

Aanpassingen beleidslijnen digestieve oncologie (dr. J. Vannoote)

BELEIDSLIJNEN COLORECTAAL CARCINOMA

INLEIDING

Het "klassieke colorectale carcinoom" is een adenocarcinoom van de dikke darm, exclusief de appendix.

Worden hier niet besproken: sarcoma's, lymfoma's en carcinoïde tumoren van de dikke darm.

Aanpassing van deze richtlijnen gebeurde adhv. de recente ESMO guidelines (Schmoll et al. Annals of Oncology 23: 2479–2516, 2012) en volgens PROCARE richtlijnen.

Inhoud

- Preventie en screening / follow up colonpoliepen
- Diagnose en staging rectum carcinoom
Diagnose en staging van coloncarcinoom
- TNM-classificatie
- Behandeling
- Follow up na curatieve resectie van colorectaal carcinoom

PREVENTIE EN SCREENING

Primaire preventie

- ▶ Eet voldoende groenten, fruit en vezels.
- ▶ Verminder vetinname.
- ▶ Beweeg voldoende.
- ▶ Hou uw gewicht optimaal.
- ▶ Rook niet.
- ▶ Beperk alcoholgebruik.

Secundaire preventie of screening

Onderscheid tussen populatiescreening en individuele screening.

Populatiescreening

In de average risk groep is het nut aangetoond van verschillende screening programma's in de vermindering van de mortaliteit ten gevolge van colorectaal carcinoom.

Screeningmodaliteiten overleggen met patiënt:

- FOBT: minstens 4 gerandomiseerde trials en één meta-analyse

- Sigmoidoscopie: 4 case control studies
 - Colonoscopie: cohort studie bij patiënten met adenomateuze poliepen
- Het nut van screening (versus geen screening) wordt algemeen aanvaard, doch er zijn nog geen goede vergelijkende studies tussen de verschillende methodes.

Recent werd gestart met een **screeningsprogramma van de Vlaamse Overheid**, waarbij gebruik gemaakt wordt van een immunochemische FOBT test (iFOBT).

- ▶ Start oktober 2013
- ▶ GRATIS
- ▶ Alle mannen/vrouwen tussen 56-74 jaar, maar niet allemaal tegelijk.
 - 2013: mannen/ vrouwen 66/68/70/72 en 74 jaar
 - 2014: mannen/ vrouwen 56/58/60/62/64/66/68/70/72 en 74 jaar (rond verjaardag)
- ▶ Uitnodiging om de 2 jaar
- ▶ Tegen einde 2015 = iedereen uitgenodigd.
- ▶ Gebruik van iFOBT
- ▶ Zo positieve iFOBT → colonoscopie (cave veel vals positief)
- ▶ Zo negatieve iFOBT → herhaling iFOBT na twee jaar

Individuele screening

Risicoprofiel van patiënt moet worden bepaald, adhv persoonlijk en familiale voorgeschiedenis:

- Familiale belasting voor coloncarcinoma: matig verhoogd risico op CRC
- Inflammatoir darmlijden: matig verhoogd risico op CRC
- Voorgeschiedenis van poliepen/CRC: matig verhoogd risico op CRC
- Erfelijke syndromen: HNPCC en FAP: sterk verhoogd risico op CRC

Screeningonderzoek: totale colonoscopie (geen stoelgangstest)

Leeftijd waarop moet gestart worden met screenen hangt af van risicoprofiel/factoren/erfelijkheid:

- Familiaal: start-leeftijd = 40 jaar of leeftijd waarop de diagnose van CRC werd gesteld bij familielid – 10 jaar (zie tabel)
- HNPCC: start op 25 jaar
- FAP (APC gen mutatie): zo mutatie aangetoond: start rond 10-15 jaar (colectomie vanaf 18-20 jaar)

CRC in FDR	AGE	PROCEDURE	FREQUENCY
1 < 60 y or > 1 at any age	40 of 10 years prior to earliest CRC in family	Colonoscopy	Every 3 - 5 Y
1 after 60 y	40	Follow average risk guidelines	

CRC in ≥ 2 SDR	40	Follow average Risk guidelines	
----------------------------	----	-----------------------------------	--

PATIENT	AGE	PROCEDURE	FREQUENCY
Pancolitis Left side colitis	8 - 10 y after onset	Colonoscopy with biopsies	Every 1 - 2 y
UC + PSC	Time of PSC diagnosis	Colonoscopy with biopsies	Every year

Genetische syndromen

Opsporen genetische predispositie zo carcinoom bij jonge patienten (≤ 50 j): denk aan Lynch syndroom of HNPCC volgens modified Bethesda richtlijnen; FAP bij multiple poliepen (>100)

HNPCC of Lynch syndroom:

- ▶ MSI en IHC op tumorweefsel (MSI en/of IHC of MMR).
 - ▶ Mutatie MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 en PMS2: MLH1/MSH2/MSH6 mutaties veroorzaken ongeveer 90 % van de aangetoonde mutaties bij HNPCC.
 - ▶ Revised Bethesda criteria:
 - Colorectaal carcinoom bij een patiënt jonger dan 50 jaar.
 - Synchron of metachroon carcinoom, of andere HNPCC-gerelateerde tumor (*), ongeacht de leeftijd.
 - Colorectaal carcinoom met MSI-H histologie, bij een patiënt jonger dan 60 jaar.
 - Colorectaal carcinoom met één of meer eerste graadsverwanten met colorectaal carcinoom en/of HNPCC-geassocieerde tumor; 1 van de tumoren gediagnosticeerd onder de 50 jaar.
 - Colorectaal carcinoom en twee of meer eerste of tweede graadsverwanten met HNPCCgerelateerde tumoren ongeacht de leeftijd.
- (*) endometrium, ovarium, maag, pancreas, urinewegen, galwegen, hersenen, dundarm.

Patiënten die voldoen aan één van de laatste vier Bethesda criteria:

- Indien tumorweefsel beschikbaar, best combinatie MSI en immunohistochemie. Verdere mutatieanalyse bij patiënten met MSI-H tumoren (instabiliteit in minstens 2 markers) of bij tumoren waarbij er geen expressie is van MLH-1/MSH2, MSH6.
- Indien geen tumorweefsel beschikbaar of 1 van de eerste drie criteria: eventueel weglaten MSI bepaling en direct mutatie analyse

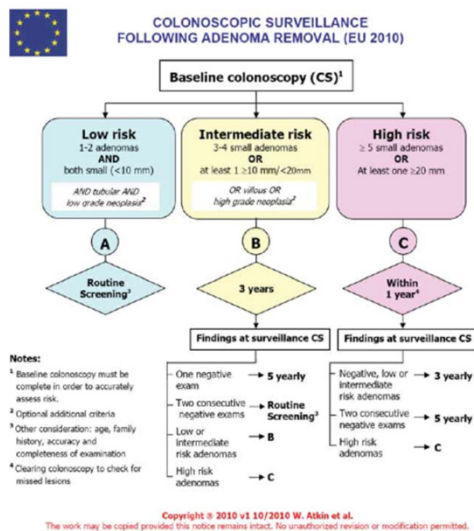
FAP

- ▶ Multipole poliepen (> 100) colon; maag en duodenale poliepen
- ▶ Maagtumoren en Extra GI tumoren

- ▶ APC gen mutatie
- ▶ AFAP

Follow up colonoscopie bij poliepen

- Aantal poliepen; grootte van de poliepen en histopathologisch beeld van belang.
- Onderstaande schema voor follow up na polypectomie bij 'average risk' populatie.
- Steeds rekening houden met familiale VG, leeftijd, co-morbiditeit, kwaliteit van voorbereiding colonoscopie.



Diagnose en staging Rectumcarcinoom

PROCARE guidelines: On-line registratie.

Opmerking voor rectumcarcinoom: De exacte definitie van het rectum is moeilijk. Het rectum is 15 cm lang van de margo ani met een (flexibele) sigmoidoscoop. Het onderste derde wordt gedefinieerd van 0 tot 5 cm vanaf de linea dentata, het middelste derde van 5 tot 10 cm en het proximale derde vanaf 10 cm.

- Anamnese, inclusief familiale anamnese voornamelijk naar voorkomen van poliepen, coloncarcinoom (1° & 2° lijnsverwanten) en andere types van carcinoom.
- Klinisch onderzoek met ppa en zorgvuldige beschrijving van de tumor t.o.v. de margo ani.
- Labo met bepaling CEA waarde.
- Totale colonoscopie voor biopsiename van het tumorale letsel, om eventuele synchrone letsels hogerop te detecteren en om eventueel synchrone poliepen te verwijderen (zo relevant). Zo omwille van een obstruerende tumor of omwille van andere redenen geen totale colonoscopie preoperatief kan gebeuren, dient dit postoperatief door te gaan.
- De belangrijkste vragen bij diagnose van een rectumcarcinoom zijn:
 1. indicatie tot preop neo-adjuvante therapie (vanaf T3 of N+)
 2. de afstand tot de sluitspier

3. voor oppervlakkige tumoren: haalbaarheid van lokale excisie (TEM procedure).

De behandeling van een rectum carcinoom hangt af van TNM stadium, de afstand van de tumor tot de margo ani/sluitspier en van de relatie van de tumor tot de mesorectale fascia (MRF). De term CRM wordt niet meer gebruikt gezien de CRM enkel postoperatief kan bepaald worden adhv chirurgisch resectiestuk.

- T stadium: colonoscopie, EUS rectum, CT abdomen en MRI bekken (MRI ook voor bepalen van MRF).
- N stadium: EUS rectum, MRI bekken
- M stadium:
 - CT thorax met contrast (RX thorax is acceptabel), zeker bij lokaal gevorderd rectumcarcinoom (T3-4,N+), en bij twijfel over de eventuele aanwezigheid van kleinere longmetastasen op RX thorax.
 - CT scan van het volledige abdomen met IV en PO contrast ter beoordeling van de lever, intra-abdominale metastasen of adenopathieën, en de lokale situatie.
 - PET-CT scan: niet routinematig. Bij twijfel over de eventuele aanwezigheid van metastasering op andere locaties. Ook zo reseceerbare levermetastasen bij diagnosestelling (liver only metastases).
 - MRI lever zo reseceerbare levermetastasen.
 - Botscan en CT hersenen enkel op indicatie.
- Restaging / bepalen van het respons na inductie therapie (Chemoradiotherapie):
Nieuwe beeldvorming ten vroegste 4 weken na de chemoradiotherapie.

Geen enkel onderzoek is accuraat voor bepalen van complete remissie.

CT thorax-abdomen wordt aangeraden ter uitsluiting van eventueel nieuw ontstane metastasen ondanks de inductie therapie en ter evaluatie tumorrespons.

MRI scan wordt aangeraden enkel zo dit aanleiding geeft tot wijziging in therapie.

Rol van PET-CT scan is in onderzoeksfase.

- Pathologie: guidelines voor dissectie en reportering:
Guidelines of the Royal College of Pathologists in the United Kingdom:
<http://www.rcpath.org/index.asp?pageID=1153>

APO aspecten van klinisch belang na TME resectie rectum :

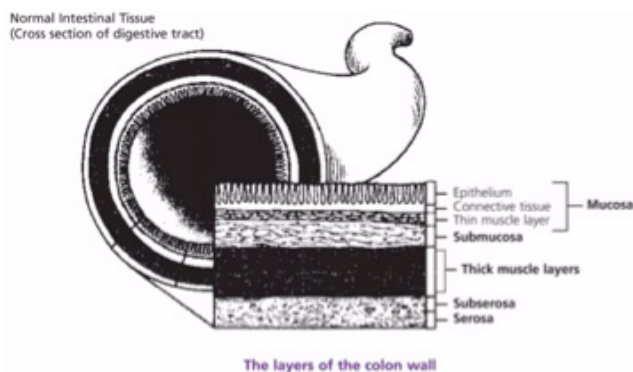
- macroscopische inspectie is cruciaal en prognostisch van belang: afstand tot distale marge, circumferentiële marge en macroscopisch volledig/intact zijn van het mesorectum (CRM bepaling)
- classificatie van de primaire rectumtumor: TNM classificatie versie 5
- Tumor regressie graad (TRG): nog geen indicatie tot routinematige bepaling
- opsporen van klieren is moeilijker na voorafgaande radiochemo.

Diagnose en staging coloncarcinoom

- Anamnese, inclusief familiale anamnese voornamelijk naar voorkomen van poliepen en carcinoma (1° & 2° lijnsverwanten).
- Klinisch onderzoek

- Labo met bepaling CEA waarde.
- Totale colonoscopie voor biopsiename van het tumorale letsel, om eventuele synchrone letsels hogerop te detecteren en om eventueel synchrone poliepen te verwijderen (zo relevant). Zo totale colonoscopie preoperatief niet mogelijk is omwille van een obstruerende tumor of andere reden, dient postoperatief een totale colonoscopie te gebeuren.
- N-staging: CT scan
- M-staging:
 - CT scan van het volledige abdomen ter beoordeling van de lever, intra-abdominale metastasen of adenopathieën, en de lokale situatie.
 - RX thorax is aangewezen ter detectie van longmetastasering.
 - CT Thorax wordt aangeraden bij twijfel over de eventuele aanwezigheid van kleinere longmetastasen op RX thorax
 - In praktijk: CT thorax-abdomen (terugbetaald voor oncologie, onderzoek op 1 dag, aangeraden bij grote tumorale letsels).
 - PET-CT scan: niet routinematig. Bij twijfel over de eventuele aanwezigheid van metastasering op andere locaties. Ook zo reseceerbare levermetastasen bij diagnosestelling (liver only metastases).
 - MRI lever zo reseceerbare levermetastasen.
 - Botscan en CT hersenen enkel op indicatie.
- Pathologie: guidelines voor dissectie en reportering:
Guidelines of the Royal College of Pathologists in the United Kingdom:
<http://www.rcpath.org/index.asp?pageID=1153>

TNM classificatie (AJCC 6e editie 2002)



T0 geen primaire tumor aanwezig

- Tis carcinoma in situ of tumorinvasie beperkt tot mucosa
- T1 tumorinvasie tot in de submucosa
- T2 tumorinvasie tot in de muscularis propria
- T3 tumorinvasie doorheen de muscularis propria tot in de subserosa of tot in het niet-geperitonealiseerd peri-colisch of peri-rectaal vetweefsel
- T4 tumorinvasie tot in aanliggende organen of tumorperforatie doorheen het visceraal peritoneum
- Tx Primaire tumor niet te beoordelen

N0 geen regionale lymfekliermetastasering
 N1 regionale lymfekliermetastasering in 1-3 klieren
 N2 regionale lymfekliermetastasering in > 3 klieren
 Nx regionale lymfekliermetastasering kan niet worden beoordeeld

M0 Geen metastasen op afstand
 M1 Metastasen op afstand
 Mx Metastasering op afstand kan niet worden beoordeeld

STADIUM

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1-2	N0	M0	(Dukes A)
Stadium II a	T3	N0	M0	(Dukes B)
Stadium II b	T4	N0	M0	
Stadium III a	T1-2	N1	M0	(Dukes C)
Stadium III b	T3-4	N1	M0	
Stadium III c	Telke	N2	M0	
Stadium IV	Telke	Nelke	M1	(Dukes D)

Behandeling

- 1 Colorectale poliepen met maligniteit
- 2 Niet-gemetastaseerd coloncarcinoom
- 3 Niet-gemetastaseerd rectumcarcinoom
- 4 Operabele tumoren met operabele long- en/of levermetastasen
- 5 Inoperabele metastasen

1 Colorectale poliepen met maligniteit

1 / Bij aanwezigheid van high-grade dysplasie of carcinoma in situ in de geresecteerde poliep, is geen verdere heelkundige behandeling noodzakelijk.

2 / Invasief carcinoma in een poliep

2.1 Als volgende criteria allemaal vervuld zijn:

- volledige resectie van de poliep in 1 stuk (dus niet piece meal)
- tumor goed of matig gedifferentieerd; niet weinig gedifferentieerde tumor
- geen vasculaire of lymfevatinvasie
- geen submucosale invasie
- negatief snedevlak van minstens 1 mm

is geen verdere chirurgische therapie noodzakelijk (ASCO – recommendations).

Wel strikte endoscopische follow-up (na 3 maanden, 6 maanden, 1 jaar)

2.2 In alle andere gevallen:

- incomplete polypectomie
- piecemeal polypectomie
- lymfatische of bloedvatinvasie
- submucosale invasie van de tumor (steel of vlak)
- weinig gedifferentieerde tumor
- invasieve tumor op minder dan 1 mm van de marge
- bij twijfel, zeker indien geen geassocieerde co-morbiditeit moet aanvullende chirurgie overwogen worden.

Procedure: coloscopie met markeren van de poliepectomieplaats; gevolgd door chirurgie (partiele colectomie)

2 Niet-gemetastaseerd coloncarcinoom

Primaire heekunde

Voor al deze tumoren (TNM \geq T2N0M0) wordt primaire chirurgie uitgevoerd (indien de patiënt operabel is).

Type heekunde: brede resectie van het colonsegment waar de primaire tumor zich in bevindt (minstens 5 cm aan elke zijde van de tumor), met en bloc resectie van de regionale lymfeklieren (minstens 12 anders under-staging); eventueel met tijdelijk stoma indien de patiënt zich aanbiedt in obstructie. Laparotomie of laparoscopie wordt individueel bepaald rekening houdend met voorgaande abdominale ingrepen, algemene toestand van patiënt, tumor zelf (locally advanced, obstructie, perforatie).

Adjuvante therapie

- De adjuvante chemotherapie wordt gestart 4 tot 6 weken postoperatief
- Totale colonoscopie indien preoperatief niet gebeurd
- Voor-en nadelen van adjuvante chemotherapie voor individuele patiënt kunnen worden bepaald via: www.adjuvantonline.be
- Indicaties:
 - T3,N0,M0 met tenminste 1 ongunstige of risico factor (cfr infra); ook rekening houdend met de leeftijd
 - T4,N0,M0
 - Elke TN+ (stadium III tumoren)
- Ongunstige factoren ("hoog risico stadium II"):
 - T4 tumoren: invasie in aanliggende organen
 - tumor met obstructie / perforatie / soiling
 - aanwezigheid van bloedvat-, lymfevat-, of perineurale invasie
 - slecht gedifferentieerde tumoren
 - jonge patiënten (welke leeftijdsgrens? Beschikbare gegevens dat adjuvante therapie niet zinvol zou zijn bij patiënten met HNPCC)
 - minder dan 12 lymfeklieren in het resectiespecimen

- bepaalde histologische types: colloid-mucoid
 - duidelijke CEA-stijging
 - detectie van micrometastasen in lymfeklieren op basis van cytokeratine-kleuringen
 - toekomst: eventueel immuunhistochemische markers
- Voor curatief geresecteerde stadium II tumoren is adjuvante chemotherapie niet routinematig aangewezen. Bij 'hoogrisico stadium II' tumoren, kan adjuvante therapie toch overwogen worden. Er is nog geen consensus over welke patiënten voldoen aan het criterium 'hoogrisico stadium II' (hoeveel risicofactoren nodig?, relatief belang van de verschillende risicofactoren, interpretatie van sommige risicofactoren, wat met patiënten met mogelijks HNPCC?).
- Voor oudere patiënten (> 70j) in goede algemene toestand, kan een gelijkaardig benefit zonder toename in toxiciteit bekomen worden. Bij ernstige comorbiditeit tgv andere pathologie, is er mogelijks een verhoogde toxiciteit. De beslissing is telkens individueel te nemen, in functie van de algemene toestand, co-morbiditeit, levensexpectantie en wens van de patient.
- Chemotherapie schema's (zes maanden adjuvante chemotherapie)

Stadium III tumoren (N+) (en goede algemene toestand):

- 12 cycli modified FOLFOX (5 FU-LV en Oxaliplatin, twee wekelijks schema)
- 6 maanden Xeloda po
- 12 cycli 5FU-LV volgens de Gramont (infusioneel schema)
- cycli 5FU-LV volgens het Mayo schema (ev. volgens het gemodificeerde Mayo schema bij oudere patiënte).

Stadium II tumoren (N-): NIET systematisch adjuvante chemo. "hoog-risico tumoren"

- 12 cycli modified 5FU-LV volgens de Gramont (infusioneel schema)
- cycli 5FU-LV volgens het Mayo schema (ev. volgens het gemodificeerde Mayo schema bij oudere patiënte).
- Oxaliplatin en Xeloda zijn NIET terugbetaald voor stadium II tumoren.

3 Niet-gemetastaseerd rectumcarcinoom

A.

Alle tumoren met preoperatief stadium Tis-1-2,N0,M0, tumoren meer dan 10 cm boven de margo ani maar <T4 en tumoren met verwickelingen (dreigende obstructie, bloeding, perforatie)

- geen preoperatieve behandeling
- deel 1: heekunde
 - type heekunde: TME: (lage) anteriorresectie, colo-anale J Pouch of abdomino-perineale rectumamputatie met definitief stoma
- interval 4 a 6 weken
- deel 2: postoperatieve adjuvante chemoradiotherapie

- indicatie : als pathologisch stadium T3b,4,N0 of elke TN+; tumoren met een CRM < 1 mm of positieve CRM; R1 en R2 resecties; ook in functie van peroperatieve bevindingen (boven of onder peritoneale omslagplooi)
- schema: radiotherapie met continue toediening van 5FU via pomp, 4 weken rust en dan nog 8 cycli chemotherapie met 5FU-LV volgens De Gramont
OF ? radiotherapie tot 45 Gy gevolgd door een surdosage op het tumorbed tot een totale dosis van 50.4 Gy, gevolgd door 4 toedieningen volgens Mayo of 8 toedieningen volgens De Gramont.

- OPM: Tumoren met preoperatief stadium T4, reikend tot de omliggende structuren of met peritoneale reflectie, wél preoperatief chemoradiotherapie. Intense preoperatieve chemotherapie is een optie, maar nut hiervan werd nog niet systematisch aangetoond.

B

Tumoren minder dan 10 cm van de margo ani met preoperatief stadium T3-4,N0 of elke TN+ of krappe/positieve MRF

- deel 1: Preoperatieve chemoradiotherapie:

- schema: radiotherapie 25 x 1.8 Gy = 45 Gy, samen met continue toediening van 5FU via pomp.
- nieuwe staging na interval van 4 weken
 - als operabel geworden: doorgaan met deel 2 en 3
 - als inoperabel tgv. doorgroei / fixatie: boost radiotherapie: 5.4 Gy extra op het tumorbed (totaal 50.4 Gy)
 - als inoperable tgv ontstaan van metastasen op afstand (zeldzaam): 'palliatieve' chemotherapie

Preoperatief enkel radiotherapie:

- in functie van de dringendheid van chirurgie (obstructief) en/of wens of comorbiditeit van de patient:
- korter radiotherapieschema (13 x 3 Gy), gevolgd door
- snelle heekunde nl. binnen de 2 weken.

- deel 2: heekunde: TME procedure

- interval 4 tot 5 weken

- deel 3: postoperatieve adjuvante chemotherapie

- schema: 8 cycli modified De Gramont
- OPM: Ingeval preoperatief neo-adjuvante radio(chemo)therapie werd toegediend, is geen adequaat pTNM beschikbaar. In deze gevallen geldt dat de (klinische) preoperatieve staging (en dus niet de pTNM staging) bepalend is voor het al of niet toedienen van adjuvante therapie. Hieruit volgt dat een indicatie tot preoperatieve radio(chemo)therapie tegelijk een indicatie tot postoperatieve adjuvante chemotherapie impliceert (alle T3-4 of N+).

NB. In bijlage: radiotherapieprotocol

C

Rectum tumoren voor TEM procedure

- Indicaties:

- zeer vroegtijdig stadium: cT1 sm1/2 (Sm1 indien evalueerbaar)
 - biopsie: goed tot matig gedifferentieerd zonder lymphovasculaire invasie
 - < 3 cm breed of $\leq 1/3$ van de rectale omtrek
 - mobiel letsel
 - EUS voor T status: T1
 - MRI of EUS voor N status: N0
- geen preoperatieve behandeling

- deel 1: heerkunde

- type heerkunde: TEM procedure

- deel 2: postoperatief

- Als pT1 sm1: curatief in opzet: geen bijkomende behandeling geïndiceerd
- Als pT1sm2 of meer, als positief snedevlak, als slecht gedifferentieerd of als bijkomende risicofactoren zoals bloedvat- of lymfevatinvasie: niet curatief in opzet, in functie van leeftijd en comorbiditeit best bijkomende heerkunde (zonder noodzaak tot interval)
- eventueel postoperatief (chemo)radiotherapie zo lokale excisie niet curatief bleek en patient geen kandidaat is voor bijkomende heerkunde

4. RECTUM tumoren met (potentieel) reseceerbare long- en/of levermetastasen

- Zo radicale heerkunde wordt overwogen: steeds onco PET (NB onco PET steeds uitvoeren voor eventuele inductiechemotherapie om met de hoogst mogelijke sensitiviteit andere metastatische locaties op te sporen)
- eventueel MRI van de lever
- ESMO groepen: 0-1 (groep 0: direct resecabel; groep 1: borderline/potentieel resecabel).

A. R0 Reseceerbare levermetastasen (ESMO groep 0)

- Zo meerdere levermetastasen: EORTC 40983 studie (4 levermetastasen!): significante toename PFS zo peri-operatief chemo: 3 maanden pre- en postoperatief FOLFOX (telkens 6 kuren)
- Zo solitaire kleine levermetastase (< 2 cm): upfront chirurgie overwogen (gezien kans op niet meer zichtbaar worden van de metastase na chemotherapie). Postoperatief zes maanden Folfox.
- pre- en postoperatieve versus postoperatieve chemotherapie alleen, en de toevoeging van angiogenese remmers of EGFR antibodies aan perioperatieve chemotherapie wordt nagegaan in lopende studies.
- Cave: bij kleine metastasen wordt best na 3 of 4 toedieningen Folfox, controle beeldvorming uitgevoerd om te vermijden dat de letsels te klein worden voor peroperatieve detectie (en resectie).
- Preoperatief chemotherapie gedurende drie maanden heeft ook het voordeel dat het iets leert over 'het karakter of biologie' van de tumor en de metastasen: prognostische waarde.

- Zo locally advanced rectumcarcinoma ($\geq T3$ of N+): eerst 3 maanden Folfox en lokale therapie (afhankelijk van stadium: mogelijk chemoradiotherapie met Oxaliplatin of korte kuur radiotherapie), waarna resectie van primaire tumor en metastasen synchroon of in twee tijden. Postoperatief nog 3 maanden (6 kuren) Folfox.
- Bij vroegtijdig rectumcarcinoma ($< T3N0$): resectie van de primaire tumor en de metastasen synchroon of in twee tijden, gevolgd door 6 maanden Folfox postoperatief en eventueel nog lokale therapie afhankelijk van postoperatieve stadium (vb. CRM+).

B. Potentieel/borderline Reseceerbare levermetastasen (ESMO groep 1)

- upfront chirurgische resectie niet aangewezen gezien grotere kans op $R \geq 1$ resectie.
- stap 1: inductie chemotherapie: voor initieel borderline reseceerbare metastastische ziekte, wordt meest actieve inductie therapie gekozen. De voorkeur gaat uit naar combinatietherapie met toevoegen van biologicals.
 - 3 maanden inductie chemotherapie type Folfox
 - Zo Kras (Nras) wild type: Folfox+EGFR inhibitor
 - Zo Kras (Nras) mutatie of sterke twijfel naar reseceerbaarheid: Folfox (of Folfiri) + angiogene remmer (voordeel: zo blijvend inoperabel, geen verlies van eerste lijns therapie rekeing houdend met de terugbetalingscriteria).
- deel 2: herevaluatie met beeldvorming:
 - zo reseceerbaar worden van de metastasen: resectie van de primaire tumor en van de metastasen, synchroon of in twee tijden
 - zo blijvend borderline reseceerbaar maar met partieel (nog onvoldoende) respons: verderzetten van de huidige chemotherapie gedurende nogmaals drie maanden. Nadien herevaluatie
 - zo inoperabele metastasen: verderzetten van de huidige therapie of wijziging van de chemo afhankelijk van respons
 - zo progressieve ziekte onder inductie therapie (volumetoename van de bestaande metastasen of ontstaan van nieuwe): vermoedelijk 'aggressievere biologie' van de tumor, meestal slechtere outcome zelfs na resectie: eerder geen heilkunde te doen, wijziging chemotherapie.

C. Ireseceerbare/inoperabele levermetastasen (ESMO groep 2-3)

- Palliatieve chemotherapie: zie verder
- lokale therapie (vb korte kuur radiotherapie of heilkunde) kan overwogen worden zo lokale tumorcontrole noodzakelijk is (vb omv symptomen: bloeding, obstructie, tenesemen)
- Indien levermetastasen zonder (of verwaarloosbare) extra-hepatische ziekte: behandeling met SIRS therapie kan overwogen worden.

D. Reseceerbare longmetastasen

De prognose van patiënten met beperkte longmetastasen is vergelijkbaar met deze van levermetastasen.

Geen prospectieve data naar peri-operatieve chemotherapie, doch behandeling zoals bij limited levermetastasen.

Resectie kan overwogen worden indien er 1-3 letsels aanwezig zijn, zeker indien perifeer gelegen.

- Idem als A

- Synchrone resectie in de praktijk meestal onmogelijk, dus:

- colectomie, gevolgd door resectie van de longmetastasen in een 2^{de} tijd 4-6 weken later; nadien combinatiechemotherapie gedurende 3-6 maanden (12 cycli Folfox)

- colectomie, gevolgd door neo-adjuvante combinatiechemo gedurende 3 maanden (6 cycli Folfox); na herstaging gevolgd door resectie van de longmetastasen en postoperatief 3 maanden Folfox.

E. Reseceerbare long- en levermetastasen

Eventueel een combinatie van A en B.

In de praktijk meestal:

- colectomie, gevolgd door neo-adjuvante combinatiechemo gedurende 3 maanden (6 cycli Folfox); herstaging, gevolgd door resectie/ablatie van levermetastasen; gevolgd 4 tot 6 weken later door resectie van longmetastasen.

5. COLON tumoren met (potentieel) reseceerbare long- en/of levermetastasen

A. R0 Reseceerbare levermetastasen (ESMO groep 0)

Mogelijke scenario's

- Zo meerdere levermetastasen: EORTC 40983 studie (minstens 4 levermetastasen): significante toename PFS zo peri-operatief chemo: 3 maanden pre- en postoperatief FOLFOX (telkens 6 kuren)
- Zo solitaire kleine (<2 cm) levermetastase: upfront heelkunde te overwegen

Mogelijke scenario's

- colectomie met synchrone resectie/ablatie van levermetastase(n); gevolgd door combinatiechemotherapie (12 cycli Folfox)
- colectomie, gevolgd door resectie/ablatie van levermetastasen in een 2^{de} tijd 4-6 weken later; nadien combinatiechemotherapie (12 cycli Folfox). Cave: tussentijds opnieuw staging te doen.
- colectomie; gevolgd door neo-adjuvante combinatiechemo gedurende 3 maanden (6 cycli Folfox/Folfiri); na herstaging gevolgd door resectie/ablatie van de levermetastasen

B. Potentieel/borderline Reseceerbare levermetastasen (ESMO groep 1)

Zie hierboven (rectumcarcinoom met borderline levermetastasen)

C. Ireseceerbare levermetastasen (ESMO groep 2-3)

Zie hierboven (rectumcarcinoom met irreseceerbare levermetastasen)

6. Inoperabele metastasen

- behandeling van de primaire tumor:
 - palliatieve resectie wordt uitgevoerd indien de patiënt symptomatisch is (vnl. obstructie, bloeding of invaliderende tenesmen)
 - voor rectumtumoren bestaat ook de mogelijkheid van symptomatische endoscopische therapie (lasering / eventueel stenting) of radiotherapie
- behandeling van de metastasen
 - bestaat uit palliatieve systemische chemotherapie; in functie van vnl. de performantie status van de patiënt (bij PS 0-2 kan therapie worden overwogen / vanaf PS 3 best supportieve care) en co-morbiditeit.

Keuze tussen verschillende schema's in functie van

- algemene toestand van de patient
- mogelijke nevenwerkingen / contraïndicaties
- co-morbiditeit
- doel van de chemo: cfr ESMO guidelines groep 2&3:
 - groep 2: 'Intermediair intensieve therapie': agressieve aanpak omwille van tumorburden, snel progressieve ziekte, symptomen, jonge leeftijd
 - groep 3: 'niet intensieve/sequentiële therapie': maximale afname van de metastasen is hier niet het primaire doel. Ziektestabilisatie.
- terugbetalingscriteria (vooral van toepassing op biologicals)

Groot belang van MOC in deze beslissing (MOC verslag is vereist voor biologicals)

Mogelijkheden :

A. eerstelijns chemotherapie:

- Xeloda monotherapie (perorale chemotherapie, capecitabine)
- Folfiri
- Folfox
- De Gramont
- Combinatie met biologicals :
 - angiogeneseremmer: Avastin (Folfox of Folfiri + Avastin)
 - EGFR blockers : Cetuximab of Vectibix (Folfox of Folfiri + Cetuximab of Vectibix)

Addendum biologicals :

- Avastin :
 - o Voorlopig enkel terugbetaald in 1^{ste} lijn in combinatie met Folfiri, Folfox of Xelox
 - o Na 6w, 12 w en nadien om de 9 weken moet telkens stabiele ziekte worden aangetoond (volgens Recist criteria)
 - o Mogelijke nevenwerkingen : arteriele hypertensie, proteinurie, thrombo-embolische fenomenen, bloedingen, wondhelingsstoornissen en darmperforatie (vooral als primaire tumor nog in situ)
 - o Gecontra-indiceerd bij hersenmetastasen, ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van arteriële thrombo-embolische events.
 - o OPM: liever geen tumor-stenting zo Avastin gestart wordt

- Cetuximab
 - o Terugbetaald indien K Ras wild type (niet bij mutant)
 - o Prognose slecht indien b-raf mutatie ongeacht toevoeging EGF-R blokkers
 - o Bij gemetastaseerd coloncarcinoma steeds analyse vragen voor KRAS / NRAS en enkel een EGF-R blocker toedienen indien bij deze merkers geen mutaties worden aangetoond
 - o In 1^{ste}, 2^{de} of 3^{de} lijn, in combinatie met Irinotecan gebaseerde chemo
 - o Herevaluaties cfr Avastin
 - o Voornaamste nevenwerking : acneiforme huiduitslag (relatie met respons)

- Vectibix
 - o Enkel bij K Ras wild type (cfr. Cetuximab)
 - o in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX
 - o in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidinebevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan).
 - o als monotherapie na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatin- en irinotecan-bevattende chemotherapieregimes.
 - o Herevaluaties cfr. Avastin

Addendum 5FU/fluoropyrimidines :

- Bij cardiale toxiciteit door fluoropyrimidines (coronaire ischemie) en bij bewezen (partiele of volledige) DPD deficientie: raltitrexed (Tomudex) als een alternatief voor 5FU in monotherapie of in combinatie met irinotecan of oxaliplatin.

B. Tweedelijns (en verdere lijnen) chemotherapie:

- De tweedelijns therapie hangt af van de eerstelijns therapie.
- Irinotecan monotherapie, Folfiri of Folfox/Xelox zo progressie na eerstelijns 5FU
- Tweedelijns therapie op basis van oxaliplatin, na progressie onder een irinotecan bevattend schema
- Tweede lijnsschema op basis van irinotecan, na progressie onder oxaliplatin bevattend schema
- Combinatie met biologicals : angio-genese remmers en EGF-R blockers op geleide van mutatie-analyse, contra- indicaties en terugbetalingsvoorwaarden (zie boven).
 - Angiogeneseremmer:

Group	Clinical presentation	Treatment aim	Treatment intensity
0	Clearly R0-resectable liver and/or lung metastases	<ul style="list-style-type: none"> • Cure, decrease risk of relapse 	Nothing or moderate (FOLFOX)
1	Not R0-resectable liver and/or lung metastases only which <ul style="list-style-type: none"> • Might become resectable after response to induction chemotherapy • ±Limited/localized metastases to other sites, e.g. locoregional lymphnodes • Patient is physically able to undergo major surgery (biological age, heart/lung condition) and more intensive chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Maximum tumour shrinkage 	Upfront most active combination regimen
2	Multiple metastases/sites, with <ul style="list-style-type: none"> • Rapid progression and/or • Tumour-related symptoms and/or risk of rapid deterioration • Co-morbidity allows intensive treatment 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinically relevant tumour shrinkage as soon as possible • At least achieve control of progressive disease 	Upfront active combination: at least doublet
3	Multiple metastases/sites, with <ul style="list-style-type: none"> • Never option for resection • and/or no major symptoms or risk of rapid deterioration • and/or severe comorbidity (excluding from later surgery and/or intensive systemic treatment, as for groups 1 + 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Abrogation of further progression • Tumour shrinkage less relevant • Low toxicity most relevant 	Treatment selection according to disease characteristics and patients preference re toxicity and efficacy: <ul style="list-style-type: none"> • "Watchful waiting" (exceptional) • Sequential approach: start with <ul style="list-style-type: none"> • Single agent, or • Doublet with low toxicity • Exceptional triplets

Modified from Schmoll et al. [242, 243].

- Avastin en Aflibercept met chemotherapie in tweede lijn, na avastin en chemo in eerste lijn, heeft een bewezen toename van PFS en OS.
 - Avastin echter voorlopig niet terugbetaald in tweede lijn. Verderzetten van Avastin met wijziging van chemotherapie in tweede lijn kan, zo progressie onder 5FU-Avastin na stopzetten van Oxaliplatin (vb omwille van PNP)
 - Aflibercept (Zaltrap) in combinatie met Folfiri, na progressie en initieel goed respons op Avastin: nog geen terugbetaling. Compassionate use (stalen)
- EGFR blockers:
- Cetuximab of Vectibix (Folfox of Folfiri + Cetuximab of Vectibix): zie boven
 - Nut van verderzetten van EGFR inhibitor uit eerstelijns na progressie en met wijziging van de chemotherapie, blijft onduidelijk

- verdere lijnen:

- Regorafenib (derde-vierde/laatste lijns therapie): VEGFR2-TIE2 tyrosine kinase inhibitor. Nog niet terugbetaald, compassionate use. Superieur aan BSC.
- Mitomycine + 5FU (benefit slechts bij zeer klein aantal patienten)
- studieverband: BIBF 1120, Insuline growth factor inhibitor ea

FOLLOW UP

De meeste recidieven treden op binnen de 5 jaar na de behandeling van een colorectaal carcinoom. De meest intensieve surveillance wordt dan ook aanbevolen gedurende de eerste 3 jaren na de behandeling.

- Anamnese, klinisch onderzoek en CEA bepaling:
 - jaar 1 tot 3: om de 3 maanden
 - jaar 4 en 5: om de 6 maanden
 - jaar 6 en 7: om het jaar
- Echografie van de bovenbuik afwisselend met CT abdomen (bovenbuik):
Bij rectumca: ook RX (of CT) thorax om de 6 maanden gedurende 7 jaar
- Coloscopie
 - 3 maanden postoperatief zo niet gebeurd of onmogelijk preoperatief
 - altijd 1 jaar postoperatief
 - nadien om de 3 jaar zo geen poliepen.
Zo wel poliepen om het jaar tot poliepvrij.

	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Colonoscopy				x								x				
High risk Abdominal/chest CT scan		(x)		x		(x)		x		(x)		x				

SIRS THERAPIE

Bij *SIRT* wordt gebruik gemaakt van inwendige bestraling van het tumorweefsel in de lever. Deze techniek zorgt er specifiek voor dat zeer selectief hoge dosissen bestraling kunnen toegediend worden aan de tumorcellen. De twee voornaamste huidige indicaties zijn: het hepatocellulair carcinoom en het levergemetastaseerd colorectaal carcinoom.

De behandeling wordt in twee stappen uitgevoerd :

- 1) vooronderzoek dmv diagnostische angiografie
- 2) toediening van de radioactieve microsferen, SIR-Spheres.

Stap 1: Vooronderzoek: diagnostische angiografie

Voor injectie van de radio-actieve microsferen, wordt eerst een angiografie uitgevoerd. Het is van groot belang dat het radioactief product enkel terecht komt in de bloedtoevoer van de levermetastasen.. Bij deze angiografie wordt dan ook de circulatie van de lever geïsoleerd door embolisatie van collateralen tussen de lever en andere organen . Ook controleert men zo of de 'lung-shunting' binnen de norm is.

Na deze embolisatie gebeurt een specifieke scan (MAA-scan) om te controleren of er geen shunt (meer) is naar longen, maag of darmen. Nu kan ook de te injecteren dosis berekend en gepland worden. Meestal worden rechter en linker leverlob in 2 tijden behandeld om toxiciteit te voorkomen. De behandeling kan ook herhaald worden.

Stap 2: toediening van radioactieve microsferen, de Yttrium-90 behandeling

Binnen twee weken na de diagnostische angiografie vindt de eigenlijke behandeling plaats door intra-arteriële toediening van **SIR-Spheres®**, radioactieve yttrium-90 microsferen. Hiertoe wordt via een catheter in de leverslagader (opgeschoven via de lies) selectief de bevloeiing van de tumor opgezocht om ter plaatse de microsferen te injecteren.

SIR-spheres® zijn zeer kleine bolvormige partikels geladen met yttrium-90, een radio-isotoop. Door hun aangepaste diameter van ongeveer 32 micron, zijn deze micropartikels in staat om door te dringen tot in de microcirculatie van de tumor en daar te emboliseren. Door het yttrium-90 worden de tumorcellen direct met hoge dosissen bestraald en vernietigd, zonder het omliggende gezonde weefsel al te veel te beschadigen.

In tegenstelling tot klassieke radiotherapie met een uitwendige straal, worden de levertumoren bij SIRT selectief "van binnenuit" bestraald. Hierdoor kunnen sterkere doses straling rechtstreeks en gedurende langere tijd aan de kankercellen toegediend worden.

De patiënt blijft één nacht in het ziekenhuis ter observatie. De radioactieve straling blijft beperkt tot de lever en er is geen meetbare activiteit buiten het lichaam. De patiënt wordt dan ook opgenomen op een normale verpleegafdeling en kan gewoon bezoek ontvangen.

Indicaties

- Goede algemene toestand: Karnofski > 60% en levensverwachting > 12 weken
- HCC of colorectale levermetastasen zonder (of minimale) extrahepatische ziekte
- Al dan niet in combinatie met eerste, tweede of derdelijns chemotherapie

Contra-indicaties

- Ascites
- Minimale leverreserve of (dreigend) leverfalen: bilirubine > 2 mg/dl, transaminasen > 5xULN, albumine < 3 mg/dl
- Thrombopenie: bloedplaatjes < 60000 of neutropenie < 1500
- Nierinsufficiëntie: creatinine > 2.5 mg/dl
- Vroegere radiotherapie op de lever
- Vena porta thrombose of stenose
- Capecitabine in de vorige of volgende 2 maanden
- Avastin in de laatste 4 weken
- Te grote shuntfractie: berekende shunt naar longen van 30Gy of meer of niet-emboliseerbare shunts naar de GI-tractus

Potentiële bijwerkingen en complicaties

- In 50% koorts gedurende gemiddeld 1week
- In 50% pijn gedurende 1-2 dagen
- In 40% nausea gedurende 1-2 dagen
- In 30% gestoorde leverset (enkele weken)
- Radiatie-gastritis/duodenitis en ulcera slechts in <5% als vooraf een degelijke occlusie van de shunts wordt uitgevoerd en PPI's preventief worden toegediend
- Radiatie-pancreatitis door shunting: conservatief beleid
- Radiatie-pneumonitis door overdreven shunting: aproductieve hoest +/- infiltraten gedurende dagen-weken
- RT-APRA 30 – 50% gesteriliseerd

BIJWERKINGEN

- vermoeidheid (40 %)
- abdominale pijn (20 %)
- misselijkheid (40%).
- Transiënte leverfunctiestoornissen (20-40%)
- koorts (50%)

Deze verschijnselen zijn tijdelijk van aard en medicamenteus goed te onderdrukken.

Laattijdige bijwerkingen/complicaties komen minder frequent voor:

Radiatie gastritis of duodenitis (gastroduodenale ulceraties) komt voor in 5-10%, met slechts 1-2% graad 3-4. Radiatiepancreatitis in minder dan 1%, alsook radiatiecholecystitis en radiatie-geïnduceerd leverfalen. Radiatiepneumonitis is in therapie ook mogelijk, doch niet meer beschreven sinds strenge long-shunt criteria.

Goedgekeurd MCO ZOL-MZNL-ZMK 26-11-2013