroendocrine-like lesions

8.4 TNM- staging

In de 7^o AJCC-TNM-staging zijn de GEP-NET nu WEL opgenomen. Er wordt ook verwezen naar publicaties van de European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS).

De primaire lokalisatie van de NET is belangrijk voor **de prognose**. Tumoren van *appendix* en *rectum* hebben een betere prognose. Tumoren van het *pancreas* zijn vaker slecht gedifferentieerd (verwachte overleving na 5jaar 62% vs. 89% voor de intestinale NET). De TNM classificatie houdt ook rekening met de grootte van de primaire tumor, de aanwezigheid van metastasen in lymfeklieren en op afstand. De prognose wordt ook bepaald door cardiale en renale co-morbiditeit.

a) TNM classification

TNM classification for gastric endocrine tumors

T	Primary tumor
<hr/>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	<i>In situ</i> tumor/dysplasia (<0.5 mm)
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and ≤1 cm in size
T2	Tumor invades muscularis propria or subserosa or >1 cm in size
T3	Tumor penetrates subserosa
T4	Tumor invades visceral peritoneum (serosal) , adjacent structures and other organs .
	> for any T, add (m) for multiple tumors

N	Regional lymph nodes
<hr/>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
<hr/>	
M	Distant metastasis
<hr/>	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1	Distant metastasis

TNM classification for endocrine tumors of the duodenum/ampulla/proximal jejunum/ileum

T	Primary tumor
<hr/>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size ≤ 1 cm (small intestine) *
T2	Tumor invades muscularis propria or size > 1 cm (small intestine) **
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosal tissue without penetration of the of overlying serosa (jejunum/ileum) *** or into non-peritonealized tissues
T4	Tumor invades viscerele peritoneum (serosa) or other organs
	<ul style="list-style-type: none"> d. for any T, add (m) for multiple tumors e. * for ampulla of Vater: tumor of 1 cm or less f. ** for ampulla of Vater: tumor > 1 cm g. *** for ampulla or duodenum: invasion of pancreas or retroperitoneum
<hr/>	
N	Regional lymph nodes
<hr/>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
<hr/>	
M	Distant metastases

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1	Distant metastasis

TNM classification for endocrine tumors of the pancreas: cfr. TNM classification of exocrine pancreatic cancer

TNM classification for endocrine tumors of colon and rectum

T Primary tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1 Tumor invades lamina propria or submucosa and size ≤ 2 cm

T1a: tumor < 1 cm

T1b: tumor 1-2 cm

T2 Tumor invades muscularis propria or size >2 cm met invasie van lamina propria of submucosa

T3 Tumor invades through muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues

T4 Tumor invades peritoneum/other organs

> for any T add (m) for multiple tumors

N Regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M Distant metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastases

M1 Distant metastasis

S Stadia: anatomische staging/prognostische groepen

	<u>I</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
Stad 0	Tis	N0	M0
Stad I	T1	N0	M0
Stad IIa	T2	N0	M0
Stad IIb	T3	N0	M0
Stad IIIa	T4	N0	M0
Stad IIIb	Any T	N1	M0
Stad IV	Any T	Any N	M1

8.5 Behandeling

8.5.1 gelokaliseerde tumoren

Heelkunde. In principe curatief in opzet met 5 jaarsoverleving van > 80% ; **er is geen adjuvante therapie**. Geïndiceerd voor R0 resectie bij NET tumoren met trage groei (Ki67 < 5%). Maar ook suboptimale resectiechirurgie (> 80 à 90% resectie) kan een optie zijn. Tumoren van dunne darm (vb. ileum) worden in principe geopereerd (risico obstructie). Indien peritoneale metastasering kan -naast resectie van de primaire tumor- geopteerd worden voor cytoreductieve chirurgie.

Carcinoïdtumoren van de appendix worden meestal ontdekt in een appendectomiespecimen. In MOC wordt dan overlegd of deze patiënten een aanvullende rechter hemicolectomie moeten ondergaan. Bij deze ingreep worden de lymfeklieren van de appendix en mogelijke residuele ziekte aan de basis en in het meso van de appendix weggenomen. De grootte van de primaire tumor is hierbij de belangrijkste parameter. Tumoren kleiner dan 2 cm recidiveren volgens data van een grote MAYO CLINIC-studie niet. Daarentegen tot 1/3 van de patiënten met een tumor groter dan 2 cm hebben nodale metastasen. Er bestaat evidentie dat – bij invasie van het meso-appendix – er meer kans is op metastatische spreiding , zelfs bij kleinere tumoren. Een reïnterventie zal ook afhangen van het R0-aspect van de appen-dectomie. Voor een *goblet-celltumor* van de appendix wordt eveneens een rechter hemicolectomie voorgesteld. Een colonoscopie wordt in principe voor de colectomie gepland.

Letsels in het pancreas in de context van een MEN-1 syndroom worden in principe niet geopereerd.

8.5.2 metastatische tumoren

De overleving van patiënten met NET en *levermetastasen* is 50% na 5jaar (vs. 73 % indien geen levermetastasen). Indien **botmetastasen** is de 5 jaarsoverleving 2.5jaar (vs. 7.5 jaar indien geen botmetastasen). Heelkunde blijft een optie met de bedoeling de tumorale bulk (zeker bij functionele tumoren) te reduceren.

Indien de uitgebreidheid van de levermetastasen > 30 à 50% en ook bij pijn en/of bewezen evolutiviteit moet een behandeling wordt overwogen. Chemotherapie heeft bij graad I GEP-NET nauwelijks een indicatie. Bij de overige metastatische GEP-NET kan de toepassing van *schema's met 5-FU, dacarbazine en epirubicin resp. Streptozotocin (indien voor handen) +/-5-FU +/-doxorubicine* worden voorgesteld . De verwachte response rates zijn 20-40%.

Bij slecht gedifferentieerde pancreatische NET kan (zoals bij het kleincellige longcarcinoma) de *combinatie cisplatin-etoposide* hoge maar in tijd beperkte responsen geven. Deze tumoren (cf. Ki67 > 20%, op histochemie chromogranine A negatief en synaptofysine positief) zijn eigenlijk een

urgentie voor therapie. Zelfs als de primaire tumor niet gekend is. In eerste lijn dus associatie van VP16-Cisplatin. In tweede lijn wordt CPT11 geadviseerd (expert opinion).

NET van het pancreas:

- ° Chemo 5FU-streptozotocine/ Sutent/Everolimus
- ° Chemoembolisatie / PRRT
- ° Somatostatine-analogen als functioneel

NET van de dunne darm

- ° Somatostatine-analogen
- ° Chemoembolisatie /PRRT
- ° (INF)
- ° Radio/chemotherapie?
- ° SIRT
- ° Everolimus medical need?

Indicatie voor starten van een behandeling bij goed gedifferentieerde NET.

- ° evolutieve NET-meta's (NMR/CT/ evt. PET-scan)
- ° symptomatische patiënt
- ° botmetastasen
- ° symptomen gekoppeld aan de tumorbulk met achteruitgang van de algemene toestand
- ° invasiegraad van de lever > 30 à 50%. Zo kan bij een NET die 15% van de lever inneemt bij een patiënt met PS (WHO) 0 nog even gewacht worden : controle CT na 3 maanden. Daarentegen moet bij een patiënt met een PS (WHO) van 1 of meer en een invasiegraad van 50 % een behandeling gestart worden.

Bij functionele tumoren hebben zowel somatostatine-analogen als – in tweede lijn- alfa-interferon (Cave nevenwerkingen) invloed op de biologische parameters en de hormonale symptomen. Doel van een medische behandeling is symptoomcontrole en zo mogelijk inhibitie van tumorgroei. Bij insulinoma (vaak kleine en niet gemetastaseerde NET) wordt *diazoxide* gebruikt.

Het gebruik van het somatostatine-analoog Sandostatine 30 mg / 4weken bij zowel functionele als niet functionele metastatische of lokaal inoperabele MIDGUT tumoren wordt ondersteund door de gegevens van een placebo-gecontroleerde studie (PROMID). De mediane “ time to tumor progression” is in de behandelde groep en de placebogroep 14,3 resp. 6 maanden. De beste effecten van behandeling werden gezien bij patiënten met beperkte tumorbulk in de lever (<10%) en na resectie van de primaire tumor. De meeste patiënten hadden een stabiele ziekte bij start van de therapie. Ze waren chemo-naïef en 95% had een Ki67 <2%. Toepassing van Sandostatine-injecties kan ondersteund worden via Novanurse°.

Als medische behandeling faalt kan PRRT of lokale therapie (RFA of chemoembolisatie) worden overwogen. **PRRT** is tumorgerichte peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) = behandeling

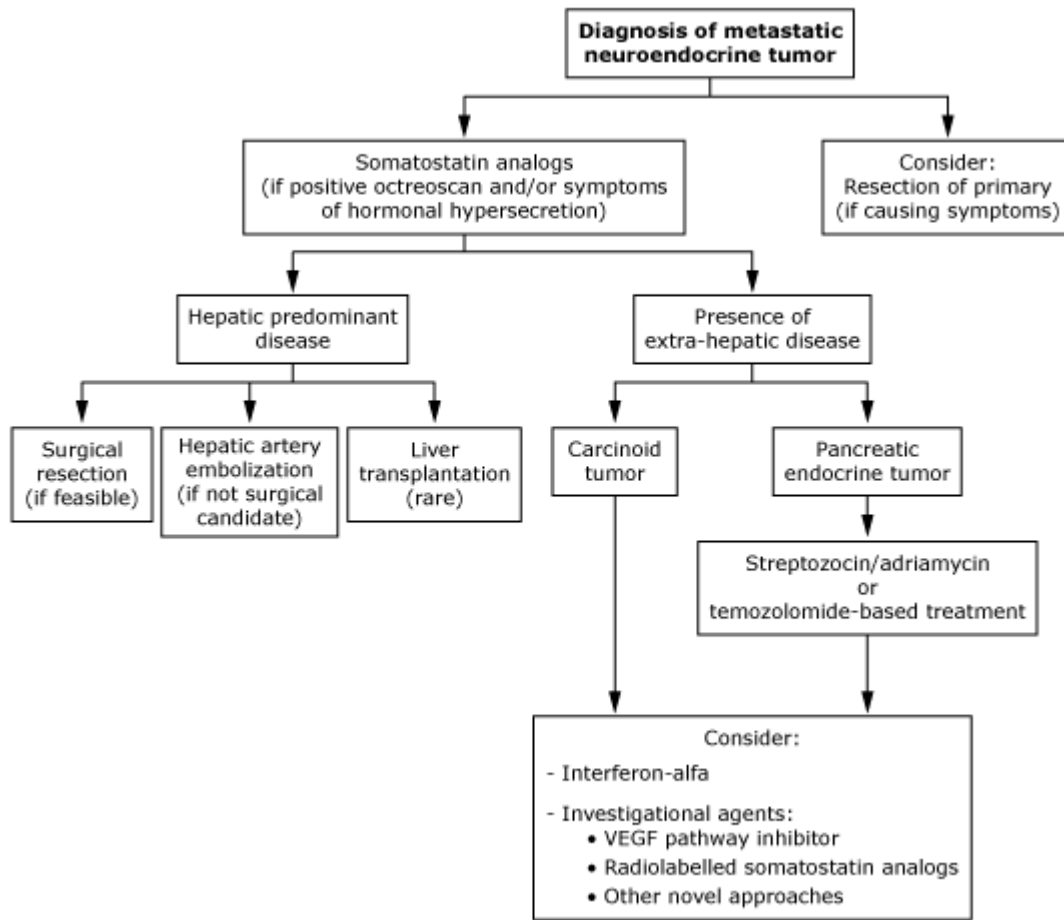
met Lutetium-DOTA octreotate of Indium-pentaoctreotide. Deze behandeling vereist een sterke captatie op octreoscan en gebeurt in het Erasmusziekenhuis te Rotterdam.

Ook de optie van **radio-embolisatie (90Yttrium)** komt bij deze hypervasculaire tumoren in aanmerking bij dominante leverlokalisatie. Dit wordt- na MOC overleg- besproken met de artsen van nucleaire geneeskunde en interventionele radiologie.

Bij vergevorderde stadia van NET kan een behandeling met een **biological** worden voorgesteld.

- **Everolimus (Afinitor®)** – in vergelijking met placebo- geeft significante verlenging van de progressievrije overleving bij patiënten met een pancreatische NET (mediane PFS 11,0 vs. 4,6 maanden). De response rate is 10% maar er blijkt geen verschil in globale overleving. Child C levercirrose is een contra-indicatie. Rekening te houden met medicamenteuze interacties. In opvolging van deze behandeling regelmatige biologische controles (incl. glycemie-calcium- fosfor- levertesten en lipiden). Zeker op geleide van respiratoire klachten en longauscultatie beeldvorming van de longen (CT) te plannen om immuno-allergische pneumonitis op te sporen. Differentiale diagnose met infectieuze pneumonie en carcinomatosis. Bij lymfopenie :Cave pneumocystis-infectie; ook mucositis kan dosislimiterende factor zijn Op 1/12/ 2011 te verkrijgen via een medical need –programma.
- **Sunitinib (Sutent®)** is geïndiceerd bij een operatief niet te verwijderen of gemetastaseerde goed gedifferentieerde NET van het pancreas die progressie vertoont in de laatste 12 maanden. De PFS bleek in de pivotal trial 11.4 maanden (vs. 5.5 maanden voor placebo) en de response rate 9%. Er was evenmin significante verlenging van overleving. De aanbevolen dosis is 37.5 mg daags continu en is ook enkel beschikbaar via de ziekenhuisapotheek (*ROTS*). Ongecontroleerde hypertensie en ernstige leverinsufficiëntie zijn een contra-indicatie. Rekening te houden met medicamenteuze interacties. In opvolging van deze behandeling regelmatige biologische controle (inclus TSH) en cardiale opvolging (echo hart). In de meeste studies werden patiënten met een cardiaal incident binnen 12 maanden voor start van de therapie uitgesloten.

Algorithme for treatment of metastatic neuroendocrine tumors



8.6 Follow-up

a) voor enige behandeling:

goed gedifferentieerde NET: beeldvorming door CT om de 6 maanden. Hierbij niet vergeten om ook regelmatig de beeldvorming over langere periodes (vb. interval 2 jaar) te vergelijken

slecht gedifferentieerde NET: opvolging om de 2 maanden

b) na curatieve heilkunde: de NCCN-richtlijnen stellen voor:

- drie maanden na resectie – anamnese, klinisch onderzoek, tumormerker en abdominale beeldvorming (US/CT/MRI)
- gedurende jaar 1 – 3: anamnese, klinisch onderzoek, tumormerker en medische beeldvorming op indicatie van de kliniek.

c) carcinoïdtumoren van de appendix metastaseren zelden naar de lever. Bij vermoeden hiervan kan een octreoscan gevraagd worden. Doch radiologische opvolging is enkel geïndiceerd bij

evidentie voor intra-abdominale of mesenteriale ziekte, bij tumoren groter dan 2 cm, na onvolledige resectie en bij een carcinoïdsyndroom. .

d) tijdens behandeling van metastasen:

° 3maandelijkse opvolging van klinische, biologische en radiologische (CT of NMR) tumorindices. Kan met grotere intervallen gebeuren indien langdurig stabiele ziekte.

° Specifiek bij de **behandeling van NET met biologicals**: de meeste patiënten hebben stabiele ziekte. Weinig patiënten hebben response op de behandeling. RECIST criteria kunnen wel gebruikt worden – vaak na langere tijd – om response te meten. De breedte van de randcaptatie wordt in principe niet toegevoegd aan de grootste letseldiameter. Zoals bij gebruik van Nexavar, Avastin en Glivec zijn *devascularisatie* en *intratumorale necrose* vaak ook tekens van efficiëntie. Bij het begin van een behandeling kan de tumor zelfs paradoxaal vergroten. Door het ontstaan van necrose (hypodenser) kan een laesie zelfs als “ nieuw “ lijken op beeldvorming. Criteria die op beeldvorming ook uiting zijn van response zijn de *diameter* , de *perifere hypercaptatie* , de *densiteit* en de goede *omschrijving van rand*. NMR is een belangrijk onderzoek om metastasering in de lever te volgen. T1 en T2 gewogen beelden zonder gadolinium kunnen gemakkelijk gereproduceerd worden (geen variabiliteit van contrastcaptatie in de tijd). Sequenties op T1(hypointens) , T2 (hyperintens) en met gadolinium zijn mogelijk. Ook metingen met diffusie kunnen aangewend worden om de response te volgen.

8.7 Het incidentaloma van het pancreas.(PI)

Het pancreatische incidentaloma wordt gedefinieerd als een massa in het pancreas die wordt ontdekt bij een onderzoek met beeldvorming voor symptomen die geen verband houden met de massa of het pancreas. Een kwart van deze PI zijn kleiner dan 2 cm. Letsels van deze grootte met cystisch aspect hebben minder kans op maligniteit. 10% van de pancreasoperaties blijken uiteindelijk te gebeuren voor PI. 10% van de PI zijn NET (cijfers van autopsies). In het serum kan gezocht worden naar klassieke merkers van (functionele) NET. Vaak is chromogranine A gestegen voor een andere reden dan de PI - zelfs indien het een NET betreft (vb. bij therapie met PPI). EUS met FNA heeft een accuraatheid bij diagnose van 70 – 80%. Indien een pancreatische ingreep toch gepland wordt is preoperatieve biopsie evenwel nodig. Tenzij de histologie de behandeling zou beïnvloeden.

Argumenten voor heelkundige behandeling bij een PI :

- ° > 2cm
- ° neurendocrine karakter niet bewezen
- ° suspect voor maligniteit
- ° geen typische tekens op CT/NMR voor NET
- ° Ki 67 > 2%
- ° symptomatisch “PI”
- ° gelegen in staart van het pancreas
- ° PET-positief

8.8 Referenties

Cancer 1991 Jul 15;68(2):227-32. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J.

New Engl. J. Med. 1992 Feb 20;326(8):519-23. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D.

Br. J. Cancer 1999 Dec;81(8):1351-5. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M, Rougier P.

J. Clin. Oncology 2009 Oct 1;27(28):4656-63. Epub 2009 Aug 24. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group.

Aliment. Pharmacol. Therapy 2010 Jan 15;31(2):169-88. Epub 2009 Oct 21.
Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI.

Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise D, eds. International Agency for Research on Cancer 2010:13-14. Rindi G, Arnold R, Bosman, FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E.

New Engl. J. Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group.

New Engl. J. Med. 2011 Feb 10;364(6):501- 513. Sunitib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. Eric Raymond, M.D., Ph.D., Laetitia Dahan, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ivan Borbath, M.D., Ph.D., Catherine Lombard-Bohas, M.D., Juan Valle, M.D., Peter Metrakos, M.D., C.M., Denis Smith, M.D., Aaron Vinik, M.D., Ph.D., Jen-Shi Chen, M.D., Dieter Hörsch, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Bertram Wiedenmann, M.D., Ph.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Shem Patyna, Ph.D., Dongrui Ray Lu, M.Sc., Carolyn Blanckmeister, Ph.D., Richard Chao, M.D. and Philippe Ruszniewski, M.D.

9 Coloncarcinoma (excl. sarcoma, lymfoma en NET)

Nationale richtlijnen voor diagnostiek, behandeling en opvolging van het coloncarcinoma zijn beschikbaar op de website van KCE (www.fgov.be) en van het college voor oncologie (www.college-oncologie-richtlijnen.be).

9.1 Inleiding

Colorectaal carcinoma (COLON+RECTUM) is de derde meest frequente tumor bij mannen (13,8%) en de tweede meest frequente tumor bij vrouwen (13,5%) (cijfers Belgisch kankerregister). Colorectaal carcinoma staat in voor 10% resp. 12% van de kankergerelateerde mortaliteit bij mannen resp. vrouwen. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 70 bij mannen en 72 bij vrouwen. In de groep van patiënten tussen 50-64 jaar is de incidentie bij mannen 1,5 maal hoger dan bij vrouwen.

Indien darmkanker al op jonge leeftijd optreedt, kan het duiden op de aanwezigheid van een erfelijke oorzaak. Hoe eerder de diagnose van darmpoliepen resp. darmkanker bij een eerstegraads familielid werd vastgesteld, hoe groter het risico zelf getroffen te worden.

De incidentie van colon- en rectumkanker neemt sterk toe met de leeftijd en komt met name voor bij personen van 50 jaar en ouder. Volgende risicofactoren worden verder onderkend: overgewicht, overmatige consumptie van vetten en rood vlees, alcohol en nicotine.

In een gemiddeld risico-populatie leent darmkanker zich door de latentietijd van ontwikkeling goed voor vroegtijdige opsporing. Op populatieniveau is onderzoek van stoelgang mogelijk , individueel is de colonoscopie gouden standard van screening.

9.2 Klinische staging

1° anamnese, familiale anamnese (1° en 2 graadverwanten), klinisch onderzoek (incl. ppa)

2° colonoscopie met bipten. Indien niet mogelijk door een obstructieve colontumor dient de colonoscopie 3 à 6 maanden postoperatief te worden gepland.

3° CT thorax-abdomen

4° NMR van de lever voor karakterisatie van letsels en voor opzoeken van kleinere letsels en beoordelen van de technische operabiliteit bij planning metastasectomie

5° PET-CT-scan bij de staging van synchrone metastasen met het oog op resectie; bij het verschijnen van metachrone metastasen met het oog op resectie.

6° Labo incl. CEA

> is patiënt operabel?

° Preoperatieve onderzoeken (ECG- cardiale evaluatie en zo nodig longfunctie)

° Performantie PS(WHO)- gewicht en lengte noteren

9.3 Anatomopathologische classificatie

Pathologische staging van coloncarcinoma gebeurt na heilkundige exploratie van het abdomen, kanker-gerichte heilkundige behandeling en pathologische onderzoek van het resectiestuk. De microscopie beschrijft de *differentiatiegraad, lymfovasculaire invasie, de invasiediepte, het aantal lymfeklieren dat verwijderd werd, het aantal positieve klieren (al of niet met kapseldoorbraak en de sectiemarges (proximaal, distaal en circumferentieel).*

Carcinoma in een poliep (cf. infra) verloopt volgens de pT definitie van colorectaal carcinoma.

Peritumorale deposits of satellite nodules zijn discrete foci van tumor in het pericoliche vet of in het aanliggende mesenterium (mesocolisch vet) op afstand van de primaire tumor en zonder evidentie van residueel lymfeklierweefsel maar binnen de lymfedrainage van de tumor. Ze worden vermeld (met aantal) in het pathologieverslag als *TD* (tumor deposits).

Deze TD kunnen ontstaan door discontinue spreiding, veneuze invasie met extravasculaire spreiding (V1/2) of totaal ingenomen lymfeklieren (N1/2). Als de TD voorkomen bij tumoren die anders als T1/2 zouden worden geklasseerd, dan blijft de staging van de primaire tumor dezelfde, maar de nodule(-s) wordt(-den) vermeld als een N1c positieve klier.

Als de tumor terugkeert op de site van de resectie wordt hij anatomisch toegeschreven aan het proximale segment van de anastomose (tenzij dit dunne darm is). Het r-prefix wordt gebruikt voor recurrenente tumorstaging (rTNM).

Prognostische factoren

- ° CEA
- ° tumor deposits (TD) (aantal “satellite peritumoral nodules” discontinu met de primaire tumor)
- ° MSI (microsatellite instability)= prognostische en predictieve factor
- ° PN: perineurale invasie = mogelijk even belangrijke prognostische factor als lymfovasculaire invasie
- ° Kras mutatie met predictieve waarde voor EGFR-inhibitie-behandeling
- ° 18q LOH als progn. factor voor noodzaak adjuvante behandeling (stadium II)

9.4 **TNM staging**

T Primaire tumor

Anatomische onderverdeling van het colon: caecum- ascending colon- hepatic flexure- transverse colon- splenic flexure- descending colon- sigmoïd colon

- carcinoma van rectosigmoïdjunctie wordt beschouwd als een coloncarcinoma. Een tumor waarvan de onderpool op minder dan 15 cm van de margo analis ligt is in principe een rectumcarcinoma.

T _x	Primaire tumor niet evalueerbaar
T ₀	Geen primaire tumor aangetoond
T _{is}	Carcinoma in situ: intra-epitheliaal of lamina propria *
T ₁	Invasie submucosa
T ₂	Invasie muscularis propria
T ₃	Doorheen m. propria in pericoliche weefsels

T ₄	<p>T4a: penetratie door het oppervlak van het viscerale peritoneum **</p> <p>T4b: directe invasie of adherentie aan andere organen of structuren ***</p> <p>* Tis bevat <i>de intra-epitheliale tumoren</i> (boven de basale membraan) en <i>de intra-mucosale tumoren</i> (in de lamina propria) zonder penetratie van de muscularis mucosae</p> <p>** Invasie van andere organen of andere segmenten van colon door uitbreiding van de tumor door de serosa of – voor retroperitoneale tumoren- door uitbreiding van de tumor voorbij de muscularis propria</p> <p>*** Tumoren die macroscopisch adherent zijn aan andere organen zijn cT4b. Hoewel – indien geen tumorale cellen in de adhesie worden gevonden- te klasseren als pT1-4a afhankelijk van diepte-invasie. De V- en L-classificatie wordt gebruikt om aan-/afwezigheid van vasculaire of lymfatische invasie te beschrijven. PN duidt op perineurale invasie.</p>
----------------	---

N Regionale lymfeklieren

Regionale lymfeklieren per segment van het colon:

- caecum ileocolic, right colic, pericolic, anterior cecal, posterior cecal
- ascending colon ileocolic, right colic, middle colic, pericolic
- hepatic flexure middle colic, right colic, pericolic
- transverse colon middle colic, pericolic
- splenic flexure pericolic, middle colic, left colic, inferior mesenteric
- descending colon left colic, inferior mesenteric, pericolic, sigmoid
- sigmoid colon sigmoid mesenteric, sigmoidal, left colic, superior rectal, inferior mesenteric, pericolic
- rectosigmoid pericolic, perirectal, left colic, sigmoid mesenteric, inferior mesenteric, sigmoidal, superior rectal, middle rectal

Metastasen in andere klieren zijn **M1**.

Nota:

- 1) een "*satellite peritumoral nodule*" in het pericolische vetweefsel van een primair coloncarcinoom zonder histologische evidentie van een lymfeklier kan het volgende betekenen: discontinue spreiding, veneuze invasie met extravasculaire spreiding (V1/2) of een totaal ingenomen lymfeklier (N1/2). Ingenomen lymfeklieren worden geteld volgens de N-classificatie. Discontinue spreiding en veneuze invasie worden geklasseerd en geteld als Tumor Deposits (TD) resp. V1/2.
- 2) Bij de beschrijving van de pN-status moet het aantal onderzochte lymfeklieren worden vermeld. Door een accuratere staging is de prognose immers evenredig met het aantal

onderzochte klieren. Buiten palliatieve resectie is een oogst van minstens 12-14 lymfeklieren in een resectiestuk aangewezen. pN0 wordt genoteerd als alle onderzochte lymfeklieren vrij zijn van metastasen.

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen regionale lymfeklieren ingenomen
N ₁	N1a: metastasen in 1 regionale lymfeklier N1b: metastasen in 2-3 regionale lymfeklieren N1c: tumor deposit (-s) in de subserosa, mesenterium of niet geperitonealiseerde pericoliche weefsels zonder regionale lymfekliermetastasen
N ₂	N2a: metastasen in 4 – 6 regionale lymfeklieren N2b: metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren

M *Metastasen*

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	M1a: metastasen in 1 orgaan of site (long, lever, ovarium, klierstation,...) M1b: metastase in meer dan 1 site of in het peritoneum

Metastasering naar alle organen is mogelijk maar gaat meestal eerst via lever en longen. Spreiding naar het peritoneum frequentst bij mucineuze tumoren en bij pT4 .

G *Grading*

- G_x** graad kan niet bepaald worden
- G₁** goed gedifferentieerd
- G₂** matig goed gedifferentieerd
- G₃** slecht gedifferentieerd
- G₄** ongedifferentieerd

S *Anatomische staging/prognostische groepen*

Stadium	T	N	M	% 5jaars-overleving/relatief	% 5 jaars-overleving/observed
0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	-	-
I	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	97	79
	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	98	74
IIa	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	87	67
IIb	<i>T4a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	80	59

IIc	<i>T4b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	<i>58</i>	<i>46</i>
IIIa	<i>T1-2</i>	<i>N1/N1c</i>	<i>M0</i>	<i>90</i>	<i>73</i>
	<i>T1</i>	<i>N2a</i>	<i>M0</i>	<i>79</i>	<i>64</i>
IIIb	<i>T3-4a</i>	<i>N1/N1c</i>	<i>M0</i>	<i>67-74</i>	<i>52-58</i>
	<i>T2-3</i>	<i>N2a</i>	<i>M0</i>	<i>53-79</i>	<i>42-64</i>
	<i>T1-2</i>	<i>N2b</i>	<i>M0</i>	<i>62</i>	<i>52</i>
IIIc	<i>T4a</i>	<i>N2a</i>	<i>M0</i>	<i>41</i>	<i>32</i>
	<i>T3-T4a</i>	<i>N2b</i>	<i>M0</i>	<i>22-37</i>	<i>17-30</i>
	<i>T4b</i>	<i>N1-N2</i>	<i>M0</i>	<i>21-38</i>	<i>17-30</i>
IVa	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	<i>M1a</i>	<i>-</i>	<i>5</i>
IVb	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	<i>M1b</i>	<i>-</i>	<i>5</i>

9.5 **Behandeling**

9.5.1 **In opzet curatief door primaire chirurgie**

Voor de stadia I,II en III : primaire chirurgie .

- ° **aandacht voor start van preoperatieve tromboseprofylaxie met LMWH. Deze wordt 4 weken postoperatief verdergezet**
- ° **darmvoorbereiding geïndividualiseerd op basis van patiënt en lokale expertise**
- ° **antibiotica-profylaxis onmiddellijk preoperatief**
- ° **begeleiding door oncologische verpleegkundige preoperatief te starten. Voor patiënten met een stoma deze zorgen postoperatief verderzetten (incl. na ontslag)**
- ° **laparoscopische chirurgie volgens ervaring van de chirurg**

- **postoperatieve adjuvant chemotherapie**

a) indicatie

Bij R0-resectie wordt beslist tot adjuvant chemotherapie op basis van de definitieve pathologische staging .

Het pathologisch stadium III (p Anny N+/M0) is een absolute indicatie voor adjuvant chemotherapie, tenzij er majeure co-morbiditeit is. Leeftijd op zich is geen contra-indicatie. De biologische leeftijd resp. de levensverwachting zijn van belang.

Bij adequate pathologische staging (voldoende lymfeklieren onderzocht) is stadium II (pT3-4 N0/M0) geen indicatie voor adjuvant chemotherapie. Doch bij jonge leeftijd (<60 jaar), perineale, vasculaire en/of lymfatische invasie , bij presentatie met klinische obstructie of perforatie doorheen de tumor met risico op peritoneale seedling zal in MOC toch een adjuvant chemotherapie voor stadium II coloncarcinoma worden voorgesteld.

b) verloop

De adjuvante chemotherapie wordt gestart 4 tot 6 (-8) weken postoperatief. De behandeling bestaat uit 12 cycli (= 24 weken) 5-fluorouracil, folinezuur en oxaliplatin (FOLFOX 4).

Voor oudere patiënten (>75 jaar) of patiënten in minder goede algemene conditie zal geopteerd worden voor 5-FU IV (De Gramont) of per os (Xeloda) monotherapie.

Ook dan is de behandeling 24 weken.

9.5.2 Operabele tumoren met long- en/of levermeta's

40 à 50% van de patiënten met een colorectale tumor ontwikkelen tijdens hun ziekteverloop metastasen. Slechts bij 10-20% van deze patiënten kunnen deze metastasen geopereerd worden (25 – 40% kans op genezing). Het beleid (*resecabel- borderline resecabel- niet resecabel*) wordt besproken in MOC en beslist volgens het aantal, de grootte en de distributie van de gedetecteerde metastasen, de overblijvende lever en de morbiditeit van patiënt. PET-CT-scan is een essentieel onderzoek bij patiënten met metastasectomie. NMR van de lever draagt bij tot detectie van kleinere letsels in de lever, beoordeling van de technische operabiliteit en voor letselkarakterisatie.

Bij een heelkundige resectie moet steeds (al of niet in combinatie met RFA) een R0-resectie worden nagestreefd.

> metastasen worden operabel geacht

Sequentie operatie van de primaire tumor- operatie van de levermetastasen/longmetastasen-chemotherapie

Indien de lever/long-metastasen operabel worden geacht, is het opzet van de behandeling 'curatief'.

Bij synchrone lever/long-metastasen is de eerste optie chirurgie van de primaire tumor, gevolgd door chirurgie van de meta's.

Bij geselecteerde patiënten (eenvoudige metastasectomie) kan een eenvoudige metastasectomie samen met de primaire tumor worden uitgevoerd.

Toepassing van adjuvante chemotherapie na resectie van levermetastasen steunt op evidentie uit kleinere studies met een trend naar betere overleving van de met 5-FU nabehandelde patiënten.

Naar analogie met het stadium III coloncarcinoom wordt evenwel adjuvante BI-chemotherapie (FOLFOX) voorzien bij patiënten met hoog-risico-metastasectomie.

Indien de metastasen niet met de primaire tumor worden geopereerd zal in principe - voor resectie van de levermetastasen- gedurende 12 weken (6 C) chemotherapie (FOLFOX) worden gegeven. Na de metastasectomie worden opnieuw 12 weken (6C) (FOLFOX) voorzien. Deze "EPOC"-strategie heeft bewezen de progressievrije overleving te verlengen (HR 0.73) in een studiegroep van patiënten met max. 4 operabele levermetastasen (2/3 metachrone metastasen). Er waren meer reversibele postoperatieve complicaties in de chemotherapie-arm. *Progressie van de levermetastasen onder chemotherapie wordt beschouwd als een contra-indicatie voor heelkundige resectie.*

Een andere optie die in MOC kan voorgesteld worden is de "liver-first approach". Hierbij wordt bij patiënten met synchrone levermetastasen van een colorectaal carcinoom volgende sequentie van behandeling toegepast: neo-adjuvante chemotherapie, resectie van de lever-metastasen, adjuvante chemotherapie en pas dan colorectale chirurgie. Deze strategie is mogelijk bij niet-symptomatische colorectale tumoren waar de levermetastasen borderline operabel zijn en waar men de systemische chemotherapie niet wil uitstellen. Problemen bij deze aanpak: hergroei van de "vanishing" metastases, chemotherapie geïnduceerde leverbeschadiging en colonobstructie.

> metastasen worden inoperabel geacht

a) behandeling van de primaire tumor

Indien de primaire tumor symptomatisch (sub-)obstructie en/of anemie) is, wordt een palliatieve (eventueel laparoscopische) resectie uitgevoerd.

Zo patiënt geen symptomen heeft van de primaire tumor is een resectie niet noodzakelijk.

b) behandeling van de metastasen

De behandeling van inoperabele metastasen van een colorectaal carcinoom is *primaire systemische chemotherapie*. Op basis van de algemene toestand (WHO) van de patiënt en na overleg met hem/haar wordt beslist tot het starten van palliatieve chemotherapie. In functie van de terugbetalingscriteria, de beschikbaarheid/ terugbetaling van medicatie en de algemene toestand van patiënt wordt de therapeutische sequentie bepaald. Vooraf dient de functie van hart, longen, nieren en beenmerg geëvalueerd te worden. Gewicht en performantie (WHO-schaal) worden genoteerd.

Tenslotte dient ook aandacht te gaan naar pijnregistratie-pijnstilling en bestrijding van andere tumor-gerelateerde symptomen. Doel van palliatieve chemotherapie is immers het leven van patiënt te verlengen met behoud van QoL. Psychosociale begeleiding en nutritionele ondersteuning maken deel uit van het zorgpakket.

Het verdient aanbeveling om patiënten met metastasen – initieel als inoperabel beschouwd- terug in MOC voor te stellen indien door een objectieve respons na chemotherapie de metastasen mogelijk operabel zijn geworden. De gunstige respons op chemotherapie is een belangrijke prognostische factor. Metastasectomie in de lever wordt zo mogelijk uitgevoerd na max. 6 – 12 C chemotherapie (risico leverbeschadiging door chemo).

Toepassing van FOLFIRI en FOLFOX vereist de plaatsing van een PAC (centraal veneuze poortcatheter) of een PICC (perifeer geplaatste centrale catheter).

- EERSTELIJNSCHEMOTHERAPIE

- **CPT-11 = IRINOTECAN (campto®) + modified DE GRAMONT (FOLFIRI)**
- **OXALIPLATIN (eloxatin®) + modified DE GRAMONT = FOLFOX**
- **CAPECITABINE (xeloda®) met dosisreductie bij verminderde nierfunctie + OXALIPLATIN (eloxatin®) = XELOX**
- **FOLFOX of FOLFIRI in combinatie met CETUXIMAB (erbitux®)**
- ° **FOLFIRI / FOLFOX/XELOX plus BEVACIZUMAB (avastin®)** indien geen contra-indicatie voor angiogenese-remmer
- **modified DE GRAMONT**
- **CAPECITABINE (xeloda®)** met dosisreductie bij verminderde nierfunctie
- **FOLFOXIRI (triple chemotherapie)** met hogere kansen op response resp. toxiciteit.

- ° Combinatieschema's geven hogere kans op tumor response dan 5-FU monotherapie.
- ° Oxaliplatin kan vroegtijdige of late en zelfs uitgestelde sensorische neuropathie veroorzaken. Deze cumuleert vaak in de loop van de behandeling en vraagt nabije monitoring om blijvende neuropathische klachten te voorkomen.
- ° Bolus-schema's van 5-FU hebben geen plaats meer bij de behandeling van mCRC.
- ° Er zijn gegevens dat niet alle patiënten baat hebben bij een up-front combinatiechemotherapie. Bij patiënten met een slechte algemene toestand geeft chemotherapie meer toxiciteit en minder efficiëntie dan bij performante patiënten. Bij hen bestaat de optie om een sequentiële therapie te starten met 5-FU of Xeloda (Caïro/ FOCUS-strategie).
- ° Oudere patiënten worden vooraf beoordeeld op orgaanfuncties en performantie.
- ° Cetuximab kan oorzaak zijn van allergische reacties, acneïforme huidruptie en hypomagnesemie. Cetuximab en Panitumumab worden alleen toegepast indien het k-ras-gen WILD TYPE is .
- ° Bevacizumab verhoogt de activiteit van monotherapie 5-FU en combinatiechemotherapie. In eerste lijn is deze behandeling in België enkel terugbetaald met FOLFIRI/FOLFOX /XELOX. Behandeling-specifieke neveneffecten zijn hypertensie, proteïnurie, arteriële thrombose,

mucosale bloedingen, wondhelingsproblemen en zeldzame GI perforatie. Bij patiënten > 65 jaar en met voorgeschiedenis van art. trombo-embolische pathologie is voorzichtigheid geboden.

° Bij cardiale toxiciteit door 5-FU kan raltitrexed (Tomudex°) een alternatief bieden in monotherapie of in combinatie met oxaliplatin/irinotecan.

- TWEDELIJNSCHEMA THERAPIE

- **CPT-11 = IRINOTECAN (campto®) + modified DE GRAMONT = FOLFIRI** als eerder FOLFOX
- CPT-11: IRINOTECAN (Campto) MONO**therapie
- **CPT11=FOLFIRI** in combinatie met **CETUXIMAB (erbitux®)** na eerste lijn FOLFOX
- **OXALIPLATIN (eloxatin®) + modified DE GRAMONT = FOLFOX** als eerder FOLFIRI
- **CAPECITABINE (xeloda®) + OXALIPLATIN (eloxatin®) = XELOX** als eerder FOLFIRI

- DERDELIJNSCHEMA THERAPIE

- **CETUXIMAB (erbitux®) + IRINOTECAN (campto®)** indien patient progressief is na oxaliplatin en irinotecan en K-RAS wild type is.
CETUXIMAB in monotherapie als contra-indicatie voor CPT11.
- **PANITUMUMAB (vectibix®)** indien patient progressief is na oxaliplatin en irinotecan en K-RAS wild type is.

- OVERIGE THERAPEUTISCHE OPTIES in 4° lijn

- **IRINOTECAN (campto®) + MITOMYCINE C/ OXALIPLATIN + MITOMYCINE C**
- **MITOMYCINE C + 5FU/raltitrexed**

9.5.3 Andere therapeutische modaliteiten

De voorgestelde palliatie wordt op individuele basis multidisciplinair beslist volgens co-morbiditeit, verwachte overleving en tumorale symptomen.

Mogelijke indicaties zijn: lokaal klierpakket; botmetastase; hydro-ureteronefrose, viscerale pijn, etc.....

Volgende mogelijkheden : externe radiotherapie; stenting; chirurgie/ colostoma; RFA voor metastasen bij patiënten met overigens resecabele levermetastasen doch met belangrijke co-morbiditeit , Yttrium-90 radioembolisatie van levermetastasen; pijnkliniek,

9.5.4 Toepassing van Cytoreductieve chirurgie (CRS) en intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij de behandeling van peritoneale carcinomatose (PC) door een colorectale tumor.

1. De **gerandomiseerde studie van Verwaal et al. (2003)** heeft aangetoond dat een duidelijk voordeel bestaat in overleving voor patiënten die – hetzij voor *synchrone* hetzij voor *metachrone PC* door een colorectaal carcinoma (CRC)- behandeld worden met agressieve CRS en HIPEC (Mitomycine C) gevolgd door systemische chemotherapie i.v.m. de patiënten die enkel behandeld werden met dezelfde systemische chemotherapie 5-FU/LV. Patiënten met levermetastasen werden in deze studie uitgesloten. In deze studie waren ook PC door appendixcarinoma geïnccludeerd.
2. Deze studie doet vermoeden dat voor peritoneale carcinomatose systemische en lokale intraperitoneale chemotherapie een complementaire werking hebben . De intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) is echter *enkel zinvol indien een (bijna) complete cytoreductie* kan bekomen worden: cytoreductie = CC-0 of CC-1 (completion of cytoreduction score) of R0 of R1 (R-score) . **In principe - als duidelijk is bij laparotomie – dat geen “complete” cytoreductie haalbaar is , zal enkel geopereerd worden voor palliatie van symptomen en zal pat. verwezen worden voor systemische chemotherapie.**

3. HIPEC (ook indien geen adequate debulking mogelijk is) kan bij patiënten met **symptomatische “intractable” ascites** een optie zijn.
4. Een **systemische bi-chemotherapie** is superieur aan behandeling met 5-FU/LV mono in geval van PC door een CRC. Uit een niet-gerandomiseerde studie blijkt dat de resultaten met systemische chemotherapie (FOLFOX/FOLFIRI) in combinatie met CRS/HIPEC(met oxaliplatin intraperitoneaal) duidelijk nog beter zijn wanneer vergeleken wordt met een cohorte van patiënten die omwille van weigering of niet beschikbaarheid van HIPEC enkel behandeld werden met systemische bi-chemotherapie. Voor patiënten die na CRS een R0-R1-resultaat behalen en behandeld worden met HIPEC kunnen 5-jaarsoverlevingen bereikt worden van 50% .
5. In niet-adjuvante context is het logisch om te kiezen voor **de meest optimale systemische chemotherapie** . Indien geen contra-indicatie bestaat wordt een biological aan de bi-chemotherapie toegevoegd.
6. Centraal bij de indicatie van CRS en HIPEC staat een goede selectie van de patiënt:

Factoren van betere prognose :
<ul style="list-style-type: none"> ➤ goede performantie (ECOG 0,1 (-2), vrouwelijke patiënt en <65 jaar; goede orgaanfunctie ➤ R0-1-resectie bij CRS <p>“limited” uitgebreidheid van PC bij laparotomie (max. 5/7 ingenomen abdominale regio’s of PCI Score <20) In het verslag van de laparotomie staat een uitgebreide beschrijving van de peritoneale carcinomatose die toelaat de PC-index te scoren.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ simultane systemische chemotherapie
Factoren van slechte prognose:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ de aanwezigheid van levermetastasen ➤ PC afkomstig van een rectumcarcinoma

Definiëring van klinische en radiologische parameters die geassocieerd zijn met een grotere kans op “complete removal of macroscopic disease”:

- ° ECOG 0,1,2
- ° geen extra-abdominale ziekte
- ° max 3 kleine resectabele levermeta’s
- ° geen obstructie van galwegen of ureteren
- ° geen intestinale obstructie op meer dan 1 site
- ° dunne darm aantasting: geen evidentie voor macroscopische aantasting van het mesenterium met “multilevel segmental site partial obstruction”
- ° small-volume aantasting van hep.gastrische ligament

7. Bij de preoperatieve op puntstelling van een PC wordt een whole Body-onderzoek **PET-CT** gepland
8. Patiënten worden preoperatief goed beoordeeld op performantie, orgaanfuncties en voedingstoestand. Een consult van **de oncologische voedingsdeskundige** en advies voor nutritionele ondersteuning zijn aangewezen
9. HIPEC is enkel mogelijk bij electieve chirurgie. Bovendien moet de patiënt geïnformeerd worden het doel en de mogelijke complicaties van CRS/HIPEC. De chirurg legt hierbij aan patiënt **informed consent** voor.

10. Een beperkt aantal (oppervlakkige en resecebele) levermetastasen en abdominale adenopathieën zijn prognostisch ongunstige factoren. Mogelijk zijn zij evenwel voor sommige patiënten geen absolute contra-indicatie voor CRS/HIPEC.
Dit moet besproken worden op het MOC. De limiet wordt soms gelegd op 2 (-3) resecebele /opp. levermetastasen. Majeure pelviene localisatie van PC en infiltratie in de wortel van het mesenterium worden beschouwd als contra-indicatie.

11. Therapeutische strategie voor.....

I/ synchrone peritoneale ziekte:

a. **Uitgebreide peritoneale ziekte:**

1° stop operatie indien primaire tumor asymptomatisch . De colontumor wordt dus ter plekke gelaten. Er wordt een grondige beschrijving van de peritoneale metastasering (inclusief bipten) opgemaakt. PCI-score! Bespreken op MOC.

2° “inductie” chemo; bi-chemotherapie (zo mogelijk met biological)

3° restaging (uitgebreid bilan na 3 maanden- tumor response evalueren)

4° patiënt herbespreken in MOC: indicatie voor laparotomie met CRS/ HIPEC (indien macroscopisch complete resectie mogelijk)

5° verderzetten systemsiche chemotherapie (volgens response)

b. **Beperkte peritoneale ziekte**

Cfr. infra III/

c. **Beperkte peritoneale ziekte met levermetastasen:**

1° primaire chirurgie colon/rectum indien symptomatische tumor ; een asymptomatische colontumor wordt dus ter plekke gelaten. Er wordt een grondige beschrijving van de peritoneale metastasering (inclusief bipten) opgemaakt. PCI-score! Bespreken op MOC.

2° inductie chemo : bi-chemotherapie (zo mogelijk met biological)

3° restaging (uitgebreid bilan na 3 maanden: tumor response?)

4° PATIENTSELECTIE en BESPREKING in MOC; laparotomie voor evaluatie van response op chemotherapie t.h.v. lever en peritoneum . Is resectie van de primaire tumor en metastasen zinvol? Zo ja, sequentie van therapie bespreken.

5° systemische chemo verderzetten (volgens response), al of niet na laparotomie

II/ metachrone peritoneale ziekte

1° indien extraperitoneale ziekte (cfr. PET-CTscan) is het voordeel van HIPEC twijfelachtig. Bovendien hebben deze patiënten vaak reeds uitgebreide intra-

abdominale adhesies. Uitgebreid bilan uitvoeren incl. evaluatie van de PC door laparoscopie/laparotomie/.Patiënt voorstellen op MOC. GEEN primaire CRS/HIPEC

2° “inductie” chemotherapie (bi-chemotherapie en zo mogelijk biological)

3° uitgebreid bilan na 3 maanden- tumor response evalueren

4° herbespreken op MOC: indicatie overwegen voor exploratieve laparotomie: CRS met HIPEC indien macroscopisch complete resectie mogelijk is.

4° verderzetten van de systemische chemotherapie (volgens response)

III/ Hoog risico-patiënten voor peritoneale carcinomatosis.

Sterk verhoogd risico voor PC bij patiënten met colorectaal carcinoma en ...

- ° **patiënten met een R0-R1-resectie van een colorectaal carcinoma doch met complete macroscopische resectie van limited disease PC**
- ° **synchrone of metachrone metastering naar het ovarium**
- ° **tumorperforatie in de peritoneale holte.**

1° Primaire chirurgie- curatieve chirurgie

2° adjuvante” chemo (FOLFOX of XELOX) 6 maanden

3° restaging met uitgebreid bilan en herbespreken in MOC

4° FOLLOW UP: deze patiënten worden de eerste twee jaar postoperatief om de vier maanden gevolgd door klinisch onderzoek en medische beeldvorming. De kans op ontwikkeling van PC is evenwel meer dan 50%. De diagnose van PC aan de hand van klinische en radiologische tekens wordt vaak slechts laattijdig gesteld worden. Als PC voorkomt is dit bij tot 60% van de patiënten bovendien een unieke metastase-site. De strategie om bij deze patiënten systematisch 1 jaar na resectie van de primaire tumor een second-look laparotomie met CRS en HIPEC toe te passen wordt in een Franse studie onderzocht (Prophylochip-trial). **In afwachting van de resultaten van deze studie wordt in AZ St.-Lucas bij deze patiënten standaard een afwachterende houding voorgesteld. Toch wordt elke casus op het MOC besproken.**

13. De follow-up van patiënt na CRS/HIPEC wordt gepland in samenwerk tussen de oncologische chirurg en de arts die patiënt begeleid bij de verdere systemische chemotherapie

9.6 Follow-up

9.6.1 na een curatieve behandeling.

Doel:

- identificatie van patiënten met een recidief dat in aanmerking komt voor nieuwe chirurgie
- aanbieden van palliatieve behandeling/zorgen
- preventie van secundaire colorectale tumoren

De kans op recidief van een vroegtijdig ontdekte colorectale tumor (stadium I en IIa) is ongeveer 10% na 5 jaar . Deze patiënten hebben even veel baat bij een behandeling na een recidief (met zelfs langere overleving na een tweede heelkundige ingreep). Daarom wordt voorgesteld patiënten met colorectaal carcinoma stadium I en IIa even intensief op te volgen als patiënten met een stadium IIb en III colorectaal carcinoma.

Hoe?

° gedurende 5 jaar : klinisch onderzoek/PPA en echografie/CT van bovenbuik - om de 6 maanden ; evt. eerste 2 jaar om de 4 maanden; RX thorax om het jaar (gedurende 5 jaar).

° Colonoscopie : als preoperatief een totale colonoscopie werd uitgevoerd: herhaal 1 jaar na resectie. Als preoperatief geen colonoscopie werd uitgevoerd deze plannen 3 à 6 maanden postoperatief. Als deze normaal is : nieuwe colonoscopie na 3 jaar; dan- als normaal - om de 5 jaar. Als resectie van minstens 3 adenomen waarvan ten minste 1 > 1 cm of met villose morfologie : controle colonoscopie jaarlijks tot het colon vrij is van poliepen.

° bij stijging van CEA kan beeldvorming door CTthorax /abdomen gecombineerd worden met PET-whole body-onderzoek.

9.6.2 tijdens en na palliatieve therapie

- Vóór het starten van de therapie wordt een bilan gemaakt van de ziekte: CEA, CT abdomen en/of thorax, NMR lever,...doel is indexletsels te definiëren die de response op de behandeling volgen .
- Een herevaluatie (met dezelfde beeldvorming als voor therapie) wordt gepland om de twee à 3 maanden. Op basis van de geldende criteria van response (RECIST-criteria), de toxiciteit (CTC -criteria) en in overleg met de patiënt wordt het verder beleid bepaald. Resectie van lever- en/of longmetastasen moet bij objectieve response in MOC besproken worden.
- ° de duur van de behandeling met chemotherapie bij mCRC is controversieel. Men kan dezelfde therapie behouden *zolang geen toxiciteit of tot progressieve ziekte*. Men kan ook- bij controle van de ziekte- de behandeling na vb. 6 maanden onderbreken en chemotherapie opnieuw reintroduceren bij ziekteprogressie (*therapeutische pauze*).

9.6.3 Genetische screening / familiale antecedenten

Een patiënt die een coloncarcinoma ontwikkelt voor 45 jaar of die deel uitmaakt van een familie met colonadenomen, coloncarcinomen of geassocieerde tumoren moet ingelicht worden over een verhoogde incidentie – persoonlijk en familiaal – van deze tumoren.

Factoren die het familiale risico beïnvloeden zijn:

- ° het aantal aangetaste verwanten en de graad van hun verwantschap
- ° de gemiddelde leeftijd bij diagnose van darmkanker bij de verwanten
- ° een positieve voorgeschiedenis van endometriumcarcinoma
- ° voorkomen van adenomateuze poliepen bij verwanten

Volgende criteria helpen om moleculair genetisch onderzoek/genetic counseling te plannen:

- ° leeftijd bij diagnose <50
- ° verschillende HNPCC tumoren (cf. infra) bij 1 patiënt
- ° 3 of meer eerste- of tweedegraadsverwanten met HNPCC-gerelateerde tumoren, onafhankelijk van de leeftijd
- ° voorkomen van een groot aantal poliepen bij een patiënt

10% van de colorectale carcinomen komt voor in de context van **HNPCC (autosomaal dominant familiaal kankersyndroom= hereditair non polyposis colorectal cancer)** .

Kenmerkend is voorkomen van colorectaal carcinoma, endometriumcarinoma, dunne darmtumoren, overgangsepitheliomen van het nierbekken en de ureter. Oorzaak is meestal een germinale mutatie in één van de volgende MMR-genen: MLH1-MSH2-MSH6- PMS1 en PMS2. Bij klinisch vermoeden wordt eerst het MSI fenotype en immunohistochemische expressie van de MMR-eiwitten in tumoraal weefsel opgezocht. Indien positief wordt overgegaan tot mutatieanalyse van MLH1,MSH2 en MSH6.

Indien de klinische diagnose van HNPCC gesteld wordt op basis van de Amsterdam II criteria wordt onmiddellijk overgegaan tot moleculair genetisch onderzoek van MLH1,MSH2 en MSH6. *Moleculair genetisch onderzoek kan in principe enkel gestart worden na het bekomen van de geïnformeerde toestemming van patiënt.*

TABELLEN ivm genetisch onderzoek bij HNPCC:
--

a) Revised Amsterdam criteria by the International Collaborative Group on HNPCC

There should be at least three relatives with an HNPCC-associated cancer (colorectal cancer, cancer of the endometrium, small bowel, ureter, or renal pelvis)

One should be a first degree relative of the other two

At least two successive generations should be affected

At least 1 should be diagnosed before age 50

Familial adenomatous polyposis should be excluded in the colorectal cancer case(s) if any

Tumors should be verified by pathological examination

Adapted from Vasen, HF, Watson, P, Mecklin, JP, et al. Gastroenterology 1999; 116:1453

b) The revised Bethesda guidelines for testing colorectal cancer for microsatellite instability (MSI)

Tumors from individuals should be tested for MSI in the following situations:

1. Colorectal cancer diagnosed in a patient who is less than 50 years of age.
2. Presence of synchronous, metachronous colorectal, or other HNPCC-associated tumors*, regardless of age.
3. Colorectal cancer with the MSI-H[•]-like histology^Δ diagnosed in a patient who is less than 60 years of age[◇].
4. Colorectal cancer diagnosed in a patient with one or more first-degree relatives with an HNPCC-related tumor, with one of the cancers being diagnosed under age 50 years.
5. Colorectal cancer diagnosed in a patient with two or more first- or second-degree relatives with HNPCC-related tumors, regardless of age.

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)-related tumors include colorectal, endometrial, stomach, ovarian, pancreas, ureter and renal pelvis, biliary tract, and brain (usually glioblastoma as seen in Turcot syndrome) tumors, sebaceous gland adenomas and keratocanthomas in Muir-Torre syndrome, and carcinoma of the small bowel.

•MSI-H: microsatellite instability-high in tumors refers to changes in two or more of the five National Cancer Institute-recommended panels of microsatellite markers.

ΔPresence of tumor infiltrating lymphocytes. Crohn's-like lymphocytic reaction, mucinous/signet-ring differentiation, or medullary growth pattern.

◇There was no consensus among the Workshop participants on whether to include the age criteria in guideline 3 above; participants voted to keep less than 60 years of age in the guidelines.

From Umar, A, et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96:261. Copyright © 2004 Oxford University Press.

c) Recommendations for the process of molecular evaluation of patients identified as being at risk, based on meeting the Bethesda guidelines

Process of molecular evaluation:

1. The optimal approach to evaluation is microsatellite instability (MSI) or immunohistochemical (IHC) analysis* of tumors, followed by germline MSH2/MLH1 testing in patients with MSI-H tumors or tumors with a loss of expression of one of the mismatch repair genes*.
2. After the mutation is identified, at-risk relatives should be referred for genetic counseling and tested if they wish.
3. An alternative approach, if tissue testing is not feasible, is to proceed directly to germline analysis of the MSH2/MLH1 genes.
4. If no mismatch repair gene mutation is found in a proband with an MSI-H tumor and/or clinical history of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), the genetic test result is non-informative. The patients and the at-risk individuals (ie, relatives) should be counseled as if HNPCC was confirmed and high-risk surveillance should be undertaken.
5. There is need to assure patients of confidentiality to allay fears related to discrimination based on genetic status.

MSI-H: microsatellite instability-high in tumors refers to changes in two or more of the five National Cancer Institute (NCI)-recommended panels of microsatellite markers. MSI-L: microsatellite instability-low in tumors refers to changes in only one of the five NCI-recommended panels of microsatellite markers.

* Standard mutation detection techniques include single-strand conformational polymorphism, denaturing gradient gel-electrophoresis analysis, and DNA sequencing. Alternative mutation detection techniques include monoallelic expression analysis, Southern analysis, and quantitative polymerase chain reaction; these methods may detect certain mutations such as large genomic rearrangements that may be missed by more conventional mutation detection methods.

•For families with a strong suspicion of HNPCC, germline testing should be considered, even when the MSI/IHC results indicate MSI-L, microsatellite stable, or normal expression. The likelihood of finding a germline mutation in the MLH1/MSH2 genes of patients with colorectal cancer tumors that are not MSI-H is expected to be low; however, this likelihood has not been thoroughly studied.

BELEID testen HNPCC in AZstLUCAS:

a) Procedure voor stalen bij testen HNPCC: zowel dienst pathologie verwittigen als patiënt naar klinische biologie sturen voor bloedafname;

- pathologie:

stuurt stalen van de tumor naar pathologie UZ gent (immuunhistochemie) en genetica (is een aanvulling van immuunhistochemie, maar voor genetica is correlatie met niet-tumoraal DNA van de patiënt nodig, vandaar de bloedafname)

- klinische biologie: op aanvraag duidelijk vermelden de reden van onderzoek (HNPCC). Het staal wordt vandaar verstuurd naar Genetica UZ gent

b) Genetic counseling:

aangeboden via consultatie dr. Bruce Poppe

9.7 Beleid bij maligne colon/rectum-poliepen

Ontaarde poliepen van het colon en rectum die ontdekt worden in een vroeg stadium hoeven niet noodzakelijk heelkundig geresecteerd te worden. Er zijn geen lymfevaten boven de muscularis mucosae. Dus hoge graad dysplasie (= carcinoma in situ of intramucosaal carcinoma) kan worden beschouwd als niet invasief carcinoma en door endoscopische resectie worden behandeld zolang de resectiegrenzen vrij zijn van neoplastische cellen.

Sommige adenoma's met vroeg invasief carcinoma hebben eveneens een kleine kans op lymfatische metastasering (< 1%). Polypectomie bij deze letsels is doorgaans curatief. Richtlijnen van de American College of Gastroenterology bevelen in volgende situaties aan dat na *endoscopische* resectie geen verder behandeling nodig is:

- de maligne poliep is volledige geresecteerd en werd in toto aan de patholoog aangeboden
- de patholoog kan een correcte evaluatie maken van de invasiediepte, de differentiatiegraad en de volledigheid van de resectie
- de tumor is goed gedifferentieerd
- er is geen lymfo-vasculaire invasie
- de excisie-grens is niet aangetast. Bij een gesteelde poliep is invasie van de steel niet ongunstig zolang de resectiegrens vrij is van neoplastische cellen

Indicatie voor een aanvullende heelkundige resectie wordt in MOC besproken is. Hierbij zal rekening gehouden worden met leeftijd en co-morbiditeit van patiënt. **In het algemeen zal heelkundige resectie aanbevolen worden voor een invasief carcinoma in een sessiele poliep bij een overigens gezonde patiënt.**

9.8 Referenties

J. Clin. Oncology, 2003, vol 21, 20: pp.3737-3743. Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. Vic J. Verwaal, Serge van Ruth, Eelco de Bree, Gooike W. van Slooten, Harm van Tinteren, Henk Boot, and Frans A.N. Zoetmulder

New. Engl. J. Med. 2003 Jul 17;349(3):247-57. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer.

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., de Gramont A.

J. Clin. Oncology. 2004 Jan 15;22(2):229-37. Epub 2003 Dec 2. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. 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.

New. Engl. J. Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. 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.

J. Clin. Oncology 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9. A randomized controlled trial of

fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR.

New Engl. J. Med. 2004 Jun 3;350(23):2343-51. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. 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.

Ann. Surg. Oncol. 2004 Dec;240(6):1052-61; discussion 1061-4. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H.

New. Engl. J. Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E.

New Engl. J. Med. 2005 Jun 30;352(26):2696-704. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein 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.

J. Clin. Oncology. 2006 Jan 20;24(3):394-400. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study

J. Clin. Oncology. 2006 Nov 1;24(31):4976-82. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L.

Lancet 2007 Jul 14;370(9582):135-42. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ.

Lancet 2007 Jul 14;370(9582):143-52. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group.

J. Clin. Oncology. , Vol 26, No 3 (January 20), 2008: pp. 374-379. KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. A. Lièvre, J.-B. Bachet, V. Boige, A. Cayre, D. Le Corre, E. Buc, M.Ychou, O.Bouché, B. Landi, C. Louvet, T. André, F. Bibeau, M.-D. Diebold, P. Rougier, M. Ducreux, G. Tomasic, J.-F. Emile, F. Penault-Llorca, P. Laurent-Puig

J. Clin. Oncology. 2008 Aug 1;26(22):3672-80. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D.

J. Clin. Oncology, Vol 25, No 13 (May 1), 2007: pp. 1658-1664. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer . Eric Van Cutsem, Marc Peeters, Salvatore Siena, Yves Humblet, Alain Hendlisz, Bart Neyns, Jean-Luc Canon, Jean-Luc Van Laethem, Joan Maurel, G.Richardson, M. Wolf, R.G. Amado.

J. Clin. Oncology. 2007 Jun 1;25(16):2198-204. Epub 2007 Apr 30. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N.

J. Clin. Oncology, Vol 26, No 10 (April 1), 2008: pp. 1626-1634 .Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer . Rafael G. Amado, M.Wolf, M. Peeters, E. Van Cutsem, S. Siena, D. Freeman, T. Juan, R. Sikorski, S. Suggs, R. Radinsky, S.Patterson, D. Chang

J. Clin Oncology 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4008). D. J. Sargent, S. Marsoni, S. N. Thibodeau, R. Labianca, S. R. Hamilton, V. Torri, G. Monges, C. Ribic, A. Grothey, S. Gallinger. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials.

Lancet 2008 Mar 22;371(9617):1007-16. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. 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).

Ann. Surgery, vol 254, 2, pp.289-293. Results of Systematic Second-look Surgery Plus HIPEC in Asymptomatic Patients Presenting a High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. D Elias, C Honore , F Dumont, M. Ducreux, V. Boige, D. Malka, P. Burt

J. Nucl. Med. 2009 Jul;50(7):1036-41. Epub 2009 Jun 12. Improved selection of patients for

hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruijm J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ.

J. Clin. Oncology 2009 Feb 20;27(6):872-7. Epub 2009 Jan 5. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A.

J. Clin. Oncology, 2009, Feb. 27 (27): 681-685. Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Dominique Elias, Jérémie H. Lefevre, Julie Chevalier, Antoine Brouquet, Frédéric Marchal, Jean-Marc Classe, Gwenaël Ferron, Jean-Marc Guilloit, Pierre Meeus, Diane Goéré and Julia Bonastre

Lancet Oncology. 2010 Jan;11(1):38-47. Epub 2009 Nov 26. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoeckl J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH.

10 Rectumcarcinoma

Nationale richtlijnen voor diagnostiek, behandeling en opvolging van het rectumcarcinoma zijn beschikbaar op de website van het KCE (www.fgov.be) en van het college voor oncologie (www.college-oncologie-richtlijnen.be).

Gebaseerd op Richtlijnen + aanbevelingen volgens PROCARE (Belgian Project on cancer of the rectum) Uitgave Kwaliteit van rectale kankerzorg- faze I- een praktische richtlijn voor rectale kanker. KCE reports 69A

10.1 Inleiding

Anatomische referentie volgens rectoscopie en RX barium:

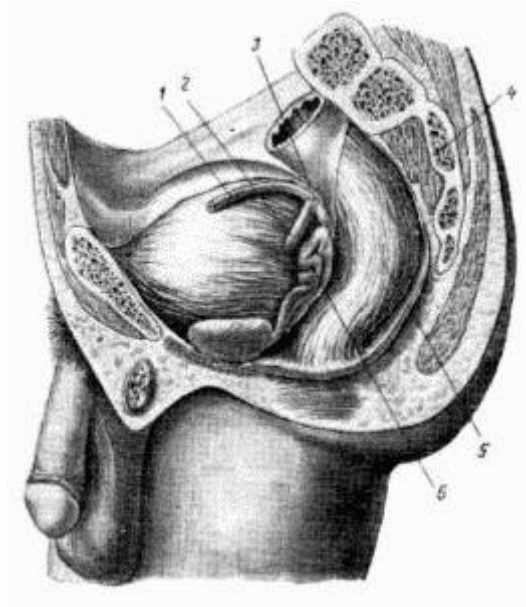
- ° laag rectum: 0 à 5 cm van de margo analis (linea dentata) / max. 2 cm van de bovenrand van de anale sfincter
- ° middenste rectum: 5 à 10 cm van de margo analis (linea dentata) / 2 à 7 cm van de bovenrand van de anale sfincter
- ° hoog rectum: 10 à 15 cm van de margo analis (linea dentata) / meer dan 7 cm van de bovenrand van de anale sfincter
- ° colon: > 15 cm van de margo analis of Rx-projectie boven derde sacrale wervel

Een tumor van de recto-sigmoïdale overgang wordt beschouwd als een coloncarcinoom.

Tumoren met distale grens op max. 15 cm van de margo analis zijn in principe rectumcarcinomen.

Het rectum wordt in het prox. 1/3 aan de voorzijde en beide laterale zijden bedekt door peritoneum. Zo ook aan de voorzijde van het middenste 1/3. Het peritoneum slaat daar naar lateraal (fossa perirectalis) en anterieur (uterus of rectovesicaal) om.

Er is dus geen peritoneale bedekking op de rectale ampulla zelf. Het anale kanaal (3 à 5 cm lang) ligt tussen de m. puborectalis en de margo analis.



1. Left spermatic duct. 2. Left urether. 3. Rectovcsical space. 4. First coccygeal vertebra. 5. Rectal ampula. 6. Seminal vesicles

10.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

- ° klinisch onderzoek/ ppa (fixatiegraad , localisatie) - ook door chirurg voor neoadjuvante behandeling wordt gestart- localisatie t.o.v. de margo analis en anale sfincter
- ° labo/ CEA
- ° totale colonoscopie met biopten / rectoscopie indien obstructie ; (afstanden bij een flexibel endoscopisch onderzoek in principe te meten bij terugtrekken)
- ° als preoperatief geen totale colonoscopie gebeurd is : colonoscopie voorzien 3à 6 maanden postoperatief;
- ° CT thorax en abdomen voor exclusie van metastasen op afstand.
- ° NMR : is een basisonderzoek bij de accurate klinische locoregionale staging van het rectumcarcinoma- zeker bij stenoserende tumoren : *inschatting van invasiediepte (cT), van invasie van het mesorectum (cCRM) /regionale kliermetastasen/ relatie tot sfinctercomplex*
- ° Voor therapeutische beslissingen en met het oog op registratie in het PROCARE-register worden volgende minimale gegevens gevraagd in het verslag van de NMR pelvis.

CT:	cT:
	cN:
	cCRM (lateral or circumferential margin) : mm
MRI:	cT:
	cN:
	cCRM (lateral or circumferential margin) : mm
	involvement of the sphincters : yes no

° Met het oog op neoadjuvante behandeling (preoperatief) is **differentiatie tussen cT2 en cT3/4 , tussen cN0 en cN+** en **de meting van de cCRM** belangrijk. Vooral deze laatste factor heeft prognostische betekenis. Bepaling van de cCRM laat toe het curatieve karakter van louter de TME te voorspellen. We spreken van een R0-resectie bij een pathologische tumor-vrije marge van >

1mm. Maar ook bij een marge van > 1 mm en < 2 mm is er een verhoogde kans op lokaal recidief aangetoond. Als de cCRM op NMR minstens 6 mm is kan met vrij grote zekerheid gesteld worden dat de pCRM de "cruciale" waarde zal hebben van 2 mm. Anderzijds is een cCRM = of < 1mm een predictor van invasie van het resectievlak (en dus een absolute indicatie voor een neoadjuvante radio-chemotherapie). Vandaar het belang om op NMR de cCRM te meten : de afstand in mm tussen het diepste punt van de tumor- dit kunnen ook adenopathieën zijn- tov het meest nabije punt van de mesorectale fascia).

° **Andere parameters** die in het verslag van de NMR worden teruggevonden zijn:

- is de extramurale spreiding van de tumor > 5 mm?
- nodale invasie (aantal en localisatie)
- extramurale veneuze invasie?
- peritoneale infiltratie?
- hoogte van de tumor boven de levator resp. de m. puborectalis
- bij NMR -restaging ook de mate waarin de tumor regressie vertoont

° echo-endoscopie (EUS)

- operator dependent
- moeilijker bij hoog gelegen en bij stenoserende tumoren
- beste staging van T-status (vooral accuraat bij kleine tumoren). Maar minder informatief over diepte van de perirectale vet-infiltratie en de cCRM
- absoluut noodzakelijk bij transanale resecties en wanneer EUS het resultaat van de NMR kan beïnvloeden ivm neo-adjuvante radiochemotherapie

° cystoscopie bij "grote tumoren"

>IS PATIENT OPERABEL?

- ° anesthesie-bilan – consultatie cardiologie en – indien nodig – pneumologie.
- ° preoperatief gewicht en Performantie (WHO) noteren

> KAN PATIËNT CHEMOTHERAPIE AAN?

- ° ECG en cardiale anamnese ivm 5-FU/capecitabine-chemotherapie

10.3 Anatomopathologische classificatie

10.3.1 Prognostische factoren

° CEA

° CRM: essentieel is een accurate pathologische evaluatie van de circumferentiële resectiemarge (CRM) tot het diepst/meest ver gelegen punt van de tumorale invasie. De CRM is het heelkundige gedisseceerde niet-geperitonealiseerde oppervlak van het specimen. Het is dus niet bedekt met mesotheel of serosa en moet – voor verwijdering van het rectum- uit het subperitoneum losgemaakt worden. De patholoog krijgt nuttige informatie met het resectiestuk indien de chirurg de peritoneale reflectie en/of de zone van diepste tumorinvasie in contigüiteit met een niet-geperitonealiseerd oppervlak aanduidt met een clip.

De patholoog meet de afstand in mm tussen de meest invasieve boord van de tumor en de CRM (heelkundige klaringsgrens). Een afstand van > 1mm (*negatieve CRM*) is vereist in een correcte TME. Een afstand van 1 mm of minder (*positieve CRM*) geeft een belangrijke verhoging van het risico op lokaal recidief.

- ° tumor deposits (TD) (aantal “satellite nodules” discontinu met de primaire tumor)
- ° MSI (microsatellite instability)= prognostische en predictieve factor
- ° PN: perineurale invasie = mogelijk even belangrijke prognostische factor als lymfovasculaire invasie
- ° Kras mutatie heeft predictieve waarde voor EGFR-inhibitie-behandeling
- ° **Tumor regression grade**

Neoadjuvante chemoradiatie geeft vaak significante tumor response en downsizing. Zo is een “complete pathologische response” (beoordeeld in de primaire tumor site en de regionale lymfeklieren) een belangrijke prognostische factor. De graad van tumor response staat eveneens in relatie tot de prognose.

<u>Four-point tumor regression scale:</u>		
0	complete response	geen viabele kankercellen
1	matige response	enkelvoudige cellen of kleine groepjes van kankercellen
2	minimale response	residuele kanker / fibrosis
3	geen response	minimale of geen tumorlysis; uitgebreide residuele tumor

10.3.2 Pathologisch verslag

Pathologische rapportering van het rectumcarcinooma gebeurt na heelkundige exploratie van het abdomen, een kanker-gerichte heelkundige behandeling en het pathologische onderzoek van het resectiestuk. De microscopie beschrijft de *differentiatiegraad, lymfovasculaire invasie, de invasiediepte, het aantal lymfeklieren dat verwijderd werd, het aantal positieve klieren (al of niet met kapseldoorbraak en de sectiemarges (proximaal, distaal en circumferentieel).*

Carcinoma in een poliep (cfr.coloncarcinooma) gebeurt volgens de pT definitie van colorectaal carcinoma.

Peritumorale deposits of satellite nodules zijn discrete foci van tumor in het perirectale vet op afstand van de primaire tumor en zonder evidentie van residueel lymfeklierweefsel maar binnen de lymfedrainage van het rectum. Ze worden vermeld (met aantal) in het pathologieverslag als *TD(tumor deposits)*.

Deze TD kunnen ontstaan door discontinue spreiding, veneuze invasie met extravasculaire spreiding (V1/2) of totaal ingenomen lymfeklieren (N1/2). Als de TD voorkomen bij tumoren die anders als T1/2 zouden worden geklasseerd, dan blijft de staging van de primaire tumor dezelfde, maar de nodule(-s) wordt(-den) vermeld als een N1c positieve klier.

Als de tumor terugkeert op de site van de resectie wordt hij anatomische toegeschreven aan het proximale segment van de anastomose. Het r-prefix wordt gebruikt voor recurrenente tumor staging (rTNM).

Anatomopathologische classificatie volgens TNM-staging (AJCC 7° editie)

pTN (cM): histopathologische classificatie na resectie primaire tumor
--

ypTN (cM): classificatie na heelkundige resectie volgend op een neo-adjuvante therapie

Volledigheid van de (TME-)resectie moet uit pathologieverslag blijken.

- gebaseerd op histopathologische en heelkundige gegevens
- labelling van resectiespecimen peroperatief voor pathologische oriëntatie
- niet-en bloc resectie en tumor-perforatie worden in het operatieverslag vermeld
- behoud van het totale mesorectale circumferentiële vetplan (fotografisch document)

R0 en bloc resectie van de tumor- de resectiegrenzen zijn microscopisch vrij van tumorcellen.

Worden niet beschouwd als R0-resectie: niet-en bloc resectie, =<1 mm pCRM, ingenomen prox. of distale sectievlak, residuele kliermetastasen, Nx, peroperatieve tumorspilling door perforatie (kandidaten voor adjuvante radio/chemo- of chemotherapie)

R1 tumorale invasie van de resectiegrenzen , hoewel macroscopisch geen zichtbaar tumorweefsel (en bloc resectie); CRM =< 1 mm ("binnen 1 mm")

R2 residuele zichtbare ziekte

Macroscopic Pathologic Assessment of Total Mesorectal Excision Specimens

Incomplete : Little bulk to the mesorectum. Defects in the mesorectum down to the muscularis propria. After transverse sectioning [see illustration below], the circumferential margin appears very irregular.

Nearly Complete: Moderate bulk to the mesorectum. Irregularity of the mesorectal surface with defects greater than 5 mm but none extending to the muscularis propria. No areas of visibility of the muscularis propria except at the insertion site of the levator ani muscles.

Complete: Intact bulky mesorectum with a smooth surface. Only minor irregularities of the mesorectal surface. No surface defects greater than 5 mm in depth. No coning towards the distal margin of the specimen. After transverse sectioning [see illustration below], the circumferential margin appears smooth.

10.4 TNM staging

T *Primaire tumor*

T _x	Primaire tumor niet evalueerbaar
T ₀	Geen primaire tumor aangetoond
T _{is}	Carcinoma in situ: intra-epitheliaal of lamina propria *
T ₁	Invasie submucosa
T ₂	Invasie muscularis propria
T ₃	Doorheen muscularis propria in perirectale vetweefsel

T ₄	<p>T4a: penetratie door het oppervlak van het viscerale peritoneum **</p> <p>T4b: directe invasie of adherentie aan andere organen of structuren ***</p> <p>* Tis bevat <i>de intra-epitheliale tumoren</i> (boven de basale membraan) en <i>de intra-mucosale tumoren</i> (in de lamina propria) zonder penetratie van de muscularis mucosae</p> <p>** Invasie van andere organen of andere segmenten van rectum door uitbreiding van de tumor voorbij de muscularis propria (vb. prostaat, zaadblaasjes, cervix of vagina)</p> <p>*** Tumoren die macroscopisch adherent zijn aan andere organen zijn cT4b. Hoewel – indien geen tumorale cellen in de adhesie worden gevonden – te klasseren als pT1-4a afhankelijk van diepteinvasie. De V-/ L-klassificatie wordt gebruikt om aan-/afwezigheid van vasculaire of lymfatische invasie te beschrijven. PN duidt op perineurale invasie.</p>
----------------	--

N Regionale lymfeklieren

Regionale lymfeklieren van het rectum zijn :

perirectal, sigmoid mesenteric, inferior mesenteric, laterosacraal, presacraal, iliaca interna , sacraal promontorium, superior rectaal, middle rectaal en inferior rectaal

Metastasen in andere klieren zijn **M1**.

Nota:

- 1) een “*satellite peritumoral nodule*” in het perirectale vetweefsel van een primair rectumcarcinoom zonder histologische evidentie van een lymfeklier in de nodule kan het volgende betekenen: discontinue spreiding, veneuze invasie met extravasculaire spreiding (V1/2) of een totaal ingenomen lymfeklier (N1/2). Ingenomen lymfeklieren worden geteld volgens de N-staging. Discontinue spreiding en veneuze invasie worden geklasseerd en geteld als *Tumor Deposits* (TD) resp. V1/2.
- 2) Bij de beschrijving van de pN-status moet het aantal onderzochte lymfeklieren worden vermeld. Door een accuratere staging is de prognose van een patiënt immers evenredig met het aantal onderzochte klieren. Buiten palliatieve resectie en tenzij na een neoadjuvante radiochemotherapie is een oogst van minstens 12- 14 lymfeklieren in een resectiestuk aangewezen. pN0 wordt genoteerd als alle onderzochte lymfeklieren vrij zijn van metastasen.

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen regionale lymfeklieren ingenomen
N ₁	<p>N1a: metastasen in 1 regionale lymfeklier</p> <p>N1b: metastasen in 2-3 regionale lymfeklieren</p> <p>N1c: tumor deposit(-s) in subserosa, mesenterium of niet geperitonealiseerde pericoliche weefsels zonder regionale lymfekliermetastasen</p>
N ₂	<p>N2a: metastasen in 4 – 6 regionale lymfeklieren</p> <p>N2b: metastasen in 7 of meer regionale lymfeklieren</p>

M *Metastasen*

Mx	Niet evalueerbaar
M0	Geen
M1	M1a: metastasen in 1 orgaan of site (long, lever, ovarium, klierstation,...) M1b: metastase in meer dan 1 site of in het peritoneum

Metastasering meestal eerst naar lever resp. longen. Bij rectumcarcinooma evenwel ook geïsoleerde metastasering mogelijk naar longen, bot en hersenen.

G *Grading***Gx** graad kan niet bepaald worden**G1** goed gedifferentieerd**G2** matig goed gedifferentieerd**G3** slecht gedifferentieerd**G4** ongedifferentieerd**S** **Anatomische Staging/prognostische groepen**

Stadium	T	N	M	% 5jaars-overleving/observed
0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	-
I	<i>T1</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	74
	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	74
IIa	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	64
IIb	<i>T4a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	51
IIc	<i>T4b</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	32
IIIa	<i>T1-2</i>	<i>N1/N1c</i>	<i>M0</i>	74
	<i>T1</i>	<i>N2a</i>	<i>M0</i>	74
IIIb	<i>T3-4a</i>	<i>N1/N1c</i>	<i>M0</i>	45
	<i>T2-3</i>	<i>N2a</i>	<i>M0</i>	45
	<i>T1-2</i>	<i>N2b</i>	<i>M0</i>	45
IIIc	<i>T4a</i>	<i>N2a</i>	<i>M0</i>	33
	<i>T3-T4a</i>	<i>N2b</i>	<i>M0</i>	33
	<i>T4b</i>	<i>N1-N2</i>	<i>M0</i>	33
IVa	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	<i>M1a</i>	6
IVb	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	<i>M1b</i>	6

10.5 **Behandeling (cfr.PROCARE)**

Resectie van het rectum met

1° zo mogelijk behoud van 2 cm tumorvrije distale marge

2° lage mesenteriale klieruitruiming

3° excisie van het totale mesorectum (posterieure en pararectale ruimte) tot tegen de wand van het bekken (TME)

Anterior-resectie met partiële resectie van mesorectum (PME): part. excisie van rectum met colorectale anastomose ; combinatie met partiële resectie van mesorectum tot 5 cm caudaal van de tumor (tumor van recto-sigmoid of prox. rectum)

Total mesorectal excision (TME): resectie van mesorectale vetplan tot op de levatoren; met behoud van het circumferentiële mesorectale weefselvlak en met respect voor de nerveuze plexi rond het mesorectum

Restoratieve proctectomie: totale resectie van rectum en mesorectum ; colo-anale anastomose (met of zonder pouch/ coloplastie) (tumor distale rectum); al of niet tijdelijke derivatieve loop-ileostomie

Abdomino-perineale excisie van het rectum (APER): resectie van rectum en aars-TME en terminale colostomie

Transanale locale resectie (pT1)

Deze is mogelijk bij kleine tumoren (<3cm) op minder dan 8 cm van de margo analis en gelimiteerd tot 30% van de omtrek van de endeldarm. Indien anatomopathologie na locale excisie een slecht gedifferentieerde tumor toont , een T1 letsel met positieve randen, lymfovasculaire invasie of een T2 letsel dient radicale chirurgie en/of adjuvante chemoradiatie te worden voorgesteld.

De kwaliteit van de heelkundige techniek is essentieel in de preventie van lokaal ziekte-recidief en vermoedelijk ook voor de langdurige overleving. TME verkleint de kans op lokaal recidief door een correcte heelkundige klaring van weefsel rond de invasieve grens van de rectumtumor. Alle mesorectale weke weefsels met regionale lymfeklieren worden intact verwijderd. De CRM van een TME-resectiespecimen is dus de mesorectale fascia (fascia van Waldeyer).

° aandacht voor start van preoperatieve thromboseprofylaxie met LMWH. Deze wordt 4 weken postoperatief verdergezet

° darmvoorbereiding geïndividualiseerd op basis van patiënt en lokale expertise

° antibiotica-profylaxie onmiddellijk preoperatief

° begeleiding door oncologische verpleegkundige preoperatief te starten. Voor patiënten met een stoma deze zorgen postoperatief verderzetten (incl. na ontslag)

° laparoscopische chirurgie volgens ervaring van de chirurg

10.5.1 Radiotherapie

Modaliteiten van CTV (clinical target volume) en PTV (planning target volume) gedefinieerd in Guidelines PROCARE .

Neo-adjuvante radiotherapie (45 Gy op 5 weken of 25 Gy op 1 week) vermindert significant de kans op *locale recidieven* bij tumoren van het rectum. Pre-operatieve radiotherapie is efficiënter in de preventie van lokaal recidief dan postoperatieve radiotherapie. Deze modaliteit geeft ook minder late radiatie-toxiciteit in verg. met post-op. radiotherapie.

Korte type radiotherapie (25 Gy op één week) resulteert niet in downstaging.

Naast de resectie van het mesorectum is aangetoond dat een preoperatieve radiotherapie ook na optimale rectumchirurgie (TME) de kans op *locaal recidief* significant verkleint. Dit geldt zeker bij gevorderd stadium II en bij stadium III en voor tumoren van laag en midden rectum.

Beslissingen ivm neoadjuvante therapie zijn gesteund op klinisch onderzoek en medische beeldvorming (PPA, NMR en EUS)

De beslissing tot neoadjuvante therapie (korte type OF lange type met concomittant 5FU) wordt genomen in multidisciplinair overleg (MOC).

De chirurg ziet de patiënt bij voorkeur voor de neoadjuvante therapie.

Operatiedatum : onmiddellijk na het einde van een radiotherapie van het korte type ; en na een wachttijd van 6-8 weken na radiotherapie van het lange type .

° **cStadium I: cT1-2 N0:** marginaal belang van (neo-) adjuvante radiotherapie voor reductie van de kans op een lokaal recidief als TME wordt uitgevoerd

> geen neo-adjuvante therapie.

° **cStadium II: T3N0:** aanbeveling voor pre-op. radiotherapie ; in principe korte schema 5*5 Gy (tenzij bij "high risk" stadium II rectumcarcinoma en distale tumoren).

10.5.2 Neoadjuvante radio-chemotherapie

° het lange schema van bestraling (28 maal 1,8 Gy) met concomittante chemotherapie (standaard 5-FU in **continu infuus** 225mg/m²/dag gedurende de duur van de bestraling) geeft hogere locale respons rate , de mogelijkheid van downstaging/sizing bij "locally advanced" tumoren (mogelijk sfinctersparend), meer kans op regressie en complete pathologische response evenals meer kans op resecabiliteit bij gevorderde tumoren.

° als de radiotherapie meer dan een week moet uitgesteld worden ,wordt voorgesteld deze behandeling niet te herstarten als de onderbreking het gevolg is van " very severe toxicity or non-compliance".

° **cStadium II: T3-4 N0:** aanbeveling voor pre-op. radiotherapie met 5-FU concomittant

(lange schema) voor :

a) tumoren van distale 1/3 van het rectum (= distale pool van de tumor op minder dan 6 cm van de margo analis)

b) als cCRM < 5mm

° **cStadium III: Tx N+:** volgens Procare guidelines moet een lang schema radiotherapie met concomittant 5-FU worden voorgesteld

° **cT4 any N:** voor deze tumoren moet het lange schema radiotherapie (concomittant 5-FU in 25 fracties van 1,8 Gy) worden voorgesteld. Een boost op de tumor tot totale dosis van 50,4 Gy kan postop. worden voorgesteld.

° **locally advanced tumoren die initieel niet resecabel lijken:** radio-chemotherapie lange schema.

10.5.3 Adjuvante radio-chemotherapie

RT 25 * 1,8 Gy + 5-FU **continu infuus** / al of niet in combinatie met een boost radiotherapie op tumorbed tot dosis 50,4 G. Te starten 5 à 6 weken post-op. In principe zal deze behandeling gevolgd worden door 4 maanden (8C) LV5FU2(De Gramont)

Wordt voorgesteld bij:

° bij patiënten die preoperatief niet bestraald werden en op het resectiestuk volgende staging hebbe - pT3 T4 N0

- p anyT N+

° R1 resectie (incl. pCRM </= 1mm) als pre-op. geen neoadjuvante radiotherapie

Samengevat per cStadium:

cT1-T2-N0 en M0 : Primaire resectie

° bij goed geselecteerde letsels (klein, gemakkelijk toegankelijke, achter of laterale wand, goed gedifferentieerd) en in principe max.T1 : heekunde **via transanale weg**

° voor de andere gevallen: **lage anteriorresectie/ rectumamputatie** als de sfincter onmogelijk kan gespaard worden of de functie ervan in het gedrang komt

° Als preoperatieve “understaging”- stadium II of III : postop. radio-chemotherapie (5FU in cont. infuus)

cT3N- / M0/ reseceerbaar:

Pre-operatieve radiotherapie: in principe **korte schema (5*5Gy); voorkeur voor lange schema met concomittant 5-FU voor tumoren in het onderste 1/3 van het rectum of met een nauwe cCRM**

Hierna **anteriorresectie/ rectumamputatie** als de sfincter onmogelijk kan gespaard worden of de functie ervan in het gedrang komt (bejaarde patiënten)

° Indien op resectiestuk tumor stadium I of II: geen adjuvante therapie; cfr. infra

° Indien op resectiestuk stadium III : chemotherapie postoperatief LV5FU (4 à 6 maanden); cfr. infra. FOLFOX is voor de indicatie rectum ADJUVANT in België niet geregistreerd

cT1-2-3N+ of cT4 / M0/ reseceerbaar:

Pre-operatieve radiotherapie: **lange schema met concomittant 5-FU** (doel downstaging) .

cT4 / initieel niet reseceerbaar.

Radiotherapie 45 Gy met chemotherapie (**LV5FU of 5FU continu**); de primaire tumor kan gesurdoseerd worden tot 50.4Gy. Hierna herevaluatie met chirurg (PPA/restaging beeldvorming) ivm “ en bloc” exereses “

10.5.4 Chemotherapie

a) adjuvante chemotherapie:

Uit de EORTC trial 22921(Bosset et al.) blijkt dat patiënten met een T3-T4-resecabel rectumcarcinooma die preoperatieve radiotherapie kregen geen baat hadden van chemotherapie (hetzij preoperatief hetzij postoperatief) voor wat betreft *progressievrije of globale overleving*.

Deze behandeling – zowel preoperatief als postoperatief- leverde wel een voordeel voor *locale controle*. In een latere subgroup-analyse van Collette et al. bleek dat het effect van een adjuvante chemotherapie sterk verschilde tussen de patiënten met ypT0-2 en deze met ypT3-4. De ypT0-2 patiënten hadden wel voordeel voor *DFS* en *globale overleving*. Dus de groep met de beste prognose (ypT0-2) had voordeel van een adjuvante chemotherapie.

De bewijzen van voordeel van een adjuvante chemotherapie bij stadium III rectumcarcinooma zijn minder evident dan voor stadium III coloncarcinooma. Toch wordt geadviseerd aan patiënten met **pTany N+** een adjuvante chemotherapie te geven (analoog met N+coloncarcinooma). Dit geldt ook voor patiënten met ingenomen of \leq 1mm pCRM .

De richtlijnen i.v.m. adjuvante chemotherapie volgens PROCARE:

° patiënt kreeg **WEL** een neoadjuvante therapie / ypstadium II en III

- **richtlijn 60:** vier (stadium II) of zes (stadium III) maanden adjuvante chemotherapie met 5FU worden aanbevolen voor patiënten die pre-op. wel radiotherapie maar geen chemotherapie kregen.
- **richtlijn 62:** bij patiënten met een stadium III rectumcarcinooma en na neoadjuvante radiochemotherapie kan de indicatie voor adjuvante chemotherapie gebaseerd worden op het initiële klinische stadium . Nochtans schijnt het voordeel van (vier maanden) adjuvante chemotherapie beperkt te zijn. Adjuvante chemotherapie is mogelijk niet aangewezen bij volledige of bijna volledige complete pathologische response.
- **richtlijn 64:** adjuvante chemotherapie moet starten binnen 3 maanden na de ingreep. Het kan niet opgestart worden als een pelvische inflammatoire focus aanwezig is.

° patiënt kreeg **GEEN** enkele neoadjuvante therapie:

- **richtlijn 66:** adjuvante radiotherapie OF adjuvante chemotherapie zijn minder efficiënt voor locale controle resp. globale overleving dan een postoperatieve radiochemotherapie na resectie van een sta II/III rectumcarcinooma
- **richtlijn 67.1:** Pathologisch stadium III of R1 resectie (inclusief pCRM = < 1mm): indicatie voor chemoradiotherapie gevolgd door 4 maanden chemotherapie
- **richtlijn 67.2:** Pathologisch stadium II met prognostisch ongunstige factoren (onvoldoende klieren, perforatie, T4, slecht gediff.): chemoradiotherapie gevolgd door 4 maanden chemotherapie te overwegen
- **richtlijn 67.3:** Pathologisch stadium II zonder prognostisch ongunstige factoren: eveneens adjuvante chemoradiotherapie voorleggen. Er is evenwel weinig evidentie voor nut van bijkomende 4 maanden adjuvante chemotherapie
- **richtlijn 70:** adjuvante therapie moet starten binnen 3 maanden na de ingreep. Het kan niet opgestart worden als een pelvische inflammatoire focus aanwezig is.

De richtlijnen i.v.m. adjuvante chemotherapie in AZ Sint-Lucas zijn vergelijkbaar met de richtlijnen volgens PROCARE met volgende aanpassing:

Bij patiënten met een pathologisch stadium III rectumcarcino~~ma~~ -na neo-adjuvante chemoradiatie- kan de indicatie voor een adjuvante chemotherapie gebaseerd worden op het initiële klinische stadium en de downsizing die tijdens de neoadjuvante behandeling is opgetreden. Adjuvante chemotherapie met 5-FU (4 maanden) wordt wel aanbevolen bij opgetreden downsizing . Dus ook indien een volledige of bijna volledige complete pathologische response is vastgesteld. Indien geen duidelijke downsizing is opgetreden kan in het MOC adjuvante chemotherapie met FOLFOX (6 maanden) worden aanbevolen.

b) Chemotherapie bij metastasen op afstand: cfr. coloncarcino~~ma~~

10.5.5 Rectumcarcino~~ma~~ met metastasen

° primaire rectumtumor met synchrone – resecabele- metastasen

cfr. coloncarcino~~ma~~

° primaire rectumtumor met synchrone -niet resecabele- metastasen

- prognose vaak ongunstig. Als de levensverwachting wordt bepaald door de metastasen primeert de systemische chemotherapie op de behandeling van de primaire tumor.
- doel van de therapie is QoL met aandacht voor preventie van een “pelvien syndroom” (pijn , bloed- en slijmverlies, tenesmen , mictiestoornissen,...) maar zo mogelijk ook met het vermijden van mutilerende chirurgie. Indien respons op de ingestelde chemotherapie zal pat. in MOC terug voorgesteld worden met vraag naar resectie.

➤ obstructie of bloeding: OPTIES zo mogelijk in MOC te bespreken

- dringende interventie door stent of colostomie gevolgd door systemische chemotherapie ; voor hemorragische tumoren is laser-of argoncoagulatie soms een optie, evtl. gevolgd door radiotherapie van de primaire tumor. Hierna chemo.
- tumorresectie gevolgd door chemotherapie
- systemische chemo type FOLFOX/Xelox ; in principe kunnen zowel de primaire tumor als de metastasen reageren. na 4à 6 cycli kan een restaging gebeuren. Bij een zeer goede response op FOLFOX (prognostisch beste groep) kan dan – voor eventuele chirurgie- radiotherapie (5 * 5 Gy) volgen. Indien de locale response minder uitgesproken is komt patiënt in aanmerking voor chemoradiatie (kan met oxalipatin wekelijks tijdens de bestraling) in aanmerking. In het interval naar eventuele chirurgie kan –indien patiënt dit aankan- nog systemische chemotherapie (FOLFOX/Xelox) worden gepland. Bij slechte response op FOLFOX is de prognose meestal infaust. Verdere aanpak is dan vooral gericht op QoL. (Expert Opinion)

➤ niet symptomatisch : TWEE OPTIES te bespreken in MOC

- radiotherapie plus chemotherapie (De Gramont of bij voorkeur FOLFOX). Restaging na 2 maanden:

- lokaal progressief : prothese of colostomie van zodra symptomen; tweede lijn van chemo indien haalbaar
- controle van de metastasen: verderzetten van de chemotherapie . Resecabiliteit van de primaire tumor resp. metastasen in MOC te evalueren
- progressie van de metastasen: palliatieve zorgen of 2° lijnschemotherapie

° bij uitgebreide metastasering en een niet symptomatische primaire tumor wordt van zodra mogelijk **gestart met primaire chemotherapie : FOLFIRI/FOLFOX** (zonder radiotherapie) al of niet in combinatie met een biological (cfr. coloncarcinoma) en dit bij een voldoende fitte patiënt . Cave risico voor heekkundige interventie bij patiënt onder recente behandeling met Avastin. Bij patiënten in minder goede algemene toestand kan gekozen worden voor combinatietherapie FOLFIRI of FOLFOX resp. voor monotherapie 5-FU of Xeloda.

10.5.6 Urgente operatie voor colonobstructie door een rectumcarcinoma

Indien geen dringende indicatie voor een laparotomie (perforatie) kan een colonobstructie ook worden opgeheven door plaatsten van een stent. Voor definitieve ingreep op de rectumtumor kan locoregionale staging en zo nodig neoadjuvante radiotherapie worden toegepast. Een intraluminale stent is niet mogelijk voor tumoren van het distale 1/3 rectum

10.6 Follow-up

10.6.1 na een curatieve behandeling.

Follow-up heeft tot doel:

- identificatie van patiënten met een recidief dat in aanmerking komt voor nieuwe chirurgie
- aanbieden van palliatieve behandeling/zorgen
- preventie van secundaire colorectale tumoren

° gedurende 5 jaar : klinisch onderzoek/PPA en echografie/CT van bovenbuik - om de 6 maanden ; evt. eerste 2 jaar om de 4 maanden; RX thorax jaarlijks (5 jaar).

° post-op. beeldvorming (NMR/PETscan) van het kleine bekken kan helpen te differentiëren tussen postop. fibrose en tumorrecidief. Toch worden deze onderzoeken niet systematisch gepland tenzij klinische aanwijzingen voor een locoregionaal recidief.

° Colonoscopie : als preoperatief een totale colonoscopie werd uitgevoerd: herhaal 1 jaar na resectie. Als preoperatief geen colonoscopie werd uitgevoerd deze plannen 2 à 6 maanden postoperatief. Als deze normaal is: nieuwe colonoscopie na 3 jaar; dan- als normaal - om de 5 jaar. Als resectie van minstens 3 adenomen waarvan ten minste 1 > 1 cm of 1 met villose morfologie : controle colonoscopie na 1 jaar.

10.6.2 na palliatieve therapie.

Klinische en paraklinische onderzoeken voor evaluatie van palliatieve chemotherapie (in principe om de 2 à 3 maanden) resp. volgens de klachten/symptomen.

cfr. behandeling van metastatisch coloncarcinoma

10.6.3 genetische screening / familiale antecedenten

cfr . coloncarcinoma

Een patiënt die een rectumcarcinoma ontwikkelt voor 45 jaar of die deel uitmaakt van een familie met colonadenomen, coloncarcinomen of geassocieerde tumoren moet ingelicht worden over een verhoogde incidentie – persoonlijk en familiaal – van deze tumoren. Aangepaste screening en zo nodig genetisch advies moeten aan patiënt en zijn familie worden aangeboden.

10.7 Referenties

JAMA 2000 Aug 23-30;284(8):1008-15. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M.

N. Engl. J. Med. 2001 Aug 30;345(9):638-46. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group.

Lancet 2001 Feb 17;357(9255):497-504. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM.

J. Clin. Oncol. 2002 Apr 1;20(7):1729-34. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group

Eur. J. Cancer 2002 May;38(7):964-72. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. Nagtegaal ID, van Krieken JH.

Br. J. Cancer 2004 Jul 5;91(1):23-9. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?

Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Blethyn J, Dallimore NS, Rees BI, Phillips CJ, Maughan TS

Radiotherapy oncol. 2004 Jul;72(1):15-24. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudełko M, Kryj M, Oledzki J, Szymeja J, Słuszniaik J, Serkies K, Kładny J, Pamucka M, Kukołowicz P.

Eur. J. Cancer 2004 Jan;40(2):219-24. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group.

Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, Bardet E, Pierart M, Briffaux

A; EORTC Radiotherapy Group

N. Engl. J. Med. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. 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.

J. Clin. Oncol. 2005 Mar 20;23(9):1847-58. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW, Stiggelbout AM.

J. Clin. Oncol. 2007 Oct 1; 25 no. 28 4379-4386. 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 . Laurence Collette, Jean-Francois Bosset, Marcel den Dulk, France Nguyen, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Ljiljana Radosevic-Jelic, Marianne Piérart and Gilles Calais

Radiation Oncology 2011, 6:99 Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases Sang Joon Shin¹, Hong In Yoon², Nam Kyu Kim³, Kang Young Lee³, Byung Soh Min³, Joong Bae Ahn¹, Ki Chang Keum² and Woong Sub Koom

11. Anaal kanaal (tumoren van anaal kanaal/margo analis)

11.1 Inleiding

Squamous Cell Cancer (SCC) van de aars is een relatief zeldzame aandoening . Ze komt vaker voor in associatie met HPV/ HIV-infectie en bij transplantpatiënten.

Het *anaale kanaal* loopt van de ano-rectale junctie(M. Puborectalis) tot aan de margo analis. Het is 3 à 5 cm lang. .

De *margo analis* is de gepigmenteerde huid met radiaire plooien rond de aars. Ze strekt zich in laterale zijde 5 cm uit buiten het *anaale orificium*. Onmiddellijk boven de *linea dentata* ligt een zone van transitioneel epitheel.Onder de *linea dentata* ligt een niet keratiniserend squameus epitheel dat naar distaal overloopt in de *perianale huid*.

Tumoren van de margo analis zijn doorgaans goed gediff. SCC. Tumoren van het anale kanaal zijn doorgaans minder goed gedifferentieerd. De histologische subclassificatie (basaloid, transitioneel, sferoidaal en cloacogeen) is verlaten.

TNM-staging ook van toepassing op tumoren die ontstaan in anorectale fistels.

11.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

Bilan voor het starten van een behandeling:

- ° klinisch: anamnese, HIV-status, rectaal toucher (SITE-SIZE) en lies-klieren. Kleine tumoren worden soms incidenteel gevonden bij resectie van “ anal tags”. Meer geavanceerde tumoren presenteren als niet helende anale ulceratie, een massa, pijn, rectorragie of jeuk.
- ° vrouwelijke pat.: gyneco-consult (vulva-onderzoek)- cervixonderzoek-HPV-status
- ° endoscopie en biopt (zo nodig onder sedatie)
- ° locoregionale beeldvorming door CT of (bij voorkeur) NMR pelvis . Doel is inschatting van tumorlengte, circumferentiële expansie en invasie van omliggende structuren.
- ° CT-scan van de thorax/ abdomen wordt voorgesteld voor M-staging
- ° Anaal carcinoma is FDG-avide. PET-CT is een accuraat diagnostisch middel en is zinvol bij anale kankerstaging , identificatie van residuele , recurrenente of metastatische ziekte. Het kan bij tot 20% van de patiënten leiden tot upstaging of verandering van het beleid.

11.3 Anatomopathologische classificatie

Histopathologische typering van de primaire tumor

- ° meest frequent zijn de SCC (Squameus Cell Carinoma's)
- ° non-squameus histologie:
 - adenocarcinoma (rectale type- anale klieren- anorectale fistula)
 - mucineus adenocarcinoma
 - small cell carcinoma

11.4 TNM-classificatie

TNM-staging is niet van toepassing op neuroendocriene tumoren, sarcoma's en melanoma's

T *Primaire tumor (grootte van de tumor belangrijk !)*

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Geen evidentie voor primaire tumor
T _{is}	Carcinoma in situ (Bowen's disease, anale intra-epitheliale neoplasie-AIN II-III)
T ₁	≤ 2 cm in grootste diameter
T ₂	> 2 cm en ≤ 5 cm in grootste diameter
T ₃	> 5 cm in grootste diameter
T ₄	Invasie in omliggende organen: vagina, urethra, blaas. Invasie van de rectumwand, perirectale huid, subcutaan weefsel of sfincter volstaat niet voor T4

N *Regionale lymfeklieren*

Regionale lymfeklieren: perirectaal, iliaca interna en inguinaal

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen (85% der patiënten)
N ₁	Perirectaal lymfeklieren geïnvadeerd
N ₂	Unilateraal iliaca interna en/of inguinaal lymfeklieren geïnvadeerd
N ₃	Perirectaal en inguinaal en/of bilateraal iliaca interna en/of bilateraal inguinaal

Lymfatische drainage en klieraantasting is afhankelijk van de ligging van de primaire tumor.

Tumoren boven de linea dentata spreiden naar anorectale, perirectale en paravertebrale lymfeklieren. Tumoren onder de linea dentata gaan eerst naar de liesklieren.

Regionale klieren zijn : perirectaal (anorectaal, perirectaal en laterosacraal) /iliaca interna (hypogastrica) en oppervlakkig inguinaal

M *Metastasen*

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

Anale tumoren kunnen naar elke orgaan metastaseren , doch vooral naar lever en longen.

G *Grading*

G_x graad kan niet bepaald worden

G₁ goed gedifferentieerd

G₂ matig goed gedifferentieerd

G₃ slecht gedifferentieerd

G₄ ongedifferentieerd

S Stadia: anatomische staging/prognostische groepen

	<u>I</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
<u>Stadium 0</u>	Tis	N0	M0
<u>Stadium I</u>	T1	N0	M0
<u>Stadium II</u>	T2	N0	M0

	T3	N0	M0
<u>Stadium IIIa</u>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<u>Stadium IIIb</u>	T4	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	N3	M0
<u>Stadium IV</u>	Any T	Any N	M1

Prognose: De geobserveerde 5-jaarsoverleving is 70% (stad I), 62% (stadium II), 45% (stadium IIIa), 40% (stadium IIIb) en 15% (stadium IV). Binnen elk stadium is de prognose voor patiënten met een squameus cell carcinoma beter dan voor deze met een non-squameus cell carcinoma.

11.5 Behandeling

1° De behandeling is primair niet-chirurgisch, gezien de goede resultaten van een gecombineerde radio-chemotherapeutische behandeling. Vooraf evaluatie van Performantie (WHO), co-morbiditeit en nierfunctie.

Bij mannelijke patiënten moet op voorhand- indien nog kinderwens - spermapreservatie worden besproken.

Bij patiënten met invasie van vagina (risico voor anorectale-vaginale fistulisatie) moet een colostomie worden overwogen.

Schema: 45 Gy / 25 fracties (5 weken) met progressieve veldverkleining aan 30.6 Gy/ totaal van 36 Gy (voor negatieve liezen). De chemo bestaat uit Mitomycine 10 mg/m² op d1 en d29. 5-FU in continu infuus op d1-4 en d29-32. Vanaf 45 Gy wordt een bijkomende boost van 10-14 Gy gegeven voor cT3T4 of N+.

De radiotherapeut zal overwegen de inguinale klieren (ook al zijn deze volgens de beeldvorming niet aangetast) in het bestralingsveld op te nemen. 20% van de pat. met cT3 hebben invasie van deze klieren. *Risicopatiënten zijn cT3/4, tumor op ten hoogste 1 cm van het anale orificium en verdachte pelviene klieren op CT/NMR.*

Klinische respons wordt geëvalueerd 6-8 weken na het einde van de behandeling. Tegen die tijd zijn 60-85% van de pat. in **volledige klinische remissie**.

Onderzoeken: klinisch, endoscopie (*cave biopsie: risico van radionecrose en fistulisatie*) en NMR-evaluatie. **Goede partiële respons** leidt meestal binnen 3-6 (of zelfs pas na 9) maanden naar **complete remissie**.

2° Bij **progressie / evidentie voor tumor-rest/ recidief** : te bevestigen door biopsie. Abdomino-perineale resectie (salvage surgery) met inguinale lymfeklieruitruiming (zo evidentie op CT). Restaging voor de ingreep aangewezen. *PET-CT scan* is zinvolle optie. Overleg met andere heilkundige disciplines (gyneco-plastische of urologie) indien nodig.

3° Locale excisie is – volgens niet gerandomiseerd onderzoek- een therapeutische **optie** bij T1N0 goed gediff.carcinoma van de margo analis (dus: kleiner dan 2 cm- geen sfincterinvasie en geen evidentie voor nodale invasie).

4° Postoperatieve chemoradiatie moet overwogen worden bij pat. bij wie incidenteel een SCC werd gevonden in gereseceerde skin tags als de volledigheid van de resectie niet vaststaat (**R1 resectie**).

4° Bijzondere aandacht bij bovenstaande behandeling van deze tumor moet gaan naar: psychologische en nutritionele ondersteuning, opvangen van radiatie-neveneffecten (huid) en chemo-neveneffecten (hemato/anti-emesis).

5° Bij fitte gemetastaseerde patiënten moet chemo (5-FU-cisplatinum combinatie) worden besproken . Responsen zijn meestal partieel en kortdurend.

11.6 Follow-up

- Pat. die bij de eerste evaluatie (week 8) na chemoradiatiebehandeling in complete remissie zijn: klinische follow-up om de 3-6 maanden (eerste 2 j) en verder om de 6-12 maanden (tot 5 jaar)
- ziekterecidief doet zich meestal loco-regionaal voor. Het op regelmatige basis uitvoeren van CTscan abdomen/thorax om te screenen naar meta's is controversieel.

11.7 Referenties

Eur. J. Cancer 2003 Jan;39(1):45-51. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ, Van der Steen-Banasik E, Trivière N, Stüben G, Puyraveau M, Mercier M; European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Radiotherapy Oncol. 2008 Jun;87(3):376-82. Epub 2008 Apr 29. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M, Joon ML, See A, Feigen M, Rykers K, Kai C, Zupan E, Scott A.

JAMA 2008 Apr 23;299(16):1914-21. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C.

12. GIST (gastroïntestinale stromale tumoren)

Onderstaande richtlijnen zijn gebaseerd op de ESMO-2009 Guidelines.

12.1 Inleiding

Jaarlijks worden bij 10 à 20 / 1.000.000 mensen klinisch merkbare GIST's gerapporteerd. De helft van deze patiënten wordt genezen door heekunde. Voor de komst van de Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) *imatinib* was de mediane overleving van metastatische patiënten 1 -2 jaar. Nu is dat 5 jaar. GIST's zijn mesenchymale tumoren met maligne proliferatie uitgaande van de interstitiële cellen van Cajal (intermediaire cel tussen gladde spiercellen en autonome GI nerveuze plexuscellen). Symptomatologie wordt vaak veroorzaakt door intra-abdominale compressie en GI bloeding. GIST's komen voor in de maag (60%), de dunne darm (30%), duodenum (5%), rectum (3%) en colon (1-2%). In de slokdarm zijn ze uitzonderlijk. Deze tumoren zijn soms uitgezaaid zonder gekende primaire site of kunnen uitzonderlijk ook uitgaan van het omentum of mesenterium.

Typisch voor deze tumoren is een activerende mutatie in de oncogenen c- KIT of PDGFRA, wat leidt tot een ligand-onafhankelijke activatie van de overeenkomstige TK-receptoren. Handteken van deze tumoren is dus een positieve immunohistochemie voor KIT. Deze tumoren hebben een zeer variabele diameter resp. mitotische activiteit. Naast de (zo volledig mogelijke) heekundige therapie heeft de behandeling van deze tumoren met Tyrosine Kinase Inhibitoren (TKI) een grote bijdrage geleverd in metastatische en neoadjuvante context en bij niet resecabele tumoren.

12.2 Diagnostiek of klinische staging (cTNM)

Beeldvorming en opvolging gebeurt best door CT abdomen/pelvis. Voor rectale GIST heeft NMR pelvis een meerwaarde. Screening naar metastatische ziekte gebeurt door CT thorax. Echoendoscopie (EUS) is een onderzoek met hoge accuraatheid voor onderzoek van de wand van de GI tractus. Karakteristieken van de letsels bij EUS kunnen helpen voor diagnose, differentiële diagnose en prognostische waardering (grootte, groeipatroon,...). Bovendien is via EUS een fijne naaldbiopsie mogelijk. Voor karakterisatie en opsporen van kleine leverletsels heeft NMR een meerwaarde.

Baseline PET-CT-scan (FDG-18-uptake) kan aangewend worden als de primaire lokalisatie onbekend is. In principe zal de informatie uit deze beeldvorming bij GIST weinig meerwaarde bieden boven een goed uitgevoerde hoge resolutie CT-scan. Baseline en follow-up PET-CT-scan (deltaSUV) is daarentegen wel zinvol voor metabole (snelle) meting van response bij neoadjuvante therapie of niet-operabele/ metastatische gevallen.

12.3 Anatomopathologische classificatie

12.3.1 Peroperatieve histologische diagnose

Als de "suspected GIST" kleiner is dan 2 cm (EUS) is histologische diagnose vaak moeilijk zonder heekundige excisie. De risico's van een heekundige benadering moeten afgewogen worden tegen "het beperkte risico van een kleine GIST". Kleine tumoren (<2cm) met hoge mitose-index zijn zeer zeldzaam. Als het gaat om een klein letsels kan geadviseerd worden een afwachtende houding aan te nemen: evt. EUS – follow-up en excisie als het letsel groter wordt. Voor "suspected GIST" >= 2 cm wordt geen afwachtende houding aangenomen: biopsie/excisie via laparoscopie of laparotomie.

Voor letsels in de perirectale resp. rectovaginale ruimte wordt biopsie/excisie voor elke diameter van een verdachte nodule voorgesteld.

Preoperatieve histologische diagnostiek (biopten) wordt geadviseerd :

- ° bij grote massa's waarbij heekundige resectie mogelijk complex (multi-visceroplanair) zal zijn.
- ° om te differentiëren met niet-heekundige indicaties (lymfoma, kiemceltumoren,...)
- ° voorbehoud voor een punctie moet gemaakt worden bij grote cystische tumoren (risico peritoneale contaminatie).
- ° op individuele basis – zeker in geval van eenvoudige heekunde – kan beslist worden tot excisie via laparotomie/-scopie met vriescoupe.
- ° metastasen zijn doorgaans meer toegankelijk voor histologisch onderzoek : percutane biopsie

12.3.2 Morfologische analyse en immunohistochemisch onderzoek.

a) drie types : spindle cell type (70%) – het epitheloïde type (10% en vaker mutaties in PDGFRA/ bijna exc. maag en betere prognose)- mixed type (20%)

b)Voor moleculair onderzoek wordt weefsel gefixeerd in formol . 95% van de tumoren is CD117 pos. Het aantal mitosen heeft een prognostische betekenis en moet uitgedrukt worden in aantal per 50 HPFs (**Fletcher-tabel/2002, Miettinen-tabel/2006**: risico-bepaling cf. infra).

Immunohistochemische profilering helpt bij diff. diagnose met andere mesenchymale , neuronale en NET-neoplasieën van de GI tract.

Type	CD117	CD34	SMA	S100 prot	Desmin
GIST	+ (>95%)	+ (60%) + (30%) - (95%) -			
Leiomyoma	-	+ (10%) +	-	+	
Leimyosarcoma	-	-	+	-	+
Schwannoma	-	-	-	+	-

12.3.3 Moleculair onderzoek .

In elk geval bij twijfel over de diagnose (vb. CD117neg) wordt aanvullend moleculair onderzoek uitgevoerd waarbij courante mutaties in de genen van C-Kit en PDGFRA worden opgezocht. Vier “ hot spots” worden onderzocht in het cKIT-oncogen: exon 9,11,13 en 17.

- A. Mutaties met prognostische waarde. Specifieke deleties in KIT exon 11 hebben een hogere risico op metastasering terwijl inserties van exon 11 een betere prognose hebben. Exon 9 mutaties (vnl. dunne darm) hebben een slechtere prognose .
- B. Mutaties met predictieve (gevoeligheid aan imatinib) betekenis. De hoogste response op TKI imatinib wordt bereikt bij mutaties in exon 11. De response rate is evenwel maar 48% bij een KIT mutatie in exon 9. Mutaties in KIT exon 17 zijn

zeldzaam en tonen vaak primaire resistentie. Dit geldt ook voor GIST's zonder KIT mutaties ("wild type) in de vier onderzochte exons. Bij deze GIST's is primaire heilkunde van metastatische ziekte een logische optie.

12.3.4 Prognostische factoren:

Aantal mitosen- grootte van de tumor- locatie van de primaire tumor- surgical margins (en evt. ruptuur tijdens de ingreep). Op basis van deze kenmerken kan men de patiënten indelen in "very low risk"- "low risk"- "intermediate risk"- " high risk". GIST's in de maag hebben een betere prognose dan deze in de dunne darm of het rectum.

Mitotic rate

- ° berekend in een zone van de tumor die bij screening de hoogste mitotische activiteit heeft.
- ° uitgedrukt als het aantal mitosen per 50 high-powerfields (HPFs) gebruik makende van de 40*vergroting (opp. van 5mm²).
- ° picnotische of dykaryotische kernen worden niet geteld als mitosen
- ° < of = 5 /50 HPFs mitotic rate: " low "
- > 5/ 50 HPFs mitotic rate : " high "

Rates of progression-free survival for GISTs of stomach, small intestine, and rectum grouped by mitotic rate and tumor size*

Tumor size, cm	Mitotic rate, HPFs	Percent of patients progression-free during long-term follow-up			
		Primary site			
		Gastric	Jejunum/ileum	Duodenum	Rectum
≤2	≤5/50	100	100	100	100
2 to 5	≤5/50	98.1	95.7	91.7	91.5
5 to 10	≤5/50	96.4	76	66*	43*
>10	≤5/50	88	48		
≤2	>5/50	100*	50*	-	46
2 to 5	>5/50	84	27	50	48
5 to 10	>5/50	45	15	14*	29*
10	>5/50	14	10		

Based on long-term follow-up studies on 1055 gastric, 629 small intestinal, 144 duodenal, and 111 rectal cancers.

* Data are combined for tumors >5 cm.

•Small number of cases.

Adapted from: Miettinen, M, et al. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70.

12.4 TNM-Staging (for GIST at all sites)

T *Primaire tumor*

T _x	Niet evalueerbaar
T ₀	Primaire tumor niet aangetoond
T ₁	Tumor 2 cm of minder
T ₂	Tumor meer dan 2 cm maar minder dan 5 cm
T ₃	Tumor meer dan 5 cm maar minder dan 10 cm
T ₄	Tumor meer dan 10 cm in zijn groots diameter

N *Regionale lymfeklieren*

N _x	Niet evalueerbaar
N ₀	Geen
N ₁	Regionale lymfekliermetastasen aanwezig

Metastasering naar lymfeklieren is zeer uitzonderlijk. Indien geen informatie bekend is over de regionale lymfeklierstatus wordt in principe NO/pNO gebruikt en niet Nx.

Lymfeklieruitruiming wordt in principe niet uitgevoerd bij heelkundige resectie.

M *Metastasen*

M _x	Niet evalueerbaar
M ₀	Geen
M ₁	Aanwezig

Metastasen bevatten de abdominale weke delen, de lever en (minder frequent) metastasen op afstand (bot, weke delen, huid en zeldzaam longen).

S *Stadia: anatomische staging/prognostische groepen*

GASTRIC GIST (also for omentum)

Group	T	N	M	Mitotic rate
Stadium Ia	T1-2	N0	M0	Low
Stadium Ib	T3	N0	M0	Low
Stadium II	T1	No	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stadium IIIa	T3	N0	M0	High
Stadium IIIb	T4	N0	M0	High
Stadium IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any Rate

SMALL INTESTINE GIST (also used for esophagus, colorectal, mesentery en periotneum)

Group	T	N	M	Mitotic rate
Stadium I	T1	NO	M0	Low
	T2	NO	M0	Low
Stadium II	T3	No	M0	Low
Stadium IIIa	T1	NO	M0	High
	T4	NO	M0	Low
Stadium IIIb	T2	NO	M0	High
	T3	NO	M0	High
	T4	NO	M0	High
Stadium IV	Any T	N1	M0	Any Rate
	Any T	Any N	M1	Any Rate

12.5 Behandeling

Aan patiënten moet – zeker voor complexe situaties- multidisciplinair advies en therapeutische expertise worden aangeboden.

12.5.1 Limited disease

Standaardbehandeling is heekkundige resectie(laparotomie/laparoscopie) zonder lymfeklierdissectie .Voor tumoren > 5cm en als de ingreep meerdere organen zal treffen wordt een laparotomie voorgesteld. **R0 resectie wordt beoogd.** Bij R1 resectie kan een re-excisie gebeuren. Doch voor GIST's is niet duidelijk welke breedte voor de resectiemarge vereist is. Zo wordt in de maag “ enkele cm” genomen, terwijl laagrectaal 1 mm als voldoende wordt beschouwd. De negatieve impact van positieve resectiemarges (R1) is onduidelijk (niet per se slechtere overleving). Zo kan de aanwezigheid van positieve sectievlakken worden geaccepteerd bij “ low-risk” GIST en indien R0-heelkunde majeure functionele sequelen zou veroorzaken.

Imatinib NEOADJUVANT:

Als R0-heelkunde niet haalbaar (borderline resectable/ locally advanced/ grote GIST's) of als mutilerende heekkunde wordt voorzien, moet imatinib *in neoadjuvante setting* worden overwogen. Dit wordt ook voorgesteld indien de chirurg meent dat het risico op perforatie of bloeding wordt verkleind door een *pre-op. cytoreductie*. Imatinib kan downsizing van de tumor geven maar heeft ook invloed op de tumorvasculatuur en weefselsamenstelling. Na maximale tumor-response (doorgaans na 6 – 12 maanden) of van zodra resecabiliteit bereikt is, wordt heekkunde gepland. *In deze context wordt voor het starten van imatinib een mutatie-analyse van de GIST voorgesteld om imatinib-“non-sensitive”- mutaties op te sporen.* Vergelijking van PET-CT voor starten van de behandeling en enkele weken na start imatinib kan de “vroege metabole respons” meten. Zo zal heekkunde voor een non-responder niet nodeloos uitgesteld worden.

Imatinib ADJUVANT:

Uit RCT blijkt dat een postoperatieve behandeling met imatinib bij patiënten na R0-resectie van een ≥ 3 cm GIST de “vroege” ziektevrije overleving zal verlengen. Gegevens over relapse rate, tijd

tot ontstaan van secundaire resistentie, “long term”- ziektevrije overleving resp. globale overleving volgen nog. Imatinib is heden geïndiceerd voor adjuvante therapie bij patiënten met een KIT+ Gist indien een significant verhoogd risico op recidief. Het wordt in elk geval 1 jaar postoperatief voorgeschreven. Bij patiënten met een sterk verhoogd risico is vermoedelijk een langere therapie aangewezen (NCCN guidelines) .

Proposed modification of NIH consensus criteria for risk stratification of GISTs

Original NIH ^[1] criteria			Proposed ^[2] criteria		
Risk group	Size, cm	Mitotic rate, per 50 HPF	Risk group	Size, cm	Mitotic rate, per 50 HPF
Very low risk	<2	<5	Level I	≤5	<5
Low risk	2-5	<5	Level II	<5	6-10
Intermediate risk	<5	6-10		5-10	<5
	5-10	<5	Level III	≤5	>10
High risk	>5	>5		5-10	6-10
	>10	Any		>10	<5
	Any	>10	Level IV	>5	>10

GIST: gastrointestinal stromal tumor.

1. Fletcher, C, et al. *Int J Surg Path* 2002; 10:81.

2. Huang, HY, et al. *Surgery* 2007; 141:748.

12.5.2 Extensive disease

Imatinib is standaard behandeling bij patiënten met locally advanced disease resp. metastatische ziekte. Dit geldt ook voor de metastatische patiënten na een R0-resectie van de primaire tumor en de metastasen.

Standaarddosis van imatinib is 400 mg. Voor pat. met een exon 9 KIT mutatie is aangetoond dat de progressievrije overleving beter is met 800 mg daags. De behandeling wordt voor onbepaalde tijd gegeven. Ook na heelkundige resectie van metastasen. Bij toxiciteit wordt de dosis van de medicatie gereduceerd of de behandeling tijdelijk onderbroken. Bovendien dient regelmatig door beeldvorming tumor response geëvalueerd te worden gezien het risico van secundaire resistentie.

Heelkundige excisie van metastasen – die vooraf behandeld en beantwoord hebben aan imatinib- is mogelijk zinvol en moet in MOC besproken worden.

Heelkundige resectie van de primaire GIST bij een patiënt met synchrone inoperabele metastasen kan worden overwogen om complicaties te voorkomen.

In omstandigheden waarin de ziekte evenwel progressief is, wordt geen voordeel ervaren van heelkundige excisie van metastasen. Dit moet onderscheiden worden van “palliatieve “heelkunde voor “limited progression” (vb. nodule within a mass) die wel een gunstige invloed heeft op de progressievrije overleving van een patiënt wiens ziekte tot dan wel gecontroleerd was met TKI.

Bij progressie van de tumor moet de compliantie van patiënt met imatinib nagegaan worden. Ook een verandering van farmacokinetiek door interactie van TKI met andere medicatie moet opgespoord worden.

Tijdens behandeling met imatinib kunnen verschillende tumorale celclonen ontstaan door verworven mutaties (*secundaire resistentie*). Dosisescalatie (600- 800 mg daags) kan de groei van deze resistente tumorale cellen afremmen.

Bij ziekteprogressie met imatinib of indien therapie met imatinib niet meer wordt verdragen kan een tweede lijn TKI (Sunitinib) voorgeschreven. Dit is een behandeling van 4 weken “on”-2 weken”off”.

Maar ook heekkundige resectie of lokale ablatieve therapieën (hepatic arterial embolisation , RFA,..) zijn een optie bij geïsoleerde progressieve letsels . Dit wordt in MOC besproken.

12.6 Follow-up

12.6.1 response evaluatie

Tumor response kan zich uiten onder vorm van down-sizing maar ook als vermindering van de densiteit van de letsels op CT. Zelfs toename van tumorgrootte kan uiting zijn van response als ook afname van CT-densiteit. PET-CT is zeer gevoelig voor vroege metabole response-bepaling.

Ook de afwezigheid van tumorprogressie na maanden behandeling is equivalent aan response. Omgekeerd kan er ook tumorprogressie zijn zonder toename van de diameter van een letsel (een “nodule in the mass”).

De klassieke RECIST-criteria kunnen niet steeds toegepast worden om tumor response of ziekteprogressie te bepalen. De radioloog hanteert de Choi-criteria.

12.6.2 follow-up na heekkundige behandeling van lokale ziekte

Follow-up strategie in functie van kans op ziekterecidief cf. supra.:

- mitotische index
- grootte van de tumor
- locatie primaire tumor

High risk patiënten hebben doorgaans relapse binnen 2 -3 jaar. Relapse treedt meestal op in het peritoneum of de lever. Follow-up : eerste drie jaar opvolgingsmodaliteiten (US/CTabdomen) om de 4-6 maanden

Intermediate en low-risk-GIST: opvolging door US of CT abdomen om de 6 maand (5 jaar).

Very Low risk-GIST: vermoedelijk is follow-up niet zinvol

12.7 Referenties

New Engl. J. Med. 2002 Aug 15;347(7):472-80. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H.

Lancet 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I.

Semin. Diagn. Pathology 2006 May;23(2):70-83. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Miettinen M, Lasota J.

Am. J. Surg. Pathology 2006 Apr;30(4):477-89. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before

imatinib with long-term follow-up. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J.

J. Clin. Oncology 2006 May 20;24(15):2325-31. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM

Eur. J. Cancer 2006 May;42(8):1093-103. Epub 2006 Apr 18. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours.

Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeyer A, Judson I; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group

Lancet 2006 Oct 14;368(9544):1329-38. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG.

J. Clin. Oncol. May 1, 2007 vol. 25 no. 13 1753-1759 . Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria . Haesun Choi , Chuslip Charnsangavej, Silvana C. Faria, Homer A. Macapinlac, Michael A. Burgess, Shreyaskumar R. Patel, Lei L. Chen, Donald A. Podoloff and Robert S. Benjamin , Hohenberger P, Eisenberg B.

Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 10004 Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts) M. M. Van Glabbeke, K. Owzar, C. Rankin, J. Simes, J. Crowley and GIST Meta-analysis Group (MetaGIST)

J. Clin. Oncology 2008 Feb 1;26(4):626-32. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033.

Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Raymond AK, Bramwell VH, Baker LH, Maki RG, Tanaka M, Hecht JR, Heinrich MC, Fletcher CD, Crowley JJ, Borden EC.

Annals Oncology 2009 May;20 Suppl 4:64-7. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group.

Lancet 2009 Mar 28;373(9669):1097-104. Epub 2009 Mar 18. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team.

Eur. J. Cancer 2009 Jul;45(11):1959-68. Epub 2009 Mar 11. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, Harmon CS, Law CN, Morgan JA, Ray-Coquard I, Tassell V, Cohen DP, Demetri GD.

Ann. Surg.Oncology 2010 Oct;17(10):2585-600. Epub 2010 Apr 21. Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST).